

nachgewiesen. Die bei der HPLC-Analyse^[15] gefundenen Retentionszeiten von **3** und **4** sowie diejenige von S_7NCH_3 erfüllen die für homologe Reihen gültige Beziehung $\ln k' = a + b \ln$ (k' = Kapazitätsfaktor). Heterocyklen dieser Art sollten es erstmals ermöglichen, die Konformation schwefelreicher Ringe in Lösung mit temperaturabhängiger NMR-Spektroskopie (1H , ^{15}N) zu studieren. Wir erwarten, daß die Pseudorotation bei tieferen Temperaturen einfriert und die nichtäquivalenten Ringpositionen, die in den Homocyclen S_9 und S_{10} vorhanden sind^[13], indirekt spektroskopisch unterscheidbar werden. Außerdem läßt die große und immer noch wachsende Zahl von anorganischen und organischen Polyschwefelverbindungen, die durch Ligandentransfer aus $[Cp_2TiS_5]$ synthetisiert wurden^[16], erwarten, daß auch **1** und **2** Ausgangsverbindungen für die Synthese zahlreicher neuer, auf anderem Wege nicht herstellbarer Verbindungen werden.

Experimentelles

1: Unter Schutzgas wird $[Cp_2Ti(CO)_2]$ (85 mg, 0.36 mmol) in 15 mL *n*-Hexan bei 20 °C innerhalb von 30 min zu S_7NH (87 mg, 0.36 mmol) in 70 mL *n*-Hexan getropft und weitere 2.5 h gerührt. Der entstehende schwarze Niederschlag wird isoliert und in einer Soxhlet-Apparatur mit CS_2 extrahiert. Das aus dem eingeeengten Extrakt bei Kühlung auskristallisierende schwarze Produkt wird aus CH_2Cl_2 umkristallisiert. Ausbeute: 62 mg (41 %). Korrekte CHN-Analyse; 1H -NMR (200 MHz, $CS_2/[D_6]Aceton$, 25 °C): δ = 6.44, 6.45 (Cp); UV/Vis (Methanol): λ_{max} = 209, 230, 313, 575 nm (Dioden-Array-Detektor).

2: In analoger Weise wie bei **1** setzt man $[Cp_2Ti(CO)_2]$ (234 mg, 1 mmol) in 30 mL *n*-Hexan mit S_7NCH_3 (253 mg, 1 mmol) in 150 mL *n*-Hexan bei 20 °C um und rührt 24 h. Aufarbeitung wie bei **1**. Ausbeute: 215 mg (50 %). Korrekte CHN-Analyse; 1H -NMR (200 MHz, $CS_2/[D_6]Aceton$, 25 °C): δ = 6.47 (s, 5H), 6.37 (s, 5H), 3.27 (s, 3H); UV/Vis (Methanol): λ_{max} = 206, 231, 290, 390, 578 nm (Dioden-Array-Detektor).

Eingegangen am 4. Februar 1995 [Z 7694]

Stichworte: Ligandentransfer · Schwefelverbindungen · Stickstoffverbindungen · Titanverbindungen

können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter den Hinterlegungsnummern CSD-401514 (**1**) und CSD-401515 (**2**) angefordert werden.

- [8] Zwei C18-Säulen in Reihe ($l = 2 \times 10$ cm; 10 μm bzw. 5 μm Partikeldurchmesser), Elutionsmittel: Methanol. Im Falle der isomeren Komplexe $[Cp_2Ti(\mu-S_2)(\mu-S_2)AsCH_3]$ und $[Cp_2Ti(\mu-S)(\mu-S_2)AsCH_3]$ unterscheiden sich die Retentionszeiten erheblich: B. Holz, Dissertation, Technische Universität Berlin, 1991.
- [9] Simulation des Pulverdiffraktogramms mit dem Programm LAZY PULVERIX. Messung im Winkelbereich $2\theta = 9-27^\circ$ mit dem Siemens-Gerät D 5000. Für diese Messung danken wir Herrn Dipl.-Chem. U. Stege.
- [10] Im freien S_7NH ist das N-Atom planar oder nahezu planar koordiniert: H.-J. Hecht, R. Reinhardt, R. Steudel, H. Bradaczek, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1976**, 426, 43. Die Struktur von S_7NCH_3 ist nicht bekannt.
- [11] Dieselbe Ringgröße liegt in $[Cp_2TiS_8]$ vor: Lit.[4b] und U. Westphal, Dissertation, Technische Universität Berlin, 1994.
- [12] D. Hohl, R. O. Jones, R. Car. M. Parrinello, *J. Chem. Phys.* **1988**, 89, 6823.
- [13] Die Torsionsbarriere an cumulierten S-S-Bindungen beträgt ca. 27 (*trans*-Barriere) bzw. 32 kJ mol⁻¹ (*cis*-Barriere): Y. Drozdova, K. Miasiewicz, R. Steudel, *Z. Naturforsch. B* **1995**, 50, 889.
- [14] Äquimolare Mengen an **2** und SCl_2 bzw. S_2Cl_2 wurden bei 20 °C in CS_2 umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden **3** bzw. **4** mit *n*-Pentan extrahiert und durch Einengen der Extrakte als gelbe Öle erhalten, deren HPLC-Analyse geringe Anteile an homologen Ringen S_nNCH_3 zeigte. MS (EI, 70 eV, 90 °C): B^+ 160 (S_2), M^+ 285 (S_8NCH_3) bzw. 317 (S_9NCH_3).
- [15] Säule: C18, 10 μm ; Elutionsmittel: Methanol. HPLC-Analyse von SN-Verbindungen: R. Steudel, D. Rosenbauer, *J. Chromatogr.* **1981**, 216, 399.
- [16] R. Steudel in *The Chemistry of Inorganic Ring Systems* (Hrsg.: R. Steudel), Elsevier, Amsterdam, 1992, S. 233.

1,5-Anhydrohexit-Nucleinsäuren, neue potentielle Antisense-Wirkstoffe**

Arthur Van Aerschot*, Ilse Verheggen, Chris Hendrix und Piet Herdewijn

Antisense-Oligodesoxyribonucleotide (ODN) können als eine neue Klasse potentieller therapeutischer Wirkstoffe angesehen werden. Sie vermögen die Synthese spezifischer Proteine zu hemmen, indem sie entweder die Translation physikalisch blockieren oder die durch RNase H hervorgerufene Spaltung der mRNA einleiten. Die wesentlichen Nachteile beim Einsatz dieser Verbindungen sind ihre geringe metabolische Stabilität und Probleme bei der Aufnahme in die Zelle^[1]. Es liegt auf der Hand, daß dieser therapeutische Ansatz von der Verfügbarkeit modifizierter Oligonucleotide profitieren könnte, die die Translation durch Bildung sehr stabiler Komplexe mit dem Zielmolekül blockieren.

Von den zahlreichen Modifikationen in der ODN-Struktur^[2] führen nur wenige zu einer erhöhten Duplexstabilität^[3]. Die stabilsten unter ihnen sind über Polyamide verknüpfte, acyclische Nucleinsäuren, die PNAs, die aber Tripelhelices bilden. Ihre Nachteile liegen in der niedrigen Wasserlöslichkeit und in der geringen Aufnahme in die Zellen^[4]. Mit N3' \rightarrow P5'-Phosphoramidaten konnte die Schmelztemperatur T_m der Duplexe um durchschnittlich 2 K pro Base gegenüber RNA erhöht werden, wie kürzlich gezeigt wurde^[5].

[*] Dr. A. Van Aerschot, Dr. I. Verheggen, Dr. C. Hendrix, Prof. P. Herdewijn
Laboratory of Medicinal Chemistry
Rega Institute, Katholieke Universiteit Leuven
Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven (Belgien)
Telefax: Int. + 16/337340
E-mail: Arthur.VanAerschot@Rega.KULeuven.ac.be

[**] Diese Arbeit wurde von der FGWO (Fonds voor Geneeskundig Wetenschappelijk Onderzoek) gefördert. A. V. A. ist ein wissenschaftlicher Mitarbeiter des Belgischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung. Wir danken Guido Schepers für Hilfe bei den praktischen Arbeiten.

- [1] a) H. G. Heal, *The Inorganic Heterocyclic Chemistry of Sulfur, Nitrogen and Phosphorus*, Academic Press, London, 1980; b) T. Chivers in *The Chemistry of Inorganic Homo- and Heterocycles*, Vol. 2 (Hrsg.: I. Haiduc, D. B. Sowerby), Academic Press, London, 1987, S.793; c) T. Chivers in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 7 (Hrsg.: R. B. King), Wiley, Chichester, 1994.
- [2] B. Krebs, M. Hein, M. Diehl, H. W. Roesky, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 825; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 778.
- [3] R. Steudel, *Top. Curr. Chem.* **1982**, 102, 149; R. Steudel in *The Chemistry of Inorganic Homo- and Heterocycles*, Vol. 2 (Hrsg.: I. Haiduc, D. B. Sowerby), Academic Press, London, 1987, S.737.
- [4] a) G. Müller, J. L. Peterson, *J. Org. Chem.* **1974**, 111, 91; b) U. Westphal, R. Steudel, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 65, 151.
- [5] A. Shaver, S. Morris, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 1926; G. Facchinetti, C. Floriani, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 2433.
- [6] Die Reaktion von $[Cp_2Ti(CO)_2]$ mit S_4N_4 liefert $[Cp_2Ti(NSN)_2S]$ und $[Cp_2Ti(NSN)SS]$: C. M. Marcellus, R. T. Oakley, W. T. Pennington, A. W. Cordes, *Organometallics* **1986**, 5, 1395. Übersicht über Metallkomplexe mit Schwefel-Stickstoff-Liganden: P. F. Kelly, J. D. Woollins, *Polyhedron* **1986**, 5, 607.
- [7] Kristallstrukturanalysen: **1**: $0.45 \times 0.25 \times 0.1$ mm, monoklin, $P2_1/n$, $Z = 4$, $a = 825.6(3)$, $b = 1089.7(7)$, $c = 1744(2)$ pm, $\beta = 93.87(5)^\circ$, $V = 1565(2) \times 10^6$ pm³, $\rho_{ver.} = 1.772(2)$ g cm⁻³, $2\theta_{max} = 55^\circ$, MoK_α -Strahlung, $\lambda = 71.069$ pm, ω - 2θ -Scan, $T = 298$ K, 3960 gemessene, 3517 unabhängige davon 1545 beobachtete Reflexe, Kriterium: $I \geq 2\sigma(I)$, keine Absorptionskorrektur, Struktur gelöst mit Direkter Methode (Programm: SHELXS 86), verfeinert gegen F^2 (Programm: SHELXL 93) mit anisotropen Temperaturfaktoren für alle Nichtwasserstoffatome, Positionen der H-Atome berechnet, $R = 0.0997$ bei 172 verfeinerten Parametern. Restelektronendichte (max/min): $0.69/-0.66$ e Å⁻³. **2**: $0.3 \times 0.4 \times 0.15$ mm, monoklin, $P2_1/n$, $Z = 4$, $a = 858.8(2)$, $b = 1555.1(5)$, $c = 1239.8(3)$ pm, $\beta = 90.04(2)^\circ$, $V = 1655.7(7) \times 10^6$ pm³, $\rho_{ver.} = 1.731$ g cm⁻³, $2\theta_{max} = 55^\circ$, MoK_α -Strahlung, $\lambda = 71.069$ pm, ω - 2θ -Scan, $T = 298$ K, 4195 gemessene, 3401 unabhängige und 2497 beobachtete Reflexe mit $I \geq 2\sigma(I)$, $\mu = 1.35$ mm⁻¹, Absorptionskorrektur (DIFABS) (T_{min}/T_{max}) 0.857/1.100, gelöst durch Direkte Methode (SHELXS 86), Verfeinerung (SHELX 76) gegen F^2 mit anisotropen Temperaturfaktoren, Wasserstoffatome berechnet, freie Parameter 182, $R = 0.057$, $R_w = 0.057$, Restelektronendichte (max/min): $0.522/-0.477$ e Å⁻³. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung

Da Pyranose-ODNs gegenüber Furanose-ODNs energetisch begünstigt sind (geringere Änderung in der Entropie bei der Duplexbildung), sind mehrere Pyranosen bereits untersucht worden^[6]. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit der 1,5-Anhydrohexit-Nucleosidanaloga **1** (Abb. 1) mit natürlichen 2'-Desoxynucleosiden^[7] haben wir ODNs untersucht, die aus Monomeren des Typs **1** aufgebaut wurden. Die zusätzliche Methylengruppe zwischen der Base und dem Ringsauerstoffatom ergibt ein viel weniger flexibles Tetrahydropyran-Gerüst.

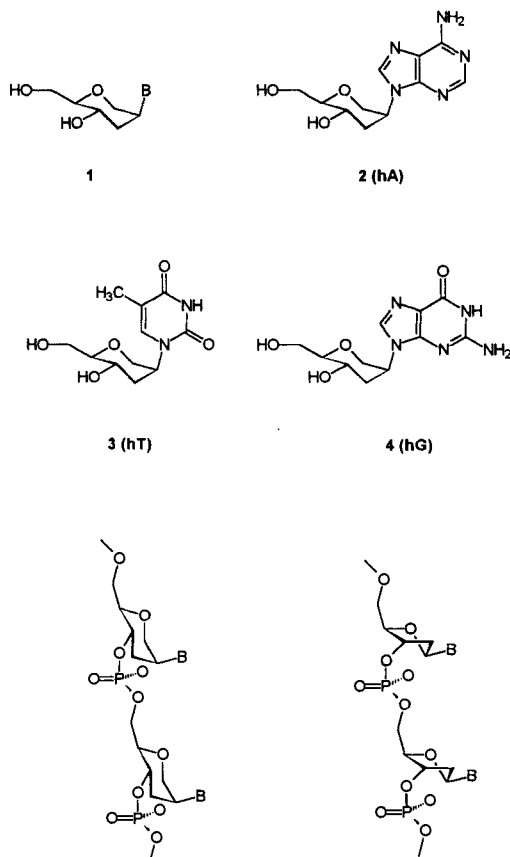


Abb. 1. Formel des Anhydrohexit-Monomers und Vergleich zwischen natürlicher DNA (rechts) mit einem 1,5-Anhydrohexit-Oligomer (links).

Die Synthese von 1,5-Anhydro-2-(adenin-9-yl)-2,3-didesoxy-D-arabino-hexit **2** (hA) und den damit verwandten Bausteinen **3** (hT) und **4** (hG) wurde bereits beschrieben^[7]. Diese Monomereinheiten wurden nach der Phosphoramidit-Methode unter Verwendung von Standardschutzgruppen (bei A: Benzoyl, bei G: Isobutyryl) und langkettigem Alkylamin-CPG (CPG = controlled pore glass) als Träger in Oligomere eingebaut^[8, 9].

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß das Einfügen von hA in Oligo(dA) annähernd die gleichen Helix-Coil-Übergänge ergibt wie das Einfügen von natürlichem dA. Ein Austausch von Thymin durch hT in Oligo(dT) führt zu einer bedeutenden Erniedrigung der Schmelztemperatur, obwohl bei den 1,5-Anhydrohexit-Nucleosiden keine Änderung in der spezifischen Basenpaarung beobachtet wurde.

Während für Homo-DNA eine Adenin-Adenin-Basenpaarung beschrieben wurde^[10], konnten wir unter den hier verwendeten physiologischen Bedingungen weder bei **10** (Abb. 2) noch bei **12** unter 90 °C Helix-Coil-Übergänge beobachten. Die Messung der thermischen Stabilität von Homopolymer-Mischungen aus **12** · **7** und **10** · **5** (Tabelle 2) zeigte eine Komplexbildung zwi-

Tabelle 1. Vergleich der T_m -Werte [°C] der Duplexe aus den Oligonucleotiden **5**, **6** und **7**, **8** mit den entsprechenden komplementären Oligonucleotidsträngen (dT)₆N(dT)₆ bzw. (dA)₆N(dA)₆, bei denen die mittlere T- oder A-Einheit ersetzt ist; N = G, C, A oder T (0.1 M NaCl, 20 mM KH₂PO₄, pH 7.5, 0.1 mM EDTA, Strangkonzentration je 4 µM).

Sequenz	T_m			
	G	C	A	T
5	20.0	17.9	18.5	34.0
6	20.2	17.1	17.7	31.9
7	21.0	20.7	21.3	34.0
8	15.1	15.2	18.3	28.6

Tabelle 2. T_m -Werte [°C] (Hyperchromie H [%]) der Schmelzkurven (260 nm) modifizierter ODNs ($c = 4$ µM) in 0.1 M NaCl-Puffer und ihre enzymatische Stabilität [min].

Sequenz	komplementärer Strang	T_m (H)	$t_{1/2}$ [a]
9	5	27.6 (32)	> 120
10	5	45.4 (49) [b]	S [c]
11	7	30.3 (33)	> 120
12	7	21.0 (49)	S [c]
10	12	76.3 (ND) [d]	
7	5	34.0 (35)	4

[a] Gemessen über die Hyperchromie (260 nm) bei 37 °C in 1 mL 200 mM Tris · HCl, pH 8.6, 28 mM MgCl₂ mit 0.04 Einheiten SG-PDE (*Crotalus-Adamanteus*-Gift, Pharmacia) für 0.4 OD₂₆₀. [b] Gemessen bei 284 nm. [c] Vollständig stabil unter den Reaktionsbedingungen innerhalb von 24 h. [d] Konnte aufgrund der hohen Schmelztemperatur nicht gemessen werden.

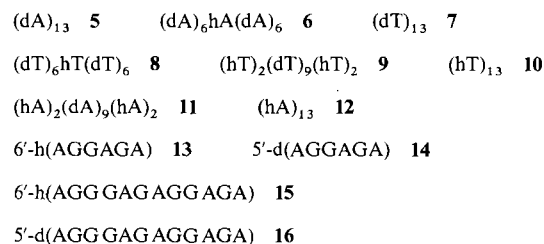


Abb. 2. Kurzformeln der im Text diskutierten Oligonucleotide.

schen einer vollständig modifizierten Hexit-Nucleinsäure (HNA) und natürlicher DNA. Im Vergleich zu $T_m = 34$ °C für das Kontrollduplex **7** · **5** wurden für die HNA · DNA-Duplexe T_m -Werte von 21 °C bzw. 45 °C gemessen. Der T_m -Wert von **10** · **5** wurde bei 284 nm bestimmt, da das thermische Verhalten des Komplexes bei 260 nm anzeigte, daß Oligo(hT) · Oligo(hA) keine klassische helicale Struktur hat. Bei 260 nm nimmt die UV-Absorption zunächst bis zu einem Minimum bei 46 °C ab und steigt dann wieder an (Abb. 3).

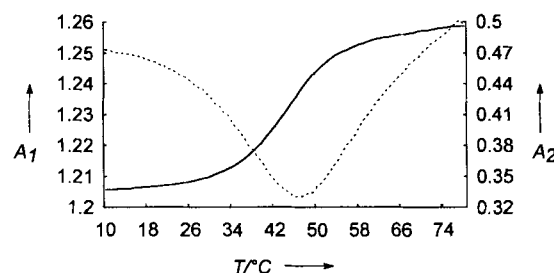


Abb. 3. T_m -Werte des aus **10** und **5** hergestellten Duplexes in 0.1 M NaCl bei 260 nm (---) (A_1) und 284 nm (—) (A_2). Beide Kurven zeigen einen Inflexionspunkt bei 45–46 °C. A = Absorption; Strangkonzentration je 4 µM.

Während die natürlichen Oligonucleotide **5** und **7** von Schlangengift-Phosphodiesterase (SG-PDE) innerhalb weniger Minuten abgebaut werden, sind die modifizierten Oligonucleotide **10** und **12** völlig stabil gegenüber SG-PDE (Tabelle 2). Der Einbau von zwei hA-Monomeren an beiden Enden eines Oligo(dA) wie bei **11** ergab ebenfalls sehr stabile ODNs. SG-PDE ist eine 3'-Exonuclease, und die 3'-Exonuclease-Aktivität ist die Hauptursache für den Abbau von ODNs im Serum^[11].

Ein Hexamer und ein Dodecamer (Tabelle 3), die aus einer gemischten Purinsequenz bestehen und hA und hG enthalten, bilden sowohl mit DNA als auch mit RNA deutlich stabilere

Tabelle 3. T_m -Werte [°C] (Hyperchromie [%]) eines vollständig modifizierten Oligonucleotids ($c = 4 \mu\text{M}$) in 0.1 M NaCl, 20 mM KH_2PO_4 , pH 7.5, 0.1 mM EDTA. Die Duplexbildung erfolgte entweder mit einem komplementären DNA- oder RNA-Strang.

Sequenz	komplementäre DNA-Sequenz	komplementäre RNA-Sequenz
3	31.2 (9.5) [a]	44.8 (13)
4	10.0 [a, b]	10.5 [b]
5	64.8 (14)	84.0 (> 15 [b])
6	49.0 (19)	47.6 (15)

[a] Gemessen in 1 M NaCl. [b] Konnte aufgrund der niedrigen oder hohen Schmelztemperatur nicht bestimmt werden.

Duplexe als ihre natürlichen Gegenstücke. Die beobachteten T_m -Werte sind nicht das Ergebnis einer Selbstassoziation der HNAs, da sie alleine unter diesen Bedingungen keine Hyperchromie zeigen. Für das HNA-DNA-Duplex konnte ein Anstieg des T_m -Wertes um 16 °C im Fall des Dodecamers **15** und um 21 °C für das Hexamer **13** gemessen werden. Die ΔT_m -Werte pro Basenpaar hängen eindeutig von der Sequenz ab. Für die HNA-RNA-Duplexbildung ist der Anstieg im Vergleich zum DNA-RNA-Kontrollduplex mit 36 °C für das Dodecamer und 34 °C für das Hexamer noch stärker ausgeprägt. Ein HNA-RNA-Duplex ist also stabiler als ein HNA-DNA-Duplex, was das Potential von HNA als Antisense-ODNs unterstreicht. Der Anstieg im T_m -Wert von 3 °C auf 5.5 °C pro Basenpaar zeigt eine sehr starke Wechselwirkung der HNAs mit den komplementären Oligoribonucleotiden.

Diese Ergebnisse legen nahe, daß ODNs, die 1,5-Anhydrohexit-Bausteine enthalten, sehr stabile Komplexe mit DNA und RNA bilden sowie enzymatisch stabil sind. Daher erfüllen diese Verbindungen zumindest zwei Anforderungen eines idealen Antisense-Wirkstoffes.

Eingegangen am 8. Februar 1995 [Z 7703]

Stichworte: Antisense-Oligonucleotide · DNA · Nucleinsäuren · RNA · Polyalkohole

- [1] Übersicht: E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 543–584.
- [2] S. L. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6123–6194; R. S. Varma, *Synlett* **1993**, 621–637; N. T. Thuong, C. Hélène, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 697–723; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 666–690.
- [3] Y. S. Sanghvi, P. D. Cook, *Carbohydrate Modifications in Antisense Research* (Hrsg.: Y. S. Sanghvi, P. D. Cook) (*ACS Symp. Ser.* **1994**, 580, 1).
- [4] M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1895–1897; P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science* **1991**, 254, 1497–1500.
- [5] S. Gryaznov, J.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3143–3144.
- [6] A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1179–1188; K. Augustyns, A. Van Aerschot, C. Urbanke, P. Herdewijn, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, 101, 119–129; K. Augustyns, F. Vandendriessche, A. Van Aerschot, R. Busson, C. Urbanke, P. Herdewijn, *Nucleic Acids Res.* **1992**, 20, 4711–4716; K. Augustyns, G. Godard, C. Hendrix, A. Van Aerschot, J. Rozenski, T. Saison-Behmoaras, P. Herdewijn, *ibid.* **1993**, 21, 4670–4676.

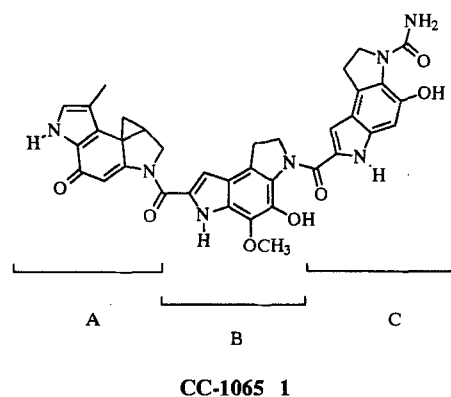
- [7] I. Verheggen, A. Van Aerschot, S. Toppet, R. Snoeck, G. Janssen, P. Claes, J. Balzarini, E. De Clercq, P. Herdewijn, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2033–2040.
- [8] R. Pon, N. Usman, K. Ogilvie, *BioTechniques* **1988**, 6, 768–771.
- [9] Die Schutzgruppeneinführung, Kettenverlängerung (ABI 392) und Deblockierung erfolgten analog zur Standard-Oligodesoxyribonucleotid-Synthese. Gereinigt wurde über FPLC (Fast Protein, Peptide and Polynucleotide Liquid Chromatography) an einer Mono-Q-Säule bei pH 12 (siehe auch Lit. [6b]).
- [10] J. Hunziker, H.-J. Roth, M. Böhlinger, A. Giger, U. Diederichsen, M. Göbel, R. Krishnan, B. Jaun, C. Leumann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 259–352.
- [11] J.-P. Shaw, K. Kent, J. Bird, J. Fishback, B. Froehler, *Nucleic Acids Res.* **1991**, 19, 747–750.

Effiziente Totalsynthese der pharmakophoren Gruppe des Antitumorantibiotikums CC-1065 durch kombinierte mit einem Zirconocen- und Palladium-Komplex initiierte Cyclisierungen**

Lutz F. Tietze* und Wilm Buhr

Professor Richard R. Schmidt zum 60. Geburtstag gewidmet

Das Antibiotikum CC-1065 **1**, das 1978 aus *Streptomyces zelensis* isoliert wurde, ist eines der am stärksten wirksamen Cytostatica, die zur Zeit bekannt sind^[1]. Es enthält drei partiell hydrierte Pyrrolo[3,2-e]indol-Einheiten; die A-Einheit mit einer ungewöhnlichen, formalen Spirocyclopropylgruppe ist die pharmakophore Gruppe, während die B- und C-Einheit verantwortlich sind für die starke Bindung an die DNA. Es konnte nachgewiesen werden, daß die A-Einheit von **1**, die als CPI bezeichnet



wird, AT-reiche Regionen in der kleinen Furche doppelsträngiger DNA sequenzspezifisch alkyliert^[2]. Das Antibiotikum **1** kann jedoch nicht als Pharmakon eingesetzt werden, da es eine verzögerte letale Hepatoxizität aufweist. Derivate der CPI-Einheit zeigen dagegen diese negative Eigenschaft bei vergleichbarer Cytotoxizität nicht^[3].

Bei der Planung selektiver Cytostatica für die Tumorthherapie^[4] haben wir eine hocheffiziente Synthese für das (N^2 -Benzolsulfonyl)-CPI-Derivat **2** entwickelt, die den bekannten Herstellungsmethoden^[5] überlegen ist und sich durch eine kurze

[*] Prof. Dr. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. W. Buhr
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/39-9476

[**] Anticancer Agents, 22. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Degussa AG danken wir für Sachspenden. – 21. Mitteilung: Lit. [4b].