

Frieder W. Lichtenthaler, Gerd Bambach und Peter Emig

Nucleoside, VIII¹⁾

Zur Konfigurationszuordnung von Zuckern und Hexopyranosyl-Nucleosiden mit Hilfe der Acetyl-Resonanzen-Regel

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 30. August 1968)

Die NMR-Signale von Acetoxy-Gruppen bei Zucker- und Aminozuckerpolyacetaten werden beim Übergang von CDCl_3 zu DMSO-d_6 nicht wesentlich, die von Acetamino-Gruppen dagegen um 0.15 ppm diamagnetisch verschoben. — Bei vollacetylierten Hexopyranosyl-Nucleosiden bewirkt die Anisotropie der Base eine generelle diamagnetische Verschiebung des vicinalen 2'-Acetyl-Signals; bei Pyrimidin 0.1 ppm, bei Purin 0.3 ppm. — Dadurch wird die Konfigurationsbestimmung auch bei Nucleosiden eindeutig.

Zur Konformations- und Konfigurationsermittlung von Zucker- und Aminozucker-polyacetaten können — neben der meist schwierigen Analyse der Ring-CH-Multipletts — die chemischen Verschiebungen der Acetyl-Resonanzen herangezogen werden. Aus dem bisher vorliegenden, umfangreichen Material^{3–15)} ergibt sich für CDCl_3 als Lösungsmittel und für Verbindungen, die ausschließlich Acetoxy-, Acet-

- 1) VII. Mittel.: F. W. Lichtenthaler, G. Bambach und U. Scheidegger, Chem. Ber. 102, 986 (1969), vorstehend. — Zugleich VI. Mittel. der Reihe „NMR-Studien an Zuckern und Cyclanolen“; V. Mittel.: l. c.²⁾
- 2) F. W. Lichtenthaler und P. Emig, Carbohydrate Res. 7, 121 (1968).
- 3) R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein und W. G. Schneider, J. Amer. chem. Soc. 80, 6098 (1958).
- 4) A. C. Richardson und K. A. McLauchlan, J. chem. Soc. [London] 1962, 2499.
- 5) L. D. Hall, L. Hough, K. A. McLauchlan und K. G. R. Pachler, Chem. and Ind. 1962, 1465; J. C. Sowden, C. H. Bowers, L. Hough und S. H. Shute, ebenda 1962, 1827; L. D. Hall und L. Hough, Proc. chem. Soc. [London] 1962, 382.
- 6) D. Horton, J. org. Chemistry 29, 1776 (1964); D. Horton und W. N. Turner, ebenda 30, 3387 (1965).
- 7) H. Agahigian, G. D. Vickers, M. H. von Saltza, J. Reid, A. I. Cohen und H. Gauthier, J. org. Chemistry 30, 1085 (1965).
- 8) F. W. Lichtenthaler und H. K. Yahya, Tetrahedron Letters [London] 1965, 1805; Chem. Ber. 100, 2389 (1967).
- 9) F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. 99, 575 (1966).
- 10) K. Onodera, S. Hirano, F. Masuda und N. Kashimura, J. org. Chemistry 31, 2403 (1966).
- 11) B. Coxon, Tetrahedron [London] 22, 2281 (1966).
- 12) T. D. Inch, J. R. Plimmer und H. G. Fletcher, jr., J. org. Chemistry 31, 1827 (1966).
- 13) D. Horton, J. B. Hughes, J. S. Jewell, K. D. Philips und W. N. Turner, J. org. Chemistry 32, 1073 (1967).
- 14) D. Horton, W. E. Mast und K. D. Philips, J. org. Chemistry 32, 1471 (1967).
- 15) K. Heyns, W.-P. Trautwein und F. Garrido Espinosa, Angew. Chem. 79, 937 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 955 (1967).

amino- oder Methoxy-Gruppen enthalten, übereinstimmend, daß axiale Acetoxy-Gruppen bei niederstem Feld (τ 7.80–7.87), äquatoriale Acetamino-Resonanzen bei relativ hohen τ -Werten (8.03–8.10) absorbieren, und die Signale äquatorialer Acetoxy- und axialer Acetamino-Gruppen, zusammen mit dem des primären 6-Acetoxy-Restes, in einem mittleren Bereich (τ 7.87–8.02) zusammenfallen.

Im Bereich der Kohlenhydrate ist diese empirische *Acetyl-Resonanzen-Regel* bislang nur für Deuteriochloroform durch genügend experimentelles Material belegt. Da für andere Lösungsmittel wie Deuteriumoxid⁹⁾, Dimethylformamid¹⁶⁾ und Dimethylsulfoxid-d₆^{9,17–21)} nur wenige, zum Teil widersprüchliche NMR-Daten vorliegen, zum anderen eine Reihe von Zuckerpolyacetaten sowie die Mehrzahl der vollacetylierten Hexopyranosyl-Nucleoside in CDCl₃ schwer bzw. unlöslich sind, haben wir uns mit der sterischen Abhängigkeit der Acetyl-Signale in dem insbesondere für Nucleoside geeigneten Lösungsmittel DMSO-d₆ befaßt. Im folgenden besprechen wir zunächst die Ergebnisse für eine Reihe repräsentativer Zucker- und Aminozucker-polyacetate sowie die Besonderheiten beim Übergang zu Pyrimidin- und Purin-Nucleosiden.

1. Zucker- und Aminozucker-polyacetate

In Tab. 1 sind die Acetyl-Resonanzen für 17 Polyacetyl-D-*aldo*-hexopyranosen mit *gluco*-, *galakto*- und *manno*-Konfiguration zusammengestellt, und zwar für die Lösungsmittel CDCl₃ und DMSO-d₆.

In *Deuteriochloroform* sind die Acetyl-Resonanzen innerhalb des τ 8-Gebietes in die für Pyranosyl-Verbindungen üblichen drei Bereiche aufgespalten: axiale Acetoxy-Gruppen bei niedrigstem Feld (τ 7.81–7.86), äquatoriale Acetamino-Gruppen bei hohen τ -Werten (8.07–8.10) sowie einen mittleren Bereich (τ 7.89–8.01), in dem die Methyl-Resonanzen äquatorialer OAc-, axialer NHAc- und der primären \bar{C} -6-OAc-Gruppen zusammenfallen. Während demnach das Vorliegen axialer Acetoxy- und äquatorialer Acetamino-Gruppen direkt bestimmt werden kann, sind exakte Zuordnungen innerhalb des mittleren Bereiches nur auf indirektem Wege möglich, so z. B. durch Ersatz einzelner Acetyl- durch Trideuteroacetyl-Gruppen, wie sie im Falle von **2** und **16** durchgeführt wurden^{14,15)}. Andererseits bringt jedoch der Vergleich der Signallagen in diesem Bereich einige empirische Befunde, die eine näherungsweise Zuordnung erlauben. So zeigen alle Verbindungen mit einer äquatorialen 3-Acetoxy-Gruppe (Tab. 1) ein Signal bei relativ hohen τ -Werten (7.98–8.01), im Gegensatz zu den 3-Acetamino-Derivaten **5**–**7**, **12**, **13** und **17**, die keine Acetyl-Resonanzen ober-

¹⁶⁾ S. A. Barker, J. Homer, M. C. Keith und L. F. Thomas, J. chem. Soc. [London] **1963**, 1538.

¹⁷⁾ S. J. Angyal, V. A. Pickels und O. Rajendra, Angew. Chem. **76**, 794 (1964); B. Casu, M. Reggiani, G. G. Gallo und A. Vigevani, Tetrahedron [London] **22**, 3061 (1966); A. S. Perlin, Canad. J. Chem. **44**, 539 (1966).

¹⁸⁾ J. Beránek, H. A. Friedman, K. A. Watanabe und J. J. Fox, J. heterocycl. Chem. **2**, 188 (1965).

¹⁹⁾ R. J. Cushley, K. A. Watanabe und J. J. Fox, J. Amer. chem. Soc. **89**, 394 (1967).

²⁰⁾ F. W. Lichtenhaler und T. Nakagawa, Chem. Ber. **100**, 1833 (1967).

²¹⁾ F. W. Lichtenhaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. **100**, 1845 (1967).

Tab. 1. Lage der Acetyl-Resonanzen in CDCl_3 und DMSO-d_6 von Zucker- und Aminozyucker-polyacetaten (τ)

Polyacetat von		a-OAc	CDCl_3 e-OAc a-NHAc 6-OAc	e-NHAc	a-OAc	DMSO-d_6 e-OAc a-NHAc 6-OAc	e-NHAc
α -D-Glucopyranose	1	7.82	7.92 7.98 (2) 7.99	—	7.87	7.99 (2) 8.01 8.08	—
β -D-Glucopyranose	2	—	7.89 7.92 7.97 (2) 7.99	—	—	7.95 8.00 (3) 8.08	—
Methyl- β -D-glucopyranosid	3	—	7.93 (2) 7.97 8.01	—	—	7.99 (2) 8.03 8.08	—
2-Amino-2-desoxy- α -D-glucopyranose	4	7.81	7.93 7.98 (2)	8.09	7.86	8.03 8.06 8.08	8.21
3-Amino-3-desoxy- β -D-glucopyranose	5	—	7.90 7.95 (3)	8.10	—	7.95 8.00 (2) 8.04	8.27
Methyl-3-amino-3-desoxy-glucopyranosid	α -D 6	—	7.92 7.96 (2)	8.08	—	8.00 8.01 8.03	8.25
	β -D 7	—	7.92 7.95 (2)	8.09	—	8.00 (2) 8.04	8.26
β -D-Galaktopyranose	8	7.86	7.91 7.98 (2) 8.01	—	7.89	7.95 8.00 8.03 8.09	—
Methyl- β -D-galaktopyranosid	9	7.84	7.96 (2) 8.00	—	7.88	8.00 8.02 8.08	—
2-Amino-2-desoxy-galaktopyranose	α -D 10	7.82 (2)	7.98 (2)	8.07	7.88 (2)	8.03 8.09	8.22
	β -D 11	7.84	7.89 7.97 8.00	8.09	7.89	7.97 8.03 8.10	8.25
3-Amino-3-desoxy- α -D-galaktopyranose	12	7.83 (2)	7.96 (2)	8.08	7.85 7.87	8.03 (2)	8.23
Methyl-3-amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosid	13	7.85	7.93 7.95	8.10	7.88	8.01 (2)	8.25
Methyl-4-amino-4-desoxy- α -D-galaktopyranosid	14	—	7.91 7.94 (2) 8.01	—	—	7.96 7.98 8.08 (2)	—
Methyl-4,6-diamino-4,6-didesoxy- α -D-galaktopyranosid	15	—	7.91 (2) 7.99	8.04*)	—	7.96 8.09 (2)	8.20*)
β -D-Mannosamin	16	—	7.92 (3) 7.93 8.00	—	—	7.98 (2) 8.00 8.08 8.10	—
Methyl-3-amino-3-desoxy- α -D-mannopyranosid	17	7.85	7.92 7.95	8.10	7.88	8.00 8.02	8.24

*) Signal der 6-Acetamino-Gruppe.

halb τ 7.96 aufweisen. Des weiteren wird bei den Verbindungen **2**, **5**, **8**, **11** und **16** ein Signal bei vergleichsweise niederem Feld (τ 7.89—7.92) gefunden, das auf die äquatoriale 1-Acetoxy-Gruppe zurückgeführt werden kann²²⁾.

In jeder Hinsicht günstiger zur Konformations- und Konfigurationsermittlung anhand der chemischen Verschiebungen der Acetyl-Resonanzen erweist sich Dimethylsulfoxid- d_6 . Im Vergleich zu den für Chloroform erhaltenen Absorptionsbereichen

²²⁾ Analog lassen sich die bei relativ tiefen τ -Werten erhaltenen Signale der Pentaacetyl- β -D-hexopyranosen von 2-Amino-2-desoxy-glucose (7.89^{6,13)}), 4-Amino-4-desoxy-glucose (7.90⁷⁾), Mannose (7.90⁶⁾) und Allose (7.87¹¹⁾) der äquatorialen 1-OAc-Gruppe zuordnen.

wird in DMSO-d₆ eine generelle diamagnetische Verschiebung der Acetyl-Resonanzfrequenzen beobachtet, die interessanterweise für Acetoxy-Gruppen verhältnismäßig klein (0.05 ppm), für Acetamino-Gruppen dagegen beträchtlich ist (im Mittel 0.15 ppm). Dieser Lösungsmittel-Effekt kommt noch stärker in der paramagnetischen Verschiebung des NH-Signals der Acetamino-Gruppe (vgl. Tab. 2) zum Ausdruck und muß auf Wasserstoffbrückenbindungen des Typs N—H...O=S(CD₃)₂ zurückzuführen sein. Dadurch wird der Gesamtabsorptionsbereich für Acetyl-Resonanzen breiter (im Mittel um 0.1 ppm), was eine schärfere Trennung der drei Bereiche — a-OAc: τ 7.86—7.89; e-OAc, 6-OAc und a-NHAc: 7.95—8.10; e-NHAc: 8.21 bis 8.27 — und somit eine exaktere Differenzierung gestattet. Hinsichtlich der im mittleren Bereich zusammenfallenden Signale lassen sich ähnliche Zuordnungen treffen wie in CDCl₃. Ein äquatoriales 1-OAc wird bei relativ niederen τ -Werten erhalten (7.95 bis 7.98 im Falle der Verbindungen **2**, **5**, **8**, **11** und **16**), während alle Verbindungen mit äquatorialem 3-OAc bei τ 8.08—8.10 ein Signal liefern, das bei den entsprechenden 3-Acetamino-Derivaten nicht beobachtet wird.

Tab. 2. Lage des NH-Dubletts der Acetamino-Gruppe in CDCl₃ und DMSO-d₆ (τ)

Verbindung	CDCl ₃	DMSO-d ₆	Δ (ppm)
4	4.07	2.07	2.00
10	3.78	2.00	1.78
12	3.77	1.93	1.84
13	3.91	2.11	1.80
14	3.61	1.85	1.76
17	4.22	2.16	2.06

Aus diesen Ergebnissen geht eindeutig hervor, daß — entgegen der verschiedentlich geäußerten Fragwürdigkeit dieser Methode^{19,23)} — zumindest bei *gluco-*, *galakto-* und *manno-*Verbindungen eine einfache und zuverlässige Konfigurations- und Konformationsbestimmung mittels der Signallage der Acetyl-Protonen durchgeführt werden kann.

2. Polyacetate von Hexopyranosyl-Nucleosiden

Befinden sich am Pyranose-Ring eines Zuckers andere Substituenten als Acetoxy-, Acetamino- oder Methoxy-Gruppen, so z. B. OH, NH₂, NH₃, OSO₂CH₃ etc., sind in Analogie zu den bei Cyclit-polyacetaten beobachteten Abweichungen²⁾ Signalverschiebungen der den betreffenden Substituenten benachbarten Acetyl-Gruppen um ± 0.1 ppm zu erwarten, wodurch nur noch bedingt konfigurative Zuordnungen möglich sind. Bei Vorhandensein aromatischer Substituenten, wie O-Benzyl-²⁴⁾, O- bzw. N-Benzoyl-^{12,24)}, O-Tosyl-, O-Trityl-, N-Benzoyloxycarbonyl- oder N-[2.4-Dinitrophenyl]-¹³⁾, sind durch den Anisotropie-Effekt des Benzol-Ringes Abweichungen bis zu 0.3 ppm beobachtet worden.

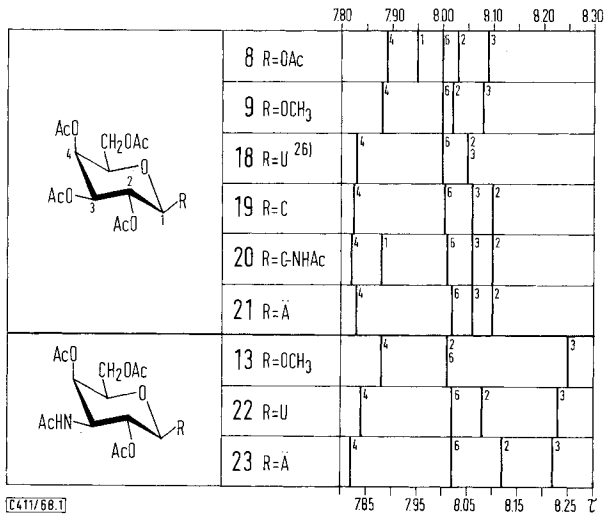
²³⁾ R. U. Lemieux und J. D. Stevens, *Canad. J. Chem.* **43**, 2061 (1965).

²⁴⁾ T. D. Inch und H. G. Fletcher, jr., *J. org. Chemistry* **31**, 1810, 1815, 1821 (1966).

Entsprechend sind für Hexopyranosyl-Nucleosid-polyacetate infolge der Anisotropie des Purin- bzw. Pyrimidin-Aglykons Verschiebungen der Resonanzen vicinaler Acetyl-Gruppen zu erwarten, so daß nur unter Berücksichtigung dieses Effektes konformative Folgerungen möglich sind. Durch Vergleich der Acetyl-Signallagen für Zucker- und Nucleosid-polyacetate sollte sich die Größe dieses Effektes abschätzen lassen.

a) Pyrimidin-Nucleoside

Abbild. 1 und 2 enthalten die in DMSO- d_6 beobachteten Acetyl-Resonanzen für 11 Pyrimidin-Nucleoside (**18**–**28**). Aus den durch Vergleich mit den entsprechenden Zuckerpolyacetaten (Tab. 1) vorgenommenen Zuordnungen ergibt sich – mit einer Ausnahme (**18**) – eine diamagnetische Verschiebung des Signals der äquatorialen 2'-Acetoxy-Gruppe um im Mittel 0.1 ppm. Die Größe dieses Effektes steht in Übereinstimmung mit Befunden von *Cushley et al.*¹⁹⁾, die für den Anisotropie-Beitrag der 5.6-Doppelbindung des Uracil-Restes eine erwartungsgemäß kleinere diamagnetische Verschiebung des äquatorialen 2'-OAc (0.05 ppm) fanden. Die übrigen Acetyl-Resonanzsignale unterliegen, abgesehen von der schwach paramagnetischen Verschiebung axialer 4'-OAc-Gruppen (Abbild. 1), nur geringfügigen Änderungen.



Abbild. 1. Acetyl-Resonanzen in DMSO- d_6 von Polyacetyl- β -D-galaktopyranosyl-Verbindungen²⁵⁾

Am deutlichsten läßt sich diese Verschiebung im Falle der 3-Amino-galaktose-Derivate **13**, **22** und **23** (Abbild. 1) aufzeigen, da die Resonanzen der axialen 4'-Acetoxy- bzw. der äquatorialen Acetamino-Gruppe eindeutig zugeordnet werden können. Geht man nun vom

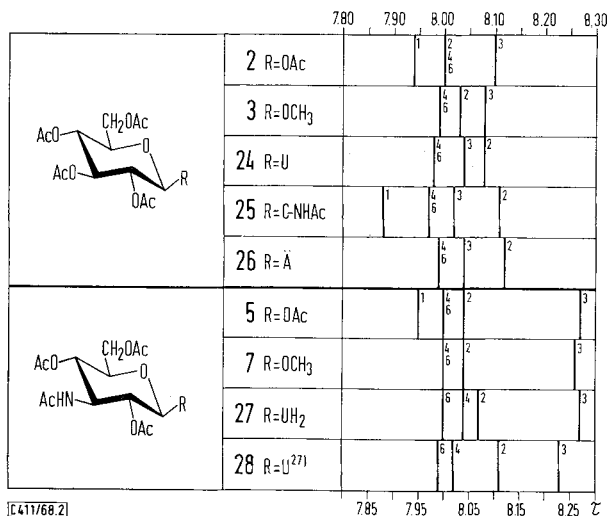
²⁵⁾ Für R verwendete Abkürzungen: U = Uracilyl-(1)-; C = Cytosiny-(1)-; C-NHAc = N-Acetyl-cytosiny-(1)-; Ä = 4-Äthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidinyl-(1)-.

²⁶⁾ *Cushley et al.*¹⁹⁾ geben für die Acetyl-Resonanzen von **18** in DMSO- d_6 7.80, 7.98 und 8.02 (6H) an.

1-Methyl-galaktosid **13**, dessen 2'- und 6'-Acetyl-Resonanzen bei τ 8.01 zusammenfallen, zur Äthoxy-pyrimidinon-Verbindung **23** über, ergibt sich eine Aufspaltung des Doppelsignals unter diamagnetischer Verschiebung einer der Resonanzen (2'-OAc) um 0.11 ppm. Analog kann das τ 8.08-Signal von **22** auf die 2'-Acetoxy-Gruppe zurückgeführt werden.

Bei den Galaktose-Derivaten **8**, **9** und **18–21** kann primär nur das Signal der 4'-Acetoxy-Gruppe festgelegt werden. Da jedoch im Falle von **8** und **9** das bei relativ hohem Feld erhaltene Signal (τ 8.09 bzw. 8.08) auf das äquatoriale 3'-OAc zurückzuführen ist (s. oben), kann auch hier beim Übergang zu den 1-Pyrimidin-Verbindungen **19**, **20** und **21** eine diamagnetische Verschiebung eines der mittleren Signale festgestellt werden. Eine Ausnahme bildet allerdings Tetraacetyl-galaktosyl-uracil (**18**), das kein Signal oberhalb τ 8.05 aufweist. Eine Deutung hierfür steht aus.

Im Falle der *gluco*-Verbindungen (Abbild. 2) werden die Verhältnisse komplizierter durch das zusätzliche Signal der äquatorialen 4'-Acetoxy-Gruppe im mittleren Bereich. Jedoch läßt sich auch hier beim Übergang von **2** und **3** bzw. **5** und **7** zu den Pyrimidin-Nucleosiden **24–26** bzw. **28** klar die diamagnetische Verschiebung eines der Signale (2'-OAc) erkennen.



Abbild. 2. Acetyl-Resonanzen in DMSO- d_6 von Polyacetyl- β -D-glucopyranosyl-Derivaten²⁵⁾

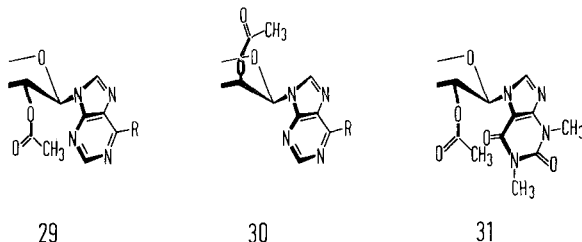
Die Verschiebungen der Acetyl-Resonanzen an C-3', C-4' bzw. C-6' beim Übergang von Zuckern zu Nucleosiden liegen bei allen Verbindungen im allgemeinen innerhalb ± 0.03 ppm, obwohl für 3'-OAc bzw. NHAc eine generelle paramagnetische Verschiebung (0.03 ppm) beobachtet wird.

b) Purin-Nucleoside

An Kalotten-Modellen läßt sich unschwer ableiten, daß bei Hexopyranosyl-purinen die freie Drehbarkeit um die Glykosyl-Bindung stark eingeschränkt ist, und die in **29** bzw. **30** wiedergegebene Konformation die aus sterischen Gründen wahrschein-

²⁷⁾ Werte für **28** aus l. c.¹⁹⁾, für **38** und **42** aus l. c.¹⁸⁾.

lichste Orientierung des Purin-Restes zum Pyran-Ring darstellt. Eine der Nucleobase vicinale äquatoriale Acetoxy-Gruppe (29) befindet sich somit direkt im Bereich diamagnetischer Abschirmung durch den Purin-Rest, wodurch die Signallage der Methyl-Protonen stark nach höherem Feld verschoben sein sollte. Bei axialer Orientierung der benachbarten Acetoxy-Gruppe (30) ist dagegen eine wesentlich geringere diamagnetische, u. U. sogar paramagnetische Verschiebung dieser Acetyl-Resonanz zu erwarten.



Die in Abbild. 3 schematisch zusammengestellten Ergebnisse bestätigen diese Folgerungen. Beim Übergang vom Methyl-glykosid zum entsprechenden Glykosyl-

R	AcO CH ₂ OAc O AcHN AcO R gluco 780 790 800 810 820 830	AcO CH ₂ OAc O AcHN AcO R galakto 780 790 800 810 820 830	AcO CH ₂ OAc O AcHN AcO R manno 780 790 800 810 820 830
OCH ₃	7	13	17 ²⁸⁾
	32	37	41
	33	—	—
	34	38 ²⁷⁾	42 ²⁷⁾
	35	39	43
	36	40	44

[C 411/68.3]

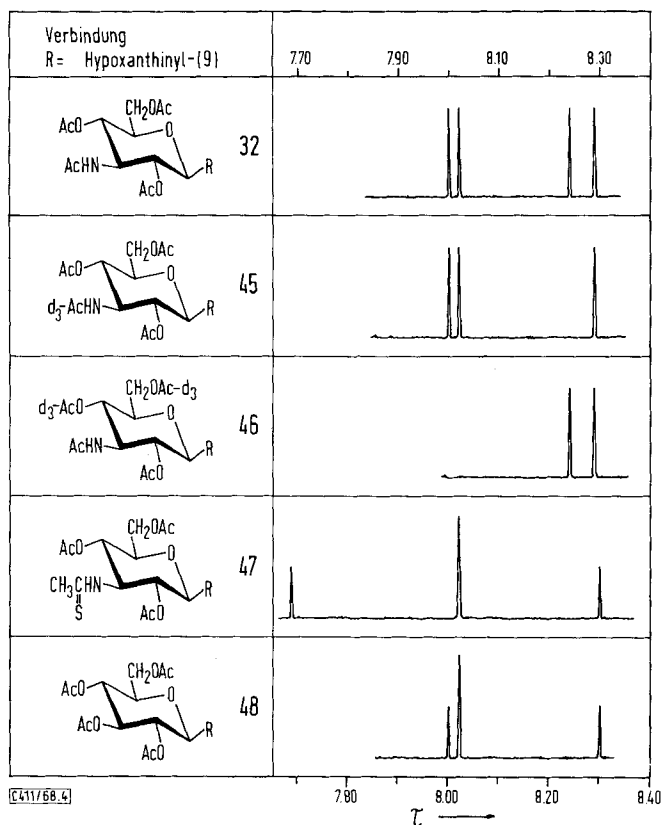
Abbild. 3. Lage der Acetyl-Resonanzen in DMSO-d₆ von Polyacetyl-3-amino-hexosyl-purinen

²⁸⁾ Daten für Methyl-tetraacetyl-3-amino-3-desoxy- α -D-mannosid (17).

purin unterliegen die Signale der 3', 4'- und 6'-Acetyl-Gruppen nur geringfügigen Änderungen. Dagegen wird die dem Purin-Rest benachbarte 2'-Acetoxy-Gruppe bei äquatorialer Orientierung (Verbb. 32–35 und 37–39 (Abbild. 3)) um 0.25–0.30 ppm nach höherem Feld verschoben, während bei axialer Anordnung (*manno*-Verbb. 41–43) nur eine geringe diamagnetische Verschiebung (0.05 ppm) eintritt.

Bei Nucleosiden mit *N*-7-substituiertem Theophyllin als Aglykon unterliegt die vicinale 2'-Acetoxy-Gruppe naturgemäß einer anderen Abschirmung (vgl. 31) als bei *N*-9-substituierten Purin-Nucleosiden. So ist bei den Verbindungen 36 und 40 die diamagnetische Verschiebung der 2'-OAc-Signale kleiner (ca. 0.2 ppm), bei 44 etwas größer (knapp 0.1 ppm) als die bei 35, 39 und 43 (Abbild. 3).

Die in Abbild. 3 vorgenommenen individuellen Zuordnungen lassen sich durch Deuteromarkierung einzelner Acetyl-Gruppen beweisen. So ist von den vier Acetyl-Signalen des Tetraacetyl-3-amino-glucosyl-hypoxanthins (32) das bei τ 8.24 erhaltene auf die Acetamino-Gruppe zurückzuführen, da im NMR-Spektrum des *N*-Trideuteroacetyl-Derivates 45 dieses Signal fehlt (Abbild. 4). Da Deuteromarkierung der 4'- und 6'-Acetoxy-Gruppe die Signale bei τ 8.00 und 8.02 eliminiert (vgl. Abbild. 4), muß folglich das bei höchstem Feld (τ 8.29) erhal-



Abbild. 4. Zuordnung individueller Acetyl-Resonanzen durch Deuteromarkierung bzw. chemische Modifizierung von Acetyl-Gruppen

tene Signal auf die 2'-Acetoxy-Gruppe zurückgeführt werden. Analog wurde bei den Verbindungen **37** und **41** (vgl. Abbild. 3) die Lage der Acetamino-Resonanzen durch Deuteromarkierung gesichert.

Entsprechende Folgerungen ergeben sich aus chemisch modifizierten Derivaten. So tritt bei Thüierung der Acetamino-Gruppe in **32** zu **47** — durch Behandlung mit P_4S_{10} /Pyridin leicht durchführbar²⁹⁾ — eine beträchtliche paramagnetische Verschiebung (0.45 ppm) des Signals bei τ 8.24 ein, was deren Zuordnung beweist (vgl. Abbild. 4). Analog wird bei Ersatz der Acetamino-Gruppe in **32** durch einen Acetoxy-Rest (**48**) das τ 8.24-Signal eliminiert zu gunsten des nunmehr bei τ 8.04 erhaltenen 3'-OAc.

Unser Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die wirksame Förderung dieser Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60 Spektrometer mit Konzentrationen von 0.1–0.2 *m* Deuteriochloroform bzw. Dimethylsulfoxid- d_6 aufgenommen. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan; die so ermittelten τ -Werte sind mit einem Fehler von höchstens ± 0.02 ppm behaftet.

Synthesen und Eigenschaften der vermessenen Zuckerpolyacetate sind mit Ausnahme von **6**³⁰⁾, **7**³¹⁾, **9**³²⁾, **12**¹⁾, **13** (s. unten), **14**³³⁾, **15**³⁴⁾ und **17**³⁵⁾ in l. c.³⁶⁾ beschrieben; die bereits bekannten Pyrimidin-Nucleoside erhielten wir nach folgenden Vorschriften: **21**³⁷⁾, **22**, **23**¹⁾, **24**, **26**³⁸⁾, **25**³⁹⁾ und **27**⁹⁾. Die Purin-Verbindungen entstammen außer **38** und **42**¹⁸⁾ l. c.^{20,29,40)}.

Methyl-3-acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-galaktopyranosid (**13**): 193 mg (1 mMol) *Methyl-3-amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosid*⁴¹⁾ wurden in 15 ccm *Pyridin/Acetanhydrid* (2:1) unter Rühren suspendiert. Nach kurzer Zeit entstand eine klare Lösung, die nach Stehenlassen über Nacht i. Hochvak. zur Trockne eingedampft wurde. Mehrmaliges Nachdampfen mit Dioxan lieferte einen gelblichen amorphen Rückstand, der in wenig Chloroform auf eine mit Aluminiumoxid beschickte und mit Aktivkohle überschichtete Säule aufgebracht wurde. Nach Eluieren mit 500 ccm Essigester und Eindampfen des Eluats i. Vak. blieb ein farbloser, amorpher Rückstand, der aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisierte. Ließ man eine wäßr. Lösung jedoch ca. 1 Woche bei Raumtemp. an der Luft stehen, entstand ein Rückstand, der nach Behandlung mit Aktivkohle in Methanol kristallisierte: aus Essigester 210 mg (33%) farblose Nadeln vom Schmp. 175°; $[\alpha]_D^{23}$: -5° ($c = 0.4$, in Chloroform), -3° ($c = 0.4$, in Methanol).

²⁹⁾ F. W. Lichtenthaler, P. Emig und D. Bommer, Chem. Ber. **102**, 971 (1969).

³⁰⁾ H. H. Baer, J. Amer. chem. Soc. **84**, 83 (1962).

³¹⁾ H. H. Baer, Chem. Ber. **93**, 2865 (1960).

³²⁾ J. K. Dale und C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2534 (1930).

³³⁾ F. W. Lichtenthaler und P. Heidel, Angew. Chem. **80**, 441 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 458 (1968).

³⁴⁾ J. Hill, L. Hough und A. C. Richardson, Carbohydrate Res. **8**, 7 (1968).

³⁵⁾ A. C. Richardson, J. chem. Soc. [London] **1962**, 373.

³⁶⁾ J. Staněk, M. Černý, J. Kocourek und J. Pacák, The Monosaccharides, Academic Press, New York 1963.

³⁷⁾ G. E. Hilbert, J. Amer. chem. Soc. **59**, 330 (1937).

³⁸⁾ G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **52**, 4489 (1930).

³⁹⁾ G. E. Hilbert und E. F. Jansen, J. Amer. chem. Soc. **58**, 60 (1936).

⁴⁰⁾ F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. **102**, 964 (1969).

⁴¹⁾ H. H. Baer und F. Kienzle, Canad. J. Chem. **41**, 1606 (1963).

NMR: a) in CDCl_3 : τ 3.91 (1H-d mit $J = 8$ Hz, NH); 5.05 (1H-q mit $J_{1,2} = 7.5$ und $J_{2,3} = 11$ Hz, H²); 5.55 (1H-d mit $J_{1,2} = 7.5$ Hz, H¹); 6.49 (3H-s, OCH₃); CH₃CO vgl. Tab. 1.

b) in DMSO-d_6 : τ 2.11 (1H-d mit $J = 8$ Hz, NH); 4.92 (1H-q mit $J_{3,4} = 3$ und $J_{4,5} = 1$ Hz, H⁴); 5.18 (1H-q mit $J_{1,2} = 7.3$ und $J_{2,3} = 10.5$ Hz, H²); 5.47 (1H-d mit $J_{1,2} = 7.3$ Hz, H¹); 6.63 (3H-s OCH₃); CH₃CO vgl. Tab. 1.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_9$ (361.3) Ber. C 49.86 H 6.42 N 3.88 Gef. C 49.79 H 6.38 N 3.69

1-[2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-uracil (18): 2.00 g (4.25 mMol) *4-Äthoxy-1-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-1.2-dihydro-pyrimidinon-(2) (21)*³⁷⁾ wurden in 50 ccm bei 0° mit HCl-Gas gesättigtem Chloroform bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Eindampfen i. Vak. und mehrmaliges Nachdampfen mit Toluol lieferte einen amorphen Rückstand, der in 30 ccm *Pyridin/Acetanhydrid* (2:1) 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen wurde. Abziehen der Lösungsmittel bei 1 Torr und Nachdampfen mit Äthanol, Äthanol/Wasser und Wasser ergab einen chromatographisch reinen⁴²⁾ Rückstand, der nach zweimaliger Behandlung mit Kohle in Benzol farblos war. Umkrist. aus Benzol oder Wasser ergab 1.10 g (59%); Schmp. 167°; $[\alpha]_D^{25}$: +32° ($c = 1$, in Methanol); UV (Methanol): λ_{max} 255 nm.

NMR (DMSO-d_6): τ -1.39 (1H-s, NH); 2.43 und 4.26 (zwei 1H-d mit $J = 8$ Hz, H⁶ und H⁵); 3.96 (1H-d mit $J = 9$ Hz, H¹); 4.38 - 4.98 (3H-m, H^{2'}, H^{3'} und H^{4'}); 5.48 und 5.90 (1 bzw. 2H-m, ABX-System von H^{5'} und 6'-CH₂); CH₃CO vgl. Abbild. 1. Acetyl-Resonanzen in CDCl_3 : τ 7.80, 7.95 und 7.99 (6H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_{11}$ (442.4) Ber. C 48.87 H 5.01 N 6.33 Gef. C 48.67 H 5.11 N 6.28

1-[2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-cytosin (19): 1.50 g (3.2 mMol) *4-Äthoxy-1-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-1.2-dihydro-pyrimidinon-(2)*³⁷⁾ wurden in 80 ccm methanol. Ammoniak (bei 0° gesättigt) im Autoklaven 3 Tage auf 100° erhitzt. Danach wurde filtriert, i. Vak. zu einem braunen Sirup konzentriert, 4mal mit Methanol nachgedampft und über P₄O₁₀ i. Vak. getrocknet. Der Rückstand wurde in 30 ccm *Pyridin/Acetanhydrid* (2:1) über Nacht stehengelassen. Eindampfen bei 1 Torr zur Trockne und Nachdampfen mit Äthanol, Äthanol/Wasser und schließlich Wasser ergab einen chromatographisch⁴²⁾ einheitlichen festen Rückstand, der nach zweimaliger Behandlung einer methanol. Lösung mit Kohle farblos war. Umkrist. aus Wasser ergab 1.04 g (72%) einer farblosen Substanz vom Schmp. 144 bis 150°; $[\alpha]_D^{25}$: +48.4° ($c = 1$, in Methanol); UV (Methanol): λ_{max} 243 und 265 nm.

NMR: Acetyl-Signale in CDCl_3 : τ 7.82, 7.97, 8.02 und 8.04; in DMSO-d_6 : vgl. Abbild. 1.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (441.4) Ber. C 48.98 H 5.25 N 9.52 Gef. C 48.81 H 5.20 N 9.24

3-Acetyl-1-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-cytosin (20): 500 mg (1.13 mMol) *Tetraacetyl-galaktosyl-cytosin (19)* wurden in 30 ccm *Pyridin/Acetanhydrid* (2:1) 5 Stdn. bei 70° gehalten und sodann i. Hochvak. zur Trockne eingedampft. Nachdampfen mit Äthanol und Wasser und Behandeln des Rückstandes mit Kohle in Methanol ergab einen farblosen Sirup, der in Wasser aufgenommen wurde. Nach mehreren Stdn. schied sich ein amorphes Produkt ab, das abgesaugt und über P₄O₁₀ getrocknet wurde: 440 mg (80%) einer chromatographisch⁴²⁾ einheitlichen farblosen Substanz; UV (Methanol): λ_{max} 249 und 299 nm.

NMR: Acetyl-Resonanzen in CDCl_3 bei τ 7.73, 7.80, 7.97, 8.01 und 8.03; in DMSO-d_6 : vgl. Abbild. 1.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (483.4) Ber. C 49.77 H 5.21 N 8.69 Gef. C 49.48 H 4.98 N 8.61

⁴²⁾ Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel PF₂₅₄ (Merck), Schichtdicke 0.2 mm. Nachweis durch UV-Licht; Laufmittel: Essigester/Äthanol/Wasser (20:2:1 bzw. 5:2:1).

9-[3-Trideuteroacetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (45): Zu einer Suspension von 195 mg (0.5 mMol) 9-[3-Amino-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin-hydroacetat²⁹⁾ in 20 ccm Methanol wurden unter Eiskühlung 0.8 ccm Hexadeuteroacetanhydrid gegeben und 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. In der nahezu klaren Lösung bildete sich allmählich ein Niederschlag, der nach Stehenlassen über Nacht abgesaugt und nach Trocknen in 8 ccm Pyridin/Acetanhydrid 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt wurde. Das Gemisch wurde i. Hochvak. eingeengt und mehrmals mit Äthanol nachgedampft: aus Äthanol 140 mg (59%); Zers.-P. 286—301°; UV (Methanol): λ_{\max} 248 nm.

NMR (DMSO-d₆): τ 8.00, 8.02 und 8.29 (drei 3 H-s, 2', 4' und 6'-OAc).

C₁₉H₂₀D₃N₅O₉ (468.4) Ber. N 14.40 Gef. N 14.27

9-[3-Acetamino-2-O-acetyl-4.6-di-O-trideuteroacetyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin (46): 250 mg (0.58 mMol) 9-[3-Acetamino-4.6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-hypoxanthin²⁹⁾ wurden in 10 ccm Pyridin/Acetanhydrid (1:1) 4 Stdn. bei 50° gehalten und das Gemisch i. Hochvak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 25 ccm 80proz. Essigsäure 1 Stde. auf 80—90° erhitzt, unter Zusatz von Aktivkohle filtriert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach mehrmaligem Nachdampfen mit Äthanol wurde über P₄O₁₀ i. Vak. getrocknet und der sirupöse Rückstand mit einem Gemisch von 0.8 ccm Hexadeuteroacetanhydrid in 5 ccm Pyridin versetzt und 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Sodann wurde unter Zusatz von Kohle filtriert, i. Hochvak. eingeengt und mehrmals mit Äthanol nachgedampft. Der kristalline Rückstand gab aus Äthanol 130 mg (47%). Zers.-P. ab 290°; UV (Methanol): λ_{\max} 247 nm.

NMR (DMSO-d₆): τ 8.24 und 8.29 (zwei 3 H-s, NHAc und 2'-OAc).

C₁₉H₁₇D₆N₅O₉ (471.5) Ber. N 14.86 Gef. N 14.78

9-[3-Acetamino-2.4.6-tri-O-trideuteroacetyl-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin: 100 mg (0.28 mMol) 9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-hypoxanthin²⁹⁾, in 1.0 ccm Pyridin suspendiert, wurden mit 0.25 ccm Hexadeuteroacetanhydrid 5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Die klare Lösung wurde i. Hochvak. (35° Badtemp.) zu einem Sirup eingeengt und dieser zur Entfernung des Pyridins mehrmals mit 50proz. Äthanol und schließlich mit Benzol nachgedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Benzol abgesaugt und bei 60°/0.1 Torr getrocknet: 83 mg (63%) vom Schmp. 170—172°.

NMR (DMSO-d₆): τ 8.24 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

C₁₉H₁₄D₉N₅O₉ (474.5) Ber. N 14.76 Gef. N 14.68

9-[3-Acetamino-2.4.6-tri-O-trideuteroacetyl-3-desoxy- β -D-mannopyranosyl]-hypoxanthin: 100 mg (0.29 mMol) 9-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-mannopyranosyl]-hypoxanthin²⁹⁾ wurden unter Eiskühlung in 4 ccm absol. Pyridin suspendiert und mit 0.3 ccm Hexadeuteroacetanhydrid 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Die klare Lösung wurde i. Hochvak. eingeengt, mehrmals mit Benzol nachgedampft, der Rückstand in 50proz. Äthanol aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der farblose Sirup mit Äthanol angerieben, wodurch Kristallisation eintrat: 80 mg (58%) eines chromatographisch⁴²⁾ reinen Produkts vom Schmp. 160—161°.

NMR (DMSO-d₆): τ 8.20 (3 H-s, äquat. 3'-NHAc).

C₁₉H₁₄D₉N₅O₉ (474.5) Ber. N 14.76 Gef. N 14.63