

## NMR-SPEKTROSKOPISCHE KONFIGURATIONSBESTIMMUNG DER ANOMEREN 2'-DESOXY-D-RIBOFURANOSIDE VON PYRIDON-(2) UND PYRIDAZONEN-(3)

P. NUHN, A. ZSCHUNKE, D. HELLER und G. WAGNER

Aus den Sektionen Biowissenschaften und Physik der Karl-Marx-Universität, Leipzig, DDR

(Received in Germany 29 November 1968; Received in the UK for publication 11 December 1968)

**Zusammenfassung**—Die Konfiguration von 5 Anomerenpaaren toluylierter 2'-Desoxy-D-ribofuranoside wurde mittels der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten bestimmt. Die 2-(2-Desoxy-D-ribofuranosyl)pyridazone-(3) erfüllen die Hudsonschen Isorotationsregeln während die 1-(2-Desoxy-D-ribofuranosyl)pyridone-(2) Ausnahmen dieser Regeln darstellen. Aus den NMR-Parametern wurden die wahrscheinlichsten Konformationen der Verbindungen abgeleitet. Diese Konformationen unterstützen die vorgenommene Konfigurationszuordnung.

**Abstract**—The configuration of 5 anomeric pairs of toluyl 2'-deoxy-D-ribofuranosides was determined by the chemical shifts and the coupling constants. The 2-(2-deoxy-D-ribofuranosyl)pyridazones-(3) obey Hudson's isorotation rules while for the 1-(2-deoxy-D-ribofuranosyl)pyridones-(2) these rules are reversed. The NMR parameters were the basis for speculations regarding the conformation. These conformations support the determination of configuration.

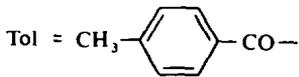
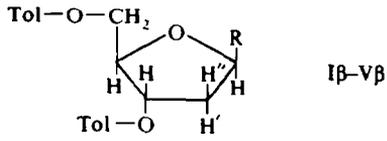
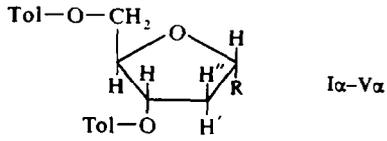
DIE von Heller und Wagner synthetisierten anomeren 2'-Desoxy-D-ribofuranoside von Pyridon-(2),<sup>1</sup> Pyridazon-(3),<sup>2</sup> 6-Chlorpyridazon-(3)<sup>2</sup> und 5,6-Diphenylpyridazon-(3)<sup>2</sup> erlaubten den Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von insgesamt 5 Anomerenpaaren, unter denen sich auch ein Anomerenpaar eines O-2'-Desoxy-D-ribofuranosids befindet.

Die Protonenresonanzspektren wurden von den toluylierten Verbindungen I bis V bei 100 MHz\* in CDCl<sub>3</sub> aufgenommen. Die Abbildungen 1 bis 3 zeigen die Spektren

TABELLE 1. CHEMISCHE VERSCHIEBUNG DER PROTONEN DES ZUCKERRESTES IN  $\delta$  (ppm)

Verbindung	H-1'	H-2'	H-2''	H-3'	H-4'	H-5'	$\Delta$ H-4'/H-5'
I $\alpha$		2.75	2.53	5.28	4.75	4.58	0.17
I $\beta$	6.80	2.85	2.57	5.74	4.53	4.53	0.00
II $\alpha$	6.40	2.95	2.59	5.51	4.82	4.49	0.33
II $\beta$	6.54	2.95	2.25	5.54	4.55	4.64	-0.09
III $\alpha$	6.86	2.98	2.68	5.54	4.96	4.61	0.35
III $\beta$		3.03	2.51	5.80	4.58	4.58	0.00
IV $\alpha$	6.78	3.01	2.61	5.58	4.96	4.59	0.37
IV $\beta$	6.93	3.00	2.52	5.73	4.59	4.59	0.00
V $\alpha$		2.99	2.68	5.57	5.04	4.63	0.39
V $\beta$		3.12		5.76	4.60	4.60	0.00

\* Varian H-100-Spektrometer TMS als innerer Standard.



Verbindung	R
I $\alpha$ , I $\beta$	
II $\alpha$ , II $\beta$	
III $\alpha$ , III $\beta$	
IV $\alpha$ , IV $\beta$	
V $\alpha$ , V $\beta$	

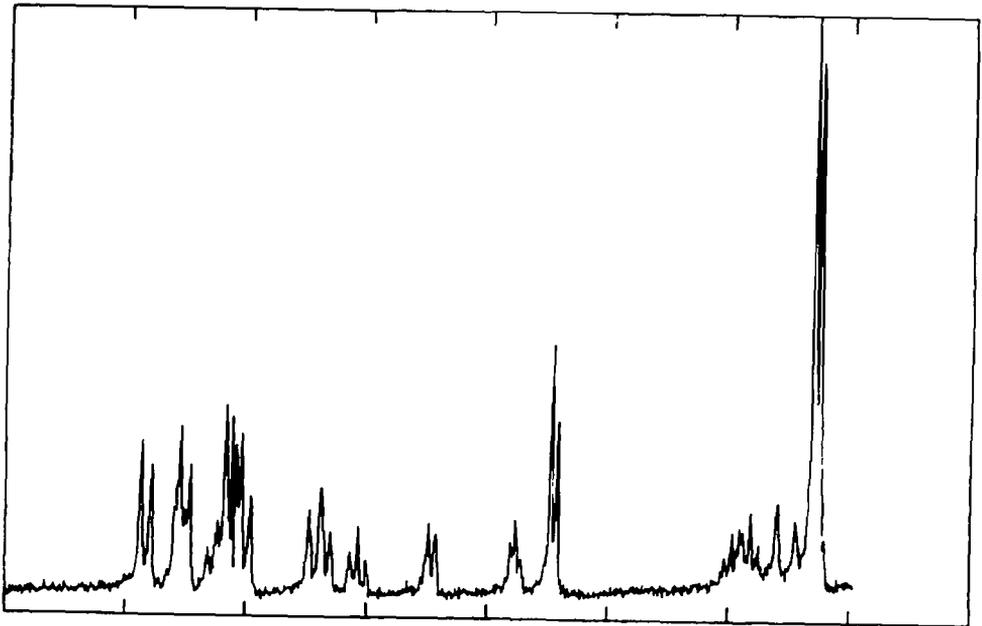


ABB. 1  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1-(Di-O-toluy-2-desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranosyl)-pyridon-(2) (II $\alpha$ ).

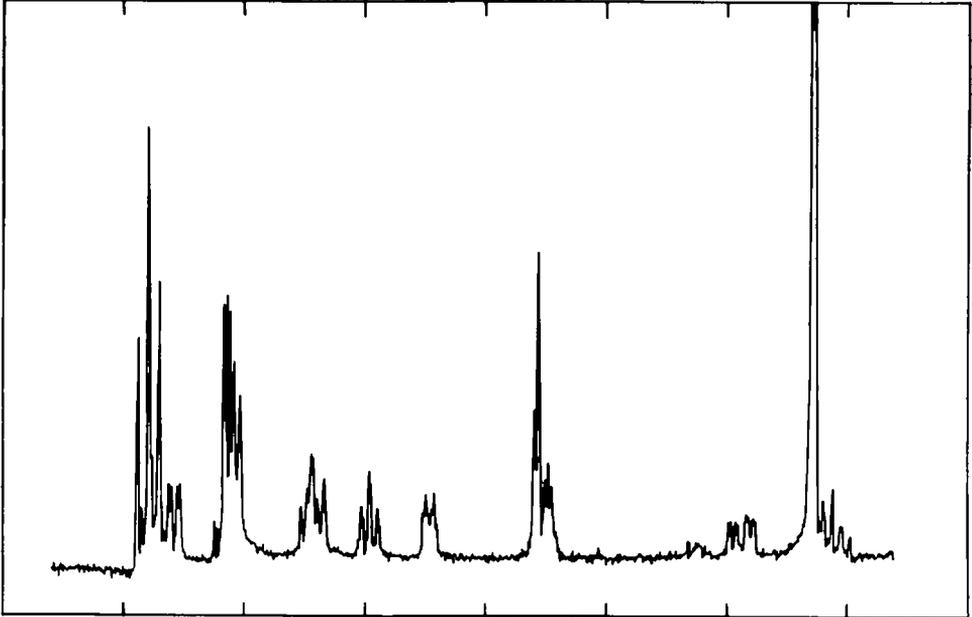


ABB. 2  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 1-(Di-O-toluy-2-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyridon-(2)  
(II $\beta$ )

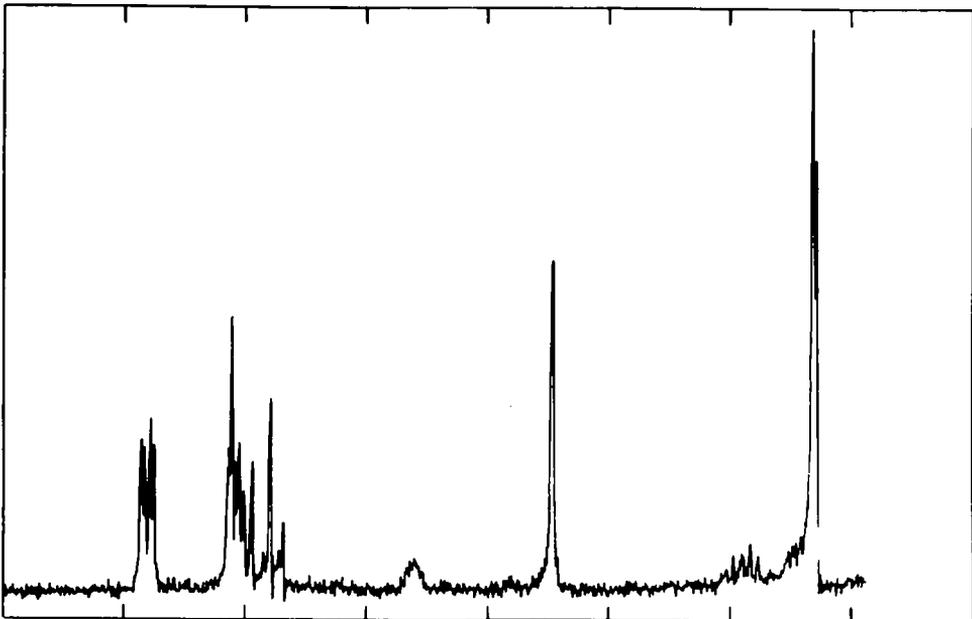


ABB. 3  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 2-(Di-O-toluy-2-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-pyridazon-(3)  
(III $\beta$ )

der Verbindungen II $\alpha$ , II $\beta$  und III $\beta$ . Die Zuordnung der Signale des Zuckerrestes erfolgte mittels Spinentkopplung. Die chemischen Verschiebungen der Protonen des Zuckerrestes sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Wie aus den  $\Delta_{\text{H-4'}/\text{H-5'}}$ -Werten der Tabelle 1 hervorgeht, bietet ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen am C-4' und C-5' eine Möglichkeit zur Konfigurationsbestimmung toluylierter 2'-Desoxy-D-ribofuranoside. Ähnlich wie in der D-Glucopyranosidreihe<sup>3</sup> sind zum Aglykon *cis*-ständige Protonen (2'-Desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranoside: H-4'; 2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranoside: H-3') nach tieferer Feldstärke verschoben. Da die Signale der Protonen am C-5' relativ wenig verändert werden, liefern die Protonen am C-4' und C-5' in der  $\alpha$ -Reihe getrennte Signale, in der  $\beta$ -Reihe dagegen ein komplexes Spektrum. Ähnliche Verhältnisse fanden Stevens und Fletcher<sup>4</sup> auch bei anderen Pentofuranosiden.

Eine weitere empirische Methode zur Konfigurationsbestimmung von Aldofuranosiden besteht in der Auswertung der Kopplungskonstanten des H-1'.<sup>5-7</sup> In der  $\alpha$ -Reihe von 2'-Desoxy-D-ribofuranosiden wurde eine Bandenbreite des H-1' von etwa 10 Hz und in der  $\beta$ -Reihe eine Bandenbreite von 13–14 Hz gefunden.<sup>8-12</sup> Wie aus

TABELLE 2. KOPPLUNGSKONSTANTEN  $J$  [Hz] DER PROTONEN DES ZUCKERRESTES

Verbindung	1',2'	1',2''	2',2''	2',3'	2'',3'	3',4'	4',5'	$\Sigma J$ (H-1')
I $\alpha$	5.1	3.5	-14.5	7.0	2.3	3	4	8.6
I $\beta$	3.3	5.5	-15.0	7.1	5.5			8.8
II $\alpha$	6.6	~2	-16.0	6.6	~2	0	4	8.8
II $\beta$	5.8	8.1	-14.8	2.0	6.8	0	3	13.9
III $\alpha$	7.5	3.7	-14	7.5	3.7	4	4	11.2
III $\beta$	5.8	7.0	-14	6.6	4.5			12.8
IV $\alpha$	7.5	3.0	-14	7.5	3.5	3.5	4	10.5
IV $\beta$	6.0	7.0	-14	6.0	4.0			13.0
V $\alpha$	7.7	3.6	-15	7.7	3.6	4.2	4.2	11.3
V $\beta$	6.4	7.0	-14	6.4	4.0			13.4

Tabelle 2 ersichtliche ist, besteht mit Ausnahme von I $\alpha$  und I $\beta$  eine grobe Übereinstimmung mit diesen Werten. In jedem Falle ist die Bandenbreite des  $\beta$ -Anomeren grösser als die des  $\alpha$ -Anomeren.

Die Kopplungskonstanten in Tabelle 2 wurden stets dem AB-Teil des ABMX-Spektrums der Protonen H-2', H-2'', H-3', H-1' entnommen. Das Signal des H-3' ist ausserdem durch Kopplung mit dem H-4' aufgespalten und in der  $\beta$ -Reihe zusätzlich durch virtuelle Kopplung verbreitert.

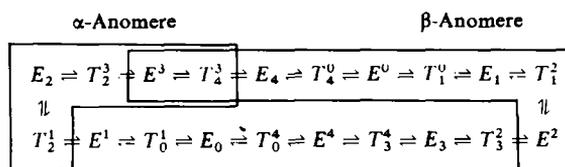
Die von uns vorgenommene konfigurative Zuordnung der Verbindungen I bis V ergibt sich also sowohl durch einen Vergleich der chemischen Verschiebungen ("cis-Beziehungen"), als auch durch die unterschiedliche Breite der H-1'-Signale. Tabelle 3 enthält die spezifische Drehung der Verbindungen I bis V. Aus der Tabelle geht hervor, dass die Verbindungen I sowie III–V den Hudsonschen Isorotationsregeln<sup>13</sup> genügen. Dagegen dreht das  $\alpha$ -Anomere von II den polarisierten Lichtstrahl nach links, während II $\beta$  eine Rechtsdrehung zeigt. Damit handelt es sich bei dem Paar II

TABELLE 3. SPEZIFISCHE DREHUNG DER TOLUYLIERTEN 2'-DESOXY-D-RIBOFURANOSIDE

Verbindung	$[\alpha]_D^{20}$ ( $c = 2.5; \text{CHCl}_3$ )
I $\alpha$	+ 108.0
I $\beta$	- 60.0
II $\alpha$	- 134.5
II $\beta$	+ 41.2
III $\alpha$	+ 40.6
III $\beta$	- 109.4
IV $\alpha$	+ 60.5
IV $\beta$	- 97.5
V $\alpha$	+ 89.1
V $\beta$	- 72.6

ebenso wie bei Pyrimidindesoxyribofuranosiden<sup>14, 15, 9, 16-19</sup> und anderen Pyrimidin-nucleosiden<sup>20-23</sup> um Ausnahmen der Hudsonschen Regeln, während die O-2'-Desoxy-D-ribofuranoside (I) sowie die Glykoside der Pyridazone-(3) (III-V) wie die Desoxyribofuranoside der Purine<sup>24</sup> und des Benzimidazols<sup>25</sup> den Hudsonschen Regeln entsprechen.

Die Konfigurationen müssen sich auch aus einer Konformationsanalyse der Verbindungen ergeben. Von den im nachfolgenden Pseudorotations-Zyklus aufgeführten Konformationen\* bevorzugt die  $\alpha$ -Konfiguration die Konformationen  $T_2^1$  bis  $T_4^3$ . Die  $\beta$ -Form wird vorwiegend die Konformationen  $E^3$  bis  $E^2$  besetzen, die alle etwas energiereicher als die Konformationen der  $\alpha$ -Form sind.



Diese Eingrenzung der wahrscheinlichsten Konformationen geht von folgender Reihenfolge für den Raumbedarf der Substituenten der 2-Desoxyribofuranoside aus: Aglykon > TolOCH<sub>2</sub> > TolO. Ausserdem ist zu beachten, dass der Ringsauerstoff gegenüber einer CH<sub>2</sub>-Gruppe nur eine geringe Torsionsenergie besitzt. Übergänge können zwischen beliebigen Konformationen stattfinden und müssen nicht entlang der eingezeichneten Doppelpfeile ablaufen.

Die Kopplungskonstanten der Verbindungen II bis V der  $\alpha$ -Reihe zeigen alle dasselbe Verhalten, d.h. die Kopplung des Protons H-2' (Signal bei tieferer Feldstärke) ist stets grösser als die des Protons H-2''. Wendet man die Karplus-Gleichung oder entsprechend für Kohlenhydrate modifizierte Gleichungen<sup>27</sup> näherungsweise an,

\* Benutzt wurde die Nomenklatur von Bishop und Cooper,<sup>26</sup> nach der die Briefumschlag-Form als E-Form und die Halbsessel-Form als T-Form bezeichnet wird. Indices geben das Atom an, das sich ober- bzw. unterhalb der Ringebene befindet.

so findet man eine starke Beteiligung der Konformationen  $E_2$ . Allerdings sind die Kopplungen der *cis*-ständigen Protonen  $J_{1',2''}$  und  $J_{2'',3'}$  (2–3·7 Hz) ungewöhnlich klein. Das Signal des Protons H-2'' wird auf diese Weise dem zum Tol-O-Rest *trans*-ständigen Proton zugeordnet. Eine umgekehrte Zuordnung würde zu ungünstigeren Konformationen führen. Die Kopplungskonstanten von  $\alpha$  weisen auf eine stärkere Beteiligung der Konformation  $E^3$  hin. Das ist auf Grund des kleineren Raumbedarfs des über ein O-Atom gebundenen Aglykons verständlich.

In der  $\beta$ -Reihe zeigt sich erwartungsgemäss eine grössere Variation der Kopplungskonstanten. In II $\beta$  erzwingt der grosse Aglykonrest offenbar die Konformation  $E_1$  in der der Aglykonrest äquatorial steht. Diese Konformation ergibt die günstigste Übereinstimmung mit den entsprechenden Kopplungskonstanten. Auch hier steht das Proton, dessen Signal bei höherer Feldstärke liegt (H-2'') in *trans*-Stellung zum Tol-O-Rest. In gleicher Weise findet man für III $\beta$ , IV $\beta$  und V $\beta$  einen hohen Anteil der Konformationen  $E^0$  und  $T_4^0$ , während in I $\beta$  auch  $E_4$  stärker enthalten sein dürfte.

Die vorgenommene Konfigurationszuordnung lässt sich also auch durch die mittels der Kopplungskonstanten vorgenommene Konformationsbestimmung bestätigen. Eine Konfigurationsbestimmung auf der Grundlage einer solchen Konformationsanalyse ist jedoch unsicher. Interessant ist, dass die Verbindung II $\beta$ , die von den Hudsonschen Regeln abweicht, eine andere Konformation besitzt als die den Hudsonschen Regeln entsprechenden Verbindungen III $\beta$ , IV $\beta$  und V $\beta$ . (vgl. Abb. 2 und 3).

#### LITERATUR

- <sup>1</sup> D. Heller und G. Wagner, *Z. Chem.* **8**, 415 (1968).
- <sup>2</sup> D. Heller und G. Wagner, in Vorbereitung.
- <sup>3</sup> H. Frenzel, P. Nuhn und G. Wagner, *Arch. Pharmaz.* im Druck.
- <sup>4</sup> J. D. Stevens und H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.* **33**, 1799 (1968).
- <sup>5</sup> R. U. Lemieux und D. R. Lineback, *Annu. Rev. Biochem.* **32**, 155 (1963).
- <sup>6</sup> L. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4167 (1964).
- <sup>7</sup> B. Capon und D. Thacker, *Proc. Chem. Soc.* 369 (1964).
- <sup>8</sup> C. D. Jardetzky, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2919 (1961).
- <sup>9</sup> R. U. Lemieux und M. Hoffer, *Canad. J. Chem.* **39**, 110 (1961).
- <sup>10</sup> R. U. Lemieux, *Ibid.* **39**, 116 (1961).
- <sup>11</sup> L. Gatlin und J. C. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4464 (1962).
- <sup>12</sup> M. J. Robins und R. K. Robins, *Ibid.* **87**, 4934 (1965).
- <sup>13</sup> C. S. Hudson, *Ibid.* **31**, 66 (1909); C. S. Hudson, *Adv. Carbohydrate Chem.* **3**, 1 (1948).
- <sup>14</sup> J. J. Fox, *Ibid.* **14**, 340 (1959).
- <sup>15</sup> M. Hoffer, R. Duschinsky, J. J. Fox und N. C. Yung, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4112 (1959).
- <sup>16</sup> J. J. Fox, N. C. Yung, I. Wempfen und M. Hoffer, *Ibid.* **83**, 4066 (1961).
- <sup>17</sup> R. H. Iwamoto, E. M. Acton und L. Goodman, *J. Med. Chem.* **6**, 684 (1963).
- <sup>18</sup> R. Brossmer und E. Böhm, *Angew. Chem.* **76**, 50 (1964).
- <sup>19</sup> T. L. V. Ulbricht, T. R. Emerson und R. J. Swan, *Tetrahedron Letters* 1561 (1966).
- <sup>20</sup> J. Farkaš, L. Kaplan und J. J. Fox, *J. Org. Chem.* **29**, 1469 (1964).
- <sup>21</sup> L. Trič, J. Šmejkal und J. Farkaš, *Tetrahedron Letters* 75 (1966).
- <sup>22</sup> E. Wittenburg, *Chem. Ber.* **101**, 1614, 2132 (1968).
- <sup>23</sup> E. Wittenburg, G. Etzold und P. Langen, *Ibid.* **101**, 494 (1968).
- <sup>24</sup> T. R. Emerson und T. L. V. Ulbricht, *Chem. Ind.* 2129 (1964).
- <sup>25</sup> C. P. Whittle und R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4940 (1965).
- <sup>26</sup> C. T. Bishop und F. P. Cooper, *Canad. J. Chem.* **41**, 2743 (1963).
- <sup>27</sup> vgl. L. D. Hall, *Adv. Carbohydrate Chem.* **19**, 71 (1964).