

# DIE 2,2,2-TRICHLOR-*t*-BUTYLOXYCARBONYL-GRUPPE, EINE NEUE N-SCHUTZGRUPPE FÜR OLIGONUCLEOTIDSYNTHESEN

RUTH G. K. SCHNEIDERWIND und IVAR UGI\*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstrasse 4, 8046 Garching, West Germany

(Received in Germany 18 August 1982)

**Zusammenfassung**—Es wird der Schutz der heterocyclischen funktionellen Gruppen der Nucleoside mittels der 2,2,2-Trichlor-*t*-butyloxycarbonyl-Gruppe (TCBOC) beschrieben. Diese N-Schutzgruppe ist gegenüber den in Oligonucleotidsynthesen verwendeten Bedingungen genügend stabil und mit Cobalt(I)-Phthalocyanin bei 0°–20° in neutraler Lösung selektiv abspaltbar.

**Abstract**—The protection of the heterocyclic groups of nucleosides by the 2,2,2-trichloro-*t*-butoxycarbonyl group (TCBOC) is described. This N-protecting group is sufficiently stable against the conditions used in oligonucleotide synthesis, and is selectively removed by cobalt(I) phthalocyanine at 0°–20° in neutral solution.

Die TCBOC-Gruppe wurde als N-terminale Schutzgruppe für Peptidsynthesen eingeführt.<sup>1</sup> Ihre besonderen Vorzüge bestehen in einer bemerkenswerten Stabilität des TCBOC-Schutzes von Aminogruppen gegenüber den Spaltbedingungen anderer Schutzgruppen und ihrer schonenden und selektiven Abspaltbarkeit mittels Cobalt(I)-Phthalocyanin-Anion bei 0°–20° in neutralem Milieu.<sup>2</sup>

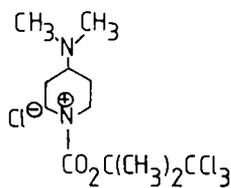
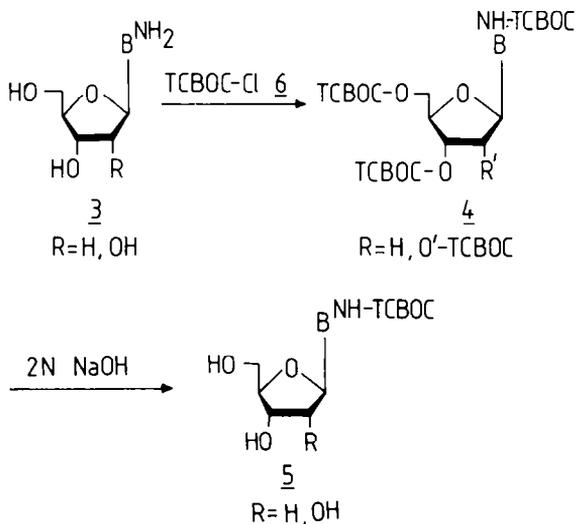
Kürzlich wurde am Beispiel des Adenosins gezeigt, dass sich die TCBOC-Gruppe auch zum Schutz der heterocyclischen Basen von Nucleosiden bei Oligonucleotidsynthesen eignet<sup>3</sup> und gegenüber den üblichen Schutzgruppen<sup>4a</sup> spezielle Vorteile hat, insbesondere beim Schutz der Imidfunktion des Uracils.<sup>4b</sup>

**Herstellung der TCBOC-Derivate von Nucleosiden.** Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Acylierung der stickstoffhaltigen funktionellen Gruppen und der Hydroxylgruppen des Zuckeranteils von Nucleosiden unterscheiden sich nicht genügend, um die N-Acyl-Derivate der Nucleoside durch eine direkte Acylierung herstellen zu können, wengleich auch selektive N-Acylierungen des Cytidins beschrieben wurden.<sup>5</sup>

In Serien von Vorversuchen setzten wir die stabilen heterocyclischen N-Acyl-Onium-Salze **1** und **2** als Reagenzien für die Übertragung der Acyl-Gruppe in wässrigem Medium ein.<sup>6</sup> Wir stellten fest, dass sich in Pyridin-Wasser (1:1, v/v) die Reaktionsgeschwindigkeiten der N- und O'-Acylierung besonders stark unterscheiden, dass aber auch hier die Unterschiede für eine präparative Nutzung nicht gross genug sind.

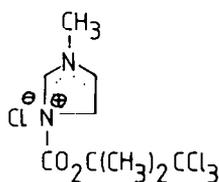
Die selektive O'-Silylierung von Nucleosiden mit anschliessender N-Acylierung und O'-Desilylierung steht als Methode zur Darstellung von N-Acyl-Nucleosiden zur Wahl.<sup>7</sup> Uns ist es jedoch nicht gelungen auf diese Weise die TCBOC-Derivate der Nucleoside zu gewinnen.—Auch die selektive N-Deacetylierung vollständig acetylierter Nucleoside mittels ZnBr<sub>2</sub><sup>8</sup> mit nachfolgendem N-TCBOC-Schutz und O'-Deacetylierung ergab keine zufriedenstellende Methode zur präparativen Darstellung von N-TCBOC-Nucleosiden.

Die einzige Methode, die sich in allen Fällen bewährte, besteht in der vollständigen Acylierung der Nucleoside **3** mittels TCBOC-Chlorid **6** in Pyridin in Kombination mit einer selektiven Abspaltung des O'-TCBOC-Restes (vgl. lit.<sup>3</sup>) gemäss nachfolgendem Schema.



**1** -TCBOC-4-Dimethylaminopyridinium-chlorid

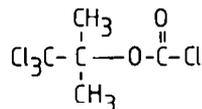
**1**



**2** -TCBOC-1-Methylimidazolium-chlorid

**2**

- a B = Adenin
- b B = Cytosin
- c B = Guanin



**6**

Tabelle 1. Präparative Daten der vollständig acylierten Nucleoside 4

Nucleosid- Derivat 4	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Summenformel	Ber. (%)		Gef. (%)	
				C	H	C	H
R = H <u>4a</u>	83	125	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub>	34.85	3.28	35.32	3.66
<u>4b</u>	84	110	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub>	34.42	3.37	34.58	3.72
<u>4c</u>	88	225	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>12</sub>	33.33	3.08	33.72	3.08
R = O'-TCBOC							
<u>4a</u>	91	120	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>12</sub>	33.33	3.08	33.54	3.11
<u>4b</u>	86	227	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>13</sub>	32.95	3.15	32.74	3.15
<u>4c</u>	94	263	C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>15</sub>	32.32	2.95	32.45	2.95

Die präparativen Daten der vollständig durch TCBOC-Reste geschützten Nucleoside 4 sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die O'-Deacylierung der TCBOC-Derivate 4 wurde mittels 2 N NaOH bei 0° durchgeführt und mit Dowex 50 W × 8 (Pyridiniumform) abgestoppt. Hierbei wird eine vorzügliche destruktive Selektivität<sup>9</sup> beobachtet, die vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die Urethangruppe in stark alkalischem Milieu als relativ hydrolysestabiles Anion vorliegt, während die Kohlensäureestergruppen ihre volle Reaktivität behalten (vgl. Tabelle 2). Dies erklärt die, in Tabelle 3 angegebenen recht guten Ausbeuten an N-TCBOC-Nucleosiden 5.

Gemessen an den Ergebnissen von Köster<sup>10</sup> scheint die Hydrolysestabilität der TCBOC-Urethangruppierung von 5 höher zu sein, als die der üblichen N-Acylderivate mit Benzoyl-, Anisoyl-, Isobutyryl- oder Acetylgruppen.

Eine genaue Charakterisierung der Nucleosid-Derivate 4 und 5 erfolgte durch <sup>1</sup>H-NMR-, IR- und Analysendaten. Im <sup>1</sup>H-NMR trug die Intensitätsänderung der Protonen der Ribose (Bereich 2.5-6.5 ppm) und des TCBOC-Restes (2.0 ppm), sowie das Fehlen der NH<sub>2</sub>-Funktion der heterocyclischen Base (Guanin 6.5 ppm; Adenin 7.3 ppm; Cytosin 7.5 ppm) zur Identifizierung von 4 und 5 bei. Im Falle des Guanosins 4c (R = H, O'-

Tabelle 2. Abhängigkeit der Reaktionszeit der O'-Deacylierung von der NaOH-Konzentration am Beispiel des Adenosins 4a (R = O'-TCBOC) und Guanosins 4c (R = O'-TCBOC)

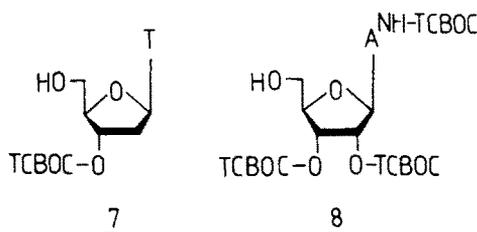
Konzentration der NaOH	Abspaltungszeit (min)	
	<u>4a</u> → <u>5a</u>	<u>4c</u> → <u>5c</u>
0.5 N	90	135
1 N	50	105
2 N	10	60

Tabelle 3. Präparative Daten der N-TCBOC-Nucleoside 5

Nucleosid- Derivat 5	Reaktions- zeit (min)	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Summenformel <sup>+</sup> (x H <sub>2</sub> O)	Ber. (%)		Gef. (%)	
					C	H	C	H
R=H <u>5a</u>	20	82	168	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	38.11	4.26	38.65	4.07
<u>5b</u>	95	65	156	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	37.48	4.49	37.68	4.51
<u>5c</u>	75	72	240	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	34.71	3.64	35.54	3.36
R=OH <u>5a</u>	10	74	161	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	36.87	4.13	37.56	4.04
<u>5b</u>	80	68	125	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	36.19	4.34	36.10	4.12
<u>5c</u>	60	75	256	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub>	33.92	3.56	33.79	3.58

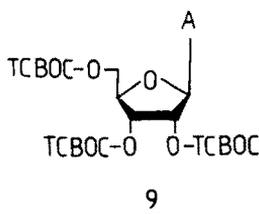
<sup>+</sup> Berechnung der Analysen mit 1 "Kristallwasser"

TCBOC) konnte auf diese Weise eine 5fache bzw. bei **5c** ( $R = H, OH$ ) eine 2fache Acylierung beobachtet werden. Dies bestätigten auch die Analysendaten. Eine eindeutige Aussage, ob die heterocyclische Base Guanin am N-1 oder 0-6 acyliert ist, konnte jedoch nicht getroffen werden. Aufgrund der Bedingungen der O'-Deacylierung, der IR-Daten und des Tautomeriegleichgewichtes zugunsten der Ketoform des Guanins,<sup>11</sup> ist eine N-1-TCBOC-Gruppierung aber wahrscheinlicher.—Charakteristische Absorptionsbanden im IR-Spektrum traten vor allem im Carbonyl-Bereich auf. Die vollständig acylierten Nucleoside **4** zeigten Schwingungen bei  $\nu$  (ar-O-CO-O-al) = 1805  $\text{cm}^{-1}$  und  $\nu$  (NH-CO-O) = 1755  $\text{cm}^{-1}$  (**4a, 4b**;  $R = H, O'$ -TCBOC) bzw. bei  $\nu$  (ar-O-CO-O-al) = 1750  $\text{cm}^{-1}$  und  $\nu$  (NH-CO-O) = 1805  $\text{cm}^{-1}$  (**4c**;  $R = H, O'$ -TCBOC). Dem Nucleosid **4c** konnte bei 1720  $\text{cm}^{-1}$  eine weitere schwache Carbonylschwingung zugeordnet werden. Nach O'-Deacylierung fehlte die Bande bei 1805  $\text{cm}^{-1}$  (**5a, 5b**;  $R = H, OH$ ) bzw. 1750  $\text{cm}^{-1}$  (**5c**;  $R = H, OH$ ). Hingegen erschienen im Bereich von 3680–3100  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (OH) Schwingungen. Weitere charakteristische Absorptionsbanden waren bei  $\nu$  (CH) = 3000, 2960  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta$  (NH) = 1600  $\text{cm}^{-1}$  und  $\nu$  (C-Cl) = 800  $\text{cm}^{-1}$  zu verzeichnen.—Alle Verbindungen des Typs **4** und **5** zeigten jeweils einen Fleck bei der DC (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Fa. Merck; Laufmittel CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1 v/v);  $R_f = 0.92$  für **4** und  $R_f = 0.2$  für **5**.<sup>12</sup>—Anhand von Modellversuchen wurde auch sichergestellt, dass die N-TCBOC-Nucleoside **5** unter chromatographischen Bedingungen (Kieselgel, Sephadex, Cellulose; 24 h, 20°) stabil sind. Von Eisessig (24 h, 20°), Dichloressigsäure (4 d, 20°) und in methanolischer HCl-Lösung (24 h, 20°) wurden die geschützten Nucleoside **5** nicht zersetzt.



Neben den N-TCBOC-Nucleosiden **5** wurden 3'-O-TCBOC-2'-Deoxythymidin (**7**) und N<sup>6</sup>, O<sup>2</sup>, O<sup>3</sup>-Tri-TCBOC-Adenosin (**8**) aus den entsprechenden 5'-O-Trityl-Nucleosiden durch Umsetzung mit TCBOC-Chlorid **6** in Pyridin und anschließender Abspaltung des Tritylrestes mittels Dichloressigsäure dargestellt.

Aus dem Tetra-TCBOC-Adenosin (**4a**,  $R = O'$ -TCBOC) liess sich durch selektive N-Deacylierung mittels ZnBr<sub>2</sub> in CHCl<sub>3</sub>-MeOH (1:4, v/v)<sup>8</sup> das Tri-O'-TCBOC-Adenosin **9** erhalten.



**Die Deblockierung von N-TCBOC-Nucleosiden.** Ein besonderer Vorteil der TCBOC-Gruppe ist, dass sie unter extrem milden Bedingungen abgespalten werden

kann, unter denen andere Schutzgruppen nicht angegriffen werden. Ebenso übersteht die TCBOC-Gruppe die Abspaltung der meisten anderen Schutzgruppen, d.h. die TCBOC-Gruppe ist zu den anderen Schutzgruppen bezüglich der Deblockierungsbedingungen "orthogonal". Die gezielte Deblockierung ist nach folgenden Methoden möglich:

(1) Die TCBOC-Gruppe lässt sich generell, schon in wenigen Minuten, schonend bei 0°–20° in neutraler Lösung mittels des supernucleophilen [Co(I)Pc]Na oder [Co(I)Pc]Li abspalten.<sup>2</sup>

(2) Sie kann aber ebenso durch Reduktion mit Zink<sup>1,13</sup> oder

(3) durch Elektroreduktion<sup>14</sup> an einer Pb-Kathode (Grundelektrolyt THF/Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) bei einem Halbpeakpotential von  $E_{p/2} = -2.4$  V entfernt werden.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit dem Varian-Gerät EM 360 (60 MHz) aufgezeichnet. Die chemische Verschiebung ist in ppm auf der  $\delta$ -Skala ausgedrückt. Für die IR-Spektren stand ein Perkin-Elmer-Gerät Infracord 177 zur Verfügung. Chromatographiert wurde in einer Quarzglassäule mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Fa. Merck. Die aufgeführten Stoffe sind durch <sup>1</sup>H-NMR-, IR-Spektren und Elementaranalysen charakterisiert.

#### Darstellung der vollständig acylierten Nucleoside **4**

**Allgemeine Arbeitsvorschrift.** Unter Rühren und Eiskühlung werden die Nucleoside **3** (20 mmol) in Pyridin (150 ml) mit den entsprechenden Äquivalenten (geringer Überschuss) TCBOC-Chlorid **6** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf 20° gebracht und 3 h nachgerührt. Man giesst die Lösung auf Eiswasser (300 ml) und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und *i. Vak.* eingedunstet. Die Reinigung des Rohproduktes kann sowohl chromatographisch (Laufmittel CHCl<sub>3</sub>-MeOH 9:1), als auch durch Umkristallisation aus Aceton/H<sub>2</sub>O, Aceton/Hexan oder CHCl<sub>3</sub>/Pentan erfolgen (vgl. Daten in Tabelle 1).

#### O'-Deacylierung: Darstellung der N-TCBOC geschützten Nucleoside **5**

**Allgemeine Arbeitsvorschrift.** Unter Eiskühlung wird **4** (1 mmol) in MeOH (15 ml) gelöst und mit 2 N NaOH (3 ml) versetzt. Die Reaktion wird nach den in Tabelle 3 angegebenen Zeiten mit dem Kationenaustauscher Dowex 50W×8 (Pyridiniumform) abgestoppt. Der abfiltrierte Ionenaustauscher wird gründlich mit MeOH ausgewaschen, das Lösungsmittel *i. Vak.* eingedunstet und der Rückstand in H<sub>2</sub>O und Ether aufgenommen. Aus der H<sub>2</sub>O-Phase kristallisiert **5** als farblose feine Nadeln (vgl. Daten in Tabelle 3).

#### N-Deacylierung:<sup>8</sup> Darstellung von O<sup>2</sup>, O<sup>3</sup>, O<sup>5</sup>-Tri-TCBOC-Adenosin (**9**)

**4a** ( $R = O'$ -TCBOC; 2 g, 2 mmol) wird mit einer 1-molaren Lösung von ZnBr<sub>2</sub> (18 g, 80 mmol) in CHCl<sub>3</sub>-MeOH (1:4, v/v) versetzt und 14 d bei 20° gerührt. Das Lösungsmittel wird *i. Vak.* eingedunstet und **9** mittels Säulenchromatographie an Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Laufmittel CHCl<sub>3</sub>-MeOH 9:1) isoliert. Ausbeute 78%. Schmp. 132°C. C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (877.60) Gef. C, 33.41; H, 3.64; Ber. C, 34.21; H, 3.22%.—<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS intern)  $\delta = 1.95$  (18 H, s, TCBOC); 4.5–6.25 (6 H, m, Ribose); 7.3 (2 H, s, NH<sub>2</sub>); 8.0 (1 H, s, H-2); 8.35 (1 H, s, H-8).—IR (KBr):  $\nu$  (NH<sub>2</sub>) 3360, 3180,  $\nu$  (CH) 3000, 2960,  $\nu$  (C=O) 1750,  $\delta$  (NH<sub>2</sub>, NH) 1630, 1590,  $\nu$  (C-Cl) 800  $\text{cm}^{-1}$ .  $R_f = 0.69$  (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, CHCl<sub>3</sub>-MeOH 9:1).

#### Darstellung von 3'-O-TCBOC-2'-Deoxythymidin (**7**) und N<sup>6</sup>, O<sup>2</sup>, O<sup>3</sup>-Tri-TCBOC-Adenosin (**8**)

**Allgemeine Arbeitsvorschrift.** Unter Eiskühlung werden die entsprechenden 5'-O-Trityl-Nucleoside<sup>15</sup> (1 mmol) in Pyridin (15 ml) mit den berechneten Äquivalenten TCBOC-Chlorid **6**

(geringer Überschuss) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf  $20^\circ$  gebracht und 3 h gerührt. Man gießt die Lösung auf Eiswasser (30 ml) und extrahiert mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und *i. Vak.* eingedunstet. Zur Detritylierung werden die vollständig geschützten Nucleoside mit Dichloressigsäure (7 ml) bei  $20^\circ$  anschließend 3 h gerührt. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) wäscht man mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutral, trocknet die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt *i. Vak.* ein. Nach Umkristallisation mit Aceton/Hexan erhält man **7** und **8** in Ausbeuten von 60–65%.

**7**: Schmp.  $115^\circ$   $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7$  (445.68) Gef. C, 40.04; H, 4.16; Ber. C, 40.42; H, 4.30%.— $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS intern)  $\delta = 1.9$  (6 H, s, TCBOC); 2.1 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2.5–6.2 (7 H, m, Ribose); 7.25 (1 H, s, H-6).—IR (KBr):  $\nu$  (OH) 3500, breit,  $\nu$  (CH) 2960,  $\nu$  (C=O) 1800,  $\nu$  (C-Cl)  $800\text{ cm}^{-1}$ .— $R_f = 0.68$  (Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1).

**8**: Schmp  $205^\circ$ ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_9\text{N}_5\text{O}_{10}$  (877.60) Gef. C, 34.90; H, 3.45; Ber. C, 34.21; H, 3.22%.— $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS intern)  $\delta = 1.9$ –2.0 (18 H, 3 s, TCBOC); 3.9–6.2 (7 H, m, Ribose); 8.1 (1 H, s, H-2); 8.7 (1 H, s, H-8).—IR (KBr):  $\nu$  (OH) 3400, breit,  $\nu$  (CH) 3000, 2960,  $\nu$  (C=O) 1805,  $\nu$  (C-Cl)  $800\text{ cm}^{-1}$ .— $R_f = 0.74$  (Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$ ,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 9:1).

#### Deacylierung N-TCBOC-geschützter Nucleoside/Nucleotide

Allgemeine Arbeitsvorschrift am Beispiel  $\text{N}^6$ -TCBOC-Adenosin (**5a**) ( $\text{R} = \text{OH}$ ). Unter Stickstoff werden  $\text{LiCo(1)Pc}$  (2.5 g, 2.8 mmol)<sup>2</sup> und das N-TCBOC-geschützte Nucleosid/Nucleotid (1 mmol) in Methanol (15 ml) 1 h bei  $20^\circ$  gerührt. Das tiefgrüne Gemisch wird bei  $0^\circ$  mit Wasser (20 ml) und konz. Essigsäure (0.17 ml, 3 mmol) versetzt. Man filtriert den tiefblauen Niederschlag ab, wäscht mit Methanol-Wasser (1:1, v/v) nach und engt *i. Vak.* ein.

Die Isolierung des Produktes erfolgt je nach seinem Löslichkeitsverhalten durch Extraktion des Rückstandes ( $\text{LiCl}$  und Produkt) mit dem entsprechenden Lösungsmittel. Das eingedunstete Filtrat wurde in diesem Fall mit wenig Wasser aufgenommen, wobei Adenosin auskristallisierte (Identifizierung durch IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.) Die Ausbeute lag bei 86%.

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 154) und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

#### LITERATUR

<sup>1</sup>H. Eckert, M. Listl und I. Ugi, *Angew. Chem.* **90**, 388 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 361 (1978).

<sup>2</sup>H. Eckert, I. Lagerlund und I. Ugi, *Tetrahedron* **33**, 2243 (1977). H. Eckert, W. Breuer, J. Geller, I. Lagerlund, M. Listl, D. Marquarding, S. Stüber, I. Ugi, S. Zahr und H. v. Zychlinski, *Pure Appl. Chem.* **51**, 1219 (1979).

<sup>3</sup>R. G. K. Schneiderwind und I. Ugi, *Z. Naturforsch.* **36b**, 1173 (1981).

<sup>4</sup>P. T. Gilham und H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6212 (1958). H. Schaller, G. Weimann, B. Lerch und H. G. Khorana, *Ibid.* **85**, 3821 (1963). K. K. Ogilvie und R. L. Letsinger, *J. Org. Chem.* **32**, 2365 (1967). R. L. Letsinger und P. S. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3356 (1969). H. Büchi und H. G. Khorana, *J. Mol. Biol.* **72**, 251 (1972). R. I. Zhdanov und S. M. Zhenodarova, *Synthesis* **1975**, 222. A. Kössel und H. Seliger, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **32**, 297 (1975). <sup>5</sup>T. Kamimura, T. Masegi und T. Hata, *Chem. Lett.* **1982**, 965.

<sup>5</sup>K. A. Watanabe und J. J. Fox, *Angew. Chem.* **78**, 589 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5**, 579 (1966). N. K. Kochetkov, E. I. Budovskii, E. D. Sverdlov, N. A. Simukova, M. F. Turchinskii und V. N. Shibaev In *Organic Chemistry of Nucleic Acids* (Edited by N. K. Kochetkov und E. I. Budovskii), Part B. Plenum Press, New York (1972).

<sup>6</sup>E. Guibé-Jampel und M. Wakselman, *Chem. Commun.* **1971**, 267. G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **90**, 602 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 569 (1978).

<sup>7</sup>W. L. Sung und S. A. Narang, *Can. J. Chem.* **60**, 111 (1982).

<sup>8</sup>R. Kierzek, H. Ito, R. Bhatt und K. Itakura, *Tetrahedron Letters* **22**, 3761 (1981).

<sup>9</sup>J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi und P. Jochum, *Tetrahedron* **33**, 1353 (1977). I. Ugi, D. Marquarding und R. Urban, In *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins* (Edited by B. Weinstein), S. 245. Marcel Dekker, New York (1982).

<sup>10</sup>H. Köster, K. Kulikowski, T. Liese, W. Heikens und V. Kohli, *Tetrahedron* **37**, 363 (1981).

<sup>11</sup>W. Saenger, *Angew. Chem.* **85**, 680 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12**, 591 (1973).

<sup>12</sup>S. A. Narang, R. Brousseau, H. M. Hsiung und J. J. Michniewicz, *Methods Enzymol.* **65**, 610 (1980).

<sup>13</sup>R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **78**, 557 (1966); G. Just und K. Grozinger, *Synthesis* **1976**, 457.

<sup>14</sup>V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem.* **88**, 283 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 281 (1976). J. Engels, *Angew. Chem.* **91**, 155 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 148 (1979).

<sup>15</sup>J. P. Horwitz, J. A. Urbanski und J. Chua, *J. Org. Chem.* **27**, 3300 (1962).