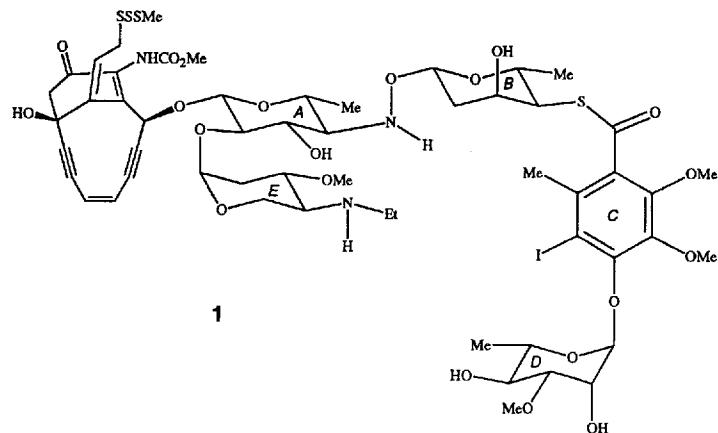


- [12] Schon früh wurde vorgeschlagen, daß die bevorzugte *endo*-Orientierung der Methylgruppen durch eine  $\sigma$ -Wechselwirkung zustande kommt [11a]. Die im Text gegebene Erklärung, die sterische Wechselwirkungen annimmt, ist wahrscheinlicher, da eine ähnliche *exo*-Bevorzugung bei  $\alpha$ -Halogenacrylsäuren gefunden wurde (siehe [10]). Ebenso wurde kürzlich über die Lewis-Säure-abhängige Steuerung der *endo/exo*-Selektivität in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion berichtet: L. F. Tietze, C. Schneider, *Synlett* **1992**, 755.
- [13] K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 643.
- [14] E. J. Corey, M. C. Desai, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5747.
- [15] F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark, Jr., *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 102.
- [16] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- [17] S. P. Tanis, Y. M. Abdallah, *Synth. Commun.* **1986**, 251.
- [18] Kristallstrukturanalyse von **8**:  $C_{25}H_{36}O_5$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$  (Nr. 2),  $a = 9.9014(6)$ ,  $b = 10.322(1)$ ,  $c = 12.188(1)$  Å,  $\alpha = 85.161(7)$ ,  $\beta = 69.095(6)$ ,  $\gamma = 87.714(7)$ °,  $V = 1159.4(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.193$  g cm<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{Mo}_K) = 0.8$  cm<sup>-1</sup>. 4548 Reflexe, davon 4294 unabhängig, 2526 Reflexe verfeinert ( $I > 3\sigma(I)$ ),  $R = 0.045$ ,  $R_w = 0.055$ . Restelektronondichte  $< 0.15$  e Å<sup>-3</sup>. Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, Mo<sub>K</sub>-Strahlung,  $2\theta_{\text{max}} = 50$ °, Strukturbestimmung mit Direkten Methoden (MITHRIL), sämtliche Wasserstoffatome wurden auf berechneten Positionen einbezogen, ausgenommen die der Methylgruppen: je ein Wasserstoffatom wurde in der Differenzkarte positioniert und damit die Position der beiden anderen festgelegt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [19] Obwohl uns keine Probe des Naturstoffs zum Vergleich zur Verfügung stand, ist unsere Zuordnung mit der kristallographisch belegten Struktur von **8** und durch die vollständige Übereinstimmung der Hochfeld-<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten des synthetisierten **1** mit denen aus der Literatur abgesichert.



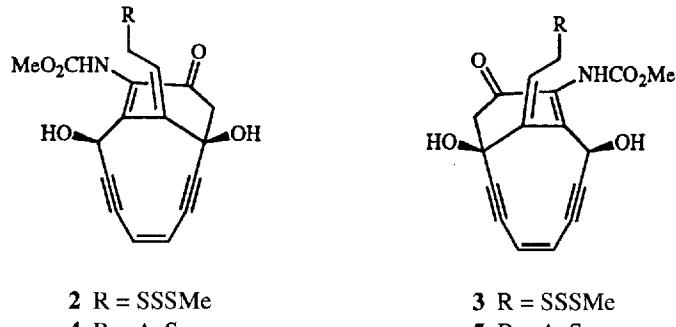
bei diesem Endiin-Wirkstoff ausgeprägter als bei vielen anderen DNA-Spaltungsreagentien<sup>[6]</sup>. Beim racemischen Aglycon **2/3** ist diese Fähigkeit drastisch reduziert<sup>[5]</sup> und die Sequenzselektivität von **1** verlorengegangen. Das Verhältnis von Doppelstrang- zu Einzelstrang-Spaltungen beträgt bei **2/3** ca. 1:30<sup>[5]</sup>. Unter Bedingungen, bei denen die Endiineinheit reduktiv cyclisiert wird, tritt nur eine 10proz. Übertragung von Wasserstoff von der DNA auf das Aglycon auf<sup>[5]</sup>. Bei **1** wird hingegen ein 80–90proz. Einbau von Wasserstoff aus Desoxyriboserenesten bei der reduktiven Aromatisierung gefunden<sup>[7]</sup>.

## Bedeutung der Kohlenhydratregion in Calicheamicin für die DNA-Erkennung: Vergleich der DNA-Spaltungsaktivität von enantiomeren Calicheamicinonen \*\*

Jayshree Aiyar, Stephen A. Hitchcock, Derek Denhart, Kevin K. C. Liu, Samuel J. Danishefsky\* und Donald M. Crothers

Die Antitumorwirkung des natürlich vorkommenden Wirkstoffs Calicheamicin  $\gamma_1$  **1** beruht wahrscheinlich auf der effizienten hochsequenzselektiven Doppelstrang-Spaltung von Duplex-DNA<sup>[1, 2]</sup>. Der Wirkstoff setzt sich aus einer Aryltetrasaccharid-Kohlenhydrat- und einer Endiin-Aglycon-Einheit zusammen. Das Aglycon Calicheamicinon wurde von uns als Racemat (**2/3**) synthetisiert<sup>[3]</sup>; Nicolaou et al. stellten später das natürlich vorkommende Enantiomer **3** her<sup>[4]</sup>.

Calicheamicin  $\gamma_1$  reagiert mit superspiralierter Phagen-DNA unter Doppel- und Einzelstrang-Spaltung im Verhältnis 1:2<sup>[5]</sup>. Die Fähigkeit zu genau festgelegten Doppelstrang-Schnitten ist



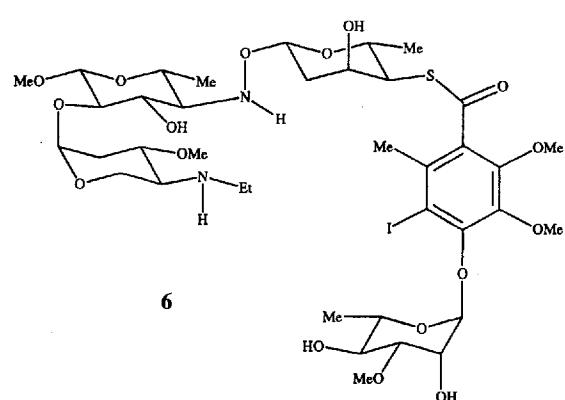
**2** R = SSSMe      **3** R = SSSMe  
**4** R = AcS      **5** R = AcS

Durch Vorinkubation von linearer Duplex-DNA mit dem Methylglycosid des Aryltetrasaccharidbausteins des Calicheamincins, **6**<sup>[8]</sup>, und Inkubation mit racemischem Calicheamicinon ließ sich das im wesentlichen einheitliche Spaltungsmuster, das ohne das Saccharid **6** gefunden wurde<sup>[9]</sup>, beeinflussen<sup>[9a]</sup>. Ähnliches gilt für das Racemat der S-Acetate **4/5** auch. Im Gegensatz zu Calicheamicinon, dessen Wirkung auf der Trisulfidgruppe beruht, ist das Thioacetat-Racemat **4/5** bei pH 8 für die Diylbil-

[\*] Prof. S. J. Danishefsky<sup>[+]</sup>, Dr. J. Aiyar, Dr. S. A. Hitchcock, Dr. D. Denhart, Dr. K. K. C. Liu, Prof. D. M. Crothers  
Department of Chemistry, Yale University  
New Haven, CT 06511 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Grants CA 28824 und GM 21966) gefördert. S. A. H. dankt für ein NATO/SERC-Stipendium (SERC = britischer Science and Engineering Research Council), D. D. für ein Doktorandenstipendium des kanadischen National Research Council.

[+] Neue Adresse: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center  
1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)  
Telefax: Int. + 212/772-8691  
und  
Department of Chemistry, Havemeyer Hall  
Columbia University  
New York, NY 10027 (USA)



dung bereits aktiviert; ein zusätzliches Reduktionsmittel ist nicht erforderlich<sup>[5]</sup>. Im folgenden beschreiben wir Versuche zur Aufklärung der Beiträge der Enantiomere **4** und **5** zur Doppelstrang-Spaltung und zur Sequenzselektivität, die bei den Untersuchungen mit dem Racemat gefunden worden waren<sup>[5]</sup>. **4** und **5** wurden durch Totalsynthesen enantiomerenrein hergestellt und in die Calicheamicinone **2** und **3** überführt<sup>[10, 11]</sup>.

Die Kinetik der Spaltung von superspiralisierte Phagen-DNA wurde bestimmt, indem das Enantiomer mit der natürlichen (**5**) und das mit der unnatürlichen Konfiguration (**4**) mit DNA inkubiert wurde. Abbildung 1 zeigt das unterschiedliche Ausmaß der Doppelstrang-Spaltung. Überraschend war, daß

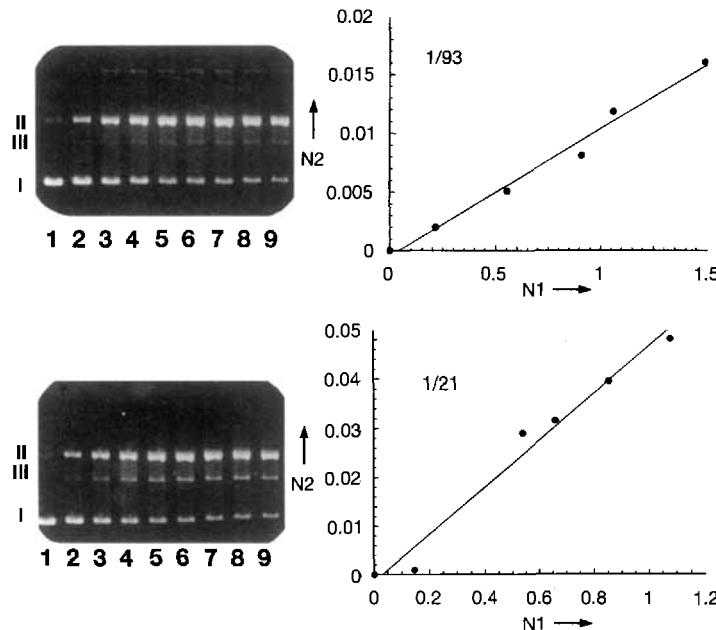


Abb. 1. Unterschiedliches Ausmaß der Doppelstrang-Spaltung durch die enantiomeren Aglycone **4** (unten) und **5** (oben), (Agarose-Gelchromatogramme, links). Superhelicale  $\Phi$ X174-(RFI)-DNA (40  $\mu$ M an Nukleotiden) wurde mit 0.2 mM **5** oder **4** in 50 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan(TRIS)-Puffer (pH 8.0) bei Raumtemperatur inkubiert. Zu bestimmten Zeiten wurden Aliquote (3  $\mu$ L) der Reaktionsmischung zu 3  $\mu$ L Farbstofflösung (0.02% Bromphenolblau in 80proz. Glycerin) gegeben und auf einer 1%-Agarosegelplatte in 1X-TAE-Puffer (40 mM TRIS-HOAc/2 mM EDTA) bei 6–8  $V\text{cm}^{-1}$  getrennt. Die Chromatogramme wurden in einer 1.3  $\mu$ g  $\text{mL}^{-1}$  Ethidiumbromidlösung entwickelt und photographiert (Polaroid-665-Film). Die Negative wurden mit einem Densitometer 1650 (Hoefer) ausgewertet. Die durchschnittliche Zahl der Einzelstrang- (N1) und der Doppelstrang-Bruchstücke (N2) pro Molekül wurde berechnet [5], wobei eine Poisson-Verteilung für die aus der Form-I-DNA (superspiralisiert) gebildeten Spaltungsprodukte Form II („nicked circular“) und Form III (linear) angenommen wurde. Für die ersten 5–7 min der Reaktion ist die Beziehung zwischen N1 und N2 linear (oben bzw. unten rechts), und die Steigung der Geraden entspricht dem Verhältnis der durchschnittlichen Zahl von Doppelstrang- zu Einzelstrang-Bruchstücken pro Molekül. Spur 1: unbehandelte DNA; Spuren 2–9: Reaktion nach 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15 bzw. 20 min.

das unnatürliche Enantiomer **4** mit einem Verhältnis der Doppelstrang- zur Einzelstrang-Spaltung von ca. 1:20 hierbei vier- bis fünfmal effektiver als das natürliche Enantiomer **5** war (Verhältnis von ca. 1:90, gleiche Konzentration). Die Gesamtgeschwindigkeit der Spaltung, die Summe der Geschwindigkeiten der Einzel- und der Doppelstrang-Spaltung, war bei den Enantiomeren nicht unterschiedlich groß.

Die Thioacetate **4** und **5** sind zwar bessere DNA-Doppelstrang-Spaltungsreagentien als andere Wirkstoffe, aber längst nicht so aktiv wie Calicheamicin selbst. Daher schlagen wir hier kein detailliertes Modell der reproduzierbar unterschiedlich effektiven Doppelstrang-Spaltung durch die beiden Enantiomere

vor. Ein Erklärungsansatz<sup>[12]</sup> geht von hydrophoben Taschen in der kleinen Furche der DNA-Doppelhelix aus, in denen **4** besser als **5** in einer für die Spaltung erforderlichen Konformation gebunden werden kann. Die enantioselektive Wechselwirkung von Liganden – allerdings nicht Endiinen – mit Oligonucleotiden als Wirtmolekülen wurde schon früher von Barton et al.<sup>[13]</sup> und kürzlich von Boger et al. diskutiert<sup>[14]</sup>.

Wenn die Phagen-DNA vor Zugabe des Aglycons mit dem Methylglycosid **6** (5  $\mu$ M) inkubiert wurde, verringerte sich das Verhältnis von Doppelstrang- zu Einzelstrang-Spaltung sowohl bei **4** als auch bei **5** (auf ca. 1:50 bzw. ca. 1:200, Abb. 2). Möglicherweise bindet die Phagen-DNA das Saccharid bevorzugt an Stellen, die ansonsten bei der Doppelstrang-Spaltung vom Aglycon angegriffen würden<sup>[12]</sup>. Das unnatürliche Enantiomer **4** ist also auch unter diesen Bedingungen besser zur Doppelstrang-Spaltung geeignet als **5**.

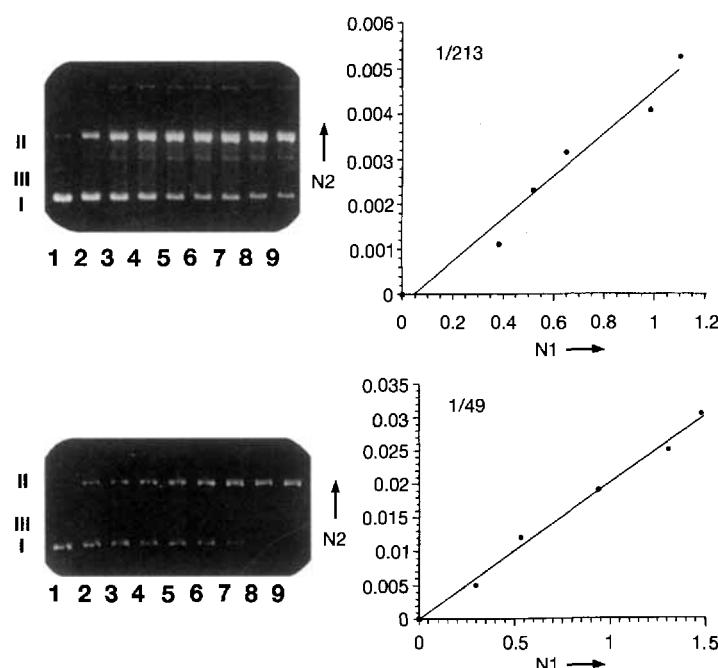
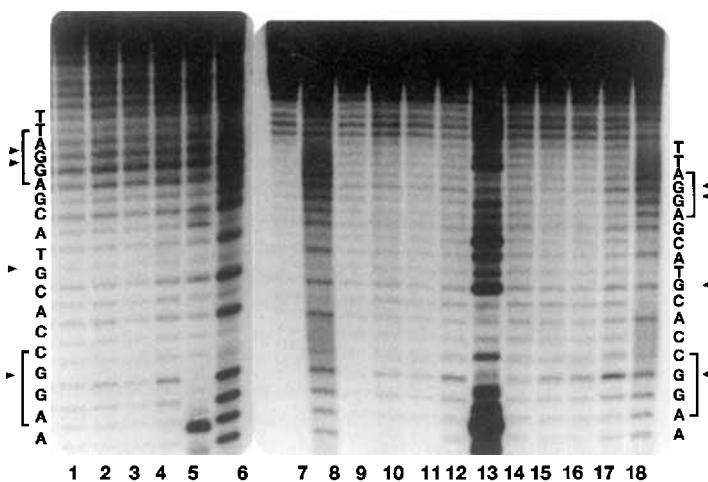


Abb. 2. Chirale Bevorzugung der Aglycone **4** (unten) und **5** (oben) in Gegenwart des Saccharids **6** bei der Doppelstrang-Spaltung von DNA (Agarose-Gelchromatogramme, links). Reaktionsbedingungen siehe Legende zu Abbildung 1, darüber hinaus wurde die DNA mit 5  $\mu$ M **6** 15 min vor der Zugabe von **5** oder **4** vorinkubiert. Auswertung und Erläuterung zu den Diagrammen (rechts, Fehlerbereich  $\pm 15\%$ ) siehe Legende zu Abbildung 1. Spur 1: unbehandelte DNA und **6**; Spuren 2–9: Reaktion nach 1, 4, 7, 10, 15, 20, 25 bzw. 30 min.

Offensichtlich beeinflußt das Saccharid, wenn es an die DNA gebunden ist, die relativen Bindungseigenschaften der beiden Thioacetat-Aglycone nicht. Nach Inkubation linearer Duplex-DNA, die in früheren Untersuchungen eingesetzt wurde<sup>[5, 9a]</sup>, mit dem Methylglycosid **6** und anschließender Zugabe von **4** oder **5** wird die DNA, wie bei Zugabe des Racemats, an den gleichen, d.h. den den Kohlenhydrat-geschützten Regionen benachbarten Stellen bevorzugt gespalten (Abb. 3). Die wichtigste dieser Stellen ist in der CGGA-Sequenz durch Untersteichung hervorgehoben (siehe auch Abb. 3, rechte untere Klammer). Diese Sequenz ist einer der Erkennungsbereiche des Calicheamincins, was beim Entwurf des DNA-Fragments berücksichtigt wurde<sup>[5]</sup>. Die quantitative Analyse der gelchromatographischen Befunde (nicht wiedergegeben) ergab eine Verstärkung bei den beiden Enantiomeren (Spuren 9–12, 14–17), die sich nicht von früheren Ergebnissen für das Racemat unterscheidet<sup>[9a]</sup> (Spuren 1–4). Die bei



gemisch. Die Klammern markieren die in diesen Versuchen benutzten Erkennungsstellen der DNA-Sequenz für 1. Die Pfeile weisen auf die Stellen, die durch das Aglycon gespalten werden und die den in Gegenwart von Oligosacchariden geschützten Regionen benachbart sind.

der Spaltung bevorzugten Stellen (durch Pfeile markiert) sind den Bindungsstellen des Calicheamicins  $\gamma_1^1$  benachbart, entsprechen den Spaltungsstellen dieses Wirkstoffs jedoch häufig nicht exakt (z. B. Spur 13).

Der Kohlenhydratbereich ist für die Erkennung des Wirkstoffs durch die DNA wesentlich. Fehlt eine kovalente Bindung zwischen dem Erkennungs- (Saccharid-) und dem Effektorbereich (Endiinbereich), kann auch das Kohlenhydrat die Unterschiede in der Wechselwirkung zwischen den enantiomeren Thioacetaten und DNA nicht überspielen oder meßbar beeinflussen. Es bleibt die Frage, inwieweit die Kohlenhydrateinheit, wenn sie kovalent an das jeweilige Enantiomer des Aglycons gebunden ist, die Eigenschaften der Endiingruppen der Wirkstoffe beeinflussen kann.

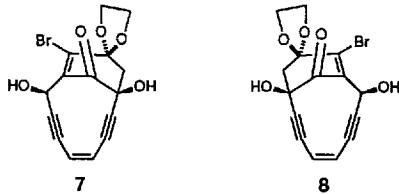
Die kovalente Anknüpfung des *ent*-Effektors an die natürliche Erkennungsdomäne kann selbstverständlich nur durch die organische Synthese gelingen. Ein weiteres, faszinierendes Ziel ist die Synthese eines Hybrids aus Effektorbereichen klinisch eingesetzter Wirkstoffe und des hochwirksamen Kohlenhydrat-Erkennungsbereiches von Calicheamicin<sup>[15]</sup>. Die Ergebnisse erster Versuche in dieser Richtung stimmen uns zuversichtlich.

Eingegangen am 8. Januar 1994 [Z 6534]

- [1] a) Kritische Übersicht zu Endiin-Antibiotika: K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387; b) Totalsynthese von Calicheamicin: K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mizuno, K.-U. Baldenius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625, zit. Lit.
- [2] a) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, M. M. Siegel, G. O. Morton, G. A. Ellestad, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 985; b) M. D. Lee, G. A. Ellestad, D. B. Borders, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 235; c) M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464; d) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *ibid.* **1987**, *109*, 3466; e) J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewold, G. H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K.-I. Saitoh, T. W. Doyle, *ibid.* **1987**, *109*, 3461; f) J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K.-I. Saitoh, T. W. Doyle, *ibid.* **1987**, *109*, 3462; f) N. Zein, A. M. Sinha, W. J. McGahren, G. A. Ellestad, *Science* **1988**, *240*, 1198; g) N. Zein, M. Poncin, R. Nilakantan, G. A. Ellestad, *ibid.* **1989**, *244*, 697.
- [3] a) M. P. Cabal, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3253; b) J. N. Haseltine, M. P. Cabal, N. B. Mantlo, N. Iwasawa, D. S. Yamashita, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, *ibid.* **1991**, *113*, 3850.
- [4] a) A. L. Smith, C.-K. Hwang, E. N. Pitsinos, G. R. Scarlato, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3134; b) A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C.-K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *ibid.* **1993**, *115*, 7612.

Abb. 3. Sequenzselektivität der Aglycone **4** und **5** in Gegenwart von an DNA gebundenem **6**. Die DNA-Sequenz [5,9a] wurde so entworfen, daß mehrere Calicheamicin-Spaltungsstellen vorliegen. Das Saccharid und die am unteren Strang markierte [ $^{32}\text{P}$ ]Duplex-DNA („unterer Strang“ bezieht sich auf die Orientierung des Calicheamicins  $\gamma_1^1$  an den Erkennungsstellen) wurden in 10 mM TRIS-HCl (pH 8.0), 1 mM EDTA, 2% THF 15 min bei 25 °C vorinkubiert. Die Aglycone **4**, **5** oder das Racemat **4/5** (3.2 mM) wurden zugefügt und die Inkubation fortgesetzt (2 h). Die DNA wurde nach der jeweiligen Reaktion mit Ethanol gefällt und elektrophoretisch an einem zu 10% denaturierendem Polyacrylamidgel getrennt (auto-radiographische Detektion). Spur 1: DNA und **4/5**; Spur 2: DNA, vorinkubiert mit 20  $\mu\text{M}$  **6**, und **4/5**; Spur 3: wie Spur 2, jedoch mit 0.1 mM **6**; Spur 4: wie Spur 2, jedoch mit 0.5 mM **6**; Spur 5: DNA, 5  $\mu\text{M}$  **1** und Dithiothreitol (DTT), nach Reaktion bei Raumtemperatur (5 min); Spur 6: A + G-Markergemisch; Spur 7: unbehandelte DNA; Spur 8: A + G-Markergemisch; Spur 9: DNA und **5**; Spur 10: DNA, vorinkubiert mit 20  $\mu\text{M}$  **6** und **5**; Spur 11: wie Spur 10, jedoch mit 0.1 mM **6**; Spur 12: wie Spur 10, jedoch mit 0.5 mM **6**; Spur 13: DNA, 5  $\mu\text{M}$  **1** und DTT, nach Reaktion bei Raumtemperatur (15 min); Spur 14, DNA und **4**; Spur 15: DNA, vorinkubiert mit 20  $\mu\text{M}$  **6**, und **4**; Spur 16: wie Spur 15, jedoch mit 0.1 mM **6**; Spur 17: wie Spur 15, jedoch mit 0.5 mM **6**; Spur 18: A + G-Markergemisch.

- [5] J. Drak, N. Iwasawa, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 7464.
- [6] a) L. F. Povirk, W. Wubker, W. Johnlein, F. Hutchinson, *Nucleic Acids Res.* **1977**, *4*, 3573; b) P. C. Dedon, I. H. Goldberg, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 14713.
- [7] a) N. Zein, W. J. McGahren, G. O. Morton, J. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6888; b) J. J. De Voss, C. A. Townsend, W.-D. Ding, G. O. Morton, G. A. Ellestad, N. Zein, A. B. Tabor, S. L. Schreiber, *ibid.* **1990**, *112*, 9669.
- [8] Zu Synthesen des Kohlenhydratbereichs siehe a) R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593; b) K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, *ibid.* **1990**, *112*, 8193; c) R. L. Halecomb, S. H. Boyer, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 314; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, *31*, 338.
- [9] Untersuchungen zur DNA-Bindung: a) J. Aiyer, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7552; b) K. C. Nicolaou, S.-C. Tsay, T. Suzuki, G. F. Joyce, *ibid.* **1992**, *114*, 7555.
- [10] Synthese von enantiomerenreinen Zwischenprodukten für die Synthese von Calicheamicinon: V. P. Rocco, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6671.
- [11] Die enantiomerenreinen Ketone **7** und **8** wurden durch Racemattrennung einer Vorstufe erhalten [10] und nach einer Methode, die bereits beim Racemat angewendet worden ist [3], in die Thioacetate **4** bzw. **5** überführt. Die ursprüngliche Zuordnung [10] der absoluten Konfigurationen von **7** und **8** wurde nun umgekehrt.



- [12] Einen detaillierten Vorschlag für ein Bindungsmodell von Calicheamicin mit DNA machen R. C. Hawley, L. L. Kiessling, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 1105.
- [13] a) M. D. Purugganan, C. V. Kumar, N. J. Turro, J. K. Barton, *Science* **1988**, *241*, 1645; b) H. Y. Mei, J. K. Barton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 1339; c) J. K. Barton, J. M. Goldberg, C. V. Kumar, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2081; d) J. K. Barton, E. Lolis, *ibid.* **1985**, *107*, 708; e) J. K. Barton, J. J. Dannenberg, A. L. Rapheal, *ibid.* **1982**, *104*, 4967.
- [14] D. L. Boger, K. Machiya, D. L. Hertzog, P. A. Kitos, D. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9025. Siehe auch D. L. Boger, D. S. Johnson, W. Yun, C. M. Tarby, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, im Druck; D. L. Boger, D. S. Johnson, W. Yun, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, im Druck.
- [15] Zu Hybriden aus synthetischen DNA-Spaltungsreagentien und der Oligosaccharidregion des Calicheamicins: K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, Y. Iwabuchi, T. Suzuki, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 340.