

Ein neuer Zugang zu 2'-*O*-(2-Methoxyethyl)ribonucleosiden ausgehend von D-Glucose

von Pierre Martin

Functional Genomics, Novartis Pharma AG, CH-4002 Basel
(Tel.: +41-61 686 6443; Fax: +41-61 686 6311; E-mail: pierre.martin@solvias.com)

A New Access to 2'-*O*-(2-Methoxyethyl)ribonucleosides Starting from D-Glucose

A new synthesis of 2'-*O*-(2-methoxyethyl)ribonucleosides, building blocks for second-generation antisense oligonucleotides, starting from D-glucose is presented. The key-step is the transformation of 3-*O*-methoxyethylallofuranose to 2-*O*-(2-methoxyethyl)ribose by NaO₄ oxidation. Together with the 4'-phenylbenzoyl protecting group, which results in crystalline intermediates, this synthesis provides an easy and cheap access to 2'-*O*-(2-methoxyethyl)-substituted ribonucleosides.

1. Einleitung. – Die Hemmung der Translation durch die selektive Bindung von Antisense-Oligonucleotiden an komplementäre Boten-RNS ist ein wertvolles Werkzeug sowohl in der Diagnostik als auch in der funktionalen Genomik und erlaubt zusätzlich die rationale Planung einer neuen Generation von Heilmitteln [1–7]. Die zu überwindenden Hürden für eine praktische Anwendung sind hoch: Die Oligonucleotide müssen zellmembrangängig und gegen Nucleasen stabil sein, sollten eine hohe Affinität für RNS zeigen (Hybridisierung, Bildung stabiler Duplex-Strukturen) und eine hohe Diskriminierung (Spezifität bei Fehlpaarung) zwischen Zielsequenz und anderen Sequenzen aufweisen. Dies wird nur bei Verwendung von synthetisch modifizierten Nucleinsäuren zu erreichen sein [1][8].

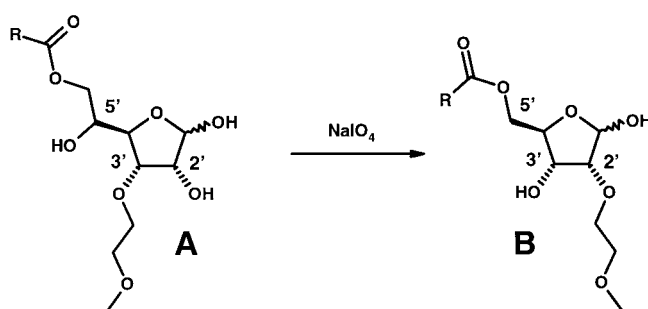
Wie wir und andere Gruppen zeigen konnten, besitzen Oligonucleotide, welche in 2'-Stellung 'Ethylenglycol'- und 'Glycerin'-Reste tragen, die oben geforderten Eigenschaften in ausgeprägtem Masse [9–11]. Darüber hinaus zeigen diese Oligonucleotide die erhoffte potente biologische Aktivität: Oligonucleotide mit 2'-*O*-(2-Methoxyethyl)-Substituenten können beispielsweise als selektive Inhibitoren der PKC- α -, C-Raf- [12] und JNK-1-Kinasen [13], der Expression des transmembranen Proteins Fas [14] und des Zelladhesions-Markers ICAM-1 [15], des Interleukin-5-Receptors- α [16], der antiapoptotischen Proteine Bcl-2 und Bcl/X_L [17], als Inhibitoren der Überexpression von P-Glycoproteinen bei 'multidrug'-resistenten Krebszellen [18] und als Inhibitoren der viralen Hepatitis C Genexpression [19] eingesetzt werden. Weiterhin haben sich 2'-*O*-(2-Methoxyethyl)-Bausteine als nützlich erwiesen bei der Herstellung von künstlichen Ribonucleasen (Oligos mit konjugierten Europium-Komplexen) [20] sowie 'hammerhead' Ribozymen [21].

Die Gründe für die Stabilität von RNS-Duplexen mit 2'-*O*-(2-Methoxyethyl)-modifizierten Oligonucleotiden liegen neben der Topologie ('A-type' Duplex) in der konformationellen Anordnung der Ethylenglycol-Einheiten (*gauche*-Effekt), als auch

in der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen Phosphat-Rückgrat und der Seitenkette und den gebundenen H₂O-Molekülen (NMR-Studien [22], X-ray [23]).

Synthesekonzept. – Bisherige Synthesen für 2'-O-(2-Methoxyethyl)-substituierte Ribonucleosid-Bausteine gehen von Ribose oder Ribonucleosid-Derivaten aus [5][24–26], die relativ aufwendige und teure Reagenzien darstellen. Wir entschieden uns für D-Glucose als günstiges Ausgangsmaterial. Glucose ist gegenüber Ribose in 3-Stellung 'falsch' konfiguriert (β -OH statt α -OH) sowie ein C-Atom zu lang. Die Umkehr der 3-Stellung führt in das Allofuranose-System. Die neue Synthese beinhaltet als Schlüsselschritt die NaIO₄-Spaltung des 1,2-Diols der 3'-O-(2-Methoxyethyl)allofuranose **A** (Schema 1). Dabei wird das C(1)-Atom der Allofuranose als CHO-Gruppe abgespalten und das C(2)-Atom als Aldehyd gebildet; letzteres wird vom 5-OH zum C(1) der Ribose **B** halbacetalisiert. Damit wird der 3'-O-(2-Methoxyethyl)-Rest der Allofuranose **A** zum 2'-O-(2-Methoxyethyl)-Rest in der Ribose **B**¹⁾.

Schema 1. Schlüsselschritt: Transformation von 3'-O-(2-Methoxyethyl)allofuranose (**A**) zu 2'-O-(2-Methoxyethyl)ribose (**B**).

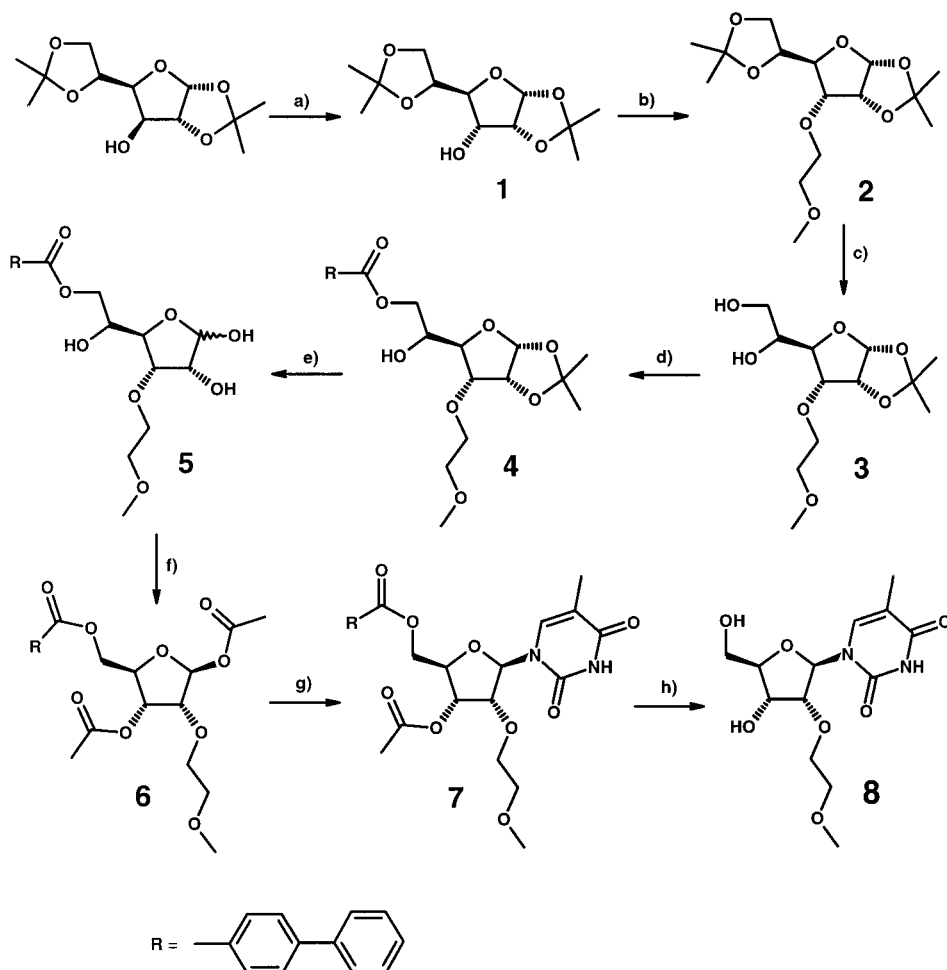


Resultate. – D-Glucosediacetonid wurde *via* Oxidation/Reduktion (DMSO, (CF₃CO)₂O, Et₃N; NaBH₄; vgl. *Exper. Teil*) in das entsprechende Allofuranose-Derivat **1** übergeführt²⁾, welches mit pulverisiertem KOH in DMSO mit 1-Chloro-2-ethoxyethan in 95% Ausbeute zu **2** alkyliert wurde (Schema 2). Selektive Entfernung der 5,6-Isopropyliden-Schutzgruppe mit AcOH/H₂O 4 : 1 bei 40° lieferte **3**, welches roh direkt mit 4-Phenylbenzoyl-chlorid in Pyridin/CH₂Cl₂ zum kristallinen **4** umgesetzt wurde³⁾. Die noch vorhandene zweite Isopropyliden-Gruppe wurde mit 80% CF₃COOH oder mit *Amberlit IR-120* abgespalten, und das erhaltene Diol **5** wurde direkt der Oxidation mit NaIO₄ unterzogen. Nach Aufarbeitung mit HCl wurde das rohe Oxidationsprodukt mit Ac₂O in Pyridin zu **6** diacetyliert. Nach Digerieren mit Et₂O/Hexan erhielt man reines β -**6** in 82% Ausbeute (bzgl. **4**). Die anschliessende Ribosylierung von bis-silyliertem Thymin nach der *Vorbrüggen*-Methode [28] lieferte

- 1) Das gleiche Konzept wurde bei der Synthese von 2-Deoxy-2-fluoroarabinose verwirklicht [27].
- 2) Verbindung **1** ist in grösseren Mengen auch bei *Chemprosa*, Industriestrasse 10, A-8502 Lannack, Österreich, erhältlich.
- 3) Mit PhCOCl, mit Toluoyl- oder mit Acetyl-chlorid ist analoges **4** und alle Produkte der weiteren Stufen ölig, was bezüglich der Reinigung eine chromatographische Abtrennung verlangt.

nach Aufarbeitung in 88% Ausbeute reines, β -ständiges **7**⁴⁾ als Pulver⁵⁾). Die verbleibenden Acyl-Schutzgruppen in 3'- und 5'-Position wurden mit NaOMe/MeOH abgespalten. Nach Chromatographie wurde freies 2'-O-(2-Methoxyethyl)-substituiertes T (**8**) in 91% Ausbeute erhalten.

Schema 2



a) 1. DMSO, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -65° ; 2. NaBH_4 , MeOH; 82%. b) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, KOH (Pulver), DMSO, 55° ; 95%. c) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4 : 1, 40° ; 87%. d) 4-Ph- $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$, Pyridin, CH_2Cl_2 , 20° ; 77%. e) *Amberlit IR 120*, MeOH/THF/ H_2O 2 : 1 : 4, 60° ; 100%. f) 1. NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 1 : 1, 20° ; 2. Me_2CO , 2N HCl, 20° ; 3. Ac_2O , Pyridin, 40° ; 82%. g) $(\text{TMS})_2\text{thymin}$, SnCl_2 , MeCN, 65° ; 88%. h) MeONa, MeOH, 20° ; 91%.

⁴⁾ Im Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch ein (β/α)-Verhältnis von ca. 95:5 festgestellt.

⁵⁾ Analoge Reaktionen mit 6-Chlorpurin und 2,6-Dichlorpurin lieferten die entsprechenden Ribopurine in 82 bzw. 91% Ausbeute. Für deren Transformation in die Adenosin- und Guanosin-Derivate vgl. [9], [24].

Zusammenfassung. – Die hier vorgestellte Synthese von 2'-*O*-(2-Methoxyethyl)-T, ausgehend von D-Glucose in Verbindung mit der (4-Phenylbenzoyl)-Schutzgruppe besticht durch hohe Ausbeuten, Verwendung billiger Reagenzien sowie Vermeidung der chromatographischen Reinigung der festen Zwischenprodukte. Ausgehend von **6** lassen sich beliebige N-haltige Heterocyclen ribosylieren. Das Verfahren eignet sich für die Herstellung im kg-Massstab⁶⁾.

Meinen Laborantinnen *Claudia Möllers-Kaltenbach*, *Gisela Bernauer* und *Mari-Luz Piccolotto* danke ich für die engagierte und selbständige Durchführung der Versuche, und *Alfred Schmidt* und *Kurt Auer* für die Bereitstellung der Zwischenprodukte in kg-Mengen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Siehe [24].

1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-Allofuranose (1). Zu einer gekühlten (-65°) Vorlage aus 18,01 g (230,5 mmol) DMSO und 230 ml CH_2Cl_2 wurde eine Lsg. aus 36,3 g (172,9 mmol) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ und 60 ml CH_2Cl_2 getropft (Tropfzeit: 30 min.). Nach 10 min Rühren wurde bei -65° eine Lsg. von 30,0 g (115,25 mmol) Glucosediacetonid in 230 ml CH_2Cl_2 zuge tropft (Tropfzeit: 40 min). Nach weiterem Rühren (30 min) wurden innert 30 min 46 ml Et_3N zuge tropft. Anschliessend wurde das Kühlbad entfernt. Nachdem das Gemisch 20° erreicht hatte, wurde die rot-schwarze Lsg. mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml MeOH gelöst, auf 0° gekühlt und portionenweise mit 13,08 g (345,7 mmol) NaBH_4 versetzt. Nach 1 h Rühren wurde die Lsg. eingedampft. Der Rückstand wurde in AcOEt aufgenommen, gewaschen und getrocknet. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand wurde mit kaltem Et_2O /Hexan 1:3 digeriert: 24,6 g (82%) **1** als beiges Pulver. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5,81 (*d*, $J = 4$, H-C(1)); 4,62 (*m*, 1 H); 4,30 (*m*, 1 H); 4,04 (*m*, 3 H); 3,82 (*m*, 1 H); 2,55 (*d*, $J = 7$, OH); 1,58, 1,47, 1,38, 1,36 (4 s, 4 Me). MS: 245 ($[M - \text{Me}]^+$).

1,2:5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-(2-methoxyethyl)- α -D-allofuranose (2). Zu 5,0 g (19,21 mmol) **1**, in 50 ml DMSO gelöst, wurden 1,62 g (28,81 mmol) gemahlene, festes KOH gegeben. Bei 55° wurden 2,18 g (23,05 mmol) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ zuge tropft. Nach 3 h und 6 h wurden erneut je 0,41 g KOH und 0,55 g $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ zugegeben. Nach total 7,5 h wurde das Gemisch abgekühlt und auf 300 ml H_2O gegossen. Nach Extraktion mit AcOEt wurde der Extrakt getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 5,81 g (95%) **2** als schwach gelber Sirup. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,36, 1,41, 1,47, 1,58 (4s, 4 Me); 3,38 (s, MeO); 3,60 (*m*, 2 H); 3,71 (*m*, 1 H); 3,83 (*m*, 1 H); 3,93 (*m*, 1 H); 4,02 (*m*, 2 H); 4,10 (*m*, 1 H); 4,0 (*m*, 1 H); 4,67 (*m*, 1 H); 5,77 (*d*, $J = 4$, H-C(1)). MS: 317 ($[M - \text{H}]^+$), 303 ($[M - \text{Me}]^+$), 261 ($[M - \text{OC}_3\text{H}_7]^+$).

1,2-O-Isopropyliden-3-O-(2-methoxyethyl)- α -D-allofuranose (3). Eine Lsg. von 17,3 g (54,34 mmol) rohem **2** in 220 ml AcOH/ H_2O (4:1) wurde 2 h auf 40° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit 6N NaOH auf pH 7,8 gestellt und mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 13,09 g (87%) **3** als gelblicher Sirup. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), typische Signale: 1,35, 1,57 (2s, 2 Me); 3,37 (s, MeO); 5,80 (*d*, $J = 4$, H-C(1)). MS: 279 ($[M + \text{H}]^+$).

1,2-O-Isopropyliden-3-O-(2-methoxyethyl)-6-O-(4-phenylbenzoyl)- α -D-allofuranose (4). Zu 2,22 g (7,98 mmol) **3** in 25 ml CH_2Cl_2 wurden bei 0° 0,95 g (11,97 mmol) Pyridin und 1,73 g (8,0 mmol) 1,1'-Biphenyl 4-carbonsäure-chlorid gegeben. Nach 5 h Rühren bei 20° wurde das Gemisch auf H_2O gegossen. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 wurde die org. Phase getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Stehen. Digerieren in Et_2O lieferte 2,56 g (70%) **4** als weisses Pulver⁷⁾. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), typische Signale: 1,38, 1,62 (2s, 2 Me); 3,40 (s, MeO); 5,78 (*d*, $J = 4$, H-C(1)); 7,38 (*m*, 1 arom. H); 7,46 (*m*, 2 arom. H); 7,64 (*m*, 4 arom. H); 8,15 (*d*, $J = 8$, 2 arom. H). MS: 459 (M^+).

1,3-Di-O-acetyl-2-O-(2-methoxyethyl)-5-O-(4-phenylbenzoyl)- β -D-ribose (6). Zu einer Suspension aus 2,44 g (5,32 mmol) **4** in 20 ml MeOH, 10 ml THF und 40 ml H_2O wurden 4,88 g Amberlit IR-120 gegeben. Nach 6,5 h Rückflusskochen wurde abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde zur Hälfte eingeengt und $3 \times$ mit

- 6) In unserem Kilolabor wurden, ausgehend von 6 kg D-Glucose, diverse 2'-*O*-(2-Methoxyethyl)-substituierte Ribonucleoside im 500-g-Massstab hergestellt.
7) Aus dem Digerat konnten chromatographisch (Kieselgel; Toluene/ Et_2O 4:1) weitere 260 mg (7%) **4** isoliert werden.

AcOEt extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Der erhaltene Sirup **5** wurde in 22 ml EtOH gelöst, mit 22 ml H_2O versetzt, und unter Rühren wurden 1,05 g NaIO_4 zugegeben. Nach 19 h Rühren wurde erneut 0,25 g NaIO_4 zugegeben und 5 h weitergerührt. Anschliessend wurde EtOH am Rotationsverdampfer abgedampft. Die wässr. Suspension wurde mit AcOEt extrahiert und die org. Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde in 15 ml Aceton gelöst, mit 15 ml 2N HCl versetzt und 24 h gerührt. Die klare Lsg. wurde zur Hälfte eingedampft (Aceton abdest.), und die wässr. Suspension wurde mehrmals mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wurde nach dem Trocknen (Na_2SO_4) eingedampft, und der Rückstand wurde in 30 ml Pyridin gelöst. Dazu wurden 4 ml Ac_2O gegeben. Das Gemisch wurde 4 h auf 40° erwärmt, auf H_2O gegossen und mit AcOEt ausgezogen. Der Extrakt wurde mit 2N HCl, dann mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der erhaltene Sirup zeigte im NMR die (H–C(1))-Signale bei 6,43 (*d*, *J* = 4) für das α -Isomere und bei 6,20 (*s*) für das β -Isomere im Verhältnis von 1:10. Nach Stehen über Nacht kristallisierte der Sirup. Digerieren mit Et_2O /Hexan 3:1 lieferte 2,06 g (82%) reines β -ständiges **6**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,98, 2,16 (2*s*, 2 COMe); 3,37 (*s*, MeO); 3,52 (*m*, 2 H); 3,69 (*m*, 1 H); 3,77 (*m*, 1 H); 4,24 (*m*, 1 H); 4,40 (*m*, 1 H); 4,57 (*m*, 1 H); 4,65 (*m*, 1 H); 5,18 (*m*, 1 H); 6,20 (*s*, H–C(1)); 7,45 (*m*, 3 arom. H); 7,66 (*m*, 4 arom. H); 8,14 (*d*, *J* = 10, 2 arom. H). MS : 473 ($[M+H]^+$).

3'-O-Acetyl-2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methyl-5'-O-(4-phenylbenzoyl)uridin (**7**). Eine Suspension aus 1,40 g (2,96 mmol) **6**, 15 ml MeCN, 1,60 g (5,93 mmol) Bis(trimethylsilyl)thymidin und 0,73 g (3,85 mmol) SnCl_2 wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch auf ges. NaHCO_3 -Lsg. gegossen und über *Hyflo* filtriert. Das Filtrat wurde mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der verbleibende beige Schaum wurde in Et_2O /Hexan digeriert: 1,43 g (88%) **7** als weisses Pulver. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,66 (*s*, Me); 2,22 (*s*, COMe); 3,33 (*s*, MeO); 3,54 (*m*, 2 H); 3,74 (*m*, 1 H); 3,86 (*m*, 1 H); 4,42 (*m*, 1 H); 4,55 (*m*, 2 H); 4,80 (*m*, 1 H); 5,31 (*m*, 1 H); 6,03 (*d*, *J* = 4, H–C(1')); 7,23 (*s*, H–C(6)); 7,50 (*m*, 3 arom. H); 7,70 (*m*, 4 arom. H); 8,17 (*d*, *J* = 10, 2 arom. H); 9,80 (br. *s*, NH). MS: 537 ($[M-H]^-$).

2'-O-(2-Methoxyethyl)-5-methyluridin (**8**). Zu einer Lsg. von 1,07 g (2 mmol) **7** in 15 ml MeOH wurden 2 ml einer 30% igen NaOMe/MeOH -Lsg. getropft. Das Gemisch wurde 1 h gerührt, filtriert, mit AcOH neutral gestellt und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (Kieselgel; AcOEt/MeOH 9:1): 0,58 g (91%) **8** als Schaum. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 1,78 (*s*, Me); 3,22 (*s*, MeO); 3,44 (*m*, 2 H); 3,62 (*m*, 3 H); 3,84 (*m*, 1 H); 3,95 (*m*, 1 H); 4,11 (*m*, 1 H); 5,00 (*d*, OH); 5,14 (*t*, OH); 5,85 (*d*, *J* = 5, H–C(1')); 7,78 (*s*, H–C(6)); 11,3 (br. *s*, NH). MS : 317 ($[M+H]^+$).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. F. Milligan, M. D. Matteucci, J. C. Martin, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1923.
- [2] N. M. Dean, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, 12, 622.
- [3] R. P. Lyer, A. Roland, W. Zhou, K. Ghosh, *Curr. Opin. Mol. Ther.* **1999**, 1, 344.
- [4] B. F. Baker, B. P. Monia, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, 1489, 3.
- [5] P. K. Ghosh, P. Kumar, K. C. Gupta, *J. Indian Chem. Soc.* **2000**, 77, 109.
- [6] E. Uhlmann, *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2000**, 3, 203.
- [7] G. Sczakiel, *Front. Biosci.* **2000**, 5, D194.
- [8] E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 543; U. Englisch, D. H. Gauss, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 629.
- [9] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 486.
- [10] A. DeMesaeker, R. Häner, P. Martin, H. E. Moser, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 266.
- [11] S. M. Freier, K.-H. Altmann, *Nucleic Acids Res.* **1997**, 25, 4429.
- [12] K.-H. Altmann, N. M. Dean, D. Fabbro, S. M. Freier, T. Geiger, R. Häner, D. Hüskens, P. Martin, B. P. Monia, M. Müller, F. Natt, P. Nicklin, J. Philipps, U. Pielers, H. Sasmor, H. E. Moser, *Chimia* **1996**, 50, 168; **1999**, 53, 241.
- [13] M. Garay, W. Gaarde, B. P. Monia, P. Nero, C. L. Cioffi, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, 59, 1033.
- [14] H. Zhang, J. Cook, J. Nickel, R. Yu, K. Stecker, K. Myers, N. M. Dean, *Nature Biotechnol.* **2000**, 18, 862.
- [15] D. A. Knight, B. R. Briggs, C. F. Bennett, N. Harindranath, W. J. Waldmann, D. D. Sedmak, *Transplantation* **2000**, 69, 417.
- [16] J. G. Karras, R. A. McKay, N. M. Dean, B. P. Monia, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 58, 380.
- [17] D. E. Lopez de Menezes, N. Hudon, N. McIntosh, L. D. Mayer, *Clin. Cancer Res.* **2000**, 6, 2891; U. Zangemeister-Wittke, S. H. Leech, R. A. Olie, A. P. Simoes-Wüst, O. Gautschi, G. H. Luedke, F. Natt, R. Häner, P. Martin, J. Hall, C. M. Nalin, R. A. Stahel, *Clin. Cancer Res.* **2000**, 6, 2547.

- [18] S. K. Alahari, R. Delong, M. H. Fisher, N. M. Dean, P. Viliet, R. L. Juliano, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 286, 419.
- [19] V. Brown-Driver, T. Eto, E. Lesnik, K. P. Anderson, R. C. Hanecak, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* **1999**, 9, 145.
- [20] R. Häner, J. Hall, A. Pfützer, D. Hüsken, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 111.
- [21] M. Scherr, C. Klebba, R. Häner, A. Ganser, J. W. Engels, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1791.
- [22] K. E. Lind, V. Mohan, M. Manoharan, D. M. Ferguson, *Nucleic Acids Res.* **1998**, 26, 3694.
- [23] V. Tereshko, S. Portmann, E. C. Tay, P. Martin, F. Natt, K.-H. Altmann, M. Egli, *Biochemistry* **1998**, 37, 10626.
- [24] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1930.
- [25] U. Legorburu, C. B. Reese, Q. Song, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5635.
- [26] D. Werner, H. Brunar, Ch. R. Noe, *Pharm. Acta Helv.* **1998**, 73, 3.
- [27] U. Reichman, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *Carbohydr. Research* **1975**, 42, 233.
- [28] U. Niedballa, H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3654, 3660, 3668, 3672.

Eingegangen am 2. August 2002