

Riburon- und Lyxuronpurinnucleosid-Derivate – Synthese, Trennung und Struktursicherung der verschiedenen Verknüpfungsisomeren¹⁾

Richard R. Schmidt^{a*}, Gabriele R. Lösch^{2)a} und Peter Fischer^{1)b*}

Fakultät für Chemie, Universität Konstanz^a, D-7750 Konstanz, und
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung,
Universität Stuttgart^b, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 19. Dezember 1979

Durch Schmelzkondensation von Riburonsäure- (**1**) und Lyxuronsäure-Derivaten (**14**) mit silyliertem Purin (**2a**) bzw. silylierten Chlor- und Aminopurinen (**2b–g**) wurden – u. a. in Abhängigkeit von der Struktur der Carboxylfunktion – verschiedene Anteile an *N*-7- und *N*-9-verknüpften α - und β -konfigurierten Purinnucleosiden erhalten; die Verknüpfungsisomeren wurden durch Mitteldruckchromatographie an leistungsfähigen Trennsäulen quantitativ aufgetrennt. Um die bisherigen Kriterien für die Strukturzuordnung daran zu prüfen, wurden von allen Derivaten unter standardisierten Bedingungen UV-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren aufgenommen. Die Regiochemie am Purin war zwar nicht zuverlässig aus UV-Daten, jedoch eindeutig aus den ¹³C-NMR-Daten des Aglycons zu ermitteln; die Konfiguration am anomeren Zentrum des Zuckers andererseits ließ sich aus den Furanosid-¹³C-Verschiebungen der 2',3'-*O*-isopropyliden-geschützten Nucleoside sicher bestimmen.

Riburonic and Lyxuronic Purine Nucleoside Derivatives – Synthesis, Separation, and Structural Elucidation of the Various Linkage Isomers¹⁾

By direct, molten state condensation of riburonic (**1**) and lyxuronic acid derivatives (**14**) with silylated purine (**2a**), chloro- and amino-purines (**2b–g**), respectively, *N*-7 and *N*-9 purinyl nucleosides with both α - and β -configuration were obtained in mixtures of varying composition, depending, *inter alia*, on the structure of the carboxyl function; the linkage isomers were separated quantitatively by medium pressure chromatography on silica gel columns of high separation potential. To test the known criteria for structural assignment on the wide range of glycosidic isomers thus available, UV, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra were recorded under standardized conditions for all derivatives. Assignment of purine regiochemistry from UV data proved not reliable; it can be established, though, unequivocally from the ¹³C-NMR data of the aglycone. The configuration at the anomeric center of the sugar moiety, on the other hand, is readily determined from the furanoside ¹³C-shifts of the 2',3'-*O*-isopropylidened nucleosides.

Die Carboxylfunktion in Nucleosid-5'-carbonsäuren wurde als wichtiges Schutzgruppenäquivalent für den 5'-Hydroxymethylrest von Nucleosiden erkannt³⁾. Zusätzlich zu einer Schutzfunktion bewirkt sie eine deutliche Reaktivitätsabstufung der übrigen reaktiven Zentren im Zuckermolekül und ermöglicht so die gezielte Synthese modifizierter Nucleoside^{3–5)}. Auf diese Weise werden interessante Moleküle für biologische Untersuchungen zugänglich^{6,7)}. Einige *N*-Alkyl-purinnucleosid-5'-carbonsäureamide sind darüberhinaus physiologisch wirksam^{2,8)}.

Bislang wurden zur Synthese von Nucleosid-5'-carbonsäuren insbesondere die Direktoxidation 2',3'-*O*-geschützter Nucleoside⁶⁾ sowie in einigen Fällen auch aufbauende Synthesen eingesetzt^{9,10)}. Da beide Methoden nach den bisherigen Erfahrungen jedoch nicht generell anwendbar sind^{2,11)}, haben wir untersucht, inwieweit die *Kondensation* aktivierter Riburonsäure-Derivate (**1a–f**)^{12–14)} mit (in der Folge strukturell leicht variierbaren) Purinen einen allgemeinen Weg zu Purinnucleosid-5'-carbonsäuren eröffnet. Bei *O*-Glycosidierungsreaktionen liefern die 2,3-*O*-isopropyliden-geschützten Riburonester **1a, b**, vermutlich aufgrund einer Nachbargruppenbeteiligung der Carboxylgruppe¹⁵⁾, nahezu ausschließlich α -Glycoside. Als erstes war daher zu prüfen, ob auch die Bildung von Purin-*N*-Glycosiden isopropylidener Riburonsäure-Derivate¹⁶⁾ dieser hier unerwünschten¹⁵⁾ sterischen Direktion unterliegt.

Neben der Stereochemie des anomeren Zentrums am Zucker (1- α/β) besitzt die Kondensationsreaktion, bedingt durch die Ambidenz des Purins, einen weiteren Freiheitsgrad in der Regiochemie am Imidazolring (N-7/9). Für die *N*-glycosidische Bindung sind somit vier *Verknüpfungsisomere* (9 α/β , 7 α/β) zu erwarten (abgesehen von der – allerdings wesentlich weniger wahrscheinlichen – Reaktion an N-1 bzw. N-3). Wir haben uns daher zum einen erstmals um eine möglichst vollständige Analyse aller bei der Kondensation der Uronsäure-Derivate gebildeten nucleosidischen Produkte bemüht und hierfür die Mitteldruckchromatographie mit besonders leistungsfähigen Trennsäulen¹⁷⁾ eingesetzt. Neben Auftrennung und Isolierung ist für die Produktanalyse andererseits aber auch eine sichere Strukturzuordnung für jedes einzelne Derivat erforderlich. Wir haben deshalb zugleich erneut nach zuverlässigen ¹H- und/oder ¹³C-NMR-spektroskopischen Kriterien zur Festlegung der Anomerenkonfiguration wie der Regiochemie am Aglycon gesucht, die auch für den Fall der Bildung nur *eines* Nucleosid-Isomeren eine rasche und eindeutige Konfigurationsbestimmung ermöglichen. Über erste Ergebnisse haben wir bereits berichtet¹⁸⁾.

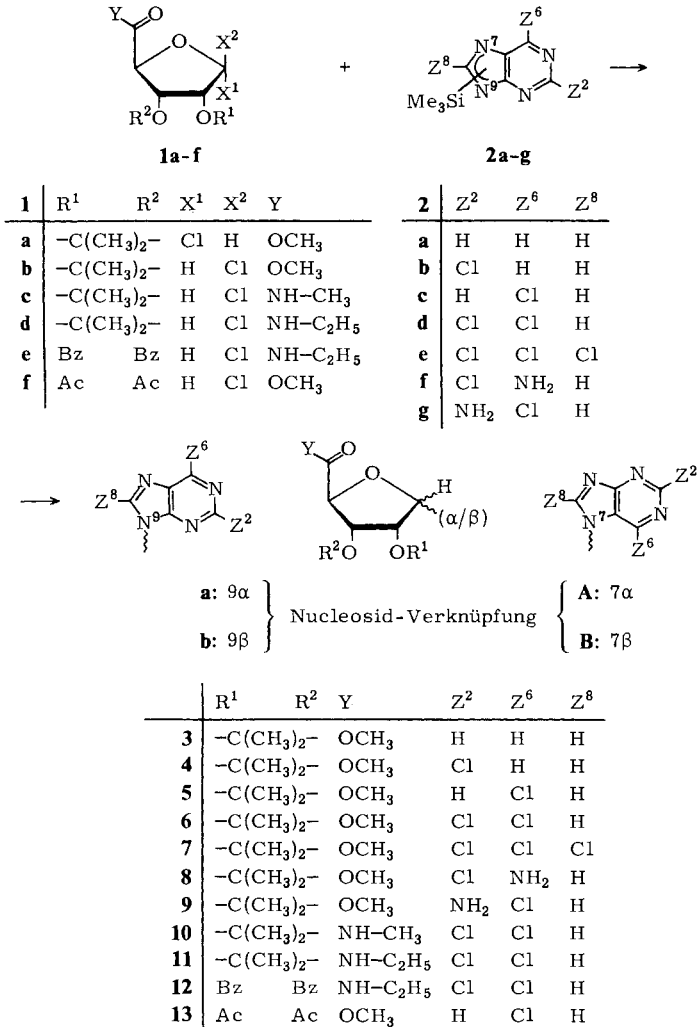
A. Synthese und Auftrennung der D-Riburonsäure- und D-Lyxuronsäure-Derivate

Die bei kondensierenden Nucleosidsynthesen häufig angewandte Schwermetallsalzkatalyse hat sich im Fall der Purinnucleosid-5'-carbonsäuren nicht bewährt²⁾; auch beim Arbeiten mit silylierten Basen und SnCl₄-^{19,20)} bzw. AgClO₄-Katalyse²¹⁾ erhielten wir nur in Ausnahmefällen signifikante Ausbeuten an Purinnucleosiden²⁾. Die besten Ergebnisse lieferte konsistent die Schmelzkondensation²¹⁾ der aktivierten Riburonsäure-Derivate **1a–f** mit den silylierten Purinen **2a–g** (s. Schema 1, Tab. 1).

Bei diesen Umsetzungen wird in der Regel ein Äquivalent Zucker (**1**) mit 1/3 Äquivalent **2** vermischt und bei 115–120 °C zusammengeschmolzen; nach jeweils 30 und 60min werden die beiden restlichen Äquivalent-Drittel **2** zur Schmelze hinzugegeben (Methode A). Das bei der Kondensation freigesetzte Trimethylsilylchlorid wird im schwachen Vakuum (30–45 Torr) stetig aus dem Gleichgewicht abgezogen, überschüssiges **2** nach beendeter Reaktion mit Methanol zersetzt. Das komplexe Reaktionsgemisch wird zunächst über trocken gepackte Kieselgelsäulen vorgetrennt; die verschiedenen Nucleosidfraktionen werden dann durch Mitteldruckchromatographie an beson-

ders trennfähigen Kieselgelsäulen¹⁷⁾ (6000–10000 theoretische Böden) in die einzelnen Komponenten aufgetrennt.

Schema 1



Bei der Umsetzung von **1a, b** konnten wir so neben den *N*-9/ α - bzw. *N*-9/ β -verknüpften 2',3'-*O*-Isopropylidenpurinnucleosid-5'-carbonsäure-methylestern (**a** bzw. **b** in Tab. 1) auch entsprechende *N*-7-verknüpfte Derivate mit zum Teil guten Ausbeuten in reiner Form isolieren (**A** bzw. **B** in Tab. 1). Der Anteil an 7-Purinylnucleosiden läßt sich noch steigern, wenn die Zuckerkomponente portionsweise zum Aglycon zugegeben wird (Methode B); bei der Umsetzung von **1b** mit **2b** nach dieser Methode erhielten wir so einen Anteil von 40% **4A, B** (Tab. 1, Nr. 3). Die Anomerenverteilung in den

Tab. 1. Verknüpfungsisomere Purinnucleoside durch Umsetzung aktivierter Riburonsäure-(1), Lyxuronsäure-(14) und Ribose-Derivate (17) mit (N-7/9)-silylierten Purinen 2 in der Schmelze

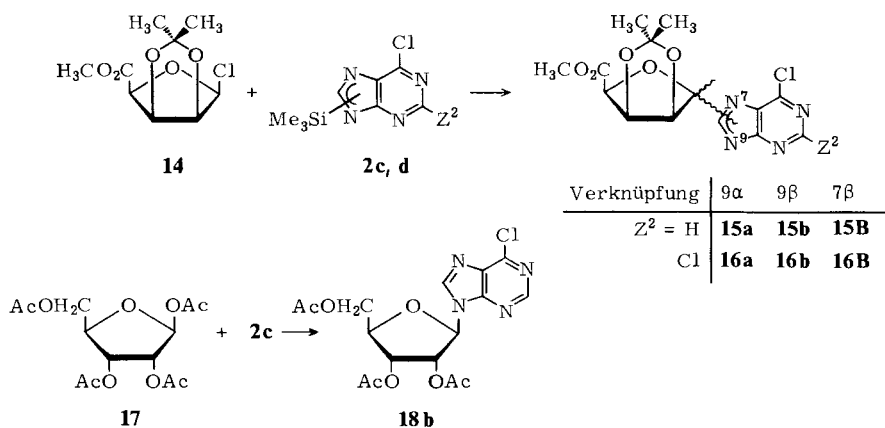
Nr.	Reaktanden	Umsetzung Methode	Gesamt- Nucleosid- Ausb. (%) ^{a)}	isolierte Nucleoside ^{a)} (%-Anteil an Gesamtausb.)			andere Nucleoside ^{b)}
				N-9 α	N-9 β	Verknüpfung	
1	1b + 2a	A	63.3	3a(40)	3b(32)	3A(24)	Nucl. (Spur)
2	1b + 2b	A	50.0	4a(40)	4b(40)	4A(7)	DPN(9)
3	1b + 2c	B	51.8	4a(28)	4b(23)	4A(32)	DPN(11)
4	1b + 2c	A	46.3			5A(100)	
5	1b + 2c	SnCl ₄ ^{c)}	25.0			5A(100)	
6	1a + 2d	A ^{d)}	63.0	6a(29)	6b(59)	6A(7)	DPN (<1)
7	1b + 2e	A	41.7	7a(15)	7b(45)		9(40)
8	1b + 2f	A	31.0	8a(53)	8b(23)	8A(24)	Nucl. (<1)
9	1b + 2g	A	24.8	9a(55)	9b(23)	9A(22)	
10	1c + 2d	A ^{d)}	55.0	10a(40)	10b(60)		
11	1d + 2d	A	67.7	11a(34)	11b(52)	11A(3)	DPN, Nucl. (11)
12	1e + 2d	A	15.1	12a(27)	12b(73)		
13	1f + 2c	A ^{d)}	29.3	13a(26)	13b(74)		
14	14 + 2c	A	45.3	15a(24)	15b(30)	15B(14)	DPN(32)
15	14 + 2d	A	83.3	16a(50)	16b(25)	16B(5)	DPN(20)
16	17 + 2c	A	54.9	e)	18b(100)		

a) Die Ausbeuten sind auf nicht zurückgewonnene Zuckerkomponente bezogen. Die Wägung der erhaltenen Nucleoside erfolgte erst nach der Feinreinigung durch Mitteldruckchromatographie, so daß (geringe) Verluste durch Schneiden von ungenügend aufgetrennten Fraktionen unberücksichtigt bleiben. Die Prozentangaben für die einzelnen Verknüpfungsisomeren stellen daher isolierte Reinausbeuten dar. — b) Neben den exakt charakterisierten N-7 α / β - und N-9 α / β -Nucleosiden wurden teilweise weitere Nucleoside erhalten, in denen ein Cl-Substituent des direkt mit dem Zucker verknüpften Purinrings durch einen zweiten Purinrest substituiert ist und die daher als Dipurinylnucleoside (DPN) bezeichnet werden. In der Tabelle sind sie nur undifferenziert aufgeführt, obwohl die ¹³C-NMR-Spektren auch hier eine eindeutige Unterscheidung zwischen N-7- bzw. N-9-glycosidischer Verknüpfung erlauben. Weiterer der chromatographischen Trennung isolierte Nucleoside, die nicht identifiziert werden konnten, sind in der Aufstellung mit Nucl. bezeichnet. — c) Umsetzung nach Lit. 20). — d) In diesen Fällen wurde vor der Schmelze bereits die gesamte Menge des silylierten Purins mit dem Zucker vermischt. — e) Das 9 α -Isomere 18a ist nur in Spuren vorhanden. — f) Im Restnucleosidgemisch (300 mg) sind keine N-7-verknüpften Nucleoside enthalten. Wir konnten daraus isolieren bzw. charakterisieren: noch 30 mg (10 Gew.-%) 7a, 88 mg (30%) C-8-verknüpften 1'-Dichlorpurinyl-riburonester sowie 68 mg einer Mischung aus zwei Dipurinylnucleosiden. Die restlichen 100 mg verteilen sich auf drei Fraktionen, die jeweils mindestens eine Substanz enthalten; sie ließen sich nicht näher charakterisieren (bedingt unter anderem durch die Trichlor-Substitution des Aglycons).

Produkten ist von der Anomeren-Konfiguration der eingesetzten Riburonsäure-Derivate weitgehend unabhängig²⁾ (s. z. B. Umsetzung Nr. 6, Tab. 1). Ganz ungewöhnlich verhält sich Trimethylsilyl-6-chlorpurin (**2c**): die Schmelzkondensation ergibt in guter Ausbeute praktisch ausschließlich das *N*-7/ α -verknüpfte **5A**; Umsetzung nach der SnCl_4 -Methode^{20, 22)} (Tab. 1, Nr. 5) erbrachte ebenfalls nur **5A**, allerdings mit deutlich verminderter Ausbeute. Silyliertes 2,6,8-Trichlorpurin (**2e**) hingegen liefert mit **1b** lediglich die 9-Purinylderivate **7a, b**; aufgrund der geringeren Nucleophilie von **2e** fanden wir hierbei nicht unerwartet den höchsten Anteil an nicht *N*-9- bzw. *N*-7-verknüpften Nucleosiden.

Auch bei der Schmelzkondensation der Riburonamide **1c, d** mit **2d** werden praktisch ausschließlich *N*-9-verknüpfte Nucleoside gebildet (**10a, b** bzw. **11a, b**), und zwar wie bei den Umsetzungen Nr. 1–9 in Tab. 1 beide Anomeren in vergleichbaren Mengen. Wir haben daher auch das 1 β -Chlorriburonamid-Derivat **1e**, dessen 2-*O*-Acyl-Schutzgruppe über Nachbargruppenbeteiligung eine β -dirigierende Wirkung ausüben sollte, in einer Schmelzkondensation umgesetzt und in der Tat überwiegend das β -Anomere **12b** isoliert (Tab. 1, Nr. 12). Gleiche 9 α / β -Verteilung wie bei **12a/b** ergab auch die Umsetzung des 2,3-*O*-acylgeschützten 1 β -Chlorzuckers **1f** mit **2c**, doch lag in beiden Fällen die Nucleosidausbeute aufgrund der höheren Zersetzlichkeit der Acylzucker jeweils deutlich unter dem Ergebnis für die Isopropylidenriburonsäure-Derivate (s. Tab. 1). *N*-7-verknüpfte Derivate haben wir auch bei der Umsetzung von **1e, f** nicht beobachtet.

Die Umsetzung des 2,3-*O*-Isopropylidenlyxuronsäure-Derivats **14**²³⁾ mit den silylierten Purinen **2c, d** (Schmelzkondensation, Methode A) liefert wie beim Riburonsäure-Analogen **1b** *N*-9- und *N*-7-verknüpfte Produkte (**15a, b, B** und **16a, b, B**). Überraschend ist dabei der jeweils hohe Anteil an β -Nucleosiden (45 bzw. 30%), obgleich in dieser Konfiguration sämtliche Substituenten auf derselben Seite des Furanoseringes stehen²⁴⁾.



Um die Ergebnisse der Reaktionen der aktivierten Riburonsäure-Derivate **1** in das bekannte Spektrum der Riboseumsetzungen einordnen zu können, haben wir – zum Vergleich mit den Umsetzungen von **1e** und **1f** mit **2c** bzw. **2d** – als nichtoxydierten

Zucker noch β -D-Tetraacetylribose (**17**) unter identischen Bedingungen in der Schmelze mit **2c** kondensiert²⁵). Dabei erhielten wir neben einer Spur des entsprechenden α -Anomeren (Tab. 1, Nr. 16) nahezu ausschließlich 9 β -verknüpftes Nucleosid, 1'-Desoxy-1'-[6-chlor-9-puriny]-2',3',5'-O-triacetyl- β -D-ribose (**18b**). Demnach hängt die Bildung weiterer Verknüpfungsisomere (**a**, **A**, **B**) bei den Umsetzungen der Riburonsäure-Derivate ursächlich mit der Oxidationsstufe von C-5' zusammen und ist keine Eigenart der von uns angewandten Kondensationstechnik. Die C=O-Funktion der Riburonester **1a**, **b** beeinflusst aber nicht nur die Anomerenselektivität, sondern steuert ebenso drastisch die Regiochemie bezüglich des Aglycons (s. Tab. 1); eine entscheidende Rolle spielt dabei offensichtlich auch die Art der Carboxylfunktion, da bereits die Riburonamide **1c**, **d** praktisch keine N-7-Verknüpfung mehr eingehen (eventuell ein Problem der Konformation um die C-4'/C-5'-Bindung). Inwieweit die 2,3-O-Isopropylidenschutzgruppe mit der Carboxylfunktion bei der Reaktionssteuerung kooperiert, wird derzeit in vergleichenden Umsetzungen untersucht.

B. Spektroskopische Daten und Struktursicherung

Bei allen neu dargestellten Purinnucleosiden wurde die Elementarzusammensetzung für die einzelnen Verknüpfungsisomere jeweils getrennt abgesichert (s. experimenteller Teil, Tab. 8 und 9). Allerdings ließen sich nicht in allen Fällen korrekte Elementaranalysen erhalten, da die Nucleoside teilweise extrem hartnäckig Lösungsmittel aus der Chromatographie bzw. NMR-Solventien einschließen, zum Teil auch mit stöchiometrischen Mengen Solvens kristallisieren. Für diese Verbindungen wurde die Summenformel durch hochauflösende Massenspektrometrie gesichert.

Das so zugängliche, weit gefächerte Spektrum verknüpfungsisomere Purinnucleoside (bei **3**, **4** und **6** jeweils alle vier Isomere) bot erstmals eine hinreichend breite Basis, um die bisherigen Kriterien für die Strukturzuordnung kritisch zu prüfen und insbesondere auch nach neuen Unterscheidungsmöglichkeiten zu suchen. Die Differenzierung zwischen N-9- und N-7-verknüpften Purinnucleosiden stützte sich bislang, soweit man nicht auf aufbauende bzw. modifizierende Synthesen zurückgriff²⁶), überwiegend auf die Lage des längstwelligen UV-Maximums des Purin- π -Systems^{27,28}). Diese Absorption bei 260–280 nm, die der α -Bande beim Benzol entspricht und ebenfalls mehr oder weniger ausgeprägte Schwingungsfeinstruktur aufweist, erscheint bei N-7- gegenüber N-9-Derivaten bathochrom verschoben²⁸).

Dieser Befund findet sich zwar bei allen unseren Isomerensätzen bestätigt, doch sind die Unterschiede teilweise recht gering und etwa bei den reinen Purinderivaten **3** nur wenig größer als die Differenz zwischen 9 α - und 9 β -Nucleosid. (Die UV-Daten aller Nucleosiduronsäure-Derivate sind ebenfalls in Tab. 8 und 9 zusammengestellt.) Erst bei entsprechend hohem Substitutionsgrad (trichlor: **7**) bzw. bei entsprechend stark elektromeren Substituenten (6- und 2-NH₂ in **8** bzw. **9**) rücken die langwelligen Maxima von N-7- und N-9-Nucleosiden um ≥ 10 nm auseinander. Auch die häufig nur als Schulter erkennbare, zwischen längstwelligem Maximum und Hauptbande (205–215 nm \approx p-Bande beim Benzol) liegende Absorption um 250 nm zeigt diese Abstufung (**7** > **9**), mit allerdings meist noch geringeren Differenzen. Zusätzlich erscheint bei allen N-7-verknüpften Nucleosiden (**A**, **B**) eine deutlich erkennbare, gegen das α -

Maximum ca. 10 nm verschobene Schulter, die sich aber auch bei den Trichlorpurinyl-Nucleosiden **7a, b** (9α , 9β) sowie den *N*-9-Dichlorpurinyl-Derivaten **12a, b** und **16a, b** findet und daher ebensowenig ein eindeutiges Kriterium darstellt. Insgesamt kommt also den Elektronenspektren bei der Struktursicherung von Purinnucleosiden im besten Falle eine stützende Funktion zu; eine sichere Strukturzuordnung insbesondere beim Vorliegen nur eines Isomeren erlauben sie nicht.

Die ^{13}C -NMR-Spektroskopie dagegen ermöglicht eine einfache und zugleich völlig eindeutige Klassifizierung in *N*-7- und *N*-9-Purinylnucleoside; wie wir zeigen konnten¹⁸⁾, unterscheiden sich die beiden Regioisomeren grundlegend im spektroskopischen Muster der fünf Purin-C-Resonanzen (Tabb. 2–4). Unsere Zuordnung stützt sich dabei nicht nur auf den Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren unserer Nucleoside mit denen von authentischen *N*-7- bzw. *N*-9-substituierten Purinderivaten (*N*-Methylpurine²⁷⁾, 2',3'-*O*-Isopropylidenebularin²⁹⁾); sie ist zusätzlich abgesichert durch Röntgenstrukturanalysen je eines 9α -, 9β - und 7α -verknüpften Vertreters aus der Reihe der neu synthetisierten 1'-Purinyl-riburonester (**6a, 3b, 6A**)³⁰⁾. Die Zusammenstellung der verschiedenen Purin-C-Verschiebungen in Tab. 2 (*N*-9-Verknüpfung) bzw. Tab. 3 (*N*-7) sowie besonders die graphische Gegenüberstellung der einzelnen Strichspektren¹⁸⁾ verdeutlichen die klare Differenzierung. Der Einfluß von Cl-Substituenten auf die chemischen Verschiebungen läßt sich hierbei praktisch vernachlässigen^{2,31)}, der Effekt einer NH_2 -Funktion in 2- bzw. 6-Position mit den bekannten Inkrementen gut erfassen³¹⁾. Daß beim Übergang von *N*-9- zu *N*-7-substituierten Derivaten alle Purinresonanzen außer C-2 um bis zu 10 ppm hoch- oder tieffeldverschoben werden, spiegelt zum Teil gewiß die starke Umorganisation des heterocyclischen π -Systems wider, die – abgeschwächt – auch in der Verschiebung der UV-Maxima zum Ausdruck kommt; wir untersuchen dies derzeit anhand der einzelnen $1^{-4}J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$ -Kopplungen im Detail.

Die Stereochemie der glycosidischen Bindung (α oder β) andererseits beeinflusst die Lage der ^{13}C -Purin-Signale nur geringfügig und keinesfalls systematisch (s. Tabb. 2, 3). Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß diese Verschiebungen äußerst empfindlich auf Konzentration und Temperatur ansprechen; für eine vergleichende ^{13}C -NMR-Untersuchung von Purinnucleosiden sind daher streng standardisierte Meßbedingungen unerlässlich¹⁸⁾.

Die Anomerendifferenzierung gelingt bei den 2',3'-*O*-isopropylidenerierten Riburonester-Nucleosiden jedoch glatt über die ^{13}C -chemischen Verschiebungen der *glycosidischen* C-Atome, denn die spektroskopischen Muster der vier Furanosid-C-Resonanzen (C-1' bis C-4'; s. Tabb. 2, 3) weisen für die einzelnen Verknüpfungsisomeren drastische Unterschiede auf, und zwar nicht nur zwischen α - und β -Anomeren, sondern zusätzlich auch noch zwischen den Regioisomeren mit jeweils gleicher Konfiguration an C-1'. Dabei sind nicht unerwartet die Divergenzen zwischen 9α - und 9β - bzw. 7α - und 7β -Isomeren wesentlich stärker ausgeprägt als zwischen den beiden Regioisomeren mit gleicher Stereochemie am anomeren C-Atom. Die Klassifizierung ist wiederum durch die Kristallstrukturbestimmung je eines 9α -, 9β - und 7α -verknüpften Nucleosids (s. o.), die Zuordnung der vier Furanosid-Resonanzen im Einzelfall durch selektive $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Entkopplung eindeutig abgesichert.

Die einzelnen Verschiebungsbereiche für die insgesamt 19 in der folgenden Zusammenstellung berücksichtigten Derivate sind jeweils eng umschrieben. Die stärkeren Abwei-

Tab. 2a. ¹³C-chemische Verschiebungen^{a)} (δ_{PMs} [ppm]) der α- und β-verknüpften Purinyl-, 2-Chlorpurinyl- und 6-Chlorpurinyl-Nucleoside von 2',3'-O-geschütztem D-Ribo- bzw. D-Lyxofuranuronsäure-methylester sowie von 2',3',5'-O-Triacetyl-D-ribofuranosid (0,5 M in CDCl₃, 30°C)^{b)}

	3a	3b	4a	4b	5b ^{c)}	13a ^{c)}	13b ^{c)}	15a ^{c)}	15b ^{c)}	18b
C-2	152.74*	152.26*	154.44*	153.97*	151.54*	152.46°	152.24°	152.19°	152.21°	152.27*
C-4	150.91*	150.90*	152.55*	152.59*	151.22*	151.24	151.80	150.97*	150.96*	151.33*
C-5	133.77*	134.41*	132.95*	133.55*	132.02*	132.02	132.02	132.41	131.02	132.35*
C-6	148.51*	149.05*	150.03*	150.59*	151.32*	151.63	152.19	151.94*	151.18*	151.51*
C-8	144.90*	145.42*	145.69*	146.01*	145.48*	143.36	143.93	145.35	145.88	143.79*
C-1'	84.81	91.78	85.07°	91.62°	92.03°	89.08°	86.07	91.25°	84.11	86.94°
C-2'	78.57	84.02	78.42°	84.08°	84.02°	79.07°	72.76*	84.32°	78.49*	73.15°
C-3'	83.12	84.40	83.03°	84.34°	84.20°	77.67°	73.82*	82.26°	80.77	70.52°
C-4'	80.78	86.83	80.84°	87.14°	86.78°	82.00°	80.86	83.71°	78.62*	80.58°
C-5'	169.63	169.63	169.46	169.49	169.57	169.07 ^{d)}	169.29 ^{b)}	167.06	166.34	62.93
(C=O)										(CH ₂ OAc) ^{a)}
OCH ₃	52.76	52.15	52.89	52.49	52.30	53.00	53.29	52.37	52.51	
>C=O	114.48	114.08	114.51	114.24	114.17	—	—	114.63	114.96	—
CH ₂ ^{endo}	25.92	26.62	25.89 ^{e)}	26.63	26.59 ^{e)}	d)	d)	26.20	25.51	d)
CH ₂ ^{exo}	24.36	25.06	24.29 ^{e)}	25.11	25.04 ^{e)}	d)	d)	25.11	24.58	d)

a) Für die meisten aufgeführten Resonanzen ist die Zuordnung zweifelsfrei abgesichert. Purin-C-Atome: * eindeutig zugeordnet aufgrund von Größe und Muster der ¹³C, ¹H-Kopplungen (J und long range); ° zugeordnet durch selektive ¹H-Entkopplung; * Zuordnung nicht gesichert und eventuell zu vertauschen; die übrigen, nicht gekennzeichneten Resonanzen sind durch Vergleich mit den Verschiebungen struktur-analoger Nucleoside zugeordnet. Furanosid-C-Atome: ° sicher zugeordnet durch selektive ¹H-Entkopplung (die ¹H-NMR-Spektren ihrerseits sind eindeutig analysiert); * Zuordnung nur tentative; nicht gekennzeichnete Resonanzen sind aufgrund der faktischen Identität der Verschiebungen mit denen analog verknüpfter Nucleoside zugeordnet. — b) Aufnahmedaten: Pulsbreite 2.5–4 µsec (20–30° flip angle), 16k Interferogramme, spektrale Breite 3968.2539 Hz, digitale Auflösung ± 0.02 ppm (1/2 Adresse). — Da insbesondere die Purin-Resonanzen teilweise sehr empfindlich auf Konzentration und Temperatur ansprechen, sind die absolute Genauigkeit bzw. die Reproduzierbarkeit der angegebenen δ-Werte mit Sicherheit etwas geringer. — c) Wegen von geringer Substanzmengen in abweichender Konzentration vermessen: **5b** 1.0 M; **13a** 0.06 M; **13b** 0.16 M; **15a**, **b** 0.25 M. — d) C=O- und CH₂-Resonanzen der 2',3'-O-Acetylgruppen in **13a**, **b** sind nicht isochron; daher kann das mit einem der beiden Linien zusammenfallende dritte C=O-Signal dem Uronat-Kohlenstoff zugeordnet werden. ¹³C-chemische Verschiebungen (2',3'-O-COCH₃) **13a**: C=O 169.07, 168.22; CH₂ 20.65, 20.44. — **13b**: C=O 169.29, 169.12; CH₂ 20.53, 20.25. — **18b**: C=O 170.19 (5'-OAc), 169.51, 169.31; CH₂ 20.71, 20.50, 20.35. — e) Das schlechter (besser) abgeschirmte CH₃-¹³C-Signal ist jeweils durch selektive ¹H-Entkopplung mit dem schlechter (besser) abgeschirmten CH₃-¹H-Singulett korreliert.

Tab. 2b. ^{13}C -chemische Verschiebungen^{a)} (δ_{TMS} [ppm]) der 9 α - und 9 β -verknüpften 2,6-Dichlor-, 2,6,8-Trichlor-, 6-Amino-2-chlor- und 2-Amino-6-chlorpurinyl-Nucleoside von 2',3'-O-Isopropyliden-D-ribo- bzw. -D-lyxofuranuronsäure-methylester (0,5 M in CDCl_3 , 30 °C)^{b)}

	6a ^{c)}	6b	16a	16b	7a ^{c)}	7b	8a ^{c)}	8b ^{c)}	9a ^{c)}	9b ^{c)}
C-2	153.09	152.57	153.23	153.23	153.50*	152.39	154.50	154.42	159.25	158.71
C-4	152.37	152.42*	152.16*	152.29*	153.08*	153.09*	150.78	150.54	151.24	151.98
C-5	130.58	131.13*	131.20*	129.94*	129.42	129.56*	117.55	117.66	124.74	125.59
C-6	151.62	152.18	152.33	151.48	150.39	150.88	156.11	155.90	153.28	154.37
C-8	145.50	145.96*	146.36*	146.81*	143.90	145.13*	141.02	141.77	141.94	141.85
C-1'	85.68	91.97	91.18°	84.20°	88.99	91.73	85.41	91.97	84.91	91.79
C-2'	78.38	84.08	84.24°	78.38°	79.26	83.64*	78.47	84.27	78.47	84.40
C-3'	83.00	84.15	82.04°	80.71°	82.97	84.63*	83.10	84.46	83.03	84.59
C-4'	80.91	87.09	83.77°	78.72°	81.96	87.78	80.95	87.35	80.60	87.41
C-5'	169.40	169.44	167.04	166.35	169.74	169.22	169.50	169.71	169.86	170.28
(C=O)										
OCH_3	52.91	52.57	52.43	52.56	52.87	52.50	52.82	52.64	52.79	52.35
>C=O	114.63	114.39	114.66	114.98	115.77	114.27	114.50	114.16	114.51	114.01
$\text{CH}_3^{\text{endo}}$	25.82	26.60	26.19 ^{d)}	25.48	25.33	26.52	25.94	26.63	25.90	26.61
CH_3^{exo}	24.24	25.09	25.08 ^{d)}	24.50	24.24	25.04	24.40	25.12	24.35	25.11

a, b, d) S. Tab. 2a, Fußnoten^{a, b, e)}. — c) Wegen zu geringer Substanzmengen in abweichender Konzentration vermessen: **6a** 0,37 M; **7a** 0,13 M; **8a** 0,10 M; **8b** 0,045 M; **9a** 0,015 M; **9b** 0,10 M.

Tab. 3. ^{13}C -chemische Verschiebungen a (δ_{TMS} [ppm]) der 7α - und 7β -verknüpften Purinyl-, 2-Chlor-, 6-Chlor-, 2,6-Dichlor-, 2-Amino-6-chlor- und 6-Amino-2-chlorpurinyl-Nucleoside von 2',3'-*O*-Isopropyliden-D-ribo- bzw. -D-lyxofuranonsäure-methylester (in CDCl_3 , 30°C) b

	3A (0.5 M)	3B (0.1 M)	4A (0.5 M)	4B (0.053 M)	5A (0.13 M)	15B (0.086 M)	6A (0.032 M)	16B (0.074 M)	8A (0.044 M)	9A (0.017 M)
C-2	153.47*	153.90*	154.64*	155.53	152.56	152.85	153.32	153.19	154.81	159.32
C-4	160.61*	161.32*	162.71*	163.43	161.96	161.09	163.79	164.04	161.33	164.27
C-5	125.03*	124.20*	124.37*	123.39	121.60	121.52	120.83	120.89	110.79	114.6
C-6	141.51*	140.94*	143.81*	142.72	142.41	142.70	143.03	142.85	152.02	?
C-8	147.15*	145.76*	148.61*	147.12	148.21	149.24	149.39	150.14	145.08	147.83
C-1'	87.81	93.56°	88.21°	93.95	88.11	87.65°	88.23	87.66	86.10	87.85
C-2'	79.32	84.22°	79.39°	84.25	79.35	79.70°	79.36	79.82	79.29	79.29
C-3'	83.05	82.84°	82.99°	82.87	82.97	80.88°	82.94	80.78	83.63	82.99
C-4'	80.85	84.17°	80.90°	84.25	80.85	79.00°	80.91	78.95	81.51	80.74
C-5'	169.79	169.13	169.60	169.11	169.57	166.43	169.50	166.38	170.35	169.72
(C=O)										
OCH_3	52.83	52.93	52.86	53.01	52.93	52.72	52.97	52.66	53.38	52.85
>C=O	114.72	115.58	114.70	115.72	114.71	115.25	114.83	115.24	115.57	114.63
$\text{CH}_2^{\text{endo}}$	25.77	26.95	25.77 ^e	26.97	25.67	25.23	25.64	25.20	26.02	25.77
CH_2^{exo}	24.21	25.16	24.11 ^e	25.14	24.28	24.51	24.26	24.53	25.16	24.40

a, b, c) S. Tab. 2a, Fußnoten a, b, e).

Furanosid-C-Resonanzbereiche für die verschiedenen
1'-Desoxy-1'-[purinyl]-2',3'-O-isopropyliden-D-riburonsäure-methylester (3-9)

Verknüpfung (Zahl d. Verb.)	9β (7), b	9α (5) ^a , a	7α (5) ^b , A	7β (2), B
C-1'	91.85 ± 0.15	85.18 ± 0.30	88.07 ± 0.15	93.75 ± 0.20
C-2'	84.07 ± 0.15	78.46 ± 0.05	79.35 ± 0.02	84.23 ± 0.02
C-3'	84.40 ± 0.15	83.06 ± 0.05	83.00 ± 0.03	82.65 ± 0.20
C-4'	87.20 ± 0.25	80.82 ± 0.10	80.87 ± 0.03	84.21 ± 0.04

^a) Ohne 2,6,8-Trichlorpurinyl-Derivat (**7a**); ^b) ohne 6-Amino-2-chlorpurinyl-Derivat (**8A**).

chungen bei den α-verknüpften 2,6,8-Trichlor- bzw. 6-Amino-2-chlorpurinyl-Nucleosiden **7a** und **8A** lassen sich über spezifische Aglycon/Furanosid-Wechselwirkung erklären; sie sind in keinem Fall groß genug, um die sichere Einordnung auch dieser beiden Verbindungen in das obige Klassifizierungsschema zu gefährden.

Die Furanosid-Resonanzen der 2',3'-O-Isopropyliden-D-lyxuronester-Derivate (**15**, **16**) zeigen bezüglich der Anomerenkonfiguration erwartungsgemäß inverses Verhalten (s. Tab. 2, 3); dies wurde bereits beim Vergleich der Isopropyliden-¹H-Verschiebungen von Disacchariden der D-Ribo- und D-Lyxofuranose beobachtet³²). So entsprechen sich zum Beispiel die Werte für die chemischen Verschiebungen von C-1' und C-2' in den 9α-Lyxo- und den 9β-Ribo-Verbindungen jeweils ganz ausgezeichnet; gleiches gilt

Tab. 4. ¹³C-chemische Verschiebungen^{a)} (δ_{TMS}[ppm]) der 9α-, 9β- und 7α-verknüpften 2,6-Dichlorpurinyl-Nucleoside von 2',3'-O-geschützten D-Ribofuranuronamiden (0.5 M in CDCl₃, 30 °C)^{b)}

	10a ^{c)}	10b ^{c)}	11a	11b	12a ^{c)}	12b	11A ^{c)}
C-2	153.30	153.38	153.18	153.28	153.56	153.07	?
C-4	152.37	152.23	152.36	152.34*	152.94	152.84*	?
C-5	130.41	131.68	130.27	131.45*	130.42	133.94	120.81
C-6	151.89	152.80	151.66	152.47	151.98	152.37	142.99
C-8	145.47	145.10	145.49	145.45*	144.77	145.49	149.26
C-1'	84.97	92.18°	84.92°	91.77°	83.29°	87.38°	88.00
C-2'	78.46	82.68	78.45°	83.01°	70.45°	73.40°	79.45
C-3'	82.76	83.29	82.82°	83.29°	73.49°	74.08°	82.71 [‡]
C-4'	82.47	85.76°	82.39°	86.24°	82.48°	82.82°	82.61 [‡]
C-5'	168.04	168.73	167.39	168.08	166.81	167.34	167.31
(C=O)							
N-CH ₃	26.25	25.98					
N-CH ₂ CH ₃			34.51	34.12	34.66	34.66	34.58
			14.26	14.49	14.73	14.83	14.79
>C=O	114.42	115.17	114.35	114.90	—	—	114.51
CH ₃ ^{endo}	25.90	27.13	25.90	27.01	d)	d)	25.61
CH ₃ ^{exo}	24.29	25.20	24.34	25.19	d)	d)	24.27

^a, ^b) S. Tab. 2a, Fußnoten ^a, ^b). — ^c) Wegen zu geringer Substanzmengen in abweichender Konzentration vermessen: **10a** 0.10 M; **10b** 0.16 M; **12a** 0.12 M; **11A** 0.03 M. — ^d) C=O-Resonanzen der 2',3'-O-Benzoylgruppen: **12a** 165.12, 164.18; **12b** 165.21, 164.90.

für die C-1',2'-Daten von 9 β - und 7 β -Lyxo- im Vergleich zu 9 α - und 7 α -Ribofuranuronester-Nucleosiden. Damit ist die C-1'-Stereochemie in den Lyxuronsäure-Derivaten **15** und **16** – zusätzlich zu den ¹H-NMR-Kriterien (s. u.) – auch ¹³C-NMR-spektroskopisch zweifelsfrei gesichert. Die mangelnde Übereinstimmung im Rahmen dieser inversen α/β -Korrelation für C-3' und C-4' andererseits spiegelt direkt den gegenüber den Riburonester-Derivaten veränderten Torsionswinkel C^{5'} – C^{4'} – C^{3'} – O bei den Lyxuronester-Nucleosiden wider, wie er sich auch aus der Analyse der ¹H-NMR-Spektren ergibt.

Tab. 5a. ¹H-NMR-Daten^{a)} (δ_{TMS} [ppm], J [Hz]) der 9 α - und 9 β -verknüpften Purinyl-, 2-Chlor- und 6-Chlorpurinyl-Nucleoside von 2',3'-*O*-geschütztem D-Ribo- bzw. D-Lyxofuranuronsäure-methylester sowie von 2',3',5'-*O*-Triacetyl-D-ribofuranosid (0.1 M in CDCl₃, 30 °C)^{b)}

β -Konfiguration	3b	4b	5b	13b	15b	18b
2-H	8.91 °	(Cl)	8.68	8.82	8.75 °	8.79
6-H	9.16 °	8.98 °	(Cl)	(Cl)	(Cl)	(Cl)
8-H	8.28 °	8.26 °	8.34	8.76	8.85 °	8.33
1'-H	6.31	6.27	6.30	6.52	6.35	6.24
2'-H	5.59	5.47	5.54	5.82	4.95	5.96
3'-H	5.68	5.68	5.60	5.76	5.23	5.65
4'-H	4.88	4.87	4.88	4.79	4.63	4.44
5'-CO ₂ CH ₃	3.37	3.58	3.45	3.88	3.89	⊙
CH ₃ ^{endo}	1.63	1.62	1.63	⊙	1.53	⊙
CH ₃ ^{exo}	1.44	1.45	1.43	⊙	1.32	⊙
$\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{endo/exo}}}$	0.19	0.17	0.20	–	0.21	–
³ J (¹ H, ² H)	0.82	0.58	0.39	6.45	3.64	5.16
³ J (³ H, ⁴ H)	1.65	1.82	1.72	2.23	4.76	4.34
α -Konfiguration	3a	4a	–	13a	15a	–
2-H	8.99	(Cl)		8.79 °	8.76 °	
6-H	9.16	8.99 °		(Cl)	(Cl)	
8-H	8.44	8.40 °		8.33 °	8.21 °	
1'-H	6.76	6.68		6.50	6.28	
2'-H	4.93	4.94		5.73	5.51	
3'-H	5.12	5.11		5.64	5.60	
4'-H	4.85	4.86		5.06	5.14	
5'-CO ₂ CH ₃	3.86	3.86		3.87	3.85	
CH ₃ ^{endo}	1.58	1.56		⊙	1.56	
CH ₃ ^{exo}	1.33	1.33		⊙	1.41	
$\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{endo/exo}}}$	0.25	0.23		–	0.15	
³ J (¹ H, ² H)	3.72	3.77		2.68	0.47	
³ J (³ H, ⁴ H)	0.89	0.89		2.61	4.42	

^{a)} Die Zuordnung der Purin-H-Resonanzen ist, soweit angegeben (°), durch selektive ¹H/¹³C-Entkopplung gesichert. Die komplexen Spinsysteme der Furanosyl-Protonen wurden durch iterative Analyse berechnet (Nicolet-Programm ITRCL 1/2, NIC 17-30712). Die berechneten chem. Verschiebungen und Kopplungskonstanten wurden jeweils auf 2 Dezimalen gerundet. – ^{b)} Aufnahmedaten: Pulsbreite 5 μ sec (40 ° flip angle), 16k Interferogramme, spektrale Breite 892.8571 Hz, digitale Auflösung \pm 0.001 ppm (1 Adresse). – Da insbesondere die Purin-H-Resonanzen sehr empfindlich auf Temperatur und Konzentration ansprechen, sind absolute Genauigkeit bzw. Reproduzierbarkeit der angegebenen δ -Werte mit Sicherheit etwas geringer. – ^{c)} CH₃CO-Resonanzen: **13b** 2.12, 2.05; **13a** 2.15, 2.12; **18b** 2.17, 2.13, 2.09.

Bei den Riburonamid-Nucleosiden (Tab. 4) fügen sich die Furanosid-Resonanzen der beiden 9 α -verknüpften Derivate (**10a**, **11a**) sowie der 7 α -Verbindung (**11A**) ausgezeichnet in die angegebenen Erwartungsbereiche für die Riburonester-Nucleoside ein. C-3' erscheint geringfügig (-0.3 ppm) zu höherem, C-4', das beim Übergang Ester \rightarrow Amid direkt betroffen wird (β -, γ -Effekt), um 1.7 ppm zu tieferem Feld verschoben. Bei den 9 β -Verbindungen **10b** und **11b** dagegen liegt lediglich C-1' im Bereich um 92 ppm, während C-2' bis C-4' jeweils um etwa 1.5 ppm besser abgeschirmt erscheinen. Dies zeigt eindeutig eine Konformationsänderung der β -Riburonamid-Nucleoside, die sich auch in den relativ großen 3J -Kopplungskonstanten zwischen 1'-H und 2'-H manifestiert.

In Tab. 5a, b und 6 sind für alle von uns isolierten Isomeren der Nucleoside **3** – **16** die ^1H -chemischen Verschiebungen sowie die beiden wichtigsten H,H-Kopplungskonstanten, $^3J(^1\text{H}, ^2\text{H})$ und $^3J(^3\text{H}, ^4\text{H})$, zusammengestellt. Die Purin-H-Resonanzen spiegeln lediglich besonders drastische sterische Wechselwirkungen und besitzen daher für die

Tab. 5b. ^1H -NMR-Daten^{a)} (δ_{TMS} [ppm], J [Hz]) der 9 α - und 9 β -verknüpften 2,6-Dichlor-, 2,6,8-Trichlor-, 6-Amino-2-chlor- und 2-Amino-6-chlorpurinyl-Nucleoside von 2',3'-*O*-geschütztem D-Ribo- und D-Lyxofuranuronsäure-methylester bzw. *N*-Methyl- und *N*-Ethyl-D-ribofuranuronamid (0.1 M in CDCl_3 , 30 $^\circ\text{C}$)^{b)}

β -Konfiguration	6b	16b	7b	8b	9b	10b	11b	12b
8-H	8.27	8.74	(Cl)	8.16	7.88	8.21	8.24	8.61
1'-H	6.25	6.23	6.36	6.21	6.10	6.12	6.17	6.48
2'-H	5.43	4.90	5.56	5.32		5.24	5.31	6.13
3'-H	5.61	5.16	5.70	5.79		5.32	5.40	6.05
4'-H	4.88	4.57	4.86	4.86	4.85	4.76	4.72	4.94
5'-CO ₂ CH ₃	3.62	3.80	3.56	3.71	3.46	–	–	–
CH ₃ ^{endo}	1.62	1.44	1.62	1.60	1.60	1.64	1.63	–
CH ₃ ^{exo}	1.44	1.24	1.45	1.43	1.41	1.39	1.40	–
$\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{endo/exo}}}$	0.18	0.20	0.17	0.17	0.19	0.25	0.23	–
$^3J(^1\text{H}, ^2\text{H})$	0.89	3.70	0.2			3.50	2.93	7.12
$^3J(^3\text{H}, ^4\text{H})$	1.77	4.89	1.46	1.6		2.14	2.17	1.88

α -Konfiguration	6a	16a	7a	8a	9a	10a	11a	12a
8-H	8.39	8.45	(Cl)	8.18	8.10	8.40	8.45	8.54
1'-H	6.65	6.42	6.68	6.54	6.49	6.31	6.33	7.00
2'-H	4.93	5.47	5.00	4.90	4.87	4.88	4.91	6.09
3'-H	5.01	5.59	5.07	5.09	5.07	5.38	5.38	6.18
4'-H	4.87	5.13	5.19	4.83	4.81	4.76	4.73	5.17
5'-CO ₂ CH ₃	3.86	3.85	3.87	3.84	3.85	–	–	–
CH ₃ ^{endo}	1.54	1.55	1.45	1.54	1.56	1.54	1.54	–
CH ₃ ^{exo}	1.32	1.42	1.29	1.32	1.32	1.33	1.34	–
$\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{endo/exo}}}$	0.22	0.13	0.16	0.22	0.24	0.21	0.20	–
$^3J(^1\text{H}, ^2\text{H})$	3.82	0.2	4.52		3.2	3.88	3.82	6.35
$^3J(^3\text{H}, ^4\text{H})$	0.81	4.49	1.80			0.98	0.98	2.53

a, b) S. Tab. 5a, Fußnoten a, b).

Strukturermittlung nur geringen diagnostischen Wert. Sie zeigen starke Konzentrations- und Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung; die Zuordnungen sind im Einzelfall durch selektive $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Entkopplung gesichert.

Die ^1H -NMR-Daten der Furanosyl-Protonen, deren komplexes Spinsystem häufig eine iterative numerische Analyse erfordert, werden im Detail, besonders hinsichtlich der einzelnen H,H-Kopplungskonstanten, im Zusammenhang mit den Röntgenstrukturanalysen erörtert werden³⁰⁾. In allen Anomerenpaaren erscheint 1'-H im β -Nucleosid ausnahmslos besser abgeschirmt; für die *N*-9-Purinyilverbindungen lassen sich dabei relativ enge, für Riburon- und Lyxuronsäure-Derivate erstaunlicherweise gleiche Erwartungsbereiche angeben: 1'-H (β , **b**) 6.25 ± 0.05 , 1'-H (α , **a**) 6.60 ± 0.10 ppm. Von den

Tab. 6. ^1H -NMR-Daten^{a)} (δ_{TMS} [ppm], J [Hz]) der 7 α - und 7 β -verknüpften Purinyl-, 2-Chlor-, 6-Chlor-, 2,6-Dichlor-, 6-Amino-2-chlor- und 2-Amino-6-chlorpurinyl-Nucleoside von 2',3'-*O*-isopropylideniertem D-Ribo- und D-Lyxofuranuronsäure-methylester bzw. *N*-Ethyl-D-ribofuranuronamid (0.1 M in CDCl_3 , 30 °C)^{b)}

β -Konfiguration	3B	4B	–	15B	6B	16B	–	–	–
2-H	9.18°	(Cl)		8.90	(Cl)	(Cl)			
6-H	9.11°	8.98°		(Cl)	(Cl)	(Cl)			
8-H	8.57°	8.59°		9.18	8.90	9.03			
1'-H	6.22	6.19		6.66	6.74	6.65			
2'-H	5.15			5.09		5.14			
3'-H	5.18			5.24		5.28			
4'-H	4.93	4.94		4.80	4.88	4.85			
5'-CO ₂ CH ₃	3.68	3.71		3.90	3.78	3.89			
CH ₃ ^{endo}	1.68	1.67		1.27	1.67	1.29			
CH ₃ ^{exo}	1.43	1.43		1.25	1.42	1.21			
$\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{endo/exo}}}$	0.25	0.24		0.02	0.25	0.08			
$^3J(^1\text{H}, ^2\text{H})$	2.75			4.13		4.20			
$^3J(^3\text{H}, ^4\text{H})$	1.94			4.73		4.71			

α -Konfiguration	3A	4A	5A	–	6A	–	8A	9A	11A
2-H	9.16	(Cl)	8.91		(Cl)		(Cl)	(NH ₂)	(Cl)
6-H	9.08	8.97°	(Cl)		(Cl)		(NH ₂)	(Cl)	(Cl)
8-H	8.56	8.58°	8.63		8.63		8.62	8.38	8.57
1'-H	6.50	6.53	7.01		6.95		5.99	6.82	6.66
2'-H	4.99	5.04	5.00		4.99		5.30	4.95	4.97
3'-H	5.11	5.13	5.07		5.06		5.24	5.05	5.31
4'-H	4.92	4.92	4.95		4.95		4.83	4.89	4.85
5'-CO ₂ CH ₃	3.86	3.84	3.87		3.87		3.87	3.86	–
CH ₃ ^{endo}	1.49	1.48	1.40		1.37		1.52	1.42	1.31
CH ₃ ^{exo}	1.32	1.32	1.30		1.30		1.43	1.30	1.31
$\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{endo/exo}}}$	0.17	0.16	0.10		0.07		0.09	0.12	0.00
$^3J(^1\text{H}, ^2\text{H})$	3.82	3.78	4.09		4.01		2.57	4.28	4.12
$^3J(^3\text{H}, ^4\text{H})$	0.90	0.87	0.38		0.50		0.35	0.16	0.77

a, b) S. Tab. 5a, Fußnoten a, b).

N-7-verknüpften Nucleosiden fügen sich **3A/B** und **4A/B** (PurinyI bzw. 2-ChlorpurinyI, s. Tab. 6) sehr gut in diese 1'-H-Verschiebungsspannen; in den übrigen *N*-7-Purinylderivaten wird das anomere H durch die Wechselwirkung mit dem 6-Chlor-Substituenten um ca. 0.5 ppm tieffeldverschoben.

Die sehr kleinen 3J -Werte für die 1'-H,2'-H-Kopplung (<1 Hz) in den 2',3'-*O*-Isopropylidenriburonester-*N*-9-Nucleosiden sichern deren β -Konfiguration, bzw. analog die α -Struktur der Lyxuronester-Derivate **15a** und **16a**³³). Bereits bei den Riburonamid-Nucleosiden jedoch ermöglicht das *Karplus*-Kriterium keine sichere Zuordnung mehr (s. Tab. 5b); hier wie bei den *N*-7-Purinylderivaten muß für die Strukturbestimmung auf die ^{13}C -NMR-Spektren zurückgegriffen werden. Auch das von *Imbach* an 2',3'-*O*-Isopropylidenfuranosiden gefundene Kriterium³⁴) – $\Delta\delta_{\text{CH}_3^{\text{endo/exo}}} > 0.15$ ppm bedeutet β -Konfiguration – versagt bei unseren *N*-9-verknüpften Riburonsäure-Derivaten, entsprechend der späteren Beschränkung auf nicht-5'-substituierte Verbindungen³⁵). In allen unseren 9α -Nucleosiden beträgt $\Delta\delta_{\text{CH}_3}$ 0.23 ± 0.02 ppm; die Separierung der beiden Methylsignale liegt damit weit oberhalb des *Imbach*schen Limits und ist zudem auch stets deutlich größer als in den entsprechenden 9β -Isomeren (s. Tab. 5a, b). Bei den *N*-7-verknüpften Nucleosiden liegt $\Delta\delta_{\text{CH}_3}$ demgegenüber in den β -Isomeren bei 0.25 ppm, während es in den 7α -Derivaten a priori 0.17 ppm beträgt (**3A**, **4A**), beim Vorliegen eines Substituenten in 6-Stellung am Purin (**5A**, **6A**, **8A**) auf ca. 0.09 ppm absinkt und im Riburonamid **11A** schließlich ganz verschwindet.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung dieser Arbeit. Besonderen Dank schulden wir Dr. *W. Rozdzinski* (Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart) für die Aufnahme vor allem der hochaufgelösten Massenspektren.

Experimenteller Teil

Geräte: ^1H -NMR-Routinespektren: Varian T 60, Bruker WP 80 CW. – ^1H - und ^{13}C -NMR-Pulsfouriertransform-Spektren: Bruker HX 90 E mit 15'-Magnet (90.00 bzw. 22.63 MHz Nominalfrequenz), Nicolet BNC 12 (16k Datenmemory). – Massenspektren (nieder- und hochaufgelöst): Varian MAT 711 mit Datensystem SS 100. – UV-Spektren: Beckman ACTA M VI, 1-cm-Quarzküvetten. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kupferblock.

Chromatographie: Analytische Dünnschichtchromatogramme: Kieselgel-Fertigfolien Polygram Sil G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel & Co.), 40×80 und 50×200 mm. – Alle zur chromatographischen Trennung benötigten Lösungsmittel wurden destilliert. – *Naßgepackte Säulen:* Innendurchmesser 25–30 mm, Füllmenge je nach aufzubehender Substanzmenge 200–400 g Kieselgel (Macherey-Nagel & Co., Korngröße 0.05–2 mm, 70–235 mesh ASTM). – *Trockengepackte Säulen* (zum Betrieb bei leichtem N_2 -Überdruck): Innendurchmesser 20 mm, Füllhöhe 100–150 mm, MERCK Kieselgel 60 (Korngröße 0.04–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM), Präparation nach Lit.³⁶). Die senkrecht eingespannte Säule wird 30 mm hoch mit trockenem Kieselgel beschickt und oben mit einem Gummistopfen verschlossen. Man legt Wasserstrahlvakuum an, klopft die Oberfläche der Kieselgelschicht waagrecht und entfernt dann den Stopfen möglichst ruckartig; dieses Kompressionsverfahren wird zweimal wiederholt. Alle Schritte werden mit jeweils 30 mm Füllgut bis zur gewünschten Füllhöhe fortgeführt. – *Mitteldrucksäulenchromatographie:* Hierfür wurde die an unserem Institut entwickelte Apparatur eingesetzt¹⁷) (Kolbenpumpe Lewa FL 1 der Fa. Ott, Leonberg; CfG-Pulsationsdämpfer; UV-Detektor Gilson Spektra-

Tab. 7. Darstellung (s. Tab. 1 und allgem. Arbeitsvorschrift) und Reinigung von 2',3'-O-geschützten 1'-Desoxy-D-ribo- bzw. -D-lyxofuranuronsäure-nucleosid-Derivaten unterschiedlich substituierter Purine mit verschiedener Aglycon/Zucker-Verknüpfung^{a)}

Ums. Nr.	erhaltene Nucleoside 1'-Desoxy-1-[...]- 2',3'-O-isopropyliden- D-ribofuranuronsäure- methylester	Verknüpfungs- Isomere (%-An- teil an Gesamt- ausb.) ^{b)}	Reinigung und Vortrennung über Trockensäulen (T) ^{c)} mit fraktionierender Elution ^{d)} bzw. über naßgepackte Säulen (N) ^{e)}		Feintrennung durch Mitteldruck- chromatographie ^{f)}			
			Eluens	Fraktion enthält ^{e)}	Säulentyp (Eluens)	Reihenfolge der eluierten Subst.		
1	purinyl	3a, b, A, B (40/32/24/4)	Vorfiltration über wenig Kiesegel mit					
			CHCl ₃ -EtOH	9:1			1	-
			(T): PE-EtOAc	1:1			2	Z
				4:6			3	Z
				2:8			4	-
				9α + 9β			5	-
				9α + 9β			6	9α + 9β
				9β + 7β			7	9α + 9β
				9β + 7β			8	9β + 7β
				9β + Nucl.			9	7β + Nucl.
				95:5			10	-
				7α			11	7α
	-	12	-					
	90:10	13, 14	Nucl.					
2	[2-chlorpurinyl]	4a, b, A, B (40/40/7/4) DPN (9)	(N): Bz-Aceton					
			(15-ml-Frakt.)	3:1			Z	
				9α			Umkrist. (CH ₂ Cl ₂ -PE) B (EtOAc-Bz 7:3)	
		7β + 9β + DPN	7β, 9β, DPN					
		7α + DPN	7α, DPN					
3	4a, b, A, B (28/23/32/6) DPN (11)	(T): PE-EtOAc						
		10:0	1, 2			-		
		8:2	3, 4			Z		
		6:4	5			-		
		4:6	6			9α		
			7			9α		
			8			9β + 7β		
			2:8			9	-	
			7α + DPN			10	7α + DPN	
							Umkrist. (CH ₂ Cl ₂ -PE) B (Bz-EtOAc 1:1)	
			7β, 9β					
			B (CH ₂ Cl ₂ -EtOAc 3:7) DPN, 7α					

Tab. 7 (Fortsetzung)

Ums. Nr.	erhaltene Nucleoside 1'-Desoxy-1'[, . . .]- 2',3'-O-isopropyliden- D-ribofuranuronsäure- methyl ester	Verknüpfungs- Isomere (%-An- teil an Gesamt- ausb.) ^{b)}	Reinigung und Vortrennung über Trockensäulen (T) ^{e)} mit fraktionierender Elution ^{d)} bzw. über naßgepackte Säulen (N) ^{e)}	Eluens	Fraktion enthält ^{e)}	Feintrennung durch Mitteldruck- chromatographie ^{b)}	Reihenfolge der eluierten Subst.
4	[6-chlorpurinyl]	5A (100)	(N): Bz-Aceton (15-ml-Frakt.)	3:1	Z 7α		
5		5A (100)	(N): Bz-Aceton (15-ml-Frakt.)	3:1	Z 7α		
6	[2,6-dichlorpurinyl]	6a, b, A, B (29/59/7/5) DPN (Spur)	(N): Bz-Aceton (15-ml-Frakt.)	9:1	Z 9α DPN 9β + 7α 7β + Nucl.	Umkrist. (CH ₂ Cl ₂ -PE)	
7	trichlorpurinyl	7a, b (15/45/-/-) DPN, Nucl. (40)	(T): PE-EtOAc	10:0 8:2 6:4	1, 2 3, 4 5 6 7, 8	B (CH ₂ Cl ₂ -PE 9:1)	9β, Nucl.
8	[6-amino-2-chlorpurinyl]	8a, b, A (53/23/24/-)	(T): PE-EtOAc	8:2 6:4 4:6 2:8	1, 2 3, 4 5, 6 7, 8	B (CH ₂ Cl ₂ -EtOAc 9:1) B (PE-EtOAc 3:2)	9β, 9α, Nucl. Nucl.
9	[2-amino-6-chlorpurinyl]	9a, b, A (55/23/22/-)	CHCl ₃ -EtOH (T): PE-EtOAc	0:10 99:1 97:3 95:5	9, 10 11, 12 13, 14 15	B (CHCl ₃ -EtOH 97:3)	9α, 9β
			CHCl ₃ -EtOH	1:1 98:2 95:5	1 2 3 4 5 6 7	B (CHCl ₃ -EtOH 97:3) B (CHCl ₃ -EtOH 97:3)	Nucl., 7α 7α
			(T): PE-EtOAc	98:2 95:5	1 2 3 4 5 6 7	C (CH ₂ Cl ₂ -EtOH 98:2) C (CH ₂ Cl ₂ -EtOH 98:2)	9α, 9β 9α, 7α

Tab. 7 (Fortsetzung)

Ums. Nr.	erhaltene Nucleoside 1'-Desoxy-1'-[2,6-di- chlorpurinyl]-...-D-ribo- furanuronsäure-....	Verknüpfungs- Isomere (%-An- teil an Gesamt- ausb.) ^{b)}	Reinigung und Vortrennung über Trockensäulen (T) ^{c)} mit fraktionierender Elution ^{d)} bzw. über naßgepackte Säulen (N) ^{e)}		Feintrennung durch Mitteldruck- chromatographie ^{f)}		
			Eluens	Fraktion enthält ^{e)}	Säulentyp (Eluens)	Reihenfolge der eluierten Subst.	
10	-2',3'-O-isopropyliden-... ...-N-methylamid	10a, b (40/60)	(N): Bz-Aceton (15-ml-Frakt.)	7:3 Z	9α + 9β	C (CHCl ₃ -EtOH 99:1)	9α, 9β
11	-2',3'-O-isopropyliden-... ...-N-ethylamid	11a, b, A (34/52/3) DPN (11)	(T): PE-EtOAc	10:0 8:2 6:4 4:6 2:8	1, 2 3, 4 5, 6 7 8 9 10 7α + Nucl. + DPN	C C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) C (CHCl ₃ -EtOH 99:1)	9α, 9β 9α, 9β 9α, Nucl. Nucl., DPN, 7α
12	-2',3'-O-dibenzoyl-... ...-N-ethylamid	12a, b (27/73)	(T): PE-EtOAc	10:0 8:2 6:4 4:6 2:8	1, 2 3, 4 5 6 7 8 9, 10 Nucl.	C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) C (CHCl ₃ -EtOH 99:1)	9β 9β 9α, Nucl.
13	1'-Desoxy-1'-[6-chlor- purinyl]-2',3'-O-di- acetyl-D-ribofuranuron- säure-methylester	13a, b (26/74)	(T): PE-EtOAc	10:0 8:2 6:4 4:6 2:8	1, 2 3, 4 5, 6 7, 8 9, 10 Nucl.	B (CH ₂ Cl ₂ -EtOAc 3:1) B (CH ₂ Cl ₂ -EtOAc 3:1)	9β, 9α keine Trennung

Tab. 7 (Fortsetzung)

Ums. Nr.	erhaltene Nucleoside 1'-Desoxy-1'-[...]- 2,3'-O-isopropyliden- D-lyxofuranursäure- methylester	Verknüpfungs- Isomere (%-An- teil an Gesami- ausb.) ^{b)}	Reinigung und Vortrennung über Trockensäulen (T) ^{c)} mit fraktionierender Elution ^{d)} bzw. über naßgepackte Säulen (N) ^{e)}	Eluents	Fraktion enthält ^{e)}	Säulentyp (Eluents)	Feintrennung durch Mitteldruck- chromatographie ^{f)}	Reihenfolge der elutierten Subst.
14	[6-chlorpurinyl]	15a, b, B (24/30/14) <i>DPN</i> (32)	(T): PE-EtOAc 10:0 1, 2 8:2 3, 4 Z 6:4 5, 6 4:6 7 2:8 8 9α + 9β 10 7β + <i>DPN</i> 0:10 11, 12 7β + <i>DPN</i>			B (PE-EtOAc 1:1) chromatogr. rein C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) C (CHCl ₃ -EtOH 99:1)	9α, 9β <i>DPN</i> , 7β <i>DPN</i> , 7β	
15	[2,6-dichlorpurinyl]	16a, b, B (50/25/5) <i>DPN</i> (20)	(T): PE-EtOAc 10:0 1, 2 8:2 3, 4 Z 6:4 5 4:6 6 9α + 9β 7 9α + 9β + <i>DPN</i> 8 9α + 9β + 7β 2:8 9, 10 <i>DPN</i> + <i>Nucl.</i>			C (CHCl ₃ -EtOH 99.5:0.5) 9β, 9α C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) 9β, 9α, <i>DPN</i> C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) 9β, 9α, 7β C (CHCl ₃ -EtOH 99:1) keine Trennung	9β, 9α <i>DPN</i> , 7β <i>DPN</i> , 7β	
16	1'-Desoxy-1'-[6-chlor- purinyl]-2',3',5'-O-tri- acetyl-D-ribofuranosid	18a, b (Spur/100)	(T): PE-EtOAc 10:0 1, 2 8:2 3, 4 6:4 5, 6 Z 4:6 7 Z 2:8 8 9β 9 9β 10 <i>Nucl.</i>					

a) Die Verknüpfungsisomeren sind wie folgt bezeichnet: **a** 9-α, **b** 9-β, **A** 7-α, **B** 7-β. Daneben sind angeführt: *DPN* Dipurinylnucleosid, *Nucl.* nicht identifizierte Nucleoside (s. Tab. 1, Fußnote^{b)}). — ^{b)} Bezogen auf nicht zurückgewonnene Zuckerkomponente (s. Tab. 1, Fußnote^{a)}). — ^{c)} Für Details der chromatographischen Trennungen s. allgem. Teil. (T): trockengepackte Säulen (mit leichtem N₂-Überdruck betrieben). — (N): naßgepackte Kieselsäulen (hier wurden jeweils 15-ml-Fraktionen genommen, mit DC analysiert und beideständigem R_F-Wert vereinigt). — ^{d)} Für die fraktionierende Elution wurden definierte Elutionsgemische mit steigender Polarität nacheinander benutzt. Dabei wurden jeweils 150-ml-Fraktionen genommen. — Eluenten: *PE* Petroläther tiefsiedend, *Bz* Benzol. — ^{e)} Die Strukturzuordnung für die in den Einzelfraktionen enthaltenen Substanzen erfolgte mit DC bzw. nach der Feintrennung mit DC und/oder ¹H-NMR. — Z Zuckerkomponente (1'-Chlor bzw. 1'-Acetoxy). — ^{f)} S. allgem. Teil, Mitteldrucksäulenchromatographie, sowie Lit. 17). — ^{g)} Für Umsetzung Nr. 6: Feintrennung über eine naßgepackte Säule^{c)} und eine selbstgefertigte Säule Typ A.

Tab. 8. Charakteristische analytische Daten von 2',3'-O-geschützten 1'-Desoxy-D-ribofuranonsäure-methylester-Nucleosiden unterschiedlich substituierter Purine mit verschiedener Aglycon/Zucker-Verknüpfung (3-9 und 13, s. Tab. 1) (¹H- und ¹³C-NMR-Daten s. Tab. 2-6)

Ums. Nr.	Isolierte Nucleoside	Schmp. (°C)	R _F -Wert (Laufm.) ^{a)}	UV (in CH ₃ OH) ^{b)} λ _{max} (ε)	Summenformel	Molmasse ^{c)}	Elementaranalyse C H N Cl
1 ^{e)}					C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₅ (320.31)	Ber. 320.1121	Ber. 52.50 5.04 17.49
	3a (9-α)	Öl	0.18 (I)	204 (17800) 246 (sh)	261 (6900)	M ⁺ 320.1126	Gef. 52.58 5.16 17.41
	3b (9-β)	87	0.14 (I)	204 ₅ (17400) 247 (sh)	263 (6900)	—	52.37 4.97 17.45
	3A (7-α)	Öl	0.08 (I)	205 (17300) 249 (sh)	265 (6800)	M ⁺ 320.1123	52.10 5.09 17.50
	3B (7-β)	Öl	0.11 (I)	206 (16000) 250 (sh)	265 (6700)	M ⁺ 320.1123	51.94 5.19 17.06
2, 3 ^{f)}					C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₅ (354.76)	Ber. 354.0731	Ber. 47.40 4.26 15.79 9.99
	4a (9-α)	154	0.57 (II)	210 (20300) 248 (4500)	270 (7700)	M ⁺ 354 (17%)	Gef. 47.40 4.34 15.53 9.74
	4b (9-β)	82-83	0.40 (II)	210 (20300) 249 (3400)	271 ₅ (7000)	M ⁺ 354 (0.2%) ^{d)}	47.34 4.36 15.68 10.07
	4A (7-α)	128	0.29 (II)	211 (20900) 255 (4300)	275 (5900)	M ⁺ 354 (70%) ^{d)}	47.37 4.42 15.63 10.01
	4B (7-β)	67	0.46 (II)	209 ₅ (22100) 256 (4500)	275 (6100)	M ⁺ 354.0732	48.08 4.71 14.31 9.10 (Ber. mit 1/2 mol CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅ 48.18 4.80 14.05 8.81)
4, 5					C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₅ (354.76)	Ber. 354.0731	Ber. 47.40 4.26 15.79 9.99
	5b (9-β) ⁱ⁾	Öl	0.60 (II)	207 (20100) 251 (sh)	265 (9900)	—	Gef. 47.64 4.62 15.15 10.06
	5A (7-α)	135	0.43 (II)	209 (18900) 252 (sh)	270 ₅ (7100)	—	47.63 4.34 15.54 9.97
6 ^{g)}					C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ (389.20)	Ber. 388.0341	Ber. 43.21 3.63 14.40 18.22
	6a (9-α)	162	0.67 (III)	212 ₅ (20400) 253 (5100)	273 (9200)	M ⁺ 388 (30%)	Gef. 43.07 3.70 14.15 18.28
	6b (9-β)	Glas	0.44 (III)	214 ₅ (19100) 253 (4800)	273 ₅ (8400)	M ⁺ 388 (4%)	43.36 3.58 14.12 18.21
	6A (7-α)	161	0.41 (III)	215 ₅ (22100) 256 ₅ (4400)	281 (6500)	M ⁺ 388 (29%) ^{d)}	43.36 3.79 14.42 18.22
	6B (7-β)	79	0.30 (II)	215 (22800) 255 (4300)	281 (6800)	M ⁺ 388 (47%)	43.33 3.69 14.27 18.19
7 ^{h)}					C ₁₄ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O ₅ (423.65)	Ber. 421.9952	Ber. 39.69 3.09 13.23 25.11
	7a (9-α)	Öl	0.36 (I)	205 (18600) 248 (sh)	278 (11000)	M ⁺ 422 (9%)	Gef. 39.46 3.10 13.01 25.36
	7b (9-β)	184	0.48 (I)	216 (19300) 254 (6100)	278 (11000) 284 (sh)	—	39.65 3.11 13.07 24.98

Tab. 8 (Fortsetzung)

Ums. Nr.	Isolierte Nucleoside	Schmp. (°C)	R _F -Wert (Laufm.) ^{a)}	UV (in CH ₃ OH) ^{b)} λ [nm] (ε)	Summenformel	Molmasse ^{c)}	Elementaranalyse C H N Cl
8	8a (9-α)	213 (Zers.)	0.31 (IV)	211 ₅ (20300) 263 (11900)	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₅ O ₅ (369.76)	Ber. 369.0840 M ⁺ 369.0836 M ⁺ 369.0839 M ⁺ 369.0838	Ber. 45.48 4.36 18.94 9.59
	8b (9-β)	135	0.22 (IV)	212 (22100) 264 (13500)			
	8A (7-α)	120 (Schaum)	0.15 (IV)	217 (19000) 248 (5000) 277 (7200) 289 (sh)			
	9a (9-α)	150	0.37 (V)	221 (17700) 248 (5590) 309 (5390) 253 (sh)			
9	9b (9-β)	Öl	0.47 (V)	221 (15800) 247 (5050) 309 ₅ (4360) 253 (sh)	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₅ O ₅ (369.76)	Ber. 369.0840 M ⁺ 369.0839 M ⁺ 369.0838 M ⁺ 369 (100%) ^{d)} Gef. 45.68 4.44 18.81	Ber. 45.48 4.36 18.94 9.59
	9A (7-α)	130 (Schaum)	0.13 (V)	222 (19100) 252 (sh) 322 (4060) 383 (1250)			
	13a (9-α)	Öl	0.22 (VI)	205 (17300) 250 (sh) 264 (7500)			
	13b (9-β)	Öl	0.24 (VI)	204 (16300) 251 (sh) 263 ₅ (6800)			
13					C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ O ₇ (398.76)	Ber. 398.0629 M ⁺ 398.0631 M ⁺ 398.0633	Ber. 45.18 3.79 14.05 8.89

a) Für alle Isomeren der einzelnen Nucleosid-Sätze wurde möglichst dasselbe Laufmittel beibehalten: (I) CH₂Cl₂-EtOH 98:2 (jeweils v: v); (II) Benzol-Aceton 3:1; (III) Benzol-Aceton 85:15; (IV) CHCl₃-EtOH 97:3; (V) Petrolether tiefstehend-EtOAc 1:3; (VI) CHCl₃-EtOH 99:1. - b) Vermessen an 10⁻⁴ M Lösungen, (sh) = Schulter. - c) Sofern die Nucleoside hartnäckig Chromatographie- oder NMR-Lösungsmittel zurückhielten und daher keine korrekten Elementaranalysen zu erhalten waren, wurden hochaufgelöste Massenspektren angefertigt (Massenfeinbestimmung über peak matching, Referenz PFK, Direktreinlaß 100–170°C, Quelle 170–200°C, Ionisierungsenergie 70 eV). Bei Nucleosiden mit korrekter Elementaranalyse ist zusätzlich der Mol-peak aus dem niederaufgelösten Massenspektrum aufgeführt (Direktreinlaß 100–170°C, Quelle 165–185°C, Ionisierungsenergie 20 eV, relative Intensität in % base peak). - d) Ionisierungsenergie 70 eV, sonstige Aufnahmebedingungen wie unter c). - e) Zusätzlich wurden \leq 1% eines öligen, nach DC und ¹H-NMR einheitlichen Mononucleosids erhalten (eventuell N₃-verknüpftes Isomeres). - f) Zusätzlich wurden zwei Dipurinnucleoside rein erhalten und charakterisiert: α) (nach ¹H-NMR 9α-Verknüpfung des 1'-gebundenen Purinrests) Schmp. 172°C; R_F 0.44 (II); UV 206₅ (19400), 234 (23900), 261 (14300), 283 (15000); C₁₉H₁₇ClN₉O₅, M⁺ 472 (100%) (20 eV, Quelle 210°C, Direktreinlaß 205°C). - β) (nach ¹H-NMR 7α-Verknüpfung des 1'-gebundenen Purinrests) Schmp. 219°C (Zers.); R_F 0.24 (II); UV 206 (18100), 234 (23000), 262 (14500), 284 (15000); C₁₉H₁₇ClN₉O₅, M⁺ 472 (65%) (70 eV, Quelle 180°C, Direktreinlaß 200°C). - g) Hier wurde nur ein Dipurinnucleosid isoliert: (nach ¹H-NMR 9α-Verknüpfung des 1'-gebundenen Purinrests) Schmp. 218°C; R_F 0.41 (IV); UV 204 (31500), 218 (33000), 281 (18700); C₁₉H₁₅Cl₃N₈O₅, M⁺ 540 (17%) (70 eV, Quelle 220°C, Direktreinlaß 190°C). - h) Restnucleosidmenge 300 mg (≅ 40%), s. Tab. 1, Fußnote d). Hiervon konnte genau charakterisiert werden 1'-Desoxy-1'-[2,6-dichlor-8-hydroxy-9-purinyl]-2,3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranuronsäure-methylester: Schmp. 188–190°C (Zers.); R_F 0.34 (II); UV 206 (19400), 251 (5610), 287 (10800), 318 (sh); C₁₄H₁₄Cl₂N₄O₆, M⁺ 404 (12%) (20 eV, Quelle 170°C, Direktreinlaß 160°C). - i) Das in der Tabelle mit aufgenommene 9β-Isomere wurde aus Isopropyliden-inosincarbonsäure-methylester durch Chlorierung analog Lit. 3b) hergestellt.

Tab. 9. Charakteristische analytische Daten 2',3'-O-geschützter 1'-Desoxy-D-ribofuranuronamid- und 1'-Desoxy-D-lyxofuranuronester-Nucleoside von 6-Chlor- und 2,6-Dichlorpurin mit verschiedener Aglycon/Zucker-Verknüpfung (10–12 bzw. 15 und 16, s. Tab. 1) sowie von 1'-Desoxy-1-[6-chlorpurinyl]-2',3',5'-O-triacetyl-β-D-ribofuranosid (18b) (¹H- und ¹³C-NMR-Daten s. Tab. 2–6)

Ums. Nr.	Isolierte Nucleoside	Schmp. (°C)	R _F -Wert (Laufm.) ^{a)}	UV (in CH ₃ OH) ^{b)} λ _[nm] (ε)	Summenformel	Molmasse ^{c)}	Elementaranalyse C H N Cl
10							
	10a (9-α)	213	0.18 (I)	211 (21800) 254 (sh)	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₄ (388.21)	Ber. 387.0501	Ber. 43.31 3.89 18.04 18.26
	10b (9-β)	Öl	0.13 (I)	211 ₅ (19100) 254 (5000) 205 (sh)		M ⁺ 387.0504 M ⁺ —	Gef. 42.89 3.92 17.73 19.04 43.41 3.88 17.86 18.53
11 ^{e)}							
	11a (9-α)	180	0.23 (I)	211 (22700) 254 (sh)	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₄ (402.24)	Ber. 401.0658	Ber. 44.79 4.26 17.41 17.63
	11b (9-β)	Öl	0.20 (I)	212 (19400) 255 (sh) 204 ₅ (20700)		M ⁺ 401 (5%) M ⁺ 401 (1%)	Gef. 44.88 4.28 17.15 17.78 43.76 4.30 17.06 (Ber. mit 1/2 mol H ₂ O) 43.77 4.38 17.02)
12							
	11A (7-α)	211	0.17 (I)	216 (24200) 258 (sh)		M ⁺ 401.0660	Ber. 54.75 3.71 12.28 12.43
	12a (9-α)	Öl	0.20 (I)	217 (26800) 232 (25300) 210 (sh)	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₆ (570.39)	Ber. 569.0869	Ber. 54.75 3.71 12.28 12.43
	12b (9-β)	Öl	0.24 (I)	217 (27000) 230 (26900) 210 (sh)		M ⁺ 569 (0.2%) M ⁺ 569 (7%)	Gef. 53.57 3.77 12.22 (Ber. mit 1/2 mol H ₂ O) 53.85 3.62 12.08 Gef. 53.62 3.74 11.81
14 ^{f)}							
	15a (9-α)	112–114	0.49 (II)	205 (18400) 251 (sh)	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₅ (354.76)	Ber. 354.0731	Ber. 47.40 4.26 15.79
	15b (9-β)	148	0.34 (II)	205 ₅ (18600) 250 (sh)		M ⁺ 354 (2%)	Gef. 46.24 4.38 15.17 (Ber. mit 1/2 mol H ₂ O) 46.22 4.43 15.40)
	15B (7-β)	Öl	0.17 (II)	207 (17000) 254 (sh)		M ⁺ 354.0728 M ⁺ 354.0730	Gef. 46.88 4.53 15.21

Tab. 9 (Fortsetzung)

Ums. Nr.	Isolierte Nucleoside	Schmp. (°C)	R _F -Wert (Laufm.) ^{a)}	UV (in CH ₃ OH) ^{b)} λ[nm] (ε)	Summenformel	Molmasse ^{c)}	Elementaranalyse C H N Cl
15 ^{b)}					$C_{14}H_{14}Cl_2N_4O_5$ (389.20)	Ber. 388.0341 M ⁺ 388 (2%)	Ber. 43.21 3.63 14.40 18.22 Gef. 42.98 3.74 14.20 18.48
	16a (9-α)	176	0.22 (I)	213 ₅ (20800) 253 (5000) 274 (8800) 281 (sh) 205(sh)		M ⁺ 388 (20%) ^{d)}	42.51 3.83 14.30 (Ber. mit 1/2 mol H ₂ O 42.23 3.79 14.07)
	16b (9-β)	177 (Zers.)	0.28 (I)	213 (16300) 255 (sh) 275 (6800) 281 (sh) 206(sh)		M ⁺ 388 (23%) ^{d)}	43.12 3.62 14.67 18.01
16		189	0.16 (III)	216 ₅ (23700) 258 (sh) 280 (7300) 291 (sh) 205(sh)	$C_{16}H_{17}ClN_4O_7$ (412.79)	Ber. 412.0786 M ⁺ 412 (2%)	Ber. 46.56 4.15 13.57 Gef. 46.75 4.22 13.47
	18b (9-β)	Öl	0.31 (IV)	205 (18700) 250 (sh) 264 (8400)			

^{a)} S. Tab. 8, Fußnote^{a)}; (I) CHCl₃-EtOH 99:1; (II) Petrolether tiefsiedend-EtOAc 3:7; (III) CHCl₃; (IV) Petrolether tiefsiedend-EtOAc 2:3. — ^{b-d)} S. Tab. 8, Fußnoten^{b-d)} (Direkteinlaß bei 10–12 zum Teil bis 200°C). — Die hier aufgeführten Verbindungen kristallisieren überwiegend mit 1/2 mol H₂O; in diesen Fällen sind die Elementaranalysen auf die jeweiligen Hemihydrate berechnet. Zusätzlich ist stets der Mol-peak aus den niederaufgelösten Massenspektren aufgeführt. — ^{e)} Zusätzlich wurde ein Dipurinylnucleosid rein erhalten: (nach ¹H-NMR 9α-Verknüpfung des 1'-gebundenen Purinrests) Schmp. 165°C (Zers.); R_F 0.14 (I); UV 219(28800), 283(15500); C₂₀H₁₈Cl₃N₉O₄, M⁺ 553 (3%) (70 eV, Quelle 170°C, Direkteinlaß 210°C). — ^{f)} Zusätzlich wurde ein Dipurinylnucleosid rein erhalten: (nach ¹H-NMR 7α-Verknüpfung des 1'-gebundenen Purinrests) Schmp. 237°C (Schau); R_F 0.22 (II); UV 214(29900), 263(20000), 270(20100); C₁₉H₁₇ClN₈O₅, M⁺ 472 (6%) (70 eV, Quelle 175°C, Direkteinlaß 195°C). — ^{g)} Zusätzlich konnten zwei Dipurinylnucleoside rein erhalten werden: α) (nach ¹H-NMR 9β-Verknüpfung des 1'-gebundenen Purinrests) Schmp. 286°C; R_F 0.26 (CHCl₃-EtOH 98:2); UV 207(sh), 218(18100), 249(sh), 261(sh), 283(10000), 298(sh); C₁₉H₁₅Cl₃N₈O₅, M⁺ 540 (44%). — β) (nach ¹H-NMR 9α-Verknüpfung des 1'-gebundenen Purinrests) Schmp. 247°C; R_F 0.21 (CHCl₃-EtOH 98:2); UV 205(16000), 218(17300), 263(7400), 282(8660); C₁₉H₁₅Cl₃N₈O₅, M⁺ 540 (4%) (70 eV, Quelle 190°C, Direkteinlaß 230°C).

chrom). Zur Trennung wurden verwendet: a) trockengepackte Säulen^{17b)} (Typ A) mit MERCK Kieselgel 60 (Korngröße 0.04–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM); b) nach Lit.^{17a)} präparierte Säulen mit MERCK Kieselgel Lichroprep Si 60 (Korngröße 0.015–0.025 mm) vom Typ B (Packung 80 g) und Typ C (Packung 330 g) (6000–10000 theoret. Böden).

Die *aktivierten Zuckerkomponenten* wurden nach Literaturvorschriften hergestellt (**1a**–**c**, **f**⁹⁾, **1e**³⁷⁾, **14**²³⁾); **1d** wurde analog Lit.⁹⁾ erhalten. 1,2,3,5-*O*-Tetraacetyl- β -D-ribofuranose (**17**) (Aldrich 15902-6) wurde ohne weitere Reinigung direkt zur Kondensation eingesetzt.

Trimethylsilylpurine 2a–g: Alle eingesetzten Purine (Handelsprodukte bzw. nach Literaturvorschriften dargestellt) wurden mit Hexamethyldisilazan (Aldrich H-1000-2) in Gegenwart von 50–100 mg (NH₄)₂SO₄ als Katalysator silyliert, Reaktionszeit 18–22 h (bei **2g** ist die Silylierung bereits nach 4 h beendet). Zur Aufarbeitung wurde unter Feuchtigkeitsschluß eingedampft; die erhaltenen Produkte wurden jeweils direkt zur Kondensation eingesetzt.

Allgemeine Vorschrift für die Schmelzkondensationsreaktionen. Methode A (portionsweise Zugabe des Silylpurins): 1 mmol Zuckerkomponente (**1a**–**f**, **14**, **17**) wird mit 1/3 Äquivalent silyliertem Purin (**2a**–**g**) vermischt und bei 115–120 °C verschmolzen. Die Schmelze wird nach 30 und 60 min mit je einem weiteren Äquivalent-Drittel **2** versetzt und noch 3 h bei 125 °C gehalten. Während der gesamten Schmelzreaktion wird ein Vakuum von 35–45 Torr angelegt. Die erkalte Schmelze wird in 20 ml Methanol aufgenommen, zur Trockne eingengt und erneut in 50 ml Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wird mit 15 ml Wasser, zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend nochmals mit 10 ml Wasser gewaschen; die wäßrigen Waschphasen werden mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das ölige Rohprodukt wird wie in Tab. 7 beschrieben chromatographisch aufgearbeitet und durch Mitteldrucksäulenchromatographie (Tab. 7, letzte Spalte) in die einzelnen nucleosidischen Produkte aufgetrennt. Bei der Berechnung der Nucleosid-Gesamtausbeute (Tab. 1) wurden ausschließlich die chromatographisch reinen Verknüpfungsisomeren (**a**, **b**, **A**, **B**) sowie die Dipurinylnucleoside (s. Tab. 8 und 9) berücksichtigt; sie ist auf nicht zurückgewonnenen Zucker bezogen. Die physikalischen und analytischen Daten der erhaltenen Nucleoside **3**–**9** und **13** sind in Tab. 8, die von **10**–**12**, **15** und **16** sowie **18b** in Tab. 9 zusammengestellt (für ¹H- und ¹³C-NMR-Daten s. Tab. 2–6).

Methode B (portionsweise Zugabe des Zuckers): Zu 1 mmol **2b** werden im Abstand von je 30 min 3 Portionen von je 0.33 mmol **1b** zugegeben und wie unter Methode A beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet (s. Umsetzung Nr. 3, Tab. 1 und 7).

1'-Desoxy-1'-[6-chlor-7-purinyll-2',3'-O-isopropyliden- α -D-ribofuranuronsäure-methylester (5A) nach der SnCl₄-Methode²⁰⁾: 473 mg (2 mmol) **1b** und 500 mg (2.2 mmol) **2c** in jeweils 20 ml absol. 1,2-Dichlorethan wurden bei Raumtemp. zusammengegeben und unter Rühren mit 0.7 ml (6 mmol) SnCl₄ versetzt. Nach **2d** bei Raumtemp. wurden 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, das Reaktionsgemisch nach 10 min viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformextrakte mit Natriumsulfat getrocknet, eingengt und das Rohprodukt wie in Tab. 7 beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 180 mg (25%) **5A**, Schmp. 135 °C (aus CH₂Cl₂/PE), s. Tab. 8.

Literatur

- 1) 2. Mitteil. über Strukturanalyse von Nucleosiden durch ¹³C-NMR; 1. Mitteil.: Lit.¹⁸⁾; 3. Mitteil.: P. Fischer, G. R. Lösch und D. Müller, HRC & CC **3**, 161 (1980). – Über die Analytik verknüpfungsisomerer Purinylnucleoside wurde auszugsweise vorgetragen: P. Fischer, G. R. Lösch, D. Müller und I. Rebell, Chemiedozententagung, Erlangen 1980.
- 2) Teilweise aus der Dissertation G. R. Lösch, Univ. Stuttgart 1978.
- 3) R. R. Schmidt, R. Machat und U. Schloz, Chem. Ber. **106**, 1256 (1973).
- 4) K. L. Nagpal und J. P. Horwitz, J. Org. Chem. **36**, 3743 (1971).

- 5) R. R. Schmidt, D. Heermann und K. H. Jung, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1856.
- 6) R. R. Schmidt, U. Schloz und D. Schwille, Chem. Ber. **101**, 590 (1968); R. R. Schmidt und H. J. Fritz, ebenda **103**, 1867 (1970).
- 7) P. J. Harper und A. Hampton, J. Org. Chem. **35**, 1688 (1970); M. Kawana, R. J. Rousseau und R. K. Robins, J. Org. Chem. **37**, 288 (1972).
- 8) Abbott Laboratories, North Chicago III (Erf. R. N. Prasad, H. H. Stein und K. R. Tietje), D.O.S. 2460553 (10. 7. 1975) [Chem. Abstr. **83**, 147 702 c (1975)]; H. H. Stein und P. Somani, Ann. N. Y. Acad. Sci. **255**, 380 (1975).
- 9) K. H. Jung, Dissertation, Univ. Stuttgart 1977.
- 10) D. Heermann, Dissertation Univ. Stuttgart 1978.
- 11) A. S. Jones, A. R. Williamson und M. Winkley, Carbohydr. Res. **1**, 187 (1965); R. E. Harmon, Z. V. Zenarosa und S. K. Gupta, Chem. Ind. (London) **1969**, 1141; R. S. Goody, A. S. Jones und R. T. Walker, Tetrahedron **27**, 65 (1971).
- 12) R. R. Schmidt, K. H. Jung und P. Hermentin, Chem. Ber. **111**, 3311 (1978).
- 13) K. H. Jung und R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem., im Druck; Chem. Ber. **113**, 1775 (1980).
- 14) Über Synthesen von Nucleosid-carbonsäuren durch Kondensation mit Glucuron- und Xyluronsäurederivaten sowie mit Pseudoglycalen von Hexuronsäuren wurde bereits berichtet: M. L. Wolfram und P. McWain, J. Org. Chem. **30**, 1099 (1965); F. W. Lichtenthaler, A. Heerd und K. Strobel, Chem. Lett. **1974**, 449; F. W. Lichtenthaler, P. Voss und A. Heerd, Tetrahedron Lett. **1974**, 2141; A. A. Akhrem, V. A. Timoshchuk und J. A. Mikhailopulo, Carbohydr. Res. **43**, 195 (1975); T. Konto, N. Nakai und T. Goto, Tetrahedron **29**, 1801 (1973); R. R. Schmidt und R. Angerbauer, Carbohydr. Res. **72**, 272 (1979).
- 15) R. R. Schmidt und P. Hermentin, Angew. Chem. **89**, 58 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 48 (1977); Chem. Ber. **112**, 2659 (1979).
- 16) Untersuchungen mit Pyrimidin-Aglyconen, s. Lit.¹³⁾.
- 17) ^{17a)} G. Helmchen und B. Glatz, Ein apparativ einfaches System und Säulen höchster Trennleistung zur präparativen Mitteldruckchromatographie, Anhang zur Habilitationsschrift G. Helmchen, Univ. Stuttgart 1980. – ^{17b)} B. Glatz, Dissertation, Univ. Stuttgart 1976.
- 18) P. Fischer, G. R. Löscher und R. R. Schmidt, Tetrahedron Lett. **1978**, 1505.
- 19) L. Birkofer, A. Ritter und H. P. Kühlthau, Angew. Chem. **75**, 209 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 155 (1963).
- 20) U. Niedballa und H. Vorbrueggen, Angew. Chem. **82**, 449 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 461 (1970).
- 21) E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095 (1968); M. P. Kotnick, C. Szanty und T. I. Bardas, J. Org. Chem. **34**, 3806 (1969).
- 22) H. Schmid, M. Schraner und W. Pfeleiderer, Angew. Chem. **83**, 972 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 930 (1971).
- 23) R. R. Schmidt und P. Hermentin, Chem. Ber. **112**, 3616 (1979).
- 24) H. Ohnishi und S. Emoto, J. Org. Chem. **42**, 1951 (1977); H. Paulsen, P. Stadler und F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1896 (1977).
- 25) Y. Ishido, T. Matsuba, A. Hosono, K. Fujii, H. Tanaka, K. Iwabuchi, S. Isome, A. Maruyama, Y. Kikuchi und T. Sato, Bull. Chem. Soc. Jpn. **38**, 2019 (1965).
- 26) R. J. Rousseau, R. P. Panzica, S. M. Reddick, R. K. Robins und L. B. Townsend, J. Org. Chem. **35**, 631 (1970).
- 27) L. B. Townsend, D. W. Miles, S. J. Manning und H. Eyring, J. Heterocycl. Chem. **10**, 419 (1973).
- 28) A. G. Beaman und R. K. Robins, J. Org. Chem. **28**, 2310 (1963).
- 29) A. Hampton, J. Am. Chem. Soc. **79**, 3250 (1957).
- 30) R. Prewo und J. J. Stezowski, Publikation in Vorbereitung.
- 31) J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, S. 197, 472, Academic Press, New York 1972.
- 32) R. R. Schmidt und P. Hermentin, Chem. Ber. **112**, 2659 (1979).
- 33) M. J. Robins und M. MacCoss, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4654 (1977).
- 34) J.-L. Imbach, Ann. N. Y. Acad. Sci. **255**, 177 (1975); B. Rayner, C. Tapiero und J.-L. Imbach, Carbohydr. Res. **47**, 195 (1976).
- 35) M. MacCoss, M. J. Robins, B. Rayner und J.-L. Imbach, Carbohydr. Res. **59**, 575 (1977).
- 36) G. Nill, Dissertation, Univ. Stuttgart 1979.
- 37) K. H. Jung, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 38) J. Zemlicka und F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **30**, 1880 (1965).