

Modulation der Stereoselektivität einer DNA-katalysierten Michael-Addition durch kovalente Modifizierung

Surjendu Dey und Andres Jäschke*

Abstract: G-Quadruplex-DNA fand – im Komplex mit Cu^{II}-Ionen – bereits Anwendung als Katalysator in asymmetrischen Reaktionen. Die größtenteils unspezifische nichtkovalente Wechselwirkung erschwert jedoch das Verständnis der strukturellen Grundlage der Katalyse. Mit dem Ziel, die Bildung katalytisch aktiver Spezies präziser kontrollieren zu können, beschreiben wir hier die Synthese von DNA-Quadruplexen, die ortsspezifisch mit Linker-bpy-Cu^{II}-Komplexen derivatisiert wurden, sowie ihre Anwendung in asymmetrischen wässrigen Michael-Additionen. Die modifizierten Quadruplexe zeichnen sich durch eine hohe Reaktionsbeschleunigung und Stereoselektivität aus, wobei unterschiedliche Faktoren das katalytische Verhalten beeinflussen. Dazu zählen unter anderem die Position der Modifizierung, die Topologie der Quadruplexe, die Art des Liganden und die Länge des Linkers zwischen Ligand und DNA. Erstaunlicherweise führte das Versetzen des gleichen Liganden um lediglich zwei Nukleotide zu einer Umkehr der Stereochemie der Reaktion. Während Quadruplexe, die an Position 10 modifiziert wurden, vorzugsweise das (–)-Enantiomer mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 92 % bildeten, lieferte die an Position 12 derivatisierte DNA bevorzugt das (+)-Enantiomer mit bis zu 75 % ee. Diese entgegengesetzte Stereopräferenz wurde auch bei strukturell unterschiedlichen Michael-Akzeptoren beobachtet. Unsere Arbeit zeigt einen neuen und einfachen Weg auf, die Stereoselektivität in der DNA-basierten asymmetrischen Katalyse zu modulieren.

Die DNA-basierte Hybridkatalyse gewinnt mehr und mehr an Bedeutung in der asymmetrischen homogenen Katalyse im wässrigen Medium.^[1] In diesem katalytischen Konzept überträgt doppelsträngige (ds)-DNA die Chiralität ihrer charakteristischen helikalen Struktur auf das Produkt einer katalysierten Reaktion. Verschiedene Reaktionen konnten so enantioselektiv katalysiert werden, beispielsweise Diels-Alder-Reaktionen,^[2] Friedel-Crafts-Reaktionen,^[3] Michael-Additionen,^[4] Fluorierungen^[5] und Hydratisierungen.^[6] Neben der wohlbekannten Doppelhelixstruktur kann DNA auch in vielen anderen Formen vorliegen, wie Triplex-, Haarnadel-, G-Quadruplex- und i-Motiv-Strukturen.^[7] G-Quadruplex-Strukturen sind topologisch komplexer als ds-

DNA und bieten eine größere strukturelle Vielfalt,^[8] was sie zu einer vielversprechenden Plattform für die DNA-basierte Hybridkatalyse macht. Zwei gut charakterisierte G-Quadruplex-bildende Sequenzen, der humane telomere G-Quadruplex (h-Tel) und der c-kit-Promotor (c-kit), wurden bereits für asymmetrische Diels-Alder- und Friedel-Crafts-Reaktionen in Gegenwart von Cu^{II}-Ionen eingesetzt,^[9] wobei h-Tel höhere Umsatz und Enantioselektivität bewirkte. Da in diesen Studien Cu^{II} jedoch in unspezifischer, sehr wahrscheinlich rein elektrostatischer Weise an die G-Quadruplex-Strukturen gebunden war, ist es unmöglich, die katalytisch active Cu^{II}-Spezies und die Substratbindungstasche in der G-Quadruplex-Struktur zu lokalisieren. Daher können im Moment die Faktoren, die die Aktivität und Selektivität dieser Katalysatoren bestimmen, weder verstanden noch vorhergesagt werden.

Im Zusammenhang mit ds-DNA gibt es einige wenige Beispiele für die kovalente Anbindung von Liganden für Übergangsmetalle an DNA, die eine wesentlich kontrolliertere Platzierung eines Metallzentrums erlauben und die Voraussetzungen für systematische Struktur-Funktions-Untersuchungen schaffen.^[10] Dagegen wurde lediglich ein einziger Bericht veröffentlicht, in dem ein kovalent modifizierter G-Quadruplex-Katalysator (modifiziert mit Prolin) für eine Aldol-Reaktion eingesetzt wurde, auch wenn keine Stereoselektivität beobachtet wurde.^[11] Nach unserem besten Wissen gibt es keine Publikationen über kovalent modifizierte G-Quadruplex-Strukturen mit metallbindenden Liganden und deren Anwendung in asymmetrischen Michael-Additionen.

Wir vermuteten, dass Reaktionsbeschleunigung und Stereoselektivität durch mehrere Faktoren beeinflusst werden, wie die Topologie des Quadruplexes, die Position, an der der Metall-chelatisierende Ligand angebracht ist, die Art des Liganden sowie die Länge und Struktur des Linkers, der DNA und Ligand verbindet. Hier berichten wir über die erste systematische Untersuchung dieser Parameter im Zusammenhang mit asymmetrischen Michael-Additionen, die durch c-kit-Quadruplexe katalysiert werden.

Die räumliche Struktur der Wildtyp(wt)-Sequenz von c-kit (5-AGGGAGGGCGCTGGGAGGG-3') wurde durch Röntgenstrukturanalyse^[13] und NMR-Spektroskopie untersucht.^[14] Demnach bildet c-kit eine einzigartige parallele G-Quadruplex-Struktur, wie in Abbildung 1a dargestellt. Für unsere systematischen Studien erwogen wir, den Liganden auf zwei verschiedene Arten anzubringen. Im einen Fall sollte die Anbindung des Liganden die ordnungsgemäße Ausbildung der G-Quadruplex-Stapel nicht beeinflussen, während im anderen Fall eine Änderung erwünscht war. Für den ersten Fall wählten wir Position 12, welche sich in einer apikalen

[*] M. Sc. S. Dey, Prof. Dr. A. Jäschke
Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie
Universität Heidelberg
69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: jaeschke@uni-hd.de
Homepage: <http://www.jaeschke.uni-hd.de>

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201503838> zu finden.

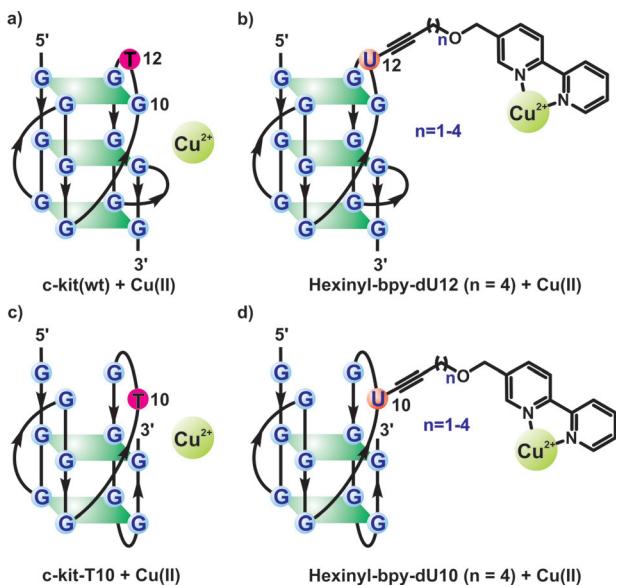


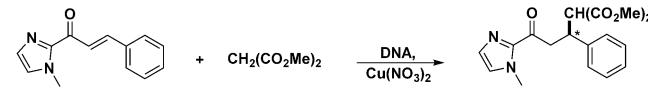
Abbildung 1. G-Quadruplex-Faltung von verschiedenen DNA-Sequenzen in der Gegenwart von Cu^{II} . a) Beobachtete Faltung von c-kit-(wt).^[13,14] b) Hypothetische Faltung und Metallbindung von dU12-modifizierter DNA. c) Hypothetische Faltung von c-kit-T10 DNA. d) Hypothetische Faltung und Metallbindung von dU10-modifizierter DNA.

Verbindungssequenz befindet, da kristallographische Untersuchungen keinen Einfluss sperriger Substituenten auf die Faltungsstruktur zeigten.^[13] Position 10 hingegen wurde als wichtig für die einheitliche „all-parallel“ Faltungsstruktur des c-kit-Quadruplex identifiziert, und NMR-Spektren legten nahe, dass eine G10T-Mutante eine alternative Struktur bevorzugt.^[14] Die exakte(n) Raumstruktur(en) dieser mutierten Quadruplexe c-kit-T10 sind jedoch unbekannt; eine hypothetische Struktur ist in Abbildung 1c dargestellt.

Folglich ersetzten wir an den Positionen 10 und 12 das jeweilige natürliche Nukleotid durch ein Desoxyuridinderivat, das an der C5-Position mit einem Bipyridin-Rest kovalent modifiziert wurde, welcher über Linker verschiedener Länge verbunden ist (Abbildung 1b und d). Modifizierte Nukleoside wurden durch Sonogashira-Kupplung von 5'-DMT-5-Iod-2'-desoxyuridin und Bipyridin-Alkinen mit unterschiedlichen Linkerlängen hergestellt (für weitere Details siehe Hintergrundinformationen). Diese vier modifizierten Nukleoside wurden durch Standardmethoden geschützt und in Phosphoramidite umgewandelt. Die dU12- und dU10-modifizierten DNA-Sequenzen wurden durch automatisierte Festphasensynthese hergestellt (siehe Hintergrundinformationen) und nach Aufreinigung und analytischer Charakterisierung gemeinsam mit Cu^{II} als Katalysatoren in asymmetrischen Michael-Additionen des Standardakzeptors **1a** mit dem Nukleophil Dimethylmalonat (DMM; **2**) getestet.

Während die Pufferkontrollen (Tabelle 1, Einträge 1 und 2) und die unmodifizierte c-kit(wt)-Sequenz (Tabelle 1, Nr. 3 und 4) vernachlässigbare Aktivität und Stereoinduktion in Abwesenheit oder Gegenwart von Cu^{II} zeigten, führten die vier unterschiedlichen dU12-modifizierten G-Quadruplexe zu einer nahezu quantitativen Umsetzung (92–95 %) mit 10 Mol-% Katalysator (Tabelle 1, Nr. 5–8). Diese Ergebnisse

Tabelle 1: Durch dU12-modifizierte c-kit-DNA katalysierte Michael-Addition.^[a]



Nr.	DNA	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (Mol-%)	n	Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b,c]
1	–	–	–	< 1	0
2	–	10	–	8	0
3	c-kit(wt)	–	–	< 5	< –5
4	c-kit(wt)	10	–	6	–9
5	Propargyl-bpy-dU12	10	1	94	+31
6	Butinyl-bpy-dU12	10	2	92	+40
7	Pentinyl-bpy-dU12	10	3	94	+43
8	Hexinyl-bpy-dU12	10	4	95	+52
9	Hexinyl-bpy-dUrd	10	4	22	0

[a] Detaillierte Reaktionsbedingungen sind im Experimentellen Teil zu finden. Alle Experimente wurden in dreifacher Ausführung durchgeführt.

[b] Sowohl der Umsatz als auch der ee wurden mittels chiraler HPLC bestimmt; die Ergebnisse sind innerhalb von $\pm 5\%$ reproduzierbar.

[c] + und – beziehen sich jeweils auf das Isomer mit niedriger und hoher Retentionszeit auf der chiralen HPLC-Säule.

zeigen, dass an bpy koordiniertes Cu^{II} , das kovalent an die G-Quadruplex-DNA gebunden ist, ein besserer Katalysator ist als Cu-Ionen, die lediglich unspezifisch an die Quadruplex-DNA gebunden sind.

Die Stereoselektivität stieg fast linear mit der Linkerlänge von 31 % ee für den Propargyl- bis zu 52 % ee für den Hexinyl-Linker an. In allen Fällen wurde das (+)-Enantiomer im Überschuss erhalten. Um sicherzustellen, dass die Stereoselektivität durch die räumliche Struktur des DNA-Gerüsts und nicht durch die Chiralität des modifizierten Nukleosids hervorgerufen wird, wurde die Reaktion in Gegenwart von unterschiedlichen Linker-bpy-modifizierten Desoxyuridin-Nukleosiden mit oder ohne Zugabe von unmodifizierter Quadruplex-DNA durchgeführt (Tabelle 1, Nr. 9, und Tabelle S1 in der Hintergrundinformationen), wobei deutlich niedrigere ee-Werte (das (–)-Enantiomer wurde immer bevorzugt) und Umsätze beobachtet wurden. Diese Ergebnisse belegen, dass die Ligand-modifizierten Quadruplexe sowohl die Reaktionsbeschleunigung als auch die Stereoselektivität hervorrufen.

Als nächstes untersuchten wir die dU10-modifizierten G-Quadruplexe, die wahrscheinlich anders gefaltet sind. Erneut wurden nahezu vollständige Umsetzungen und eine Zunahme der Stereoselektivität mit der Linkerlänge beobachtet (Tabelle 2, Nr. 3–6), wobei praktisch nützliche 92 % ee für Hexinyl-bpy-dU10 erreicht wurden. Wie bereits bei c-kit(wt) wurde eine vernachlässigbare Aktivität der c-kit-T10-Sequenz ohne Liganden gemessen. (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Überraschenderweise wurde für alle dU10-modifizierten Quadruplexe im Gegensatz zur dU12-modifizierten Sequenz das (–)-Enantiomer im Überschuss erhalten (Tabelle 2 vs. Tabelle 1).

Folglich führte ein mit einem Hexinyl-bpy-Liganden in Position 12 derivatisierter c-kit-Quadruplex zu 95 % Umsatz und 52 % Überschuss des (+)-Enantiomers, während der

Tabelle 2: Durch dU10-modifizierte c-kit-DNA katalysierte Michael-Addition von **1a** mit **2**.^[a]

Nr.	DNA	Cu(NO ₃) ₂ (Mol-%)	n	Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b,c]
1	c-kit-T10	–	–	< 5	< –5
2	c-kit-T10	10	–	8	–11
3	Propargyl-bpy-dU10	10	1	92	–32
4	Butinyl-bpy-dU10	10	2	92	–57
5	Pentinyl-bpy-dU10	10	3	91	–69
6	Hexinyl-bpy-dU10	10	4	95	–92

[a], [b], [c] Siehe Fußnoten zu Tabelle 1.

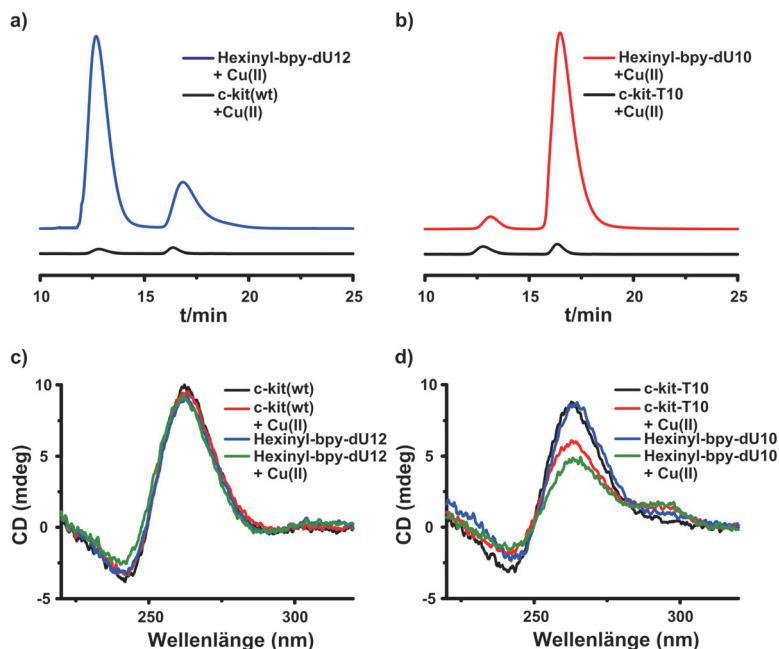


Abbildung 2. Beziehung zwischen Quadruplex-Struktur und Stereoselektivität in der Michael-Addition. a) Trennung der Enantiomere von Produkt **3a** für die durch c-kit(wt) und Hexinyl-bpy-dU12 katalysierte Michael-Addition. b) Dasselbe für c-kit-T10 und Hexinyl-bpy-dU10. c) CD-Spektren von c-kit(wt) und Hexinyl-bpy-dU12 in der Abwesenheit und Gegenwart von Cu^{II}. d) Dasselbe für c-kit-T10 und Hexinyl-bpy-dU10.

Katalysator mit demselben Liganden in Position 10 ebenfalls 95 % Umsatz, aber 95 % Überschuss des (–)-Enantiomers lieferte. Dieses Resultat war unvorhersehbar und nicht leicht zu verstehen (siehe Abbildung 2a,b). Um einen ersten strukturellen Einblick in die molekulare Grundlage dieses Phänomens zu erhalten, wurden CD-Spektren aufgenommen. Abbildung 2c zeigt die CD-Spektren von c-kit(wt) und Hexinyl-bpy-dU12-Sequenzen in Abwesenheit und Gegenwart von Cu^{II}. Diese Spektren sind nahezu identisch und zeigen die typischen Eigenschaften eines parallelen Quadruplex: ein Minimum bei ca. 240 nm und ein Maximum bei ca. 260 nm. Dies lässt vermuten, dass weder das Anfügen des Linker-gebundenen bpy-Liganden noch die Bindung des Kupfers die Faltung verändern. Die CD-Spektren der anderen dU12-modifizierten Sequenzen weisen alle die gleichen Merkmale auf, was auf die gleiche Faltungstopologie hindeutet (Abbildung S9). Für c-kit-T10 (Abbildung 2d) zeigt das Spektrum in Abwesenheit von Cu^{II} ebenfalls die Eigen-

schaften eines parallelen Quadruplexes. Die Zugabe von Kupferionen führt jedoch zur Abschwächung der Absorption sowohl bei 240 als auch bei 260 nm und zum Auftreten einer kleinen Schulter bei etwa 290 nm. Diese Merkmale wurden häufig in Hybridstrukturen mit gemischten Parallel-/Anti-parallel-Strängen beobachtet.^[15,16] Die Hexinyl-bpy-dU10-Sequenz zeigt eine kleine Schulter bei 290 nm, welche nach Zugabe von Cu^{II} stärker hervortritt. Erneut führten die anderen dU10-modifizierten Sequenzen zu sehr ähnlichen CD-Spektren (Abbildung S10). Auch wenn nicht der gleiche Informationsgehalt wie mit einer hochauflösenden Struktur zu erreichen ist, stützen die CD-Spektren unsere Vermutung, dass sich dU10- und dU12-modifizierte c-kit-Quadruplexe in Gegenwart von Cu^{II} zu unterschiedlichen, katalytisch aktiven Strukturen falten, die zu den verschiedenen Produktenantionen führen.

Um die G-Quadruplex-katalysierten Michael-Reaktionen weiter zu untersuchen, haben wir für die zwei vielversprechendsten Fälle, nämlich die Hexinyl-bpy-modifizierten dU10- und dU12-Katalysatoren, Umsatz und Stereoselektivität bei abnehmender Katalysatorkonzentration verglichen (Tabelle 3). Überraschenderweise erwies sich der dU10-Katalysator, bei dem die übliche Quadruplex-Faltung gestört wurde, als der bessere Katalysator: Auch bei 1 Mol-% Katalysator wurden 83 % Umsatz gemessen, entsprechend einer Umsatzfrequenz von 1.2 h⁻¹. Der dU12-Katalysator ergab unter diesen Bedingungen 46 % Umsatz, d.h., 0.6 h⁻¹. In beiden Fällen wurde die Enantioselektivität durch die Katalysatorkonzentration nicht beeinflusst.

Inspiriert durch diese ersten Ergebnisse wählten wir Hexinyl-bpy-dU12 und Hexinyl-bpy-dU10 in Kombination mit Cu^{II} als Katalysator, um die Michael-Addition durch die Wahl unterschiedlicher Akzeptorsubstrate **1a–g** genauer zu untersuchen (Tabelle 4). In allen Fällen beobachteten wir eine Präferenz für die Bildung der (+)-Produktenantionen (**3a–g**), wenn Hexinyl-bpy-dU12 als Katalysator verwendet wurde, und eine Präferenz für die (–)-Enantiomere bei Hexinyl-bpy-dU10 (siehe Abbildungen S2–S8).

Tabelle 3: Abhängigkeit der DNA-katalysierten Michael-Addition von **1a** mit **2** von der Katalysatorladung.^[a]

Nr.	DNA ^[d]	Cu(NO ₃) ₂ (Mol-%)	Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b,c]
1	Hexinyl-bpy-dU12	10	95	+52
2	Hexinyl-bpy-dU12	5	81	+52
3	Hexinyl-bpy-dU12	2.5	72	+52
4	Hexinyl-bpy-dU12	1	46	+52
5	Hexinyl-bpy-dU10	10	95	–92
6	Hexinyl-bpy-dU10	5	95	–92
7	Hexinyl-bpy-dU10	2.5	94	–92
8	Hexinyl-bpy-dU10	1	83	–92

[a], [b], [c] Siehe Fußnoten für Tabelle 1. [d] DNA-Konzentration wurde proportional zu Cu(NO₃)₂ verändert.

Tabelle 4: Untersuchung verschiedener Substrate für die Michael-Addition.^[a]

Nr.	Substrat, R	Hexinyl-bpy-dU12 Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b,c]	Hexinyl-bpy-dU10 Umsatz [%] ^[b]	ee [%] ^[b,c]
1	H (1a)	95	+52	95	-92
2	p-Me (1b)	92	+55	90	-85
3	p-OMe (1c)	96	+42	97	-71
4	p-Br (1d)	65	+62	75	-83
5	o-OMe (1e)	96	+51	92	-61
6	o-CF ₃ (1f)	13	+46	10	-45
7	o-Br (1g)	99	+75	98	-66

[a], [b], [c] Siehe Fußnoten für Tabelle 1.

Folglich bevorzugen beide Katalysatoren die stereoselektive Bindungsknüpfung auf einer bestimmten Seite des Moleküls, die sie auch gegenüber verschiedenen Substraten beibehalten. Mit Ausnahme von Substrat **1f** (welches durch die stark elektronenziehende CF₃-Gruppe ein schlechter Akzeptor ist), zeigten alle anderen Substrate guten bis hervorragenden Umsatz, sowohl in Gegenwart von Hexinyl-bpy-dU12 als auch von Hexinyl-bpy-dU10. Im Hinblick auf die Enantioselektivität erwies sich Substrat **1g** als optimal für Hexinyl-bpy-dU12, während **1a** für Hexinyl-bpy-dU10 am besten geeignet war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass G-Quadruplex-DNA, die kovalent mit Linker-bpy-Cu^{II}-Komplexen modifiziert ist, ein effizienter Katalysator für asymmetrische Michael-Additionen im wässrigen Medium ist. Die Quadruplex-Topologie, der Ligand und seine Anknüpfungsposition sowie die Länge des Linkers, der DNA und Ligand verbindet, sind für die Katalyse von Bedeutung. Die Beobachtung, dass längere Linker zu höheren ee-Werten führen, entspricht nicht den Erwartungen. Dieses Ergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, dass für eine stereoselektive Katalyse eine optimale Orientierung des bpy-Liganden relativ zum G-Quadruplex, beispielsweise durch π-Stacking, erforderlich ist, die mit längeren Linkern besser erreicht wird. Interessanterweise kann die Stereoselektivität der Reaktion durch Wahl unterschiedlicher Anknüpfungspositionen an die DNA einfach beeinflusst werden kann. Durch Versetzen des gleichen Linker-modifizierten bpy-Liganden um zwei Nukleotide wurde das stereochemische Ergebnis der Reaktion komplett verändert: Während Quadruplexe mit einer Modifikation an Position 10 vorzugsweise das (-)-Enantiomer mit hohem ee bildeten, bevorzugten Quadruplexe mit derselben Modifikation an Position 12 das (+)-Enantiomer. Für jeden dieser Katalysatoren blieb die Stereopräferenz erhalten, wenn unterschiedlich substituierte Michael-Akzeptoren verwendet wurden. Dieses erste Beispiel einer kovalent mit einem Metallkomplex modifizierten Quadruplex-DNA und die beschriebene Abhängigkeit der katalytischen Effizienz von strukturellen Variationen erweitert die Anwendungsmöglichkeiten der DNA-basierten Hybridekatalyse.

Experimentelles

Standardisierte Vorschrift für die Michael-Addition: Eine wässrige Stammlösung mit 40 nmol Oligonukleotid wurde zunächst lyophilisiert. Danach wurde die lyophilisierte DNA in 297 μL einer Lösung von 3-(N-Morpholino)propansulfinsäure(MOPS)-Puffer (20 mM, pH 7) und KCl (100 mM) gelöst und anschließend 3 μL Cu(NO₃)₂-Lösung (10 mM) hinzugefügt. Die Endkonzentration an DNA und Cu^{II} betrug 133 μM bzw. 100 μM. Die Lösung wurde 5 min auf 90 °C erhitzt, langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und vor Gebrauch über Nacht bei 5 °C aufbewahrt. Zu dieser Katalysatorlösung wurden 3 μL einer frisch hergestellten Stammlösung des Michael-Akzeptors (100 mM) in Acetonitril gegeben, gefolgt von der Zugabe von 3.42 μL Dimethylmalonat. Die Reaktionsmischung wurde 3 Tage bei 5 °C gerührt und anschließend mit Et₂O extrahiert (3 × 500 μL). Nach Trocknung der Reaktionsmischung mit wasserfreiem Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel entfernt, um das Rohprodukt zu erhalten. Letzteres wurde direkt mittels chiraler HPLC analysiert, um den Umsatz und den Enantiomerenüberschuss zu bestimmen.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, SFB 623 „Molekulare Katalysatoren“, gefördert. Wir danken Dr. R. Wombacher und Dr. M. Sunbul für ihre Kommentare zum Manuscript, S. Suhm für die technische Unterstützung, C. Rühl für die Übersetzung und Dr. M. Gärtner für seine Anmerkungen zur Übersetzung.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · DNA · G-Quadruplexe · Katalysatoroptimierung · Michael-Addition

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11279–11282
Angew. Chem. **2015**, *127*, 11432–11436

- [1] a) A. J. Boersma, R. P. Megens, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2083–2092; b) S. Park, H. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3870–3878; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3960–3969; c) S. K. Silverman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7180–7201; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7336–7359; d) J. Bos, G. Roelfes, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *18*, 135–143.
- [2] a) G. Roelfes, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3230–3232; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3294–3296; b) G. Roelfes, A. J. Boersma, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2006**, 635–637; c) A. J. Boersma, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3647–3650; d) J. Wang, E. Benedetti, L. Bethge, S. Vonhoff, S. Klussmann, J. J. Vasseur, J. Cossy, M. Smietana, S. Arseniyadis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11546–11549; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11760–11763.
- [3] a) A. J. Boersma, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3346–3348; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3396–3398; b) S. Park, K. Ikehata, R. Watabe, Y. Hidaka, A. Rajendran, H. Sugiyama, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10398–10400.
- [4] a) D. Coquière, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9308–9311; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9468–9471; b) R. P. Megens, G. Roelfes, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6366–6368; c) Y. H. Li, C. H. Wang, G. Q. Jia, S. M. Lu, C. Li, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6585–6590.
- [5] N. Shibata, H. Yasui, S. Nakamura, T. Toru, *Synlett* **2007**, 1153–1157.
- [6] A. J. Boersma, D. Coquière, D. Geerdink, F. Rosati, B. L. Feringa, G. Roelfes, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 991–995.
- [7] a) R. D. Wells, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 1095–1098; b) R. D. Wells, *Trends Biochem. Sci.* **2007**, *32*, 271–278; c) S. C. Raghavan, M. R. Lieber, *Front. Biosci.* **2007**, *12*, 4402–4408; d) A.

- Bacolla, R. D. Wells, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 47411–47414; e) A. Majumdar, D. J. Patel, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 1–11.
- [8] a) Y. Qin, L. H. Hurley, *Biochimie* **2008**, *90*, 1149–1171; b) S. Neidle, S. Balasubramanian, *Quadruplex Nucleic Acids*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2006**; c) S. Burge, G. N. Parkinson, P. Hazel, A. K. Todd, S. Neidle, *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 5402–5415; d) A. N. Lane, J. B. Chaires, R. D. Gray, J. O. Trent, *Nucleic Acids Res.* **2008**, *36*, 5482–5515.
- [9] a) S. Roe, D. J. Ritson, T. Garner, M. Searle, J. E. Moses, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4309–4311; b) C. H. Wang, G. Q. Jia, J. Zhou, Y. H. Li, Y. Liu, S. M. Lu, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9352–9355; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9486–9489; c) C. H. Wang, Y. H. Li, G. Q. Jia, Y. Liu, S. M. Lu, C. Li, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6232–6234; d) C. H. Wang, G. Q. Jia, Y. H. Li, S. F. Zhang, C. Li, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11161–11163; e) M. Wilking, U. Hennecke, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6940–6945; f) Y. H. Li, G. Q. Jia, C. H. Wang, M. P. Cheng, C. Li, *ChemBioChem* **2015**, *16*, 618–624.
- [10] a) P. Fournier, R. Fiammengo, A. Jäschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4426–4429; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4490–4493; b) N. S. Oltra, G. Roelfes, *Chem. Commun.* **2008**, 6039–6041; c) S. Park, L. Zheng, S. Kumakiri, S. Sakashita, H. Otomo, K. Ikehata, H. Sugiyama, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4070–4073; d) L. Gjonaj, G. Roelfes, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1718–1721; e) U. Jakobsen, K. Rohr, S. Vogel, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1419–1422.
- [11] Z. Tang, D. P. Gonçalves, M. Wieland, A. Marx, J. S. Hartig, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1061–1064.
- [12] a) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335; b) D. A. Evans, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9958–9959.
- [13] D. G. Wei, G. N. Parkinson, A. P. Reszka, S. Neidle, *Nucleic Acids Res.* **2012**, *40*, 4691–4700.
- [14] A. T. Phan, V. Kuryavyi, S. Burge, S. Neidle, D. J. Patel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4386–4392.
- [15] E. Y. N. Lam, D. Bernaldi, D. Tannahill, S. Balasubramanian, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1796.
- [16] Alternativ könnten diese spektralen Veränderungen durch eine gemischte Population von parallelen und antiparallelen Quadruplexen erklärt werden. Diese Hypothese ist jedoch schwer mit der hohen und gegensätzlichen Stereoselektivität der Reaktion in Einklang zu bringen.

Eingegangen am 27. April 2015,
veränderte Fassung am 15. Juni 2015
Online veröffentlicht am 29. Juli 2015