

Synthese computergraphik berechneter high-anti-fixierter Pyrimidin-Nucleosid-Analoga mit potentieller virostatischer und antineoplastischer Wirksamkeit

Gerd Folkers^a, Gerlinde Junginger^a, Christa E. Müller^a, Ulrich Schloz^b und Kurt Eger^{a,*}

^aPharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 74 Tübingen

^bRobugen GmbH, Pharmazeutische Fabrik, Alleenstr. 22, 7300 Esslingen/Neckar

Eingegangen am 22. Juli 1988

Ausgehend von den z.T. noch nicht beschriebenen monosubstituierten Ribofuranosylbarbitursäure-Derivaten **4a-e** werden neuartige, an C-5 substituierte 6,2'-Anhydrouridine **5a-e** dargestellt. Durch die aus der 6,2'-Verknüpfung resultierende N₁, C₁-Fixierung des Zuckerrestes an die Nucleobase in der high-anti-Konformation sollten Substanzen mit antiviralen und antineoplastischen Wirkungen zu erhalten sein. In Zellkulturtestsystemen waren die vermuteten Wirkungen jedoch bisher nicht nachweisbar.

Synthesis of computer-modelled high-anti-fixed Pyrimidine-Nucleoside-Analogues with potential virostatic and antineoplastic activities

Novel C-5 substituted 6,2'-anhydrouridines **5a-e** are synthesized from the hitherto unknown monosubstituted ribofuranosylbarbituric acid derivatives **4a-e**. These molecules are high-anti-fixed by a 6,2'-linkage and were assumed to show antiviral and antineoplastic effects. In cell culture test systems, however, none of these biological activities could be detected up to now.

Beim Vergleich der gegen Herpes Simplex Virus- (HSV-) Infektionen eingesetzten Therapeutika, die über den Thymidinkinaseweg wirken, fällt auf, daß gegen Herpes simplex Viren vom Typ 1 (HSV 1) ein breiteres Spektrum zur Verfügung steht als gegen solche vom Typ 2 (HSV 2). Vor allem Arabinofuranosyl-Nucleoside, wie das Arabinofuranosyl-Thymin (Ara-T), zeigen eindeutig bessere Wirksamkeit gegenüber HSV 1. Ursache könnte sein, daß die HSV 1-Thymidinkinase (HSV 1-TK) im Gegensatz zur HSV 2-TK in der Lage ist, diese Substanzen besser zu monophosphorylieren und damit zu bioaktivieren.

Im Falle der HSV-Thymidinkinasen ist diese Selektivität jedoch unerwünscht. Angestrebt wird dagegen, daß Wirkstoffe nur von viralen Kinasen als Substrate akzeptiert werden, nicht aber von Humanenzymen. Ein Beispiel dafür ist das 9-β-D-Arabinofuranosyl-Adenin (Ara-A). Da es von der humanen Adenosinkinase nicht phosphoryliert wird, ist es für gesunde Zellen nicht cytotoxisch, sondern entfaltet erst nach der Bioaktivierung durch virale Mechanismen seine Wirksamkeit. Miles et al.¹⁾ leiteten daraus die Theorie ab, daß die humane Adenosinkinase Nucleoside bevorzugt, in welchen Base und Zuckeranteil zueinander die high-anti-Konformation einnehmen können, die einzunehmen beim Ara-A sterische Wechselwirkungen zwischen der 2'-OH-Gruppe und H-8 verhindern. Dieselbe Behinderung geht beim Ara-T vom H-6 aus.

Daraus ergibt sich die Frage, ob die schwächere Wirksamkeit des Ara-T gegenüber HSV 2 darin begründet ist, daß auch die HSV 2-TK zur Phosphorylierung Substrate bevorzugt, welche die high-anti-Konformation einnehmen können. Die Antwort sollte die Synthese und biologische Prüfung eines in der high-anti-Konformation fixierten Nucleosides geben, dessen Struktur zuvor mit computergraphischen Methoden zu ermitteln war. Das modelling zeigte, daß aus einer 6,2'-O-Verknüpfung mit -87° ein

Torsionswinkel im idealen high-anti-Bereich resultiert. Die ebenso mögliche 6,3'-O-Verknüpfung bildet dagegen mit -93° einen Winkel, der diesen bereits überschreitet. Ein weiteres Argument für die 6,2'-Verknüpfung zeigte das Übereinanderfitten von **5c** und 5-Ethyl-2'-desoxyuridin (EDU, Aedurid[®]), da die 5'-OH-Gruppen als Phosphorylierungsstelle in ihrer Lage in beiden Fällen übereinstimmen (Abb.1).

Die Ebene der Desoxiribose ist im fixierten Molekül um 38° nach oben gekippt. Dadurch erhält die 3'-OH-Gruppe eine andere Position. Wenn ihr auch eine Bedeutung bei der Phosphorylierung durch die HSV-TK als aktivierendem Schritt beigemessen wird, so ist sie dennoch für die antivirale Wirkung nicht unbedingt erforderlich.

Bei unseren Synthesen sollte dem Ethylderivat **5c** besondere Bedeutung zukommen, da seine biologische Aktivität mit dem nicht in seiner Konformation fixierten EDU direkt zu vergleichen ist.

Die vereinzelt beschriebenen Synthesen²⁻⁴⁾ von 6,2'-Anhydroverbindungen erweisen sich allerdings als nicht geeignet, da damit nur an C-5 unsubstituierte Verbindungen darstellbar sind: ausgehend vom 5-Ioduridin erfolgt durch Basenkatalyse der Ringschluß zum 2,2'-Anhydroderivat. Nach milder alkalischer Hydrolyse zum Arabinoderivat führt erneute basenkatalysierte Cyclisierung zum 6,2'-Anhydroderivat. Dabei ist für die im letzten Schritt wahrscheinlich ablaufende nucleophile Addition des 2'-Alkoholatians an die intermediär gebildete Dreifachbindung der Halogensubstituent an C-5 als Abgangsgruppe essentiell.

Unser Syntheseplan sah daher vor, von 5-monosubstituierten Barbitursäuren auszugehen, da sie bevorzugt als vinyloge Carbonsäuren vorliegen⁵⁾ und O-6 im Alkalischen

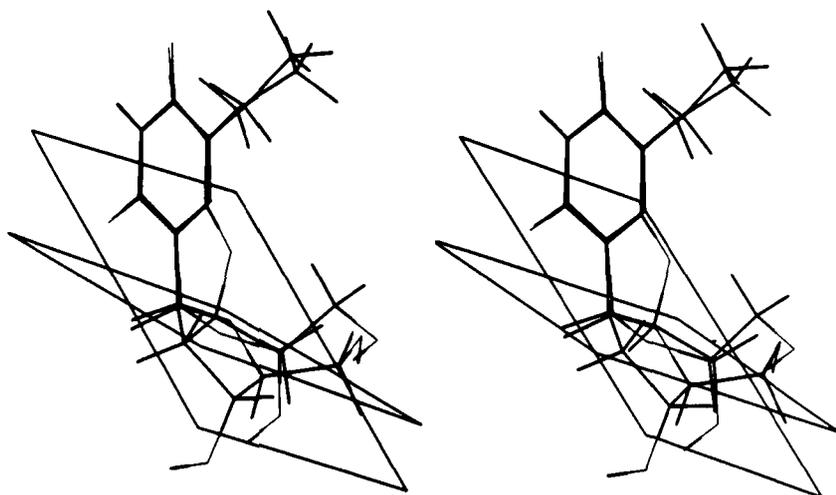


Abb. 1 Stereoabbildung des 5-Ethyl-2'-desoxyuridins (EDU) und des 5-Ethyl-6,2'-O-cyclouridins (5c), wobei beide Pyrimidinringe übereinandergelegt sind. Das Zucker-Puckering im Cyclouridin erweist sich als nicht verändert, jedoch ist die Ebene der Ribose infolge der Fixierung um ca. 38° gedreht.

sowohl nucleophiles als auch basisches Zentrum ist. Entsprechend wurde 5-Ethylbarbitursäure (1c) als Ausgangsverbindung gewählt. Unter denselben Bedingungen, die sonst zu den 2,2'-Anhydroverbindungen führen, sollte hier der Ringschluß direkt von O-6 ausgehen.

Die Synthese ribosidierter Barbitursäure-Derivate ist selten durchgeführt worden, obwohl die Verbindungen von erheblichem biochemischem und pharmazeutischem Interesse sein könnten^{6,7}. Erst 1969 gelang die direkte Ribosidierung der Barbitursäure⁸. Der Grund dürfte in ihrer außerordentlichen Hydrolyseempfindlichkeit liegen⁹. Nach der von Vorbrüggen und Niedballa verbesserten Hilbert-Johnson-Methode¹⁰ zur Darstellung von Uridinen haben wir die Synthese der 5-Ethyl-1-β-D-ribofuranosylbarbitursäure (4c) durchgeführt (Formelschema). Auf die Silylierung der 5-Ethyl-barbitursäure zu 2c folgt die Umsetzung mit 1-Acetyl-2,3,5-tribenzoyl-ribose und Zinntetrachlorid als Katalysator.

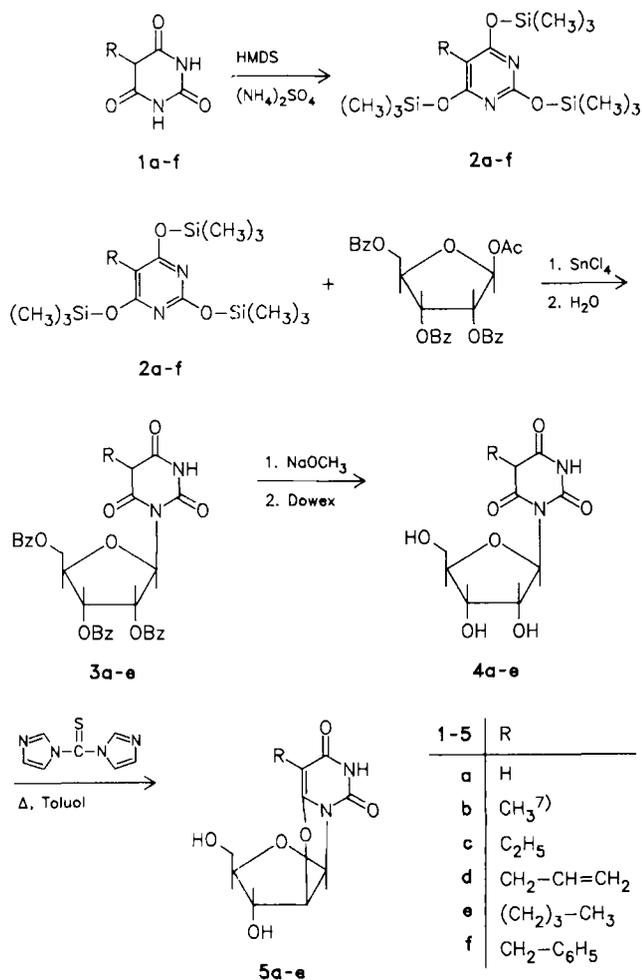
Es zeigt sich, daß bei der Abspaltung der Benzoylschutzgruppen von den Ribosiden sehr vorsichtig verfahren werden muß, um die glycosidische Bindung nicht wieder zu spalten. Sie gelingt schließlich in stark verdünnter Natrium-methylat-Lösung bei Raumtemp.

Die Ribosidierung ist auf unterschiedlich substituierte Barbitursäure-Derivat 1a-e anwendbar. Eine Besonderheit stellt die Umsetzung der 5-Benzylbarbitursäure (1f) mit Ribose dar. Hier resultiert als Hauptprodukt das benzylierte N₁, N₃-Bisribosid. Das gewünschte N1-Ribosid bildet sich nur als Nebenprodukt.

Für die im letzten Schritt geplante Cyclisierung zu den Anhydroderivaten 5a-e erweist sich die Methode von Fox¹¹ als am besten geeignet. 4a-e werden mit Thiocarbonyldiimidazol in siedendem Toluol umgesetzt. Wie erwartet, kommt es ausschließlich zur Bildung der 1-β-D-Arabinofuranosyl-6,2'-anhydrobarbitursäuren 5a-e, wie Vergleiche der spektroskopischen Daten mit den vor kurzem beschriebenen 6,2'-, 6,3'- und 6,5'-Anhydrouridinen zeigen³. Das bereits bekannte 5a ist als sehr stabil gegenüber Säuren und Laugen beschrieben^{2,3}. Die Hydrolyse zu der entspr. Arabinoverbindung ist im Sauren bisher nicht gelungen. Im Alkalischen scheint es ähnlich stabil zu sein. Im Laufe der Zeit kommt es zwar zu einer Abnahme der Konzentration an Anhydroverbindung, ein Hydrolyseprodukt war jedoch nicht nachweisbar².

5c erwies sich ebenfalls als sehr resistent gegenüber Säuren und Laugen. Weder durch Rühren in 2N-NaOH über 2 Wochen, noch durch 24stdg. Rückflußerhitzen in 2N-H₂SO₄ ist es möglich, die Etherbrücke zu spalten.

Wie eingangs erwähnt, soll anhand von 5c überprüft werden, ob die HSV 2-TK die Substanz wegen ihrer fixierten high-anti-Konformation bevorzugt monophosphoryliert. Das Testsystem befindet sich derzeit noch im Aufbau. Im Zellkulturtest zeigte 5c jedoch wie auch die anderen Verbindungen keinerlei antivirale Aktivität gegen HSV 1 oder HSV 2. Lediglich die Butyl derivative 4e und 5e weisen minimale cytotoxische Wirkung auf. 6-Azauridin, das durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen N-6 und der 5'-OH-Gruppe in der high-anti-Konformation



stabilisiert zu sein scheint¹²⁾, zeigt ausgeprägte antineoplastische Wirksamkeit. **5c** mit seiner fixierten high-anti-Konformation weist dagegen keine tumorhemmenden Eigenschaften auf.

Im Agardiffusionstest auf antimikrobielle Aktivität sind alle bisher getesteten Substanzen [**4a-e** und **5a-e**] nur gering wirksam. Untersucht wurde die Wachstumshemmung von *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*. Bei einigen Verbindungen besteht selektive Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*.

Ergebnisse und Diskussion

Mit der vorgestellten Synthese können bisher nicht beschriebene 6,2'-Anhydrouridine dargestellt werden, die an C-5 substituiert sind.

Für das Fehlen der antiviralen Wirksamkeit im Zellkultursystem lassen sich zwei Erklärungen finden: die von Miles et al. erstellte Hypothese¹⁾ ist nicht auf Thymidinkinasen übertragbar. Dies kann erst nach Rekonstruktion der Nucleosidbindungsstelle der HSV 2-TK geprüft werden. Die

zweite Erklärungsmöglichkeit bietet die extreme Hydrolysestabilität der Verbindung: wenn, wie für die 2,2'-Anhydrouridine postuliert, die Arabinofuranose die eigentliche Wirkform darstellen sollte und der Thymidinkinaseweg umgangen wird, verhindert die hohe Stabilität der 6,2'-Sauerstoffbrücke eine weitere enzymatische Umsetzung.

Derzeit sind wir dabei, durch Variationen im Pyrimidinring die Hydrolysestabilität zu verringern, um somit Zugang zu den Arabinobarbitursäuren zu erhalten.

Wir danken dem Bundesminister für Forschung und Technologie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, sowie der Fa. Mack, Illertissen, für die großzügige Bereitstellung der Ribosederivate. Ferner gilt unser Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. H.H. Fiebig, Med. Universitätsklinik, Freiburg, für die Durchführung der Tests auf antineoplastische Wirksamkeit und Herrn Dr. R. Scheer, Universität Tübingen, Pharmazeutisches Institut, Pharmazeutische Technologie, für die Prüfung auf antimikrobielle Aktivität.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht kor.) : Büchi-Schmelzpunktapparat (510), ¹H-NMR-Spektren: Bruker WP-80-Spektrometer (80 MHz), δ-Werte (ppm), TMS int. Standard, Lösungsmittel d₆-DMSO. – Säulenchromatographie: Kieselgel 0.06-0.2 mm Merck. – Die Lösungsmittel mußten zuvor gereinigt und absolutiert werden: 1,2-Dichlorethan wurde 2 h über P₂O₅ zum Rückfluß erhitzt, destilliert und über Molekularsieb 3Å aufbewahrt. Acetonitril wurde zweimal je 1 h über P₂O₅ zum Rückfluß erhitzt, destilliert und über K₂CO₃ aufbewahrt. Vor Gebrauch wurde es nochmals über P₂O₅ destilliert.

Die Barbitursäuren **1a-f** wurden analog der Synthese der 5,5-Diethylbarbitursäure¹³⁾ unter Verwendung der entsprechend substituierten Malonsäurediethylester durchgeführt und nach Wittenburg¹⁴⁾ in die Trimethylsilylverbindungen übergeführt.

Allgemeines Verfahren zur Synthese der Ribofuranosylbarbitursäuren **4a-e**

30 mmol der silylierten Barbitursäure werden in 300 ml absol. Acetonitril oder in 450 ml absol. 1,2-Dichlorethan aufgenommen, worin 28 mmol 1-Acetyl-, 2,3,5-tribenzoylribose gelöst sind. Wahlweise kann auch 1,2,3,5-Tetraacetylribose verwendet werden. Anschließend erfolgt unter Rühren die tropfenweise Zugabe von SnCl₄ (s. Tab. 1). Der Verlauf der Reaktion wird dc (CHCl₃/C₂H₅OH (4:1)) überwacht. Sie ist nach vollständiger Umsetzung des Zuckerderivates beendet (Reaktionszeiten s. Tab. 1).

Tab. 1: Reaktionsbedingungen für die Synthesen von **3,4** und **5**

	3		4		5	
	^a t[h]	^b Lsg.-mittel	Äquiv. SnCl ₄	Abspaltg. d. Schutzgr. ml NaOCH ₃	t[h]	^c Eluens
a	6	A	1	16	3	III
b	24	A	1	16	3	II
c	20	D	1	8	2	I
d	20	A	1	8	2	II
e	27	A	1.4	8	2	II

^aReaktionszeit für die Umsetzung von **2a-e** mit 1-Acetyl-2, 3,5-tribenzoylribose; ^bA: Acetonitril, D: 1,2-Dichlorethan; ^czur sc Reinigung: I = CHCl₃/C₂H₅OH (4/1), III = C₂H₅OH/CH₂Cl₂/H₂O (3/2/1); ^dBei der Darstellung von **2b** ist ein Zusatz von 10 ml absol. DMF erforderlich. Danach wird max. 2 h auf 150° C erhitzt.

Tab. 2: Physikochemische Daten von 4a-e und 5a-e

Vbdg.	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	Summenformel ber. (Molmasse)	C gef.	H	N
4a	145-150	70	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₇	41.5	4.65	10.8
	(112-114) ⁸⁾		(260.2)	42.1	4.68	11.2
b	102-115	88	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₇	43.8	5.15	10.2
			(274.2)	43.6	5.10	10.8
c	145-148	93	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₇	45.8	5.60	9.7
			(288.3)	45.8	5.55	10.2
d	76-78	76	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₇	48.0	5.37	9.3
			(300.3)	47.8	5.46	9.4
e	112-118	70	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₇	49.4	6.37	8.9
			(316.3)	49.6	6.26	8.7
5a	245-249	45	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₆	44.6	4.16	11.6
	(249-251) ³⁾		(242.2)	44.1	4.08	11.4
b	104-110	60	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₆	46.9	4.72	10.9
			(256.2)	46.3	4.68	10.7
c	136-140	60	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₆	46.5	5.47	10.9
			(258.2)	46.4	5.41	11.1
d	108-110	70	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₆	51.1	5.00	9.9
			(282.3)	50.5	5.21	9.4
e	68-72	53	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₆	52.3	6.16	9.4
			(298.3)	52.7	6.21	9.3

Danach wird der Reaktionsansatz portionsweise mit 300 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, um die Trimethylsilylschutzgruppen abzuspalten. Bei Verwendung von Acetonitril muß dann mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt werden. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Zurück bleibt ein weiß bis gelb gefärbtes schaumiges Produkt. Bei Verwendung von 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel bildet sich beim Behandeln mit NaHCO₃-Lösung eine Emulsion, die über Kieselgel-Kieselgur filtriert wird. Die Filtrierhilfe muß sorgfältig mit 1,2-Dichlorethan (0.5-1 l) gewaschen werden. Nach dem Trocknen der org. Phase wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, wobei eine schwach gelb gefärbte, schaumige Substanz zurückbleibt.

Tab. 3: ¹H-NMR-Daten von 4a-e und von 5a-e

Verbindung	¹ H-NMR-Daten (TMS), d _G -DMSO, δ (ppm), J (Hz)
4a	9.20 (s, 1H, NH), 6.10 (d, 1H, H-1', J = 4.5), 4.55 (d, 1H, H-2', J = 4.5), 4.22 (s, 1H, H-3'), 3.75 (m, 1H, H-4'), 3.60 (m, 2H, H-5', H-5'').
b	9.11 (s, 1H, NH), 6.13 (d, 1H, H-1', J = 5), 4.91 (d, 1H, H-2', J = 5), 4.5 (s, 1H, H-3'), 1.57 (3H, CH ₃).
c	11.47 (s, 1H, NH), 5.93 (d, 1H, H-1', J = 4.5), 4.41 (s, 1H, H-2'), 4.09 (s, 1H, H-3'), 3.36-3.70 (m, 4H, H-4', H-5', H-5'', H-5), 1.93 (m, 2H, CH ₂), 0.98 (m, 3H, CH ₃).
d	10.94 (s, 1H, NH), 6.10 (d, 1H, H-1', J = 4), 5.67 (m, 1H, CH), 4.81 (d, 2H, =CH ₂), 4.51 (s, 1H, H-3'), 3.82 (m, 1H, H-4'), 3.62 (m, 3H, H-5', H-5'', H-5), 2.83 (d, 2H, -CH ₂ -).
e	11.16 (s, 1H, NH), 6.13 (d, 1H, H-1', J = 4.5), 4.92 (d, 1H, H-2', J = 4.5), 4.59 (s, 1H, H-3'), 3.89 (s, 1H, H-4'), 3.69 (d, 2H, H-5', H-5''), 1.86 (m, 2H, -CH ₂ -), 0.8-1.4 (m, 7H, -(CH ₂) ₃ -CH ₃).
5a	11.36 (s, 1H, NH), 6.25 (d, 1H, H-1', J = 5), 6.02 (s, 1H, H-5), 5.23 (d, 1H, H-2', J = 5), 4.98 (s, 1H, H-3'), 3.87 (s, 1H, H-4'), 3.38 (m, 2H, H-5', H-5'').
b	10.98 (s, 1H, NH), 6.25 (d, 1H, H-1', J = 5), 5.23 (d, 1H, H-2', J = 5), 4.39 (s, 1H, H-3'), 1.69 (s, 3H, CH ₃).
c	10.95 (s, 1H, NH), 6.31 (d, 1H, H-1', J = 5), 5.26 (d, 1H, H-2', J = 5), 4.35 (s, 1H, H-3'), 3.98 (s, 1H, H-4'), 3.34 (d, 2H, H-5', H-5''), 2.21 (m, 2H, CH ₂), 1.08 (m, 3H, CH ₃).
d	11.01 (s, 1H, NH), 6.26 (d, 1H, H-1', J = 5), 5.66 (m, 1H, CH), 5.33 (s, 1H, H-2'), 5.06 (m, 2H, =CH ₂), 4.29 (s, 1H, H-3'), 3.59 (s, 1H, H-4'), 3.31 (d, 2H, H-5', H-5''), 2.94 (d, 2H, -CH ₂ -).
e	10.94 (s, 1H, NH), 6.26 (d, 1H, H-1', J = 5), 5.22 (d, 1H, H-2', J = 5), 4.47 (s, 1H, H-3'), 2.14 (m, 2H, CH ₂), 1.21-1.39 (m, 4H, (CH ₂) ₂), 0.93 (m, 3H, CH ₃).

Abspaltung der Benzoylgruppen

10 mmol der Verbindungen 3a-e werden in 40 ml absol. Methanol gelöst. Nach Zugabe einer Natriummethylat-Standardlösung (1 mmol/ml) wird bei Raumtemp. gerührt (s. Tab. 1). Nach Ende der Reaktionszeit gibt man 10 ml Wasser zu, Methanol wird i. Vak. entfernt. Die zurückbleibende wäßrige Lösung wird über eine stark saure Kationenaustauschersäule neutralisiert und die dabei ausfallende Benzoesäure durch Ausschütteln mit 2 mal 5 ml Dichlormethan entfernt. Die wäßrige Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das dabei meist ölig anfallende Produkt wird so oft in CHCl₃/C₂H₅OH (4:1) aufgenommen und zur Trockene eingeeengt, bis sich eine schaumige, kristalline Substanz bildet. Die Abspaltung von Acetylschutzgruppen gelingt nach demselben Verfahren. Die dabei entstehende Essigsäure kann i. Vak. entfernt werden. Die Schmelzpunkte und die Ausbeuten sind in Tab. 2 wiedergegeben, die ¹H-NMR-Daten in Tab. 3.

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der 6,2'-Anydrouridine 5a-e

10 mmol 4a-e und 10 mmol (1.78 g) Thiocarbonyldiimidazol werden in 10 ml absol. Toluol 3 h unter Feuchtigkeitsausschluß zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der gelb gefärbte Überstand (Toluol) von dem bräunlichen Öl dekantiert. Letzteres wird in Wasser gelöst und mit Chloroform extrahiert, um restliches Toluol und nicht umgesetztes Thiocarbonyldiimidazol zu entfernen. Die wäßrige Lösung wird mit so viel stark saurem Kationenaustauscher versetzt, bis dieser nicht mehr verbraucht wird. Die nun gelbe Lösung wird filtriert, i. Vak. eingeeengt und das erhaltene Öl sc über Kieselgel gereinigt (s. Tab. 1). Schmelzpunkte und Ausbeuten sind in Tab. 2 aufgeführt, ¹H-NMR-Daten in Tab. 3.

Für das modelling wurde das Softwarepaket SYBYL 5.0 verwendet¹⁵⁾. Die Geometrieoptimierung erfolgte mit AMPAC, QCPE # 506, Zur Darstellung der Strukturen diente das Graphiksystem PS 390 von Evans & Sutherland¹⁵⁾.

Literatur

- 1 D.L. Miles, D.W. Miles, P. Redington und H. Eyring, J. theor. Biol. 67, 499 (1977).
- 2 E.A. Falco, B.A. Otter und J.J. Fox, J. Org. Chem. 35, 2326 (1970).

- 3 T. Maruyama, S. Sato und M. Honjo, *Chem. Pharm. Bull.* *30*, 2688 (1982).
- 4 K.W. Pankiewicz, B.C. Nawrot und K.A. Watanabe, *J. Org. Chem.* *51*, 1525 (1986).
- 5 H.J. Roth, K. Eger und R. Troschütz, *Arzneistoffanalyse*, 2. Auflage, S. 216, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1985.
- 6 B.W. Potvin, H.J. Stern, R.S. Krooth, H. Komura und K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* *102*, 1208 (1980).
- 7 M.R. Harden und R.L. Jarvest, *Nucleosides, Nucleotides* *4*, 465 (1985) und dort zitierte Lit.
- 8 M.W. Winkley und R.K. Robins, *J. Chem. Soc. C* *1969*, 791.
- 9 B.A. Otter, E.A. Falco und J.J. Fox, *Tetrahedron Lett.* *1968*, 2967.
- 10 U. Niedballa und H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.* *39*, 3654 (1974).
- 11 J.J. Fox und I. Wempen, *Tetrahedron Lett.* *1965*, 643.
- 12 W. Saenger, *Principles of Nucleic Acids Structure*, S. 76, Springer Verlag, New York 1984.
- 13 K. Winterfeld, *Praktikum der organisch präparativen pharmazeutischen Chemie*, 6. Auflage, S. 110, Verlag Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig 1965.
- 14 E. Wittenburg, *Z. Chem.* *4*, 303 (1964).
- 15 Evans & Sutherland, Stahlgruberring, D-8000 München 32.

[Ph544]