Synthese von 6-*O*-Benzylguanin und seinen Anker-Konjugaten

Synthesis of 6-*O*-Benzyl Guanine and its Conjugations with Linkers

Claudia Barth, Oliver Seitz und Horst Kunz

Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Duesbergweg 10 – 14, D-55128 Mainz, Germany

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Horst Kunz. Fax: +49 6131-3924786. E-mail: hokunz@uni-mainz.de

Z. Naturforsch. **59b,** 802 – 806 (2004); eingegangen am 19. Februar 2004

An improved synthesis of 6-*O*-benzyl guanine which is an important inhibitor of O^6-alkyl-guanine DNA alkyltransferase (AGT) is described. In addition the conjugation of this guanine derivative was achieved with a functionalised hydrophilic linker which is of interest for immobilisation of this inhibitor and its conjugation with targeting components.

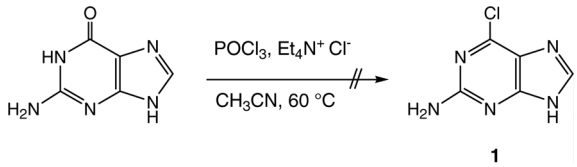
Key words: O-Benzyl-guanine, O-Alkyl Guanine Transferase Inhibitors, Heterocycles, Nucleobases, Allyl Linker

Einleitung

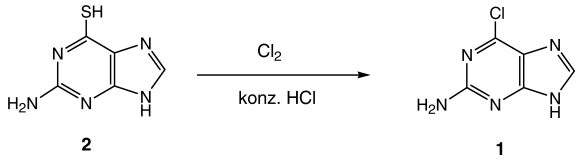
Die O^6-Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase (AGT, auch O^6–Methylguanin–DNA–Methyltransferase, MGMT genannt) spielt eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA, die durch Alkylierungsreagenzien transformiert wurde [1]. Tumorzellen nutzen häufig dieses Enzym, um ihre durch cytotoxische Wirkstoffe gebildeten 6-*O*-Alkylguanin-Bausteine zu reparieren. Sie entkommen so dem chemotherapeutischen Angriff. Da die meisten dieser cytostatischen Wirkstoffe Alkylierungsmittel sind, die am O-6 von Guanin angreifen, würde durch Hemmung der O^6-Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase (AGT) der therapeutische Effekt dieser Pharmaka entscheidend verstärkt werden [2]. Einer der wirksamsten Inhibitoren der AGT ist O^6-Benzylguanin [3]. Die Verbindung wird bereits der klinischen Prüfung unterzogen [4]. Die Synthese dieser Verbindungen nach beschriebenen Verfahren erwies sich jedoch als unbefriedigend.

Synthesen von 6-*O*-Benzylguanin

Nach den meisten in der Literatur angegebenen Verfahren wird 6-*O*-Benzylguanin aus 6-Chlorguanin, genauer 2-Amino-6-chlor-purin (**1**) gewonnen. Allein schon für die Synthese von 6-Chlorguanin (**1**) finden sich widersprüchliche Angaben. Laut Sato [5] wird es aus Guanin und Phosphoroxychlorid in Gegenwart von überschüssigem N,N-Diethylanilin unter Rückfluß gebildet. Igi *et al.* [6] setzten statt Dialkylanilinen DMF in dieser Reaktion ein, und Hanson [7] führte die Reaktion in Acetonitril in Gegenwart von Triethylmethylammonium-chlorid bei 60 °C aus. In einem analog geführten Prozeß mit Tetraethylammonium-chlorid (Schema 1) entstand jedoch aus Guanin kein 6-Chlorguanin (**1**).



Schema 1.

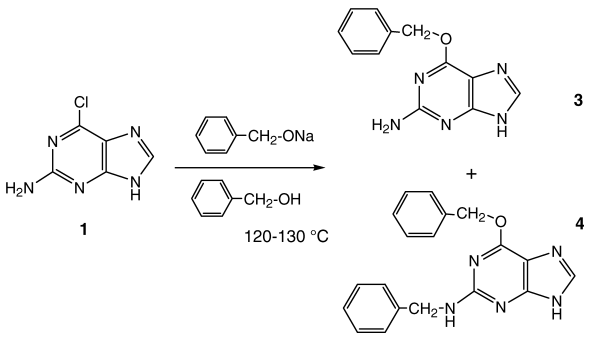


Schema 2.

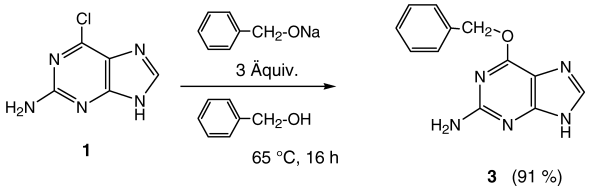
Die gewünschte Reaktion tritt auch nicht ein, wenn man $POCl_3$ durch PCl_5 oder PCl_3 ersetzt. Das Ausbleiben der Bildung von 6-Chlorguanin unter den oben genannten Bedingungen stimmt mit Beobachtungen anderer Autoren [8, 9] überein. Die Widersprüche sind wohl auf die geringe Löslichkeit von Guanin in den verwendeten Medien zurückzuführen. Besser löslich ist 6-Thioguanin (**2**), dessen Umwandlung in 6-Chlorguanin (**1**) mit Chlor gelingt (Schema 2).

0932–0776 / 04 / 0700–0802 $ 06.00 © 2004 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · http://znaturforsch.com

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 2/17/16 8:05 PM



Schema 3.



Schema 4.

Führt man die Reaktion in Methanol durch [10, 11], so kann sich Methyl-hypochlorid bilden und bei Temperaturen unter 10 °C in explosionsfähigen Konzentrationen ansammeln [9]. In einem der eigenen Experimente mit Chlor in Methanol wurde tatsächlich eine Flammenerscheinung beobachtet. In Patenten [12, 13] wird die Reaktion von (**2**) mit Chlor in Ethanol beschrieben, die in unseren etwas abgeänderten Umsätzen aber 6-*O*-Ethylguanin als Hauptprodukt ergab [14]. Als günstig hat sich allein die Chlorierung von (**2**) in konz. Salzsäure erwiesen [9], bei der ein Farbumschlag von gelb nach beige die Vollständigkeit der Umsetzung anzeigt.

Zur Überführung von 6-Chlorguanin (**1**) in das gewünschte 6-*O*-Benzylguanin (**3**) dient Natriumbenzylat in Benzylalkohol als Reagenz [15]. Erhitzt man (**1**), wie angegeben [15], in Benzylalkohol, in dem 2.2 Äquivalente Natrium aufgelöst wurden, 10 Stunden auf 120 – 130 °C [15], so findet man neben dem gewünschten 6-*O*-Benzyl-guanin (**3**) (von den Autoren [15] in 56 % Ausbeute isoliert) auch 2-Benzylamino-6-benzyloxy-purin (**4**) in erheblichen Mengen (Schema 3). Das Nebenprodukt, das bei höheren Überschüssen an Benzylalkohol zum Hauptprodukt werden kann [16], läßt sich chromatographisch nur schwer abtrennen.

Nach unseren Untersuchungen erhält man deutlich bessere Resultate, wenn man die Reaktion bei tieferer Temperatur führt (Schema 4).

Dazu läßt man **1** mit einem dreifachen Überschuß an Natrium-benzylat in Benzylalkohol 16 h bei 65 °C reagieren und schüttelt nach Neutralisieren der Reaktionsmischung die Verunreinigungen und Nebenprodukte mit 2N Natronlauge aus der Benzylalkohol-Lösung aus. Ist die wäßrige Extraktionslösung farblos, dann enthält sie nur noch praktisch analysenreines 6-*O*-Benzylguanin (**3**). Zu dessen leichterer und vollständiger Isolierung verdünnt man die Benzylalkohol-Lösung mit dem doppelten Volumen Diethylether und extrahiert **3** mit 2N Natronlauge. Aus den gesammelten farblosen wäßrigen Phasen fällt man mit Eisessig reines 6-*O*-Benzylguanin, das in einer Ausbeute von 91 % erhalten wird. Nach diesem Verfahren erspart man sich den Umweg über ein 6-Trimethylammonium-purin-Derivat und die Anwendung von DMSO als Lösungsmittel [17].

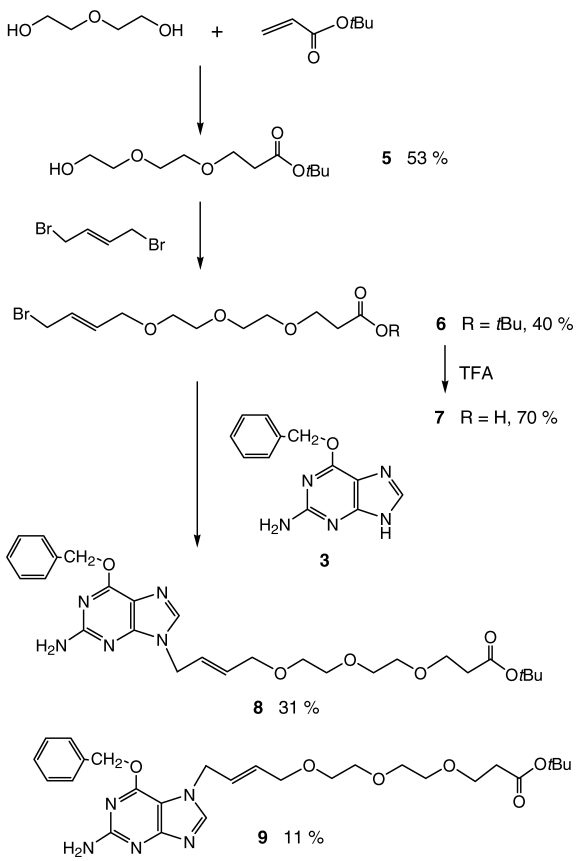
Synthese eines Anker-Konjugats von 6-*O*-Benzylguanin

Um 6-*O*-Benzylguanin als Inhibitor der AGT an einer polymeren Phase zu immobilisieren oder mit einer auf bestimmte Zielzellen ausgerichteten Steuerfunktion bzw. mit einem Marker verknüpfen zu können, bedarf es der Ausstattung mit einem Anker bzw. Linker. Ankerkonstrukte mit differenzierender Reaktivität an beiden Enden und genügender Hydrophilie für Anwendungen in wäßrigen Medien erhält man z. B. durch Addition von Oligoethylenglykolen an Acrylsäureester und anschließende Reaktion mit 1,4-Dibrom-but-2-en [18].

In diesem Sinne wurde Diethylenglykol mit Acrylsäure-*tert*-butylester in THF in Gegenwart katalytischer Mengen von Natrium zum Addukt **5** umgesetzt. Mit überschüssigem 1,4-Dibrom-but-2-en wird **5** in den Anker *E*-14-Brom-4,7,10-trioxo-tetradec-12-ensäure-*tert*-butyl ester (**6**) übergeführt (Schema 5). Spaltung des *tert*-Butylesters in **6** ergibt die freie Ankercarbonsäure **7**.

Die N-Alkylierung von **3** mit dem Ankerallylbromid **6** wird in DMF und Toluol in Anlehnung an andere Alkylierungen von **3** [19] vorgenommen und führt zu den regioisomeren Ankerkonjugaten **8** und **9**. Dabei ist das gewünschte Regioisomer mit der Anker-Anknüpfung in der 9-Position das Hauptprodukt, nicht nur im Falle des *tert*-Butylesters **8**, sondern auch beim anlogen Ethylester (Ausb. 47 %), der allerdings mit geringerer Regioselektivität gebildet wird.

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 2/17/16 8:05 PM



Schema 5.

Das verankerbare Konjugat **8** des 6-*O*-Benzylguanins wird am besten in der als Ester geschützten Form gelagert und erst vor einem Einsatz zur Bildung eines Konjugats der sauren Esterspaltung unterworfen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden und Instrumentation: siehe Lit. [18]

*6-O-Benzylguanin (**3**)*

Man legt 50 ml entgasten absol. Benzylalkohol unter trockenem und sauerstoffreiem Argon vor und löst darin 0.82 g (35.4 mmol, 3 Äquiv.) krustenfreies Natrium. Anschließend gibt man im Argon-Gegenstrom 2.00 g (11.8 mmol) 6-Chlorguanin (**1**) zu und rührt die Mischung 16 h bei 65 °C. Nach Abkühlung setzt man der Lösung 1.4 ml (24.3 mmol, 2 Äquiv.) Eisessig zu, um überschüssiges Benzylalkoholat zu vernichten. Die Mischung wird zunächst fünfmal mit je 5 ml 2 N NaOH extrahiert, woraufhin man die wäßrige Phase verwirft. Die organische Phase wird dann mit 100 ml Diethylether verdünnt und zehnmal mit 10 ml 2 N NaOH extrahiert. Diese wäßrigen Extrakte werden mit 50 ml Diethylether gewaschen und mit Eisessig auf pH 7 eingestellt. Nach Kühlung über Nacht bei 4 °C wird das Produkt abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und i. Vak. bei 60 °C getrocknet. Eine Umkristallisation durch Lösen in heißem Ethanol und Fällen mit Wasser ist möglich. Ausbeute: 2.58 g (91 %; ohne Umkristallisation) (Lit. [15]: 56 %), farblose Kristalle; Schmp. 197 – 199 °C (Lit. [15]: Schmp. 202 – 204 °C); R_f 0.31 (Chloroform:Methanol=10:1). – ^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 12.46$ (s, 1H, NH-9), 7.84 (s, 1H, 8-H), 7.53 – 7.32 (m, 5H, Ar, -Bzl), 6.30 (s, 2H, NH_2), 5.49 (s, 2H, CH_2-Bzl). – ^{13}C-NMR (100.6 MHz, DMSO): $\delta =$ 159.8 (C-2), 155.1 (C-4), 137.7 (Ar-Bzl, quart.), 136.7 (C-8), 128.2, 127.8 (Ar-Bzl, *tert*), 113.5 (C-5), 66.6 (*C*H_2Bzl). – $C_{12}H_{11}N_5O$(241.25): ber. C 59.74, H 4.60, N 29.03; gef. C 59.25, H 4.57, N 29.10.

*Charakterisierung des Nebenprodukts: 2-Benzylamino-6-benzyloxypurin (**4**)*

Die Verbindung **4** kann durch Chromatographie des aus wäßrigen Extrakten erhaltenen Rohprodukts mit einem Laufmittelgemisch aus Chloroform und Methanol (10:1) isoliert werden. Farbloses Pulver; Schmp. 156 °C; R_f 0.48 (Chloroform:Methanol=10:1). – ^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): $\delta = 12.534$ (s, 1H, NH-9), 7.81 (s, 1H, 8-H), 7.46 – 7.19 (m, 10H, Ar-Bzl), 5.48 (s, 2H, C*H*$_2$-OBzl), 4.51 (d, 2H, C*H*$_2$-NHBzl, $^3J = 6.2$ Hz). – $C_{19}H_{17}N_5O$ (331.38): ber. C 68.87, H 5.17, N 21.13; gef. C 68.85, H 5.37, N 20.70.

*9-Hydroxy-4,7-dioxo-nonansäure-tert-butylester (**5**)*

Man löst 75 ml (83.85 g, 0.8 mol) Diethylenglycol und 38.6 ml (33.76 g, 0.27 mol) Acrylsäure-*tert*-butylester in 400 ml absol. Tetrahydrofuran und gibt 0.20 g (8.8 mmol) Natrium zu. Unter einem Trockenrohr läßt man 20 h bei Raumtemp. rühren und neutralisiert dann die Mischung mit 1 N Salzsäure. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 250 ml ges. NaCl-Lösung aufgenommen. Man extrahiert das Produkt dreimal mit je 200 ml Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen noch einmal mit 50 ml ges. NaCl-Lösung, trocknet mit $MgSO_4$ und destilliert den Essigester i. Vak. ab. Das Produkt wird anschließend bei i. Hochvak. getrocknet. Ausbeute: 31.98 g (53 %); farblose Flüssigkeit; R_f 0.41 (Essigester). – ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.69$ (t, 2H, 3-CH_2, $J_{3,2} =$ 6.5 Hz), 3.63 – 3.54 (m, 8H, 5-,6-,8-,9-CH_2), 2.7 (s, 1H, OH), 2.47 (t, 2H, 2-CH_2, $J_{2,3} = 6.5$ Hz), 1.41 (s, 9H, C(CH_3)$_3$). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.9$ (C=O) 80.6 (*C*(CH$_3$)$_3$), 72.5 (C-8), 70.31, 70.29 (C-5,6), 66.8 (C-3), 61.6 (C-9), 36.1 (C-2), 28.0 (C(*C*H$_3$)$_3$). – $C_{11}H_{22}O_5$ (234.29): ber. C 56.39, H 9.47; gef. C 56.42, H 9.45.

*E-14-Brom-4,7,10-trioxo-tetradec-12-ensäure-tert-butylester (**6**)*

Man löst 5.00 g (21 mmol) 9-Hyxdroxy-4,7-dioxo-nonansäure-*tert*-butylester (**5**) und 8.98 g (42 mmol)

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 2/17/16 8:05 PM

trans-1,4-Dibrombut-2-en in 70 ml Dichlormethan. Dazu gibt man die abgekühlte Lösung von 7.13 g (21 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 1.68 g (42 mmol) NaOH in 34 ml Wasser und rührt die Mischung 1.5 h stark. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert, woraufhin man die vereinigten organischen Extrakte i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird unter Rühren mit Diethylether versetzt, und der ausgefallene Niederschlag von Tetrabutylammoniumbromid wird abfiltriert. Anschließend extrahiert man das Filtrat zweimal mit ges. NaCl-Lösung und trocknet die etherische Lösung mit $MgSO_4$. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 9.54 g Rohprodukt, das durch chromatographische Trennung an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Petrolether und Essigester (1:1) gereinigt und bei i. Hochvak. getrocknet wird. – Ausbeute: 3.14 g (40 %); gelbliches Öl; R_f 0.46 (Petrolether:Ethylacetat=1:1), 0.26 (Petrolether:Ethylacetat=2:1). – ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.98 - 5.76$ (m, 2H, 12-H, 13-H), 4.02 (d, 2H, 11-H_2, $J_{11,12} = 4.6$ Hz), 3.94 (d, 2H, 14-H_2, $J_{14,13} = 6.3$ Hz), 3.69 (t, 2H, 3-H_2, $J_{3,2} = 6.6$ Hz), 3.66 – 3.55 (m, 8H, 5-,6-, 8-,9-CH_2), 2.49 (t, 2H, 2-H_2, $J_{2,3} = 6.6$ Hz), 1.43 (1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 170.9$ C=O), 131.7, 128.6 (C-12,13), 80.4 ($C(CH_3)_3$), 70.69, 70.54, 70.49, 70.36 (C-5,6,8,9), 69.9 (C-11), 66.9 (C-3), 36.3 (C-2), 32.0 (C-14), 28.1, 27.7 ($C(CH_3)_3$). – $C_{15}H_{27}BrO_5$ (367.29): ber. C 49.05, H 7.41, Br 21.76; gef. C 49.03, H 7.30, Br 21.73.

*E-14-Brom-4,7,10-trioxo-tetradec-12-ensäure (**7**)*

Man löst 1.00 g (2.7 mmol) Ester **6** in 13 ml Trifluoressigsäure und läßt eine Stunde bei Raumtemp. rühren. Anschließend wird die Trifluoressigsäure i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wird zweimal mit je 20 ml 0.75 M HCl gewaschen, und anschließend extrahiert man die entstandene Carbonsäure dreimal mit 18 ml ges. $NaHCO_3$-Lösung in die wäßrige Phase. Die wäßrige Lösung wird, während man über 30 ml Chloroform stark rührt, mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wäscht man zweimal mit ges. NaCl-Lösung, trocknet sie mit $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Nach Trocknung i. Hochvak. erhält man das reine Produkt. – Ausbeute: 589 mg (70 %); gelbliches Öl. – ^{1}H-NMR (400 Hz, $CDCl_3$): $\delta = 10.0 - 9.3$ (s, 1H, COOH), 5.92 – 5.75 (m, 2H, 12-H, 13-H), 3.98 (dd, 2H, 11-H_2, $J_{11,12} = 0.9$ Hz), 3.89 (dd, 2H, 14-H_2, $J_{14,13} = 7.2$ Hz, $J_{14,14} = 0.6$ Hz), 3.70 (t, 2H, 3-H_2, $J_{3,2} = 6.4$ Hz), 3.62 – 3.51 (m, 8H, 5-,6-,8-,9-CH_2), 2.57 (t, 2H, 2-H_2, $J_{2,3} = 6.4$ Hz). – ^{13}C-NMR (100.6 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 176.2$ (C=O), 131.6, 128.7 (C-12,13), 70.55, 70.44, 70.38 (C-5-,6-,8-,9), 69.6 (C-11), 66.4 (C-3), 34.8 (C-2), 31.8 (C-14). – $C_{11}H_{19}BrO_5$ (311.17): ber. C 42.46, H 6.15, Br 25.68; gef. C 42,57, H 6.04, Br 25.34.

*E-14-(2'-Amino-6'-benzyloxypurin-7'-yl)-4,7,10-trioxo-tetradec-12-ensäure-tert-butylester (**9**) und E-14-(2'-Amino-6'-benzyloxypurin-9'-yl)-4,7,10-trioxo-tetradec-12-ensäure-tert-butylester (**8**)*

Man suspendiert 0.40 g (1.7 mmol) 6-O-Benzylguanin (**3**) unter Argon in 5 ml absol. Ethanol und deprotoniert durch Zugabe von 1.7 ml einer 1 M Lösung von Natriumethanolat in Ethanol (1 Äquiv. Ethanolat). (Die Ethanolat-Lösung wird durch Lösen von 0.58 g krustenfreiem Natrium in 26 ml. absol. Ethanol unter Argon hergestellt.) Nachdem eine klare Lösung entstanden ist (*ca.* 20 min), wird das Ethanol unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand unter Argon in 3.4 ml absol. DMF gelöst. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung aus 0.61 g (1.7 mmol) Ester **6** in 1.3 ml absol. Toluol und läßt *ca.* 20 h bei Raumtemp. rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand dreimal mit Toluol codestilliert und i. Hochvak. getrocknet. Die beiden gebildeten Isomere **8** und **9** können durch chromatographische Trennung an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Chloroform und Methanol (10:1) isoliert werden.

Daten für **9:** Ausbeute: 95.9 mg (11 %); farblose Kristalle; Schmp. 48 – 50 °C; R_f 0.42 (Chloroform:Methanol=10:1). – ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.73$ (s, 1H, CH-8'), 7.38 – 7.29 (m, 5H, Ar-Bzl), 5.87 – 5.50 (m, 2H, 12-H, 13-H), 5.45 (s, 2H, CH_2-Bzl), 5.01 (s, 2H, NH_2), 4.74 (d, 2H, 11-H_2, $J_{11,12} = 5.5$ Hz), 3.87 (d, 2H, 14-H_2, $J_{14,13} = 5.1$ Hz), 3.65 (t, 2H, 3-H_2, $J_{3,2} = 6.5$ Hz), 3.55 – 3.45 (m, 8H, 5-,6-,8-,9-H_2), 2.45 (t, 2H, 2-H_2, $J_{2,3} = 6.5$ Hz), 1.39 (s, 9H, $C(CH_3)_3$). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 170.74$ (C=O), 163.9 (C-4'), 159.2 (C-2'), 157.1 (C-6'), 144.3 (C-8'), 136.0 (Ar-Bzl, quart.), 131.0, 128.5 (C-12,13), 128.2, 128:1, 126.6 (Ar-Bzl, *tert*), 106.9 (C-5'), 80.4 ($C(CH_3)_3$), 70.4, 70.3, 70.2 (C-5,6,8,9), 69.6 (C-11), 67.6 (CH_2-Bzl), 66.7 (C-3), 48.4 (C-2), 36.1 (C-14), 27.95 ($C(CH_3)_3$).

Daten für **8:** Ausbeute: 270.9 mg (31 %); gelbes Öl; R_f 0.69 (Chloroform:Methanol=10:1). – ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.55$ (s, 1H, CH-8'), 7.47 – 7.23 (m, 5H, Ar-Bzl), 5.89 – 5.82 und 5.71 – 5.64 (m, 2H, 12-H, 13-H), 5.52 (s, 2H, CH_2-Bzl), 4.95 (s, 2H, NH_2), 4.62 (dd, 2H, 11-H_2, $J_{11,12} = 5.7$ Hz; $J_{11,11} = 1.1$ Hz), 3.97 (dd, 2H, 14-H_2, $J_{14,13} = 5.5$ Hz; $J_{14,14} = 1.2$ Hz), 3.66 (t, 2H, 3-H_2, $J_{3,2} = 6.6$ Hz), 3.62 – 3.52 (m, 8H, 5-,6-,8-,9-CH_2), 2.46 (t, 2H, 2-H_2, $J_{2,3} = 6.6$ Hz), 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$). – ^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.9$ (C=O), 161.0 (C-6'), 159.3 (C-2'), 154.0 (C-4'), 139.2 (C-8'), 136.5 (Ar-Bzl, quart.), 131.0, 128.4 (C-12,13), 128.2, 128.0, 126.4 (Ar-Bzl, *tert*), 115.5 (C-5'), 80.5 ($C(CH_3)_3$), 70.6; 70.4 (C-5,6,8,9), 69.7

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 2/17/16 8:05 PM

(C-11), 68.0 (CH_2-Bzl), 66.9 (C-3), 44.5 (C-2), 36.3 (C-14), 28.1 (C(CH_3)$_3$).

[1] Übersichten: a) M. D'Incalci, L. Citti, P. Taverna, C. V. Cata Pano, Cancer Treatment Reviews **51**, 3367 (1988); b) M. Christmann, M. T. Tanicic, W. P. Roos, B. Kaina, Toxicology **193**, 3 (2003).

[2] A. E. Pegg, T. L. Byers, FASEB J. **6**, 2302 (1992).

[3] A. E. Pegg, M. E. Dolan, R. Morschel, Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. **51**, 167 (1995).

[4] L. Liu, T. P. Spiro, X. Qin, S. Majka, J. Haaga, J. Schupp, J. K. Wilson, S. L. Gerson, Clin. Cancer Res. **8**, 2318 (2001).

[5] T. Sato, Jan. Kokai Tokkyo Koho JP 05213952 A2 930824 Heisei; Chem. Abstr. **120**, 8412 (1994).

[6] M. Igi, T. Hayashi, Eur. Pat. Appl. EP 543095 A2 930526; Chem. Abstr. **119**, 180812 (1993).

[7] J. C. Hanson, PCT Int. Appl. WO 9213859 A1 920820; Chem. Abstr. **117**, 233720 (1992).

[8] G. Shaw in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Bd. 5, S. 499 ff, Pergamon Press, Oxford (1984).

[9] W. A. Nasutavicus, J. Love, J. Heterocycl. Chem. **11**, 77 (1974).

[10] R. W. Balsiger, J. A. Montgomery, J. Org. Chem. **25**, 1573 (1960).

[11] J. Wang, Shengwu Huaxue Yu Shengwu Wuli Jinzhan, 62 (1987); Chem. Abstr. **108**, 21833n (1988).

[12] A. B. Simon, Brit. Pat. 767216 (1957); Chem. Abstr. **51**, 14796d (1957).

[13] Burroughs Wellcome, US Pat. 2815346 (1955); Chem. Abstr. **52**, 6417b (1958).

[14] C. Barth, Diplomarbeit, Universität Mainz (1995).

[15] W. A. Bowles, F. H. Schneider, L. R. Lewis, R. K. Robins, J. Med. Chem. **6**, 471 (1963).

[16] C. R. Frihart, N. J. Leonhardt, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7174 (1973).

[17] M. MacCross, A. Chen, L. R. Tolman, Tetrahedron Lett. **26**, 1815 (1985).

[18] a) O. Seitz, H. Kunz, J. Org. Chem. **62**, 813 (1997); b) O. Seitz, Dissertation, Universität Mainz (1995).

[19] R. C. Morschel, M. G. McDougall, M. E. Dolan, L. Stine, A. E. Pegg, J. Med. Chem. **35**, 4486 (1992).

Brought to you by | New York University Bobst Library Technical Services
Authenticated
Download Date | 2/17/16 8:05 PM