

Nucleosidsynthesen, VIII¹⁾**NMR- und CD-Spektren von Pyrimidin-nucleosiden und ihren 2-Thioanaloga**

Gerhard Cleve, Georg-Alexander Hoyer*, Gerhard Schulz
und Helmut Vorbrüggen

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin, D-1000 Berlin 65, Postfach 650311

Eingegangen am 22. Juni 1973

Es wird eine Reihe von Pyrimidin-nucleosiden und ihren 2-Thioanaloga NMR- und CD-spektrometrisch untersucht. Beim Übergang von den Sauerstoff- zu den Schwefelverbindungen wird in der β -Reihe das 1'-H stark, die beiden 5'-H schwach und, sofern vorhanden, das 2 α '-H mittelstark paramagnetisch verschoben. Bei den 2'-Desoxyuridinen mit α -Verknüpfung werden das 1'-H, 2 α '-H, 2 β '-H, 3'-H und 4'-H mit in der angegebenen Reihenfolge abnehmender Stärke zu tieferem Feld verschoben, während die beiden 5'-H sich nicht mehr verändern. Die Aufspaltungen $J'_{1'2'}$ werden durchweg verkleinert. Nach diesen Befunden herrschen sowohl in der α - als auch in der β -Reihe die *anti*-Formen vor. In den CD-Spektren besitzen anomere Nucleosidpaare Kurven von entgegengesetztem Vorzeichen. Die Einführung der 6-Azagruppe führt zur Umkehrung des Vorzeichens der kürzerwelligen Banden. Beides gilt sowohl für die Sauerstoff- als auch für die Schwefelverbindungen.

Syntheses of Nucleosides, VIII¹⁾**N.M.R. and C.D. Spectra of Pyrimidine Nucleosides and their 2-Thioanalogues**

The n.m.r. and c.d. spectra of a series of pyrimidine nucleosides and their 2-thioanalogues were investigated. In the β -nucleosides the change from the oxygen to the 2-thioderivatives results in a strong paramagnetic shift of the 1'-H, the two 5'-H show a weak shift meanwhile the 2 α '-H in the 2'-deoxypyrimidine nucleosides is shifted moderately. In the α -2'-deoxypyrimidine nucleosides the 1'-H, 2 α '-H, 2 β '-H, 3'-H and 4'-H are shifted to lower field in this order with decreasing strength, meanwhile the two 5'-H are not influenced. The splittings $J'_{1'2'}$ are throughout diminished. These results support the prevalence of *anti*-forms for the β - as well as α -series. For the 2-oxo- as well as the 2-thioanalogues the anomeric nucleoside-pairs show c.d. spectra of opposite signs. The introduction of a 5-aza group results in a reversal of the signs of the short wavelength bands.

Bei unseren Synthesen in der Reihe der 2-Thioanaloga der Pyrimidin-nucleoside stellten wir fest, daß in den NMR-Spektren das Signal des 1'-H des Zuckerrestes beim Übergang von den Sauerstoff- zu den Schwefelverbindungen bis zu 1 ppm zu tieferem Feld verschoben wird²⁾. Wir nahmen das zum Anlaß, eine eingehende spektroskopische Untersuchung mit NMR und CD an diesen Verbindungen durchzuführen, wobei wir uns auf die freien Nucleoside beschränkten, um mögliche Komplikationen durch die Acylierung zu vermeiden.

1) VII. Mitteil.: H. Vorbrüggen und P. Strehlke, Chem. Ber. 106, 3039 (1973), vorstehend.

2) H. Vorbrüggen, P. Strehlke und G. Schulz, Angew. Chem. 81, 997 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 8, 976 (1969).

NMR-Untersuchung

Die Spektren wurden auf einem HA 100 der Firma Varian aufgenommen.

Die chemischen Verschiebungen und Kopplungen sind in Tab. 1 und 2 enthalten. Die angegebenen Aufspaltungen J' wurden direkt aus den Spektren abgelesen und sind zum Teil mit den wahren Kopplungskonstanten J nicht identisch.

Bei der vergleichenden Untersuchung der Pyrimidin-nucleoside und ihrer 2-Thioanaloga ergaben sich folgende Befunde:

1. In der Reihe der Uridine/Cytidine erfolgt beim Übergang von den Sauerstoffverbindungen zu den 2-Thioanaloga eine Verschiebung der NMR-Signale des 1'-H des Zuckers um 0.64–1.07 ppm zu tieferem Feld. Gleichzeitig erniedrigt sich die Aufspaltung $J'_{1'2'}$ von 3.5 Hz auf 2.0 Hz bei den Uridinen und von 2.5 Hz auf < 2.0 Hz bei den Cytidinen. Das 2'-H und 3'-H des Zuckers werden wenig und uncharakteristisch beeinflußt. Dagegen erfahren das 4'-H und die beiden 5'-H des Riboserestes eine kleine aber deutliche Verschiebung um 0.02–0.08 ppm zu tieferem Feld. Die Aufspaltungen $J'_{3'4'}$, $J'_{4'5'}$ und $J'_{5'5'}$ ändern sich innerhalb der Meß- und Auswertegenauigkeit nicht. Die Protonen des Heterocyclus verschieben sich zu tiefem Feld und zwar das 5-H um ca. 0.2–0.3 ppm und das 6-H um ca. 0.4 ppm. Die Zuordnung zur β -Reihe folgt aus dem Syntheseweg¹⁾ und den relativ kleinen Aufspaltungen $J'_{1'2'}$ ³⁾.

2. In der Reihe der 2'-Desoxyuridine mit β -Verknüpfung erfolgt beim Übergang von den Sauerstoffverbindungen zu den 2-Thioanaloga eine Verschiebung der NMR-Signale des 1'-H des Zuckers um 0.61 ppm zu tieferem Feld. Das ist ein Wert, der mit dem bei den Uridinen/Cytidinen gut korreliert. Gleichzeitig erniedrigen sich die Aufspaltungen $J'_{1'2\beta'}$ und $J'_{1'2\alpha'}$ jeweils von 7.0 auf 6.0 Hz. Das 3'-H und 4'-H des Zuckers werden nicht beeinflußt. Das Erscheinungsbild der entsprechenden Signale ändert sich jedoch etwas, weil die Aufspaltungen $J'_{2\beta'3'}$ bzw. $J'_{3'4'}$ sich von 4.5 auf 6.0 Hz bzw. von 3.0 auf 4.0 Hz erhöhen. Die beiden 5'-H des 2'-Desoxyriboserestes erfahren wie bei den Uridinen/Cytidinen eine kleine aber deutliche Verschiebung um 0.02 bis 0.04 ppm zu tieferem Feld, während sich die Aufspaltungen $J'_{4'5'}$ und $J'_{5'5'}$ nicht verändern. Eine starke Beeinflussung ist bei einem der beiden 2'-H des Zuckers zu beobachten. Während sich das $2\beta'$ -H nur wenig um 0.05 bis 0.07 ppm zu höherem Feld verschiebt, wandert das $2\alpha'$ -H um 0.27 bis 0.29 ppm zu tieferem Feld. Dieser Effekt beim $2\alpha'$ -H ist relativ groß und verläuft in gleicher Richtung wie beim 1'-H, das bei β -Verknüpfung des Heterocyclus auch α -ständig ist. Die Zuordnungen der NMR-Signale zu $2\alpha'$ -H und $2\beta'$ -H erfolgten über die Aufspaltungen $J'_{2'3'}$, die bei *cis*-Ständigkeit größer als bei *trans*-Ständigkeit sein sollten, wie bei den 2'-Desoxycytidinen gezeigt wurde⁴⁾, und über die gleiche Unempfindlichkeit des $2\beta'$ -H bei den Uridinen/Cytidinen beim Übergang zu den entsprechenden Thioverbindungen. Die Zuordnung zur β -Reihe folgt aus dem typischen Aufspaltungsmuster des anomeren Protons als Triplett mit 2 gleichen Kopplungen von 6–7 Hz^{5,6)}. Die Aufspaltungen

³⁾ A. F. Casy, PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry, Academic Press Inc., New York und London 1971.

⁴⁾ B. Fraser-Reid und B. Radatus, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 6342 (1971).

⁵⁾ R. U. Lemieux, Can. J. Chem. **39**, 116 (1961).

⁶⁾ M. J. Robins und R. K. Robins, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 4934 (1965).

Tab. 1. Chemische Verschiebungen von Uridinen, Cytidinen, 2'-Desoxyuridinen und ihren 2-Thioanaloga^{a)}

Base	R	X	Y	Z	α/β	$1'-\text{H}$	$2\beta'-\text{H}$	$2\alpha'-\text{H}$	$3'-\text{H}$	$4'-\text{H}$	$5'-\text{H}$	$5'-\text{H}$	$6-\text{H}$	CH_3	CH_2
U	OH	O	CH	H	β	6.76 d	4.86 mb)		4.61 mb)	4.27 dd u. 4.17 dd)	5.78 d	8.50 d			
U	OH	O	N	H	β	6.94 d	5.08 dd		4.95 dd	4.28 dd u. 4.18 dd)	7.57 s				
U	OH	S	CH	H	β	7.40 d	4.86 mb)		4.86 mb)	4.34 dd u. 4.25 dd)	6.06 d	8.91 d			
U	OH	S	N	H	β	7.86 d	4.96 mb)		4.96 mb)	4.30 dd u. 4.20 dd)	7.79 s				
C	OH	O	CH	H	β	6.40 d	4.60 me)		4.60 me)	4.27 dd u. 4.14 dd)	5.81 d	8.46 d			
C	OH	S	CH	H	β	7.47 s ^d)	4.61 me)		4.61 me)	4.31 dd u. 4.17 dd)	6.12 d	8.87 d			
U	H	O	CH	CH ₃	β	6.99 t	2.63 dd	2.63 dd	4.99 dt	4.43 q	4.20 dd u. 4.11 dd)		8.12 s	1.87 s	
U	H	O	CH	CH ₃	α	6.82 dd	2.99 dt	2.41 dt	4.84 me)	4.84 me)	3.95 d		8.18 s	1.96 s	
U	H	O	CH	C ₂ H ₅	β	6.98 t	2.64 dd	2.64 dd	4.99 dt	4.43 q	4.20 dd u. 4.11 dd)		8.16 s	1.11 t	2.39 q
U	H	O	CH	C ₂ H ₅	α	6.87 dd	2.99 dt	2.41 dt	4.84 me)	4.84 me)	3.95 d		8.24 s	1.15 t	2.46 q
U	H	S	CH	CH ₃	β	7.60 t	2.58 dt	2.92 ddd	4.99 ddd	4.44 dt	4.24 dd u. 4.15 dd)		8.51 s	1.87 s	
U	H	S	CH	CH ₃	α	7.36 dd	3.15 ddd	2.63 dt	4.89 me)	4.89 me)	3.96 d		8.16 s	1.96 s	
U	H	S	CH	C ₂ H ₅	β	7.59 t	2.57 dt	2.91 ddd	4.97 dd)	4.42 dt	4.22 dd u. 4.13 dd)		8.53 s	1.10 t	2.40 q
U	H	S	CH	C ₂ H ₅	α	7.41 dd	3.13 ddd	2.60 dt	4.88 me)	4.88 me)	3.95 d		8.19 s	1.13 t	2.44 q

a) δ -Werte in ppm mit Tetramethylsilan als internem Standard in Pentadeuteriopyridin. U = Uridin; C = Cytosin; die Bedeutung und Stellung der Reste R, X, Y und Z ist aus Abb. 1 (S. 3067) zu erschließen.

b) $\frac{W_{1/2}^{1'}(7)}{W_{1/2}^{1''}} = 7$ Hz.

c) $\frac{W_{1/2}^{1'}(9)}{W_{1/2}^{1''}} = 9$ Hz.

d) AB₂-Teil eines ABX-Systems.

e) $\frac{W_{1/2}^{1'}(20)}{W_{1/2}^{1''}} = 20$ Hz.

f) $\frac{W_{1/2}^{1'}(2)}{W_{1/2}^{1''}} = 2$ Hz.

Tab. 2. Kopplungen von Uridinen, Cytidinen, 2'-Desoxyuridinen und ihren 2-Thioanaloga^{a)}

Base	R	X	Y	Z	α/β	$J'_{1'2'}$	$J'_{1'2''}$	$J'_{2'2''}$	$J'_{2'2''3'}$	$J'_{3'4'}$	$J'_{4'5'}$	$J'_{5'}$	$J'_{5'6'}$	J'_{CH_3}
U	OH	O	CH	H	β	3.5				5.0	5.0	2.5 u. 2.5	12.5	8.0
U	OH	O	N	H	β	3.5					4.0 u. 5.0	4.0 u. 5.0	12.0	
U	OH	S	CH	H	β	2.0					2.0 u. 2.0	2.0 u. 2.0	12.5	8.0
U	OH	S	N	H	β	2.0				5.0	4.0 u. 5.0	4.0 u. 5.0	12.0	
C	OH	O	CH	H	β	2.5					2.0 u. 2.0	2.0 u. 2.0	12.0	8.0
C	OH	S	CH	H	β	<2.0					2.0 u. 2.0	2.0 u. 2.0	12.0	8.0
U	H	O	CH	CH ₃	β	7.0	7.0		4.5	4.5	3.0	3.0 u. 3.0	12.0	
U	H	O	CH	CH ₃	α	8.0	3.0	15.0	7.0	3.0		4.5		
U	H	O	CH	C ₂ H ₅	β	7.0	7.0		4.5	4.5	3.0	3.0 u. 3.0	12.0	7.5
U	H	O	CH	C ₂ H ₅	α	8.0	3.0	15.0	7.0	3.0		4.5		7.5
U	H	S	CH	CH ₃	β	6.0	14.0	6.0	4.5	4.0	3.0 u. 3.0	12.0		
U	H	S	CH	CH ₃	α	7.5	2.5	14.0	6.0	2.5		4.5		
U	H	S	CH	C ₂ H ₅	β	6.0	14.0	6.0	4.5	4.0	3.0 u. 3.0	12.0	7.5	
U	H	S	CH	C ₂ H ₅	α	7.5	2.5	14.0	6.0	2.5		4.5		7.5

a) Aufspaltungen J' in Hz; sie wurden direkt aus den Spektren abgelesen; Erklärung von U, C, R, X, Y und Z siehe Tab. 1.

$J'_{2\beta'2\alpha'}$ erniedrigen sich um 1 Hz von 15.0 Hz auf 14.0 Hz. Das 6-H des Heterocyclus verschiebt sich um 0.37–0.39 ppm zu tieferem Feld analog wie bei den Uridinen/Cytidinen, während die Alkylgruppen in 5-Stellung des Heterocyclus unverändert in ihrer Signallage bleiben.

3. In der Reihe der 2'-Desoxyuridine mit α -Verknüpfung erfolgt beim Übergang von den Sauerstoff- zu den Schwefelverbindungen eine Verschiebung der NMR-Signale des 1'-H des Zuckers um 0.54 ppm zu tieferem Feld. Dieser Effekt verläuft in gleicher Richtung und ist von gleicher Größenordnung wie der bei den 2'-Desoxyuridinen mit β -Verknüpfung. Gleichzeitig erniedrigen sich die Aufspaltungen $J'_{1'2\beta'}$ von 8.0 auf 7.5 Hz und die von $J'_{1'2\alpha'}$ von 3.0 auf 2.5 Hz. Eine recht starke Beeinflussung zeigen auch die beiden 2'-H des Zuckers. Das $2\beta'$ -H wandert um 0.14 bis 0.16 ppm und das $2\alpha'$ -H um 0.19–0.22 ppm zu tieferem Feld. Die Zuordnung der NMR-Signale zu $2\alpha'$ -H und $2\beta'$ -H erfolgte nach Lemieux⁵⁾. Die Zuordnung zur α -Reihe ergibt sich aus dem typischen Aufspaltungsmuster des anomeren Protons als doppeltes Dublett^{5,6)}. Die Aufspaltungen $J'_{2\beta'2\alpha'}$ erniedrigen sich von 15.0 auf 14.0 Hz, während sich $J'_{2\beta'3'}$ von 7.0 auf 6.0 Hz und $J'_{2\alpha'3'}$ von 3.0 auf 2.5 Hz vermindern. Auch 3'-H und 4'-H des Zuckers werden noch etwas beeinflußt und werden um 0.04–0.05 ppm zu tieferem Feld verschoben. Nur die beiden 5'-H des 2'-Desoxyribosrestes verändern sich innerhalb der Meß- und Auswertegenauigkeit nicht. Ebenso wenig variieren die Aufspaltungen $J'_{4'5'}$. Das 6-H des Heterocyclus wird kaum beeinflußt und verschiebt sich nur um 0.02–0.05 ppm zu höherem Feld, während die Alkylgruppen in 5-Stellung vom Heterocyclus unverändert in ihrer Signallage bleiben. Das 6-H verhält sich damit ganz anders als das entsprechende Proton bei Uridinen/Cytidinen oder 2'-Desoxyuridinen mit β -Verknüpfung.

4. Die Haupteffekte bei dem Ersatz einer 2-Oxogruppe durch eine 2-Thioxogruppe bei den Uridinen/Cytidinen und 2'-Desoxyuridinen mit β -Verknüpfung sind eine starke paramagnetische Verschiebung beim 1'-H und eine schwache bei den beiden 5'-H des Zuckers. Außerdem erfolgt bei den 2'-Desoxyuridinen eine mittelstarke Verschiebung zu tieferem Feld beim $2\alpha'$ -H, das bei den Uridinen/Cytidinen nicht vorkommt. Ferner werden die Aufspaltungen $J'_{1'2'}$ deutlich erniedrigt. Bei den 2'-Desoxyuridinen mit α -Verknüpfung werden das 1'-H, $2\alpha'$ -H, $2\beta'$ -H, 3'-H und 4'-H mit in der angegebenen Reihenfolge abnehmender Stärke paramagnetisch verschoben, während die beiden 5'-H sich nicht mehr verändern. Weiterhin werden die Aufspaltungen $J'_{1'2'}$, $J'_{2'2'}$ und $J'_{2'3'}$ deutlich erniedrigt.

Um die beobachteten Effekte deuten zu können, ist eine ungefähre Kenntnis der Konformation der Nucleoside erforderlich. Insbesondere ist die relative Stellung der Pyrimidinbase zum Ribose- bzw. 2'-Desoxyribosering wichtig. Untersuchungen mit der Röntgenstrukturanalyse ergaben, daß bei den normalen Pyrimidin-nucleosiden sowohl in der α - als auch β -Reihe die *anti*-Formen vorliegen^{7–10)}. Auch theoretische

⁷⁾ M. Sundaralingam, Biopolymers 7, 821 (1969), weitere Literaturhinweise darin.

⁸⁾ D. C. Rohrer und M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. 92, 4950 (1970).

⁹⁾ A. V. Lakshminarayanan und V. Sasisekharan, Biochim. Biophys. Acta 204, 49 (1970).

¹⁰⁾ A. Rahman und H. R. Wilson, Nature (London) 232, 333 (1971).

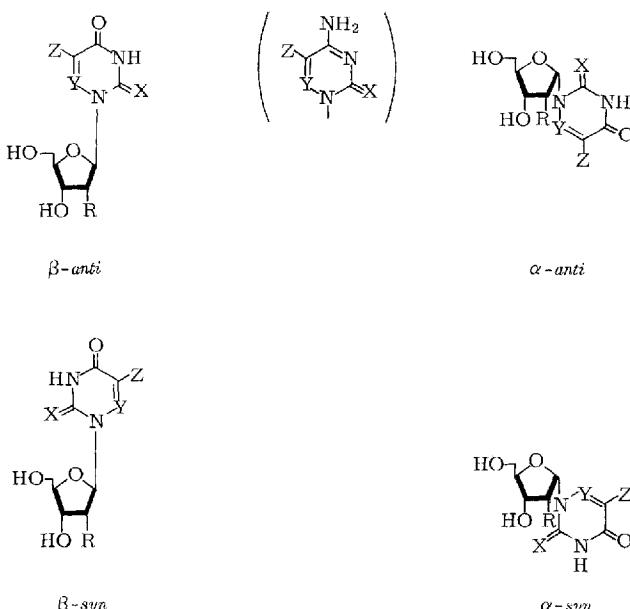


Abb. 1. *syn*- und *anti*-Formen von α - und β -Nucleosiden
(Bedeutung von R, X, Y und Z siehe Tab. 1)

Betrachtungen führten zum gleichen Ergebnis^{11,12}. Die Befunde für den kristallisierten Zustand sind jedoch nicht ohne weiteres auf Lösungen übertragbar. Eine Reihe von Untersuchungen durch Analyse der chemischen Verschiebungen¹³⁻¹⁶, der Fernkopplungen^{17,18}, der lanthanideninduzierten chemischen Verschiebungen¹⁹ und der ORD- sowie CD-Spektren²⁰⁻²² ließ auch für wässrige Lösungen deutlich werden, daß nur *anti*-Formen zu berücksichtigen sind. Jüngst zeigten aber Hart und Mitarbeiter^{11,23-25} durch Anwendung des NOE, daß die Verhältnisse komplexer sind und daß neben den *anti*-Formen auch Zwischenkonformationen und *syn*-Formen in

- 11) R. E. Schirmer, J. P. Davis, J. H. Noggle und P. A. Hart, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 2561 (1972), weitere Literaturhinweise darin.
- 12) H. Berthod und B. Pullmann, Biochim. Biophys. Acta **232**, 595 (1971).
- 13) M. P. Schweizer, J. T. Witkowski und R. K. Robins, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 277 (1971).
- 14) F. E. Hruska, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 1795 (1971), weitere Literaturhinweise darin.
- 15) H. Dugas, B. J. Blackburn, R. K. Robins, R. Deslauriers und I. C. P. Smith, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 3468 (1971).
- 16) A. A. Grey, I. C. P. Smith und F. E. Hruska, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 1765 (1971).
- 17) F. E. Hruska, Can. J. Chem. **49**, 2111 (1971).
- 18) F. E. Hruska, K. K. Ogilvie, A. A. Smith und H. Wayborn, Can. J. Chem. **49**, 2449 (1971).
- 19) C. D. Barry, A. C. T. North, J. A. Glasel, R. J. P. Williams und A. V. Xavier, Nature (London) **232**, 236 (1971).
- 20) T. R. Emerson, R. J. Swan und T. L. V. Ulbricht, Biochemistry **6**, 843 (1967).
- 21) D. W. Miles, M. J. Robins, R. K. Robins, M. W. Winkley und H. Eyring, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 831 (1969).
- 22) T. Ueda und H. Nishino, Chem. Pharm. Bull. **17**, 920 (1969).
- 23) P. A. Hart und J. P. Davis, Biochem. Biophys. Res. Commun. **34**, 733 (1969).
- 24) P. A. Hart und J. P. Davis, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 753 (1971).
- 25) P. A. Hart und J. P. Davis, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 2572 (1972).

Betracht gezogen werden müssen, was besonders für die 2',3'-Isopropylidenderivate der Nucleoside in DMSO gilt. Die Summe der Ergebnisse aus der Literatur gestattet jedoch die Annahme, daß bei den normalen Pyrimidin-nucleosiden und ihren 2-Thioanaloga in der α - und β -Reihe die *anti*-Formen vorherrschen und daß diese Feststellung auch unseren Untersuchungen zugrunde gelegt werden kann.

Zur Abschätzung der zu erwartenden chemischen Verschiebungen beim Übergang von den Sauerstoff- zu den Schwefelnucleosiden können die Anisotropiemodelle für Amide und Thioamide verwendet werden, die von Paulsen und Walter²⁶⁻²⁹⁾ erarbeitet wurden und die besagen, daß die entschirmende Wirkung der Thiocarbonylgruppe sowohl stärker, als auch weitreichender als die der Carbonylgruppe ist. Bei Vorliegen der reinen *anti*-Formen (N-1-C-2 mit C-1'-1'-H ekliptisch) sollten paramagnetische Verschiebungen für das anomere Proton von ca. 0.9 ppm erwartet werden. Verschiebungen dieser Größenordnung und in diese Richtung sind zuerst von uns²⁾ und später auch von anderen Arbeitskreisen³⁰⁻³³⁾ berichtet worden.

Die experimentellen Ergebnisse zeigen, daß beim Übergang von den Sauerstoff- zu den Schwefelverbindungen sich die Kopplungen nur geringfügig ändern. Da die Konstitutionsänderung relativ weit entfernt vom Zuckerring erfolgt, ist eine Beeinflussung durch unterschiedliche Elektronegativitäten unwahrscheinlich. Verantwortlich ist eher eine geringe konformative Änderung. Es ist bekannt³⁾, daß der Tetrahydrofuranring der Nucleoside in einem komplexen Konformerengemisch vorliegt. Deswegen wird auf eine eingehende Diskussion dieser Effekte verzichtet. Der Haupteffekt ist jedoch, daß die Aufspaltung des anomeren Protons deutlich verkleinert wird bei Ersatz von O durch S. Er kann deshalb zu analytischen bzw. diagnostischen Zwecken benutzt werden.

Die starken paramagnetischen chemischen Verschiebungen des 1'-H beim Gang von den Nucleosiden zu den Thionucleosiden bekräftigen die Annahme, daß die Base in Bezug auf den Zuckerring sowohl in der α -, als auch in der β -Reihe hauptsächlich *anti*-ständig ist. Die große Bandbreite des Verschiebungsbetrages ($\Delta\delta$ 0.54 bis 1.07) zeigt an, daß der Base-Zucker-Torsionswinkel sich von Verbindung zu Verbindung etwas unterscheidet und daß die 2-Oxo- bzw. 2-Thioxogruppe und das 1'-H sich nicht genau gegenüberstehen. Vielmehr weist die beträchtliche Entschirmung des 2 α' -H der β -2'-Desoxyriboside darauf hin, daß in der β -Reihe der Torsionswinkel $<60^\circ$ ist⁷⁾. Das heißt, die Oxo- bzw. Thioxogruppe steht zwischen 1'-H und 2 α' -H. Die geringe paramagnetische Verschiebung der beiden 5'-H in der β -Reihe ist sicher nicht durch konformative Einflüsse zu erklären, sondern es dürften nach Hart und Mitarbeitern^{11, 23-25)} neben den *anti*-Formen auch *syn*-Formen zu berücksichtigen sein. Der Anteil dieser *syn*-Formen am Konformerengemisch kann aber wegen der

²⁶⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3385 (1967).

²⁷⁾ W. Walter und G. Maerten, Liebigs Ann. Chem. **712**, 58 (1968).

²⁸⁾ W. Walter, E. Schaumann und H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **727**, 61 (1969).

²⁹⁾ W. Walter und K.-P. Rueß, Liebigs Ann. Chem. **743**, 167 (1971).

³⁰⁾ R. A. Long und L. B. Townsend, J. C. S. Chem. Commun. **1970**, 1087.

³¹⁾ P. Nuhn, A. Zschunke und G. Wagner, Z. Chem. **9**, 335 (1969).

³²⁾ P. Nuhn, D. Heller, G. Wagner und A. Zschunke, J. Prakt. Chem. **313**, 614 (1971).

³³⁾ V. Škarlič, B. Gašpert und M. Hohnjec, J. Chem. Soc. C **1970**, 2444.

kleinen Verschiebungswerte nur gering sein. In der α -Reihe bedingt die paramagnetische Verschiebung von $2\alpha'$ -H, $2\beta'$ -H, $3'$ -H und $4'$ -H mit in der angegebenen Reihenfolge abnehmender Stärke, daß die 2-Oxo- bzw. 2-Thioxogruppe etwa in der Ebene des Tetrahydrofuranringes angeordnet ist. Das bedeutet, daß auch bei den α -Nucleosiden der Base-Zucker-Torsionswinkel $< -60^\circ$ ist⁷⁾ und daß die Oxo- bzw. Thioxogruppe zwischen $1'$ -H und $2\beta'$ -H steht. Diese Ergebnisse decken sich mit denen, die aus Röntgenstrukturanalysen von Nucleosiden gewonnen wurden⁷⁾.

Eine Unterscheidung zwischen α - oder β -Verknüpfung bei den 2'-Desoxyuridinen und den abgeleiteten 2-Thioverbindungen kann nicht nur durch die Aufspaltungen $J'_{1'2'}$ getroffen werden. Das gesamte Erscheinungsbild der Spektren bei Anomeropenpaaren ist so unterschiedlich, daß eine Zuordnung ohne weiteres möglich ist. Besonders auffällig ist die starke paramagnetische Verschiebung um 0.41–0.46 ppm des $4'$ -H des Zuckers beim Übergang in die α -Reihe, so daß $3'$ -H und $4'$ -H nunmehr in ihren Signallagen zusammenfallen. Weiterhin erscheinen die beiden $5'$ -H in der β -Reihe als AB-System, während sie in der α -Reihe magnetisch gleichwertig sind. Das erklärt sich durch die gehinderte Rotation der HOCH_2 -Gruppe um die $\text{C-4}'-\text{C-5}'$ -Bindung in der β -Reihe wegen der Nähe des heterocyclischen Substituenten. In der α -Reihe tritt diese Behinderung naturgemäß nicht auf.

CD-Untersuchung

Die CD-Spektren der untersuchten Verbindungen (s. Tab. 3) wurden mit einem Jouan Dichrographe CD 185 aufgenommen. Sie sind in Übereinstimmung mit Literaturwerten, oder sie zeigen die erwartete Analogie. Die Verbindungen mit $Z = \text{C}_2\text{H}_5$ (Nr. 3, 5, 9 und 11, Tab. 3) haben erwartungsgemäß fast gleiche Spektren wie α - und β -Thymidin bzw. -Thiothymidin.

Wie verschiedene Autoren^{32,34,35,36,41,42)} fanden, haben anomere Paare Kurven von entgegengesetztem Vorzeichen. Dies bestätigt sich auch in der Reihe der 2-Thiothymidine (Nr. 8 und 10; 9 und 11, Tab. 3). Die Kurven sind jedoch nicht genau spiegelbildlich. Bei den Verbindungen mit $X = \text{O}$ (Nr. 2 und 4; 3 und 5, Tab. 3) sind die Abweichungen von der Spiegelbildlichkeit noch deutlicher. Dies gilt auch für die alkalischen Lösungen. Nach Frič und Mitarbeitern⁴²⁾ hat bei Anomeropenpaaren die Stellung der $2'$ -OH-Gruppe einen Einfluß auf die ORD-Amplitude. Unsere Thymidinderivate (Nr. 2–5 und 8–11, Tab. 3) haben keine $2'$ -OH-Gruppe, die Unterschiede im Absolutbetrag der $\Delta\epsilon$ -Werte (bzw. der Amplitude) zwischen den α -

34) T. L. V. Ulbricht, T. R. Emerson und R. J. Swan, Tetrahedron Lett. **1966**, 1561.

35) T. Nishimura, B. Shimizu und I. Iwai, Biochim. Biophys. Acta **157**, 221 (1968).

36) W. Voelter, R. Records, E. Bunnenberg und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 6163 (1968).

37) D. W. Miles, M. J. Robins, R. K. Robins, M. W. Winkley und H. Eyring, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 824 (1969).

38) K.-K. Cheong, Y.-C. Fu, R. K. Robins und H. Eyring, J. Phys. Chem. **73**, 4219 (1969).

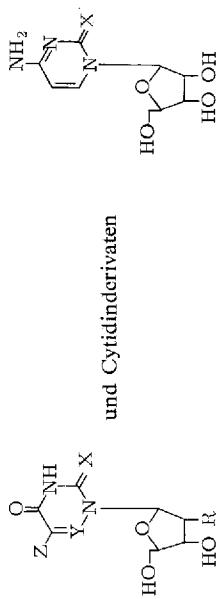
39) D. W. Miles, W. H. Inskeep, M. J. Robins, M. W. Winkley, R. K. Robins und H. Eyring, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 3872 (1970).

40) A. Holy, G. T. Rogers und T. L. V. Ulbricht, FEBS Lett. **7**, 335 (1970).

41) T. L. V. Ulbricht, J. P. Jennings, P. M. Scopes und W. Klyne, Tetrahedron Lett. **1964**, 695.

42) I. Frič, J. Šmejkal und J. Farkaš, Tetrahedron Lett. **1966**, 75.

43) D. W. Miles, R. K. Robins und H. Eyring, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. **57**, 1138 (1967).



Tab. 3. CD von Uridinderivaten

Nr.	X	Y	Z	R	α/β	Name	in Wasser		in 1 N NaOH		in 1 N HCl	
							λ_{max}	$\Delta\epsilon_{\text{max}}$	λ_{max}	$\Delta\epsilon_{\text{max}}$	λ_{max}	$\Delta\epsilon_{\text{max}}$
1	O	CH	H	OH	β	Uridin ^a)	216	-1.6	230	-4.3		
							238	-1.5	267	+3.5		
2	O	CH	CH ₃	H	β	Thymidin ^b)	241	+2.4				
							268	-1.0				
3	O	CH	C ₂ H ₅	H	β		279	+0.96	269	+1.9		
							213	-2.5				
							240	-1.1				
4	O	CH	CH ₃	H	α	α -Thymidin ^c)	277	+1.1				
							237	+0.80	266	-2.8		
5	O	CH	C ₂ H ₅	H	α		264	-1.8				
							278	-1.7				
6	O	N	H	OH	β	6-Azauridin ^d)	237	-4.1	263	-3.7		
							210	+4.3	299	+1.0		
7	S	CH	H	OH	β	2-Thiouridine	301	+0.07	242	-10.8		
							221	-7.2	273	+9.3		
							270	+11.6	304	-1.6		
							325	-6.1				

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Nr.	X	Y	Z	R	α/β	Name	in Wasser $\Delta\varepsilon_{\text{max}}$	in 1 N NaOH λ_{max}	in 1 N HCl λ_{max}
8	S	CH	CH ₃	H	β	2-Thiothymidin	228 278 318	-1.8 +8.9 -6.7	243 267 299
9	S	CH	C ₂ H ₅	H	β		225 278 318	-3.1 +0.5 -6.9	+7.5 -1.9
10	S	CH	CH ₃	H	α	2-Thio- α -thymidin	225 275 316	+3.5 -11.1 +8.2	245 268 299
11	S	CH	C ₂ H ₅	H	α		223 274 316	+3.5 -9.5 +7.8	+5.2 -9.5 +3.0
12	S	N	H	OH	β	2-Thio-6-azauridin	210 228 271 332	+4.4 -1.1 -2.3 -0.45	246 287 320
13	O				β	Cytidin ^f	219 264 277 323	-5.1 +4.1 +3.7 -1.6	-4.5 +0.74 -0.13
14	S				β	2-Thio-cytidin ^g	244 273 323	-2.9 +10.1 -1.6	-4.7 227 274
									+14.7 342 -1.24
									-5.7

^a Vgl. Lit.-Werte ORD^{20,35,43)} und CD^{36-39,43)}.^b Vgl. Lit.-Werte ORD^{20,43)} und CD^{37,39,43)}.^c Vgl. Lit.-Werte ORD²⁰.^d Vgl. Lit.-Werte ORD²⁰ und CD^{39,40}.^e Vgl. Lit.-Werte ORD²² und CD²².^f Vgl. Lit.-Werte ORD^{20,35,43)} und CD^{21,38,39,43)}.^g Vgl. Lit.-Werte ORD²² und CD²².

und β -Anomeren sind zwar erheblich kleiner als bei Frič und Mitarbeitern, sie sind aber erkennbar. Sie sind vom Lösungsmittel abhängig⁴⁴⁾ und werden wahrscheinlich von der relativen Stellung des Pyrimidinringes beeinflusst.

Die 2-Thioderivate haben einen zusätzlichen Cotton-Effekt (CE) im Langwelligeren, der bei den β -Anomeren negatives Vorzeichen hat. Diese Bande wird von Ueda und Nishino²²⁾ einem $n-\pi^*$ -Übergang der Thiocarbonylgruppe zugeschrieben. Das wahre Maximum dieses CE liegt bei kleineren Wellenlängen als den gemessenen (316 bis 332 nm). Es ist nicht erkennbar, weil diese langwellige Bande von dem starken CE bei 270–278 nm teilweise kompensiert wird. Mit steigendem pH-Wert wird diese Bande schwächer durch Bildung der ionisierten Form mit S^{\ominus} -Gruppe²²⁾. Diese Deutung bestätigt sich beim Thiocytidin, dessen Spektrum durch Alkalizusatz nicht wesentlich verändert wird, weil hier die Tautomerisierung zur SH-Gruppe nicht möglich ist.

Die Einführung der 6-Azagruppe führt in der Reihe der 2-Thiouridine zur Umkehrung des Vorzeichens der kürzerwülligen Banden (Nr. 7 und 12, Tab. 3). Diese Umkehrung ist auch bei den Uridinen (Nr. 1 und 6, Tab. 3) beobachtet worden^{20,39,40)}.

⁴⁴⁾ CD in Dioxan: Thymidin, λ_{\max} 220, 246, 275 nm, $\Delta\epsilon_{\max}$ -1.55, -1.10, +2.10. α -Thymidin, λ_{\max} 220, 246, 275 nm, $\Delta\epsilon_{\max}$ +1.08, +1.02, -1.97.