

110. Warum Pentose- und nicht Hexose-Nucleinsäuren?

Teil II¹⁾

Oligonucleotide aus 2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranosyl-Bausteinen ('Homo-DNS'): Herstellung

von Markus Böhringer²⁾, Hans-Jörg Roth³⁾, Jürg Hunziker³⁾, Michael Göbel⁴⁾, Ravichandran Krishnan⁵⁾, Alfred Giger⁶⁾, Bernd Schweizer, Jakob Schreiber, Christian Leumann* und Albert Eschenmoser*

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(30. III. 92)

Why Pentose and Not Hexose Nucleic Acids? Part II¹⁾. Preparation of Oligonucleotides Containing 2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranosyl Building Blocks⁷⁾

This paper describes the preparation of the 2',3'-dideoxy- β -D-glucopyranosyl- (= 2',3'-dideoxy- β -D-erythro-hexopyranosyl)-derived nucleosides of the five bases adenine, cytosine, guanine, thymine, and uracil (= 'homo-deoxyribonucleosides') as well as the synthesis of oligonucleotides derived from them. The methods used for both nucleoside and oligonucleotide synthesis closely follow the known methods of synthesis in the corresponding series of natural 2'-deoxyribonucleosides and oligonucleotides. The efficient methods of automated DNA synthesis proved to be fully applicable to the synthesis of homo-DNA oligonucleotides, the only change necessary for achieving satisfactory coupling yields being a slight lengthening of the coupling time. Homo-DNA oligonucleotides with chain lengths of up to twelve nucleoside units were assembled on solid support either manually or on a commercial DNA synthesizer in scales of 0.4 μ mol to as much as 200 μ mol and were purified by either reversed-phase or ion-exchange HPLC to single-peak purity according to both chromatographic systems (estimated purity > 95%). The choice of the specific base sequences to be synthesized was determined primarily by the constitutional problems of base pairing that emerged from experimental observations made in the course of systematic studies of the pairing properties of homo-DNA oligonucleotides. About 100 homo-DNA sequences were prepared for this purpose. Their pairing properties will be described in Part III of this series; the present paper is restricted to the characterization of the purity and constitutional integrity of a few selected (single-stranded) oligonucleotides by ¹H-, ³¹P-, and ¹³C-NMR spectroscopy as well as by FAB and time-of-flight mass spectroscopy.

The English Footnotes to Schemes 1–9, Fig. 1–12, and Table 1 provide an extension of this summary.

¹⁾ Teil I dieser Reihe, vgl. [1]. Die vorliegende Arbeit gilt zugleich als 6. Mitteilung innerhalb der Reihe 'Chemie von α -Aminonitrilen'. Ein Teil der hier publizierten Ergebnisse wurde von M. B. an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern (20.10.1989) vorgetragen.

²⁾ Promotionsarbeit ETH-Zürich, vgl. [2].

³⁾ Diplomarbeit ETH-Zürich, Februar–April bzw. April–Juni 1986, vgl. [3a] und [4a]; Promotionsarbeiten ETH Zürich, vgl. [3b] und [4b].

⁴⁾ Postdoktorat ETH-Zürich, 1986–87; zur Zeit: Institut für Organische Chemie, Universität Frankfurt a. M.

⁵⁾ Postdoktorat ETH-Zürich, 1986–88; zur Zeit: Roche Products Ltd., Bombay.

⁶⁾ Promotionsarbeit ETH-Zürich, vgl. [5].

⁷⁾ Summary in collaboration with Prof. Dr. C. E. Wintner, Haverford College, Haverford, PA 19041-1392; academic guest, ETH-Zürich, March and June/July, 1991.

In Teil I dieser Reihe [1] sind die Überlegungen und Gründe dargelegt worden, die am Ausgangspunkt unserer Arbeiten über die Synthese und die Untersuchung der Paarungseigenschaften von Nucleinsäure-Analoga mit Hexopyranose-Bausteinen gestanden haben. Wie dort bereits angedeutet, haben wir als erstes Objekt unserer Untersuchungen Oligonucleotide gewählt, die als ihren Zucker-Baustein die 2',3'-Dideoxy-D-glucose aufweisen⁸⁾; dies vorab aus synthesesotechnischen Gründen, indem angenommen werden durfte, dass sich solche Oligonucleotide in enger Anlehnung an die bekannten und bewährten Methoden der Synthese von Oligo-2'-deoxyribonucleotiden herstellen lassen. Überdies unterscheiden sich solche Oligonucleotid-Analoga konstitutionell vom Struktur-Typ der DNS einzig dadurch, dass der 5gliedrige Furanose-Ring der letzteren durch Einschub einer CH₂-Gruppe zwischen die Positionen C(1) und C(2) (bzw. C(2) und C(3)) zu einem 6gliedrigen Pyranose-Ring 'homologisiert' ist, weshalb wir für solche Analoga das Kürzel 'Homo-DNS' (bzw. 'Homo-DNA') verwenden und die zugrundeliegenden Bausteine 'Homodeoxyribonucleoside' nennen⁸⁾.

In dieser Mitteilung beschreiben wir die Herstellung von Oligomeren der 2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranose-Nucleotide der fünf natürlichen Nucleobasen Thymin, Uracil, Cytosin, Adenin und Guanin [2–5]⁹⁾. Bezüglich der Charakterisierung der hergestellten

⁸⁾ Zur Nomenklatur. Der Zucker-Baustein der Homo-DNS-Derivate wäre nach IUPAC-Nomenklatur [6] mit '2,3-Dideoxy-β-D-erythro-hexopyranosyl' zu bezeichnen. Da sich unsere Untersuchungen jedoch sowohl mit 2,3-Dideoxy-, 2-Deoxy- und 3-Deoxy- als auch mit nichtreduzierten Hexopyranose-Zuckern befassen, möchten wir den engen konstitutionellen Zusammenhang zwischen diesen Hexose-Derivaten auch in deren Namensgebung zum Ausdruck bringen und werden deshalb in dieser Abhandlungsreihe für Deoxyhexosen Namen verwenden, welche sich auf die entsprechenden Hexosen beziehen, auch wenn wir dadurch eine Entartung der Nomenklatur (z. B. 2-Deoxy-β-D-glucopyranosyl = 2-Deoxy-β-D-mannopyranosyl u. dgl.) hinnehmen müssen.

Die Kurznamenklatur der Homo-DNS-Oligonucleotide richtet sich im übrigen nach den IUPAC-IUP-Regeln [7]. In Anwendung der Regel 3.2.3 in [7] verwenden wir die in der Oligosaccharid-Nomenklatur [8] für die natürlichen Hexosen üblichen Abkürzungen. Es sind dies All (Allose), Alt (Altrose) Glc (Glucose), Man (Mannose) usw. Ein zusätzlich vorgestelltes d steht für 'Deoxy-', und dd für 'Dideoxy-'. Während das Kürzel dd (in den in dieser Reihe beschriebenen Oligomeren immer 2',3'-Dideoxy-) keiner weiteren Spezifikation bedarf, verwenden wir die Abkürzung d in der Reihe der Hexopyranose-Oligonucleotide immer zusammen mit einer hochgestellten Zahl, welche die Deoxy-Position im Pyranose-Gerüst angibt. So beschreibt ddGlc die in dieser Arbeit untersuchten 2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranose-Nucleoside; d² All würde demzufolge für den 2'-Deoxy-β-D-allopyranose-Baustein stehen. Die Orientierung sowie die Konstitution der Phosphodiester-Funktion (4'→6'-Verknüpfung; 6'-Ende des Stranges am Formel-Anfang) ergibt sich aus der sinngemässen Anwendung der für natürliche Oligonucleotide nach [7] geltenden Regeln. So bedeutet beispielsweise ddGlc (G-G-C-G-C-C) ein 4'→6' verknüpftes Hexanucleotid, bestehend aus 9-(2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranosyl)guanin und 1-(2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranosyl)cytosin mit der Strang-Orientierung 6'-GGCGCC-4'.

Die Nucleosid-Bausteine eines Oligonucleotids werden in dessen Formel fortlaufend von links nach rechts numeriert; so bedeutet H_α-C(2'.1) das α-ständige H-Atom an C(2') des ersten Nucleosid-Bausteins (im obigen Hexanucleotid G (= G')).

⁹⁾ Während der Abfassung des Manuskriptes wurden wir von den Herren Dr. Ch. Lehmann (F. Hoffmann-La Roche AG, Basel) und Dr. H. Moser (Ciba-Geigy AG, Basel) auf ein Poster mit dem Titel 'Sugar-Modified Oligonucleotides' von K. Augustyns, A. Van Aerschot und P. Herdewijn (Rega Institute for Medical Research, Leuven) am '9th International Round Table on Nucleosides, Nucleotides & Their Biological Applications' in Uppsala (30. Juli–3. August 1990) aufmerksam gemacht (vgl. [9]). Dieses Poster beschreibt die Synthese und Resistenz gegenüber Nucleasen von Oligonucleotiden des 1-(2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranosyl)thymins und von gemischten Oligonucleotiden mit natürlichem Thymidin im Zusammenhang mit medizinisch-chemischen Fragestellungen.

Oligonucleotide beschränken wir uns dabei auf die Beschreibung jener Daten, welche nicht mit Paarungsvorgängen zu tun haben. Die Darlegung und Diskussion der von uns systematisch untersuchten Paarungseigenschaften der Homo-DNS-Oligonucleotide wird Gegenstand des Teils III dieser Reihe sein [10].

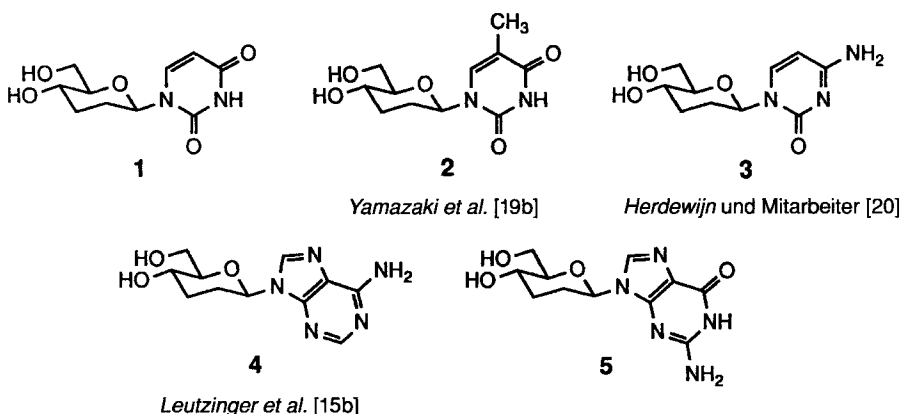
1. Nucleoside mit Hexopyranose-Struktur – Literaturübersicht. – Nucleoside mit Hexopyranose-Struktur kommen in der Natur vor, und zwar vorwiegend als Stoffwechselprodukte von Actinomyceten. Sie gelten generell als Antibiotika mit speziell antimycotischen, antiviralen und teilweise auch Antitumor-Eigenschaften [11]. Medizinisch-chemisches Interesse an diesem Struktur-Typ, zusammen mit einem in den Pionierarbeiten von *Emil Fischer* [12a] über die Synthese von Nucleosiden wurzelnden, generellen Interesse an Synthese-Methoden für solche Verbindungen, hat in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts zur Herstellung einer beträchtlichen Zahl von Hexopyranose-Nucleosiden geführt. Eine Substruktur- und Literaturrecherche¹⁰⁾ in der Datenbank 'Beilstein Online' (STN) über synthetisch hergestellte Hexopyranose-Nucleoside aus den fünf Nucleobasen und den acht D-Aldohexosen unter Voraussetzung der natürlichen Konstitution der nucleosidischen Bindung (an N(1) für Pyrimidine und N(9) für Purine) für Literatur vor 1980 sowie eine vergleichbare 'CAS Online'-Suche für die neuere Literatur ergab folgendes Bild: In der Reihe der D-Allose sind das β -D-Allopyranosyluracil [13a–c], -cytosin [13c] und -adenosin [14b] sowie das α -D/ β -D-Gemisch des Allopyranosylguanins bekannt [15b]. Von den aus der D-Altrose ableitbaren Nucleosiden wurden lediglich das α -D-Altropyranosyladenin hergestellt [14b]. Am besten untersucht sind die D-Glucopyranose-Nucleoside. Hier sind die β -D-Anomere aller fünf natürlichen Basen Uracil [12c, j, m, n], Thymin [12c, l, m] [16b, d], Cytosin [12k, m] [16c], Adenin [12a–f] und Guanin [12b, g–i] sowie die α -D-Anomere der Basen Uracil [12o], Cytosin [12o] und Adenin [12e, f] [14a] synthetisiert und charakterisiert worden. Von der D-Mannose ist die Synthese des α - und β -D-Mannopyranosyladenins [14a, b] [14c] sowie des α -D/ β -D-Gemisches des Mannopyranosylguanins [15b] beschrieben, von der D-Gulose jedoch einzig das β -D-Gulopyranosyladenin [14b]. Es sind ferner die β -D-Galactopyranose-Nucleoside von Uracil [16a, e], Thymin [16b, d], Cytosin [16c] und Adenin [16d, f] sowie schliesslich das α -D-Talopyranosyladenin [14b] synthetisiert worden. Die D-Idose ist der einzige Vertreter der acht diastereoisomeren Aldohexosen, von welcher kein Nucleosid bekannt ist.

Auch in der Reihe der 2',3'-Dideoxy-D-glucopyranose-Nucleoside sind Verbindungen mit antibiotischen Eigenschaften bekannt. In der Natur vorkommende Beispiele sind die Pilz-Stoffwechselprodukte Blasticidin S [17a] und Amicetin [17b], zwei typische Vertreter der Strukturklasse der 2',3'-Dideoxy-*erythro*-hex-2'-enopyranose-Nucleoside. Im Zusammenhang mit der Prüfung biologischer Eigenschaften solcher Verbindungstypen [11] sind seit Mitte der sechziger Jahre eine Reihe von Arbeiten über die Synthese von ähnlichen ungesättigten Derivaten dieser Stoffklasse durchgeführt worden. In diesen wurden durch direkte säurekatalysierte Verknüpfung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal mit entsprechend geschützten Nucleobasen die Nucleoside 2',3'-Dideoxy-D-*erythro*-hex-2'-enopyranosyluracil [18a], -guanin [15b, c] und -adenin [15b] erhalten. Solche Umsetzungen führten im allgemeinen zu komplexen Reaktionsgemischen, welche sich in der Regel aus (zum Teil schwierig trennbaren) α -D/ β -D-Nucleosid-Gemischen zusammensetzten, in

¹⁰⁾ Wir danken Herrn Dr. E. Zass für die Durchführung der Substruktur- und Literatur-Recherche.

einigen Fällen aber auch noch zusätzliche Isomere enthielten¹¹⁾. Zu den konfigurationell stereochemisch einheitlichen 2',3'-Dideoxy- β -D-*erythro*-hex-2'-enopyranose-Nucleosiden der Basen Thymin[19] und Uracil [18b] gelangten *Yamazaki et al.* ausgehend von den β -D-Glucopyranose-Nucleosiden der entsprechenden Basen durch schrittweise Eliminierung der OH-Funktionen an C(2') und C(3'). Von den durch katalytische Hydrierung solcher Derivate zugänglichen, gesättigten 2',3'-Dideoxypyranose-Nucleosiden wurden nur das 2',3'-Dideoxyglucopyranosylthymin **2** [19b] und das 2',3'-Dideoxyglucopyranosyladenosin **4** [15b] (erstes als Di-*O*-acetyl-Derivat) in isomerenreiner Form beschrieben. In neuerer Zeit ist nun auch das Cytosin-Nucleosid **3** ausgehend von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal synthetisiert [20a] und dessen Kristallstruktur [20b] bestimmt worden. Unseres Wissens sind die entsprechenden Nucleoside **1** und **5** der Nucleobasen Uracil und Guanin (*Schema 1*)¹²⁾ bisher nicht bekannt.

Schema 1*)



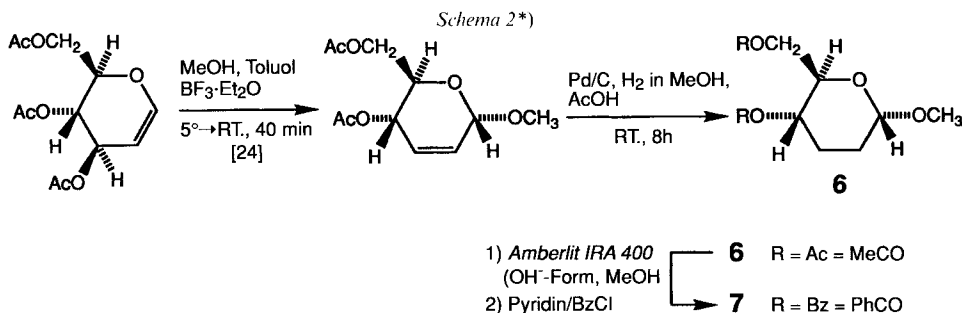
*) The five 2',3'-dideoxy- β -D-hexopyranose nucleosides (= homo-deoxyribonucleosides) prepared for the present study.

In allen diesen Arbeiten über Nucleoside mit Hexopyranose-Struktur bildeten entweder medizinisch-chemische Zielsetzungen oder Problemstellungen der Synthesemethodologie den Anlass zu deren Durchführung. Über den Aufbau von Oligonucleotiden aus Hexose-Nucleosiden enthält die bisherige Literatur keine Angaben (vgl. indessen *Fussnote 9*).

2. 2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranose-Nucleoside (= Homo-deoxyribonucleoside) der Basen Uracil, Thymin, Cytosin, Adenin und Guanin. – Unsere Hauptaufgabe in der Synthese der fünf Homo-deoxyribonucleoside **1–5** bestand in der nucleosidischen Ver-

¹¹⁾ Dass der Reaktionsführung in solchen Experimenten grosse Bedeutung zukommt, zeigt sich besonders deutlich am Beispiel der Arbeit von *Kondo et al.* [18a], welche bei der Umsetzung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal mit Bis(trimethylsilyl)uracil je nach Wahl des Lewis-Säure-Katalysators entweder α -D/ β -D-Gemische der *N*¹-Nucleoside oder α -D/ β -D-Gemische der *N*³-Nucleoside oder ein 3' β -verknüpftes *N*¹-Pseudonucleosid¹ je in hohen Ausbeuten erhielt.

¹²⁾ In den *Schemata* dieser Arbeit benutzen wir für die Wiedergabe des Pyranose-Rings der Homo-deoxyribonucleoside durchgehend Konformationsformeln. Der Übersichtlichkeit halber sind dabei die Substituenten in Stellung 6' in einer Lage gezeichnet, die nicht der stabilsten Konformation entspricht.

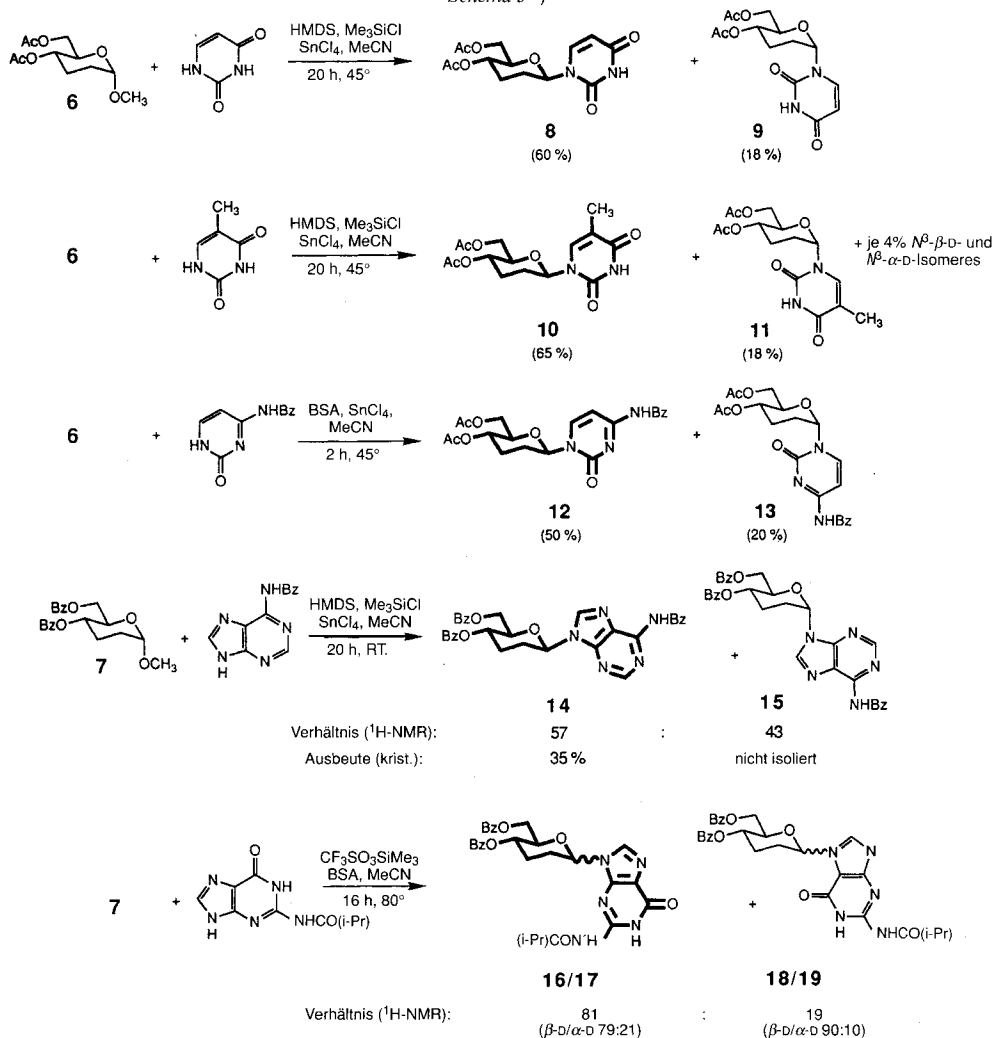


*) The carbohydrate derivatives **6** and **7**, used in all subsequent nucleosidations, were conveniently prepared in lots of up to 100 g by the procedure of *Ferrier* and *Prasad* [24], starting with commercially available 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal. Compound **6** was used as a 7:1 mixture of α - and β -D-anomers.

knüpfung der Hexopyranoside **6** oder **7** (*Schema 2*) mit den fünf natürlichen Nucleobasen nach der von *Vorbrüggen* und Mitarbeitern [21] modifizierten und erweiterten *Hilbert-Johnson*-Methode [22]. Diese Variante der Nucleosid-Synthese, bei welcher die nucleosidische Bindung zwischen einem Zucker und einer per-silylierten heterocyclischen Base unter *Lewis*-Säure-Katalyse gebildet wird und die keine speziell aktivierte Abgangsgruppe am Anomerie-Zentrum verlangt, bewährte sich in unseren Händen in der Reihe der Homo-deoxyribonucleoside voll. Das Ausgangsmaterial **6** ist auf mehrere Arten zugänglich und in der Literatur sowohl in der reinen α -D-Form [23] als auch als Gemisch beider Anomeren [24] beschrieben. Anfänglich verwendeten wir reines Methyl-2,3-di-deoxy- α -D-*erythro*-hexopyranosid **6**, welches auf konventionellem Weg ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid in fünf Stufen hergestellt wurde [24]. Nachdem wir jedoch feststellten, dass die Konfiguration am Anomerie-Zentrum von **6** keinen Einfluss auf die Produktverteilung und auf die Ausbeuten in den nachfolgenden Nucleosidierungsreaktionen hatte, verwendeten wir die einfache und elegante Herstellungsverfahren von *Ferrier* und *Prasad* [24]. Sie besteht – wie *Schema 2* illustriert – in der Umsetzung von kommerziell erhältlichem 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal zum Methyl-4,6-di-*O*-acetyl- α/β -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid und anschliessender Hydrierung zum entsprechenden Pyranosid **6**, welches auch im 100-g-Maßstab reproduzierbar und in über 90% Ausbeute in einem α -D/ β -D-Verhältnis von 7:1 erhalten wurde. Das entsprechende Dibenzoat **7** wurde durch basische Hydrolyse von **6** und anschliessende Veresterung des Diols mit Benzoesäure-anhydrid erhalten (vgl. *Exper. Teil*).

Die von uns durchgeführten Nucleosid-Synthesen (*Schema 3*) folgten im wesentlichen dem von *Vorbrüggen* und Mitarbeitern beschriebenen Eintopfverfahren [21i], in welchem die Silylierung der heterocyclischen Basen nicht separat, sondern *in situ* im Reaktionsgemisch erfolgt. In einem typischen Experiment zur Herstellung des Pyrimidin-Nucleosids **10** wurde Thymin in einer Lösung des Methyl-pyranosids **6** in abs. MeCN suspendiert und mit einem Überschuss der Silylierungsreagenzien Hexamethyldisilazan (HMDS) und Chloro(trimethyl)silan (Me₃SiCl), gefolgt vom Katalysator SnCl₄, versetzt, worauf jeweils spontan eine homogene Reaktionslösung entstand. Anschliessendes Erwärmen auf 45° während 16–20 h lieferte nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Trennung als Hauptprodukt das β -D-Nucleosid **10** in 65% Ausbeute zusammen mit 18%

Schema 3*)



*) The preparation of the homo-deoxyribonucleosides followed the one-pot methodology developed by *Vorbrüggen* and coworkers [21i], in which the glycosidic bond in the nucleoside is formed by *Lewis*-acid-catalyzed reaction of **6** or **7** with the *in situ* silylated (and in some cases also protected) bases. In the series of the pyrimidine nucleosides, mixtures of β - and α -D-anomers were formed and their components separated by column chromatography. The thermodynamically more stable β -D-nucleosides were isolated as the major products. The constitution and configuration at the anomeric center of the pyrimidine β -D-nucleosides **8**, **10**, and **12** were assigned by ¹H-NMR-NOE experiments (see *Exper. Part*). The analogous syntheses of the purine nucleosides were more complicated. In the adenine case, separation of the β -D/ α -D mixture **14/15** by column chromatography failed; however, pure β -D-configured homo-deoxyadenosine tribenzoate **14** could be isolated by crystallization and its structure confirmed by X-ray crystallographic analysis. In the guanine case, the N^7 - β -D- and N^7 - α -D-isomers **18/19** were formed in addition to **16/17**; isolation of a pure N^9 - β -D-derivative was achieved at a later stage (*Scheme 4*).

des entsprechenden α -D-Isomeren **11** sowie je 4% zweier konstitutionsisomerer Nucleoside (vermutlich N^3 - α -D- und N^3 - β -D-Nucleoside).

Die Zuordnung der Konstitution und Konfiguration am Anomerie-Zentrum des Thymin-Nucleosids **10** erfolgte anhand des ^1H -NMR-Spektrums mittels Differenz-NOE-Spektroskopie. Einstrahlung auf das Signal des Protons am Anomerie-Zentrum von **10** (5,77 ppm) ergab einen NOE an den Signalen eines der beiden H-C(3') (2,01 ppm) und an H-C(5') (3,84 ppm) des Zucker-Rests sowie an H-C(6) (7,19 ppm) der Base. Daraus folgte eindeutig sowohl die β -D-Konfiguration am Anomerie-Zentrum als auch die Bindungsstelle am Pyrimidin-Ring von **10**.

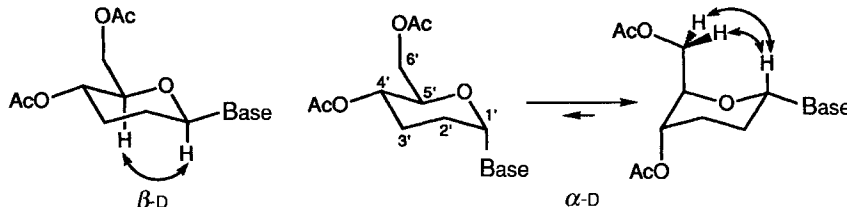
Die Herstellung der entsprechenden Uracil-Derivate gelang auf analoge Weise und lieferte die chromatographisch auftrennbaren diastereoisomeren Nucleoside **8** und **9** reproduzierbar in ca. 80% Ausbeute und einem β -D/ α -D-Verhältnis von ca. 3:1. Der Konstitutions- und Konfigurationsbeweis von **8** wurde analog zu **10** mittels Differenz-NOE-Spektroskopie erbracht (siehe *Exper. Teil*).

Bei der Behandlung von *in situ* mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) silyliertem N^4 -Benzoylcytosin mit dem Pyranosid **6** in MeCN mit SnCl_4 als Katalysator bei 48–50° entstand das Gemisch der beiden chromatographisch trennbaren Nucleoside **12** und **13** in 74% Ausbeute und einem β -D/ α -D-Verhältnis von 5:2. Wiederum wurde die Konstitution und Konfiguration von **12** mittels Differenz-NOE-Spektroskopie durch Einstrahlung auf die Resonanz des Anomer-Protons festgelegt (s. *Exper. Teil*).

Alle hier beschriebenen Pyrimidin-Nucleosid-Synthesen führten unter den angegebenen Bedingungen bevorzugt zu den (offenbar thermodynamisch stabileren) β -D-Nucleosiden. In ihnen weisen jeweils alle Substituenten äquatoriale Konformation am Pyranose-Sessel auf. Bei allen untersuchten α -D-konfigurierten Nucleosiden der Pyrimidin-Reihe zeigte die ^1H -NMR-Analyse (insbesondere der Kopplungskonstanten zwischen den Zucker-Protonen), dass die Verbindungen bemerkenswerterweise bevorzugt in einer Konformation auftreten, in welcher die Base ebenfalls die äquatoriale Lage einnimmt, während die 4'- und 5'-Substituenten eine *trans*-diaxiale Anordnung aufweisen (*Fig. 1*).

Dies manifestierte sich deutlich am Fehlen zweier typisch *trans*-diaxialer Kopplungen mit $J = 10$ Hz des H-C(4') im Falle der α -D-Nucleoside **9**, **11** und **13** und deren Präsenz bei den β -D-Nucleosiden **8**, **10** und **12** sowie durch die Tatsache, dass in beiden Nucleosid-Reihen H-C(1') jeweils eine *trans*-diaxiale Kopplung zu einem der beiden H-C(2') aufweist. Dieser Befund wurde am Beispiel der Homo-thymidin-Derivate **10** und **11** noch zusätzlich durch Differenz-NOE-Experimente bestätigt (s. *Fig. 1* und *Exper. Teil*).

In orientierenden Vorarbeiten zur Synthese der Purin-Nucleoside **14** und **16** nach der Methode von *Vorbrüggen* und Mitarbeitern stellten wir fest, dass solche Umsetzungen im Vergleich zur Pyrimidin-Reihe komplexere Reaktionsgemische ergaben. Währenddem konstitutionsisomere Pyrimidin-Nucleoside, wenn überhaupt, so nur in Spuren beobachtet wurden, resultierten in der Purin-Reihe ausser den erwünschten N^9 - α -D/ N^9 - β -D-Anomerengemischen auch, insbesondere im Falle der Base Guanin, beträchtliche Mengen der konstitutionsisomeren N^7 -Nucleoside. Zudem gelang es nicht, innerhalb eines Konstitutionstyps die jeweiligen Anomerenpaare chromatographisch aufzutrennen. So traten bei der SnCl_4 -katalysierten Umsetzung von **6** mit silyliertem N^6 -Benzoyladenin die N^7 -Nucleoside gemäss ^1H -NMR-Analyse des Rohproduktes zwar nur in Spuren auf, doch misslang die chromatographische Trennung des N^9 - α -D/ N^9 - β -D-Nucleosid-Gemisches **14/15**. Bei Verwendung des Dibenzoylpyranosids **7** anstelle des Diacetyl-Derivats **6** in der Nucleosidierung zeigte sich jedoch, dass sich **14** durch selektive Kristallisation in reiner Form gewinnen liess. In einem typischen Experiment wurde ein Gemisch von **7** und N^6 -Benzoyladenin in MeCN suspendiert, mit Hexamethyldisilazan/ Me_3SiCl und dann



Base = Ura, Thy, Bz⁴Cyt

			$\delta(\text{H}-\text{C}(1'))$	$J((1',2')\beta)$	$J(1',2')\alpha$	$\delta(\text{H}-\text{C}(4'))$	$J(4',5')$
β -D	8	(Base = Ura)	5,73	10,2	2,4	4,73	10,0
	10	(Base = Thy)	5,77	10,5	2,5	4,74	10,3
	12	(Base = Bz ⁴ Cyt)	5,86	10,3	2,0	4,78	10,4
α -D	9	(Base = Ura)	5,94	4,1	9,4	4,87	klein ^{a)}
	11	(Base = Thy)	5,95	3,5	10,5	4,87	klein ^{a)}
	13	(Base = Bz ⁴ Cyt)	6,02	2,3	10,3	4,92	klein ^{a)}

^{a)} Breites s, Kopplungskonstanten nicht bestimmbar.

Fig. 1. Ausgewählte Kopplungskonstanten sowie NOE-Korrelationen der Diacetyl-Derivate **8–13** (der α -D- und β -D-konfigurierten Homo-deoxypyrimidin-Nucleoside*)

*) Preferred conformation of pyrimidine-nucleoside derivatives **8–13**, as determined by ¹H-NMR. In CHCl₃ solution, the β -D-nucleoside diacetates **8**, **10**, and **12** have the pyranose chair conformation with all substituents equatorial. Under the same conditions, the corresponding α -D-nucleosides **9**, **11**, and **13** prefer an inverted chair with the bases equatorial and the 4'- and 5'-substituents *trans*-diaxial. The α -D- and β -D-nucleosides **8–13** show a typical *trans*-diaxial coupling constant for the anomeric proton at C(1') to one of the adjacent protons at C(2'), but only the β -D-nucleosides **8**, **10**, and **12** display a *trans*-diaxial coupling of H-C(4') to H-C(5'). In the α -D-nucleosides **9**, **11**, and **13**, the signal of H-C(4') appears as a broad s. Further evidence comes from NOE experiments on **10** and **11**: irradiation of the anomeric proton of each resulted in a positive NOE at H-C(5') of **10** and at both H-C(6') of **11**.

mit SnCl₄ versetzt ($\rightarrow$ homogene Lösung) und nach 20 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur aufgearbeitet (Schema 3). Nach chromatographischer Abtrennung von nicht näher untersuchten Spaltprodukten des Zuckers und Benzoyladenin verblieben 71 % Nucleosid-Gemisch, welches nach ¹H-NMR **14/15** im Verhältnis von 4:3 enthielt. Trotz des relativ hohen α -D-Nucleosid-Anteils im Gemisch konnte das β -D-Epimer **14** auch im 10-g-Maßstab reproduzierbar durch Kristallisation abgetrennt und nach einmaliger Umkristallisation in 30–37 % Gesamtausbeute isoliert werden. Eine Röntgenstrukturanalyse von **14** (Fig. 2a und 2b) bestätigte die β -D-Konfiguration am Anomerie-Zentrum sowie die N⁹-Substitution am Adenin-Kern¹³).

¹³) Bemerkenswerterweise tritt im Kristall das N⁶-Benzoyl-9-(4',6'-di-O-benzoyl-2',3'-dideoxy- β -D-glucopyranosyl)adenin (**14**) in zwei verschiedenen Konformationen im Verhältnis 1:1 auf, welche sich vor allem in den Torsionswinkeln $\chi(\text{O}(5')-\text{C}(1')-\text{N}(9)-\text{C}(4))$ und $\gamma(\text{O}(6')-\text{C}(6')-\text{C}(5')-\text{C}(4'))$ unterscheiden. Im einen Konformer (Fig. 2a) ist die Verknüpfung der Base *syn* ($\chi = 89,4^\circ$), und der Torsionswinkel γ beträgt $66,0^\circ$ (synclinal). Im anderen Konformer (Fig. 2b) ist die Base *anti* ($\chi = -125,6^\circ$) orientiert, und γ beträgt $-169,5^\circ$ (antiperiplanar). Zu beachten ist auch die unterschiedliche Konformation der Benzoyl-Gruppe am Adenin-Kern. Die Kristalldaten und -koordinaten von **14** wurden im Cambridge Data File abgelegt.

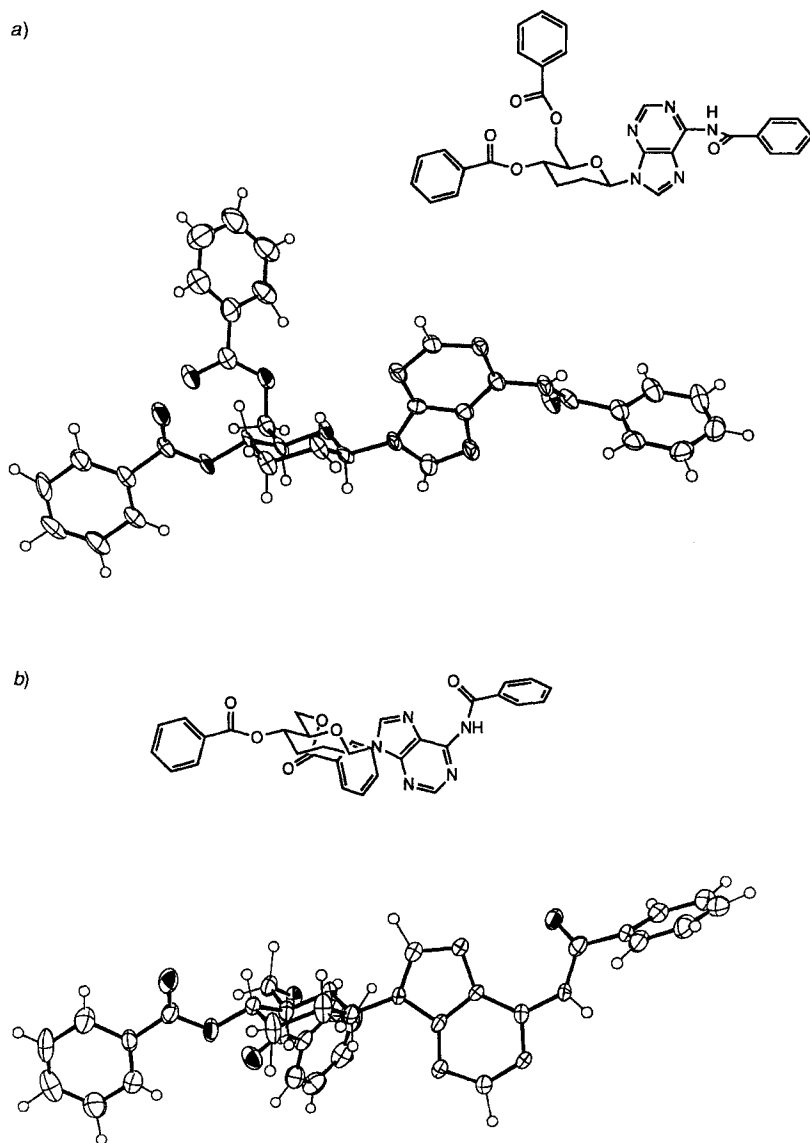
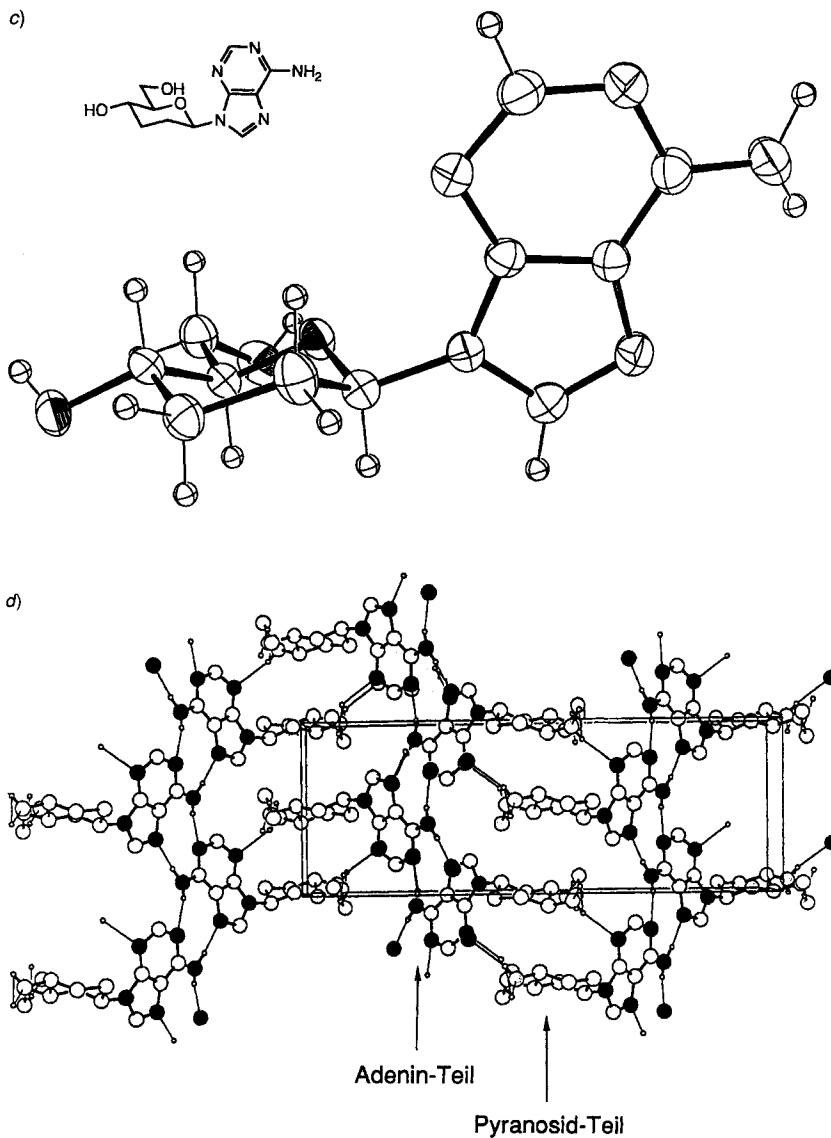


Fig. 2. ORTEP-Darstellung der Kristallstrukturen von a) b) N⁶,4'-O-6'-O-Tribenzoyl-homo-deoxyadenosin **14** (zwei Konformere) und von c) Homo-deoxyadenosin **4** sowie d) räumliche Darstellung der orthorhombischen Elementarzelle von **4***)

*) The constitution and configuration of homo-deoxyadenosine **4** and of its tribenzoyl derivative **14** were confirmed by X-ray crystallographic analysis. As can be seen from the ORTEP plots (Fig. 2a and 2b), **14** occurs in the crystal in two different conformations. In one conformer (Fig. 2a), the orientation of the base is in the *syn*-range ($\chi(\text{O}(5')-\text{C}(1')-\text{N}(9)-\text{C}(4)) = 89^\circ$) and the torsion angle $\gamma(\text{O}(6')-\text{C}(6')-\text{C}(5')-\text{C}(4'))$ is 66° (synclinal); in the other conformer (Fig. 2b), the base is *anti* ($\chi = -126^\circ$) and $\gamma = 170^\circ$ (antiperiplanar). The



conformation of the N^6 -benzoyl group differs in the two conformers. The free nucleoside **4** (Fig. 2c) occurs in the crystal in only one conformation, with the base in the *syn*-orientation ($\chi = 75^\circ$) and the torsion angle $\gamma = -172^\circ$. Intermolecular contacts between the bases in **4** are through *Watson-Crick-Hoogsteen* H-bonds between $N(1) \cdots H-N(6)$ and $N(6)H \cdots N(7)$ of adjacent molecules (Fig. 2d), leading to a ribbon-like network of bases. Further intermolecular contacts occur between $C(4')-OH \cdots N(3)$ and $C(6')-OH \cdots O-C(4')$ of adjacent molecules. The result is stacking of pyranose units which are connected with each other by the nucleobase ribbons. The X-ray structure of the natural-nucleoside derivative 3',5'-di-*O*-acetyl-2'-deoxyadenosine [31] shows essentially the same base-pairing pattern; however, the orientation of the base with respect to the furanose unit is *anti*. The crystal data and coordinates of **4** and **14** were deposited in the *Cambridge Data File*.

Am umständlichsten gestaltete sich die Synthese des Homo-deoxyguanosins (**5**). Bei der Umsetzung von *in situ* per-silyliertem *N*²-Isobutyrylguanin mit dem Dibenzoylpyranosid **7** und CF₃SO₃SiMe₃ als Katalysator in siedendem MeCN resultierte nach 20 h ein Nucleosid-Gemisch in 40 % Ausbeute, welches nach ¹H-NMR-Spektroskopie die konstitutionsisomeren *N*⁹- und *N*⁷-Nucleosid-Paare **16/17** und **18/19** im Verhältnis von 4:1 aufwies (*Schema 3*). Innerhalb des jeweiligen Konstitutionstyps überwog jeweils deutlich das β-D-Anomer mit β-D/α-D-Werten von 4:1 für **16/17** und 9:1 für **18/19**. Führt man dieselbe Reaktion mit SnCl₄ statt CF₃SO₃SiMe₃ als Katalysator und bei Raumtemperatur aus, so wendete sich das Verhältnis zu 4:1 in Richtung des *N*⁷-Nucleosid-Paares **18/19** bei einer Gesamtausbeute von 70 %. Diese Selektivitätsumkehr beim Übergang von thermodynamischer zu (anscheinend) kinetischer Reaktionskontrolle wurde auch bei der analogen Herstellung von β-D-Glucopyranosylguanin beobachtet [12i]. Die Trennung der auf diese Weise anfallenden Gemische der Homo-deoxyguanosin-Derivate gelang weder durch Chromatographie noch durch fraktionierte Kristallisation.

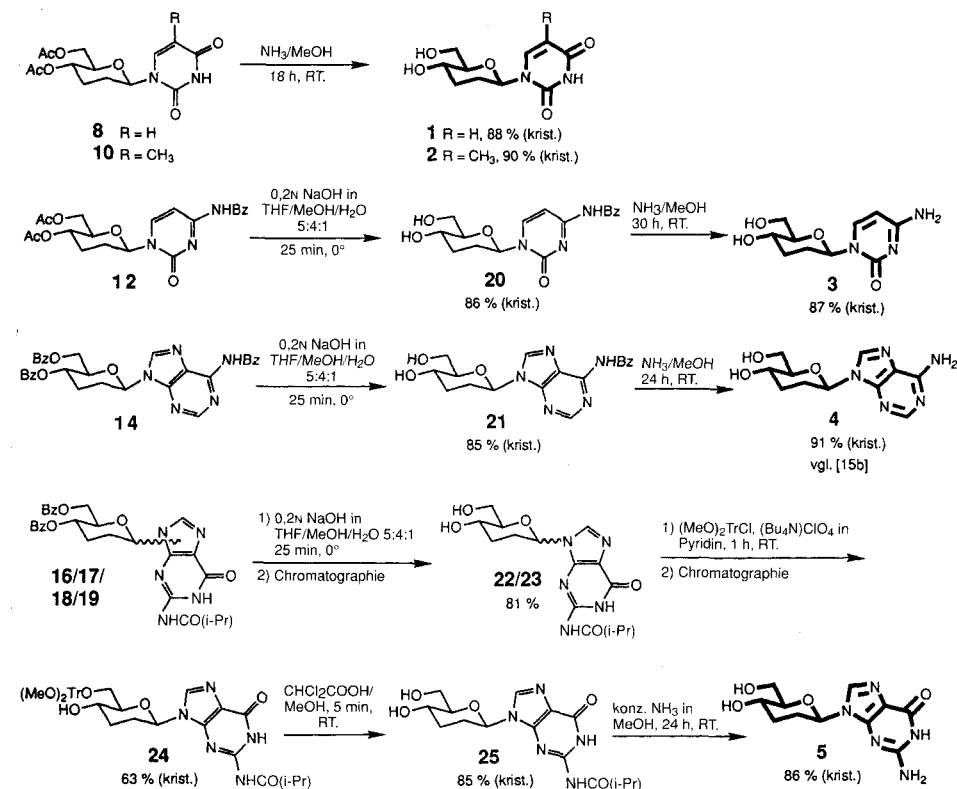
Während die im Pyranose-Ring *O*-acetylierten Pyrimidin-Nucleoside **8** und **10** in hoher Ausbeute durch Behandlung mit NH₃/MeOH in die entsprechenden freien Nucleoside **1** und **2** übergeführt wurden (*Schema 4*), liessen sich die AcO-Funktionen des Homo-deoxycytidin-Derivats **12** mit 0,2N NaOH bei 0° innert 25 min (vgl. z. B. [25]) selektiv abspalten, was direkt den zur Oligonucleotid-Synthese benötigten N(4)-geschützten Vorläufer **20** lieferte. Behandlung von **20** in NH₃/MeOH ergab das vollständig entschützte Nucleosid **3**.

Die AcO-Gruppen von **14** wurden durch vorsichtige basische Hydrolyse selektiv entfernt, wobei das *N*⁶-Benzoyl-homo-deoxyadenosin **21** in kristalliner Form in 85 % Ausbeute erhalten wurde (*Schema 4*). Behandlung von **21** mit NH₃ in MeOH führte zum kristallinen Homo-deoxyadenosin **4**, von welchem ebenfalls eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt wurde (*Fig. 2c* und *2d*)¹⁴.

Aus dem Nucleosid-Gemisch **16/17/18/19** liess sich das 1'-Epimerengemisch **22/23** der *N*⁹-Nucleoside nach selektiver Hydrolyse der *O*-Benzoyl-Schutzgruppen chromatographisch abtrennen (*Schema 4*). Die selektive Verätherung der primären OH-Gruppe von **22/23** mit (4,4'-Dimethoxytriphenyl)methyl-chlorid ((MeO)₂TrCl) erlaubte schliesslich auch die chromatographische Abtrennung des β-D-Isomeren **24**. Durch acidolytische Abspaltung der (MeO)₂Tr-Schutzgruppe in **24** (→ **25**) sowie anschliessende Spaltung der

¹⁴ Im Gegensatz zur Kristallstruktur von **14** sind in derjenigen des freien Homo-deoxyadenosins **4** alle vier in der Elementarzelle auftretenden Nucleosid-Moleküle konformationsequivalent. Der Torsionswinkel γ(O(5')-C(1')-N(9)-C(4)) von 74,5° weist die heterocyclische Base dem *syn*-Bereich zu, währenddem der Torsionswinkel γ(O(6')-C(6')-C(5')-C(4')) von -172,4° eine beinahe perfekt gestaffelte Konformation um die (C(5')-C(6'))-Bindung aufzeigt. Intermolekulare Kontakte im Bereich der Basen ergeben sich über Watson-Crick-Hoogsteen-artige H-Brücken zwischen N(1)···H-N(6) und N(6)-H···N(7) zweier benachbarter Moleküle (*Fig. 2d*). Solche Duplexe sind über die jeweils verbleibenden freien N(6)-H, N(7) und N(1) in derselben Weise zu Ketten verknüpft. Zusätzliche intermolekulare H-Brücken ergeben sich auch zwischen C(4')-OH···N(3) sowie zwischen C(6')-OH···O-C(4') je zweier benachbarter Moleküle. Dies führt zu Stapeln von Pyranose-Resten, welche jeweils durch die Bänder der Nucleobasen miteinander verknüpft sind. Eine kürzlich erschienene Röntgenstrukturanalyse von 3',5'-Di-*O*-acetyldeoxyadenosin [31] zeigt ein identisches H-Brückenvernetzungsmuster im Bereich der Basen. Im Gegensatz zum Homo-deoxyadenosin **4** steht dort die Base jedoch *anti* zum Furanose-Rest. Interessanterweise ist dieses Verbrückungsmuster weit verbreitet: Eine Recherche im *Cambridge Data File* ergab weitere 30 Kristallstrukturen von Adenin-Derivaten, welche eine weitgehend analoge Verknüpfung der Nucleobasen zeigen (vgl. [2], S. 168). Die Kristalldaten und -koordinaten des Nucleosids **4** wurden ebenfalls im *Cambridge Data File* abgelegt.

Schema 4*)



*) The nucleosides **1–4**, as well as the partially protected derivatives **20** and **21** used in the subsequent elaboration of the building blocks for oligonucleotide synthesis, were obtained by operations standard in nucleoside chemistry [25]. In the case of the homo-deoxyguanosine synthesis, the mixture **16/17/18/19** could be simplified to the anomeric mixture of the N^9 -nucleosides **22/23** by hydrolysis of the ester functions followed by chromatography. Tritylation of this mixture followed again by chromatography led to the anomerically pure N^9 - β -D-derivative **24**. N^9 -Substitution was confirmed in **5** by comparison of UV and ^{13}C -NMR data with literature values (Table 1). The β -D-configuration at the anomeric center was established by ^1H -NMR-NOE analysis of **24**.

Amid-Funktion mit konz. NH_3/MeOH wurde zu Charakterisierungszwecken das von Schutzgruppen befreite β -D-konfigurierte Homo-deoxyguanosin **5** in kristalliner Form erhalten.

Die Konstitutionszuordnung von **5** wurde durch Vergleich der UV sowie der ^{13}C -NMR Daten mit bekannten Werten von N^7 - bzw. N^9 -Nucleosiden getroffen (vgl. Tab. 1). Besonders aufschlussreich im ^{13}C -NMR von N^7 - und N^9 -Guanin-Nucleosiden sind die Resonanzen von C(4), C(5) und C(8) der Base; innerhalb einer Konstitutionsreihe weichen diese nur um 1–1,5 ppm voneinander ab, unterscheiden sich jedoch von der anderen Konstitutionsreihe um durchschnittlich 10 ppm [12] [26]. Auch die Unterschiede der UV-Spektren, die im Falle der N^9 -Nucleoside ein Absorptionsmaximum um 250 nm und bei den N^7 -Derivaten ein solches von 285 nm zeigen, erlauben eine schlüssige Differenzierung (Lit., vgl. Tab. 1). Aus diesen übereinstimmenden Daten konnten wir dem Nucleosid **5** die N^9 -Konstitution zuordnen. Die Zuordnung der Konfiguration am anomeren Zentrum erfolgte an dessen $(\text{MeO})_2\text{Tr}$ -Derivat **24** durch Differenz-NOE-Spektroskopie (s. Exper. Teil).

Tab. 1. UV-Absorption- sowie charakteristische ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten von N^7 - und N^9 -substituierten Guanin-Derivaten *)

Derivate von Guanin	UV (H_2O) λ_{max} (ϵ) [nm]	δ ((D_6)DMSO) [ppm]				Lit.
		H–C(8)	C(4)	C(5)	C(8)	
N^7 -(2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranosyl)guanin	284 (6480)	8,17	159,9	107,3	140,9	[4]
N^7 -(β -D-Ribofuranosyl)guanin	286 (9248)	8,23	160,7	107,75	142,5	[12i]
N^7 -(β -D-Glucopyranosyl)guanin	285 (7200)	8,14	159,86	108,06	142,08	[12i]
N^7 -(4-Hydroxybutyl)guanin	–	7,87	–	108,3	143,2	[26]
N^9 -(2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranosyl)guanin (5)	251 (13430)	7,90	150,6	116,3	135,0	
N^9 -(β -D-Ribofuranosyl)guanin (= Guanosin)	253 (13910)	7,94	151,39	116,73	135,68	[12i]
N^9 -(β -D-Glucopyranosyl)guanin	246 (12914)	7,84	151,61	116,3	135,69	[12i]
N^9 -(4-Hydroxybutyl)guanin	–	7,72	–	117,1	138,0	[26]

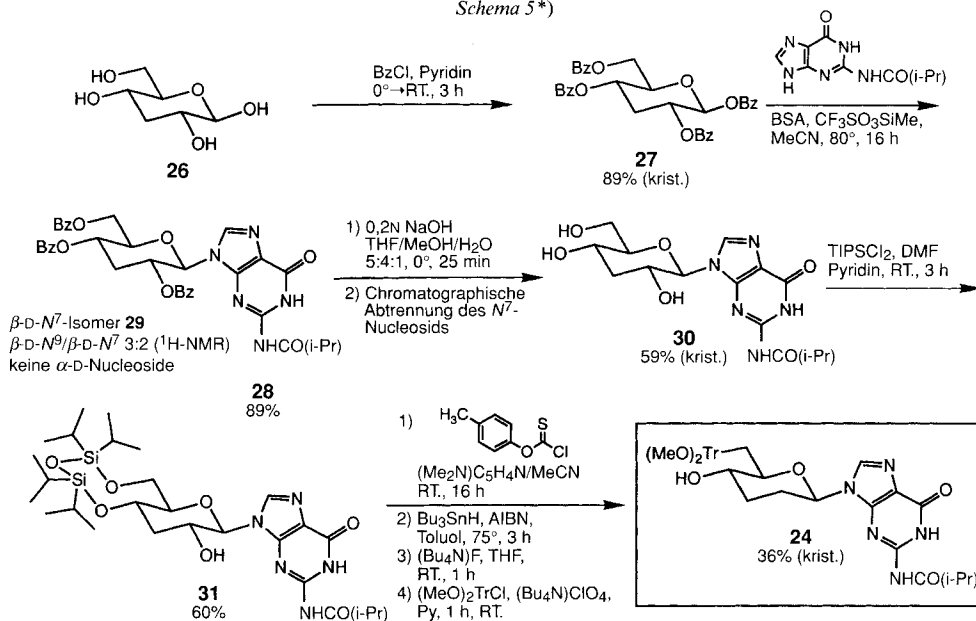
*) UV Data and selected ^1H - and ^{13}C -NMR resonances of N^7 - and N^9 -substituted guanine derivatives.

Trotz komplexer Reaktionsgemische und schwieriger Trennprobleme auf dem beschriebenen Syntheseweg stellten wir auf diese Weise das Homo-deoxyguanosin-Derivat **24** im g-Maßstab her. Parallel zu diesen Arbeiten entwickelten wir indessen einen alternativen Weg zu **24**, der ausgehend von 3-Deoxy-D-glucopyranose ausschliesslich zu N^7 - β -D/ N^9 - β -D-Nucleosid-Gemischen führte. Aus den Erfahrungen vorangegangener Experimente wussten wir, dass sich solche Gemische chromatographisch trennen lassen. Diese alternative Synthese ist zwar präparativ der vorangehend beschriebenen zumindest ebenbürtig, sie wurde aber aus synthesesstrategischen Gründen schliesslich nicht zur Routine-Herstellung von **24** verwendet. *Schema 5* und die nachstehenden Erläuterungen orientieren über den Verlauf der Synthese; die experimentelle Beschreibung findet sich in [4b].

Benzoylierung der bekannten 3-Deoxy- β -D-glucopyranose (**26**) [27] mit Benzoyl-chlorid in Pyridin führte in 89% Ausbeute zum kristallinen 1,2,4,6-Tetra-*O*-benzoyl-Derivat **27**. Unter analogen Bedingungen, welche zum Gemisch **16/17/18/19** der vier Nucleoside führten (s. oben), entstand hier nur noch das binäre Gemisch der N^9 - und N^7 -(2',4',6'-Tri-*O*-benzoyl-3'-deoxy- β -D-glucopyranosyl)guanine (**28/29**) im Verhältnis von 3:2 in insgesamt 89% Ausbeute. Wie erwartet, konnte im Reaktionsgemisch ^1H -NMR-spektroskopisch kein α -D-Nucleosid nachgewiesen werden. Die Ursache dieser Art von Selektivität ist wohl bekannt (Nachbargruppenbeteiligung der 2'-Acyl-Funktion am Substitutionsprozess) [21h] [28]. Nach selektiver Entfernung der OH-Schutzgruppen wurde das N^7/N^9 -Nucleosidgemisch chromatographisch getrennt, wobei reines N^9 -(3'-Deoxy- β -D-glucopyranosyl)guanin (**30**) in 59% Ausbeute anfiel. Die von Markiewicz [29] eingeführte (Tetraisopropylidisiloxan-1,3-diyl)-Schutzgruppe (TIPS) führte in diesem Fall selektiv zum 4',6'-blockierten Nucleosid **31**, welches nun nach reduktiver Entfernung der 2'-OH-Funktion nach Barton [30], anschliessender Entfernung der Disilyl-Gruppierung und nachfolgender Tritylierung zum Homo-deoxyguanosin-Derivat (**24**) führte, dessen analytische Daten sich mit denen von früher hergestelltem **24** (*Schema 4*) als identisch erwiesen.

3. 7-Deaza-9-(2',3'-dideoxy- β -D-glucopyranosyl)purin (= 7-Deaza-homo-deoxyadenosin). – Das im Zuge der Untersuchung der Paarungseigenschaften von Oligomeren des Homo-deoxyadenosins **4** überraschend beobachtete Phänomen der Adenin-Adenin-Selbstpaarung (vgl. Teil III [10]) veranlasste uns, entsprechende Oligonucleotide des 7-Deaza-homo-deoxyadenosins herzustellen. Die Paarungseigenschaften solcherart konstitutionell modifizierter Oligonucleotide geben durch den Vergleich mit entsprechenden Eigenschaften unmodifizierter Oligomere Auskunft über den vom Adenin-Kern in Homo-DNS-Oligonucleotiden jeweils getätigten Paarungskonstitutionstyp.

Schema 5*)

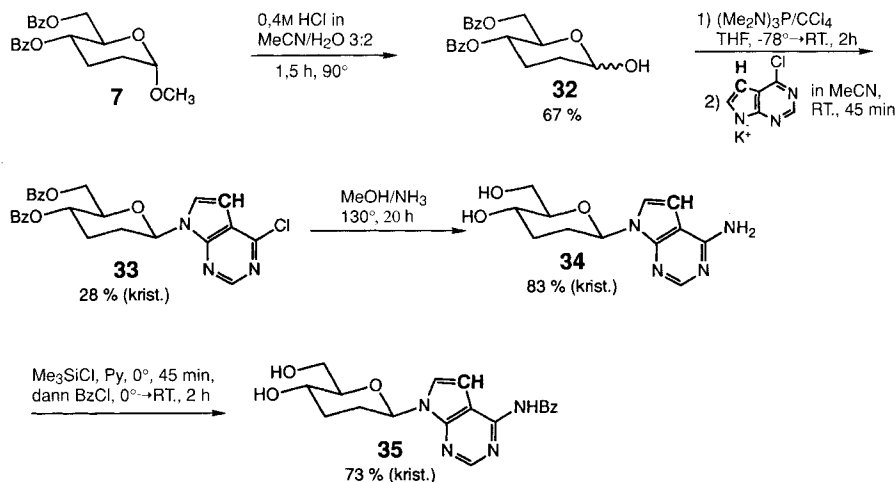


*) Starting from 3-deoxy- β -D-glucopyranose (**26**), an alternative (diastereoselective) synthesis of the guanine derivative **24** was developed. Under standard conditions, the nucleosidation of **27** yielded exclusively the β -D-nucleosides **28** (N^9 -isomer) and **29** (N^7 -isomer) as a 3:2 mixture (neighboring-group participation). Hydrolysis of the ester functions, followed by chromatography, gave the pure N^9 - β -D-nucleoside **30**. Protection of the 4'- and 6'-OH groups ($\rightarrow$ **31**), followed by reductive deoxygenation of the 2'-OH group, deprotection, and tritylation gave **24**. Since this alternative synthesis, experimental details of which appeared in [4b], did not offer a gain in yield, the route outlined in Schemes 3 and 4 was used for preparations of **24** on the g scale.

Unsere Synthese des bisher unbekannten 7-Deaza-homo-deoxyadenosins **34** (s. Schema 6) erfolgte in Anlehnung an Verfahren zur Herstellung von 7-Deaza-2'-deoxyadenosin (2'-Deoxytubercidin), in welchem man die Nucleosidierung durch Substitution eines geschützten 2-Deoxyribofuranosyl-chlorids mit dem Anion des 6-Chloro-7-deazapurins durchführt [32]. Die Synthese der Purin-Base datiert aus dem Jahre 1960 [33]. In anfänglichen Experimenten hatten wir versucht, analog wie bei den im Schema 3 beschriebenen Nucleosidierungen vorzugehen. Wir konnten jedoch in keinem dieser Experimente die Bildung des Nucleosids **33** nachweisen. Diese Beobachtung deckt sich mit Erfahrungen aus der Synthese von Furanose-Nucleosiden mit Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen als Base [34].

Milde, säure-katalysierte Hydrolyse des Methyl-pyranosids **7** führte in 67% Ausbeute zur 4,6-Di-*O*-benzoyl-2,3-dideoxyglucopyranose **32** ($^1\text{H-NMR}$: β -D/ α -D 2:3). In Analogie zu einer in der 2'-Deoxyribofuranose-Reihe erfolgreich angewandten Methode [35] wurde davon ausgehend durch Reaktion mit Tris(dimethylamino)phosphin und CCl_4 in THF bei -78° die entsprechende Halogenose hergestellt, welche nach Entfernung des Lösungsmittels bei Raumtemperatur ohne weitere Reinigung mit dem Kalium-Salz von 6-Chloro-7-deazapurin in MeCN umgesetzt wurde. Dabei erhielt man nach chromatographischer Reinigung ein Gemisch von **33** und dem entsprechenden α -D-anomeren

Schema 6*)



- *) The problem of assigning the constitution of the adenine-adenine pairing observed in homo-DNA oligonucleotides (see Part III of this series) prompted the synthesis of the 7-deaza-homo-deoxyadenosine derivative **35** for structural studies. Since the nucleosidation of **7** with 6-chloro-7-deazapurine using standard conditions [21i] failed, **33** was prepared by *in situ* conversion of **32** to the corresponding halogenose mixture, followed by substitution with the anion of 6-chloro-7-deazapurine to give a 2:1 mixture of the anomeric nucleosides, from which the β -D-anomer **33** was obtained in pure form by crystallization (assignment of β -D-configuration by $^1\text{H-NMR}$ NOE).

Nucleosid im Verhältnis von 2:1 in 52% Ausbeute¹⁵⁾, woraus das β -D-Nucleosid **33** durch selektive Kristallisation in reiner Form erhalten wurde (28%). Die β -D-Konfiguration am Anomerie-Zentrum von **33** wurde durch Vergleich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit demjenigen des Homo-deoxyadenosin-Derivates **14** (nahe Entsprechung der Kopplungskonstanten der Zucker-Ringprotonen) sowie durch NOE-Korrelation zwischen dem Proton am anomeren Zentrum und H-C(5') abgeleitet (vgl. *Exper. Teil*). Behandlung von **33** mit NH_3/MeOH im Autoklaven bei 130° führte anschliessend in guter Ausbeute zum kristallinen 7-Deaza-homo-deoxyadenosin **34**. Die Überführung in das *N*-Benzoyl-Derivat **35** erfolgte in Anlehnung an bekannte Methoden [25] (Silylierung der freien OH-Gruppen des Zucker-Rests, Benzoylierung der NH_2 -Funktion der Base, gefolgt von wässriger Aufarbeitung).

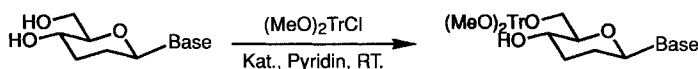
¹⁵⁾ In der Reihe der 2'-Deoxyribofuranose-Nucleoside läuft die Nucleosidierung diastereoselektiv unter Inversion am Anomerie-Zentrum ab [32]. In Vorversuchen setzten wir deshalb einheitliches (durch Kristallisation gereinigtes) 4,6-Di-O-benzoyl-2,3-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-chlorid [36] mit dem Kalium-Salz des 6-Chloro-7-deazapurins in MeCN um und wiesen mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nach, dass die entstandene Nucleosid-Fraktion neben **33** nur Spuren des entsprechenden α -D-Nucleosids enthielt [5]. Demnach scheint auch hier die Nucleosidierung als S_N2 -Prozess abzulaufen. Das beobachtete Epimerengemisch dürfte somit ein Mass für das Anomerenverhältnis des *in situ* generierten Pyranosyl-chlorid-Gemisches sein. Da in unseren Händen die Isolierung des kristallinen 4,6-Di-O-benzoyl-2,3-dideoxy- α -D-glucopyranosyl-chlorids jeweils mit grossen Verlusten behaftet war [36], verwendeten wir für die präparative Herstellung von **33**, trotz des entstehenden Diastereoisomerengemisches, die beschriebene Eintopf-Variante.

4. Oligo-homo-deoxyribonucleotide. – In der Anfangsphase unserer Arbeiten zur Herstellung von Oligomeren des Homo-DNS-Typs war es unsicher, ob sich die von *Letsinger* und Mitarbeitern [37] eingeführte und von *Caruthers* und Mitarbeitern [38] perfektionierte und automatisierte Phosphit-Triester-Methodik auch auf die Homo-DNS-Reihe übertragen lassen würde. Unsere Erfahrungen zeigten jedoch, dass diese Methoden uneingeschränkt und auch im Maschinenbetrieb zur Synthese von Oligo-homo-deoxyribonucleotiden verwendet werden können. Im folgenden beschreiben wir der Reihe nach die Herstellung der entsprechenden Phosphoramidit-Bausteine, die Bereitung der festphasen-gebundenen Nucleoside sowie die Synthese und Charakterisierung der Homo-DNS-Oligonucleotide. Die Wahl der zur Herstellung gelangten Basensequenzen war dabei zu einem wesentlichen Teil durch die konstitutionellen Fragestellungen zum Paarungsmodus diktiert, wie sie sich sukzessive aus der fortschreitenden experimentellen Prüfung der Paarungseigenschaften hergestellter Oligonucleotide ergaben und wie sie gesamthaft in Teil III dieser Reihe [10] dargelegt sind.

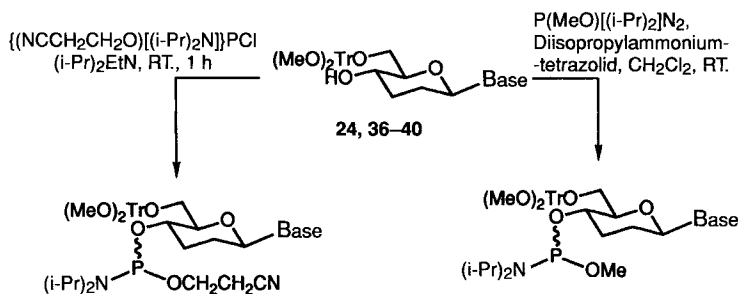
4.1. *Herstellung der Homo-deoxyribonucleosid-phosphoramidite.* Die dimethoxytritylierten Vorläufer **36–40** der Phosphoramidite **41–47** und **49** (*Schema 7*) wurden in Anlehnung an bekannte Synthese-Protokolle [25] hergestellt. Umsetzung von Homo-thymin **2**, Homo-uridin **1** und des *N*⁶-Benzoyl-Derivats **35** des 7-Deaza-homo-deoxyadenosins mit Chloro(4,4'-dimethoxytriphenyl)methan ((MeO)₂TrCl) in Pyridin unter Zusatz von 4-(Dimethylamino)pyridin ((Me₂N)C₅H₄N) als Katalysator (im Fall der Pyrimidin-Nucleoside) und einer tertiären Amin-Base führte in hoher Ausbeute zu den selektiv an der primären OH-Gruppe alkylierten Dimethoxytrityl-Derivaten **36**, **37** und **40**. Unter analogen Bedingungen liessen sich hingegen die Benzoylcytosin- und Benzoyladenin-Derivate **20** und **21** nur in bescheidenen Ausbeuten zu den entsprechenden Trityl-Derivaten **39** und **38** umsetzen. Verwendete man jedoch den von *Beaucage* und Mitarbeitern [39] zur Tritylierung von festphasen-gebundenen Oligodeoxyribonucleotiden eingesetzten Katalysator Tetrabutylammonium-perchlorat ((Bu₄N)ClO₄), so erhielt man **38** und **39** reproduzierbar in 85–90% Ausbeute. Die Synthese des Dimethoxytrityl-Derivats **24** des *N*²-Isobutyryl-homo-deoxyguanosins erfolgte analog und wurde bereits weiter oben erörtert (*Schema 4*).

In Anlehnung an die von *Caruthers* und Mitarbeitern eingeführten klassischen Methyl-*N,N*-diisopropylphosphoramidit-Bausteine der vier natürlichen Deoxyribonucleoside [38c] hatten wir ursprünglich die entsprechenden Derivate **41–43** der Homo-deoxyribonucleoside der Basen Thymin, Uracil und Adenin hergestellt (*Schema 7*). In allen drei Fällen wurden zu diesem Zweck die entsprechenden Dimethoxytrityl-Vorläufer **36–38** analog zu einem Verfahren von *Barone et al.* [40] mit Bis(diisopropylamino)(methoxy)phosphin in CH₂Cl₂ zur Reaktion gebracht und die resultierenden Nucleosid-phosphoramidite **41–43** nach Aufarbeitung in 75–80% Ausbeute als (1:1)-Diastereoisomerengemische (¹H-NMR, Epimerie am P-Zentrum) isoliert. Später gingen wir, in Anlehnung an neuere Entwicklungen in der DNS-Synthese [41], dazu über, die (2-Cyanoethyl)phosphoramidit-Bausteine **44–49** (*Schema 7*) zu verwenden; diese lassen ein vereinfachtes Entschützungsverfahren nach dem Kettenaufbau zu. Die an der primären OH-Gruppe geschützten Vorläufer **24** und **36–40** wurden mit Chloro(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphin unter Zusatz von *Hünig*-Base ((i-Pr)₂EtN) umgesetzt und die resultierenden Phosphoramidite **44–49** nach wässriger Aufarbeitung, 'flash'-Chromatographie an Kieselgel (wo nötig) und anschliessendem mehrmaligem Ausfällen aus Hexan

Schema 7*)



Edukt	Base	Katalysator		Ausbeute	Produkt
2	Thy	(Me ₂ N)C ₅ H ₄ N/Et ₃ N	4,5 h	92%	36
1	Ura	(Me ₂ N)C ₅ H ₄ N/Et ₃ N	3 h	87%	37
21	Bz ⁶ Ade	(Bu ₄ N)ClO ₄	80 min	89%	38
20	Bz ⁴ Cyt	(Bu ₄ N)ClO ₄	1 h	88%	39
35	Bz ⁶ c ⁷ Ade	(i-Pr) ₂ EtN	1 h	77%	40



Base	Lsm.	Ausbeute
44	Thy	THF 80%
45	Ura	CH ₂ Cl ₂ 91%
46	Bz ⁴ Cyt	THF 88%
47	Bz ⁶ Ade	THF 73%
48	(i-PrCO) ² Gua	THF 69%
49	Bz ⁶ c ⁷ Ade	THF 59%

Base		Ausbeute
41	Thy 1 h	76%
42	Ura 1 h	80%
43	Bz ⁶ Ade 3 h	75%

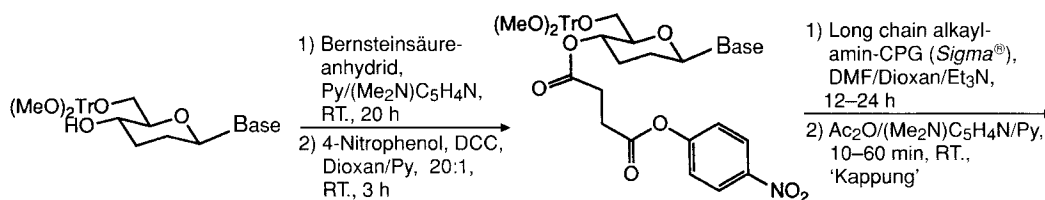
*) Preparation of phosphoramidite intermediates according to standard methods [25] [37–41].

in Ausbeuten von 70–90% als *ca.* (1:1)-Diastereoisomerengemische (¹H- und ³¹P-NMR) isoliert. Die Verbindungen **44–49** erwiesen sich als haltbar und konnten als Pulver oder als getrockneter Schaum bei –18° über mehrere Monate aufbewahrt werden.

4.2. Festphasen-gebundene Nucleoside. In anfänglichen Experimenten zur manuellen Festphase-Synthese haben wir gemäss publizierten Protokollen [25] mit Aminoalkyl-Gruppen versehenes Kieselgel des Typs *Fractosil 500* (Merck AG) als Trägermaterial verwendet. Infolge seines Quellverhaltens bei Behandlung mit wässrigen Lösungen traten jedoch oft Filtrierprobleme nach dem Oxidationsschritt auf. In der Folge verwendeten wir mit besserem Erfolg das in der Maschinensynthese übliche, mit Alkylamino-Gruppen versehene 'controlled pore glass' (CPG), einem synthetischen, relativ quellresistenten Kieselgel. Die Beladung des Trägers (Schema 8) erfolgte jeweils durch Reaktion der aktivierten Ester **50–54** mit einer Suspension von 'long-chain alkylamin-CPG'

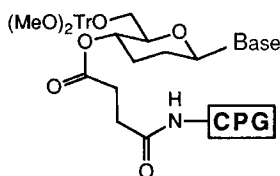
(Sigma®) in DMF/Dioxan/Et₃N während 12–24 h bei Raumtemperatur, wobei anschliessend verbliebene, freie Amino-Gruppen des Trägers mit Ac₂O in die entsprechenden Amid-Funktionen umgewandelt wurden (Kappung der freien Amino-Gruppen). Der Beladungsgrad des Trägers wurde durch photometrische Bestimmung der Konzentration des Dimethoxytrityl-Kations ermittelt, welches aus einem definierten Aliquot des Trägermaterials säure-katalytisch freigesetzt wurde [25]. Auf diese Weise ermittelte man für alle fünf Homo-deoxyribonucleoside mittlere Beladungsdichten von 30–40 µmol/g Träger (Schema 8).

Schema 8*)



24 Base = (i-PrCO)²Gua
 36 Base = Thy
 37 Base = Ura
 38 Base = Bz⁶Ade
 39 Base = Bz⁴Cyt

50 Base = (i-PrCO)²Gua
 51 Base = Thy
 52 Base = Ura
 53 Base = Bz⁶Ade
 54 Base = Bz⁴Cyt



Mittlere Beladungsdichten
 (µmol/g Träger)

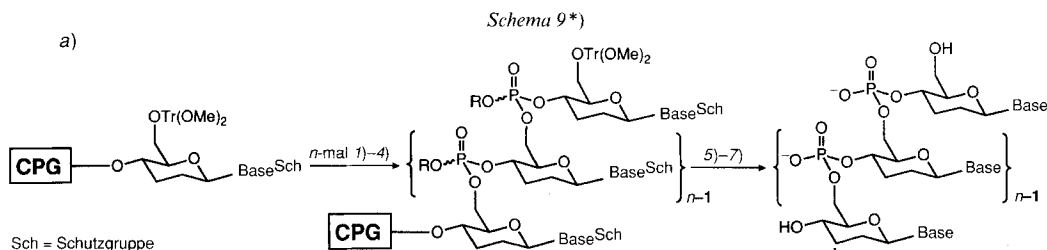
Base = Ura	30–40
Base = Thy	30–40
Base = Bz ⁶ Ade	25–35
Base = Bz ⁴ Cyt	25–40
Base = (i-PrCO) ² Gua	35–45

CPG = 'controlled pore glass'

*) Preparation of polymer-bound protected homo-deoxyribonucleosides. Loading capacities between 30 to 45 µmol/g were obtained, as measured by photometric trityl assay.

Die aktivierten Ester **50–54** wurden aus den entsprechenden Dimethoxytrityl-Derivaten **24** und **36–39** durch Reaktion mit Bernsteinsäure-anhydrid und anschliessender Veresterung der verbleibenden Carbonsäure-Funktion mit 4-Nitrophenol in Gegenwart von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in guten Ausbeuten erhalten.

4.3. *Oligo-homo-deoxyribonucleotide: Herstellung und Reinigung.* Bisher haben wir *ca.* 100 verschiedene Oligonucleotide mit Längen von 2–12 Nucleotid-Einheiten hergestellt; diejenigen davon, die in Teil III dieser Reihe [10] in die Erörterung einbezogen sind, finden sich in *Schema 9*, das auch über die Bedingungen ihrer Herstellung orientiert.



Manuelle Festphase-Synthese
(10–60 μ mol)

Automatisierte Festphase-Synthese
($\leq 1 \mu$ mol)

Kettenaufbau	1) 2% Dichloroessigsäure in CH_2Cl_2 , ≤ 2 min; spülen.	1) 3% Trichloroessigsäure in CH_2Cl_2 , ≤ 1 min; spülen.
	2) 5–8 Equiv. Phosphoramidit, 20–32 Equiv. Tetrazol in MeCN, 1 h; spülen.	2) 0,1M Phosphoramidit (10 Equiv.), 0,5M Tetrazol (20 Equiv.) in MeCN, 6 min; spülen.
Freisetzung und Entschützung	3) 5,4% $(\text{Me}_2\text{N})\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ in THF/2,6-Dimethylpyridin/ Ac_2O 10:1:1, 5 min; spülen.	3) 3% 1-Methylimidazol in THF/2,6-Dimethylpyridin/ Ac_2O 18:1:1, 15 s; spülen.
	4) 0,1M I_2 in THF/2,6-Dimethylpyridin/ H_2O 2:1:2, 1 min; spülen.	4) 0,1M I_2 in THF/Pyridin/ H_2O 4:1:0,1, 1 min; spülen.
	5) Thiophenol/Dioxan/ Et_3N 1:2:2, 1 h; spülen (nur bei Verwendung von Methylphosphoramiditen).	5) 3% Trichloroessigsäure in CH_2Cl_2 , 1 min; spülen.
	6) 2% Dichloroessigsäure in CH_2Cl_2 , ≤ 2 min; spülen.	6) Konz. NH_3 -Lsg., 15–20 h, 55°.
	7) Konz. NH_3 -Lsg., 15–20 h, 55°.	

b)

Homogene Sequenzen	Alternierende Sequenzen	Heterogene Sequenzen
$\text{ddGlc}(\text{A}_n)$ $n = 2-6, 7-12$	$\text{ddGlc}((\text{A-U})_3)$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-A-A-A-T-T-T-T})$
$\text{ddGlc}(\text{A}_6)$	$\text{ddGlc}((\text{A-U})_n)$ $n = 4-6$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-A-A-A-T-T-T-T-A})$
$\text{ddGlc}(\text{T}_n)$ $n = 2, 6, 8, 10, 12$	$\text{ddGlc}((\text{A-T})_n)$ $n = 1, 3-6$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-A-A-A-T-T-T-A-T})$
$\text{ddGlc}(\text{U}_6)$	$\text{ddGlc}((\text{C-A})_n)$ $n = 3-6$	$\text{ddGlc}(\text{A-T-T-T-T-A-T-A-A})$
$\text{ddGlc}(\text{G}_6)$	$\text{ddGlc}((\text{A-C})_n)$ $n = 3-6$	$\text{ddGlc}(\text{T-A-A-A-T-A-T-T-T})$
$\text{ddGlc}(\text{c}^7\text{A}_5\text{-A})$	$\text{ddGlc}((\text{G-C})_3)$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-T-A-T-T-T-A})$
$\text{ddGlc}((\text{c}^7\text{A-A})_3)$	$\text{ddGlc}((\text{C-G})_3)$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-C-T-A-C-T-T})$
	$\text{ddGlc}((\text{A-G})_3)$	$\text{ddGlc}(\text{T-T-G-A-T-G-G-A})$
	$\text{ddGlc}(\text{A}_4\text{-T}_4)$	$\text{ddGlc}(\text{A-G-T-A-G-T-T-T})$
	$\text{ddGlc}(\text{T}_4\text{-A}_4)$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-C-A-T-A-C-T-T})$
	$\text{ddGlc}(\text{A}_5\text{-T}_5)$	$\text{ddGlc}(\text{T-T-G-T-A-G-T-A-A})$
	$\text{ddGlc}(\text{T}_5\text{-A}_5)$	$\text{ddGlc}(\text{A-G-T-A-T-G-T-T-T})$
	$\text{ddGlc}(\text{A}_5\text{-C}_5)$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-G-A-A-G-G})$
	$\text{ddGlc}(\text{A}_3\text{-G}_3)$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-A-A-C-C-C-A-A})$
	$\text{ddGlc}(\text{G}_3\text{-A}_3)$	$\text{ddGlc}(\text{A-A-C-C-C-A-A-A-A})$
		$\text{ddGlc}(\text{A-A-G-A-G-A-G})$
		$\text{ddGlc}(\text{C-G-A-A-T-T-C-G})$
		$\text{ddGlc}(\text{C-G-C-G-A-A-T-T-C-G-C-G})$

*) a) Overview of conditions used for the synthesis of homo-DNA oligonucleotides. Oligomer batches in the 10–60- μ mol range (for NMR and crystallization experiments) were assembled by manual solid-phase synthesis using cyanoethyl and (in earlier experiments) methyl phosphoramidites as building blocks. Small-scale preparations (1 μ mol; for characterization by UV melting curves, CD, FAB-MS, and gel electrophoresis) were performed with a DNA synthesizer using cyanoethyl phosphoramidites exclusively. Coupling yields were generally higher than 95% per step (measured by trityl assay). After the assembly of an oligonucleotide, the last trityl group was removed before cleavage of the oligomer from the solid support. Deprotection of bases and phosphate groups was effected in the standard manner. Crude oligonucleotides were purified by reversed phase and/or ion-exchange chromatography (see *Exper. Part, Table 3*). Guanine-rich oligomers and longer self-complementary sequences had to be chromatographed under denaturing conditions (pH 12) on an ion-exchange HPLC column. Product fractions were desalted and lyophilized. Oligonucleotide sequences were purified to homogeneity, generally in both the reversed-phase and ion-exchange HPLC systems. Homo-DNA sequences of up to 12 nucleotides in length were obtained in $\geq 95\%$ purity ($^1\text{H-NMR}$).

b) Homo-DNA sequences so far synthesized.

Oligonucleotide in Mengen von $\geq 10 \mu\text{mol}$ (für NMR-spektroskopische Untersuchungen sowie für Kristallisationsexperimente) führten wir mittels manueller Festphase-Synthese in Anlehnung an bekannte Protokolle [25] unter Verwendung von sowohl Methyl-, als auch (2-Cyanoethyl)-phosphoramiditen durch; Routine-Ansätze (ca. 1 μmol , zu Charakterisierungszwecken mittels UV-Schmelzkurven, CD, FAB-MS und Gel-Elektrophorese) wurden ausschliesslich mit (2-Cyanoethyl)-phosphoramiditen (meist) auf einem 'DNA Synthesizer' (Mod. 380B der Firma *Applied Biosystems Inc.*) ausgeführt. Die Reaktionsbedingungen und Reagenzien im Synthesearomaten entsprachen im wesentlichen den Spezifikationen des Herstellers [42]. Als einziger System-Parameter wurde die Zeit des Kopplungsschrittes von üblicherweise 1 auf 6 min verändert. Der Kettenaufbau-Zyklus (*Schema 9a*) bestand aus den vier konventionellen Schritten (Freisetzung der 6'-OH-Gruppe des festphasen-gebundenen Nucleosids, Kopplungsschritt, Kappungsschritt und Oxidationsschritt), wobei jeder Schritt jeweils von zugehörigen Waschvorgängen begleitet war. Die Kopplungsausbeuten wurden anhand des photometrischen Dimethoxytrityl-Kation-Tests ermittelt und waren sowohl für die manuellen, als auch für die Maschinensynthesen generell höher als 95%. Nach vollendetem Kettenaufbau wurde der Entschützungsprozess jeweils durch die Abspaltung der 6'-terminalen Dimethoxytrityl-Gruppe eingeleitet. Nachfolgendes Löslösen vom Trägermaterial sowie Entfernen der Basen- und Phosphat-Schutzgruppen mit konz. NH_3 -Lösung bei 55° während 15–20 h lieferte die Oligo-homo-deoxyribonucleotide als Rohprodukte, welche nun mittels HPLC gereinigt wurden.

Generell erfolgte die HPLC-Reinigung solcher Oligomere an Umkehrphase('reversed-phase')-Säulen (*Aquapore Rp 300, Brownlee Labs*) unter Anwendung eines linearen Gradienten von MeCN in 0,1M wässrigem $(\text{Et}_3\text{NH})\text{OAc}$, pH 7,0, und/oder an DEAE-Ionenaustauscher(IA)-Säulen (*Nucleogen-DEAE 60-7, Macherey-Nagel*) unter Verwendung eines linearen KCl-Gradienten in 20 mM KH_2PO_4 , pH 6,0, in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 4:1. Über die Wahl der im individuellen Falle angewendeten Gradienten orientiert *Tab. 3* (s. *Exper. Teil*). Purin-reiche (vor allem G-reiche), sowie längere selbstkomplementäre Sequenzen (8–12 Nucleotid-Einheiten) bereiteten oft Schwierigkeiten bei der DEAE-IA-HPLC-Reinigung, indem die Chromatogramme breite, schlecht aufgelöste Elutionsbanden zeigten. In solchen Fällen wurden die Sequenzen an einer *Mono-Q-HR-5/5-1A-Säule* (*Pharmacia*) mit einem linearen Gradienten von NaCl in 0,01M wässrigem NaOH (pH ca. 12, 'denaturierende Bedingungen') chromatographiert. Die Produkt-Fractionen wurden jeweils in einem Phosphat-Puffer pH 6–7 aufgefangen. Generell wurden Oligo-homo-DNS-Sequenzen mit Umkehrphase- und/oder IA-HPLC gereinigt, bis in analytischen Tests in beiden Systemen einheitliche Elutionsbanden beobachtet wurden. Nach jeder chromatographischen Operation wurden die Eluate jeweils an *SepPak*®-Kartuschen (*Waters*) entsalzt und anschliessend lyophilisiert. Mit dieser Methodik liessen sich Homo-DNS-Sequenzen mit Kettenlängen von bis zu 12 Nucleotid-Einheiten sowohl analytisch (0,5–1,0 μmol) als auch präparativ (10–100 μmol) in $\geq 95\%$ Reinheit ($^1\text{H-NMR}$) erhalten. In *Fig. 3* ist am Beispiel des Gemisches von Oligomeren des Homo-thymidins der Kettenlänge 2–12 die chromatographische Einzelnucleotid-Auflösung demonstriert. Die Herkunft dieses Gemisches stammt aus einem in der Anfangsphase durchgeführten Synthese-Experiment, das mit Kopplungsausbeuten um (nur) 80% erfolgte. Die Natur der einzelnen Pike wurde jeweils durch Koinjektion mit authentischem Material verifiziert.

Alle hergestellten Oligo-homo-deoxyribonucleotid-Sequenzen erwiesen sich im Laufe der Untersuchung ihrer Paarungseigenschaften unter den angewandten Messbedingungen (wässrige Lösungen, pH 4–9, 0–90°, 0–24 h, vgl. [10]) gemäss HPLC als stabil. Weder intramolekulare Umesterung am 6'- oder 4'-Ende, noch Phosphodiester-Hydrolyse durch das Lösungsmittel oder hydrolytische Spaltung der nucleosidischen Bindung störten den Gang der Untersuchungen. Selbst unter den 'denaturierenden Bedingungen' der HPLC (pH 12) von guanin-reichen Sequenzen waren keine Hydrolyse-Produkte feststellbar.

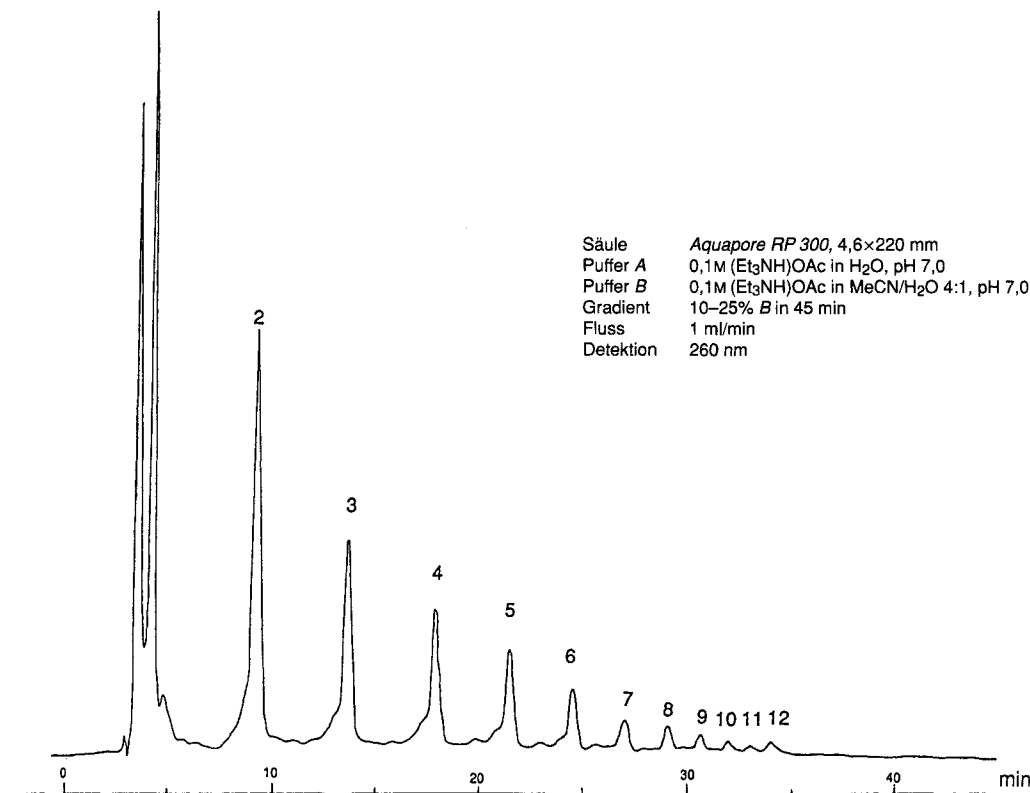


Fig. 3. HPLC eines Synthesegemisches (nur ca. 80% Kopplungsausbeute pro Schritt) von **ddGlc(T)₁₂**. Die Zahlen bedeuten *n* in **ddGlc(T)_n**.*)

*) HPLC Trace of a mixture of oligomers **ddGlc(T)_n** (*n* = 2–12). The sample stems from an early synthesis which proceeded with coupling yields of only ca. 80%. Independent confirmation of the peak assignments was obtained by comparison with authentic materials. The one-nucleotide resolution demonstrates the applicability of the HPLC systems, employed in the purification and characterization of homo-DNA oligonucleotides containing up to 12 nucleotide units.

4.4. *Oligo-homo-deoxyribonucleotide: Charakterisierung.* Die Charakterisierung von Oligonucleotiden erfolgte an einigen ausgewählten, eigens zu diesem Zweck in grösserer Menge (> 50 μmol) hergestellten Sequenzen mittels ¹H-, ³¹P- und (in speziellen Fällen) ¹³C-NMR-Spektroskopie sowie mittels FAB- oder Laser-Desorption-Massenspektroskopie. Wir beschränken uns hier auf die Diskussion der Dimeren **ddGlc(A-A)**, **ddGlc(T-T)** und **ddGlc(A-T)** sowie der ungepaart vorliegenden hexameren Pyrimidin-Nucleotide **ddGlc(T-T-T-T-T-T)** und **ddGlc(C-C-C-C-C-C)**. Die Purin-Oligonucleotide **ddGlc(A-A-A-A-A-A)** und **ddGlc(A-G-A-G-A-G)**, ihrer Selbstpaarungseigenschaften wegen von speziellem Interesse, bildeten Gegenstand von umfassenderen, über den Rahmen der rein konstitutionellen Charakterisierung hinausgehenden, spektroskopischen Analysen und werden deshalb in Teil III dieser Reihe [10] eingehend abgehandelt. In Teil IV [43] folgt dann eine detaillierte Darlegung einer im *Wüthrichschen* Laboratorium (Institut für Molekularbiologie und Biophysik der ETH-Zürich) durchgeführten, mehrdimensionalen

NMR-Strukturanalyse des Duplexes der selbstkomplementären Homo-DNS-Sequenz **ddGlc(A-A-A-A-A-T-T-T-T)**.

Die in Fig. 4 abgebildeten eindimensionalen ^1H -NMR-Spektren von **ddGlc(A-T)**, **ddGlc(T-T)** und **ddGlc(A-A)** sind leicht interpretierbar und bestätigten die Konstitutionszuordnung der drei Dinucleotide. Die ^1H -Resonanzen des Pyranose-Gerüsts lassen sich grob in die drei Bereiche 1,3–2,5 ppm (2 H-C(2'), 2 H-C(3')), 3,6–4,2 ppm (H-C(4'), H-C(5'), 2 H-C(6')); vicinal zum P-Atom liegende Protonen jeweils bei tiefstem Feld) sowie 5,0–6,0 ppm (H-C(1')) gliedern. Die Signale der Base-Protonen finden sich zwischen 7,5 und 8,2 ppm, diejenigen der Thymin-Me-Gruppen um 1,8 ppm. Die Ableitung der Konformation (insbesondere im Bereich der exocyclischen Torsionswinkel β und ε) in Lösung gelang weitgehend unter Einbezug von zusätzlichen NMR-Experimenten, die der Ermittlung der vicinalen Kopplungskonstanten und somit der Abschätzung der Torsionswinkel der am Pyranose-phosphat-Rückgrat beteiligten Kerne dienten und im folgenden im Detail erörtert sind.

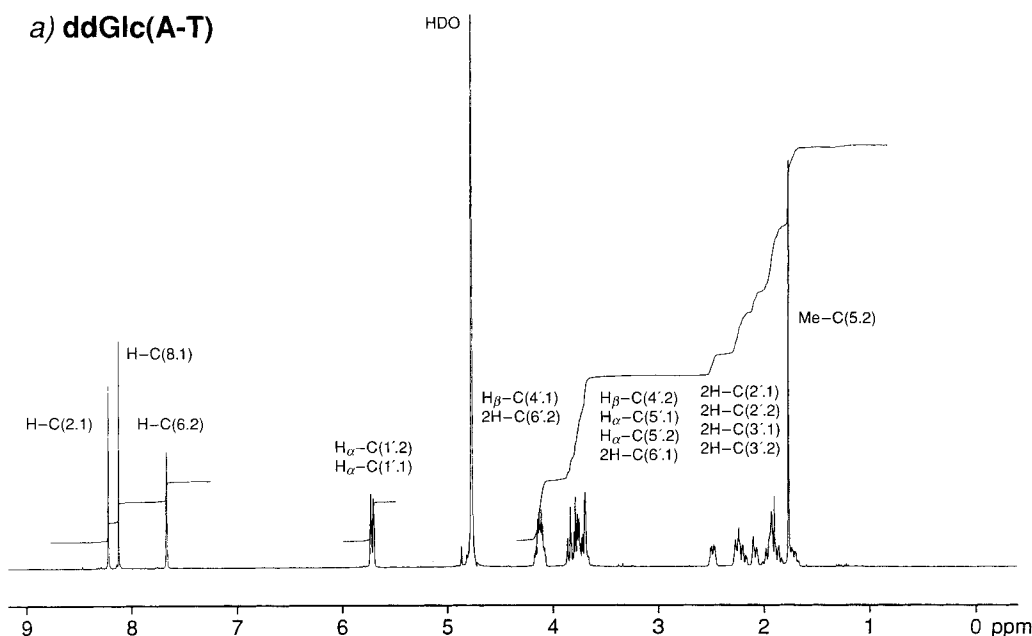
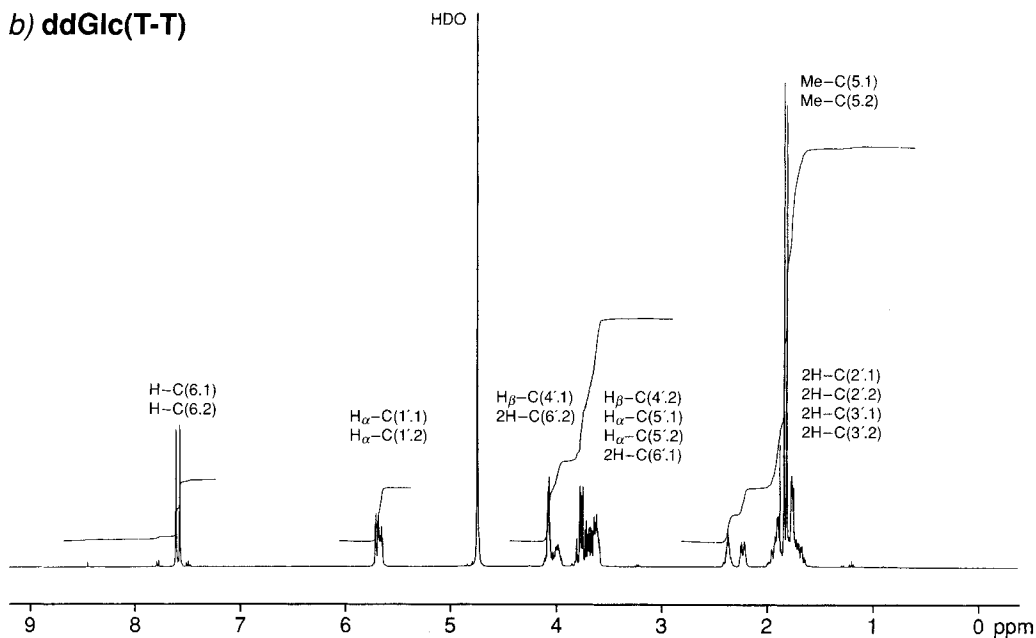
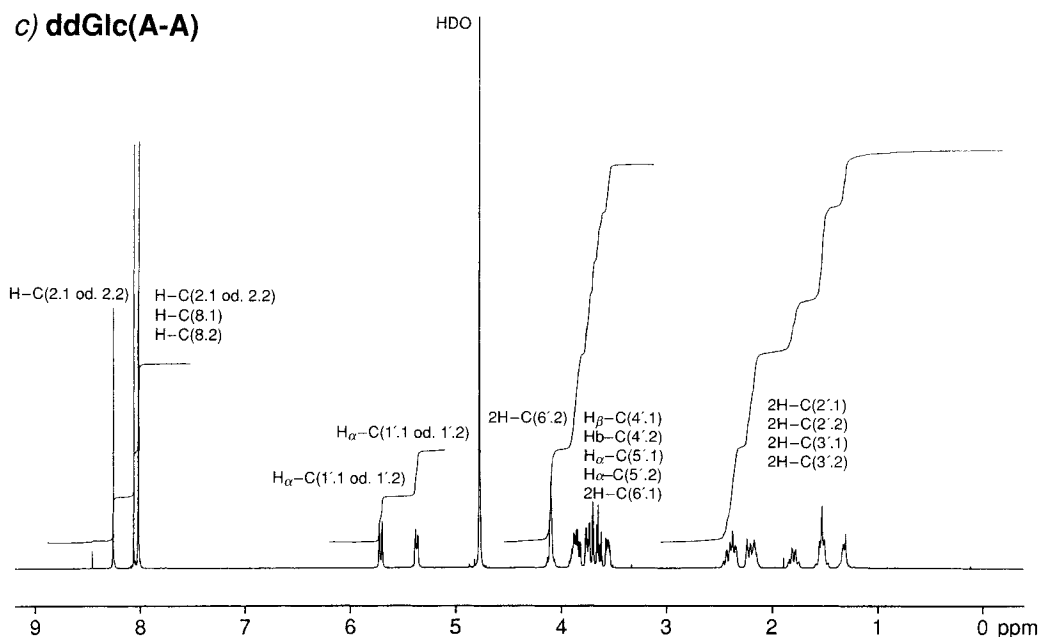


Fig. 4. ^1H -NMR-Spektren (400 MHz) der Dimeren a) **ddGlc(A-T)** (40 mm), b) **ddGlc(T-T)** (35 mm) und c) **ddGlc(A-A)** (30 mm). In D_2O , enthaltend 0,1M NaCl, 0,05M Na_2HPO_4 , 0,1% (w/v) NaN_3 , H_3PO_4 , pH 7,0, 27°.*)

*) ^1H -NMR spectra (400 MHz) of the dimers a) **ddGlc(A-T)** (40 mm), b) **ddGlc(T-T)** (35 mm); c) **ddGlc(A-A)** (30 mm) in D_2O containing 0.1M NaCl, 0.05M Na_2HPO_4 , 0.1% (w/v) NaN_3 , H_3PO_4 , pH 7.0, 27°. The ^1H resonances of the pyranose moiety can be divided roughly into three groups: 1.3–2.5 (2 H-C(2'), 2 H-C(3')), 3.6–4.2 (H-C(4'), H-C(5'), 2 H-C(6')); protons vicinal to the P-atom at lower field, and 5.0–6.0 ppm (H-C(1')). The signals of the base protons fall between 7.5 and 8.2 ppm, those of the thymine Me groups around 1.8 ppm. In the dimer **ddGlc(A-A)** (Fig. 4c), the coupling constants $J(1',2'\alpha)$, $J(1',2'\beta)$, and $J(4',5')$ are in agreement with a pyranose chair conformation in which all substituents are equatorial (δ angles ca. 60°). Analysis of the vicinal coupling constants $J(5',6'\text{pro-R})$ and $J(5',6'\text{pro-S})$ (the assignment of $\text{H}_{\text{pro-R}}\text{-C}(6')$ and $\text{H}_{\text{pro-S}}\text{-C}(6')$ remains open) indicates a value for the torsion angles γ of $60 \pm 30^\circ$.

b) **ddGlc(T-T)**c) **ddGlc(A-A)**

ddGlc(A-A) [2]: Die aus dem eindimensionalen ^1H -NMR-Spektrum (Fig. 4c) ermittelten Kopplungskonstanten $J(4',5')$ (9,3 bzw. 11,0 Hz), $J(1',2'\alpha)$ (2,1 bzw. 1,8 Hz) sowie $J(1',2'\beta)$ (10,5 bzw. 11,0 Hz) legen die Sessel-Konformation des Pyranose-Gerüsts beider Nucleoside mit jeweils equatorialer Anordnung aller Substituenten fest (Torsionswinkel δ ca. 60°). Aus den vicinalen Kopplungskonstanten $J(5',6'pro-R)$ (5,0 bzw. 2,5 Hz) sowie

$J(5',6'pro-S)$ (2,2 bzw. 2,5 Hz) ergeben sich für die Torsionswinkel γ Werte von *ca.* 60° (Zuordnung von $H_{pro-R}-C(6')$ und $H_{pro-S}-C(6')$ offen). Der Betrag des Torsionswinkels ϵ^1 (*ca.* -155°) wurde aus dem ^{31}P -NMR-Spektrum (Fig. 5a) durch selektive Entkopplung bei den Resonanzen von 2 $H-C(6'.2)^8$ (Kopplungskonstante $J(4'\beta.1,P) = 7,5$ Hz) sowie aus der $^{31}P,^{13}C$ -Kopplung ($J(C(5'.1),P) \approx 9$, $J(C(3'.1),P) \approx 0$ Hz) im DEPT- ^{13}C -NMR-Spektrum unter Anwendung der für Oligonucleotide modifizierten Karplus-Beziehung von Altona und Mitarbeitern [44] ermittelt. Der Torsionswinkel β^2 (*ca.* 180°) ergibt sich in analoger Weise aus dem ^{31}P -NMR-Spektrum durch selektive Entkopplung der Resonanz von $H_\beta-C(4'.1)$ ($J(6'pro-RS.2,P) \leq 3,5$ Hz), ferner aus der Linienverbreiterung in halber Höhe des Signals von 2 $H-C(6'.2)$ im 1H -NMR-Spektrum mit und ohne ^{31}P -Breitband-Entkopplung ($J(6'pro-RS.2,P) = 2,5$ Hz) und schliesslich aus der Kopplungskonstanten $J(C(5'.2),P) \approx 9$ Hz, die dem ^{13}C -NMR-Spektrum entnommen werden kann. Die Torsionswinkel ζs^1 und α^2 sind auf diese Weise NMR-spektroskopisch nicht zugänglich. Die Resonanz des P-Atoms im ^{31}P -NMR liegt im Vergleich zu den entsprechenden Resonanzen der Phosphodiester-Gruppierung im inneren Paarungsbereich des Hexamer-Duplexes **ddGlc(A-A-A-A-A-A)** (vgl. [2] [10]) um bis zu 1,1 ppm bei tieferem Feld. Dies deutet auf einen vergleichsweise höheren *gauche/trans-* vs. *gauche/gauche*-Charakter im Bereiche der (P-O)-Bindungen von **ddGlc(A-A)** hin [45]. Die Torsionswinkel der nucleosidischen Bindungen $\chi^{1,2}$ bleiben unbestimmt, da die zu ihrer Bestimmung erforderlichen NOE's zwischen den Base-Protonen $H-C(8)$ und den Zucker-Protonen $H-C(1')$, $H_\alpha-C(2')$ und $H_\beta-C(2')$ nicht beobachtet werden.

a) **ddGlc(A-A)**

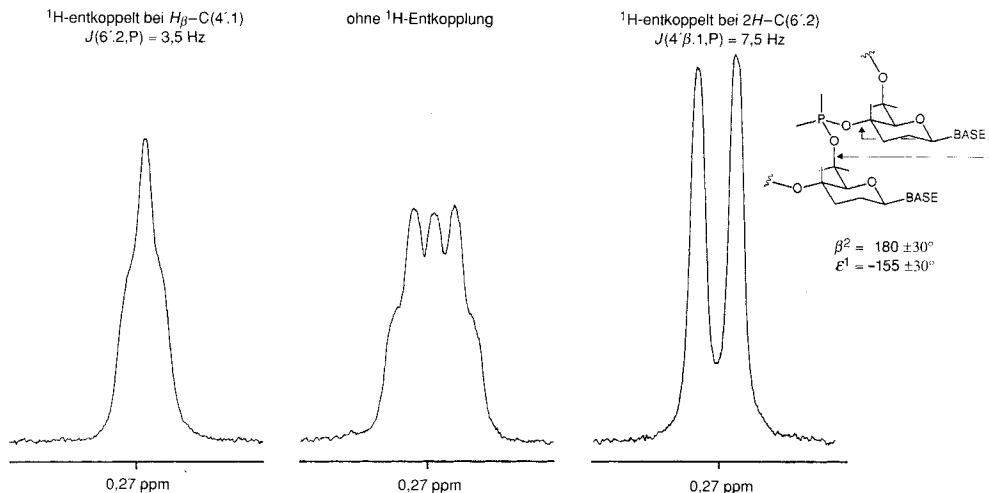
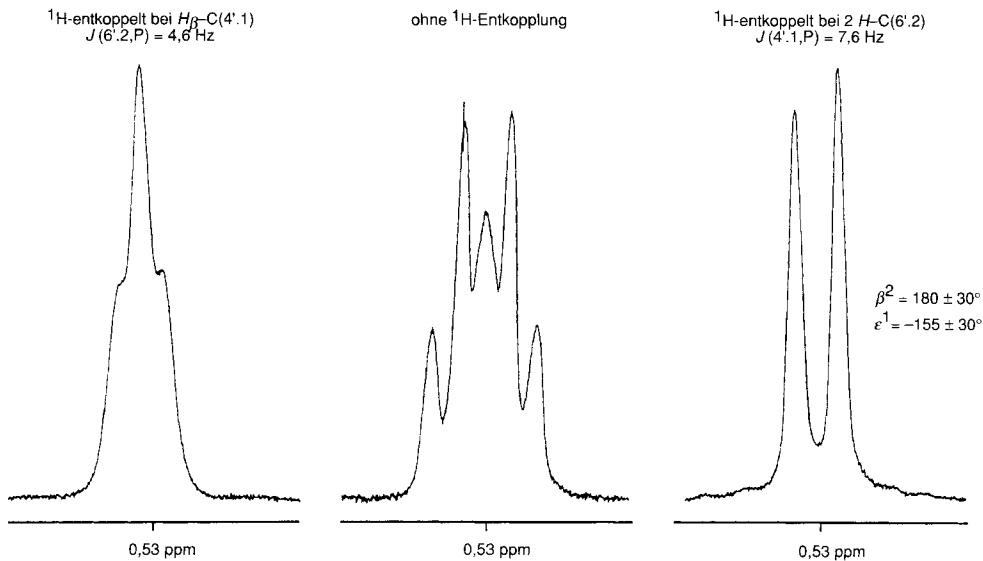
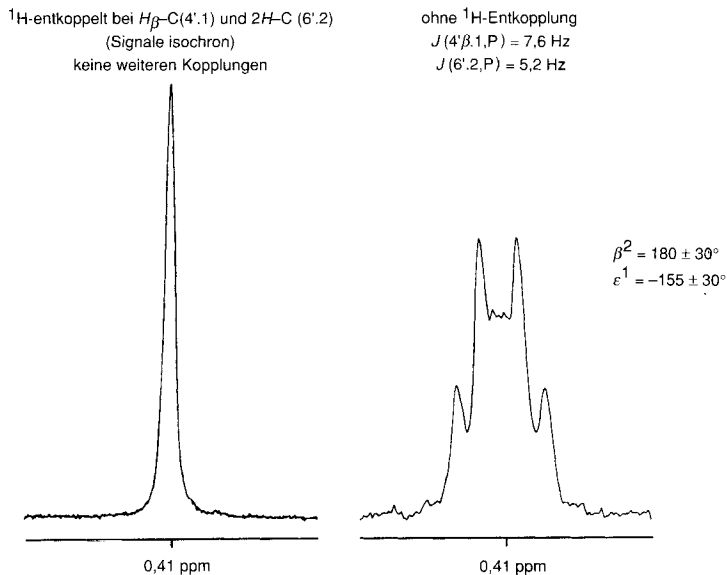


Fig. 5. ^{31}P -NMR-Spektren von a) **ddGlc(A-A)**, b) **ddGlc(T-T)** und c) **ddGlc(A-T)**. Für Konzentrationen und Puffer, vgl. Fig. 4. *)

- *) ^{31}P -NMR spectra of a) **ddGlc(A-A)**, b) **ddGlc(T-T)**, and c) **ddGlc(A-T)** (for concentrations and buffer, see Fig. 4). Selective irradiation at the resonances of $H_\beta-C(4'.1)$ and 2 $H-C(6'.2)$, respectively, allowed the determination of the coupling constants $J(6'pro-RS.2,P)$ and $J(4'\beta.1,P)$ in a) and b). In c), the corresponding coupling constants were derived directly from the ^{31}P -signal because of the degeneracy of the $H_\beta-C(4'.1)$ and 2 $H-C(6'.2)$ resonances. Together with the coupling constants $J(C(5'.1),P)$ and $J(C(3'.1),P)$, which were extracted from the DEPT ^{13}C -NMR spectra of the three dimers (not shown), values for the torsion angles ϵ^1 and β^2 were calculated by using the modified Karplus equation of Altona and coworkers [44]. For all three dinucleotides, a value of $-155 \pm 30^\circ$ for ϵ^1 and $180 \pm 30^\circ$ for β^2 was determined.

b) **ddGlc (T-T)**c) **ddGlc (A-T)**

ddGlc(A-T) und ddGlc(T-T) [3b]: Wir beschränken uns hier auf die Abschätzung der Torsionswinkel β^2 und ϵ^1 nach obigem Muster. Durch selektive Entkopplung von $H\text{-C}(4'.1)$ in **ddGlc(T-T)** (Fig. 5b) vereinfacht sich dessen ³¹P-NMR-Signal zu einem *t* mit $J(6'_{\text{pro-R.2}},P) = J(6'_{\text{pro-S.2}},P) = 4,6 \text{ Hz}$; durch Einstrahlung auf die entarteten Resonanzen von $H_{\text{pro-R}}$ - und $H_{\text{pro-S}}\text{-C}(6'.2)$ *d* mit $J(4'.1,P) = 7,6 \text{ Hz}$. Im Dimeren **ddGlc(A-T)** (Fig. 5c) ist die analoge Ermittlung der Kopplungskonstanten wegen Überlappung der Signale von $H_{\beta}\text{-C}(4'.1)$ und 2 $H\text{-C}(6'.2)$ nicht durchführbar; sie können jedoch direkt aus dem gut aufgelösten ³¹P-NMR-Spektrum erhalten werden ($J(6'_{\text{pro-R.2}},P) = J(6'_{\text{pro-S.2}},P) = 5,2 \text{ Hz}$ und $J(4'.1,P) = 7,6 \text{ Hz}$). Unter Anwendung der entsprechenden

Karplus-Beziehung [44] ergeben sich aus diesen Daten für die Torsionswinkel β^2 und ε^1 Werte von *ca.* 180° bzw. *ca.* –155°. Die analoge Abschätzung der Torsionswinkel *via* die im ^{13}C -NMR beobachtbaren P,C-Kopplungen ($J(\text{C}(5'),\text{P}) = 8,5$ (8,3) und $J(\text{C}(3'),\text{P}) = 0$ Hz in **ddGlc(T-T)** sowie $J(\text{C}(5'),\text{P}) = 8,8$ (8,3) und $J(\text{C}(3'),\text{P}) = 0$ Hz in **ddGlc(A-T)**) ergibt gleiche Werte.

ddGlc(A-A-A) [2]: Dieses Trimer, welches gemäss UV-Schmelzcharakteristik (vgl. [10]) in Lösung ebenfalls ungepaart vorliegt, wurde mittels 2D-NMR-Spektroskopie untersucht. Das ^1H , ^1H -DQF-COSY-Spektrum (Fig. 6) ermöglicht eine lückenlose Zuordnung aller Pyranosid-Signale (vgl. Tab. 5 im *Exper. Teil*). Aufgrund der Grössenordnung der Kopplungskonstanten $J(1',2'\beta)$ (≈ 10 Hz), $J(1',2'\alpha)$ (≈ 2 Hz) sowie $J(5',4')$ (≈ 11 Hz) kann allen drei Pyranose-Einheiten die Sessel-Konformation mit equatorialer Anordnung der Substituenten zugeordnet werden (Torsionswinkel δ *ca.* 60°). Aus der analogen Abschätzung der Kopplungskonstanten der vicinalen Protonen an C(5') und C(6') ($J(5',6'\text{pro-R}) \approx J(5',6'\text{pro-S}) \approx 6$ Hz; Zuordnung von $\text{H}_{\text{pro-R}}\text{-C}(6')$ und $\text{H}_{\text{pro-S}}\text{-C}(6')$ offen) ergibt sich für die Torsionswinkel γ ein Wert von *ca.* 60°. Das NOESY-Spektrum (t_{mix} 120 ms) bestätigt die Sessel-Konformation aller Pyranose-Reste durch die Gegenwart von Kreuzsignalen zwischen $\text{H-C}(1')$ und

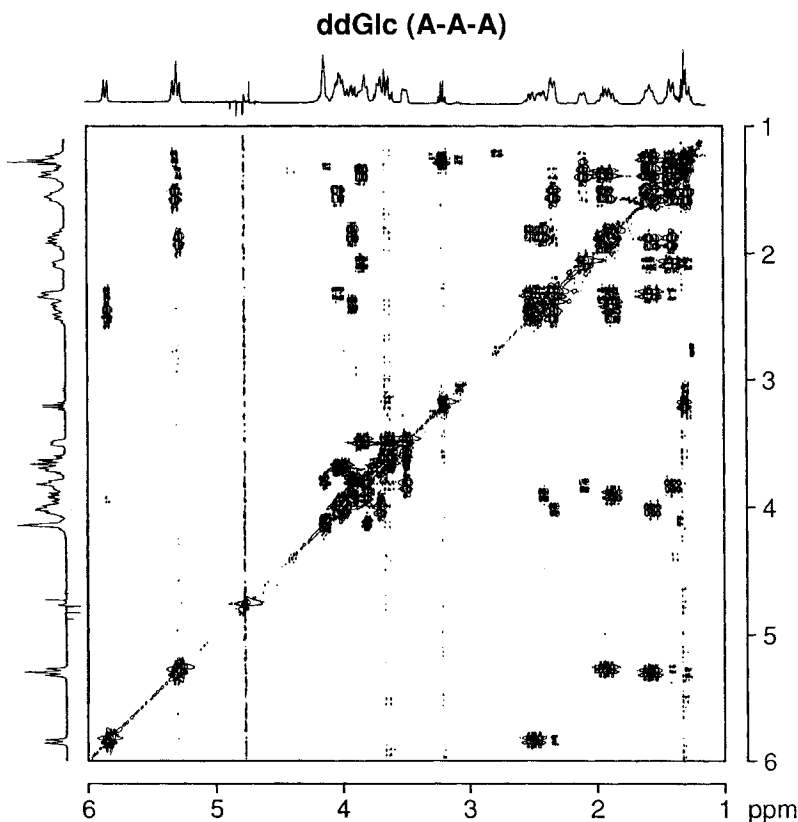


Fig. 6. ^1H , ^1H -DQF-COSY-Spektrum von **ddGlc(A-A-A)**. Bei 400 MHz, 45 mm in D_2O , 0,1M Na_2HPO_4 , H_3PO_4 , pH 7,0, 27°.*)

*) ^1H , ^1H -DQF-COSY of **ddGlc(A-A-A)** (400 MHz, 45 mm in D_2O , 0.1M Na_2HPO_4 , H_3PO_4 , pH 7.0, 27°). All pyranoside resonances and (estimated) coupling constants in the COSY spectrum of this trimer, which according to its UV-melting characteristics occurs single-stranded in solution, are assigned and listed in the *Exper. Part*. The estimated coupling constants $J(1',2'\alpha)$, $J(1',2'\beta)$, and $J(4',5')$ suggest that all pyranose units exist in the chair conformation with the substituents in equatorial position (torsion angles δ *ca.* 60°). Analogous analyses of the vicinal coupling constants between the protons at C(5') and C(6') are in accord with a value of *ca.* 60° for the torsion angles γ .

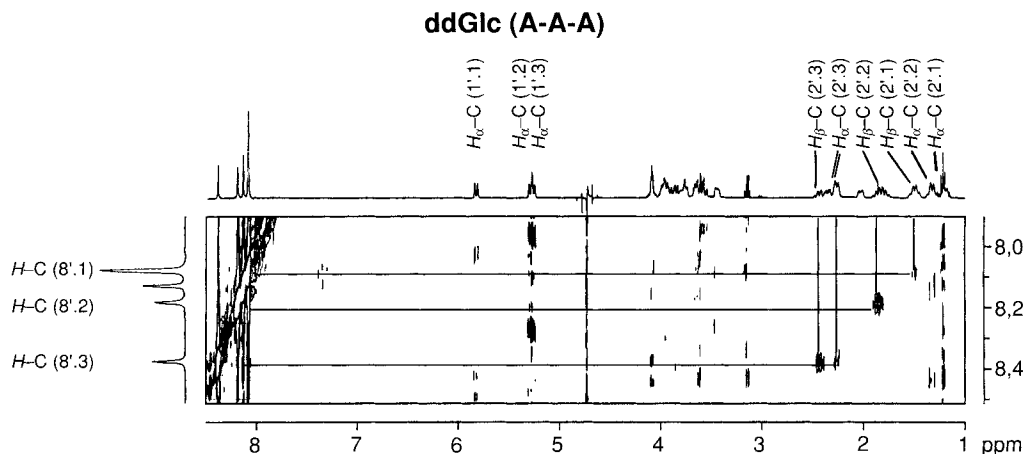


Fig. 7. Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von **ddGlc(A-A-A)**. Bei 400 MHz, t_{mix} 120 ms, 27°; für Konzentration und Puffer, vgl. Fig. 6. *)

*) Section of the NOESY spectrum of **ddGlc(A-A-A)** (400 MHz, t_{mix} 120 ms 27°; for concentrations and buffer, see Fig. 6). Cross-peaks between $H-C(1')$ and $H_C-C(3')$ as well as $H-C(1')$ and $H-C(5')$ in the NOESY spectrum (data not shown) confirm the assignment (Fig. 6) of the chair conformation to the three pyranoside units. The order of intensity of cross-peaks $H-C(8)/H_\beta-C(2') \gg H-C(8)/H_\alpha-C(2') > H-C(8)/H-C(1')$ indicates that the conformation around the nucleosidic bond is of the *anti* type in all three nucleoside units. No cross-peaks between adjacent nucleoside units are observed.

$H_\alpha-C(3')$, sowie $H-C(1')$ und $H-C(5')$. Die Reihenfolge der Intensitäten der Kreuzsignale $H-C(8)/H_\beta-C(2') \gg H-C(8)/H_\alpha-C(2') > H-C(8)/H-C(1')$ (Fig. 7) lässt erkennen, dass die Konformation um die nucleosidische Bindung für alle drei Nucleosid-Einheiten dem *anti*-Typ entspricht. Im NOESY-Spektrum sind keine Kreuzsignale zwischen benachbarten Nucleosid-Einheiten erkennbar.

Die unter sich ähnlichen ^1H -NMR-Spektren der Hexamer-Sequenzen **ddGlc(T-T-T-T-T-T)** (Fig. 8a) und **ddGlc(C-C-C-C-C-C)** (Fig. 8b) lassen sich klar in die Bereiche der Signale der Base-Protonen (6–9 ppm), der Anomer-Protonen (5,6–5,8 ppm), der Protonen an $C(4')$, $C(5')$ und $C(6')$ (3,5–4,5 ppm) sowie 2 $H-C(2')$ und 2 $H-C(3')$ (0,8–2,5 ppm) gliedern; die Resonanzen der Me-Gruppen der Thymin-Reste (5 Signale) in **ddGlc(T-T-T-T-T-T)** finden sich zwischen 1,86 und 1,90 ppm. Die mit der erforderlichen Anzahl Protonen exakt übereinstimmenden Integrale sämtlicher Signal-Bezirke stützen einerseits die Konstitutionszuordnung und bestätigen andererseits die aus den HPLC erwartete Reinheit der Proben. Der Resonanz-Bereich der $H-C(1')$ in den beiden Homo-DNS-Einzelsträngen ist signifikant enger (5,6–5,8 ppm) als bei einem entsprechenden Homo-DNS-Duplex (vgl. (**ddGlc(A₅-T₅)**)-Duplex, Resonanzbereich der $H-C(1')$ ca. 5,0–5,8 ppm, [43]). Dies entspricht einem in der natürlichen DNS bekannten Unterschied zwischen ungepaarten und gepaarten Oligonucleotid-Strängen [46]. In beiden Spektren lässt sich im Signalhaufen zwischen 3,5 und 4,5 ppm mit den insgesamt 24 $H-C(4')$, $H-C(5')$, $H_{\text{pro-R}}-C(6')$ und $H_{\text{pro-S}}-C(6')$ deutlich ein Bereich bei tieferem Feld mit 15 H und ein solcher bei höherem Feld mit 9 H unterscheiden. Ersterer lässt sich nochmals im Verhältnis von 5:10 unterteilen und ist den 15 Zucker-Protonen zuzuordnen, die eine vicinale Lage zu den 5 P-Atomen einnehmen und dadurch zu tieferem Feld verschoben sind.

Die ^1H -entkoppelten ^{31}P -NMR-Spektren der beiden Hexameren (Fig. 9a und 9c) sind ebenfalls beinahe identisch und zeigen im Bereich zwischen +0,5 und –0,5 ppm 4 Signale

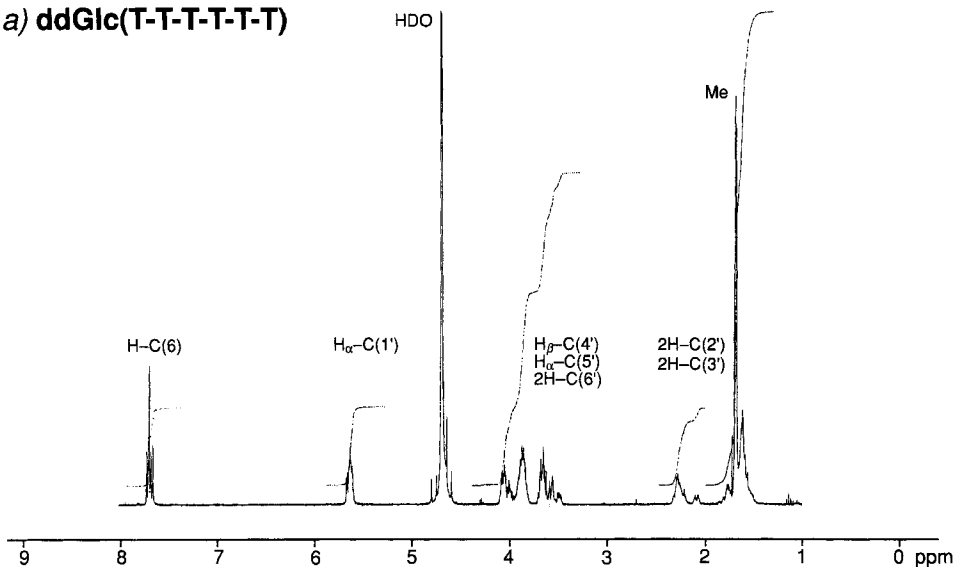
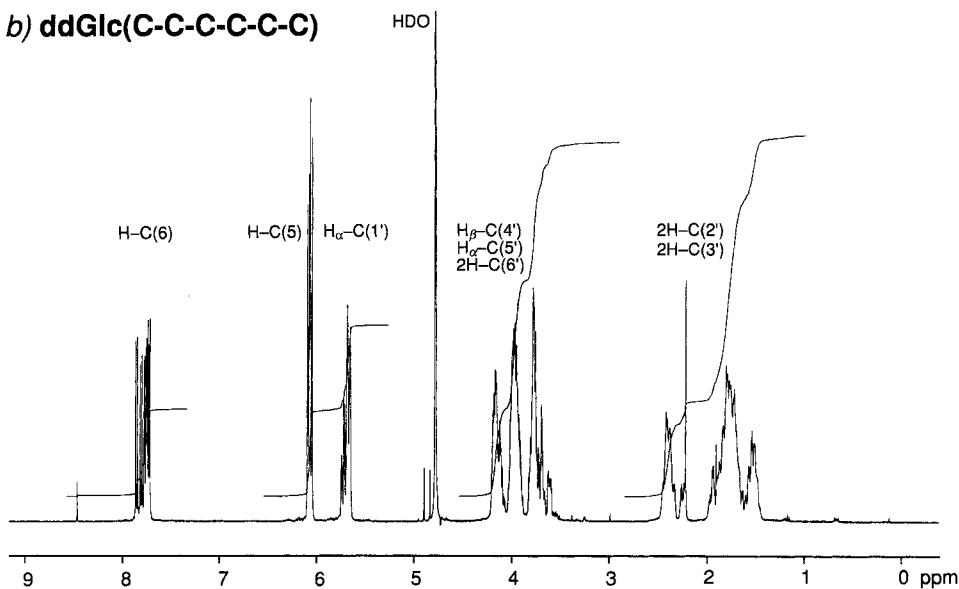
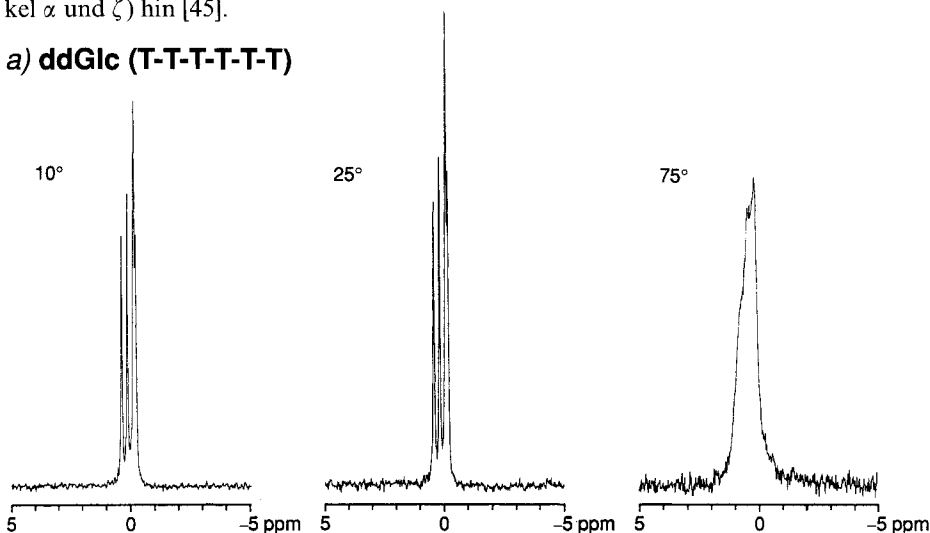
a) **ddGlc(T-T-T-T-T-T)**b) **ddGlc(C-C-C-C-C-C)**

Fig. 8. ¹H-NMR-Spektren (400 MHz) von **ddGlc(T-T-T-T-T-T)** (13 mM in D₂O, 0.1M NaCl, 0.05M Na₂HPO₄, HCl, pH 7.0) und b) **ddGlc(C-C-C-C-C-C)** (25 mM in D₂O, 0.1M Na₂HPO₄, H₃PO₄, pH 7.0) bei 27°.*)

*) ¹H-NMR spectra (400 MHz) of a) **ddGlc(T-T-T-T-T-T)** (13 mM in D₂O, 0.1M NaCl, 0.05M Na₂HPO₄, HCl, pH 7.0) and b) **ddGlc(C-C-C-C-C-C)** (25 mM in D₂O, 0.1M Na₂HPO₄, H₃PO₄, pH 7.0) at 27°. The resonances in the spectra of the two hexamers can be grouped into those of the base protons (6.0–9.0 ppm), the anomeric protons (5.6–5.8 ppm), the protons at C(4'), C(5'), and C(6') (3.5–4.5 ppm), and the protons at C(2') and C(3') (0.8–2.5 ppm). The resonances of the thymine Me groups in **ddGlc(T-T-T-T-T-T)** occur (as only 5 resolvable signals) between 1.86 and 1.90 ppm. The integrals over all sections confirm the constitutional assignment as well as the homogeneity of the HPLC hexamer fraction. The resonance interval of the anomeric protons of the two hexamers (5.6–5.8 ppm) is significantly narrower than that for a homo-DNA duplex (see, e.g., **ddGlc(A₅-T₅)** duplex, resonance interval of H-C(1') ca. 5.0–5.8 ppm [43] [46]).

im Verhältnis 1:1:2:1. Überdies ist das Spektrum von **ddGlc(T-T-T-T-T)** weitgehend identisch mit jenem von **d(T-T-T-T-T)** der natürlichen Reihe (Fig. 9a und 9b); beide sind zudem praktisch temperatur-invariant. Dies weist auf eine Konformationsäquivalenz der beiden Oligonucleotid-Typen im Bereiche der (P–O)-Bindungen (Torsionswinkel α und ζ) hin [45].

a) ddGlc (T-T-T-T-T)



b) d (T-T-T-T-T)

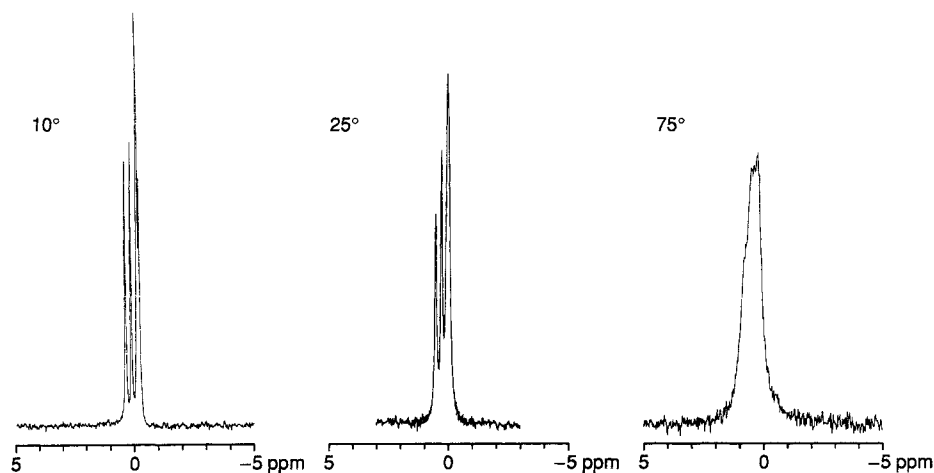
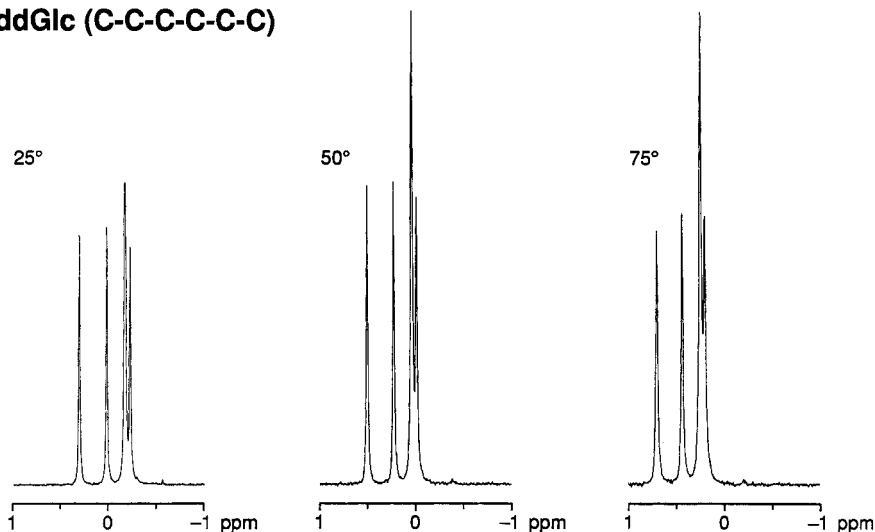


Fig. 9. ^1H -Entkoppelte ^{31}P -NMR-Spektren (121 MHz) der Homo-DNS-Hexameren **ddGlc(T-T-T-T-T)** und **ddGlc(C-C-C-C-C)** (für Konzentrationen und Puffer, vgl. Fig. 8) sowie des Hexamers **d(T-T-T-T-T)** (10 mM D_2O , 0,15M NaCl, 0,01M *Tris*·HCl, pH 7,0) bei drei verschiedenen Temperaturen*)

*) ^1H -Decoupled ^{31}P -NMR spectra (121 MHz) of the homo-DNA hexamers **ddGlc(C-C-C-C-C)** and **ddGlc(T-T-T-T-T)** (for concentrations and buffer, see Fig. 8) and of the natural hexamer **d(T-T-T-T-T)** (10 mM in D_2O , 0.15M NaCl, 0.01M *Tris*·HCl, pH 7.0) at 10, 25, and 75°. The spectra are very similar and show (at 10°) 4 lines in a ratio of 1:1:2:1. In particular, the similarity between the spectra of **ddGlc(T₆)** and **d(T₆)** points toward a conformational similarity around the P–O bond (torsion angles α and ζ) in oligonucleotides of the homo-DNA and DNA type [45].

c) **ddGlc (C-C-C-C-C)**

Die FAB-massenspektroskopische Untersuchung des Hexamers **ddGlc(T-T-T-T-T-T)** in Form dessen Pentaammonium-Salzes (Fig. 10) zeigt neben dem Signal des Molekül-Monoanions (m/z 1845,5) auch die ganze Kaskade der Signale der um je eine Nucleotid-Einheit verkürzten, monoanionischen Fragmente (Pentamer (m/z 1607,2), Tetramer (m/z 1289,4), Trimer (m/z 971,0), Dimer (m/z 653,0) und Monomer (m/z 335,0)). Alle diese

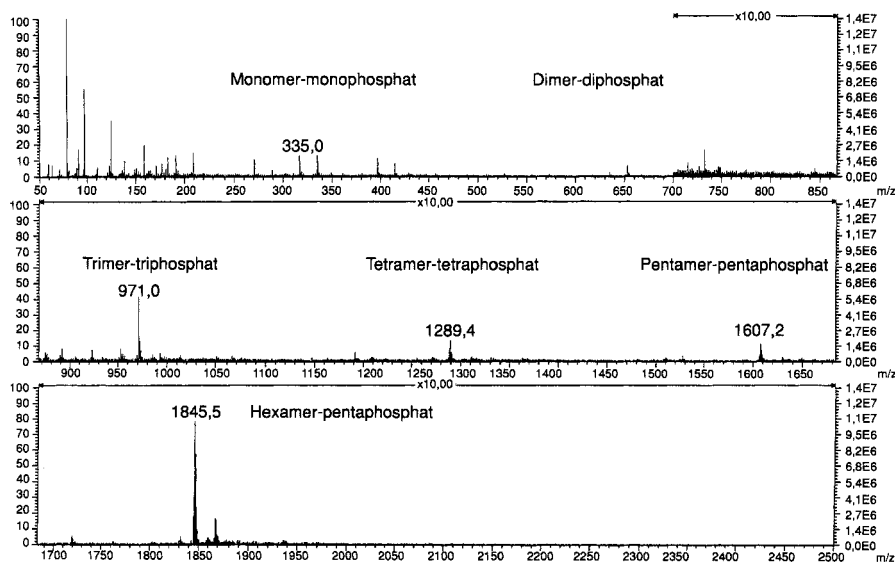
ddGlc (T-T-T-T-T)

Fig. 10. FAB-MS (neg. Ionen) von **ddGlc(T-T-T-T-T)**. Pentaammonium-Salz; Matrix, Glycerin.*)

*) FAB-MS (neg.-ion mode) of **ddGlc(T-T-T-T-T)** (pentaammonium salt; matrix, glycerol). In addition to the molecular anion, the entire sequence of penta- through mono-nucleotide fragment anions can be seen. All of these bear at their 4'- or 6'-end a monophosphate function. Except for the monoionic charge of the molecular or fragment ion, all phosphoester functions are in the acid form.

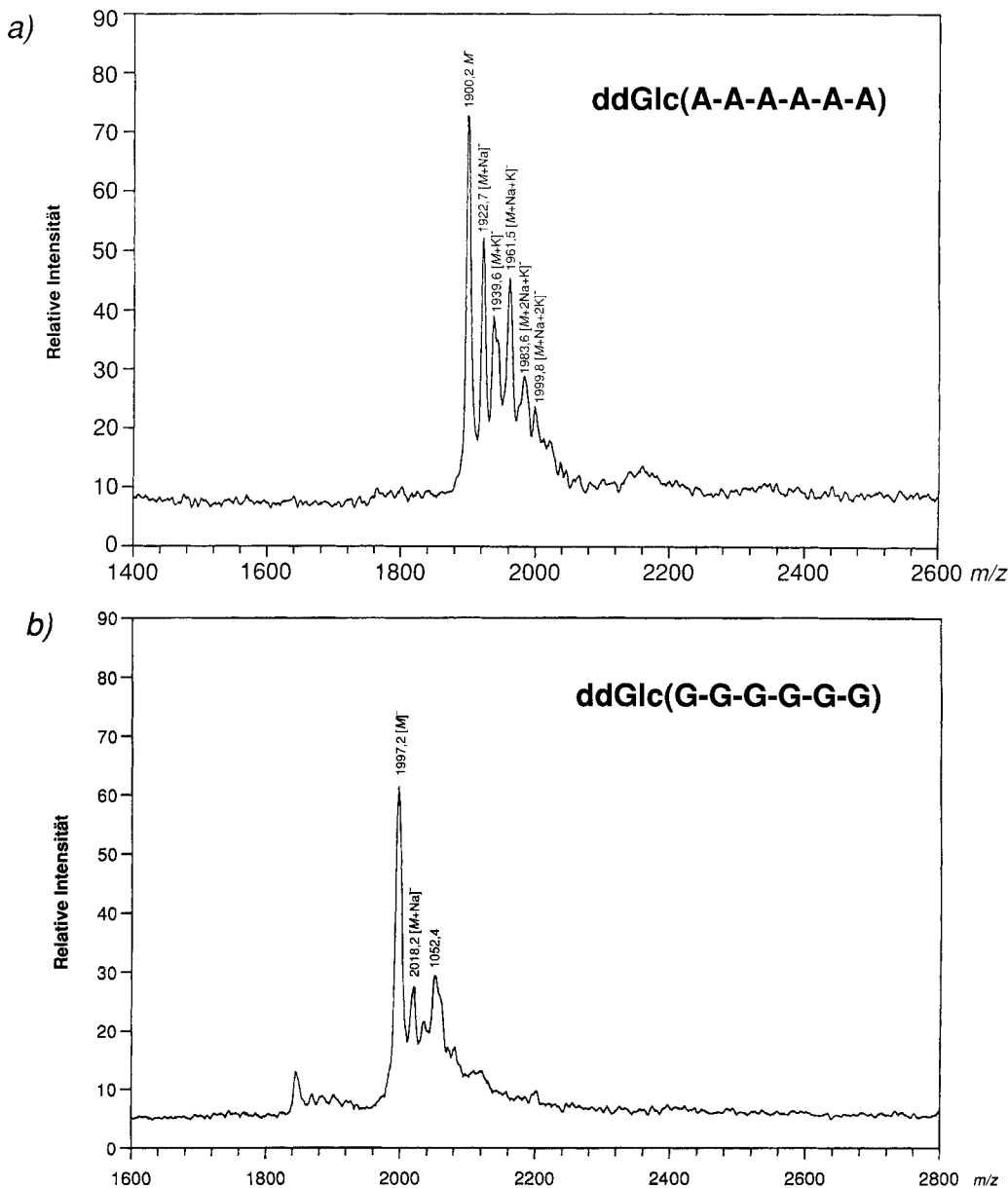
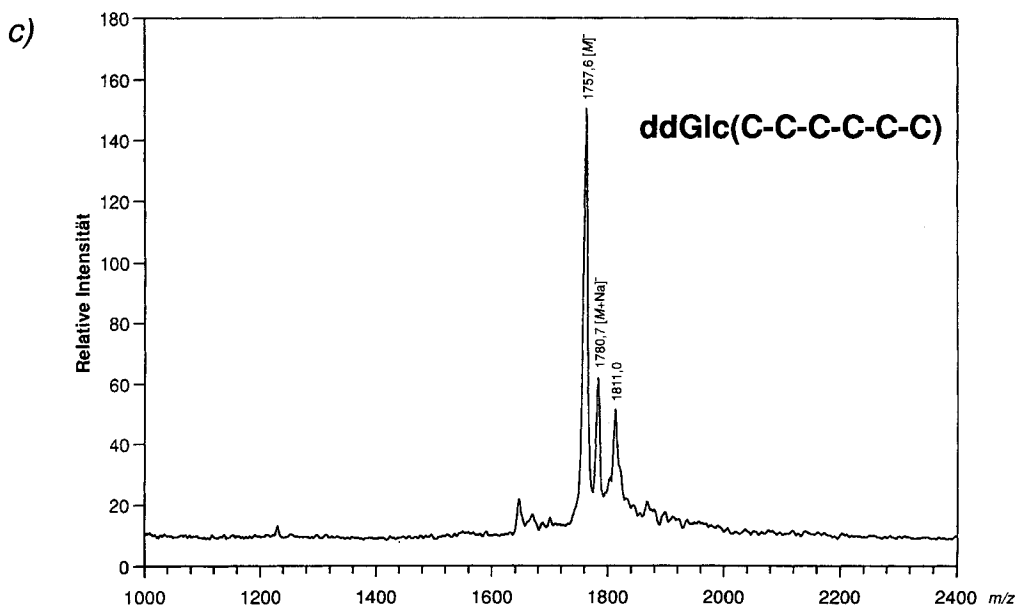


Fig. 11. 'Time-of-flight'-MS (Matrix, 2,5-Dihydroxybenzoesäure) von a) **ddGlc(A-A-A-A-A-A)**, b) **ddGlc(G-G-G-G-G-G)** und c) **ddGlc(C-C-C-C-C-C)**. Jeweils Pentaammonium-Salze. *)

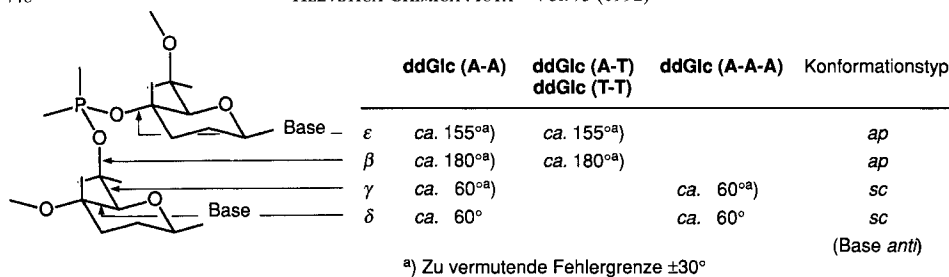
*) Time-of-flight MS (matrix, 2,5-dihydroxybenzoic acid) of (pentaammonium salts of) a) **ddGlc(A-A-A-A-A-A)**, b) **ddGlc(G-G-G-G-G-G)**, and c) **ddGlc(C-C-C-C-C-C)**. In all spectra, the main peak corresponds to the molecular monoanion (tetraacid form) of the corresponding hexamer. All signals at a higher value of m/z can be attributed to complexes of the corresponding molecular monoanions with Na^+ or/and unidentified fragments of the matrix. No peaks corresponding to oligonucleotide fragment anions are detected.



Fragment-Sequenzen tragen entweder am 4'- oder am 6'-Terminus eine Phosphorsäuremonoester-Funktion. Abgesehen von der monoanionischen Ladung der Molekül- und Fragment-Ionen liegen in ihnen alle Phosphoester-Funktionen in ihrer Säure-Form vor. Weder von **ddGlc(A-A-A-A-A-A)** noch von **ddGlc(G-G-G-G-G-G)** konnten interpretierbare FAB-MS erhalten werden. Diese beiden Hexamere wie auch die Sequenz **ddGlc(C-C-C-C-C-C)** konnten wir indessen im Laboratorium von Prof. *Widmer* mittels Laserdesorption-MS untersuchen, die sich in der Homo-DNS-Reihe überaus erfolgreich erweist¹⁶⁾. In den Spektren der drei untersuchten Hexamere sind jeweils neben dem (intensivsten) Signal des Molekül-Ions (m/z 1757,6 für das C-Hexamer; m/z 1900,2 für das A-Hexamer sowie m/z 1997,2 für das G-Hexamer; *Fig. 11*) weitere Signale bei höherer Masse zu finden, welche als Komplexe des jeweiligen Molekül-Ions mit Na⁺ oder als Addukte zwischen diesem und nicht näher identifizierbaren Fragmenten der Matrix (2,5-Dihydroxybenzoesäure) zu interpretieren sind. In diesen Spektren sind, wie erwartet, keine als Fragmente des Molekül-Ions interpretierbaren Signale erkennbar.

5. Schlussbemerkungen. – Die in dieser Mitteilung beschriebenen Ergebnisse belegen die Übertragbarkeit der in der Chemie der natürlichen Oligo-2'-deoxyribonucleotide ausgearbeiteten Methoden der Nucleosid- und Oligonucleotid-Herstellung auf die Homo-DNS-Reihe; es betrifft dies im speziellen die Kombination der Nucleosid-Synthese-Variante nach [21] mit der Phosphoramidit-Variante der Phosphit-Triester-Oligonucleotid-Synthese nach [37] und [38]. Die hergestellten Oligonucleotide der Homo-DNS-Reihe sind bemerkenswert stabile Verbindungen, die keine Anzeichen von Veränderung unter den zur Ermittlung ihrer Paarungseigenschaften notwendigen Messbedin-

¹⁶⁾ Wir möchten hier den Herren Prof. Dr. M. *Widmer* und Dr. M. *Schär*, Ciba-Geigy AG, Basel, für ihre Hilfsbereitschaft danken.

Fig. 12. Zusammenstellung NMR-spektroskopisch abgeschätzter Torsionswinkel^{*)}

*) Torsion angles, ϵ , β , γ , and δ in di(tri)nucleotides estimated from NMR H,H- and H,P-coupling data. The conformation type *ap*, *ap*, *sc*, *sc* (torsion axes indicated above) corresponds to two of the four idealized conformations of the homo-DNA backbone unit deduced by the analysis delineated in [1] (see also *Footnote 17*); specifically, it corresponds to the conformation type *-sc*, *ap*, *sc*, *sc*, *ap*, *-sc* (torsion angles α , β , γ , δ , ϵ , ζ) which would be expected to be also present in homo-DNA duplexes. However, more extended NMR analyses would be desirable, as well as necessary, in this context, especially in view of the thermodynamic data of homo-DNA duplex formation referred to in Part III of the series [10].

ungen zeigen. Die vorab zum Zwecke der Einheitlichkeitsprüfung sowie der Konstitutions- und Konfigurationsbestätigung durchgeführte ¹H- und ³¹P-NMR-spektroskopische Charakterisierung von drei ausgewählten Dinucleotiden und eines Trinucleotids verschafft u. a. auch einen vorläufigen Teil-Einblick in die von Einzelsträngen dieses Struktur-Typs in Lösung bevorzugte Konformation (Fig. 12), indem die aus H,H- und H,P-Kopplungsdaten abgeschätzten Torsionswinkel ϵ , β , γ und δ der Internucleotid-Brücke dem Konformationstyp *ap*, *ap*, *sc*, *sc* entsprechen. Von den vier¹⁷⁾ (idealisierten) Konformationstypen, die sich in der qualitativen Konformationsanalyse einer Homo-DNS-Einzelstrang-Einheit unter insgesamt 486 ($= 2 \cdot 3^5$) Möglichkeiten als die enthalpisch günstigsten erweisen, gehören deren zwei bezüglich der Torsionsachsen ϵ , β , γ und δ diesem Konformationstyp an; darunter befindet sich auch der besonders wichtige Konformationstyp *-sc*, *ap*, *sc*, *sc*, *ap*, *-sc* (Torsionswinkel α , β , γ , δ , ϵ , ζ), der innerhalb einer Mononucleotid-Einheit repetitiv und damit paarungsfähig ist [1]. Diese Entsprechung ist im Zusammenhang mit der im Teil III dieser Reihe [10] dargelegten, durch die thermodynamischen Daten der Basenpaarung von Homo-DNS-Oligonucleotiden aufgeworfenen Frage von Interesse: inwieweit ist das Paarungsverhalten in der Homo-DNS-Reihe zu einem im Vergleich zur DNS-Reihe höheren Ausmass durch konformationelle Präorganisation der Einzelstränge auf die Duplex-Strukturen hin mitbestimmt. Im Zusammenhang mit dieser Frage wäre allerdings eine viel umfassendere NMR-spektrosko-

¹⁷⁾ Prof. Gerhard Quinkert, Frankfurt a. M., hat einen von uns (A. E.) darauf aufmerksam gemacht, dass bei der Konformationsanalyse des Homo-DNS-Einzelstrangs (vgl. Schema 4 und Fig. 8 in [1]) in der Herleitung der (drei) geringst gespannten (idealisierten) Konformationen eine vierte übersehen wurde, nämlich die (nicht repetitive) Konformation *-sc*, *ap*, *ap*, *sc*, *ap*, *-sc*. Die nunmehr vier unter insgesamt 486 ($= 2 \cdot 3^5$) Möglichkeiten geringst gespannter idealisierter Konformationstypen einer Homo-DNS-Einheit mit bis-synclinalen Phosphodiester-Gruppierungen sind (Torsionswinkel α , β , γ , δ , ϵ , ζ):

<i>-sc</i> , <i>ap</i> , <i>sc</i> , <i>sc</i> , <i>ap</i> , <i>-sc</i>	(repetitiv)	<i>sc</i> , <i>ap</i> , <i>ap</i> , <i>sc</i> , <i>ap</i> , <i>sc</i>	(nicht repetitiv)
<i>sc</i> , <i>ap</i> , <i>sc</i> , <i>sc</i> , <i>ap</i> , <i>sc</i>	(nicht repetitiv)	<i>-sc</i> , <i>ap</i> , <i>ap</i> , <i>sc</i> , <i>ap</i> , <i>-sc</i>	(nicht repetitiv)

Wir danken Prof. Quinkert für den wichtigen (und kollegialen) Hinweis.

pische Analyse von Homo-DNS-Einzelsträngen, als sie hier durchgeführt wurde, notwendig und wünschenswert.

Diese Arbeit wurde grosszügig unterstützt vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, von der *Ciba-Geigy AG*, Basel, und von der Firma *Firmenich et Cie.*, Genf. *M. G.* dankt für ein Postdoktoratsstipendium des *Forschungsfonds der Deutschen Chemischen Industrie*. Prof. Dr. *Claude Wintner* danken wir für seine Mitarbeit bei der Ausarbeitung der Zusammenfassungen in Englisch und Herrn PD Dr. *Bernhard Jaun* für seine Hilfe bei NMR-spektroskopischen Problemen. Herrn Prof. Dr. *S. Benner*, Laboratorium für organische Chemie der ETH-Zürich, sind wir für die Erlaubnis zur Benützung des 'DNA-Synthesizers' seiner Arbeitsgruppe zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Lsgm. zur Extraktion: techn. Qualität, destilliert. Reagenzien: Falls nicht anders vermerkt *Fluka*, jeweils höchste Qualität. MeCN abs., CH₂Cl₂ abs., Pyridin abs.: dest. über CaH₂; THF abs.: dest. über Na. 'Long-chain alkylamine controlled pore glass' (H₂N-CPG): *Sigma* No. L-8638. *Fractosil 500*: *Merck*. 'Reversed-phase'-Kieselgel *Rp 18* zur 'flash'-Chromatographie: *Baker*, 'bonded-phase Octadecyl (C18). DC: Kieselgel-60-F₂₅₄-Platten, *Merck*; Färbereagenzien (Tauchlsg.): *A*) 10 ml Anisaldehyd, 10 ml konz. H₂SO₄-Lsg. 2 ml AcOH, 280 ml EtOH; *B*) 10,5 g Cer(IV)-sulfat, 21 g Phosphormolybdänsäure, 60 ml konz. H₂SO₄-Lsg., 900 ml H₂O; *C*) 0,2 g Ninhydrin, 100 ml BuOH, 30 ml AcOH; *D*) 2 g Ammoniummolybdat-tetrahydrat, 20 ml H₂O, 6 ml konz. HCl-Lsg., 10 ml HClO₄, 160 ml Aceton; *E*) 1% Zinn(II)-chlorid in 10% HCl-Lsg. Durch Eintauchen in Lsg. *A* oder *B* und anschliessendem Erhitzen mit einem Fön zeigten alle zucker-haltigen Verbindungen Blaufärbung. Amine wurden analog mit Lsg. *C* nachgewiesen. Zum Nachweis von P-haltigen Verbindungen wurde das DC zuerst über der Bunsenbrenner-Flamme ca. 10 min ausgeglüht und nach dem Abkühlen zuerst in Lsg. *D* und nachher Lsg. *E* getaucht (Blaufärbung). 'Flash'-Chromatographie: Kieselgel 60 (220–440 mesh ASTM, *Fluka*). HPLC: *Pharmacia-LKB*-Gradientenpumpe, Mod. 2249, mit *ABF-Kratos-Spectroflow-757*-UV/VIS-Detektor und *Tarkan-W + W*-Recorder 600 oder *HP-3396A*-Integrator. Umkehrphase ('reversed phase')-HPLC: anal.: *Aquapore Rp 300*, 4,6 × 220 mm (*Brownlee Labs*); präp.: *Aquapore octyl*, 10 × 250 mm (*Brownlee Labs*); Eluens *A*: 0,1M (Et₃NH)OAc in H₂O, pH 7,0; Eluens *B*: 0,1M (Et₃NH)OAc in MeCN/H₂O 4:1, pH 7,0. *DEAE*-Ionenaustausch (IA)-HPLC: anal.: *Nucleogen DEAE 60-7*, 4 × 125 mm (anal.) und 10 × 125 mm (präp.; *Macherey-Nagel*); Eluens *C*: 20 mM KH₂PO₄ in H₂O/MeCN 4:1, pH 6,0; Eluens *D*: 20 mM KH₂PO₄, 1M KCl in H₂O/MeCN 4:1, pH 6,0. IA-HPLC: *Mono Q HR 5/5* (*Pharmacia*); Eluens *E*: 0,01M NaOH in H₂O; Eluens *F*: 0,01M NaOH, 1M NaCl in H₂O. Schmp: nicht korrigiert, im offenen Rohr gemessen. Optische Drehung: $[\alpha]_D^{25}$, $d = 10$ cm, $c = g/100$ ml. UV: λ_{max} [nm] (ϵ). IR: ν [cm⁻¹]. NMR: ¹H: δ -Werte in ppm rel. zu TMS als internem Standard (in D₂O, rel. zu HDO = 4,769 ppm), J in Hz; ¹³C: δ -Werte in ppm rel. zu TMS als internem Standard (in D₂O rel. zu Natrium-3-(trimethylsilyl)propan-1-sulfonat (DSS) als externem Standard), Multiplizitäten aus DEPT-Spektren; ³¹P: δ -Werte in ppm rel. zu 85% H₃PO₄-Lsg. als externem Standard. EI-MS: Ionisationsenergie 70 eV, m/z (Intensität in %, ggf. Zuordnung). FAB-MS (positiv): Angabe des Matrix-Lsgm.; m/z (Intensität in %, ggf. Zuordnung). Abkürzungen: AIBN α,α' -Azobis[isobutyronitril] (= 2,2'-Dimethyl-2,2'-azobis[propanitril], CPG: 'controlled pore glass', DCC: *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, HMDs: Hexamethyldisilazan, TIPSCl₂: 1,3-Dichloro-1,1,3,3-tetraisopropyldisiloxan und 3-NOBA: *m*-Nitrobenzyl-alkohol.

1. Exper. zu Schema 2. – Leicht modifizierte Synthese nach [24]: *Methyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α,β -D-erythro-hex-2-enopyranosid*. Zu einer auf 5° gekühlten Lsg. von 200 g (0,734 mol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal (*Fluka AG*) in 50 ml MeOH und 1 l Toluol wurden innert 10 min 50 ml BF₃·Et₂O getropft. Das Eisbad wurde entfernt, und nach 40 min verdünnte man die inzwischen dunkelbraune Lsg. mit 1,5 l Toluol und versetzte diese zuerst mit 500 ml ges. NaHCO₃-Lsg., dann portionenweise mit festem NaHCO₃, bis kein Aufschäumen mehr auftrat. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das verbliebene braune Öl wurde in 1 l MeOH gelöst, mit 5 g Aktivkohle versetzt und 30 min bei 40° gerührt. Man filtrierte über *Celite* ab, engte ein und trocknete 1 h (45°/4 Torr): 175 g (97%) rohes *Methyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α,β -D-erythro-hex-2-enopyranosid*. Leicht gelbes Öl, das ohne Reinigung zur weiteren Umsetzung verwendet wurde. Zur Bestimmung der anal. Daten wurden 904 mg Rohprodukt aus einem analogen Ansatz (0,17 mol) bei 103°/0,05 Torr im Kugelrohr destilliert: 818 mg (91%) reines farblores klares Öl, α -D/ β -D 7:1 (¹H-NMR). DC (Kieselgel, Et₂O/Hexan 1:1), R_f 0,28. IR (CHCl₃): 3030m, 3010m, 2960m, 2935m, 2910m, 2830w, 1745vs, 1740vs, 1465w, 1450m, 1440m, 1420m, 1405m, 1395m, 1370s (sh), 1340w, 1250vs, 1185s (sh), 1150m, 1135m, 1110m, 1070s, 1050vs, 1020s, 965s (sh), 910s, 870w, 830w, 710w, 660w, 645w, 605m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,09, 2,10, 2,11 (3s, 2 Ac); 3,45 (s, 2,6 H, MeO α -D); 3,47 (s, 0,4 H, MeO, β -D); 4,03–4,11 (m, H–C(5)); 4,16–4,29 (m, 2 H–C(6)); 4,93 (s, 0,87 H, H–C(1), α -D);

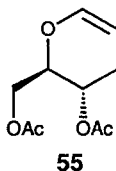
5,05 (*d*, *J* = 1,4, 0,13 H, H–C(1), β -D); 5,20 (*d*, *J* = 1,4, 0,13 H, H–C(4), β -D); 5,32 (*dd*, *J* = 9,6, 1,4, 0,87 H, H–C(4), α -D); 5,81–6,03 (*m*, H–C(2), H–C(3)); Differenz-NOE: 4,93 (H–C(1), α -D) $\rightarrow$ 3,45 (MeO, 5,82–5,88 (H–C(2), H–C(3))); 5,05 (H–C(1), β -D) $\rightarrow$ 4,05 (H–C(5)); 5,81–6,03 (H–C(2), H–C(3)). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 20,8, 21,0 (2*q*, MeCO); 55,3 (*q*, MeO, β -D); 55,9 (*q*, MeO, α -D); 63,0 (*t*, C(6), α -D); 63,4 (*t*, C(6), β -D); 64,3, 72,8 (2*d*, C(4), C(5), β -D); 65,4, 67,0 (2*d*, C(4), C(5), α -D); 95,5 (*d*, C(1), α -D); 96,1 (*d*, C(1), β -D); 126,4, 130,3 (2*d*, C(2), C(3), β -D); 127,7, 129,3 (2*d*, C(2), C(3), α -D); 170,3 (*s*, MeCO); 170,8, (*s*, MeCO). MS: 245 (1,2, MH^+), 214 (16), 213 (89), 153 (50), 142 (37), 125 (14), 111 (40), 101 (11), 100 (100), 97 (11), 81 (14), 71 (24), 43 (70).

Methyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-glucopyranosid (6). Zur Lsg. von 180 g (0,737 mol) Methyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α , β -D-erythro-hex-2-enopyranosid in 500 ml MeOH und 5 ml AcOH in einer Normaldruck-Hydrierapparatur wurde unter N_2 vorsichtig 1 g, zuvor unter N_2 mit MeOH benetztes 10% Pd/C gegeben und die Lsg. anschliessend 2mal auf 40 Torr evakuiert und mit H_2 begast. Nach 8 h intensivem Rühren (15,5 l H_2 -Aufnahme) wurde mit N_2 gut gespült und über *Celite* filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft der Rückstand, in 1 l AcOEt aufgenommen und mit 600 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. extrahiert, die org. Phase getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und der Rückstand 1 h bei 45°/4 Torr getrocknet: 180 g **6**. Blassgelbes Öl, das ohne weitere Reinigung zur Weiterverwendung gelangte. Die anal. Daten stammen von einer Probe aus einem analogen Ansatz (0,138 mol), bei welchem das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation (81°/0,005 Torr) gereinigt wurde: 82% farbloses Öl, α -D/ β -D 7:1 (^1H -NMR). DC (Kieselgel, AcOEt/Hexan 1:1): R_f 0,50. IR (CHCl_3): 3020*m*, 2950*m*, 2910*w*(sh), 2850*w*, 2830*w* (sh), 1735*vs*, 1455*m*, 1435*m*, 1370*m*, 1305*w* (sh), 1245*vs*, 1235*vs* (sh), 1180*w*, 1130*m*, 1105*m*, 1080*m* (sh), 1065*m* (sh), 1050*s*, 1040*s* (sh), 995*m*, 975*m*, 960*m*, 925*w*, 895*w*, 885*w*, 870*w*, 860*w* (sh), 845*w*, 660*w*. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,74–1,86, 1,96–2,09 (2*m*, 2 H–C(2), 2 H–C(3)); 2,05, 2,09 (2*s*, 2 Ac), 3,37 (*s*, 2,6 H, MeO, α -D); 3,49 (*s*, 0,4 H, MeO, β -D); 3,90 (*ddd*, *J* = 10,0, 5,3, 2,3, 0,88 H, H–C(5), α -D); 3,96–4,03 (*m*, 0,12 H, H–C(5), β -D); 4,11 (*dd*, *J* = 12,0, 2,3, 0,88 H, H–C(6), α -D); 4,16–4,21 (*m*, 0,12 H, H–C(6), β -D); 4,26 (*dd*, *J* = 12,0, 5,3, 0,88 H, H–C(6), α -D); 4,28 (*dd*, *J* = 12,0, 5,2, 0,12 H, H–C(6), β -D); 4,44 (*dd*, *J* = 8,5, 2,0, 0,12 H, H–C(1), β -D); 4,63–4,79 (*m*, 1,88 H, H–C(4), β -D); H–C(4), β -D); 4,63–4,79 (*m*, 1,88 H, H–C(4), β -D); H–C(4), β -D); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 20,8, 21,0 (2*q*, 2 MeCO); 24,0, 28,7 (2*t*, C(2), C(3), α -D); 24,9, 29,3 (2*t*, C(2), C(3), β -D); 54,6 (*q*, MeO, α -D); 56,4 (*q*, MeO, β -D); 63,2 (*t*, C(6), α -D); 63,3 (*t*, C(6), β -D); 67,5, 68,1 (2*d*, C(4), C(5), β -D); 67,8, 68,6 (2*d*, C(4), C(5), α -D); 97,5 (*d*, C(1), α -D); 102,5 (*d*, C(1), β -D); 170,0, 170,9 (2*s*, 2 CO). MS: 245 (0,1, $[\text{M} - 1]^+$), 114 (14), 101 (10), 84 (14), 71 (32), 69 (11), 58 (44), 43 (100), 41 (12).

Methyl-4,6-di-O-benzoyl-2,3-dideoxy- α -D-glucopyranosid (7). Eine Lsg. von 160 g (0,649 mol) **6** (α -D/ β -D *ca.* 7:1) in 400 ml MeOH wurde bei RT. mit 500 g Ionentauscher *Amberlit IRA 400* (OH^- -Form) versetzt und 2 h kontinuierlich geschüttelt. Danach wurde abfiltriert und der zurückgebliebene Ionentauscher mit wenig MeOH gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der gelbe ölige Rückstand zur Entfernung von MeOH mehrmals zusammen mit wenig Toluol eingedampft. Das so erhaltene rohe Methyl-2,3-dideoxy- α / β -D-glucopyranosid (100 g) wurde in 500 ml Pyridin gelöst und bei 0° vorsichtig mit 200 ml Benzoyl-chlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die nunmehr weisse Suspension bei RT. über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde darauf bei 40° eingedampft, der Rückstand in *ca.* 1,5 l AcOEt aufgenommen und der Reihe nach mit H_2O (700 ml), 2*N* H_2SO_4 (2 $\times$ 700 ml), halb-konz. CuSO_4 -Lsg. (bis nur noch blassblaue Farbe), H_2O (700 ml) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (700 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und das gelbliche Öl aus Et_2O /Hexan kristallisiert. Trocknen (RT/HV., 1 h) ergab 189 g (74% bzgl. **6**) anomerreines **7** als feine weisse Nadeln. Die anal. Daten stammen von **7** aus einem früheren Ansatz (0,1 mol), bei dem **6** mit wässr. NaOH-Lsg. hydrolysiert wurde und die anschliessende Veresterung mit Benzoyl-chlorid analog wie oben beschrieben erfolgte (vgl. [2] [3b]). **7**: Schmp. 97°. DC (Kieselgel, Hexan/ Et_2O 2:1): R_f 0,33 [$\alpha]_D^{25} = +146,1$ ($c = 1,04$, CH_2Cl_2). UV (EtOH): 273 (1870), 280 (1500). IR (KBr): 3410*w* (br.), 3110*w*, 3080*w* (sh), 3070*w*, 3060*w*, 3040*w*, 3030*w*, 3010*w*, 2970*w* (sh), 2960*m*, 2930*w*, 2910*w*, 2890*w* (sh), 2850*w*, 2840*w*, 1715*vs*, 1675*w*, 1660*w* (sh), 1615*w*, 1600*w*, 1585*w*, 1495, 1465*w*, 1455*m*, 1440*w* (sh), 1415*w*, 1375*w*, 1365*w*, 1355*m*, 1335*m*, 1320*m*, 1310*m*, 1290*vs*, 1280*vs*, 1265*s*, 1220*w*, 1210*w*, 1185*m*, 1165*w*, 1135*s*, 1120*vs*, 1115*s* (sh), 1105*m* (sh), 1085*w*, 1075*m*, 1055*s*, 1030*m*, 1015*s*, 1005*m*, 975*w*, 955*s*, 945*m*, 915*w*, 895*w*, 875*w*, 860*w*, 845*w*, 810*w*, 795*w*, 720*s*, 690*w*, 685*w* (sh), 675*w*, 620*w*, 605*w*, 570*w*, 515*w*, 465*w*, 445*w*, 425*w*, 400*w*, 370*w* (sh), 360*w*. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,90–2,04 (*m*, 3 H, H–C(2), H–C(3)); 2,15–2,19 (*m*, 1 H, H–C(2), H–C(3)); 3,42 (*s*, MeO); 4,25 (*ddd*, *J* = 9,7, 5,9, 2,6, H–C(5)); 4,41 (*dd*, *J* = 11,8, 5,9, 1 H–C(6)); 4,58 (*dd*, *J* = 11,8, 2,6, H–C(6)); 4,78 (*t*, *J* = 2,2, H–C(1)); 5,10 (*dt*, *J* = 10,1, 4,9, H–C(4)); 7,39–7,44 (*m*, 4 arom. H); 7,51–7,57 (*m*, 2 arom. H); 8,02–8,04 (*m*, 4 arom. H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 24,1, 28,7 (2*t*, C(2), C(3)); 54,7 (*q*, MeO), 64,2 (*t*, C(6)); 68,7, 68,9 (2*d*, C(4), C(5)); 97,5 (*d*, C(1)); 128,3, 128,4, 129,7, 133,0, 133,2 (6*d* arom. C); 129,9, 130,0 (2*s*, arom. C); 165,5, 166,4 (2*s*, CO). MS: 370 (0,1, M^+), 105 (100), 101 (25), 77 (35), 58 (14). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (370,40): C 68,03, H 5,99; gef.: C 68,03, H 6,18.

2. Exper. zu Schema 3. – 1-(4',6'-Di-O-acetyl-2',3'-dideoxy- β - und - α -D-glucopyranosyl)uracil (**8** bzw. **9**). Eine Suspension von 2,83 g (9,75 mmol) **6** und 1,33 g (10,88 mmol) Uracil in 120 ml abs. MeCN wurde unter Ar bei RT.

der Reihe nach mit 2,45 ml (12,2 mmol) HMDS und 1,64 ml (12,9 mmol) Me_3SiCl versetzt. Nach 30 min Rühren wurden 1,6 ml (13,61 mmol) SnCl_4 zugegeben und die nun homogene, farblose Lsg. 16 h auf 44° erwärmt. Dann wurde auf RT. abgekühlt, auf 30 ml eingeeengt, mit 200 ml AcOEt versetzt und mit H_2O (2×100 ml) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (1×100 ml) extrahiert. Die wässr. Phasen wurden noch 2mal mit je 150 ml AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 250 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Das Rohgemisch (DC (AcOEt): 3 Produkte) wurde mit Hexan/AcOEt 3:1 chromatographiert (Kieselgel, Säule 5×27 cm): 1,03 g (27%) 4,6-Di-O-acetyl-3-deoxyglucal (**55**) als farbloses Öl, gefolgt von 2,24 g (60%) **8** und 0,69 g (18%) **9** als farblose Schäume (nach Trocknen über Nacht bei RT./HV.).



Daten von 55: IR (CDCl_3): 3700w, 3600w, 3020m, 2960w, 1740vs, 1660m, 1450w (br.), 1370m, 1240vs (br.), 1040m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,04–2,13 (m, 1 H–C(3)); 2,08, 2,09 (2s, 2 Ac); 2,48 (dddd, $J = 2,0, 5,0, 6,1, 17,2, 1$ H–C(3)); 4,04 (ddd, $J = 2,7, 5,6, 8,2$, H–C(5)); 4,22 (dd, $J = 3,1, 12,1, 1$ H–C(6)); 4,31 (dd, $J = 5,6, 12,1, 1$ H–C(6)); 4,69 (m, H–C(4)); 4,99 (m, H–C(2)); 6,32 (dt, $J = 2,0, 6,1$, H–C(1)). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 20,79, 21,06, (2q, 2 MeCO); 25,63 (t, C(3)); 62,44 (t, C(6)); 65,71, (d, C(4)); 73,90 (d, C(5)); 97,78 (d, C(2)); 142,63 (d, C(1)); 170,05, 170,86 (2s, MeCO). EI-MS: 215 (0,9, MH^+), 94 (77,2), 81 (100), 43 (93,6).

Daten von 8: DC (Kieselgel, AcOEt): R_f 0,53. $[\alpha]_D^{25} = -121$ ($c = 1,87$, CHCl_3). UV (EtOH): 206 (6610), 258 (9284). IR (KBr): 3420w (br.), 3200w (br.), 3100w, 2980w, 2890w, 1745vs (br.), 1690vs (br.), 1630m, 1455m, 1380m, 1320w, 1280s, 1250s, 1195w, 1150w, 1130w, 1120w, 1090m, 1070m, 1045m, 1000w, 930w, 820w. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,73 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,07, 2,08 (2s, 2 Ac); 2,10, 2,36 (2m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')), 3,83 (ddd, $J = 2,2, 6,4, 10,0$, H–C(5')); 4,15 (dd, $J = 2,2, 12,2, 1$ H–C(6')); 4,24 (dd, $J = 5,4, 12,2, 1$ H–C(6')); 4,73 (ddd, $J = 4,8, 10,2, 10,2$, H–C(4')); 5,73 (dd, $J = 2,4, 10,2$, H–C(1')); 5,79 (d, $J = 8,2$, H–C(5)); 7,39 (d, $J = 8,2$, H–C(6)); 8,71 (br. s, NH); Differenz-NOE: 3,83 (H–C(5')) $\rightarrow$ 4,15 (H–C(6')), 4,24 (H–C(6')), 4,73 (H–C(4')), 5,73 (H–C(1')). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 21,01, 29,43 (2t, C(2'), C(3')); 62,79 (t, C(6')); 66,50 (d, C(4')); 77,88 (t, C(5')); 81,53 (d, C(1')); 103,08 (d, C(5)); 139,41 (d, C(6)); 150,23 (s, C(2)); 163,3 (s, C(4)); 170,01, 170,78 (2s, MeCO). EI-MS: 327 (1,5, MH^+), 216 (20,9), 215 (98,3), 155 (76,6), 138 (13,0), 113 (100), 112 (11,0), 96 (16,2), 95 (100), 94 (23), 83 (13), 81 (24), 71 (15,4), 70 (15,5), 69 (29,7), 68 (12,3), 67 (64), 55 (15,7), 44 (12,9), 43 (98,0), 42 (10,7), 41 (24,6), 28 (10,0).

Daten von 9: DC (Kieselgel, AcOEt): R_f 0,42. $[\alpha]_D^{25} = +10,1$ ($c = 1,49$, CHCl_3). UV (EtOH): 207 (7183), 259 (10109). IR (KBr): 3390w, 3020m, 2980w, 1740s (br.), 1715s, 1690s (br.), 1630m, 1455m, 1370m (br.), 1325w, 1265m, 1220s (br.), 1140m, 1080m, 1040m, 1020m, 970m, 935w, 810m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,63–1,73, 1,86–1,95, 2,08 (3m, 2 H–C(2'), 2 H–C(3')); 2,10, 2,14 (2s, 2 Ac); 4,22–4,30 (m, 2 H–C(6')); 4,41 (m, H–C(5')); 4,87 (ddd, $J = 1,6, 3,0, 3,0$, H–C(4')); 5,77 (d, $J = 8,2$, H–C(5')); 5,94 (dd, $J = 4,1, 9,4$, H–C(1')); 7,47 (d, $J = 8,2, 1$ H–C(6)); 8,68 (br. s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 21,14 (q, MeCO); 23,92, 24,95, (2t, C(2'), C(3')); 61,58 (t, C(6')); 65,71 (d, C(4')); 75,74 (d, C(5')); 77,46 (d, C(1')); 102,73 (d, C(5)); 139,73 (d, C(6)); 150,23 (s, C(2)); 163,50 (s, C(4)); 170,23, 170,52 (2s, MeCO). EI-MS: 327 (0,5, MH^+), 215 (73,9), 155 (29,1), 113 (33,6), 95 (37,8), 94 (13,1), 81 (24,8), 69 (14,0), 67 (19,0), 43 (100), 41 (10,5).

1-(4',6'-Di-O-acetyl-2',3'-dideoxy- β - und - α -D-glucopyranosyl)thymin (10 bzw. 11). Wie für **8/9** beschrieben, mit 2,154 g (8,75 mmol) **6**, 1,208 g (9,5 mmol) Thymin, 70 ml MeCN, 2,0 ml (9,59 mmol) HMDS, 1,35 ml (10,6 mmol) Me_3SiCl und 1,3 ml (11,0 mmol) SnCl_4 (22 h bei 44°). Nach der Aufarbeitung ergab kurzes Trocknen i. HV. 2,5 g Rohgemisch (DC (AcOEt): 4 Komponenten), das chromatographiert wurde (Kieselgel, 5×36 cm, Hexan/AcOEt, 3:1): 1,93 g (65%) **10**, 0,53 g (18%) **11**, 0,12 g (4%) N^3 - β -D-Isomeres und 0,12 g (4%) N^3 - α -D-Isomeres (Daten für die zwei letzteren in [3b]) sowie 0,113 g (11%) **55** (nach Trocknen über Nacht bei RT./HV.).

Daten von 10: DC (Kieselgel, AcOEt): R_f 0,52. $[\alpha]_D^{25} = +28,4$ ($c = 1,53$, CHCl_3). UV (EtOH): 208 (10900), 263 (10300). IR (KBr): 3440w (br.), 3200w (br.), 3060w, 2960w, 1745vs, 1695vs (br.), 1470m, 1370m, 1440w, 1320w, 1270s, 1240s, 1140w, 1100m, 1070m, 1040m, 1000w, 970w, 780w. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,68–1,81 (m, H–C(2'), H–C(3')); 1,95 (d, $J = 1,1$, Me–C(5)); 2,01 (m, H–C(3')); 2,08, 2,09 (2s, 2 Ac); 2,33–2,38 (m, H–C(2')); 3,84 (ddd, $J = 2,3, 6,4, 10,2$, H–C(5')); 4,15 (dd, $J = 2,2, 12,2, 1$ H–C(6')); 4,23 (dd, $J = 6,4, 12,2, 1$ H–C(6')); 4,74 (dt, $J = 4,6, 10,3$, H–C(4')); 5,77 (dd, $J = 2,5, 10,5$, H–C(1')); 7,19 (d, $J = 1,1, 1$ H–C(6)); 8,82 (br. s, NH);

Differenz-NOE: 3,84 (H-C(5'))→4,15 (H-C(6')), 4,23 (H-C(6')), 5,77 (H-C(1')), 5,77 (H-C(1'))→2,01 (H-C(3')), 3,84 (H-C(5')), 7,19 (H-C(6')). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 12,63 (*q*, Me-C(5)); 20,84, 21,05 (2*q*, 2 MeCO); 27,90, 29,29 (2*t*, C(2')), C(3')); 62,89 (*t*, C(6'))); 66,58 (*d*, C(4'))); 77,84 (*d*, C(5'))); 81,25 (*d*, C(1'))); 111,55 (*s*, C(5)); 134,98 (*d*, C(6)); 150,29 (*s*, C(2)); 163,73 (*s*, C(4)); 170,01, 170,79, (2*s*, 2 MeCO). EI-MS: 340 (0,7, *M*⁺), 215 (45,2), 113 (14,5), 95 (21,3), 94 (15,4), 81 (14,6), 67 (13,3), 43 (100). Anal. ber. für C₁₅H₂₀N₂O₇: C 52,94, H 5,92, N 8,23; gef.: C 53,00, H 5,98, N 8,16.

Daten von **11**: DC (Kieselgel, AcOEt): *R*_f 0,45. [α]_D²⁵ = +8,8 (*c* = 1,7, CHCl₃). UV (EtOH): 206 (9222), 264 (8769). IR (KBr): 3460*w* (br.), 3190*w*, 3040*w*, 2940*w*, 2820*w*, 1735*vs*, 1720*s*, 1695*s*, 1630*s*, 1650*s*, 1470*m*, 1430*w*, 1390*m*, 1370*m*, 1330*m*, 1260*s*, 1245*s*, 1140*s*, 1090*m*, 1060*m*, 1050*m*, 1030*m*, 995*w*, 970*m*, 950*w*, 910*w*, 880*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,81–1,94, 2,05–2,08 (2*m*, 2 H-C(2')), 2 H-C(3')); 1,95 (*d*, *J* = 1,2, Me-C(5)); 2,10, 2,16 (2*s*, 2 Ac); 4,27 (*dd*, *J* = 7,6, 13,7, 1 H-C(6')); 4,27 (*m*, H-C(5')); 4,39 (*dd*, *J* = 9,2, 13,7, 1 H-C(6')); 4,87 (*m*, (*s*-artig), H-C(4')); 5,95 (*dd*, *J* = 3,5, 10,5, H-C(1')); 7,26 (*d*, *J* = 1,2, H-C(6)); 9,19 (br. *s*, NH); Differenz-NOE: 5,95 (H-C(1'))→4,27 (H-C(5')), 4,39 (H-C(6')), 7,26 (H-C(6)); 7,26 (H-C(6))→5,95 (H-C(1')), 4,27 (H-C(6')). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 12,63 (*q*, Me-C(5)); 20,78, 21,23 (2*q*, 2 MeCO); 24,04, 24,89 (2*t*, C(2')), C(3')); 60,4 (*t*, C(6'))); 65,77 (*d*, C(4'))); 75,71 (*d*, C(5'))); 76,69 (*d*, C(1'))); 111,19 (*s*, C(5)); 135,20 (*d*, C(6)); 150,23 (*s*, C(2)); 163,91 (*s*, C(4)); 170,20, 170,5 (2*s*, 2 MeCO). EI-MS: 340 (0,7, *M*⁺), 215 (59,8), 155 (15,7), 127 (10,1), 113 (19,3), 95 (28,7), 94 (14,9), 81 (10,0), 67 (17,5), 43 (100).

N⁴-Benzoyl-1-(4',6'-di-O-acetyl-2'-3'-dideoxy-β- und α-D-glucopyranosyl)cytosin (**12** bzw. **13**). Eine Suspension von 0,215 g (1,0 mmol) N⁴-Benzoylcytosin in 10 ml abs. MeCN wurde unter N₂ bei RT. mit 0,5 ml (2,00 mmol) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid versetzt. Nach 30 min Rühren wurden zur klaren Lsg. eine Lsg. von 0,24 g (0,9 mmol) **6** in 5 ml abs. MeCN sowie 0,3 ml (2,5 mmol) SnCl₄ gegeben. Das Gemisch wurde nun in einem vorgeheizten Ölbad 2 h bei 45–50° gerührt und darauf eingedampft, der Rückstand in 50 ml CHCl₃ aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 × 30 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (2 × 30 ml) extrahiert, die organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH₂Cl₂ (→**55**), dann CH₂Cl₂/THF 93:7): 52 mg (25%) **55** als farbloses Öl, 218 mg (50%) **12** und 85 mg (20%) **13** als farbloses Pulver (nach Trocknen über Nacht bei RT./HV.). Die anal. Daten von **12** stammen von einer aus Aceton/Pentan kristallisierten Probe aus einem analogen Experiment, in welchem **13** nicht isoliert wurde [4b].

Daten von **12**: Schmp. 149°. DC (Kieselgel, AcOEt): *R*_f 0,25. [α]_D²⁵ = +93,9 (*c* = 0,97, CHCl₃). UV (EtOH): 260 (24700), 303 (10200). IR (KBr): 3420*m*, 3240*w*, 3150*w*, 3090*w*, 3070*w*, 3030*w*, 2960*w*, 2880*w*, 1740*s*, 1700*s*, 1670*s*, 1655*s*, 1630*s*, 1600*m*, 1560*s*, 1485*s*, 1435*m*, 1385*m*, 1375*m*, 1365*m*, 1340*m*, 1310*s*, 1250*s*, 1190*m*, 1145*m*, 1135*m*, 1100*m*, 1070*s*, 1045*s*, 1005*m*, 960*w*, 930*w*, 895*w*, 875*w*, 860*w*, 800*m*, 785*m*, 710*m*, 700*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,54–1,68, 1,70–1,84 (2*m*, 2 H, H-C(2')), H-C(3')); 2,09, 2,10 (2*s*, 2 Ac); 2,29–2,41 (*m*, 2 H, H-C(2')), H-C(3')); 3,88 (*ddd*, *J* = 2,2, 5,6, 10,0, H-C(5')); 4,19 (*dd*, *J* = 2,2, 12,3, 1 H-C(6')); 4,29 (*dd*, *J* = 5,6, 12,3, 1 H-C(6')); 4,78 (*dt*, *J* = 4,5, 10,4, H-C(4'))); 5,86 (*dd*, *J* = 2,0, 10,3, H-C(1'))); 7,49–7,55 (*m*, 2 arom. H); 7,56–7,63 (br. *s*, H-C(5)); 7,62 (*t*, *J* = 1,3, 6,4, 1 arom. H); 7,88–7,92 (*m*, H-C(6), 2 arom. H); 8,72 (br. *s*, NH); Differenz-NOE: 5,86 (H-C(5'))→1,70–1,84, 2,29–2,41 (H-C(2')), H-C(3')); 3,88 (H-C(5')); 7,88–7,92 (H-C(6)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 20,8, 21,0 (2*q*, 2 MeCO); 27,8, 30,2, (2*t*, C(2')), C(3')); 62,8 (*t*, C(6'))); 66,7 (*d*, C(4'))); 78,0 (*d*, C(5'))); 83,2 (*d*, C(1'))); 97,2 (*d*, C(5)); 127,6, 129,1, 133,3 (3*d*, arom. C); 133,0 (*s*, arom. C); 144,1 (*d*, C(6)); 254,3 (*s*, C(2)); 162,3 (*s*, C(4)); 166,7 (*s*, CO); 169,9, 170,7 (2*s*, CO). EI-MS: 431 (8), 430 (20), 429 (9, *M*⁺), 217 (18), 216 (77), 215 (54), 214 (12), 198 (10), 186 (14), 155 (29), 138 (16), 113 (23), 106 (12), 105 (85), 95 (40), 94 (57), 81 (36), 77 (47), 67 (24), 51 (12), 43 (100), 41 (10). Anal. ber. für C₂₁H₂₃N₃O₇·0,3 H₂O: C 58,01, H 5,47, N 9,66; gef.: C 58,01, H 5,32, N 9,63.

Daten von **13**: DC (Kieselgel, CHCl₃/THF 4:1): *R*_f 0,71. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,10, 2,16 (2*s*, 2 Ac); 1,70–2,20 (*m*, 2 H-C(2')), 2 H-C(3')); 4,28–4,46 (*m*, H-C(5')), 2 H-C(6')); 4,92 (*m*, (*s*-artig), H-C(4')); 6,02 (*dd*, *J* = 2,3, 10,3, H-C(1'))); 7,50–8,00 (*m*, H-C(5), H-C(6), 5 arom. H); 8,70 (br. *s*, NH). EI-MS: 430 (1), 429 (3, *M*⁺), 216 (70), 105 (63), 94 (48), 43 (100).

N⁶-Benzoyl-9-(4',6'-di-O-benzoyl-2',3'-dideoxy-β-D-glucopyranosyl)adenin (**14**). Ein Gemisch von 2,242 g (6,05 mmol) **7** und 1,451 g (6,05 mmol) N⁶-Benzoyladenin wurde nach 4 h Trocknen i.HV. bei RT. und anschliessendem Begasen mit Ar in 90 ml abs. MeCN suspendiert und mit 1,01 ml (4,84 mmol) HMDS, 0,61 ml (4,84 mmol), Me₃SiCl und 1,07 ml (9,08 mmol) SnCl₄ versetzt. Zur entstandenen gelben, homogenen Lsg. wurden nach 16 h Stehenlassen bei RT. weitere 0,71 ml (6,05 mmol) SnCl₄ gegeben, und nach insgesamt 20 h Reaktionszeit wurde aufgearbeitet. Man versetzte mit 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. dampfte das MeCN ab und extrahierte den Rückstand mit 120 ml AcOEt. Die org. Phase wurde noch 2mal mit je 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. extrahiert, die vereinigten wässr. Phasen mit AcOEt (2 × 150 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden mit 250 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der so erhaltene weisse Schaum wurde chromatographiert (250 g Kieselgel, AcOEt): 2,468 g (71%) **14/15** 4:3 (80-MHz-¹H-NMR) als weisser Schaum, nach Trocknen i.HV. (*R*_f 0,40). Man löste das Gemisch in 150 ml Aceton, versetzte mit Pentan bis zur Trübung und

kristallisierte nach der Methode der isothermen Destillation gegen Pentan. Die Kristalle wurden 3mal mit 20 ml gekühltem Aceton/Pentan 2:1 gewaschen. Umkristallisation auf dieselbe Art, wobei in 55 ml siedendem Aceton gelöst wurde, lieferte nach 3 Tagen Trocknen bei RT./HV. 1,224 g (35%) anomenreines (300-MHz- $^1\text{H-NMR}$) **14** als feine, stern-förmige Nadeln. Schmp. 109–110°. DC (Kieselgel, AcOEt): R_f 0,40. $[\alpha]_D^{25} = +36,7$ ($c = 0,97$, CH_2Cl_2). UV (EtOH): 230 (37900), 279 (23000). IR (KBr): 3420m (br. sh), 3090w, 3060w, 3035w, 3010w, 2960w, 2875w, 1975w, 1915w, 1815w, 1720vs, 1610s, 1585s, 1510s, 1490s, 1455vs, 1410m, 1385m, 1350m, 1335m, 1320s, 1275vs, 1265vs (sh), 1180m, 1160m, 1110s, 1100s, 1070vs, 1030s, 1000m (sh), 955w, 930w, 890w, 860w, 825w, 800m, 755w, 710vs, 690m, 645m, 595w (sh), 560w (sh), 480w, 445w, 410w, 365w. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,94–2,07 (m; 1 H-C(3')); 2,30–2,48 (m, 2 H-C(2')); 2,62–2,69 (m, 1 H-C(3')); 4,30 (ddd, $J = 9,8, 5,6, 2,6$, H-C(5')); 4,47 (dd, $J = 12,2, 5,6, 1$ H-C(6')); 4,68 (dd, $J = 12,1, 2,6, 1$ H-C(6')); 5,24 (ddd, $J = 10,4, 4,74$, H-C(4')); 6,05 (dd, $J = 10,5, 2,7$, H-C(1')); 7,36–7,63 (m, 9 arom. H); 7,97–8,06 (m, 6 arom. H); 8,23 (s, H-C(8)); 8,79 (s, H-C(2)); 9,10 (br. s, NH); Differenz-NOE: 4,30 (H-C(5')) $\rightarrow$ 6,05 (H-C(1')); 4,68 (H-C(6')). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 28,3, 30,5 (2t, C(2'), C(3')); 63,5 (t, C(6')); 67,6 (d, C(4')); 78,0 (d, C(5')); 81,7 (d, C(1')); 122,9 (s, C(5)); 128,0, 128,4, 128,6, 128,9, 129,7, 132,9, 133,2, 133,6 (8d, arom. C); 129,4, 129,6, 133,6 (3s, arom. C); 140,3 (d, C(8)); 149,7 (s, C(4)); 151,3 (s, C(6)); 152,7 (d, C(2)); 164,8, 165,5, 166,3 (3s, CO). EI-MS: 577 (1, M^+), 211 (14), 210 (12), 105 (100), 94 (49), 81 (37), 77 (53), 51 (12). Anal. ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C 64,45, H 4,81, N 11,93; gef.: C 64,44, H 4,78, N 11,95.

7- und 9-(4',6'-Di-O-benzoyl-2',3'-dideoxy- α/β -D-glucopyranosyl)-N²-isobutrylguanin (**16/17/18/19**). Zu einer Suspension von 2,109 g (8,817 mmol) N²-Isobutrylguanin-hydrat in 20 ml siedendem abs. MeCN wurden unter Ar 10,78 ml (44,09 mmol) N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid gegeben. Nach 30 min ($\rightarrow$ klare Lsg.) wurden 1,633 g (4,409 mmol) **7** in 20 ml abs. MeCN sowie 2,00 ml (11,02 mmol) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$ zugegeben. Nach 20 h Reaktionszeit bei Rückflusstemperatur liess man auf RT. abkühlen, nahm die Lsg. in 200 ml CH_2Cl_2 auf, gab 100 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. zu und liess 15 min kräftig rühren. Die entstandene Suspension wurde über *Celite* filtriert und die org. Phase des klaren Filtrats abgetrennt und nochmals mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 $\times$ 100 ml) gewaschen. Die wässr. Phasen wurden mit 200 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (Kieselgel, 7% MeOH in CH_2Cl_2): 0,978 g (40%) **16/17/18/19** 64:17:17:2 ($^1\text{H-NMR}$) als gelblicher Schaum, nach Trocknen über Nacht bei RT./HV. DC (Kieselgel, MeOH/ CH_2Cl_2 7:93): R_f 0,42–0,52. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,20 (d, 0,84 H, Me_2CHCO); 1,21 (d, 0,30 H, Me_2CHCO); 1,22 (d, 0,30 H, Me_2CHCO); 1,27 (d, 4,56 H, Me_2CHCO); 1,31 (d, 0,06 H, Me_2CHCO); 1,81–2,46 (m, 4 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,53–2,73 (m, 0,90 H, Me_2CHCO); 2,92 (*hept.*, 0,10 H, Me_2CHCO); 4,16–4,32 (m, 1 H, H-C(5')); 4,36–4,55 (m, 1 H, H-C(6')); 4,58–4,70 (m, 1 H, H-C(6')); 5,13–5,28 (m, 1 H, H-C(4')); 5,65 (dd, 0,76 H, H-C(1')); 5,99 (dd, 0,14 H, H-C(1')); 6,21 (dd, 0,10 H, H-C(1')); 6,47 (dd, 0,01 H, H-C(1')); 7,35–7,61 (m, 6 arom. H); 7,86–8,05 (m, 5 H, H-C(8), arom. H); 8,43 (br. s, 0,14 H, NH); 8,66 (br. s, 0,76 H, NH); 8,86 (br. s, 0,01 H, NH); 8,94 (br. s, 0,10 H, NH); 12,08 (br. s, 0,90 H, NH); 12,51 (br. s, 0,10 H, NH); 13,15 (br. s, 0,01 H, NH).

3. Exper. zu Schema 4. – 1-(2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranosyl)uracil (**1**). Eine Lsg. von 2,24 g (6,85 mmol) **8** in 20 ml konz. NH_3 in MeOH wurde bei RT. 12 h stehengelassen. Nach Eindampfen und Trocknen i. HV. wurde der feste Rückstand in siedendem Aceton gelöst und mittels isothermer Destillation gegen Pentan kristallisiert. Nach 5 Tagen wurde die Mutterlauge dekantiert, die Kristalle mit 2 $\times$ 10 ml eisgekühltem Aceton gewaschen und über Nacht bei RT./HV. getrocknet. Die Mutterlauge wurde in Aceton über Kieselgel filtriert, eingedampft und der Rückstand noch einmal auf gleiche Art zur Kristallisation gebracht: total 1,46 g (88%) **1**. Farblose Nadeln. Schmp. 191°. DC (Kieselgel, AcOEt/EtOH 5:1): R_f 0,30. $[\alpha]_D^{25} = +11,6$ ($c = 0,97$, H_2O). UV (H_2O): 205 (11360), 260 (10263). IR (KBr): 3520m, 3380s, 3220m, 3100m, 3070m, 2960m, 2870m, 1680vs (br. sh), 1620m, 1470m, 1440m, 1415m, 1385s, 1350m, 1335m, 1320m, 1300m, 1275s, 1265s, 1240s, 1220m, 1190m, 1125m, 1095s, 1060s, 1040m, 1010m, 990m, 955m, 925m, 880m, 835m, 825m, 775m, 730m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 1,46–1,60, 1,71–1,78, 1,95–2,05 (3m, 2 H-C(2'), 2 H-C(3')); 3,16–3,38 (m, H-C(4'), H-C(5')); 3,48 (m, 1 H-C(6')); 3,67 (ddd, $J = 1,7, 5,2, 11,8$, 1 H-C(6')); 4,48 (t, $J = 5,7$, OH-C(6')); 4,85 (d, $J = 5,2$, OH-C(4')); 5,51 (dd, $J = 5,2, 7,9$, H-C(1')); 5,61 (d, $J = 8,1$, H-C(5)); 7,69 (d, $J = 8,1$, H-C(6)); 11,32 (s, NH); s. Fig. 13a. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 28,71, 31,21, (2t, C(2'), C(3')); 60,95 (t, C(6')); 63,93 (d, C(4')); 80,81 (d, C(5')); 83,30 (d, C(1')); 101,48 (d, C(5)); 140,76 (d, C(6)); 149,67 (s, C(2)); 162,81 (s, C(4)). EI-MS: 243 (1, M^+), 131 (36), 113 (18), 69 (19), 58 (11), 57 (10), 43 (100), 42 (12), 41 (11), 32 (22), 31 (26). Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: C 49,58, H 5,83, N 11,56; gef.: C 49,70, H 5,93, N 11,49.

1-(2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranosyl)thymin (**2**). Wie für **1** beschrieben, aus 1,93 g (5,66 mmol) **10** in 20 ml konz. NH_3 in MeOH: 1,297 g (90%) **2**. Farblose Nadeln. Schmp. 205°. DC (Kieselgel, AcOEt/EtOH 5:1): R_f 0,37. $[\alpha]_D^{25} = +24,2$ ($c = 1,00$, H_2O). UV (H_2O): 265 (9939), 260 (9506). IR (KBr): 3520s, 3410s (br.), 3180m (br.), 3040m, 2940m, 2870m, 2840m, 2610w, 2520w, 2280w (br.), 1690vs (br.), 1470m, 1430m, 1380m, 1315m, 1270s, 1195m, 1130m, 1100m, 1070s, 1050s, 1000m, 980m, 955m, 935m, 880m, 830m, 780m, 760m, 740w, 610m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$; Zuordnung von H an C(2'), C(3'), C(4'), C(5') und C(6') mit ^1H -H-COSY [3b]):

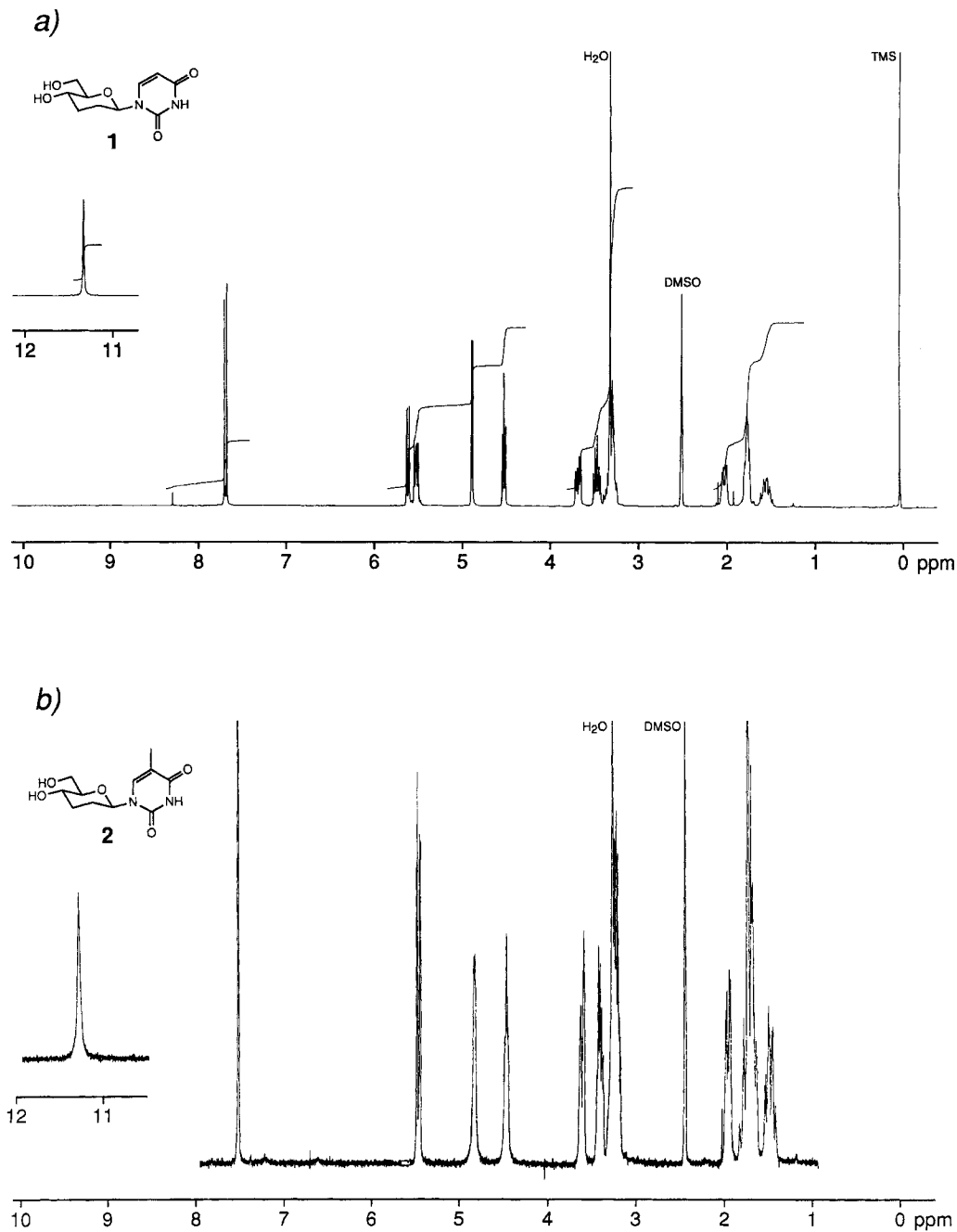
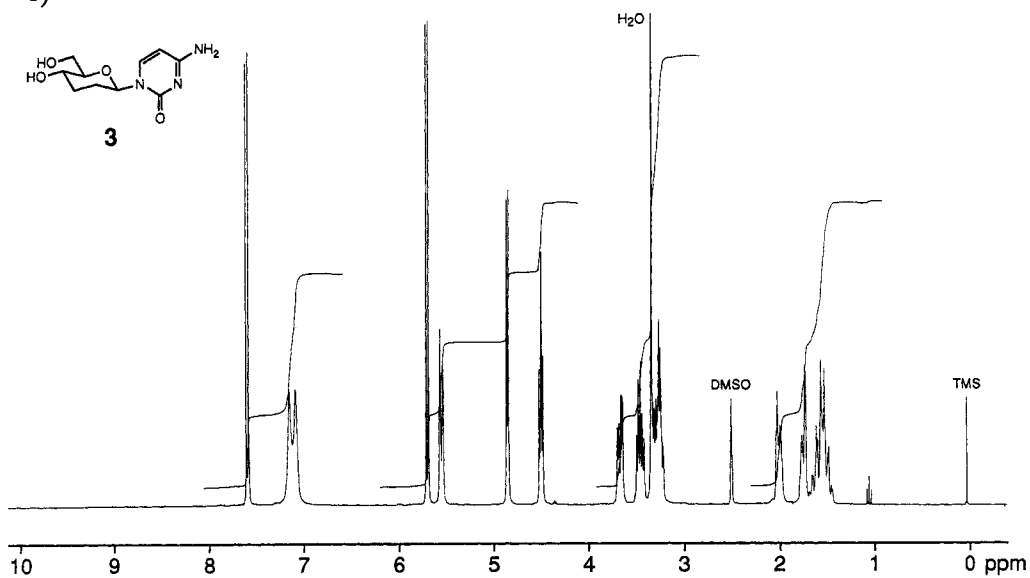
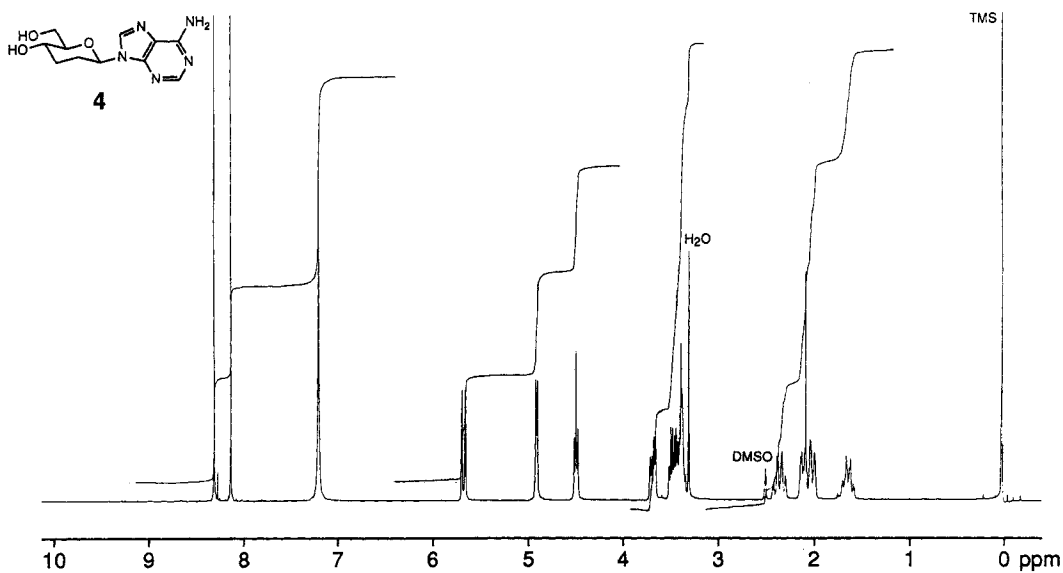


Fig. 13. ^1H -NMR-Spektren (300 MHz, (D_6) DMSO, RT.) von a) Homo-deoxyuridin **1**, b) Homo-thymidin **2**, c) Homo-deoxycytidin **3**, d) Homo-deoxyadenosin **4**, und e) Homo-deoxyguanosin **5** sowie f) ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, (D_6) DMSO, RT.) von 7-Deaza-homo-deoxyadenosin **34**

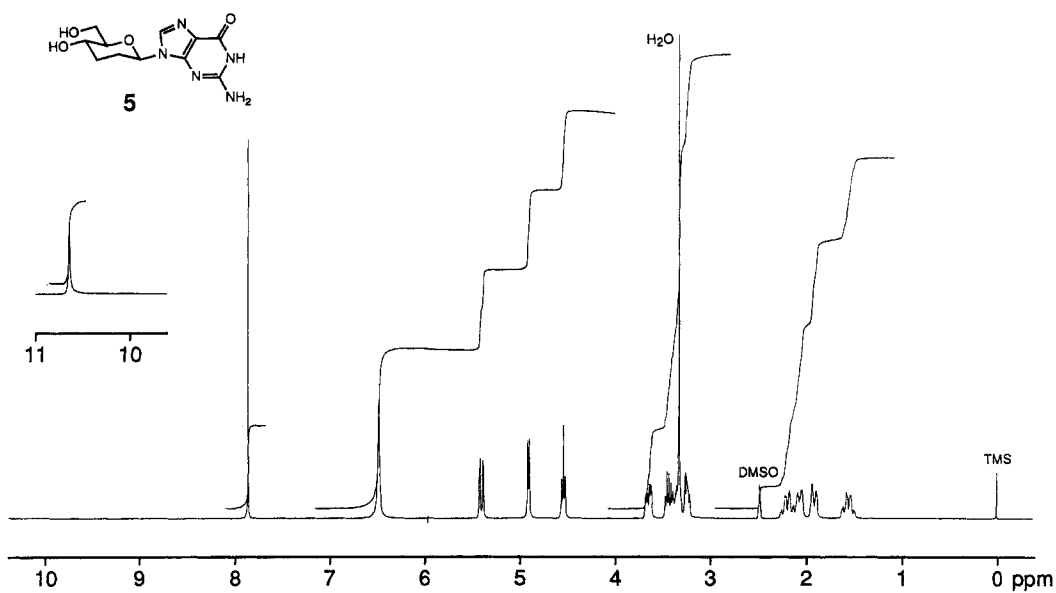
c)



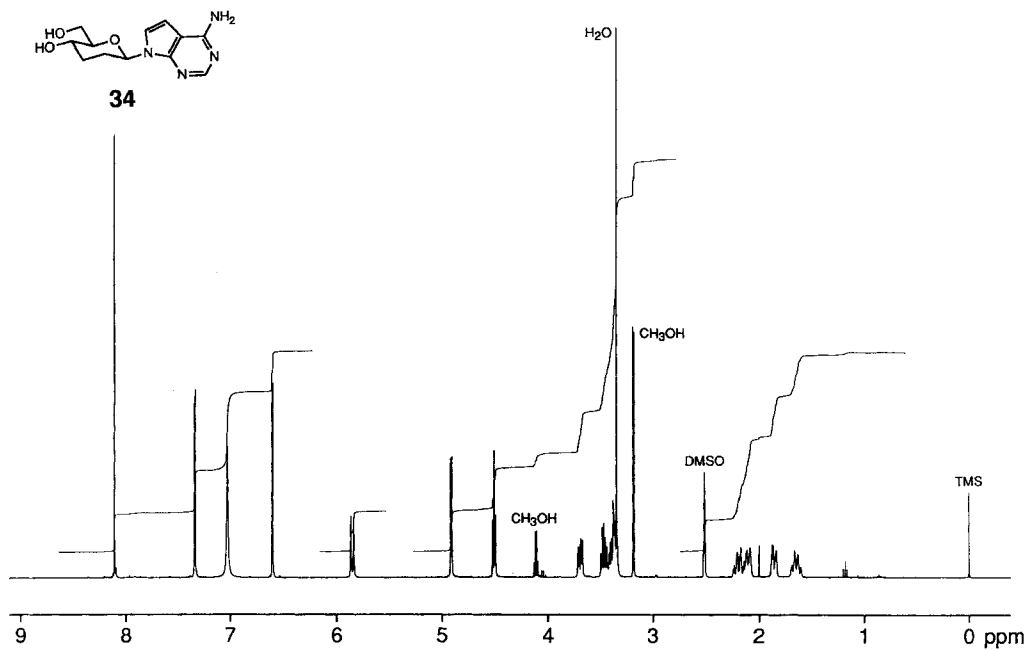
d)



e)



f)



1,50–1,60 (*m*, 1 H–C(3')); 1,71–1,83 (*m*, 2 H–C(2')); 1,78 (*d*, *J* = 1,1, Me); 2,00–2,08 (*m*, 1 H–C(3')); 3,23–3,30 (*m*, H–C(4'), H–C(5')); 3,45–3,50 (*m*, 1 H–C(6')); 3,65–3,69 (*ddd*, *J* = 11,9, 5,7, 1,8, 1 H–C(6')); 4,53 (*t*, *J* = 5,7, OH–C(6')); 4,89 (*d*, *J* = 5,07, OH–C(4')); 5,52 (*dd*, *J* = 2,6, 10,5, H–C(1')); 7,57 (*d*, *J* = 1,1, H–C(6)); 11,33 (*br. s*, NH); s. Fig. 13b. ¹³C-NMR (75 MHz, (D₆)DMSO): 11,91 (*q*, Me); 28,57, 31,31 (*t*, C(2'), C(3')); 60,89 (*t*, C(6')); 63,90 (*d*, C(4')); 80,57 (*d*, C(5')); 83,31 (*d*, C(1')); 109,18 (*s*, C(5)); 136,38 (*d*, C(6)); 150,03 (*s*, C(2)); 163,56 (*s*, C(4)). EI-MS: 257 (0,7, *MH*⁺), 132 (23,3), 131 (100), 130 (11,7), 127 (45,1), 126 (68,8), 113 (33,7), 109 (13,4), 95 (26,6), 87 (39,8), 55 (67,7), 54 (27,2), 53 (10,2), 45 (13,4), 44 (14,8), 43 (56,7), 42 (11,8), 41 (44,5), 40 (10,4), 39 (23,3), 31 (22,8), 29 (26,9), 28 (44,7), 27 (27,8). Anal. ber. für C₁₁H₁₆N₂O₅: C 51,56, H 6,29, N 10,93; gef.: C 52,16, H 6,27, N 10,83.

N⁴-Benzoyl-1-(2',3'-dideoxy-β-D-glucopyranosyl)cytosin (20). Eine Lsg. von 3,128 g (7,284 mmol) **12** in 290 ml THF/MeOH/H₂O 5:4:1 wurde im Eisbad auf 0° gekühlt, mit 29,14 ml 2*N* wässr. NaOH versetzt und 25 min bei 0° gerührt. Dann gab man 3,740 g (69,93 mmol) NH₄Cl zu, rührte weitere 30 min bei 0° und engte auf ca. 50 ml ein, worauf **20** spontan auszukristallisieren begann. Man belies zur Vervollständigung der Kristallisation über Nacht bei 4°, filtrierte darauf ab und wusch die Kristalle mit 50 ml eiskaltem H₂O: 2,167 g (86%) **20**. Farblose Nadeln. Schmp. 208° (Zers.). DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1): *R_f* 0,29. [α]_D²⁵ = +94,9 (*c* = 2,13, DMSO). UV (EtOH): 259 (23500), 304 (10100). IR (KBr): 3350*m* (*br.*), 3210*m* (*br.*), 3120*m*, 3080*m*, 3030*m*, 2960*m*, 2940*m*, 2865*m*, 1720*s*, 1650*s*, 1630*s*, 1600*m*, 1580*s*, 1490*s*, 1465*s*, 1445*m*, 1430*m*, 1400*m*, 1390*m*, 1375*m*, 1360*m*, 1340*m*, 1315*m*, 1295*m*, 1250*s*, 1225*m*, 1185*m*, 1130*m*, 1105*m*, 1075*m*, 1055*s*, 1030*m*, 1020*m*, 1000*m*, 950*m*, 920*w*, 895*m*, 835*m*, 810*s*, 790*m*, 730*m*, 715*m*, 700*m*. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,51–1,71, 1,93–1,97, 2,03–2,08 (3*m*, 2 H–C(2'), 2 H–C(3')); 3,31–3,47 (*m*, H–C(4'), H–C(5')); 3,49–3,58 (*m*, 1 H–C(6')); 3,72 (*ddd*, *J* = 1,4, 5,2, 11,8, 1 H–C(6')); 4,58 (*t*, *J* = 6,0, OH–C(6')); 4,95 (*d*, *J* = 5,3, OH–C(4')); 5,66 (*dd*, *J* = 1,9, 9,9, H–C(1')); 7,36 (*d*, *J* = 6,9, H–C(5)); 7,52 (*t*, *J* = 7,5, 2 arom. H); 7,63 (*tt*, *J* = 1,4, 7,4, 1 arom. H); 8,02 (*dd*, *J* = 1,4, 7,0, 2 arom. H); 8,23 (*d*, *J* = 7,5, H–C(6)); 11,26 (*br. s*, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, (D₆)DMSO): 29,7, 31,2 (2*t*, C(2'), C(3')); 60,9 (*t*, C(6')); 63,9 (*d*, C(4')); 82,3 (*d*, C(5')); 83,4 (*d*, C(1')); 96,3 (*d*, C(5)); 128,4, 132,7 (2*d*, arom. C); 133,1 (*s*, arom. C); 145,4 (*d*, C(6)); 153,8 (*s*, C(2)); 162,9 (*s*, C(4)); 167,4 (*s*, CO). EI-MS: 215 (9), 186 (12), 130 (6), 112 (15), 111 (15), 105 (100), 94 (15), 87 (11), 83 (11), 81 (29), 77 (73), 69 (20), 57 (24), 56 (21), 55 (17), 51 (28), 42 (19), 41 (22), 40 (10). Anal. ber. für C₁₇H₁₉N₃O₅·0,33 H₂O: C 58,11, H 5,64, N 11,96; gef.: C 58,14, H 5,65, N 11,87.

1-(2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranosyl)cytosin (3). Eine Suspension von 0,568 g (1,645 mmol) **20** in 33 ml konz. NH₃ in MeOH wurde 30 h bei RT. gerührt. Die entstandene klare Lsg. wurde eingedampft und der ölige Rückstand in 50 ml H₂O aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde mit 50 ml H₂O extrahiert, die vereinigte wässr. Phase lyophilisiert und der entstandene weisse Flaum aus EtOH kristallisiert: in zwei Portionen 0,346 g (87%) **3**. Farblose Nadeln. Schmp. 246° (Zers.). DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 5:1): *R_f* 0,09. [α]_D²⁵ = +22,7 (*c* = 1,26, H₂O). UV (H₂O): 227 (sh), (8240), 269 (9610). IR (KBr): 3400*s*, 3340*s*, 3220*s*, 3060*m*, 2960*m*, 2940*m*, 2910*m*, 2860*m*, 1660*s*, 1635*s*, 1600*s*, 1575*m*, 1530*m*, 1515*m*, 1490*s*, 1460*m*, 1450*m*, 1435*m*, 1395*m*, 1370*m*, 1355*m*, 1340*m*, 1330*m*, 1315*m*, 1295*s*, 1265*m*, 1245*m*, 1205*m*, 1180*m*, 1130*s*, 1105*s*, 1075*m*, 1060*s*, 1030*m*, 1000*m*, 990*m*, 975*m*, 950*m*, 920*w*, 880*w*, 845*w*, 830*w*, 785*s*. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): Zuordnung von H an C(4'), C(5') und C(6') mit ¹H, ¹H-COSY [4b]: 1,45–1,66 (*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,72–1,78 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,97–2,03 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 3,22–3,34 (*m*, H–C(4'), H–C(5')); 3,43–3,51 (*m*, 1 H–C(6')); 3,68 (*ddd*, *J* = 1,7, 5,2, 11,8, 1 H–C(6')); 4,51 (*t*, *J* = 5,8, OH–C(6')); 4,87 (*d*, *J* = 5,3, OH–C(4')); 5,57 (*dd*, *J* = 2,1, 10,0, H–C(1')); 5,72 (*d*, *J* = 7,4, H–C(5)); 7,11 (*br. s*, NH); 7,17 (*br. s*, NH); 7,62 (*d*, *J* = 7,4, H–C(6)); s. Fig. 13c. ¹³C-NMR (75 MHz, (D₆)DMSO): 29,4, 31,4 (2*t*, C(2'), C(3')); 61,0 (*t*, C(6')); 64,1 (*d*, C(4')); 81,3 (*d*, C(5')); 83,2 (*d*, C(1')); 93,7 (*d*, C(5)); 141,2 (*d*, C(6)); 154,4 (*s*, C(2)); 165,4 (*s*, C(4)). EI-MS: 242 (0,4, [*M* + H]⁺), 241 (0,4, *M*⁺), 136 (15), 131 (11), 113 (15), 112 (100), 111 (66), 95 (18), 83 (16), 81 (12), 69 (34), 68 (18), 67 (26), 57 (14), 43 (17), 42 (11), 41 (19). Anal. ber. für C₁₀H₁₅N₃O₄: C 49,79, H 6,27, N 17,42; gef.: C 49,69, H 6,32, N 17,32.

N⁶-Benzoyl-9-(2',3'-dideoxy-β-D-glucopyranosyl)adenin (21). Eine auf 0° gekühlte Lsg. von 9,003 g (15,59 mmol) **14** in 900 ml THF/MeOH/H₂O 5:4:1 wurde mit 90 ml wässr. 2*N* NaOH versetzt und 20 min bei 0° gerührt. Dann wurden 11,554 g (216 mmol) NH₄Cl zugegeben und die erhaltene klare Lsg. bis zur einsetzenden Trübung eingengt. Nach Zugabe von 150 ml Et₂O (→ weisser Niederschlag) liess man über Nacht bei 4° stehen, filtrierte ab und dampfte das Filtrat vollständig ein. Der Rückstand wurde in wenig MeOH gelöst, mit 30 g Kieselgel versetzt, das Gemisch eingedampft und der Rückstand chromatographiert (30 g Kieselgel, CHCl₃/MeOH 9:1). Das amorphe Produkt wurde zusammen mit dem oben erhaltenen Präzipitat aus 300 ml siedendem MeOH kristallisiert. Nach 7 Tagen wurde abfiltriert und 4 Tage bei RT./HV. getrocknet: 4,895 g (85%) **21**. Weiss, kugelförmig angeordnete Nadelchen. Schmp. 209–210°. DC (Kieselgel, CHCl₃/MeOH 9:1): *R_f* 0,27. [α]_D²⁵ = +22,2 (*c* = 0,82, DMSO). UV (H₂O): 233 (11500), 252 (11950), 260 (12260), 280 (21070). IR (KBr): 3320*s* (*br.*), 3265*s*, 3200*m*, 3135*m* (sh), 3060*m*, 2960*m*, 2920*m*, 2855*m*, 2780*w*, 1905*w*, 1705*vs*, 1615*vs*, 1575*vs*, 1545*m*, 1515*m*, 1485*s*, 1460*vs* (sh), 1400*s*, 1360*vs*, 1340*s*, 1325*s*, 1290*s*, 1275*s*, 1260*vs*, 1220*vs*, 1120*s* (sh), 1055*vs* (sh), 1080*vs*, 930*s*, 795*m*, 710*s*,

645m. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,62–1,77, 2,07–2,17, 2,40–2,50 (3m, 2 H–C(2')), 2 H–C(3')); 3,41–3,54 (m, H–C(4'), H–C(5'), 1 H–C(6')); 3,70 (dd, *J* = 10,9, 6,0, 1 H–C(6')); 4,54 (t, *J* = 5,9, OH–C(6')); 4,95 (d, *J* = 4,6, 1 OH–C(4')); 5,87 (d, *J* = 10,5, H–C(1')); 7,52–7,58 (m, 2 arom. H); 7,62–7,68 (m, 1 arom. H); 8,05 (d, *J* = 7,2, 2 arom. H); 8,70 (s, H–C(8)); 8,76 (s, H–C(2)); 11,18 (br. s, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, (D₆)DMSO): 29,1, 31,2 (2t, C(2'), C(3')); 60,9 (t, C(6')); 64,2 (d, C(4')); 80,8 (d, C(5')); 83,4 (d, C(1')); 125,5 (s, C(5)); 128,5, 132,5 (2d, arom. C); 133,3 (s, arom. C); 142,8 (d, C(8)); 150,3 (s, C(4)); 151,7 (d, C(2)); 151,9 (s, C(6)); 165,7 (s, CO). EI-MS: 370 (0,4, [M + H]⁺), 136 (24), 135 (48), 105 (100), 94 (13), 81 (15), 77 (59), 67 (11), 57 (12), 51 (15), 43 (12), 41 (13), 28 (19), 18 (16). Anal. ber. für C₁₈H₁₉N₅O₄·0,03 CH₃OH (gemäss ¹H-NMR): C 58,48, H 5,20, N 18,91; gef.: C 58,32, H 4,96, N 18,75.

9-(2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranosyl)adenin (**4**). Eine Lsg. von 362,3 mg (0,981 mmol) **21** in 25 ml mit NH₃ ges. MeOH wurde 24 h bei RT. stehengelassen. Nach Eindampfen wurde der feste Rückstand in 50 ml H₂O aufgenommen und mit 4 × 70 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die wässr. Phase eingedampft. Der weisse, schaumige Rückstand wurde i. HV. getrocknet, in 350 ml siedendem Aceton gelöst und gegen Pentan nach der Methode der isothermen Destillation kristallisiert. Nach 4 Tagen wurde die Mutterlauge dekantiert. Die Kristalle wurden mit 2 × 10 ml Aceton gewaschen und 2 Tage bei RT./HV. getrocknet: 236 mg (91%) **4**. Klare, farblose Plättchen. Schmp. 226°. DC (Kieselgel, CHCl₃/MeOH 6:1): R_f 0,13. [α]_D²⁵ = –13,1 (*c* = 0,98, H₂O). UV (H₂O): 259 (14720). IR (KBr): 3430vs (br.), 3310vs (br. sh), 3150vs (br. sh), 2970s (sh), 2950s, 2930s, 2895s, 2860s, 2740m, 2680m, 1920w, 1735w, 1675vs (sh), 1605vs, 1570vs, 1520m, 1480s, 1455m, 1440m, 1380vs, 1335s, 1305s (sh), 1290s, 1255s, 1220s (sh), 1140s, 1100s, 1080vs (sh), 1050vs, 995s. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,62–1,71, 1,99–2,13, 2,28–2,43 (3m, 2 H–C(2'), 2 H–C(3')); 3,35–3,53 (m, H–C(4'), H–C(5'), 1 H–C(6')); 3,70 (ddd, *J* = 11,8, 5,7, 1,6, 1 H–C(6')); 4,50 (t, *J* = 5,9, OH–C(6')); 4,92 (d, *J* = 4,9, OH–C(4')); 5,70 (dd, *J* = 11,1, 2,1, H–C(1')); 7,23 (br. s, NH₂); 8,16 (s, H–C(2)); 8,34 (s, H–C(8)). ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): 1,62–1,77, 2,03–2,11, 2,13–2,29 (3m, 2 H–C(2'), 2 H–C(3')); 3,54–3,72 (m, H–C(4'), H–C(5'), 1 H–C(6')); 3,80 (dd, *J* = 12,2, 2,0, 1 H–C(6')); 5,59 (dd, *J* = 10,7, 2,3, H–C(1')); 7,95 (s, H–C(2)); 8,11 (s, H–C(8)); s. Fig. 13d; Differenz-NOE: 8,11 (H–C(8))→5,59 (H–C(1')), 2,13–2,29 (H–C(2')). ¹³C-NMR (75 MHz, (D₆)DMSO): 29,4, 31,6 (2t, C(2'), C(3')); 61,0 (t, C(6')); 64,2 (d, C(4')); 80,5 (d, C(5')); 83,2 (d, C(1')); 118,6 (s, C(5)); 138,7 (d, C(8)); 148,9 (s, C(4)); 152,5 (d, C(2)); 155,9 (s, C(6)). EI-MS: 265 (1, M⁺), 136 (33), 135 (100), 108 (15), 67 (11). Anal. ber. für C₁₁H₁₅N₅O₃·0,02 (CH₃)₂CO (gemäss ¹H-NMR): C 49,86, H 5,72, N 26,27; gef.: C 49,92, H 5,65, N 26,10.

9-(2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranosyl)-N²-isobutyrylguanin (**22/23**). Eine Lsg. von 0,960 g (1,716 mmol) **16/17/18/19** in 70 ml THF/MeOH/H₂O 5:4:1 wurde im Eisbad auf 0° gekühlt und mit 6,86 ml (13,72 mmol) 2N wässr. NaOH versetzt. Nach 25 min Rühren wurden 0,881 g (16,47 mmol) NH₄Cl zugegeben und weitere 60 min bei 0° gerührt. Die Lsg. wurde darauf eingedampft, der kristalline Rückstand in 20 ml MeOH dispergiert und mit 2 g Kieselgel versetzt, das Gemisch erneut eingedampft und der Rückstand kurz i. HV. getrocknet. Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 5:1) ergab nach Eindampfen und Trocknen über Nacht bei RT./HV. 0,486 g (81%) **22/23**. Farbloser Schaum. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 5:1): R_f 0,25. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,12 (d, 6 H, Me₂CHCO); 1,54–1,68 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,94–2,14 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,24–2,37 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,77–2,85 (m, Me₂CHCO); 3,16–3,19 (m, H–C(5')); 3,28–3,69 (m, H–C(4'), 2 H–C(6')); 4,66 (t, OH–C(6')); 5,01 (d, 0,16 H, OH–C(4')); 5,12 (d, 0,84 H, OH–C(4')); 5,55 (dd, *J* = 2,0, 11,1, 0,84 H, H–C(1')); 5,90 (t, *J* = 4,7, 0,16 H, H–C(1')); 8,18 (s, 0,16 H, H–C(8)); 8,22 (s, 0,84 H, H–C(8)); 10,72 (br. s, 0,16 H, NH); 11,85 (br. s, 1,84 H, NH).

9-(2',3'-Dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl)-N²-isobutyrylguanin (**24**). Eine Lsg. von 1,634 g (4,651 mmol) **22/23** in 46 ml abs. Pyridin wurde unter Ar bei RT. mit 1,908 g (5,581 mmol) (Bu₄N)ClO₄ und 1,891 g (5,581 mmol) Chloro(4,4'-Dimethoxytriphenyl)methan ((MeO)₂TrCl) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT. wurden 2 ml MeOH zugegeben, und nach weiteren 15 min wurde eingedampft. Der Rückstand wurde zwecks Entfernung von Spuren von Pyridin mit 20 ml Toluol verdünnt, eingedampft und dann in 400 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3 × 200 ml) extrahiert. Die wässr. Phasen wurden mit 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde kurz i. HV. getrocknet und dann chromatographiert (Kieselgel, AcOEt/EtOH 19:1): 1,949 g (2,981 mmol) **24** als farbloser Schaum, nach Trocknen über Nacht bei RT./HV. Kristallisation aus AcOEt in zwei Portionen ergab 1,902 g (63%) **24**. Farblose, feine Nadeln. Schmp. 153° (Zers.). DC (Kieselgel, AcOEt/EtOH 19:1): R_f 0,31. [α]_D²⁵ = –35,9 (*c* = 1,01, CHCl₃). UV (EtOH): 236 (24200), 250 (sh, 18600), 258 (sh, 17500), 275 (13900), 280 (13700). IR (KBr): 3430m (br.), 3200m (br.), 3060m, 3040m, 2970m, 2930m, 2880m, 2840m, 1685s, 1610s, 1560s, 1510s, 1465m, 1445m, 1410m, 1375m, 1340w, 1305m, 1250s, 1220m, 1180s, 1155m, 1100m, 1085m, 1060m, 1035s, 1000m, 950m, 915w, 875w, 830m, 790m, 770m, 755m, 730m, 705m. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,11 (d, *J* = 6,8, 3 H, Me₂CHCO); 1,12 (d, *J* = 6,8, 3 H, Me₂CHCO); 1,56–1,68 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,04–2,15 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,24–2,37 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,81 (hept., *J* = 6,8, MeCHCO); 3,07 (dd,

$J = 6,6, 10,0, 1 \text{ H-C}(6'')$; 3,25–3,41 (m , $\text{H-C}(4')$, $\text{H-C}(5')$); 3,59–3,64 (m , $1 \text{ H-C}(6'')$); 3,70 (s , 1 MeO); 3,71 (s , 1 MeO); 4,96 (d , $J = 5,6$, $\text{OH-C}(4')$); 5,64 (dd , $J = 1,7, 12,3$, $\text{H-C}(1')$); 6,78 (dd , $J = 7,3, 8,9$, 4 arom. H); 7,16–7,25 (m , 7 arom. H); 7,37 (dd , $J = 1,6, 7,9, 2 \text{ arom. H}$); 8,23 (s , $\text{H-C}(8)$); 11,75 ($br. s$, NH); 12,15 ($br. s$, NH); Differenz-NOE (CDCl_3): 5,64 ($\text{H-C}(1')$) $\rightarrow$ 1,98–2,04 ($\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 3,53–3,61 ($\text{H-C}(5')$); 7,76 ($\text{H-C}(8)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 18,7, 18,8 ($2q$, Me_2CHCO); 29,2, 31,8 ($2t$, $\text{C}(2')$, $\text{C}(3')$); 34,6 (d , Me_2CHCO); 54,9 (q , MeO); 63,9 (t , $\text{C}(6'')$); 64,4 (d , $\text{C}(4')$); 80,4 (d , $\text{C}(5')$); 81,6 (d , $\text{C}(1')$); 85,0 (s , $\text{C-O-C}(6'')$); 112,9, 126,4, 127,5, 127,8, 129,7 ($5d$, arom. C); 120,0 (s , $\text{C}(5)$); 135,6, 145,0, 157,9 ($3s$, arom. C); 137,3 (d , $\text{C}(8)$); 148,2 (s , $\text{C}(2)$, $\text{C}(4)$); 154,8 (s , $\text{C}(6)$); 180,2 (s , Me_2CHCO). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 654 ($< 1, [M + H]^+$), 304 (35), 303 (100), 222 (18).

9-(2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranosyl)-N²-isobutyrylguanin (**25**=**23**). Eine Lsg. von 0,452 g (0,691 mmol) **24** in 50 ml MeOH wurde mit 284 μl (3,457 mmol) Dichloroessigsäure versetzt und 5 min bei RT. gerührt. Dann wurde mit Hexan ($3 \times 100 \text{ ml}$) extrahiert. Die Hexan-Phasen wurden mit 50 ml MeOH extrahiert und die vereinigten MeOH-Phasen mit 5 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. versetzt und vom abgeschiedenen Hexan getrennt. Man dampfte ein und chromatographierte den Rückstand (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1). Der so gewonnene farblose Schaum wurde aus 10 ml H_2O kristallisiert: 0,206 g (85%) **25**. Feine farblose Nadeln. Schmp. $> 195^\circ$ (Zers.). DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1): R_f 0,34. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1,4$ ($c = 1,03$, CHCl_3); $[\alpha]_{365} = -31,3$ ($c = 1,03$, CHCl_3). UV (EtOH): 255 (15900), 259 (15900), 279 (11800). IR (KBr): 3530m ($br.$), 3400m ($br.$), 3240m ($br.$), 2980m, 2940m, 2880m, 1680s, 1610s, 1565s, 1540m, 1480m, 1405s, 1375m, 1365m, 1340m, 1315m, 1255m, 1210m, 1195m, 1160m, 1090s, 1070s, 1060s, 1035m, 1005m, 990m, 970w, 950m, 915m, 880w, 830m, 785m, 750w, 720m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 1,12 (d , $J = 6,8$, Me_2CHCO); 1,51–1,65 (m , 1 H , $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 1,96–2,03 (m , 1 H , $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 2,07–2,14 (m , 1 H , $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 2,22–2,36 (m , 1 H , $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 2,79 ($hept.$, $J = 6,9$, Me_2CHCO); 3,27–3,52 (m , $\text{H-C}(4')$, $\text{H-C}(5')$, $1 \text{ H-C}(6'')$); 3,69 (ddd , $J = 1,5, 5,6, 11,3$, $1 \text{ H-C}(6'')$); 4,59 (t , $J = 5,8$, $\text{OH-C}(6'')$); 4,98 (d , $J = 5,2$, $\text{OH-C}(4')$); 5,55 (dd , $J = 2,0, 11,1$, $\text{H-C}(1')$); 8,23 (s , $\text{H-C}(8)$); 11,70 ($br. s$, NH); 12,11 ($br. s$, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 18,7, 18,8 ($2q$, Me_2CHCO); 29,3, 31,6 (t , $\text{C}(2')$, $\text{C}(3')$); 34,6 (d , Me_2CHCO); 60,8 (t , $\text{C}(6'')$); 64,0 (d , $\text{C}(4')$); 80,4 (d , $\text{C}(5')$); 83,5 (d , $\text{C}(1')$); 119,9 (s , $\text{C}(5)$); 137,5 (d , $\text{C}(8)$); 148,0 (s , $\text{C}(2)$, $\text{C}(4)$); 154,7 (s , $\text{C}(6)$); 180,1 (s , Me_2CHCO). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 703 (18, $[M_2 + H]^+$), 352 (28, $[M + H]^+$), 351 (10, M^+), 223 (26), 222 (100), 221 (20), 154 (15), 153 (11), 152 (47), 151 (17), 137 (12), 136 (16), 71 (10), 69 (10). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O}$: C 49,01, H 6,25, N 19,05; gef.: C 48,86, H 6,00, N 19,33.

9-(2',3'-Dideoxy- β -D-glucopyranosyl)guanin (**5**). Eine Lsg. von 504 mg (1,434 mmol) **25** in 29 ml konz. NH_3 in MeOH wurde 24 h bei RT. gerührt. Danach wurde eingedampft und der weisse Rückstand aus 15 ml H_2O kristallisiert. Trocknen i. HV. ergab 279 mg **5** als feine, weisse Nadeln. Durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere 68 mg **5** (insgesamt 86%) gewonnen. Schmp. $> 254^\circ$ (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2,2$ ($c = 0,70$, DMSO). UV (H_2O): 251 (13400), 269 (sh , 9500). IR (KBr): 3500m (sh), 3430s, 3400s, 3310s, 3170s, 2935m, 2870m, 2730m ($br.$), 2290w, 1720s, 1690s, 1635s, 1610s, 1575m, 1540s, 1485s, 1460m, 1400s, 1370m, 1340m, 1315m, 1250m, 1220m, 1190m, 1165m, 1120m, 1065s, 1000m, 945m, 920m, 885w, 870m, 845w, 830w, 800m, 780m, 735w. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 1,50–1,64 (m , 1 H , $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 1,91–1,95 (m , 1 H , $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 2,05–2,28 (m , 2 H , $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 3,24–3,30 (m , $\text{H-C}(4')$); 3,33–3,50 (m , $\text{H-C}(5')$, $1 \text{ H-C}(6'')$); 3,68 (ddd , $J = 1,7, 5,5, 11,8$, $1 \text{ H-C}(6'')$); 4,57 (t , $J = 5,9$, $\text{OH-C}(6'')$); 4,94 (d , $J = 5,4$, $\text{OH-C}(4')$); 5,44 (dd , $J = 2,0, 11,0$, $\text{H-C}(1')$); 6,52 ($br. s$, NH_2); 7,90 (s , $\text{H-C}(8)$); 10,63 ($br. s$, NH); s. Fig. 13e. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 29,4, 31,7 ($2t$, $\text{C}(2')$, $\text{C}(3')$); 60,9 (t , $\text{C}(6'')$); 64,1 (d , $\text{C}(4')$); 79,9 (d , $\text{C}(5')$); 83,3 (d , $\text{C}(1')$); 116,3 (s , $\text{C}(5)$); 135,0 (d , $\text{C}(8)$); 150,6 (s , $\text{C}(4)$); 153,6 (s , $\text{C}(2)$); 156,7 (s , $\text{C}(6)$). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 282 (13, $[M + H]^+$), 154 (100, $[\text{NOBA} + H]^+$), 152 (57), 151 (10), 130 (16). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ (288,48): C 45,80, H 5,52, N 24,28; gef.: C 45,76, H 5,52, N 24,50.

4. Exper. zu Schema 5. S. [4b].

5. Exper. zu Schema 6. – 4,6-Di-O-benzoyl-2,3-dideoxy-D-glucose (**32**). Eine Lsg. von 10,0 g (27 mmol) **7** in 300 ml MeCN und 200 ml H_2O wurde bei RT. mit 17 ml konz. HCl -Lsg. versetzt und dann 1,5 h zum Rückfluss erhitzt. Danach liess man auf RT. abkühlen, neutralisierte mit 103 ml 2N NaOH und dampfte ein. Das Rohprodukt wurde in wenig AcOEt gelöst, mit 40 g Kieselgel versetzt und das Gemisch eingedampft. Chromatographie (320 g Kieselgel, Hexan/ AcOEt 2:1 (2 l), dann Hexan/ AcOEt 1:1 (1,5 l)) ergab, nach 60 h Trocknen bei RT. /HV., 7,61 g **32** als hochviskoses Öl, das nach $^1\text{H-NMR}$ noch 1,16 g AcOEt enthielt (67% korr.). DC (Kieselgel, Hexan/ AcOEt 1:1): R_f 0,55. UV (CHCl_3): 240 (8700), 274 (1400). IR (CHCl_3): 3590w, 2970w, 1720vs, 1600w, 1450m, 1340s, 1270vs, 1130s, 1070s, 1030s, 1000m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,66–1,77 (m , 1 H , $\text{H-C}(2)$, $\text{H-C}(3)$); 1,86–2,00 (m , 1 H , $\text{H-C}(2)$, $\text{H-C}(3)$); 2,01–2,21 (m , $1,6 \text{ H}$, $\text{H-C}(2)$, $\text{H-C}(3)$); 2,37–2,43 (m , $0,4 \text{ H}$, $\text{H-C}(2)$, $\text{H-C}(3)$); 4,01–4,07 (m , $0,4 \text{ H}$, $\text{H-C}(5)$); 4,37–4,51 (m , $1,6 \text{ H}$, $\text{H-C}(5)$, $\text{H-C}(6)$); 4,57–4,64 (m , 1 H , $\text{H-C}(6)$); 4,95 (dd , $J = 2,3, 8,3, 0,4 \text{ H}$, $\text{H-C}(1)$); 5,05–5,17 (m , 1 H , $\text{H-C}(4)$); 5,36 (t , $J = 2,1, 0,6 \text{ H}$, $\text{H-C}(1)$); 7,37–7,45 (m , 4 arom. H); 7,50–7,58 (m , 2 arom. H); 7,98–8,08 (m , 4 arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 23,4, 27,0, 28,9, 31,0 ($4t$, $\text{C}(2)$, $\text{C}(3)$); 64,1, 64,3 ($2t$, $\text{C}(6)$); 68,4, 68,9, 69,0, 75,3 ($4d$, $\text{C}(4)$, $\text{C}(5)$); 91,0, 95,9 ($2d$, $\text{C}(1)$); 128,32, 128,42, 128,44

(3*d*, arom. C); 129,68, 129,69, 129,74, 129,77 (4*d*, arom. C); 129,83, 129,91, 129,94 (3*s*, arom. C); 133,00, 133,05, 133,19, 133,27 (4*d*, arom. C); 165,56, 166,46 (2*s*, CO). EI-MS: 339,1, (8,2 [*M* – OH]⁺), 227,1 (4,6), 191,0 (4,2), 165,0 (12,6), 123,0 (5,0), 105,0 (100), 77,0 (36,1).

6-Chloro-7-deaza-9-(4',6'-di-O-benzoyl-2',3'-dideoxy-β-D-glucopyranosyl)purin (33). Zu 2,37 g (15,4 mmol) 6-Chloro-7-deazapurin, das nach [33] hergestellt wurde, gab man 12,5 ml einer aus K und MeOH frisch zubereiteten und titrierten 1,236*M* KOMe-Lsg. (15,4 mmol) und rührte 30 min bei RT. unter Ar. Darauf wurde bei 25° eingedampft, der feste Rückstand in 20 ml abs. MeCN suspendiert, abermals eingedampft und das entstandene K-Salz 52 h bei RT./HV. getrocknet. Separat dazu wurden 5,50 g (15,4 mmol) 32 52 h bei RT./HV. getrocknet, dann unter Ar in 70 ml abs. THF gelöst, auf –78° abgekühlt und der Reihe nach mit 3,08 ml (16,9 mmol) Tris(dimethylamino)phosphin und 1,98 ml (20,3 mmol) CCl₄ versetzt. Die Lsg. wurde 1 h bei –78° gerührt, innert 1 weiteren h auf RT. erwärmt und dann bei 25° eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 20 ml abs. MeCN gelöst und die Lsg. unter Ar-Überdruck bei RT. durch einen Teflon-Schlauch zur Suspension des oben hergestellten K-Salzes von 6-Chloro-7-deazapurin in 20 ml abs. MeCN gepresst. Nach 45 min Rühren bei RT. wurde die Lsg. bei 25° zu einem dunkelbraunen Öl eingedampft, das chromatographiert wurde (450 g Kieselgel, Hexan/AcOEt 2:1 (4 l)), dann Hexan/AcOEt 1:1 (2 l); 3,9 g 33/α-D-Isomeres 2:1 (¹H-NMR). Dieses Gemisch wurde in 20 ml Aceton gelöst und durch Diffusion gegen Pentan kristallisiert. Das Kristallisat (33/α-D-Isomeres 9:1) wurde nochmals aus 0,7 l Et₂O umkristallisiert: 2,1 g (28 %) anomerenreines 33. Weisse Nadeln. Schmp. 152°. DC (Hexan/AcOEt 2:1): *R*_f 0,42. [*α*]_D²⁵ = –4,3 (*c* = 0,89, CHCl₃). UV (CHCl₃): 240 (19900), 274 (8600). IR (CHCl₃): 2999*w*, 1720*vs*, 1587*m*, 1550*m*, 1510*w*, 1450*m*, 1316*s*, 1267*vs*, 1115*s*, 1071*s*, 1028*m*, 1000*w*, 944*w*, 918*w*, 854*w*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,95–2,06 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,21–2,37 (*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,60–2,67 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 4,31 (*ddd*, *J* = 2,6, 5,4, 9,6, H–C(5')); 4,44 (*dd*, *J* = 12,1, 5,5, 1 H–C(6')); 4,63 (*dd*, *J* = 12,1, 2,5, 1 H–C(6')); 5,22 (*dt*, *J* = 10,6, *J*_d = 4,8, H–C(4')); 6,23 (*dd*, *J* = 10,4, 2,8, H–C(1')); 6,67 (*d*, *J* = 3,8, H–C(7)); 7,48 (*d*, *J* = 3,8, H–C(8)); 7,35–7,60 (*m*, 6 arom. H); 7,96–8,05 (*m*, 4 arom. H); 8,65 (*s*, H–C(2)); Differenz-NOE (300 MHz, CDCl₃): 6,21 (H–C(1')) → 8,65 (H–C(2)), 7,48 (H–C(8)), 4,31 (H–C(5')), 2,21–2,37 (H–C(2'), H–C(3')). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 28,5, 30,3 (2*t*, C(2'), C(3')); 63,7 (*t*, C(6')); 67,9 (*d*, C(4')); 77,7 (*d*, C(5')); 81,1 (*d*, C(1')); 100,8 (*d*, C(7)); 118,0 (*s*, C(5)); 125,8 (*d*, C(8)); 128,3, 128,5 (2*d*, arom. C); 129,5 (*s*, arom. C); 129,70, 129,73 (2*d*, arom. C); 133,1, 133,5 (2*d*, arom. C); 150,8 (*s*, C(6)); 150,9 (*d*, C(2)); 152,4 (*s*, C(4)); 165,5, 166,2 (2*s*, CO). EI-MS: 491,1 (0,9, *M*⁺), 339,1 (32,2), 217,1 (5,2), 153,0 (6,2), 105,1 (100,0), 94,1 (24,5), 77,1 (26,3). Anal. ber. für C₂₆H₂₂ClN₅O₅: C 63,48, H 4,51, N 8,54; gef.: C 63,44, H 4,54, N 8,39.

6-Amino-7-deaza-9-(2',3'-dideoxy-β-D-glucopyranosyl)purin (34). Im Autoklaven wurden in zwei separaten Chargen je 2,08 g (4,21 mmol) 33 in 200 ml MeOH suspendiert. Die Autoklaven wurden geschlossen und bei 0° mit 2 l gas-förmigem NH₃ gefüllt. Nach 20 h bei 130° wurde die Lsg. eingedampft. Die vereinigten Rohprodukte beider Chargen wurden, in wenig MeOH gelöst, an 30 g Kieselgel adsorbiert und dann chromatographiert (450 g Kieselgel, AcOEt/MeOH 20:1 (4 l), dann AcOEt/MeOH 4:1 (3,5 l)). Das Rohprodukt wurde in Aceton gelöst und durch Diffusion gegen Pentan kristallisiert. Trocknen (10 h) bei RT./HV. ergab 1,90 g (83 %) 34. Feine weisse Kristalle. Schmp. 189–192°. DC (AcOEt/MeOH 10:1): *R*_f 0,10, [*α*]_D²⁵ = –13,0 (*c* = 0,55, MeOH). UV (MeOH): 270 (10900). IR (KBr): 3350*vs* (br. sh), 3190*vs* (br. sh), 1670*s*, 1640*s*, 1660*vs*, 1560*vs*, 1485*m*, 1275*m*, 1095*m*, 1060*s*, 995*m*, 915*m*, 745*m*, 720*m*. ¹H-NMR (400 MHz, (D₆)DMSO): 1,58–1,69, 1,82–1,87 (2*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,08–2,33 (*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 3,34–3,48 (*m*, H–C(4'), H–C(5')), 1 H–C(6')); 3,65–3,70 (*m*, 1 H–C(6')); 4,48 (*t*, *J* = 5,8, OH–C(6')); 4,89 (*d*, *J* = 5,2, OH–C(4')); 5,82 (*dd*, *J* = 2,0, 11,0, H–C(1')); 6,57 (*d*, *J* = 3,6, H–C(7)); 7,00 (br. *s*, NH₂); 7,31 (*d*, *J* = 3,7, H–C(8)); 8,06 (*s*, H–C(2)); s. Fig. 13f. ¹³C-NMR (100 MHz, (D₆)DMSO): 29,7, 31,9 (2*t*, C(2'), C(3')); 61,1 (*t*, C(6')); 64,4 (*d*, C(4')); 79,8 (*d*, C(5')); 83,1 (*d*, C(1')); 99,4 (*d*, C(7)); 102,3 (*s*, C(5)); 121,0 (*d*, C(8)); 149,5 (*s*, C(4)); 151,7 (*d*, C(2)); 157,4 (*s*, C(6)). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 265,1 (82,1, [*M* + H]⁺), 157,0 (34,4), 155,0 (11,7), 137,0 (41,7), 136,0 (49,6), 135,0 (58,0), 134,0 (33,2). Anal. ber. für C₁₂H₁₆N₄O₃·0,4 CH₃OH: C 54,14, H 5,72, N 20,36; gef.: C 53,59, H 6,11, N 20,18.

6-(Benzamido)-7-deaza-9-(2',3'-dideoxy-β-D-glucopyranosyl)purin (35). Zu einer Lsg. von 1,85 g (7,00 mmol) 34 in 72 ml abs. Pyridin wurden unter Ar bei 0° innert 15 min 4,7 ml (37 mmol) Me₃SiCl gegeben, gefolgt, nach 30 min, von 4,3 ml (37 mmol) Benzoyl-chlorid. Nach weiteren 5 min wurde das Eisbad entfernt, 2 h bei RT. gerührt, danach wieder auf 0° gekühlt und mit 14,4 ml H₂O innert 5 min und 15 min später mit 14,4 ml 25 % NH₃-Lsg. versetzt. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt und noch 45 min bei RT. gerührt. Die Lsg. wurde eingedampft, in 150 ml H₂O aufgenommen und 1mal mit 150 ml Et₂O extrahiert. Die H₂O-Phase wurde eingedampft. Das Rohprodukt (8,1 g) wurde in MeOH gelöst, an 30 g Kieselgel adsorbiert und chromatographiert (300 g Kieselgel, Hexan/AcOEt 2:1 (2 l), dann AcOEt/MeOH 4:1 (4,5 l)). Einengen der produkt-haltigen Fraktionen bis zur einsetzenden Trübung und Auskristallisierenlassen bei 4° lieferten nach 20 h Trocknen bei RT./HV. 1,9 g (73 %) 35. Feine weisse Kristalle. Schmp. 216–217°. DC (AcOEt/MeOH 4:1): *R*_f 0,75, [*α*]_D²⁵ = +12,7 (*c* = 0,59, MeOH). UV (MeOH): 223 (30800), 302 (10300). IR (KBr): 3460*m* (br. sh), 3360*s*, 1695*vs*, 1560*m*, 1525*vs*, 1495*vs*, 1430*m*,

1345*m*, 1260*vs*, 1090*vs*, 1070*s*, 1050*s*, 940*m*, 710*s*. ¹H-NMR (400 MHz, (D₆)DMSO): 1,65–1,74, 1,93–1,97 (2*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,11–2,15, 2,23–2,33 (2*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 3,39–3,51 (*m*, H–C(4'), H–C(5'), 1 H–C(6')); 3,70 (*dd*, *J* = 5,5, 10,8, 1 H–C(6')); 4,54 (*t*, *J* = 6,0, OH–C(6')); 4,94 (*d*, *J* = 4,9, OH–C(4')); 6,03 (*dd*, *J* = 1,9, 11,0, H–C(1')); 6,68 (*d*, *J* = 3,8, H–C(7)); 7,52–7,66 (*m*, 3 arom. H); 7,69 (*d*, *J* = 3,8, H–C(8)); 8,06–8,09 (*m*, 2 arom. H); 8,63 (*s*, H–C(2)); 11,00 (*br. s*, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, (D₆)DMSO): 29,4, 31,7 (2*t*, C(2'), C(3')); 61,0 (*t*, C(6')); 64,3 (*d*, C(4')); 80,0 (*d*, C(5')); 83,3 (*d*, C(1')); 102,9 (*d*, C(7)); 109,2 (*s*, C(5)); 124,4 (*d*, C(8)); 128,33, 128,36, 132,3 (3*d*, arom. C); 133,4 (*s*, arom. C); 150,2 (*d*, C(2)); 151,0, 151,8 (2*s*, C(4), C(6)); 165,7 (*s*, CO). EI-MS: 368,2 (4,6, *M*⁺), 341,1 (17,1), 91,0 (67,1), 69,0 (32,9), 57,0 (32,9), 55,0 (44,3), 43,0 (60,6), 41,0 (39,1) 27,0 (100,0), 18,0 (72,5).

6. Exper. zu Schema 7. – 1-{2',3'-Dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl}-thymine (36). Ein Gemisch von 1,28 g (4,99 mmol) **2**, 2,11 g (6,24 mmol) (MeO)₂TrCl und 30 mg (0,24 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin wurde bei RT. unter Ar in 15 ml Pyridin und 1 ml Et₃N gelöst und 4,5 h gerührt. Dann wurde das Gemisch mit 3 ml MeOH versetzt und bei 30° eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 250 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und 2mal mit 150 ml ges. CuSO₄-Lsg. extrahiert. Die vereinigte wässr. Phase wurde 2mal mit 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigte org. Phase mit 250 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, 5 × 19 cm, AcOEt/Hexan 1:1): 2,58 g (92%) **36** als farbloser Schaum, nach Trocknen über Nacht bei RT./HV. DC (Kieselgel, AcOEt): R_f 0,58. [α]_D²⁵ = –25,0 (*c* = 2,317, CHCl₃). UV (EtOH): 232 (22000), 267 (11160). IR (KBr): 3440*m* (br), 3200*w* (br.), 2940*m*, 2920*m*, 2880*m*, 2840*m*, 2620*w*, 2500*w*, 2160*w*, 1695*s* (br.), 1605*m*, 1595*w*, 1505*s*, 1465*m*, 1450*m*, 1400*w*, 1370*w*, 1330*w*, 1300*m*, 1270*m*, 1250*s*, 1230*m*, 1180*s*, 1150*m*, 1090*m*, 1060*m*, 1010*m*, 980*m*, 900*w*, 840*m*. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,50–1,64 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,75–1,92 (*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,83 (*d*, *J* = 1,1, Me–C(5)); 1,98–2,08 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 3,10 (*m*, 1 H, H–C(6')); 3,25 (*m*, 1 H, H–C(4'), H–C(6')); 3,35 (*m*, 1 H, H–C(4'), H–C(6')); 3,59 (*m*, H–C(5')); 3,72 (*s*, 2 MeO); 4,84 (*d*, *J* = 6,0, OH–C(4')); 5,62 (*dd*, *J* = 2,3, 10,3, H–C(1')); 6,82 (*dd*, *J* = 2,8, 9,0, 4 arom. H); 7,19–7,28 (*m*, 7 arom. H); 7,39 (*dd*, *J* = 1,5, 8,3, 2 arom. H); 7,6 (*d*, *J* = 1,1, H–C(6)); 11,4 (*br. s*, NH); Differenz-NOE: 5,62 (H–C(1')) → 3,59 (H–C(5')). ¹³C-NMR (75 MHz, (D₆)DMSO): 12,10 (*q*, Me–C(5)); 28,48, 31,48 (2*t*, C(2'), C(3')); 54,87 (*q*, MeO); 64,05 (*t*, C(6')); 64,33 (*d*, C(4')); 80,54 (*d*, C(5')); 81,51 (*d*, C(1')); 85,00 (*s*, C–O–C(6')); 109,25 (*s*, C(5)); 112,91, 126,47, 127,56, 127,77, 129,74 (5*d*, arom. C); 135,72 (*d*, C(6)); 136,11, 145,08, 157,90 (3*s*, arom. C); 150,09 (*s*, C(2)); 163,63 (*s*, C(4)). EI-MS: 558 (1,3, *M*⁺), 304 (28,4), 303 (100), 152 (10,1), 135 (11,0), 131 (15,0), 126 (15,3), 69 (13,5), 67 (19,6), 57 (13,0), 55 (23,3), 54 (13,3), 43 (13,1), 41 (14,3), 39 (12,7), 31 (11,1).

1-{2',3'-Dideoxy-6'-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl}uracil (37). Wie für **36** beschrieben mit 2,86 g (11,79 mmol) **1**, 5,22 g (15,41 mmol) (MeO)₂TrCl, 60 mg (0,73 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin 40 ml Pyridin und 2,5 ml Et₃N (3 h; versetzen mit 10 ml MeOH). Chromatographie (Kieselgel, 5 × 25 cm, AcOEt/Hexan 1:1), gefolgt von Trocknen über Nacht bei RT./HV., ergab 5,60 g (87,4%) **37**. Farbloser Schaum. DC (Kieselgel, AcOEt): R_f 0,71. [α]_D²⁵ = +46,2 (*c* = 1,43, CHCl₃). UV (EtOH): 234 (24072), 257 (12430). IR (CHCl₃): 3500*w* (br.), 3390*w*, 3010*m*, 2800*w* (br.), 1695*s* (br.), 1635*w*, 1610*m*, 1585*w*, 1510*m*, 1455*m*, 1390*m* (br.), 1330*m*, 1300*m*, 1250*m*, 1180*m*, 1095*m* (br.), 1035*m*, 830*m*. ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 1,52–1,60 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,78–1,84 (*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,99–2,04 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 3,08 (*dd*, *J* = 6,3, 10,1, 1 H–C(6')); 3,22–3,25 (*m*, H–C(4'), 1 H–C(6')); 3,57 (*m*, H–C(5')); 3,72 (*s*, 2 MeO); 4,81 (*d*, *J* = 5,7, OH–C(4')); 5,62 (*dd*, *J* = 2,2, 4,3, H–C(1')); 5,71 (*d*, *J* = 8,1, H–C(5)); 6,82 (*dd*, *J* = 1,5, 8,9, 4 arom. H); 7,16–7,27 (*m*, 7 arom. H); 7,40 (*d*, *J* = 6,9, 2 arom. H); 7,68 (*d*, *J* = 8,1, H–C(6)); 11,30 (*br. s*, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, (D₆)DMSO): 28,57, 31,44 (2*t*, C(2'), C(3')); 54,90 (*q*, MeO); 63,91 (*t*, C(6')); 64,24 (*d*, C(4')); 80,81, 81,58 (2*d*, C(1'), C(5')); 85,01 (*s*, C–O–C(6')); 101,63 (*d*, C(5)); 112,93, 126,42, 127,52, 127,75, 129,68, (5*d*, arom. C); 135,74, 135,83 (2*s*, arom. C); 140,45 (*d*, C(6)); 144,97 (*s*, arom. C); 150,01 (*s*, C(2)); 157,88 (*s*, arom. C); 162,88 (*s*, C(4)). EI-MS: 544 (0,9, *M*⁺), 304 (42), 303 (100), 215 (10), 213 (10), 195 (10), 165 (15), 154 (28), 152 (15), 137 (15), 136 (32), 135 (40), 113 (30), 107 (13), 105 (25), 89 (19), 77 (33).

N⁶-Benzoyl-9-{2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl}adenine (38). Ein Gemisch von 803 mg (2,17 mmol) **21**, 897 mg (2,62 mmol) (Bu₄N)ClO₄ und 893 mg (2,62 mmol) Chloro(4,4'-dimethoxytriphenyl)methan wurde zuerst 2 h bei RT./HV. getrocknet, dann mit Ar begast und in 10 ml abs. Pyridin suspendiert. Nach ca. 20 min Rühren war eine dunkelrote, klare Lsg. entstanden. Nach 1 weiteren h nahm man das Gemisch in 250 ml CH₂Cl₂ auf und extrahierte mit ges. NaHCO₃- (2 × 200 ml) und ges. NaCl-Lsg. (200 ml). Die wässr. Phasen wurden mit CH₂Cl₂ (2 × 200 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Verbliebenes Pyridin wurde zusammen mit Toluol abgedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (150 g Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton 3:1 (1000 ml), 3:2 (350 ml) und 1:1 (500 ml), 1,302 g (89%) **38** als weisser Schaum, nach 2 Tagen Trocknen bei RT./HV. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton 3:1): R_f 0,24. [α]_D²⁵ = +22,6

($c = 0,99$, EtOH). UV (EtOH): 232 (31960), 279 (22090). IR (KBr): 3420s (br. sh), 3060w, 2930m (sh), 2870w, 2835w, 1705m, 1610vs, 1585s, 1510vs, 1490s, 1455vs, 1410m, 1335m (sh), 1300s, 1250vs (sh), 1180s, 1160m, 1085s (sh), 1075s, 1035s, 1015m, 1000m, 945w (sh), 915w (sh), 830m, 815m, 795m, 755m, 725m, 705s (sh), 645m, 620m, 585m (sh), 560m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 1,69–1,73, 2,13–2,17, 2,47–2,51 (3m, 4 H, H–C(2'), H–C(3')); 3,06 (dd, $J = 10,0$, 7,0, 1 H–C(6')); 3,27 (d, $J = 9,8$, 1 H–C(6')); 3,40–3,45 (m, H–C(5')); 3,69 (s, MeO); 3,70 (s, MeO); 3,69–3,75 (m, H–C(4')); 4,91 (d, $J = 5,9$, OH–C(4')); 5,96 (dd, $J = 10,1$, 2,2, H–C(1')); 6,71–6,77 (m, 4 arom. H); 7,14–7,23 (m, 7 arom. H); 7,34–7,37 (m, 2 arom. H); 7,52–7,57 (m, 2 arom. H); 7,61–7,67 (m, 1 arom. H); 8,05 (d, $J = 7,8$, 2 arom. H); 8,69 (s, H–C(8)); 8,80 (s, H–C(2)); 11,20 (br. s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 30,6, 30,8 (2t, C(2'), C(3')); 55,3 (q, MeO); 65,2 (t, C(6')); 68,4 (d, C(4')); 79,7 (d, C(5)); 81,6 (d, C(1')); 87,1 (s, C–O–C(6')); 122,8 (s, C(5)); 113,3, 127,1, 127,9, 128,1, 128,9, 130,0, 132,8 (7d, arom. C); 133,6, 135,2, 135,4, 144,2, 158,7 (5s, arom. C); 140,5 (d, C(8)); 149,6 (s, C(4)); 151,3 (s, C(6)); 152,8 (d, C(2)); 164,6 (s, CO).

N^4 -Benzoyl-1-{2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]- β -D-glucopyranosyl}cytosin (**39**). Eine Suspension von 1,198 g (3,469 mmol) **20** in 35 ml abs. Pyridin wurde unter Ar zum Sieden erhitzt. Die entstandene homogene Lsg. liess man auf RT. abkühlen und gab 1,423 g (4,163 mmol) $(\text{Bu}_4\text{N})\text{ClO}$ sowie 1,410 g (4,163 mmol) $(\text{MeO})_2\text{TrCl}$ zu. Nach 1 h Rühren bei RT. gab man 2 ml MeOH zu, liess noch 10 min weiterrühren und dampfte ein. Der Rückstand wurde in 200 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (3×100 ml) extrahiert. Die wässr. Phasen wurden noch mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das verbleibende Öl wurde zur Entfernung von Pyridin 2mal zusammen mit je 10 ml Toluol eingedampft, worauf das zurückgebliebene Bu_4N^+ -Salz spontan auskristallisierte. Dieses wurde abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und chromatographiert (Kieselgel, 2,5% EtOH/AcOEt): 1,984 g (88%) **39** als gelblicher Schaum, nach Trocknen über Nacht bei RT./HV. DC (Kieselgel, AcOEt): R_f 0,28. $[\alpha]_D^{25} = +20,1$ ($c = 0,99$, CHCl_3). UV (EtOH): 235 (29100), 260 (24700), 304 (10100). IR (KBr): 3420m (br.), 3060w, 3040w, 3000w, 2940m, 2880w, 2840w, 1700m, 1660s, 1625s, 1610s, 1560m, 1510s, 1485s, 1450m, 1390m, 1360m, 1340m, 1300s, 1255s, 1180s, 1160m, 1140m, 1100m, 1070m, 1035m, 1015m, 1000m, 995m, 955w, 935w, 920w, 900w, 830m, 810m, 800m, 790m, 755w, 730w, 705m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): 1,46–1,58 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,63–1,75 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,17–2,23 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,61 (br. s, OH–C(4')); 3,36 (dd, $J = 4,1$, 10,0, 1 H–C(6')); 3,43 (dd, $J = 4,3$, 10,0, 1 H–C(6')); 3,60–3,73 (m, H–C(4'), H–C(5')); 3,77 (s, MeO); 3,78 (s, MeO); 5,74 (dd, $J = 1,7$, 10,3, H–C(1')); 6,80–6,86 (m, 4 arom. H); 7,14–7,35 (m, 7 arom. H); 7,42–7,53 (m, H–C(5), 4 arom. H); 7,61 (tt, $J = 1,6$, 7,4, 1 arom. H); 7,90 (d, $J = 5,3$, H–C(6)); 7,93 (d, $J = 6,8$, 2 arom. H); 9,00 (br. s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2): 29,6, 31,4 (2t, C(2'), C(3')); 54,9 (q, MeO); 63,9 (t, C(6')); 64,4 (d, C(4')); 81,8 (d, C(5)); 82,2 (d, C(1')); 85,0 (s, C–O–C(6')); 96,5 (d, C(5)); 113,0, 126,5, 127,6, 127,8, 128,4, 129,7, 132,7 (7d, arom. C); 133,1, 135,7, 145,1, 157,9 (4s, arom. C); 145,0 (d, C(6)); 153,8 (s, C(2)); 163,0 (s, C(4)); 167,4 (s, CO). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 670 (1, $[M + \text{Na}]^+$), 648 (2, $[M + \text{H}]^+$), 647 (2, M^+), 304 (26), 303 (100), 216 (15), 105 (20)). Anal. ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1,1 \text{H}_2\text{O}$ (667,54): C 68,37, H 5,92, N 6,29; gef.: C 68,40, H 5,71, N 6,05.

6-(Benzamido)-7-deaza-9-{2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]- β -D-glucopyranosyl}purin (**40**). Zur Entfernung von Spuren von H_2O wurden 1,76 g (4,79 mmol) **35** in 25 ml abs. Pyridin gelöst, eingedampft und i. HV. 16 h getrocknet. Der Rückstand wurde erneut unter N_2 in 23 ml abs. Pyridin gelöst und mit 2,46 ml (14,36 mmol) (i-Pr) $_2\text{EtN}$ versetzt. Dazu gab man bei RT. 1,78 g (5,27 mmol) $(\text{MeO})_2\text{TrCl}$ in kleinen Portionen innert 5 min. Nach 30 min wurden weitere 300 mg (0,9 mmol) $(\text{MeO})_2\text{TrCl}$ zugefügt. Die Lsg. wurde darauf eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von Spuren von Pyridin noch 2mal zusammen mit je 30 ml Toluol eingedampft. Chromatographie (200 g Kieselgel, Hexan/AcOEt 1:2 (3,3 l), dann AcOEt/MeOH 9:1 (2,0 l)) lieferte nach 20 h Trocknen bei RT./HV. 2,47 g (77%) **40**. Leicht gelblicher Schaum. DC (AcOEt): R_f 0,46. UV(MeCN): 224 (43200), 281 (10400). IR (CHCl_3): 3006w, 1730w, 1700m, 1607m, 1560w, 1510s, 1481vs, 1340w, 1302m, 1087s, 1037s, 830m. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,72–1,88 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,05–2,18 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,27–2,32 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 3,28 (dd, $J = 6,5$, 9,5, 1 H–C(6')); 3,34 (br. s, OH); 3,50 (dd, $J = 3,7$, 9,5, 1 H–C(6')); 3,79–3,84 (m, 2 MeO, H–C(4'), H–C(5')); 6,12 (dd, $J = 5,3$, 7,3, H–C(1')); 6,79–6,83 (m, 4 arom. H); 7,09 (d, $J = 3,8$, H–C(7)); 7,12–7,33 (m, 7 arom. H); 7,34 (d, $J = 3,8$, H–C(8)); 7,39–7,62 (m, 5 arom. H); 7,98 (d, $J = 7,5$, 2 arom. H); 8,53 (s, H–C(2)); 8,80 (br. s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 30,4, 30,9 (2t, C(2'), C(3')); 55,2 (q, MeO); 65,8 (d, C(4')); 69,1 (t, C(6')); 79,1, 80,7 (2d, C(1'), C(5)); 87,1 (s, C–O–C(6')); 104,7 (d, C(7)); 108,6 (s, C(5)); 123,2 (d, C(8)); 113,1, 113,3, 127,0, 127,7, 127,9, 128,0, 128,9, 129,2, 130,0, 132,7 (10d, arom. C); 133,6, 135,3, 135,5, 144,3 (4s, arom. C); 150,5 (d, C(2)); 150,2, 152,5 (2s, C(4), C(6)); 158,7 (s, arom. C); 165,2 (s, CO). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 672,2 (2,7, $[M + 2]^+$), 671,3 (6,2, $[M + 1]^+$), 351,1 (3,4), 303,1 (100,0), 239,1 (28,4), 136,0 (5,6), 135,0 (6,4), 105,0 (34,0), 76,9 (12,5).

1-{2',3'-Dideoxy-4'-O-[(diisopropylamino)(methoxy)phosphino]-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]- β -D-glucopyranosyl}thymine (**41**). Unter Ar wurden bei RT. 2,2 g (4,07 mmol) **36** und 346 mg (2,03 mmol)

Diisopropylammonium-tetrazolid [40] in 10 ml abs. CH_2Cl_2 mit 1,05 g (4,07 mmol) Bis(diisopropylamino)(methoxy)phosphin [40] versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT. wurde die weisse Suspension in 150 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 100 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. extrahiert. Die wässr. Phase wurde 2mal mit 150 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft und der Rückstand, gelöst in 3 ml CH_2Cl_2 , aus 400 ml Hexan gefällt. Einmaliges analoges Umfällen ergab nach Filtration und Trocknen über Nacht bei RT./HV. 2,21 g (76%) **41** als (1:1)-Diastereoisomerengemisch. Farbloses Pulver. DC (Kieselgel, AcOEt/Hexan 1:3): R_f 0,82, 0,77. UV (EtOH): 264 (14629). IR (KBr): 3420w (br.), 3200w (br.), 3030w, 3020w, 2960m, 2940m, 2860w, 2840w, 1700vs (br.), 1610m, 1580w, 1510s, 1470m, 1450m, 1400w, 1360m, 1330w, 1300m, 1250s, 1220m, 1200m, 1180s, 1155m, 1130m, 1090m, 1060m, 1030s, 930m, 900w, 870w, 830m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0,87, 1,07, 1,11 (3d, $J = 6,7$, 12 H, $(\text{Me}_2\text{CH})_2\text{N}$); 1,61–1,77 (m, 2 H, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 1,98 (d, $J = 1,1$, 3 H, $\text{Me-C}(5)$); 2,01–2,06, 2,28–2,33 (2m, 2 H, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 3,05 (d, $J = 13,1$, 1,5 H, MeOP); 3,29 (d, $J = 13,3$, 1,5 H, MeOP); 3,23–3,26 (m, 1 H, Me_2CHN); 3,35–3,45 (m, 3 H, $\text{H-C}(6')$, Me_2CHN); 3,68–3,84 (m, 2 H, $\text{H-C}(4')$, $\text{H-C}(5')$); 3,76 (s, 6 H, MeO); 5,71–5,77 (m, 1 H, $\text{H-C}(1')$); 6,74–6,80, 7,17–7,26, 7,30–7,39, 7,44–7,49 (4m, 13 arom. H); 7,39 (d, $J = 1,1$, 1 H, $\text{H-C}(6)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 12,69 (q, $\text{Me-C}(5)$); 24,34, 24,49, 24,59, 24,70 (4q, Me_2CHN); 30,23, 30,40, 30,73, 31,59 (4t, $\text{C}(2')$, $\text{C}(3')$); 42,69, 42,76, 42,85, 42,92 (Me_2CHN); 49,83 (qd, $J_p = 17,6$, MeOP); 50,32 (qd, $J_p = 17,1$, MeOP); 55,15 (q, MeO); 63,29, 63,64 (2t, $\text{C}(6')$); 67,05 (dd, $J_p = 17,1$, $\text{C}(4')$); 67,63 (dd, $J_p = 13,5$, $\text{C}(4')$); 81,62, 71,70 (2d, $\text{C}(1')$, $\text{C}(5')$); 85,76 (s, $\text{C-O-C}(6')$); 110,78, (s, $\text{C}(5)$); 112,87, 126,67, 127,62, 128,41, 128,50, 130,22, 130,30, 135,47, 136,19 (9d, arom. C); 136,31 (d, $\text{C}(6)$); 144,99, 145,08 (2s, arom. C); 149,98 (s, $\text{C}(2)$); 158,41 (s, arom. C). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): 148,30, 149,09. FAB-MS (positiv; NOBA): 720 (2,1, MH^+), 416 (10,7), 304 (39,5), 303 (100), 237 (32,9), 180 (11,3), 162 (26,1).

1-{2',3'-Dideoxy-4'-O-[(diisopropylamino) (methoxy)phosphino]-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]- β -D-glucopyranosyl}uracil (**42**). Zu einer Lsg. von 967 mg (1,78 mmol) **37** und 66 mg (0,94 mmol) frisch sublimiertem Tetrazol in 10 ml abs. CH_2Cl_2 wurden bei RT. 133 μl (0,96 mmol) (i-Pr) $_2\text{NH}$ und 460 mg (1,75 mmol) Bis(diisopropylamino)(methoxy)phosphin [40] gegeben. Nach 1 h wurde die nunmehr weisse Suspension eingedampft und chromatographiert (Kieselgel, $1,5 \times 16$ cm, Hexan/AcOEt 1:1). Das Produkt (R_f 0,82, 0,78) wurde in 3 ml CH_2Cl_2 gelöst und aus 100 ml Hexan gefällt. Abdekantieren und Trocknen über Nacht bei RT./HV. ergaben 1,01 g (80%) **42** als (1:1)-Diastereoisomerengemisch. Farbloses Pulver. DC (Kieselgel, AcOEt) R_f 0,8. UV (EtOH): 207 (47752), 233 (21944), 265 (11954). IR (KBr): 3420w (br.), 3200w (br.), 3060w, 3030w, 2960m, 2930m, 2870w, 2830w, 1695vs, 1630w, 1610m, 1580w, 1510s, 1455m, 1395m, 1380m, 1360m, 1330w, 1300m, 1255m, 1250s, 1200m, 1180s, 1155m, 1130m, 1090m, 1060m, 1030s, 1000m, 980m, 900m, 880w, 830m, 805m, 800m, 700w, 760w, 730m, 700m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 0,83 (d, $J = 6,7$, 3 H, Me_2CHN); 1,01–1,06 (3d, $J = 7,6$, 9 H, Me_2CHN); 1,60–1,75 (m, 1 H, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 1,78–1,98 (m, 2 H, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 2,16–2,29 (m, 1 H, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 2,99 (d, $J = 12,9$, 1,5 H, MeOP); 3,08 (m, 1 H, Me_2CHN); 3,23 (d, $J = 13,2$, 1,5 H, MeOP); 3,29–3,34 (m, 3 H, $\text{H-C}(6')$, Me_2CHN); 3,55–3,78 (m, 2 H, $\text{H-C}(4')$, $\text{H-C}(5')$); 3,71 (s, 6 H, MeO); 5,68 (m, 1 H, $\text{H-C}(1')$); 5,74 (d, $J = 8,2$, 1 H, $\text{H-C}(5)$); 6,79–6,83, 7,15–7,40, 7,41–7,43 (3m, 13 arom. H); 7,76 (d, $J = 8,1$, 1 H, $\text{H-C}(6)$); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 24,25, 24,45 (2q, Me_2CHN); 30,26, 30,54 (2t, $\text{C}(2')$, $\text{C}(3')$); 42,63 (d, Me_2CHN); 49,73, 50,22 (2dq, $J_p = 17,1$ MeOP); 55,01 (q, MeO); 62,99, 63,36, (2t, $\text{C}(6')$); 66,75 (dd, $J_p = 17,1$, $\text{C}(4')$); 67,36 (dd, $J_p = 14,9$, $\text{C}(4')$); 81,56, 81,67 (2d, $\text{C}(1')$, $\text{C}(5')$); 85,58 (s, $\text{C-O-C}(6')$); 102,14 (d, $\text{C}(5)$); 112,65, 126,43, 127,43, 128,12, 130,03 (5d, arom. C); 135,93 (s, arom. C); 139,45 (d, $\text{C}(6)$); 144,6 (s, arom. C); 149,52 (s, $\text{C}(2)$); 158,06 (s, arom. C); 162,7 (s, $\text{C}(4)$). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3): 148,35, 149,13. FAB-MS (positiv; NOBA): 728 (2,0, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 706 (2,0, MH^+), 304 (23,8), 303 (100,0), 223 (11,1), 162 (35,8), 78 (13,0).

N^6 -Benzoyl-9-{2',3'-dideoxy-4'-O-[(diisopropylamino) (methoxy)phosphino]-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]- β -D-glucopyranosyl}adenin (**43**). Ein Gemisch aus 604,3 mg (0,90 mmol) **38** und 31,4 mg (0,45 mmol) Tetrazol wurde 1 h bei RT./HV. getrocknet, mit Ar begast, dann in 4,5 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit 65 μl (0,45 mmol) (i-Pr) $_2\text{NH}$ und 287,9 mg (1,10 mmol) Bis(diisopropylamino)(methoxy)phosphin [40] versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT. wurde die nunmehr weisse Suspension in 50 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2×50 ml) und ges. NaCl -Lsg. (40 ml) extrahiert, die vereinigte wässr. Phase mit CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und das entstandene zähflüssige, klare Öl in 3 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und aus 300 ml Hexan bei -78° gefällt. Das Präzipitat wurde bei ca. 4° chromatographiert (18 g Kieselgel, Hexan/Aceton/ CHCl_3 3:1:1 + 2% Et_3N). Der weisse Schaum wurde 2 Tage bei RT./HV. getrocknet: 566 mg (75%) **43**. DC (Kieselgel, Hexan/Aceton/ CHCl_3 3:1:1 + 2% Et_3N): R_f 0,38. UV (EtOH): 232 (34150), 280 (24170), IR (KBr): 3415m (br. sh), 3055w (sh), 3030w, 2960s, 2925m, 2870m, 2830m, 2545w, 2040w, 1970w (br.), 1895w (br.), 1815w, 1705m, 1610vs, 1580s, 1510vs, 1485s, 1455vs, 1410m, 1395m (sh), 1360m, 1335m, 1295s (sh), 1250vs (sh), 1200m, 1180vs, 1155m, 1125m, 1070s (br. sh), 1030vs, 1000m, 975m, 950m, 920w, 900w, 875m, 830s, 790s, 755s, 725m, 705s (sh), 640m, 620w, 580m (sh), 520m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): 0,86–0,92 (m, 8 H, Me_2CHN); 1,08–1,13 (m, 4 H, Me_2CHN); 1,77–1,94, 2,08–2,25, 2,29–2,44 (3m, 4 H, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(3')$); 3,08 (d,

$J = 13.2, 1.5$ H, MeOP); 3,32 (*dd*, $J = 13.2, 1.5$ H, MeOP); 3,21–3,29 (*m*, 1 H, Me₂CHN); 3,36–3,51 (*m*, 3 H, H–C(6'), Me₂CHN); 3,743, 3,744, 3,75 (3*s*, 6 H, MeO); 3,75–3,91 (*m*, 2 H, H–C(4'), H–C(5')); 5,97 (*dd*, $J = 8.7, 1.1$, 1 H, H–C(1')); 6,71–6,78, 7,15–7,25, 7,28–7,35, 7,41–7,47, 7,51–7,57, 7,60–7,65 (6*m*, 16 arom. H); 8,00 (*d*, $J = 7.3, 2$ arom. H); 8,27 (*s*, 0,5 H, H–C(8)); 8,29 (*s*, 0,5 H, H–C(8)); 8,77, 8,78 (2*s*, 1 H, H–C(2)); 9,04 (br. *s*, 1 H, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): 24,5, 24,6, 24,7, 24,8 (4*q*, Me₂CHN); 31,1, 31,3, 31,4 (3*t*, C(2'), C(3')); 43,17, 43,23 (2*dd*, $J_p = 12.2$, Me₂CHN); 50,1 (*dq*, $J = 17.6$, MeOP); 50,5 (*dq*, $J = 16.2$, MeOP); 55,5 (*q*, MeO); 63,9, 64,1 (2*t*, C(6')); 67,7 (*dd*, $J_p = 16.5$, C(4')); 68,2 (*dd*, $J_p = 14.3$, C(4')); 81,99, 82,00, 82,1 (3*d*, C(1'), C(5')); 86,1, 86,2 (2*s*, C–O–C(6')); 113,2, 113,3 (2*d*, arom. C); 123,5 (*s*, C(5)); 127,0, 128,0, 128,2, 128,6, 128,7, 129,2, 130,5, 130,6, 133,0 (9*d*, arom. C); 134,4, 136,4, 136,5, 136,6 (4*s*, arom. C); 141,1 (*d*, C(8)); 145,5, 145,6 (2*s*, arom. C); 149,9 (*s*, C(4)); 151,7 (*s*, C(6)); 152,8 (*d*, C(2)); 158,9 (*s*, arom. C); 164,8 (*s*, CO). FAB-MS (positiv; NOBA): 834 (13, MH^+), 833 (20, M^+), 595 (34), 594 (82), 529 (14), 513 (19), 428 (51), 350 (10), 304 (37), 303 (100), 240 (28), 162 (74), 136 (16), 120 (15), 105 (31), 104 (10), 88 (23), 78 (29), 77 (13), 43 (21).

1-[4'-O-[(2-Cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphino]-2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl}thymine (44). Unter Ar wurden bei RT. 672 mg (1,20 mmol) 36 in 18 ml abs. THF gelöst und mit 0,62 ml (3,52 mmol) (i-Pr)₂EtN und 512 mg (2,16 mmol) Chloro(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)-phosphin versetzt. Nach wenigen min bildete sich aus der farblosen homogenen Lsg. eine weisse Suspension. Nach 1 h wurde Reaktionsgemisch eingedampft und chromatographiert (Kieselgel, 3 × 16 cm, (Hexan/AcOEt 1:1). Das Produkt wurde in 3 ml CH₂Cl₂ gelöst und aus 100 ml Hexan gefällt. Abdekantieren und Trocknen über Nacht bei RT./HV. ergaben 760 mg (80%) 44. Farbloses Pulver. DC (Kieselgel, AcOEt/Hexan 3:1): R_f 0,66, 0,62. UV (EtOH): 233 (18932), 266 (10863). IR (KBr): 3420*m* (br.), 3190*m* (br.), 3160*w*, 3130*w*, 2960*s*, 2930*s*, 2870*m*, 2830*m*, 2220*w*, 1790*vs* (br.), 1610*s*, 1580*w*, 1500*s*, 1460*m*, 1450*m*, 1420*w*, 1390*w*, 1360*m*, 1330*w*, 1300*m*, 1280*m*, 1270*m*, 1250*s*, 1220*m*, 1200*m*, 1180*s*, 1105*m*, 1080*s*, 1060*m*, 1030*vs*, 1000*m*, 980*s*, 930*w*, 900*m*, 880*w*, 820*m*, 810*m*, 790*m*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (*d*, $J = 6.7$, 3 H, Me₂CHN); 1,07 (*d*, $J = 4.7$, 3 H, Me₂CHN); 1,09 (*d*, $J = 4.7$, 3 H, Me₂CHN); 1,13 (*d*, $J = 6.7$, 3 H, Me₂CHN); 1,58–1,78 (*m*, H–C(2'), H–C(3')); 1,98 (*d*, $J = 1.0$, Me–C(6)); 2,00–2,09 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,31 (*m*, 1 H, OCH₂CH₂CN); 2,37 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,58 (*t*, $J = 6.3$, 1 H, OCH₂CH₂CN); 3,22–3,50 (*m*, H–C(5'), 2 H–C(6'), (Me₂CH)₂N); 3,63–3,97 (*m*, H–C(4'), OCH₂CH₂CN); 3,76, 3,78 (2*s*, 2 MeO); 5,72–5,75 (*m*, H–C(1')); 6,75–6,80 (*m*, 4 arom. H); 7,20–7,48 (*m*, 9 arom. H), H–C(6)); 8,3 (br. *s*, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 12,66 (*q*, Me–C(5)); 20,18, 20,33 (2*dt*, $J_p = 7.0$, OCH₂CH₂CN); 24,34, 24,53, 24,59, 24,70 (Me₂CHN); 30,08, 30,28, 30,71 (3*t*, C(2'), C(3')); 42,98, 43,07, 43,15, 43,24 (Me₂CHN); 55,15, 55,22 (2*q*, MeO); 57,53, (*dt*, $J_p = 21.4$, OCH₂CH₂CN); 58,20 (*dt*, $J_p = 19.3$, OCH₂CH₂CN); 63,20, 63,37 (2*t*, C(6')); 66,97 (*dd*, $J_p = 16.3$, C(4')); 67,61 (*dd*, $J_p = 11.7$, C(4')); 81,38, 81,55 (2*d*, C(5')); 81,64 (*d*, C(1')); 85,58 (*s*, C–O–C(6')); 110,77, 110,86 (2*s*, C(5)); 112,94, 117,66 (*s*, CN); 126,70, 126,80, 127,66, 128,35, 128,48, 130,35, 135,40, 135,56, 136,14, 136,21 (11*d*, arom. C); 144,88 (*s*, arom. C); 149,82 (*s*, C(2)); 158,42, 158,48 (2*s*, arom. C); 163,42 (*s*, C(4)). ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): 148,29, 149,08. FAB-MS (positiv; NOBA): 760 (0,3, MH_2^+), 303 (100), 237 (22), 200 (20).

1-[4'-O-[(2-Cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphino]-2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl}uracil (45). Unter Ar wurden bei RT. 3,5 g (6,46 mmol) 37 in 30 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit 4,42 ml (25,8 mmol) (i-Pr)₂EtN und 2,34 g (9,75 mmol) Chloro(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)-phosphin versetzt. Nach 1 h wurde die nunmehr weisse Suspension in 400 ml AcOEt aufgenommen und 2mal mit je 300 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. und 1mal mit 300 ml ges. NaCl-Lsg. extrahiert. Die wässr. Phasen wurden noch 2mal mit 200 ml AcOEt extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Watte filtriert und eingedampft: 5,76 g farbloser Schaum. Chromatographie (Kieselgel, 5 × 20 cm, AcOEt/Hexan 2:1) ergab die beiden diastereoisomeren Phosphoramidite, die über Nacht bei RT./HV. getrocknet wurden: 4,36 g (91%) 45 als (1:1)-Diastereoisomerenmisch. Weisser Schaum. DC (Kieselgel, AcOEt/Hexan 2:1): R_f 0,71, 0,66. UV (EtOH): 234 (17521), 259 (9321). IR (KBr): 3420*m* (br.), 3200*m* (br.), 3060*m*, 2960*m*, 2940*m*, 2880*m*, 2840*w*, 2240*w*, 1700*vs*, 1630*m*, 1610*m*, 1580*w*, 1510*s*, 1455*m*, 1395*w*, 1380*m*, 1365*w*, 1330*w*, 1300*m*, 1270*m*, 1250*s*, 1220*m*, 1200*m*, 1180*s*, 1150*m*, 1130*m*, 1080*m*, 1040*s*, 1000*m*, 980*s*, 900*w*, 880*w*, 780*m*. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,88 (*m*, (*d*-artig), 3 H, Me₂CHN); 1,07, 1,09, 1,13 (3*d*, $J = 6.7$, Me₂CHN); 1,62–1,80 (*m*, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,04–2,09 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,30 (*dd*, $J = 6.2, 11.5$, 1 H, OCH₂CH₂CN); 2,33–2,39 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,58 (*t*, $J = 4.5$, 1 H, OCH₂CH₂CN); 3,27–3,58 (*m*, 2 H, Me₂CHN); 3,43–3,49 (*m*, 3 H, H–C(5'), H–C(6')); 3,58–3,71 (*m*, 1 H, OCH₂CH₂CN); 3,72–3,75 (*m*, 1 H, H–C(4')); 3,76, 3,77, 3,78, 3,79 (4*s*, 6 H, MeO); 3,91–3,93 (*m*, 1 H, OCH₂CH₂CN); 5,72–5,75 (*m*, 1 H, H–C(1')); 5,79, 5,81 (2*d*, $J = 4.1$, 1 H, H–C(6)); 6,59–6,81 (*m*, 4 arom. H); 7,12–7,29, 7,32–7,34, 7,44–7,47, 7,51–7,57 (4*m*, 9 arom. H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 20,18, 20,48 (2*dt*, $J_p = 7.3$, OCH₂CH₂CN); 22,65 (*t*, C(2'), C(3')); 24,27, 24,34, 24,45, 24,53, 24,57, 24,62, 24,69 (Me₂CHN); 30,20, 30,66, 31,95 (3*t*, C(2'), C(3')); 43,03, 43,11, 43,15, 43,24 (Me₂CHN); 55,17, 55,24 (*q*, MeO); 57,47, 58,31 (OCH₂CH₂CN); 63,10, 63,27 (2*t*, C(6')); 66,95 (*dd*, $J_p = 16.7$, C(4')); 67,52 (*dd*, $J_p = 12.1$, C(4')); 81,44, 81,54 (2*d*,

C(5'')); 81,60, 81,82 (2*d*, C(1'')); 85,83 (*s*, C–O–C(6'')); 102,39, 102,47 (2*d*, C(5)); 117,60, 117,67 (2*s*, CN); 112,97, 112,99, 126,73, 126,84, 127,69, 128,36, 128,50, 130,25, 130,27, 130,33, 130,34, 136,06, 136,14, 136,18 (14*d*, arom. C); 139,68, 139,85 (2*d*, C(6)); 144,80, 144,99 (2*s*, arom. C); 149,93 (*s*, C(2)); 158,45, 158,51 (2*s*, arom. C); 163,09 (*s*, C(4)). ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): 148,34, 149,13. FAB-MS (positiv; NOBA): 877 (0,3, [*M* + ¹³¹Xe]⁺), 767 (0,3 [*M* + Na]⁺), 305 (10,7), 304 (48,2), 303 (100), 223 (34), 201 (22,7).

*N*⁴-Benzoyl-1-{4'-O-[(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphino]-2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl}cytosin (**46**). Eine Lsg. von 1,004 g (1,550 mmol) **39** in 40 ml abs. THF wurde unter Ar mit 0,80 ml (4,650 mmol) (i-Pr)₂EtN und 0,550 g (2,325 mmol) Chloro(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphin versetzt. Man liess 1 h bei RT. rühren und dampfte dann ein. Der Rückstand wurde in 250 ml AcOEt aufgenommen und mit eiskalter ges. NaHCO₃- (2 × 100 ml) und eiskalter ges. NaCl-Lsg. (2 × 100 ml) gewaschen. Die wässr. Phasen wurden mit 100 ml AcOEt extrahiert und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton 4:1) und das Produkt über Nacht bei RT./HV. getrocknet; 0,980 g (73%) **46** als (1:1)-Diastereoisomerengemisch. Gelblicher Schaum. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton 4:1): R_f 0,43, 0,40. UV (EtOH): 236 (30700), 261 (26600), 304 (11000). IR (KBr): 3420*m* (br.), 3060*w*, 3030*w*, 2960*m*, 2930*m*, 2870*m*, 2830*w*, 2250*w*, 1700*s*, 1675*s*, 1625*s*, 1605*s*, 1555*m*, 1510*s*, 1480*s*, 1445*m*, 1395*m*, 1365*m*, 1335*m*, 1300*s*, 1250*s*, 1220*m*, 1200*m*, 1180*s*, 1155*m*, 1130*m*, 1080*s*, 1035*s*, 1000*m*, 975*m*, 890*m*, 875*m*, 830*m*, 800*m*, 790*m*, 785*m*, 755, 725*m*, 705*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): 0,91–1,15 (*m*, 12 H, Me₂CHN); 1,48–1,52 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 1,73–1,87 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,23–2,39 (*m*, 3 H, H–C(2'), H–C(3'), OCH₂CH₂CN); 2,56–2,61 (*m*, 1 H, OCH₂CH₂CN); 3,26–3,50 (*m*, 5 H, H–C(5'), H–C(6'), Me₂CHN); 3,77, 3,78 (2*s*, 6 H, MeO); 3,61–3,87 (*m*, 3 H, H–C(4'), OCH₂CH₂CN); 5,82 (*dd*, *J* = 1,8, 10,2, 1 H, H–C(1'')); 6,77–6,85, 7,20–7,38 (2*m*, 11 arom. H); 7,45–7,64 (*m*, 6 H, H–C(5), arom.); 7,94 (*d*, *J* = 7,3, 2 arom. H); 7,99 (*d*, *J* = 7,5, 0,5 H, H–C(6)); 8,03 (*d*, *J* = 7,5, 0,5 H, H–C(6)); 8,84 (br. *s*, 1 H, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): 20,6 (*dt*, *J*_P = 7,1, OCH₂CH₂CN); 20,8 (*dt*, *J*_P = 7,3, OCH₂CH₂CN); 24,41, 24,50, 24,66, 24,74, (Me₂CHN); 30,7, 30,8, 31,1 (3*t*, C(2'), C(3')); 43,5 (*dt*, *J* = 12,2, Me₂CHN); 55,61, 55,66 (2*q*, MeO); 58,2 (*dt*, *J*_P = 19,6, OCH₂CH₂CN); 58,7 (*t*, *J*_P = 19,3, OCH₂CH₂CN); 63,8, 64,0 (2*t*, C(6'')); 67,7 (*dd*, *J*_P = 15,5, C(4'')); 68,3 (*dd*, *J*_P = 12,7, C(4'')); 82,0, 82,1 (2*d*, C(5'')); 83,7 (*d*, C(1'')); 86,17, 86,24 (*s*, C–O–C(6'')); 97,0 (*d*, C(5)); 118,1, 118,2 (2*s*, CN); 113,3, 127,1, 127,2, 128,1, 128,7, 128,8, 129,3, 130,55, 130,64, 133,4, (10*d*, arom.); 133,8, 136,5, 136,6 (3*s*, arom. C); 144,6 (*d*, C(6)); 145,5, 145,6, 159,0 (3*s*, arom. C); 162,6 (*s*, C(4)). ³¹P-NMR (121 MHz, CD₃CN): 148,1; 149,0. FAB-MS (positiv; NOBA): 886 (2, [*M* + K]⁺), 870 (5, [*M* + Na]⁺), 326 (16), 305 (11), 304 (39), 303 (100), 242 (12), 216 (19), 209 (19), 201 (18), 133 (14), 104 (26). Anal. ber. für C₄₇H₅₄N₅O₈P·0,5 H₂O: C 65,87, H 6,47, N 8,17; gef.: C 66,07, H 6,58, N 8,35.

*N*⁶-Benzoyl-9-{4'-O-[(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphino]-2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl}adenin (**47**). Zu einer Lsg. von 763 mg (1,14 mmol) bei RT./HV. 1 h vorgetrocknetem und dann mit Ar begastem **38** in 8 ml abs. THF wurden 0,58 ml (3,39 mmol) (i-Pr)₂EtN und 414 mg (1,75 mmol) Chloro(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphin gegeben. Nach 1 h bei RT. wurde die nunmehr weisse Suspension unter N₂ filtriert und das Filtrat eingedampft. Der weisse, schaumige Rückstand wurde in 60 ml AcOEt aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (40 ml) extrahiert. Nach Extraktion der wässr. Phase mit AcOEt (40 ml) wurde die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand bei 0° chromatographiert (20 g Kieselgel), AcOEt/CH₂Cl₂/Et₃N 45:45:10. Das Produkt wurde in 3 ml AcOEt gelöst und aus 90 ml Hexan gefällt. Nach 4mal analogem Umfällen und 2 Tagen Trocknen bei RT./HV. wurde **47** als (1:1)-Diastereoisomerengemisch (¹H-NMR) in 73% Ausbeute isoliert. Weisses Pulver. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton 9:1 + 1% Et₃N): R_f 0,33, 0,26. UV (EtOH): 233 (48680), 280 (30610). IR (KBr): 3420*s* (br. sh), 3060*w* (sh), 3030*w*, 2960*s*, 2930*m*, 2875*m*, 2835*w*, 2250*w*, 1700*m*, 1610*vs*, 1580*s*, 1510*vs*, 1485*s*, 1455*vs*, 1410*m*, 1395*m*, 1380*m*, 1315*m*, 1335*m*, 1295*s*, 1250*vs*, 1225*s*, 1200*m*, 1180*vs*, 1155*m*, 1125*m*, 1080*vs* (sh), 1030*vs*, 1000*s*, 975*s*, 920*w*, 900*w*, 880*w*, 830*m*, 790*m*, 755*m*, 725*m*, 705*s* (sh), 645*m*, 625*w*, 585*m* (sh), 565*m*, 525*m*. ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): 0,93 (*d*, *J* = 6,9, 3 H, Me₂CHN); 1,08–1,19 (*m*, 9 H, Me₂CHN); 1,78–1,95, 2,15–2,38, 2,40–2,53 (3*m*, 4 H, H–C(2'), H–C(3'')); 2,35 (*t*, *J* = 6,3, 1 H, OCH₂CH₂CN); 2,61 (*t*, *J* = 6,2, 1 H, OCH₂CH₂CN); 3,21–3,55 (*m*, 5 H, H–C(5'), H–C(6'), Me₂CHN); 3,750, 3,754, 3,76, 3,77 (4*s*, 6 H, MeO); 3,63–4,01 (*m*, 3 H, H–C(4'), OCH₂CH₂CN); 6,00 (*dd*, *J* = 10,2, 2,6, 1 H, H–C(1'')); 6,73–6,84, 7,17–7,28, 7,28–7,36, 7,42–7,47, 7,53–7,58, 7,61–7,67 (6*m*, 16 arom. H); 8,01 (*d*, *J* = 7,5, 2 arom. H); 8,30, 8,32 (2*s*, 1 H, H–C(8)); 8,79, 8,79 (2*s*, 1 H, H–C(2)); 9,05 (br. *s*, 1 H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃CN): 21,0, 21,1 (2*dt*, *J*_P = 7,2, OCH₂CH₂CN); 24,7, 24,79, 24,81, 24,89, 24,94, 24,99, 25,01, 25,1 (Me₂CHN); 30,3, 30,4 (2*t*, C(2'')); 31,5, 31,7 (2*dt*, *J*_P = 3,1, C(3'')); 43,95, 43,97 (2*dd*, *J*_P = 12,3, Me₂CHN); 55,9, 55,9 (2*q*, MeO); 59,0 (*dt*, *J*_P = 20,1, OCH₂CH₂CN); 59,4 (*dt*, *J*_P = 19,4, OCH₂CH₂CN); 64,6, 64,8 (2*t*, C(2'')); 68,5 (*dd*, *J*_P = 15,3, C(4'')); 69,2 (*dd*, *J*_P = 14,4, C(4'')); 81,8 (*d*, C(1'')); 82,0 (*dd*, *J*_P = 5,6, C(5'')); 82,2 (*dd*, *J*_P = 5,1, C(5'')); 86,7, 86,7 (2*s*, C–O–C(6'')); 113,88, 113,91, 113,94 (3*d*, arom. C); 119,5, 119,7 (2*s*, CN); 125,5 (*s*, C(5)); 127,7, 127,8, 128,7, 129,1, 129,21, 129,24, 129,7, 131,11, 131,18, 131,20, 131,22, 133,6 (12*d*, arom. C);

135,0, 137,05, 137,14, 137,19, 137,2 (5s, arom. C); 142,7 (d, C(8)); 146,4, 146,4 (2s, arom. C); 151,0 (s, C(4)); 153,0 (d, C(2)); 153,1 (s, C(6)); 159,6 (s, arom. C); 167,8 (s, CO). ³¹P-NMR (121 MHz, CD₃CN): 148,3; 149,1. FAB-MS (positiv; NOBA): 872,5 (2, M⁺), 350,4 (17), 305,5 (10), 304,5 (41), 303,5 (100), 241,5 (13), 240,5 (40), 201,6 (18), 104,5 (25), 101,5 (14).

9-*{4'-O-[(2-Cyanoethoxy) (diisopropylamino)phosphino]-2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl }-N²-isobutylguanin (48).* Eine Lsg. von 0,941 g (1,439 mmol) **24** in 14 ml abs. THF wurde unter Ar mit 0,74 ml (4,318 mmol) (i-Pr)₂EtN und 0,511 g (2,159 mmol) Chloro(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphin versetzt und 1 h bei RT. gerührt. Dann wurde in 200 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und mit eiskalter ges. NaHCO₃-Lsg. (3 × 100 ml) gewaschen. Die wässr. Phasen wurden mit 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (Kieselgel, 1% Et₃N in CH₂Cl₂/Aceton 3:1) und das Produkt (farbloser Schaum) in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und aus 200 ml Hexan gefällt. Nach 4mal analogem Umfällen und Trocknen über Nacht bei RT./HV. wurden 0,850 (69%) **48** als (1:1)-Diastereoisomerengemisch (¹H-NMR) erhalten. Weisses Pulver. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/Aceton 3:1): R_f 0,37, 0,30. UV (EtOH): 236 (22500), 251 (17600), 258 (sh, 16600), 275 (13000), 281 (12800). IR (KBr): 3430m (br.), 3200m (br.), 3060w, 3040w, 2970m, 2940m, 2880m, 2840w, 2250w, 1710s (sh), 1690s, 1610s, 1560s, 1540m (sh), 1510s, 1465m, 1450m, 1405m, 1380m, 1365m, 1305m, 1250s, 1225m, 1200m, 1180s, 1155m, 1125s, 1100s, 1085s, 1065s (sh), 1035s, 1005m, 980m, 950m, 920w, 900m, 880m, 830m, 810m, 790m (sh), 785m, 775m, 760m, 730m, 720m, 705m. ¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): 0,91–1,19 (m, 18 H, Me₂CHN, Me₂CHCO); 1,70–1,83 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,13–2,64 (m, 5 H, H–C(2'), H–C(3'), Me₂CHCO, OCH₂CH₂CN); 3,14–3,51 (m, 6 H, H–C(4'), H–C(5'), H–C(6'), Me₂CHN); 3,737, 3,740, 3,747, 3,750 (4s, 6 H, MeO); 3,61–4,03 (m, 2 H, OCH₂CH₂CN); 5,59–5,65 (m, 1 H, H–C(1')); 6,71–6,78, 7,15–7,24, 7,29–7,35, 7,43–7,47 (4m, 13 arom. H); 7,86 (s, 0,25 H, H–C(8)); 7,88 (s, 0,75 H, H–C(8)); 8,41, 11,92 (br. 2s, 2 H, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): 19,1 (q, Me₂CHCO); 20,7 (dt, J_P = 7,1, OCH₂CH₂CN); 20,9 (dt, J_P = 7,7, OCH₂CH₂CN); 24,28, 24,50, 24,60, 24,70, 24,86 (Me₂CHN); 30,7, 30,9, 31,3 (3t, C(2'), C(3')); 36,8 (d, Me₂CHCO); 43,5 (dd, J_P = 12,2, Me₂CHN); 43,6 (dd, J_P = 14,2, Me₂CHN); 55,5, 55,6 (2q, MeO); 58,1 (dt, J_P = 18,7, OCH₂CH₂CN); 58,6 (dt, J_P = 19,3, OCH₂CH₂CN); 67,7 (dd, J_P = 16,3 (C(4'))); 68,3 (dd, J_P = 12,0, C(4'))); 81,7 (dd, J_P = 8,8, C(5'))); 81,8 (dd, J_P = 6,6, C(5'))); 82,3, 82,4 (2d, C(1'))); 86,2 (s, C–O–C(6'))); 118,2, 118,3 (2s, CN); 121,8 (s, C(5)); 113,3, 127,1, 127,1, 128,1, 128,7, 128,8, 130,7 (7d, arom. C); 137,0, 137,2 (2d, C(8)); 136,5, 145,6, 145,8, 159,0 (4s, arom. C); 147,9, 148,4 (2s, C(2), C(4)); 155,9 (s, C(6)); 179,3 (s, CO). ³¹P-NMR (121 MHz, CD₃CN): 148,1, 149,1. FAB-MS (positiv; NOBA): 853 (2, M⁺), 332 (14), 305 (10), 304 (35), 303 (100), 243 (21), 242 (66), 222 (15), 201 (16), 184 (10), 152 (10), 142 (12).

6-(Benzamido)-9-*{4'-O-[(2-cyanoethoxy) (diisopropylamino)phosphino]-2',3'-dideoxy-6'-O-[(4,4'-Dimethoxytriphenyl)methyl]-β-D-glucopyranosyl }-7-deazapurin (49).* Zu einer Lsg. von 0,887 g (1,32 mmol) **40** in 5,4 ml abs. THF wurden unter Ar bei RT. 294 μl (1,58 mmol) (i-Pr)₂EtN und 354 μl (1,58 mmol) Chloro(2-cyanoethoxy)(diisopropylamino)phosphin gegeben. Nach 1 h Rühren bei RT. wurde in 100 ml AcOEt aufgenommen, 2mal mit je 50 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographiert (68 g Kieselgel, auf 0° gekühlte Säule, CH₂Cl₂/AcOEt 2:1 + 0,3% Et₃N (0,75 l), CH₂Cl₂/AcOEt 1:1 + 0,3% Et₃N (0,5 l) und AcOEt + 0,3% Et₃N (1 l)) und das Produkt, gelöst in ca. 3 ml AcOEt, aus 100 ml eisgekühltem Hexan gefällt. Zweimal analoges Umfällen und 20 h Trocknen bei RT./HV. lieferten 648 mg (59%) **49** als (1:1)-Diastereoisomerengemisch. Weisses Pulver. DC (CH₂Cl₂/AcOEt 2:1): R_f 0,78. UV (MeCN): 224 (41700), 282 (10000). IR (CHCl₃): 2968m, 1699m, 1509s, 1481vs, 1301m, 1081m, 1036s, 978m, 829w. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,88–1,17 (m, Me₂CHN); 1,82–1,92 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,03–2,18 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,30 (dd, J = 6,1, 11,1, 1 H, OCH₂CH₂CN); 2,36–2,46 (m, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,59 (t, J = 6,3, 1 H, OCH₂CH₂CN); 3,23–3,70 (m, 6 H, OCH₂CH₂CN, H–C(6'), Me₂CHN); 3,74 (s, 1,5 H, MeO); 3,75 (s, 1,5 H, MeO); 3,76 (s, 1,5 H, MeO); 3,77 (s, 1,5 H, MeO); 3,78–4,09 (m, 2 H, H–C(4'), H–C(5')); 6,18–6,23 (m, 1 H, H–C(1')); 6,71–6,78 (m, 4 arom. H); 7,12–7,24 (m, 4 arom. H); 7,31–7,35 (m, 4 arom. H); 7,44–7,47 (m, 2 arom. H); 7,51–7,54 (m, 3 arom. H); 7,58–7,60 (m, 1 arom. H); 8,00 (d, J = 7,5, 2 arom. H); 8,56 (br. s, 1 H, H–C(2)); 8,81 (br. s, 1 H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 20,2 (dt, J_P = 7,2, OCH₂CH₂CN); 20,5 (dt, J_P = 7,4, OCH₂CH₂CN); 24,26, 24,33, 24,45, 24,53, 24,58, 24,64, 24,73 (Me₂CHN); 30,9, 31,0, 31,2, 31,6 (4t, C(2'), C(3')); 43,06, 43,18 (2dd, J_P = 12,1 Me₂CHN); 55,1, 55,2 (2q, MeO); 57,7 (dt, J_P = 20,4, OCH₂CH₂CN); 58,3 (dt, J = 19,0, OCH₂CH₂CN); 63,4, 63,7 (2t, C(6')); 67,3 (dd, J = 17,8, C(4'))); 68,1 (dd, J_P = 13,1, C(4'))); 80,9, 81,0, 81,1, 81,2 (4d, C(1'), C(5'))); 85,7 (s, C–O–C(6'))); 104,4, 104,5 (2d, C(7)); 108,6 (s, CN); 112,9 (d, arom. C); 117,6 (s, arom. C); 123,4, 123,5 (2d, C(8)); 126,6, 126,7, 127,61, 127,63, 127,68, 128,4, 128,5, 129,0, 130,3, 132,7 (10d, arom. C); 133,7, 136,16, 136,23, 136,27, 136,32, 144,9, 145,1 (7s, arom. C); 150,1 (d, C(2)); 150,4, 152,5 (2s, C(4), C(6)); 158,3, 158,4 (2s, arom. C); 165,2 (s, CO). ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): 148,7. FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 871,3 (2,0, [M + 1]⁺), 466,0 (1,6), 303,1 (100,0), 239,1 (25,4), 201,1 (10,1), 105,0 (27,8).

7. Exper. zu Schema 8. – Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Herstellung der 4-Nitrophenyl-ester 50–54.

Zu einer 0,1–0,5M Lsg. des jeweiligen Dimethoxytrityl-Derivates **24** und **36–39** in Pyridin wurden 1,0–1,2 equiv. 4-(Dimethylamino)pyridin und 1,1–1,7 equiv. Bernsteinsäure-anhydrid gegeben. Das Gemisch wurde 16–20 h bei RT. gerührt, danach eingedampft, verbliebenes Pyridin zusammen mit wenig Toluol abgedampft und das Gemisch in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 10% Zitronensäure-Lsg. extrahiert. Die wässr. Phase wurde noch mit wenig CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigte org. Phase getrocknet (MgSO_4), eingedampft und mehrere h bei RT./HV. getrocknet. Der so erhaltene Bernsteinsäure-monoester wurde ohne weitere Reinigung in Dioxan/Pyridin 10:1 bis 20:1 zu einer Konzentration von 0,15–0,2M gelöst, mit 1,0–1,7 equiv. 4-Nitrophenol sowie 1,9–2,5 equiv. DCC versetzt und 3–4 h bei RT. gerührt. Danach wurde der gebildete *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und mit wenig Dioxan gewaschen, das Filtrat eingedampft und durch Koevaporation mit wenig Toluol von Pyridin-Resten befreit, der Rückstand chromatographiert (Kieselgel) und das Produkt bei RT./HV. zu einem Schaum getrocknet.

9-{2',3'-Dideoxy-6'-O-[4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-4'-O-[4-O-(4-nitrophenyl)succinyl]-β-D-glucopyranosyl}-N²-isobutylrylguanin (**50**). Aus 495 mg (0,757 mmol) **24** gemäss AAV nach Chromatographie mit AcOEt/MeOH 39:1: 524 mg (80% bzgl. **24**) **50** als leicht gelblicher Schaum. Die anal. Daten stammen aus einem analogen Ansatz gleicher Grösse. DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1): R_f 0,35. $[\alpha]_D^{25} = +32,0$ ($c = 1,15$, CHCl_3). UV (EtOH): 236 (25800), 254 (23900), 260 (24400), 274 (21200), 280 (sh, 20100). IR (KBr): 3430m (br.), 3210m (br.), 3120w (br.), 3080w, 3060w, 3040w, 2970m, 2940m, 2880w, 2840w, 1760m, 1740m, 1685s, 1610s, 1560s, 1525s, 1510s, 1490m, 1465m, 1445m, 1410m, 1350s, 1305m, 1250s, 1210s, 1180s, 1160s, 1130s, 1085m, 1035s, 1015m, 1005m, 950m, 920w, 895w, 865m, 830m, 790m, 750m, 730w, 705m. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,16, 1,18 (2d, $J = 6,9$, Me_2CH); 1,61–1,75 (m, 1 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,10–2,20 (m, 2 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,36–2,86 (m, 6 H, H-C(2'), H-C(3'), $\text{OCCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, Me_2CH); 3,15 (dd, $J = 4,1$, 10,5, 1 H-C(6')); 3,32 (dd, $J = 1,7$, 10,4, 1 H-C(6')); 3,74–3,79 (m, H-C(5')); 3,74, 3,75 (2s, 2 MeO); 5,51 (dt, $J = 4,5$, 10,4, H-C(4')); 5,58 (dd, $J = 5,8$, 7,5, H-C(1')); 6,74–6,79, 7,14–7,32, 7,40–7,44 (3m, 15 arom. H); 7,89 (s, H-C(8)); 8,21–8,26 (m, 2 arom. H); 8,63, 12,06 (2 br. s, NH_2). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): 18,9 (q, Me_2CH); 28,1, 28,9 (2t, CH_2 , $\text{OCCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 29,1, 30,6 (2t, C(2'), C(3')); 36,5 (d, Me_2CH); 55,2 (q, MeO); 62,5 (t, C(6')); 67,5 (d, C(4')); 79,1 (d, C(5')); 81,9 (d, C(1')); 85,9 (s, C-O-C(6')); 113,1 (d, arom. C); 122,4 (s, arom. C); 125,2, 126,9, 127,8, 128,2, 130,0, 130,1 (6d, arom. C); 135,7, 136,0 (2s, arom. C); 136,5 (d, C(8)); 144,7 (s, arom. C); 145,4 (s, arom. C); 147,5, 147,6 (2s, C(2), C(4)); 155,3 (s, arom. C); 155,6 (s, C(6)); 158,5 (s, arom. C); 169,9, 170,7, 178,5 (3s, CO). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 875 (3, $[M + H]^+$), 304 (39), 303 (100, $(\text{MeO})_2\text{Tr}^+$), 222 (28), 154 (13), 152 (16), 136 (13), 135 (11). Anal. ber. für $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{12}$: C 63,15, H 5,30, N 9,61; gef.: C 63,17, H 5,41, N 9,57.

1-{2',3'-Dideoxy-6'-O-[4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-4'-O-[4-O-(4-nitrophenyl)succinyl]-β-D-glucopyranosyl}thymine (**51**). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,67–1,82 (m, 2 H, H-C(2'), H-C(3')); 1,99 (s, Me-C(5)); 2,05–2,10 (m; 1 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,32–2,38 (m, 1 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,41–2,65, 2,73–2,78 (2m, $\text{OCCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3,13 (dd, $J = 10,44$, 3,89, 1 H-C(6')); 3,29 (d, $J = 10,54$, 1 H-C(6')); 3,77 (s, MeO, H-C(5')); 5,04 (td, $J = 10,2$, 4,3, H-C(4')); 5,75 (dd, $J = 10,2$, 2,2, H-C(1')); 6,79 (d, $J = 9,8$, 4 arom. H); 7,18–7,44 (m, 11 arom. H); 8,25 (dt, $J = 9,2$, 2,5, 2 arom. H); 8,83 (br. d, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): 12,66 (q, Me-C(5)); 27,84, 28,89, 29,13, 29,68 (4t, C(2'), C(3'), $\text{OCCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 55,19 (q, MeO); 62,44 (t, C(6')); 67,47 (d, C(5')); 79,17 (d, C(4')); 81,53 (d, C(1')); 85,88 (s, arom. C); 111,24 (s, C(5)); 113,07, 122,33, 125,24, 126,86, 127,77, 128,19, 130,02, 130,10 (8d, arom. C); 135,08 (d, C(6)); 135,73, 135,96, 144,60, 145,44 (4s, arom. C); 149,94 (s, C(2)); 155,25, 158,53 (2s, arom. C); 163,41 (s, C(4)); 169,77, 170,76 (2s, CO). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 779 (3,6 M^+), 319, (6,4), 304 (38,7), 303 (100), 154 (20,3), 137 (14,7), 136 (18,0), 55 (10,6).

1-{2',3'-Dideoxy-6'-O-[4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-4'-O-[4-O-(4-nitrophenyl)succinyl]-β-D-glucopyranosyl}uracil (**52**). Gemäss AAV ergaben 568 mg (1,05 mmol) **37** 528 mg (78%) intermediären Bernsteinsäure-monoester. Davon wurden 366 mg (0,57 mmol) weiter zu **52** umgesetzt. Chromatographie (AcOEt/Hexan 7:3) lieferte 357 mg (82% bzgl. Bernsteinsäure-monoester) **52**. Farbloser Schaum. DC (AcOEt/Hexan 7:3): R_f 0,70. ¹H-NMR (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 0,98–2,32 (m, 4 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,35–2,66 (m, 3 H, $\text{OCCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,74–2,78 (m, 1 H, $\text{OCCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,95 (dd, $J = 4,1$, 10,4, 1 H-C(6')); 3,17 (m, 1 H-C(6')); 3,72 (s, 2 MeO); 3,84–3,88 (m, H-C(5')); 4,87–4,94 (m, H-C(4')); 5,71–5,75 (m, 2 H, H-C(1'), H-C(5)); 6,81–6,85, 7,16–7,32, 7,32–7,41 (3m, 15 arom. H); 7,79 (d, $J = 8,09$, H-C(6)); 8,27 (d, $J = 9$, 14, 2 arom. H). ¹³C-NMR (75 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 24,22, 24,9, 25,29, 27,23 (4t, C(2'), C(3'), $\text{OCCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 54,77 (q, MeO); 62,15 (t, C(6')); 66,87 (d, C(5')); 77,52 (d, C(4')); 80,30 (d, C(1')); 84,88 (s, C-O-C(6')); 101,67 (d, C(5)); 112,71 (d, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$); 122,65, 124,94, 126,84, 127,38, 129,25, 129,40 (6d, arom. C); 135,01, 135,34 (2s, arom. C); 140,26 (d, C(6)); 144,38, 144,59 (2s, arom. C); 149,71 (s, C(2)); 152,89, 154,78, 157,56 (3s, arom. C); 162,60 (s, C(4)); 169,65, 170,36 (2s, CO).

N⁶-Benzoyl-9-{2',3'-dideoxy-6'-O-[4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-4'-O-[4-O-(4-nitrophenyl)succinyl]-β-D-glucopyranosyl}adenin (**53**). Aus 470 mg (0,7 mmol) **38** gemäss AAV. Chromatographie (AcOEt/Hexan 3:1) ergab 594 mg (88% bzgl. **38**) **53**. Leicht gelblicher Schaum. DC (AcOEt/Hexan 3:1): R_f 0,27. $[\alpha]_D^{25} = +40,1$

($c = 1,01$ EtOH). UV (EtOH): 232 (22200), 277 (17200). IR (KBr): 3410m (br.), 3060w, 3040w, 3000w, 2930s, 2860m, 2040w, 1970w, 1905w, 1765m, 1740s, 1700s, 1660m, 1610vs, 1580s, 1510vs (sh), 1490s, 1450s, 1410m, 1345s, 1295s (sh), 1250vs, 1220s, 1175s, 1160s, 1135 (sh), 1080s, 1035s (sh), 1015m, 1000m, 890w, 865w, 830m, 810w, 795m, 790m, 755m, 705m, 645m, 585m (sh), 560w, 495w. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 1,82–1,92, 2,17–2,36, 2,40–2,44, 2,58–2,74, 2,76–2,85 (5m, $\text{CH}_2(2')$, $\text{CH}_2(3')$, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,99 (dd, $J = 10,6$, 4,4, 1 H–C(6')); 3,12–3,20 (m, 1 H–C(6')); 3,68, 3,68 (2s, 3 H, MeO); 3,69, 3,70 (2s, 3 H, MeO); 4,91–5,06 (m, H–C(4')); 6,06 (dd, $J = 10,5$, H–C(1')); 6,73–6,79, 7,13–7,21, 7,32–7,41, 7,53–7,58, 7,62–7,67 (5m, 17 arom. H); 8,05 (d, $J = 7,8$, 2 arom. H); 8,18 (d, $J = 7,8$, 1 arom. H); 8,29 (d, $J = 9,1$, 1 arom. H); 8,74, 8,75 (2s, 1 H, H–C(8)); 8,78, 8,79 (2s, 1 H, H–C(2)); 11,21 (br. s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 27,5, 28,7, 28,8, 28,9 (4t, C(2'), C(3'), $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 54,8 (q, MeO); 62,2 (t, C(6')); 66,8 (d, C(4'), C(5')); 77,7 (d, C(5')); 80,4 (d, C(1')); 85,0 (s, C–O–C(6')); 112,9 (d, arom. CH); 125,3 (s, C(5)); 122,9, 125,2, 126,5, 127,6, 128,4, 129,5, 132,4 (7d, arom. CH); 133,3, 135,3, 135,5 (3s, arom. CH); 142,5 (d, C(8)); 144,7, 144,9 (2s, arom. CH); 150,4 (s, C(4)); 151,6 (s, C(6)); 151,8 (d, C(2)); 155,1, 157,9 (2s, arom. CH); 165,6, 170,7, 171,1 (3s, CO). EI-MS: 893 (M^+), 304 (37), 303 (90), 288 (13), 239 (10), 227 (17), 211 (12), 165 (17), 135 (20), 105 (100), 100 (37), 94 (25), 81 (25), 77 (68), 55 (12), 51 (17), 41 (10), 28 (13).

N^4 -Benzoyl-1-{2',3'-dideoxy-6'-O-[4,4'-dimethoxytriphenyl)methyl]-4'-O-[4-O-(4-nitrophenyl)succinyl]- β -D-glucopyranosyl}cytosin (**54**). Gemäss AAV ergaben 999 mg (1,54 mmol) **39** 805 mg (70%) intermediären Bernsteinsäure-monoesters, wovon 681 mg (0,91 mmol) weiter zu **54** umgesetzt wurden. Chromatographie (AcOEt) lieferte 760 mg (96% bzgl. Bernsteinsäure-monoester) **54**. Farbloser Schaum. DC (Kieselgel, AcOEt): R_f 0,34. $[\alpha]_D^{25} = +80,9$ ($c = 0,52$, CHCl_3). UV (EtOH): 236 (33200), 262 (35000), 298 (14000). IR (KBr): 3420m (br.), 3120w, 3070m, 3040w, 3000w, 2960w, 2940w, 2880w, 2840w, 1770m, 1740m, 1700m, 1675s, 1625s, 1610m, 1595m, 1555m, 1525s, 1510s, 1480s, 1450m, 1430m, 1385m, 1350s, 1300s, 1250s, 1210s, 1180s, 1160m, 1130s, 1075m, 1030m, 1015m, 1005m, 960w, 945w, 915w, 895w, 865w, 830m, 810m, 800m, 785m, 755w, 730w, 705m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): 1,60–1,83 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,26–2,39 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,46 (dt, $J = 17,5$, 6,9, 1 H, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,60 (ddd, $J = 6,1$, 7,1, 17,5, 1 H, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,74–2,79 (m, 2 H, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3,17 (dd, $J = 4,4$, 10,6, 1 H–C(6')); 3,33 (dd, $J = 1,8$, 10,6, 1 H–C(6')); 3,760 (s, 1 MeO); 3,763 (s, 1 MeO); 3,84 (ddd, $J = 1,8$, 4,2, 10,0, H–C(5')); 5,05 (dt, $J = 4,4$, 10,2, H–C(4')); 5,84 (dd, $J = 2,0$, 10,0, H–C(1')); 6,79–6,84, 7,19–7,34, 7,42–7,46, 7,50–7,56 (4m, H–C(5), 17 arom. H); 7,63 (tt, $J = 1,4$, 7,4, 1 arom. H); 7,94 (dd, $J = 1,1$, 8,3, 2 arom. H); 8,01 (d, $J = 7,5$, H–C(6)); 8,21–8,25 (m, 2 arom. H); 8,91 (br. s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2): 27,3, 28,6, 28,8, 29,0 (4t, C(2'), C(3'), $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 54,9 (q, MeO); 62,3 (t, C(6')); 67,1 (d, C(4')); 78,0 (d, C(5')); 82,0 (d, C(1')); 85,1 (s, C–O–C(6')); 96,7 (d, C(5)); 113,0, 122,9, 125,2, 126,5, 127,7, 128,4, 129,6, 129,7, 132,7 (9d, arom. C); 133,1, 135,3, 135,6, 144,7 (4s, arom. C); 144,9 (d, C(6), arom. C); 153,7 (s, C(2)); 155,2, 158,0 (2s, arom. C); 163,1 (s, C(4)); 167,6, 170,7, 170,7 (3s, CO). FAB-MS (positiv; 3-NOBA): 747 (1, M^+), 304 (28), 303 (100), (MeO) $_2\text{Tr}^+$, 216 (18), 136 (10), 105 (22). Anal. ber. für $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{12}$: C 66,35, H 5,10, N 6,45; gef.: C 66,31, H 5,09, N 6,46.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Nucleosid-gebundenem 'Controlled Pore Glass' (CPG; s. Tab. 2). Eine Suspension von 'long-chain alkylamine CPG' ($\text{Sigma}^{\text{®}}$) in einem Gemisch aus DMF, Et_3N und Pyridin wurde bei RT. mit einer Lsg. des entsprechenden Nitrophenyl-esters **50–54** in Dioxan oder THF versetzt und unter gelegentlichem Schwenken 20–40 h bei RT. stehen gelassen. Danach wurde über eine Glasfilter-Nutsche filtriert und mit DMF, MeOH und Et_2O (je 3×50 ml) gewaschen. Das Nucleosid-gebundene CPG wurde kurz i. HV. getrocknet und dann zum Kappen nicht umgesetzter Amino-Gruppen in Pyridin aufgeschlämmt und mit 4-(Dimethylamino)pyridin und Ac_2O versetzt. Man liess unter gelegentlichem Schütteln 5–60 min bei RT. stehen, filtrierte, wusch wiederum mit MeOH und Et_2O (je 3×50 ml) und trocknete kurz i. HV. Zur Bestimmung der Beladungsdichte wurde eine definierte Menge (2–10 mg) des Nucleosid-gebundenen CPG in einem definierten Volumen (10–50 ml) von 0,1M TsOH in MeCN oder 2% Dichloroessigsäure in CH_2Cl_2 suspendiert; dann wurde von der überstehenden Lsg. die Absorption bei 498 nm bestimmt und anhand der Konzentration des (4,4'-Dime-thoxytriphenyl)methyl-Kations ($\epsilon_{498} = 70000$) die Beladungsdichte des Trägermaterials [$\mu\text{mol/g}$] errechnet.

8. Exper. zu Schema 9. – 8.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die manuelle Festphasen-Synthese unter Verwendung der Methyl-phosphoramidite **41–43** (Methode I). Der Kettenaufbau eines Oligonucleotids erfolgte durch die cyclische Abfolge der im folgenden beschriebenen Schritte 1–4. Sofern nicht speziell erwähnt, wurden sämtliche Operationen bei RT. ausgeführt.

1) *Detritylierung*: Mit Nucleosid beladener CPG-Träger wurde in einer unter N_2 stehenden G2-Glasfilter-Nutsche mit 5 ml 2% Dichloroessigsäure in CH_2Cl_2 aufgeschlämmt, umgeschwenkt und die Lsg. unter leichtem N_2 -Überdruck abgepresst. Dieser Prozess wurde innert 2 min noch 4mal wiederholt, wobei die abgepressten Lsgn. vereinigt und zur Bestimmung der Konzentration des $(\text{MeO}_2)\text{Tr}$ -Kations aufbewahrt wurden. Danach wurde der Träger sofort mit CH_2Cl_2 (5×50 ml) und Et_2O (5×50 ml) gewaschen und mit durchströmendem N_2 getrocknet.

Tab. 2. Experimentelle Bedingungen zur Herstellung von festphase-gebundenen Homo-deoxyribonucleosiden
(CPG = 'controlled pore glass').

	Beladen		Kappen				
	CPG-NH ₂ [g]	DMF/Et ₃ N/ Pyridin [ml:ml:ml]	Nitrophenyl-ester- Edukt [c] (Lsgm.)/[ml]	Zeit [h]	Pyridin/ (Me ₂ N)C ₃ H ₄ N/ Ac ₂ O [ml:ml:ml]	Zeit [min]	Beladungs- dichte [μmol/g]
(MeO) ₂ Trjib ² G _{ddGlc} suc-NH-CPG	1,0	2,0:0,2:0	50 0,2M (Dioxan)/1,0	20	5:25:0,5	30	47,5
(MeO) ₂ TrjT _{ddGlc} suc-NH-CPG	2,0	8,0:0,5:0,05	51 0,15M (THF)/4,0	20	10:40:0,5	60	31,0
(MeO) ₂ TrjU _{ddGlc} suc-NH-CPG	1,65	3,0:0,3:0	52 0,12M (Dioxan)/1,0	24	5:50:1,0	5	38,5
(MeO) ₂ Trjlbz ⁶ A _{ddGlc} suc-NH-CPG	5,0	8,0:0,8:0,27	53 0,07M (Dioxan)/10,0	40	18:60:1,2	45	28,5
(MeO) ₂ Trjlbz ⁴ C _{ddGlc} suc-NH-CPG	1,0	2,0:0,2:0	54 0,2M (Dioxan)/1,0	20	5:25:0,5	30	40,4

2) *Kopplung*: Der Träger wurde zusammen mit 5 equiv. festem Phosphoramidit **41–43** und 10 equiv. festem 5-(4-Nitrophenyl)-1*H*-tetrazol bei RT. 45 min i. HV. getrocknet, mit Ar begast und mit abs. MeCN (0,4 ml pro 100 mg Phosphoramidit) versetzt. Nach 1 h Reaktionszeit bei vorsichtigem Bewegen der Suspension durch Rotation des Gefässes wurde die Lsg. abgepresst und das Trägermaterial mit abs. MeCN (5 × 50 ml) und abs. THF (5 × 50 ml) gewaschen. Mit durchströmendem N₂ wurde 5 min getrocknet.

3) *Kappung*: Unter Ar schlämmte man den Träger mit 6 ml einer frisch zubereiteten Lsg. von 5,4% (w/v) 4-(Dimethylamino)pyridin in abs. THF/2,6-Dimethylpyridin/Ac₂O 10:1:1 auf. Nach 5 min wurde die Lsg. abgepresst und der Träger mit abs. THF (5 × 50 ml), MeOH (5 × 5 ml) und THF/H₂O/2,6-Dimethylpyridin 2:2:1 (1 × 5 ml) gespült.

4) *Oxidation*: Das Trägermaterial wurde 1 min mit 5 ml 0,1M I₂ in THF/H₂O/2,6-Dimethylpyridin 2:2:1 behandelt. Die flüssige Phase wurde abgepresst und der Träger mit THF/H₂O/2,6-Dimethylpyridin 2:2:1 (3 × 5 ml), MeOH (5 × 5 ml) und Et₂O (5 × 5 ml) gewaschen und mit durchströmendem N₂ getrocknet. Für weitere Kopplungszyklen wurde der Träger in dieser Form in *Schritt 1* eingesetzt, bis das Oligomer die gewünschte Kettenlänge aufwies. Aus der photometrischen Analyse der Detritylierungslsg. zweier aufeinanderfolgender Zyklen wurde die Kopplungsausbeute bestimmt. Sie lag für Ansätze von 0,34 g bis 1,54 g CPG-Träger zwischen 97 und 99%.

In den *Schritten 5–7* wurde das Oligomer vom Träger losgelöst und die Schutzgruppen wurden abgespalten:

5) *Detritylierung*: Wie 1).

6) *Demethylierung der Phosphotriester-Gruppen*: Der Träger wurde mit 5 ml Thiophenol/Dioxan/Et₃N 1:2:2 versetzt. Während 1 h wurde mittels Drehen durchmischt. Man presste die Lsg. ab, wusch mit MeOH (5 × 5 ml), MeCN (5 × 5 ml), Aceton (5 × 5 ml) und Et₂O (5 × 5 ml) und trocknete kurz im N₂-Strom.

7) *Abspaltung der Basenschutzgruppen*: Man schlämmte die Festphase in 10 ml konz. NH₃-Lsg. auf und liess 16 h bei 55° stehen. Das Lsgm. wurde abpipettiert und der Träger mit konz. NH₃-Lsg. (2 × 5 ml) und H₂O (5 × 5 ml) gewaschen. Die wässr. Phasen wurden unter starker Schaumbildung eingeeengt, in 10 ml H₂O aufgeschlammmt, im Ultraschall ca. 2 min suspendiert, über einen *Microapore* (0,44 µ)-Membranfilter filtriert und lyophilisiert. In dieser Form wurde das rohe Oligomer für die Reinigung mittels HPLC eingesetzt.

8.2. *Allgemeine Arbeitsvorschrift für die manuelle Synthese von Oligonucleotiden unter Verwendung der Cyanoethyl-phosphoramidite 44–48 (Methode II)*.

1) *Detritylierung*: Wie *Methode I*.

2) *Kopplung*: Anstelle von 5 equiv. Phosphoramidit (*Methode I*) wurden 8 equiv. Phosphoramidit **44–48** eingesetzt, zusammen mit 16 equiv. 5-(4-Nitrophenyl)-1*H*-tetrazol oder 32 equiv. 1*H*-Tetrazol.

3) *Kappung*: Wie *Methode I*.

4) *Oxidation*: Wie *Methode I*. Die Kopplungsausbeuten für Reaktionsansätze von 200–1000 mg Trägermaterial lagen typischerweise über 97%.

5) *Detritylierung*: Wie *Methode I*.

6) *Abspaltung der Basen- und Phosphat-Schutzgruppen*: wie *Schritt 7* in *Methode I*. Sowohl die Acyl-Schutzgruppen der Basen als auch die (2-Cyanoethyl)-Gruppen der Phosphotriester-Funktionen wurden in diesem Schritt gespalten.

8.3. *Automatisierte Festphasen-Synthese an einem 'DNA Synthesizer' (Mod. 380B, Applied Biosystems; Methode III)*. Mit Ausnahme der Phosphoramidit-Lsg. wurden ausschliesslich Reagenzien des Herstellers verwendet. Zum Kettenaufbau wurden die vom Hersteller empfohlenen Standard-Parameter für den DNA-Syntheszyklus [42] verwendet, mit Ausnahme der Kopplungszeit, die von 1 auf 6 min erhöht wurde. Die Konzentration der Lsg. der Phosphoramidite **44–49** war generell 0,1 ± 0,05M in abs. MeCN. Oligonucleotide wurden ausschliesslich im 'auto-Trityl-off mode' (automatische Abspaltung der letzten (MeO)₂TR-Gruppe nach beendeter Kettenverlängerung) hergestellt. Die Kopplungsausbeuten (bestimmt *via* Trityl-Test) lagen durchschnittlich bei 98–99%. Nach erfolgter Synthese wurde das Trägermaterial zur Lsg. des automatisch von der Festphase befreiten Oligonucleotids gegeben. Zur vollständigen Entfernung der Basen- und Phosphat-Schutzgruppen wurde das Volumen dieser Lsg. mit konz. NH₃-Lsg. auf 3–4 ml ergänzt und das Gemisch 16–20 h auf 55° erwärmt. Dann wurde eingedampft und das so erhaltene Rohmaterial mittels HPLC gereinigt. Über die auf diese Art und Weise synthetisierten Oligonucleotid-Sequenzen gibt *Tab. 3* Auskunft.

8.4. *HPLC der Oligonucleotide*. Alle hergestellten Oligonucleotide wurden unter den in *Tab. 3* beschriebenen Konditionen chromatographisch gereinigt bzw. auf ihre Einheitlichkeit hin geprüft. Die in *Tab. 3* umrahmten Bedingungen dienten jeweils der präp. Trennung des jeweiligen Oligonucleotids. Dabei sammelte man die Hauptfraktion im Zentrum des Hauptpeaks zu einem Ausmass von ca. 70–80% der Peak-Fläche. Nach solcher präp. Trennung wurde die Oligonucleotid-Fraktion durch Kontroll-Injektion im jeweils angegebenen Chromatographie-System auf Einheitlichkeit untersucht. Ausschliesslich Oligonucleotide, die dabei eine Reinheit von ≥ 95% zeigten, wurden für die Untersuchung ihrer Paarungseigenschaften verwendet.

Tab. 3. Übersicht über Synthese- und Chromatographie-Bedingungen zur Herstellung, Reinigung und Charakterisierung von Oligo-homo-deoxyribonucleotiden (vgl. Schema 9)

Sequenz	Ansatzgrösse [μmol]	Methode	HPLC-Reinigung ^{a)}		Umkehrphase-HPLC
			DEAE-IA	Mono-Q-IA	
ddGlc(A ₂)	16	I	b)		10–16% B in 18 min, <i>t_R</i> 14,8
ddGlc(A ₃)	44	I	5–25% D in 10 min, <i>t_R</i> 7,3		5–20% B in 30 min, <i>t_R</i> 23,4
ddGlc(A ₄)	31	I	5–35% D in 15 min, <i>t_R</i> 13,4		8–20% B in 30 min, <i>t_R</i> 26,9
ddGlc(A ₅)	11	I	5–35% D in 20 min, <i>t_R</i> 12,6		8–20% B in 40 min, <i>t_R</i> 36,2
ddGlc(A ₆)	26	II	15–65% D in 25 min, <i>t_R</i> 19,9		6–18% B in 45 min, <i>t_R</i> 44,1
ddGlc(A ₇)	0,6	III	15–75% D in 30 min, <i>t_R</i> 20,4		5–20% B in 45 min, <i>t_R</i> 43,1
ddGlc(A ₈)	0,6	III	15–75% D in 30 min, <i>t_R</i> 22,7		5–30% B in 40 min, <i>t_R</i> 28,8
ddGlc(A ₉)	0,6	III	15–75% D in 30 min, <i>t_R</i> 24,3		c)
ddGlc(A ₁₀)	0,6	III	15–75% D in 30 min, <i>t_R</i> 25,6		–
ddGlc(A ₁₁)	0,6	III	15–75% D in 30 min, <i>t_R</i> 26,7		c)
ddGlc(A ₁₂)	0,6	III	15–75% D in 30 min, <i>t_R</i> 26,8		c)
ddGlc(G ₆)	23	II		0–50% F in 0–15 min, 50–80% von 15–30 min, <i>t_R</i> 22,4	
ddGlc(C ₆)	27	II	0–25% D in 15 min, 25–40% von 25–30 min, <i>t_R</i> 21,3		
ddGlc((A-G) ₃)	8	III	0–50% D in 15 min, 50–65% von 15–25 min, <i>t_R</i> 19,2		5–20% B in 45 min, <i>t_R</i> 36,0
ddGlc(A ₃ -G ₃)	0,9	III		0–35% F in 15 min, 35–50% von 15–30 min, <i>t_R</i> 25,0	
ddGlc(G ₃ -A ₃)	0,7	III		0–35% F in 15 min, 35–50% von 15–30 min, <i>t_R</i> 28,6	5–20% B in 45 min, <i>t_R</i> 36,7
ddGlc(A-A-G-A-G)	0,9	III	0–50% D in 15 min, 50–65% von 15–25 min, <i>t_R</i> 19,9		
ddGlc(A-A-G-A-G-A)	0,7	III	0–50% D in 15 min, 50–65% von 15–30 min, <i>t_R</i> 20,5		
ddGlc((A-U) ₃)	66	II			15–20% B in 40 min, <i>t_R</i> 30,6
ddGlc((A-U) ₄)	0,5	III			10–20% B in 30 min, <i>t_R</i> 26,0
ddGlc((A-U) ₅)	0,5	III			10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 34,2
ddGlc((A-U) ₆)	0,5	III			10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 38,0
ddGlc(U ₆)	68	I	d)		
ddGlc(A-T)	400	c)			5–20% B in 45 min, <i>t_R</i> 31,0

Tab. 3 (Forts.)

Sequenz	Ansatzgrösse [μmol]	Methode	HPLC-Reinigung ^{a)}		Umkehrphase-HPLC
			DEAE-IA	Mono-Q-IA	
ddGlc((A-T) ₃)	1,0	III	16–36% D in 30 min, <i>t_R</i> 16,0		10–28% B in 30 min, <i>t_R</i> 30,2
ddGlc((A-T) ₄)	1,0	III	22–42% D in 30 min, <i>t_R</i> 21,0		
ddGlc((A-T) ₅)	1,0	III	31–51% D in 30 min, <i>t_R</i> 31,0		
ddGlc((A-T) ₆)	1,0	III	50–70% D in 30 min, <i>t_R</i> 15,4		
ddGlc((C-A) ₃)	0,6	III	20–40% D in 30 min, <i>t_R</i> 25,1	35–55% F in 30 min, <i>t_R</i> 18,2	12–30% B in 30 min, <i>t_R</i> 16,7
ddGlc((C-A) ₄)	0,6	III	25–45% D in 30 min, <i>t_R</i> 17,6		7–25% B in 30 min, <i>t_R</i> 18,1
ddGlc((C-A) ₅)	0,6	III	30–50% D in 30 min, <i>t_R</i> 19,4	15–35% F in 30 min, <i>t_R</i> 19,8	7–25% B in 30 min, <i>t_R</i> 18,4
ddGlc((C-A) ₆)	0,6	III	50–60% D in 30 min, <i>t_R</i> 29,0		8–26% B in 30 min, <i>t_R</i> 20,0
ddGlc((A-C) ₃)	0,6	III	20–40% D in 30 min, <i>t_R</i> 18,7		12–30% B in 30 min, <i>t_R</i> 19,2
ddGlc((A-C) ₄)	0,6	III	33–53% D in 30 min, <i>t_R</i> 22,8	20–40% F in 30 min, <i>t_R</i> 9,6	7–25% B in 30 min, <i>t_R</i> 19,1
ddGlc((A-C) ₅)	0,6	III	40–60% D in 30 min, <i>t_R</i> 36,8	25–45% F in 30 min, <i>t_R</i> 12,4	8–26% B in 30 min, <i>t_R</i> 15,7
ddGlc((A-C) ₆)	0,6	III			10–28% B in 30 min, <i>t_R</i> 15,1
ddGlc(T ₂)	200	I)			12–30% B in 30 min, <i>t_R</i> 15,6
ddGlc(T ₆)	30	I	0–60% D in 40 min, <i>t_R</i> 21		5–20% B in 65 min, <i>t_R</i> 26
ddGlc(T ₈)	1	S)	0–60% D in 40 min, <i>t_R</i> 27		10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 18
ddGlc(T ₁₀)	1	III	0–60% D in 40 min, <i>t_R</i> 34		10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 21
ddGlc(T ₁₂)	1	S)			10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 29
ddGlc(A ₄ -T ₄)	200	II	0–60% D in 40 min, <i>t_R</i> 30		10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 34
ddGlc(A ₅ -T ₅)	200	II	0–60% D in 40 min, <i>t_R</i> 34		10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 35
ddGlc(A-A-A-A-A-A-T-T-T-T)	1	III			10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 41
ddGlc(A-A-A-A-A-A-T-T-T-T-A)	1	III			10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 39
ddGlc(A-A-A-A-A-A-T-T-T-T-T)	1	III	0–60% D in 40 min, <i>t_R</i> 36		10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 39
ddGlc(A-T-T-T-A-T-A-A)	1	S)			10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 28
ddGlc(T-A-A-A-A-T-A-T-T)	1	S)			10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 28
ddGlc(A-A-T-A-T-T-T-A)	1	S)	0–60% D in 40 min, <i>t_R</i> 29		10–25% B in 45 min, <i>t_R</i> 32
ddGlc(A ₅ -C ₅)	0,6	III	40–60% D in 20 min, 60–95% von 20–30 min, <i>t_R</i> 26,2		10–28% B in 30 min, <i>t_R</i> 15,9
ddGlc(A-A-A-A-A-A-C-C-C-A-A)	0,6	III	40–60% D in 20 min, 60–95% von 20–30 min, <i>t_R</i> 24,0		8–26% B in 30 min, <i>t_R</i> 22,2
ddGlc(A-A-C-C-C-A-A-A-A)	0,6	III	40–60% D in 20 min, 60–95% von 20–30 min, <i>t_R</i> 20,1		8–26% B in 30 min, <i>t_R</i> 19,2
ddGlc(C-G-A-A-T-T-C-G)	1,4	III		20–65% F in 30 min, <i>t_R</i> 21,4	0–30% B in 30 min, <i>t_R</i> 22,9
ddGlc(C-G-C-G-A-A-T-T-C-G-C-G)	1,4	III		20–65% F in 30 min, <i>t_R</i> 25,0	5–25% B in 30 min, <i>t_R</i> 10,6

Tab. 3 (Forts.)

Sequenz	Ansatzgrösse [μmol]	Methode	HPLC-Reinigung ^{a)}		Umkehrphase-HPLC
			DEAE-IA	Mono-Q-IA	
ddGlc(A-A-C-A-T-A-C-T)	1,0	III	12–32% D in 30 min, t_R 29,8		12–20% B in 30 min, t_R 22,8
ddGlc(T-T-G-T-A-T-G-A)	0,6	III	12–32% D in 30 min, t_R 22,6		12–20% B in 30 min, t_R 20,2
ddGlc(A-G-T-A-T-G-T-T)	1,0	III	12–32% D in 30 min, t_R 25,4		12–20% B in 30 min, t_R 21,0
ddGlc(A-A-C-T-A-C-T)	1,0	III		20–50% F in 30 min, t_R 17,4	
ddGlc(T-T-G-A-T-G-A)	0,6	III		20–50% F in 30 min, t_R 29,9	
ddGlc(A-G-T-A-G-T-T)	1,0	III		20–50% F in 30 min, t_R 27,8	
ddGlc((G-C) ₃)	2	III	0–30% D in 15 min, 30–50% von 15–30 min, t_R 26,9		
ddGlc((C-G) ₃)	2,7	III	0–50% D in 15 min, 50–75% von 15–30 min, t_R 22,7		
ddGlc(T ₄ -A ₄)	1	III	0–60% D in 40 min, t_R 31,0		10–25% B in 45 min, t_R 32,0
ddGlc(T ₅ -A ₅)	0,6	III	0–60% D in 40 min, t_R 34,8		10–25% B in 45 min, t_R 36,0
ddGlc(c'-A ₅ -A)	0,6	III			0–10% B in 5 min, 10–17% von 5–30 min, t_R 21,9 ^{b)}
ddGlc((c'-A) ₃)	0,6	III			0–20% B in 30 min, t_R 27,3 ^{b)}

^{a)} Retentionszeiten t_R in min; HPLC-Elutionsmittel A–F, vgl. *Allgemeines*; die Bedingungen in den Kästchen wurden jeweils zur präparativen Reinigung verwendet.

^{b)} Reinigung *via* präp. DC (SiO₂, MeOH), R_f 0,55.

^{c)} Reine (ddGlcA)₂ Sequenzen mit $n > 8$ erscheinen bei der Umkehrphase-HPLC reproduzierbar in mindestens zwei Peaks, wobei einer davon eine erheblich kürzere Retentionszeit aufweist als erwartet.

^{d)} Reinigung *via* präp. DC (SiO₂, PrOH/konz. NH₃ 11:9).

^{e)} Die Synthese von ddGlc(A-T) erfolgte homogen in Lösung durch Kopplung des Phosphoramidits 47 in 4'-O-Benzoylhomothymidin [3b].

^{f)} Die Synthese von ddGlc(T₂) erfolgte homogen in Lösung durch Kopplung des Phosphoramidits 41 in 4'-O-Benzoylhomothymidin [3b].

^{g)} Die Herstellung erfolgte mittels der Methyl-phosphoramidit-Variante im Syntheseautomaten [3b].

^{h)} Stationäre Phase: Spherisorb® C18 ('wide pore' 300 Å) 10-μ-Trennsäule (9 × 220 mm) nach der 'slurry'-Methode hergestellt [47].

8.5. *Entsalzen von HPLC-gereinigten Oligonucleotiden.* Nach vollendeter präp. HPLC oder zwischen zwei präp. Trennungen in 2 verschiedenen HPLC-Systemen wurden die Oligonucleotide wie folgt von den Puffer-Salzen der Elutionsmittel befreit: Fraktionen von *ca.* 10 OD²⁶⁰, gelöst in 1 ml H₂O, wurden auf eine zuvor mit 10 ml MeOH gewaschene und mit 5 ml H₂O konditionierte *SepPak-RP-18*[®]-Kartusche (Waters) aufgetragen. Zuerst wurden mit 5 ml H₂O die Puffer-Salze und danach mit 5–7 ml H₂O/MeOH 1:1 das entsprechende Oligonucleotid eluiert. Es wurden Fraktionen von *ca.* 1,0 ml gesammelt, welche darauf einzeln im UV bei 260 nm auf deren Oligonucleotid-Gehalt überprüft wurden. Die nucleotid-enthaltenden Fraktionen (normalerweise 6–10) wurden vereinigt, i. RV. vom MeOH befreit und darauf lyophilisiert. Die Entsalzung grösserer Mengen an Oligonucleotid (10–50 µmol) erfolgte an *Rp-18*-'flash'-Kieselgel (Säule 30 × 100 mm): Elution bei *ca.* 1 bar Überdruck mit H₂O (1,5–2faches Volumen der aufgetragenen Lsg. und H₂O/MeOH 1:1 (*ca.* 5faches Volumen der aufgetragenen Lsg.) in Fraktionen von 3 ml unter UV-Kontrolle. Solcherart gereinigte und entsalzte Oligonucleotide sind stabil (HPLC-Kontrolle) und können als Lyophilisat oder in H₂O bei –18° über Monate hinweg ohne Zersetzung gelagert werden.

9. *Exper. zu Fig. 2.* – Kristallstrukturanalyse von N⁶-Benzoyl-9-(4',6'-Di-O-benzoyl-2',3'-dideoxy-β-D-glucopyranosyl)adenin (**14**) und 9-(2',3'-Dideoxy-β-D-glucopyranosyl)adenin (**4**). Analysenreines **14** wurde, wie beschrieben (*Exper. zu Schema 3*) ein weiteres Mal umkristallisiert, die Mutterlauge abdekantiert und die Kristalle *ca.* 5 min an der Luft trocknen gelassen. Analysenreines **4** (*Exper. zu Schema 4*; 86 mg) wurde in siedendem Aceton (110 ml) gelöst, heiss filtriert, innert 1 h auf RT. abgekühlt und dann durch Diffusion gegen 200 ml Aceton/Pentan 1:1 kristallisiert. Nach 12 d wurde die überstehende Mutterlauge abpipettiert und die Kristalle (farblose Plättchen) *ca.* 5 min an der Luft trocknen gelassen.

Zelldimensionen und Intensitäten wurden auf einem *Enraf-Nonius-CAD4*-Diffraktometer mit Graphit-Monochromator (MoK_α, λ = 0,71068 Å) gemessen (*Tab. 4*). Die Strukturen wurden mittels direkter Methoden gelöst (SHELXS 86 [48]) und mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate mit SHELXS 76 [49] verfeinert. Nicht-H-Atome wurden anisotrop, H-Atome isotrop verfeinert.

Tab. 4. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **4** und **14**

	14	4		14	4
Formel	C ₃₂ H ₂₇ N ₅ O ₆	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₃	μ [cm ⁻¹]	0,58	0,69
Kristallgrösse [mm]	0,5 × 0,3 × 0,2	0,4 × 0,3 × 0,2	T [K]	218	RT.
Θ _{max} [°]	25	25	Anzahl unabhängige		
System	monoklin	orthorhombisch	Reflexe	5064	2067
Raumgruppe	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	Verwendete Reflexe		
a [Å]	10,290(3)	6,555	I > 3σ (I)	3329	1577
b [Å]	26,546(10)	8,228	Anzahl Parameter	991	232
c [Å]	10,812(4)	22,443	Gewichtssystem ω	σ (F) ⁻²	σ (F) ⁻²
β [°]	107,6(3)	90	Max. Δ/σ	0,2	0,06
V [Å ³]	2815,1	1210,4	Max. Δρ [e Å ⁻³]	0,18	0,17
Z	4	4	R	0,041	0,034
D _c [g·cm ⁻³]	1,36	1,25	R _w (w = 1/σ ² (F))	0,040	0,28
F ₀₀₀	1208	484			

10. *Exper. zu Fig. 4 und 5.* – Daten von ddGlc(A-A): Bestimmung insbesondere der sequenziellen Zuordnung, vgl. [2]). ¹H-NMR (400 MHz, 30 mm Dimer, 0,1M NaCl, 0,05M Na₂HPO₄pH 7,0, 0,1% (w/v) NaN₃ in D₂O): 1,28–1,35 (m, H–C(2'.1)); 1,48–1,59 (m, H–C(2'.1), H–C(3'.1)); 1,74–1,83 (m, H–C(3'.2)); 2,14–2,26 (m, H–C(3'.1), H–C(2'.2)); 2,34–2,45 (m, H–C(2'.2), H–C(3'.2)); 3,55 (ddd, J = 9,3, 5,0, 2,2, H–C(5'.1)); 3,63 (dd, J = 12,8, 5,2, H–C(6'.1)); 3,71 (dd, J = 12,8, 2,0, H–C(6'.1)); 3,74 (idd, J = 9,5, 2,5, 1,0, H–C(5'.2)); 3,84 (ddd, J = 11,0, 4,5, H–C(4'.2)); 3,80–3,93 (m, H–C(4'.1)); 4,05–4,13 (m, J_p = 2,5, 2 H–C(6'.2)); 5,36 (dd, J = 10,5, 2,1, H–C(1'.1)); 5,70 (dd, J = 11,0, 1,8, H–C(1'.2)); 7,99 (s, H–C(2)); 8,00 (s, H–C(8.1)); 8,04 (s, H–C(2)); 8,23 (s, H–C(8.2)); ³¹P-breitband-entkoppelt: Signaländerungen bei: 3,74 (td, J = 9,5, 2,5, H–C(5'.2), 3,81–3,91 (m, H–C(4'.1)) und 4,05–4,13 (m, 2 H–C(6'.2)). ¹³C-NMR (100 MHz): 30,7, 30,9, 31,3, 33,0 (4t, C(2'), C(3')); 63,4 (t, C(6'.1)); 66,4 (d, C(4'.2)); 66,8 (t, C(6'.2)); 71,4 (dd, J_p = 5,7, C(4'.1)); 82,8 (dd, J_p = 9,1, C(5')); 83,5 (dd, J_p = 8,3, C(5')); 83,8 (d, C(1')); 83,9 (d, C(1')); 120,9 (s, C(5)); 142,0 (d, C(8)); 142,3 (d, C(8)); 150,6 (s, C(4)); 151,0 (s, C(4)); 152,1 (d, C(2)); 155,2 (d, C(2)); 157,8 (s, C(6)); 157,9 (s, C(6)). ³¹P-NMR (162 MHz): 0,46 (dt, J = 7,9, 4,0).

Daten von ddGlc(T-T): S. [3b]. ¹H-NMR (400 MHz, 35 mm Dimer, 0,1M NaCl, 0,05M Na₂HPO₄ pH 7,0, 0,1% (w/v) NaN₃ in D₂O): Zuordnung der Pyranose-H-Atome *via* COSY: 1,70 (m, H_x-C(3'.2)); 1,75 (m, H_β-C(2'.1)); 1,79 (m, H_x-C(3'.1)); 1,83 (d, J = 1,02, Me-C(5.2)); 1,86 (d, J = 1,02, Me-C(5.1)); 1,92 (m, H_β-C(2'.2)); 2,24 (m, H_β-C(3'.2)); 2,40 (m, H_β-C(3'.1)); 3,62 (m, H-C(5'.1)); 3,64 (m, H-C(5'.2)); 3,71 (dt, J_d = 10,0, J_d = 4,90, H-C(4'.2)); 3,79 (m, 2 H-C(6'.1)); 4,00 (m, H-C(4'.1)); 4,10 (m, 2 H-C(6'.2)); 5,68 (dd, J = 8,7, 3,6, H-C(1'.1)); 5,71 (dd, J = 10,2, 3,2, H-C(1'.2)); 7,57 (d, J = 1,1, H-C(6.1)); 7,61 (d, J = 1,1, H-C(6.2)); NOE-Experimente: 1,75 (H_β-C(2'.1)) → 7,57 (H-C(6.1), stark); 5,68 (H-C(1'.1)) → 7,57 (H-C(6.1), schwach). ¹³C-NMR (75 MHz): 14,71, 14,75 (q, Me); 31,00, 31,03, 31,74, 32,96 (4t, C(2'), C(3')); 63,59 (t, C(6')); 66,78 (d, C(4'.2)); 67,36 (dt, J_p = 5,1, C(6'.2)); 71,81 (dd, J_p = 5,6, C(4'.1)); 83,29, 83,63 (2dd, J_p = 8,3, C(5')); 84,66, 84,79 (2d, C(1')); 114,02, 114,15, (2s, C(5)); 139,85, 140,01 (2d, C(6)); 157,34, 157,40 (2s, C(2)); 173,19, 173,39 (2s, C(4)). ³¹P-NMR (162 MHz): 0,53 (dt, J = 5,1, 8,1).

Daten von ddGlc(A-T): S. [3b]. ¹H-NMR (400 MHz, 40 mm Dimer, 0,1M NaCl, 0,05M Na₂HPO₄ pH 7,0, 0,1% (w/v) NaN₃ in D₂O): 1,69 (m, 1 H, H-C(2'), H-C(3')); 1,76 (s, Me-C(5.2)); 1,90 (m, 3 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,10 (m, 1 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,24 (m, 2 H, H-C(2'), H-C(3')); 2,50 (m, 1 H, H-C(2'), H-C(3')); 3,68–3,85 (m, H-C(4'.2), H-C(5'.2), H-C(5'.1), 2 H-C(6'.1)); 4,10–4,15 (m, H-C(4'.1), 2 H-C(6'.2)); 5,24 (dd, J = 10,8, 2,5, H-C(1'.1), H-C(1'.2)); 7,64 (d, J = 1,1, H-C(6.2)); 8,10 (s, H-C(8.1)); 8,19 (s, H-C(2.1)). ¹³C-NMR (75 MHz): 14,16 (q, Me); 30,85, 31,40, 31,78, 32,85 (4t, C(2'), C(3')); 63,53 (t, C(6'.1)); 66,76 (d, C(4'.2)); 67,42 (dt, J_p = 5,0, C(6'.2)); 71,73 (dd, J_p = 5,6, C(4'.1)); 83,43 (dd, J_p = 8,8, C(5')); 83,60 (dd, J_p = 8,2, C(5')); 84,15, 84,61 (2d, C(1')); 113,87 (s, C(5.2)); 121,10 (s, C(5.1)); 140,41 (d, C(6.2)); 142,41 (d, C(8.1)); 150,88 (d, C(2.1)); 154,46 (s, C(4.1)); 155,34 (s, C(2.2)); 158,14 (s, C(6.1)); 169,2 (s, C(4.2)). ³¹P-NMR (162 MHz): 0,48 (dt, J = 8,0, 5,1).

11. Exper. zu Fig. 6 und 7. – NMR-spektroskopische Daten von ddGlc(A-A-A): S. [2]. Die Lage und Zuordnung der in Tab. 5 aufgelisteten H-Resonanzen wurde aus dem 400-MHz-¹H, ¹H-DQF-COSY-Spektrum bestimmt. Kopplungskonstanten in Kursivschrift wurden aus dem COSY-Spektrum abgeschätzt. Alle anderen Kopplungskonstanten, sofern bekannt, stammen aus dem 1D-¹H-NMR-Spektrum. Die Resonanzen der austauschbaren NH-Protonen wurden in H₂O als Lsgm. gemessen. ³¹P-Resonanzen wurden bei 121 MHz Feldstärke bestimmt.

Tab. 5. NMR-Daten (s. Text) von ddGlc(A-A-A)

	A ¹	A ²	A ³
H-C(1')	5,32 (J(1',2'β) = 10,3, J(1',2'α) = 2)	5,29 (J(1',2'β) = 10,3, J(1',2'α) = 2)	5,85 (J(1',2'β) = 10,2, J(1',2'α) = 2)
H _x -C(2')	1,27 (J(2'α,1') = J(2'α,3'β) = 2, J(2'α,2'β) = 11)	1,38 (J(2'α,1') = J(2'α,3'β) = 2, J(2'α,2'β) = 11)	2,33 (J(2'α,1') = J(2'α,3'β) = 2, J(2'α,2'β) = 11)
H _β -C(2')	1,56 (J(2'β,1') = J(2'β,2'α) = J(2'β,3'α) = 11)	1,91 (J(2'β,1') = J(2'β,2'α) = J(2'β,3'α) = 11, J(2'β,3'β) = 3)	2,49 (J(2'β,1') = J(2'β,2'α) = J(2'β,3'α) = 11)
H _x -C(3')	1,38 (J(3'α,2'β) = J(3'α,3'β) = 11, J(3'α,2'α) = 3)	1,54 (J(3'α,2'β) = J(3'α,3'β) = 11)	1,85 (J(3'α,2'β) = J(3'α,3'β) = 11, J(3'α,2'α) = 3)
H _β -C(3')	2,08 (J(3'β,3'α) = 11, J(3'β,4') = 7, J(3'β,2'α) = J(3'β,2'β) = 2)	2,32 (J(3'β,3'α) = 11, J(3'β,4') = 7, J(3'β,2'α) = J(3'β,2'β) = 2)	2,41 (J(3'β,3'α) = 11, J(3'β,4') = 7, J(3'β,2'α) = J(3'β,2'β) = 2)
H-C(4')	3,84	4,03	3,91
H-C(5')	3,48 (J(5',6'pro-R) = J(5',6'pro-S) = 6, J(5',4') = 11)	3,69 (J(5',6'pro-R) = J(5',6'pro-S) = 6, J(5',4') = 11)	3,80 (J(5',6'pro-R) = J(5',6'pro-S) = 6, J(5',4') = 11)
2H-C(6')	3,61 (J(6',6') = 11, J(6',5') = 5) 3,67 (J(6',6') = 11, J(6',5') = 5)	3,98, 3,98	4,13, 4,13
H-C(2)		8,08, 8,13	
H-C(8)		8,08, 8,18, 8,38	
NH		6,62, 6,90	
P		-0,16, +0,22	

12. Exper. zu Fig. 8 und 9. – Daten von ddGlc(T-T-T-T-T): S. [3b]. ¹H-NMR (400 MHz, 13 mm Hexamer, 0,1M NaCl, 0,05M Na₂HPO₄ pH 7,0, 0,1% (w/v) NaN₃ in D₂O, 27°): 1,66–2,04 (m, 36 H, H-C(2'), H-C(3'), Me-C(5)); 2,20–2,50 (m, 6 H, H-C(2'), H-C(3')); 3,60–3,86 (m, 9 H, H-C(6'.1), H-C(4'.6), H-C(5')); 3,95–4,22

(*m*, 15 H, H–C(4'.1–5), H–C(6'.2–6)); 5,66–5,76 (*m*, 6 H, H–C(1')); 7,64–7,72 (*m*, 6 H, H–C(6)). ³¹P-NMR (121 MHz, breitband-entkoppelt, 10°): –0,16, –0,08 (doppelte Intensität), 0,19; 0,43.

Daten von **ddGlc(C-C-C-C-C-C)**: S. [4b]. ¹H-NMR (400 MHz, 25 mm Hexamer, 0,1M Na₂HPO₄, H₃PO₄, pH 7,0, in D₂O, 27°): 1,49–1,97 (*m*, 18 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,22–2,27 (*m*, 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 2,33–2,45 (*m*, 5 H, H–C(2'), H–C(3')); 3,58–3,81 (*m*, 9 H, H–C(5'), H–C(6'.1), H–C(4'.6)); 3,88–4,18 (*m*, 15 H, H–C(4'.1–5), H–C(6'.2–6)); 5,64–5,74 (*m*, 6 H, H–C(1')); 6,03–6,08 (*m*, 6 H, H–C(5)); 7,707, 7,716, 7,740, 7,747, 7,787, 7,834 (*6d*, *J* = 7,6, 6 H, H–C(6)). ³¹P-NMR (breitband-entkoppelt, 25°, δ rel. zu Na₂HPO₄ als internem Standard): –0,55; –0,21; –0,16; 0,03; 0,32.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Eschenmoser, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 218.
- [2] M. Böhlinger, 'Synthese und strukturelle Charakterisierung von Adenin-Oligonucleotiden mit 2,3-Dideoxy-*D*- und *L*-glucopyranosen als Zuckereinheiten', Diss. Nr. 9377, ETH-Zürich, 1991.
- [3] a) H.-J. Roth, 'Synthese von Pyranose-Nucleosiden aus Pyrimidin-Basen', Diplomarbeit, Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zürich 1986; b) H.-J. Roth, 'Homo-DNS: Herstellung, Paarungseigenschaften und Struktur von Adenin/Thymin-haltigen Oligonucleotiden', Diss. Nr. 9591, ETH-Zürich, 1991.
- [4] a) J. Hunziker, 'Synthese von Purin-Hexose-Nucleosiden', Diplomarbeit, Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zürich, 1986; b) J. Hunziker, 'Homo-DNS: Herstellung und Paarungseigenschaften von Guanin-haltigen Oligonucleotiden', Diss. Nr. 9814 ETH-Zürich, 1992.
- [5] A. Giger, Diss. ETH-Zürich, in Vorbereitung.
- [6] IUPAC-IUB, 'Tentative Rules for Carbohydrate Nomenclature', *Biochemistry* **1971**, *10*, 3983.
- [7] IUPAC-IUB, 'Abbreviations and Symbols for Nucleic Acids, Polynucleotides, and their Constituents (Rules Approved 1974)', *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 277.
- [8] IUPAC-IUB, 'Abbreviated Terminology of Oligosaccharide Chains', *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1518.
- [9] K. Augustyns, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, *Nucleos. Nucleot.* **1991**, *10*, 587; K. Augustyns, A. Van Aerschot, C. Urbanke, P. Herdewijn, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 119.
- [10] J. Hunziker, H.-J. Roth, M. Böhlinger, A. Giger, U. Diederichsen, M. Göbel, R. Krishnan, B. Jaun, C. Leumann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1992**, in Vorbereitung.
- [11] R. J. Suhadolnik, 'Nucleoside Antibiotics', Wiley-Interscience, New York, 1970, S. 170 ff.
- [12] a) E. Fischer, B. Helferich, *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 210; b) J. Davoll, B. A. Lowy, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1650; c) T. Nishimura, B. Shimizu, I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1470; d) T. Nishimura, B. Shimizu, *Agric. Biol. Chem.* **1964**, *28*, 224; e) K. Onodera, S. Hirano, F. Masuda, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2189; f) N. Pravdic, I. Franjic-Mihalic, *Carbohydr. Res.* **1978**, *62*, 301; g) Z. A. Shabarova, Z. P. Polyakova, M. A. Prokof'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, *29*, 215 (engl. Ausg. 218); h) H. Iwamura, M. Miyakado, T. Hashizume, *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 149; i) P. Garner, S. Ramakanth, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1294; j) G. E. Hilbert, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4489; k) G. E. Hilbert, E. F. Jansen, *ibid.* **1936**, *58*, 60; l) J. J. Fox, N. Yung, J. Davoll, G. B. Brown, *ibid.* **1956**, *78*, 2117; m) T. Nishimura, I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 357; n) K. Onodera, H. Fukumi, *Agric. Biol. Chem.* **1963**, *27*, 526; o) C. L. Stevens, R. Radhakrishnan, P. M. Pillai, P. Madhavan, *J. Carbohydr., Nucleos. Nucleotid.* **1976**, *3*, 71.
- [13] a) K. A. Watanabe, J. J. Fox, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 975; b) K. A. Watanabe, J. Beránek, H. A. Friedman, J. J. Fox, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2735; c) D. H. Warnock, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 127.
- [14] a) K. Onodera, S. Hirano, F. Masuda, *Carbohydr. Res.* **1968**, *7*, 27; b) L. M. Lerner, P. Kohn, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 655; c) B. Lythgoe, H. Smith, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1947**, 355.
- [15] a) J. J. K. Novák, F. Sorm, *Experientia* **1962**, *28*, 213; b) E. E. Leutzing, T. Meguro, L. B. Townsend, D. A. Shuman, M. P. Schweizer, C. M. Stewart, R. K. Robins, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2695; c) E. E. Leutzing, R. K. Robins, L. B. Townsend, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4475.
- [16] a) G. E. Hilbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 330; b) D. W. Visser, I. Goodman, K. Dittmer, *ibid.* **1948**, *70*, 1926; c) J. J. Fox, I. Goodman, *ibid.* **1951**, *73*, 3256; d) E. Wittenburg, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1095; e) T. Kondo, T. Goto, *Agric. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 625; f) M. L. Wolfrom, A. B. Foster, P. McWain, W. von Bebenburg, A. Thompson, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3095.
- [17] a) H. Yonehara, N. Otake, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3785; b) S. Hanessian, T. H. Haskell, *ibid.* **1964**, 2451.
- [18] a) T. Kondo, H. Nakai, T. Goto, *Agric. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 1990; b) T. Yamazaki, H. Sugiyama, K. Matsuda, S. Seto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 3423.

- [19] a) T. Yamazaki, K. Matsuda, H. Sugiyama, S. Seto, N. Yamaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1654; b) T. Yamazaki, H. Shiraishi, K. Matsuda, H. Sugiyama, S. Seto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1975**, 518.
- [20] a) Van Aerschot, L. Kerremans, J. Balzarini, E. De Clercq, P. Herdewijn, *Nucleos. Nucleot.* **1991**, 10, 589; b) H.L. De Winter, C.J. De Ranter, N.M. Blaton, O.M. Peeters, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1992**, 48, 95.
- [21] a) U. Niedballa, H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3654; b) *ibid.* **1974**, 39, 3660; c) *ibid.* **1974**, 39, 3664; d) *ibid.* **1974**, 39, 3668; e) *ibid.* **1974**, 39, 3672; f) *ibid.* **1976**, 41, 2084; g) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, B. Bennua, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1234; h) H. Vorbrüggen, G. Höfle, *ibid.* **1981**, 114, 1256; i) H. Vorbrüggen, B. Bennua, *ibid.* **1981**, 114, 1279.
- [22] Für eine Übersicht über ältere Nucleosid-Synthesemethoden s. W. W. Zorbach, *Synthesis* **1970**, 329.
- [23] a) K. Richtmyer, 'Methods in Carbohydrate Chemistry', Vol. I, S. 108; b) D.R. Hicks, B. Fraser-Reid, *Synthesis* **1974**, 203; c) B.K. Radatus, I.S. Clarke, *ibid.* **1980**, 47; d) A. Canas-Rodriguez, A. Martinez Tobed, A. Gomez Sanchez, C. Martin Madero, *Carbohydr. Res.* **1977**, 56, 289.
- [24] R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 570.
- [25] R. A. Jones, in 'Oligonucleotide Synthesis – a Practical Approach', Ed. M. J. Gait, IRL Press, Oxford, 1984, S. 23–34.
- [26] J. Kjellberg, N. G. Johansson, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6541.
- [27] a) E. F. L. J. Anet, *Chem. Ind. (London)* **1960**, 3435; b) D. H. Murray, J. Prokop, *J. Pharm. Sci.* **1965**, 54, 1637.
- [28] B. R. Baker, *Ciba Found. Symp. Chem. Biol. Purines* **1957**, 120.
- [29] a) W. T. Markiewicz, M. Wiewiórowski, *Nucleic Acids Res., Symp. Ser.* **1978**, 4, 185; b) W. T. Markiewicz, *J. Chem. Res., Synop.* **1979**, 24; c) *ibid. (M)* **1979**, 181.
- [30] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
- [31] L. H. Koole, H. M. Buck, J. A. Kanters, A. Schouten, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 326.
- [32] a) Z. Kazimierzczuk, H. B. Cottam, G. R. Revankar, R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6379; b) F. Seela, H.-P. Muth, U. Bindig, *Synthesis* **1988**, 670.
- [33] J. Davoll, *J. Chem. Soc.* **1960**, 131.
- [34] H.-D. Winkeler, F. Seela, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 2069.
- [35] a) C. S. Wilcox, R. M. Otoski, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1011; b) H. Rosemeyer, F. Seela, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1573.
- [36] K. Groebke, Diss. ETH, in Vorbereitung.
- [37] a) R. L. Letsinger, J. L. Finnan, G. A. Heavner, W. B. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3278; b) R. L. Letsinger, W. B. Lunsford; *ibid.* **1976**, 98, 3655.
- [38] a) M. D. Matteucci, M. H. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3185; b) S. L. Beaucage, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1859; c) L. J. McBride, M. H. Caruthers, *ibid.* **1983**, 24, 245; d) S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder, G. R. Galluppi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 661.
- [39] M. P. Reddy, J. B. Rampal, S. L. Beaucage, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 23.
- [40] A. D. Barone, J.-Y. Tang, M. H. Caruthers, *Nucleic Acids Res.* **1984**, 12, 4051.
- [41] a) N. D. Sinha, J. Biernat, H. Köster, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5843; b) N. D. Sinha, J. Biernat, J. McManus, H. Köster, *Nucleic Acids Res.* **1984**, 12, 4539.
- [42] Applied Biosystems, 'User Manual Mod. 380 B Vers. 1.34'.
- [43] H.-J. Roth, C. Leumann, A. Eschenmoser, G. Otting, M. Billeter, K. Wüthrich, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, in Vorbereitung.
- [44] P. P. Lankhorst, C. A. G. Haasnoot, C. Erkelens, C. Altona, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1984**, 1, 1387.
- [45] a) D. G. Gorenstein, D. Kar, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1975**, 65, 1073; b) D. G. Gorenstein, S. A. Schroeder, J. M. Fu, J. T. Metz, V. Roongta, C. R. Jones, *Biochemistry* **1988**, 27, 7223.
- [46] K. Wüthrich, 'NMR of Proteins and Nucleic Acids', John Wiley & Sons, New York, 1986.
- [47] E. Walter, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 899.
- [48] G. M. Sheldrick, 'Program for the Solution of Crystal Structures', University of Göttingen, Germany, 1986.
- [49] G. M. Sheldrick, 'Program for the Solution of Crystal Structures', University of Cambridge, England, 1976.