

Strukturelle Abwandlungen an Nukleotiden, Nukleosiden und Nukleosidbasen mit β -Acylvinylphosphoniumsalzen

(Reaktionen mit phosphororganischen Verbindungen, 36. Mitt.)

Von

Christine Ivancsics und Erich Zbiral

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien, Österreich

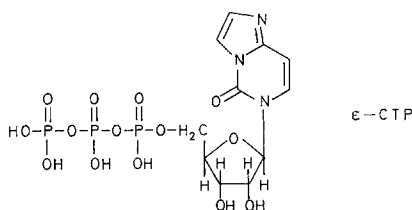
(Eingegangen am 2. Dezember 1974)

Reactions with Phosphororganic Compounds, XXXVI¹. Structural Transformations on Nucleotides, Nucleosides and Nucleoside Bases Using β -Acylvinylphosphonium Salts

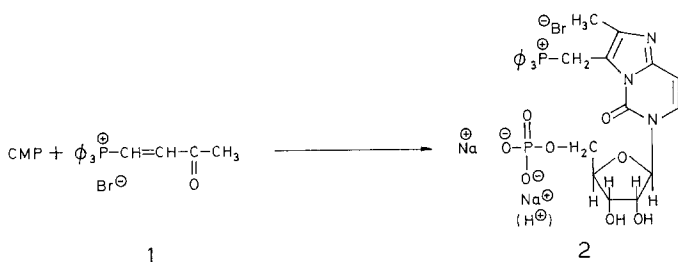
β -Acetylvinyl-triphenylphosphonium bromide **1** reacts with CMP to form the 3,N⁴-etheno-derivative {[6-(5'-phosphoribofuranosyl)-2-methyl-5-oxo-imidazo[1.2—c]pyrimidin-3-yl]-methyl}triphenyl-phosphonium bromide (**2**). Guanine affords mainly the lin. condensation product [(6-methyl-9-oxo-imidazo[1.2—*a*]purin-7-yl)-methyl]triphenylphosphonium bromide (**3**) and the angular tricyclic product [(6-methyl-9-oxo-imidazo[2.1—*b*]purin-5-yl)-methyl]-triphenylphosphonium bromide (**4**). For comparison we synthesized the angular condensed heterocycle **5**, (6.8-dimethyl-9-oxo-imidazo[2.1—*b*]purin-5-yl)-methyl]triphenylphosphonium bromide, by reaction of 1-methylguanine with **1**, and the corresponding linear derivative **6** [(4.6-dimethyl-9-oxo-imidazo[1.2—*a*]purin-7-yl)-methyl]-triphenylphosphonium bromide from 3-methylguanine and **1**. A *Hofmann*-type degradation of **3** with the anion of diethyl malonate led to **7**, diethyl (6-methyl-9-oxo-imidazo[1.2—*a*]purin-7-yl)-methylmalonate, a compound whose structure resembles some Y-bases in t-RNA. *Wittig* reaction of the silylated nucleoside derivative **8 a**, {[2-methyl-5-oxo-6-(2'.3'.5'-tris-trimethylsilyl)-ribofuranosyl-imidazo[1.2—c]pyrimidin-3-yl]methyl}-triphenylphosphonium bromide, with C₆H₅CHO resulted in the 2-methyl-3(ω -styryl)-6[2'.3'.5'-tris-(trimethylsilyl)]ribofuranosyl-imidazo[1.2—c]pyrimidin-5-one (**9**).

In früheren Mitteilungen^{2, 3, 4} berichteten wir über die Möglichkeit, Nukleoside und Nukleosidbasen mit β -Acylvinylphosphoniumsalzen vom Typ **A** (C₆H₅)₃P[⊕]—CH=CH—COR·Br[−]) in entsprechende Imidazo[2,1—*i*]purine, Imidazo[1,2—c]pyrimidine und Imidazo[1,2—*a*]-

purinone umzuwandeln. Im übrigen erschien eine Reihe von Arbeiten⁵, welche strukturell ganz analoge Abwandlungen — bestehend in der Umsetzung von α -Chloracetaldehyd mit Nukleotiden — zum Inhalt haben. Bisweilen wurden an derartigen „Äthenoderivaten“ beachtliche Fluoreszenzeigenschaften registriert⁵. Aber auch enzymchemische Studien daran erwiesen sich als nicht uninteressant⁶. Als sehr bemerkenswerter Befund verdient eine mit dem ATP fast vergleichbare Wirkung* des aus Cytidintriphosphat und α -Chloracetaldehyd resultierenden „Äthenoabkömmlings“ (ϵ -CTP) hervorgehoben zu werden⁷.



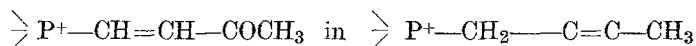
Als Grund hierfür werden die sehr ähnlichen molekularen Dimensionen zwischen artifiziellem und natürlichem Molekül angesehen. Bei unseren, im Titel der Arbeit genannten Umsetzungen kommt es generell zur Bildung von kondensierten Imidazoheterocyclen, in denen die „Ätheno-Brücke“ nun jeweils den Rest R des eingesetzten β -Acylvinylphosphoniumsalzes als einen Substituenten und einen $(C_6H_5)_3P^+-CH_2$ -Rest als den anderen Substituenten enthält. Vor allem die Existenz des letzteren ermöglicht bei Ausnutzung des Repertoires bekannter phosphorchemischer Reaktionen noch weitere und differenziertere strukturelle Abwandlungen im Basenanteil eines vorgegebenen Nukleosids, Nukleotids oder der Base selbst. Beispiele dafür finden sich in einer früheren³ wie auch in der vorliegenden Mitteilung.



* Dieser Vergleich bezieht sich auf die enzymatische Phosphorylierung von 3-Phosphoglycerinsäure.

Während in den beiden ersten Arbeiten nur Nukleoside und die freien Basen auf ihr Verhalten gegenüber β -Acylvinylphosphoniumsalzen studiert wurden, brachten wir nun CMP in wäßr. Phase bei pH = 7 mit **1** zur Reaktion.

Die erfolgreiche Umsetzung zu **2** läßt sich vor allem an der im NMR-Spektrum eindeutig ersichtlichen, am P befindlichen CH_2 -Gruppierung ($J_{\text{PH}} = 13 \text{ Hz}$) einerseits und an der über die bekannte Fernkopplung⁸ mit P im Zusammenhang stehenden CH_3 -Gruppe ($J_{\text{PH}} = 3 \text{ Hz}$) andererseits erkennen. Diese ganz typische Transformation des funktionellen Elements



wurde auch früher bei der Umsetzung mit verschiedenartigsten ambidenten Nukleophilen beobachtet^{9, 10}. Die durch Hydrolyse entstandenen phosphorsäurefreien Nebenprodukte konnten durch Extraktion mit CH_2Cl_2 weitgehend ($\approx 70\%$) entfernt werden, während das abgespaltene Phosphat sich nicht vom Reaktionsprodukt **2** abtrennen ließ.

Nach Cytosin³ und Adenin³ konnte nun auch an der Nukleosidbase Guanin, deren Umsetzung mit **1** bisher nicht gelungen war, die erwartete Reaktion beobachtet werden. Ausgehend vom Guaninhydrobromid war nach der sehr langen Reaktionsdauer von 7 Tagen (Reaktionstemperatur 100°) eine fast vollständige Umwandlung in ein Gemisch der Äthenoderivate **3** und **4** (s. Tab. 1) festzustellen, wobei **3** mit 80% stark überwog. Alsbald stellte sich heraus, daß Guanin auch in H_2O und $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ nach 7tägiger Reaktionsdauer in **3** + **4** überging. Das Verhältnis der Komponenten läßt sich aus der Relation der typischen NMR-Signale für $\text{P}-\text{CH}_2$, CH_3 und >H ablesen. **3** selbst kann durch Kristallisation rein dargestellt werden. Die Zuordnung der Struktur **3** ergibt sich auf Grund der Verknüpfung mit dem aus Guanosin stammenden Derivat **3 a**³. Inzwischen konnte von uns **3 a** zur Kristallisation gebracht werden (Wasser).

Der linearen Anellierung in **3 a** im Gegensatz zu einer angulären, wie sie in **4 a** vorliegen würde, geben wir im Hinblick auf den die Bildungsreaktion sicherlich sterisch kontrollierenden Riboserest den Vorzug.

3 a lieferte nach hydrolytischer Entfernung des Riboserestes ein Produkt, das bezüglich seiner spektroskopischen Daten eindeutig mit **3** übereinstimmte (vgl. Tab. 1).

Das eben skizzierte Problem der Unterscheidung zwischen linearer und angulärer Angliederung der Äthenobrücke veranlaßte uns, auch

verschiedene N-Methylguanine, in denen auf Grund der Besetzung des einen oder anderen N-Atoms durch eine Methylgruppe nur die Bildung

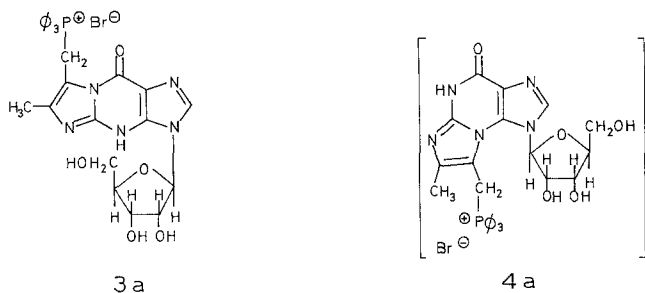
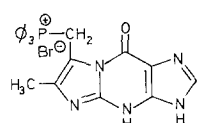
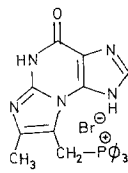
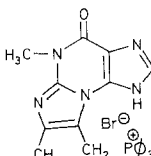
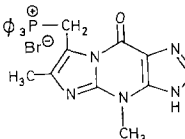


Tabelle 1. NMR (*DMSO-d*₆), δ in ppm

		CH ₃	CH ₂ -P ⁺ ₃
3		2,00	5,73
4		1,85	5,63
5		1,84	5,62
6		1,89	5,65

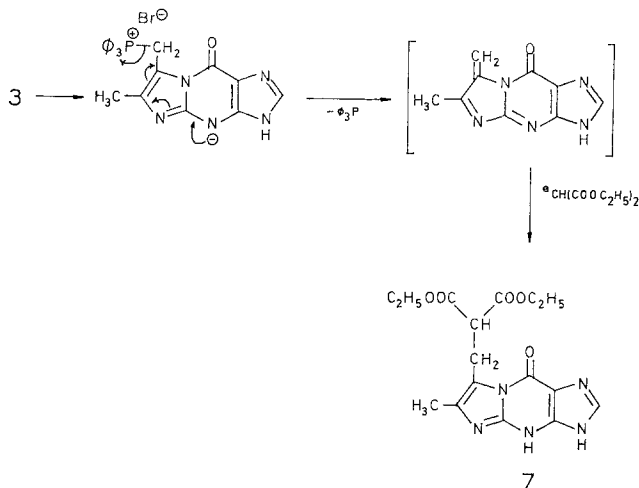
jeweils eines Ringsystems möglich sein sollte, in die Untersuchung einzubeziehen; es ergeben sich jedoch keine signifikanten Differenzierungen zwischen linearem und angulärem Strukturtyp (Tab. 1).

Es entspricht den Erwartungen, daß das 1,9-Dimethylguanin keine Reaktion gibt und daß der Erfolg der Umsetzung beim 1-Methylguanin durch den Zwang zur Bildung des angulären Reaktionsproduktes **5** stark beeinträchtigt wird, während die ausgesprochen hohe Ausbeute des linearen Äthenoderivates **6** aus 3-Methylguanin durchaus verständlich ist.

Alle hier präsentierten Strukturen entsprechen der plausiblen Vorstellung, daß es die freie Aminogruppe oder ihre protonierte Form ist, welche mit der CO-Gruppe des Acylvinylphosphoniumsalzes in Reaktion tritt, und daß der Ringstickstoff der Base mit dem dazu α -ständigen C-Atom reagiert. Dieses Reaktionsmuster läßt einen Vergleich mit dem Verhalten von α -Halogencarbonylverbindungen gegenüber analogen Amino-azolen¹¹ angezeigt erscheinen. Auch dort reagiert die CO-Gruppe mit der Aminofunktion, das halogentragende C-Atom mit dem Ringstickstoff. Das zum P β -ständige C-Atom in β -Acylvinylphosphoniumsalzen läßt sich also bezüglich seiner Reaktivität mit dem α -C-Atom in α -Halogencarbonylverbindungen korrelieren. Die andere Möglichkeit des primären Angriffes der Aminogruppe am β -C-Atom zum Phosphor hätte jeweils eine Vertauschung von CH₃-Gruppe und (C₆H₅)₃P⁺—CH₂-Anordnung an der Äthenobrücke zur Folge. Daß dies nicht der Fall ist, wurde schon an Hand mehrerer Kriterien in einer früheren Arbeit³ dargelegt. Inzwischen gelang auch die Präparation jenes sich von Cytosin ableitenden Äthenoderivates², in welchem sich tatsächlich die CH₃-Gruppe in Nachbarschaft zur CO-Gruppe befindet, und die $\text{>P}^+\text{—CH}_2\text{-Anordnung}$ an die Stelle der ursprünglichen Methylgruppe tritt. Die CH₃-Gruppe dieses Strukturtyps gibt sich durch eine ganz deutliche Verschiebung (Δ ppm = 0,3) des NMR-Signals zu tieferem Feld (2,25 ppm) zu erkennen. Alle in dieser Arbeit aufgefundenen und in Vergleich zu setzenden chemischen Verschiebungen für die CH₃-Gruppe in **2**, **3**, **5** und **6** liegen aber zwischen 1,85 und 2,05 ppm. Wie im Fall des Äthenoderivates des Cytosins die Zuordnung der isomeren Strukturen auf Grund spektroskopischer und chemischer Argumente erfolgte², müssen in Analogie dazu den Reaktionsprodukten aus **1** und Guanin die Strukturen **3** und **4** zugeschrieben werden. Dies gilt auch für das Äthenoderivat des Adenins³.

Eine nähere Betrachtung von Struktur **3** läßt erkennen, daß nach Abstraktion des aciden Protons aus dem mittleren Ring ein anionisches Zentrum entsteht, welches über zwei Doppelbindungen hinweg einen „vinylogenen Hofmann-Abbau“ auslösen kann^{3, 10}. Die zu **3** isomere Verbindung, bei der die CH₃-Gruppe sich in peri-Stellung zur Carbonylgruppe befindet, erfüllt nicht die Voraussetzung für einen vinylogenen Hofmann-Abbau.

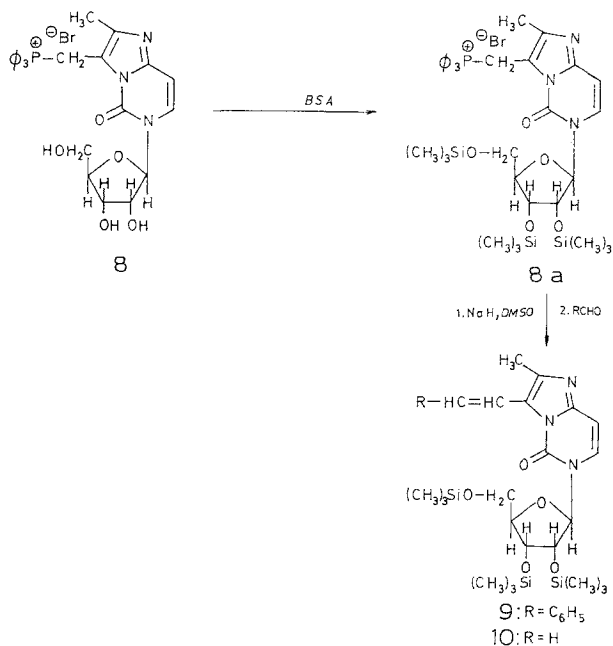
Dieser kann nun bei geeigneter Wahl des protonenabstrahierenden Agens, wie schon an anderer Stelle an Hand vergleichbarer Strukturen hervorgehoben wurde^{3, 9, 10}, unter Ausstoßung des Triphenylphosphorrestes zum gezielten Aufbau von Verbindungen herangezogen werden, deren strukturelle Verwandtschaft mit den seltenen Y-Basen in manchen



t-RNS¹² nicht übersehbar ist. Bei der Umsetzung von **3** mit dem Malonester-carbanion erhielten wir auf diese Weise ein Addukt, dem wir, in Analogie zu vergleichbaren Umsetzungen³ am Äthenoderivat des Cytosins, Struktur **7** zuordnen. IR-, NMR- und Massenspektrum stehen in Einklang mit der vorgeschlagenen Struktur (vgl. exper. Teil). Das UV-Absorptionsspektrum von **7** in neutraler Lösung ($\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$, $\epsilon = 14\,500$) läßt sich mit demjenigen der Y-Base bei pH = 2 korrelieren. In neutraler Lösung weist die Y-Base hingegen im längerwelligen Bereich bei $\lambda = 313 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5\,000$) und $\lambda = 263 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5\,800$) zwei intensitätsschwächere Maxima auf, während **7** im längerwelligen Bereich bei pH = 2 nur ein dazwischenliegendes breites Maximum ($\lambda = 277 \text{ nm}$, $\epsilon = 7\,250$) zeigt. Dieser Unterschied ist ohne Schwierigkeit mit der wesentlich größeren Zahl möglicher H-tautomerer Formen von **7** (im Vergleich zur Y-Base) in Einklang zu bringen. Im alkalischen Bereich (pH = 12) zeigt **7** zwei Maxima ($\lambda = 237 \text{ nm}$, $\epsilon = 2\,300$, und $\lambda = 268 \text{ nm}$, $\epsilon = 8\,000$), die den beiden kürzerwelligen Maxima der Y-Base entsprechen, während an der Stelle des dritten Maximums der Y-Base die Verbindung **7** eine intensitätsschwächere Schulter aufweist ($\lambda = 300 \text{ nm}$, $\epsilon = 3\,625$). Der hier aufgezeigte Modellfall weist auf die Möglichkeit hin, bei der Menge der zur Verfügung stehenden Nukleophile, weitere strukturelle

Analoge zu den Y-Basen, die als potentielle Antimetaboliten¹³ zur Diskussion zu stellen sind, aufzubauen.

Als weiteren Modellfall zur Überprüfung für eine zusätzliche strukturelle Abwandlung griffen wir das aus Cytidin und **1** leicht gewinnbare Imidazo[1,2-*c*]pyrimidin **8**^{3, 4} heraus. Als solche bot sich eine eventuelle Applizierbarkeit der Wittig-Reaktion bei Gegenwart des Zuckeranteils



an. Nach Umwandlung in das trimethylsilylierte Derivat **8a** mittels Bis(trimethylsilyl)acetamid (= *BSA*) konnte mit NaH in *DMSO* als Reaktionsmedium¹⁴ und Benzaldehyd als Carbonylkomponente eine Umsetzung zu **9** erreicht werden.

Als weiteres — hinsichtlich einer möglichen Wechselwirkung mit biologisch relevanten Rezeptoren — uns attraktiv erscheinendes Beispiel wählten wir die Umsetzung von **8a** mit HCHO . Grundsätzlich konnte auch hier die Bildung der Vinylverbindung **10** beobachtet werden. Eine Diagnostizierung derselben war jedoch bisher nur an Hand des Massenspektrums möglich.

Der Ciba-Geigy AG, Basel, sei für die Unterstützung unserer Arbeiten aufrichtig gedankt.

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung förderte diese Arbeit im Rahmen des Projektes Nr. 1442/1971. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an einem von obigem Fonds bereitgestellten XL-100-NMR-Spektrometer.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im *Kofler*-Apparat (Thermometerablesung) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Infracord 237, die NMR-Spektren mit einem Varian XL-100 bzw. einem Varian-A-60-Spektrographen aufgenommen. (Innerer Standard *TMS* für CDCl_3 , CD_3OD ; 2,2-Dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat für *DMSO*- d_6 .) Für die Massenspektren stand ein Varian-CH-7-Gerät zur Verfügung, für die UV-Spektren ein Cary-15-Spektrometer.

{[6-(5'-Phosphoribofuranosyl)-2-methyl-5-oxo-imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl]-methyl} triphenylphosphoniumbromid (**2**)

6,2 mMol Cytidinmonophosphorsäure wurden in 300 ml H_2O gelöst und mit NaOH auf pH = 7 gebracht. Nach Zusatz von 9,3 mMol β -Acylvinyl-triphenylphosphoniumbromid (**1**) wurde die Lösung 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Rückflußkühler kristallisierte $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$, das durch Zersetzung von **1** entstanden war, aus. Bei der anschließenden 6tägigen Extraktion mit CH_2Cl_2 wurden überschüss. **1** vollständig und durch Hydrolyse entstandenes **8** weitgehend (siehe untenstehenden Blindversuch) aus der wäßr. Phase entfernt. Die Lösung wurde im Vak. zur Trockene eingedampft. Zurück blieb ein Gemisch aus Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , **8** (≈ 9 Gew%) und **2** (≈ 70 Gew%, Gemisch aus Mono- und Dinatriumsalz $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{P}_2\text{O}_8\text{BrNa} + \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{P}_2\text{O}_8\text{BrNa}_2$); Ausb. 45%.

NMR (100 MHz, *DMSO*- d_6): CH_3 bei $\delta = 1,91$ (d, $J_{\text{PH}} = 3$ Hz), CH_2 5,60 (d, $J_{\text{PH}} = 13$ Hz) H-8 6,52 ppm ($J_{87} = 8$ Hz).

Blindversuch: 0,8 mMol **8** wurden in 90 ml Phosphatpuffer pH = 7 gelöst und 6 Tage mit CH_2Cl_2 extrahiert. Im Extrakt befanden sich 70% der eingesetzten Menge **8**.

[(6-Methyl-9-oxo-imidazo[1,2-a]purin-7-yl)methyl]triphenylphosphoniumbromid (**3**) und (6-Methyl-9-oxo-imidazo[2,1-b]purin-5-yl)methyl]triphenylphosphoniumbromid (**4**)

6,6 mMol Guanin und 9,9 mMol **1** wurden in 1,6 l H_2O 1 Woche auf Rückfluß gehalten. Im Rückflußkühler befand sich das aus **1** entstandene $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$; die Lösung wurde im Vak. auf 0,5 l eingeeengt, von 28% nichtumgesetztem Guanin abfiltriert und schließlich zur Reinigung einer 24std. Extraktion mit CH_2Cl_2 unterzogen. Der Extrakt wurde verworfen. Das Wasser wurde im Vak. entfernt und vom Rückstand (Rohausb. 61%, bez. auf einges., 85%, bez. auf gelöstes Guanin) ein Roh-NMR-Spektrum aufgenommen: (100 MHz, *DMSO*- d_6) CH_3 bei $\delta = 1,85$ (d, $J_{\text{PH}} = 4$ Hz) und 2 ppm (d, $J_{\text{PH}} = 4,5$ Hz) mit dem Integrationsverhältnis 25:75. H von C-2 bei $\delta = 8,73$ (s) und 8,31 ppm mit dem Intensitätsverhältnis 25:75, CH_2 bei $\delta = 5,63$ (d, $J_{\text{PH}} = 12$ Hz) und 5,73 ppm: die Kopplungskonstante und das Integrationsverhältnis sind wegen Überlagerung nicht feststellbar. Die

Gesamtintegration zeigt zwei Protonen an. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol/Essigester konnte **3** mit den signifikanten Signalen bei $\delta = 2, 5,72$ und $8,31$ ppm abgetrennt werden. Ausb. an reinem **3** 28%; Zers. ab 315°C .

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OPBr}$. Ber. C 59,57, H 4,25, Gef. C 58,78, H 4,54.

Darstellung des Gemisches 3 und 4 in Äthanol:

6,6 mMol Guanin und 9,9 mMol **1** wurden in 1,6 l Äthanol 1 Woche unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde i. Vak. auf ein Drittel des Volumens eingengt und von nichtumgesetztem Guanin (45%) abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vak. verjagt und der Rückstand in Wasser und CH_2Cl_2 aufgenommen. Nach 24std. Extraktion (Extrakt verworfen) wurde die Wasserphase im Vak. eingedampft. Der Rückstand lieferte das gleiche NMR-Spektrum wie der beim Ansatz in Wasser erhaltene. Rohausb.: 50% bez. auf eingesetztes, 90% bez. auf gelöstes Guanin; Reinigung wie oben.

Darstellung des Isomerengemisches 3 + 4 bei pH = 3

3,3 mMol Guanin und 4,8 mMol **1** wurden in einer Lösung von 800 ml H_2O , deren pH mittels HBr auf 3 eingestellt worden war, eine Woche auf Rückfluß gehalten. Anschließend wurde die Lösung zur Reinigung 24 Stdn. mit CH_2Cl_2 extrahiert und der Extrakt verworfen. Die Wasserphase wurde vorsichtig unter sehr kräftigem Rühren mit NaOH neutralisiert, filtriert und im Vak. zur Trockene eingedampft. Das 100-MHz-Spektrum des Rückstandes (in $\text{DMSO}-d_6$) zeigte eine Zusammensetzung aus 35% **4** und 65% **3**. Rohausb.: 64%. **3** konnte daraus durch 2maliges Umkristallisieren aus Wasser rein dargestellt werden.

Umwandlung von [(6-Methyl-9-oxo-3-ribofuranosyl-imidazo[1,2-a]purin-7-yl)methyl]triphenylphosphoniumbromid (3 a) in 3

Nach Hugel und Zbiral³ dargestelltes **3 a** wurde aus Wasser umkristallisiert (Zers. 250°C) und 0,75 mMol davon in 80 ml H_2O bei pH = 3 (HBr) 1 Woche unter Rückfluß erhitzt. Im Kühler befanden sich ein paar Kristalle $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$, die von Zersetzung herrührten. Die abgekühlte Lösung wurde auf 5 ml eingengt und mehrere Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Der Niederschlag (80%) lieferte ein NMR-Spektrum, das mit dem von **3** zur Deckung gebracht werden konnte.

[(6,8-Dimethyl-9-oxo-imidazo[2,1-b]purin-5-yl)methyl]triphenylphosphoniumbromid 5

3 mMol 1-Methylguanin und 4,5 mMol **1** wurden in 400 ml H_2O bei pH = 3 (HBr) 48 Stdn. auf Rückfluß gehalten. Im Kühler kristallisierte $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ aus. Die wäßr. Phase wurde 3mal mit Benzol und 2mal mit Äther gewaschen, im Vak. auf 50 ml eingengt und 12 Stdn. bei $+4^\circ\text{C}$ stehengelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb.: 43%. Schmp. $266\text{--}270^\circ\text{C}$.

NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): CH_3 bei $\delta = 1,84$ (d, $J_{\text{PH}} = 4$ Hz), NCH_3 3,53 (s), CH_2 5,62 (d, $J_{\text{PH}} = 12$ Hz), H-2 7,94 ppm (s)

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OPBr}$. Ber. C 60,22, H 4,51, Gef. C 59,92, H 4,18.

[(4,6-Dimethyl-9-oxo-imidazo[1,2-a]purin-7-yl)methyl]triphenylphosphoniumbromid (6)

3 mMol 3-Methylguanin und 4,5 mMol **1** wurden in 400 ml H₂O bei pH = 3 (HBr) 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Kühler befanden sich geringe Mengen (C₆H₅)₃P. Die wäßr. Lösung wurde 3mal mit Benzol und 2mal mit Äther gewaschen, im Vak. auf 30 ml eingengt und 15 Stdn. stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert. Ausb. 85%, Schmp. 276–281 °C (Zers.).

NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): CH₃ bei δ = 1,89 (d, *J*_{PH} = 4 Hz), NCH₃ 3,74 (s), CH₂ 5,65 (d, *J*_{PH} = 11,5 Hz), H-2 8,10 ppm (s).

C₂₈H₂₅N₅OPBr. Ber. C 60,22, H 4,51. Gef. C 59,90, H 4,30.

Auch unter den folgenden Reaktionsbedingungen konnte **6** dargestellt werden:

3 mMol 3-Methylguanin und 4,5 mMol **1** wurden in 400 ml Äthanol 1 Woche auf Rückfluß gehalten. Das Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt und der Rückstand mit 15 ml H₂O und der gleichen Menge Benzol digeriert. Der unlösliche Teil wurde abgesaugt und gewaschen. Ausb. 95%. Schmp., NMR-Spektrum und Analysenwerte stimmen mit den oben angegebenen Werten überein.

(6-Methyl-9-oxo-imidazo[1,2-a]purin-7-yl)methyl-malonsäurediäthylester (7)

2,21 mMol NaH wurden mit etwa 5 ml absol. DMSO 30 Min auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen fügte man 3,68 mMol Malonester in etwas absol. DMSO und anschließend 1,84 mMol **3**, in wenig absol. DMSO gelöst, zu und erhitzte unter Rühren kurz auf 90 °C. Die Lösung wurde 48 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen, im Hochvak. eingedampft und der Rückstand mit Benzol und Wasser digeriert. Der unlösliche Teil wurde abgesaugt, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 44,8%, Schmp. 302 °C (Zers.).

NMR (60 MHz, DMSO-*d*₆): CH₃ bei δ = 2,22 (s), CH₂ am Ring 3,51, CH₃-Malonesterrest 1,13 (t), CH₂ 4,14 (q), H-2 8 ppm.

IR (Nujol): Estercarbonyl bei 1730 cm⁻¹.

UV (Äthanol): λ_{max} = 230 nm (ε = 41 300), λ_{max} = 272 nm (ε = 14 500); 0,01*n*-HCl: λ_{max} = 277 nm (ε = 7 250), Schulter bei 230 nm und λ_{max} = 226 nm (ε = 26 200); 0,01*n*-NaOH: λ_{max} = 237 nm (ε = 23 300), λ_{max} = 268 nm (ε = 8 000) und eine Schulter bei ε = 300 nm.

MS: *m/e* = 360 (20%), (*M*–1), 286 (19%), 214 (29%), (*M*–1)–2 COOC₂H₅, 201 (100%), (*M*–1)–CH(COOC₂H₅)₂.

C₁₆H₁₉N₅O₅ (361,37). Ber. C 52,93, H 5,29, N 19,37.

Gef. C 52,24, H 5,01, N 19,10.

2-Methyl-3(ω-styryl)-6[2',3',5'-tris-(trimethylsilyl)]ribofuranosylimidazo-[1,2-c]pyrimidin-5-on (9)

1,6 mMol [(2-Methyl-5-oxo-6-ribofuranosyl-imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)methyl]triphenylphosphoniumbromid (**8**)³ wurden in absol. CH₂Cl₂ mit 5,3 mMol Bis-(trimethylsilyl)acetamid 30 Min. auf Rückfluß gehalten. Das Lösungsmittel wurde im Vak. verjagt und anschließend Acetamid im Hochvak. bei 100 °C abdestilliert. Der Rückstand, {[2-Methyl-5-oxo-6(2',3',5'-tris-trimethylsilyl)ribofuranosyl-imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl]-methyl} tri-

phenylphosphoniumbromid (**8a**) lieferte folgendes NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3 als Standard, δ -Werte berechnet auf *TMS*): 9 CH_3 am Si bei $\delta = 0,1$, CH_2 2,16 (d, $J_{\text{PH}} = 4$ Hz), 5 Furanose-H 3,88, H-1 5,26 (d, $J_{\text{HH}} = 2,5$ Hz), CH_2 5,89 (d, $J_{\text{PH}} = 14,5$ Hz), H-8 6,32 ppm (d, $J_{87} = 8$ Hz).

1,6 mMol NaH wurden mit 10 ml absol. *DMSO* versetzt und 45 Min. auf 85 °C gehalten. Nach Abkühlen auf + 5 °C wurden schnell **8a** und 1,9 mMol Benzaldehyd, gelöst in 20 ml absol. *DMSO*, zugetropft. Die Lösung wurde 1 Stde. auf 50 °C gehalten und stand anschließend 15 Stdn. bei Raumtemp. Nach Eindampfen im Hochvak. wurde der Rückstand in absol. Benzol aufgenommen und unter N_2 -Spülung filtriert. Der benzollösliche Teil wurde einer Säulenchromatographie ($l = 35$ cm, $d = 3$ cm) unterworfen. Aluminiumoxid, neutral, nach Brockmann, Elutionsmittel: Benzol/Essigester 85/45. Es wurden 270 mg des Reaktionsproduktes **9** mit $R_f = 0,8$ isoliert, 350 mg $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$ mit $R_f = 0,35$. Ausb. 29% bez. auf eingesetztes Phosphoniumsalz, 36% bez. auf $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}_3$, (599,95).

MS (120 °C, 70 eV, 1 V): m/e : 600 (23,8%) $M + 1$, 251 (47%) $M + 1$ —sil. Furanose, 147 (12,6%) $(\text{CH}_3)_2\text{SiOSi}(\text{CH}_3)_3$, 103 (19,7%) Styrolrest, 73 (100%) $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$.

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 331$ nm ($\epsilon = 16\,200$).

IR: (CH_2Cl_2): 1700 cm^{-1} (s), 1630 cm^{-1} (m).

NMR (60 MHz, CDCl_3): 2 CH_3 bei $\delta = 2,54$ und 1,72 im Verhältnis 65:35, 5 Ribose-H 3,86—4,15, H-1 6,16; Vinyl-, Phenyl- und Pyrimidin-H, 6,20—8,03 ppm (9 H).

2-Methyl-6[2',3',5'-tris(trimethylsilyl)]ribofuranosyl-3-vinylimidazo[1,2-c]-pyrimidin-5-on (10)

1,6 mMol NaH wurden mit 10 ml absol. *DMSO* 45 Min. auf 85 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf + 20 °C wurde **8a**, gelöst in wenig absol. *DMSO*, zugetropft und gleichzeitig monomerisierter HCHO im N_2 -Strom eingeleitet. Die Lösung wurde anschließend 30 Min. bei 50 °C gerührt, das *DMSO* im Hochvak. abdestilliert und der Rückstand in absol. Benzol aufgenommen. Vom Dünnschichtchromatogramm der Benzollösung auf einer Al_2O_3 -Platte, Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}/\text{Benzol}$ 95 : 5 wurde der Fleck mit $R_f = 0,70$ (**10**) extrahiert und davon ein Massenspektrum aufgenommen: (100°): m/e 523 (9,4%) $M + 1$, 175 (100%) $M + 1$ —sil. Furanose, 147 (22%), $(\text{CH}_3)_2\text{Si} = \text{O}—\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, 103 (30,7%) $(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2$, 73 (98%), $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Beim Versuch einer Säulenchromatographie konnte (**10**) nicht von der Säule eluiert werden.

Literatur

- ¹ E. Zbiral und J. Schweng, Tetrahedron, im Druck.
- ² E. Zbiral und Ch. Ivancsics, Ann. Chem., im Druck.
- ³ E. Hugl, G. Schulz und E. Zbiral, Ann. Chem., **1973**, 278, 289.
- ⁴ E. Zbiral und E. Hugl, Tetrahedron Lett. **5**, 439 (1972).
- ⁵ N. K. Kochetkov, V. N. Shibaev und A. A. Kost, Tetrahedron Lett. **22**, 1993 (1971); J. A. Secrist III, J. R. Barrio und N. J. Leonard, Science **175**, 646 (1972), 177, 279 (1972); J. R. Barrio, N. J. Leonard et al., J. Amer. Chem. Soc. **95**, 961 (1973); J. R. Barrio, J. A. Secrist III und N. J. Leonard, Proc.

- Nat. Acad. Sci. USA, **69**, 2039 (1972), **70**, 941 (1973); *R. F. Steiner*, FEBS Letters, **23**, 139 (1972); *Ch. H. Lee* und *J. G. Wetmur*, Biochem. Biophys. Res. Commun. **50**, 879 (1973); *R. F. Steiner*, *W. Kinnier*, *A. Lunasin* und *J. Delac*, Biochem. Biophys. Acta **294**, 24 (1973); *W. D. McCubbin*, *G. E. Willick* und *C. M. Kay*, Biochem. Biophys. Res. Commun. **50**, 926 (1973); *H. Lehrach* und *K. H. Scheit*, Biochem. Biophys. Acta **308**, 28 (1973).
- ⁶ *J. A. Secrist III*, *J. R. Barrio*, *N. J. Leonard* und *G. Weber*, Biochem. **11**, 3499 (1972); *W. D. McCubbin*, *G. E. Willick* und *C. M. Kay*, Biochem. Biophys. Res. Commun. **50**, 926 (1973).
- ⁷ *J. R. Barrio*, *L. J. Dammann*, *L. H. Kirkegaard*, *R. L. Switzer* und *N. J. Leonard*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 961 (1973).
- ⁸ *D. J. Martin*, *M. Gordon* und *C. E. Griffin*, Tetrahedron Lett. **23**, 1831 (1967).
- ⁹ *E. Zbiral*, Tetrahedron Lett. **58**, 5107 (1970).
- ¹⁰ *E. Zbiral* und *E. Hugl*, Phosphorus **2**, 29 (1972).
- ¹¹ *A. E. Tschitschibabin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2048 (1926); *Y. L. Goldfarb*, J. Appl. Chem. [USSR] **15**, 151 (1942), Chem. Abstr. **37**, 2381; *C. Djerassi* und *G. R. Pettit*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 4470 (1954); *R. Adams* und *I. J. Pachter*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1845 (1954); *R. Adams* und *J. Dix*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 4618 (1958); *F. Kröhnke*, *B. Kickhöfen* und *C. Thoma*, Chem. Ber. **88**, 1093, 1103, 1117 (1955); *H. Ogura*, *T. Itoh* und *S. Sugimoto*, Chem. Pharm. Bull. Japan **18**, 2204 (1970); *J. F. Harper* und *D. J. Wibberly*, J. Chem. Soc. C **18**, 2985 (1971); *L. Fisher*, J. Med. Chem. **15**, 982 (1972).
- ¹² *K. Nakanishi*, *St. H. Blobstein*, *M. Funamizu* und *N. Furutachi*, Nature New Biology **234**, 107 (1971); *M. Funamizu*, *A. Terahara*, *A. Feinberg* und *K. Nakanishi*, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 6706 (1971); *St. H. Blobstein*, *D. Grunberger*, *B. Weinstein* und *K. Nakanishi*, Biochem. **12**, 188 (1973); *H. Kasai* und *M. Goto*, Tetrahedron Lett. **29**, 2725 (1971).
- ¹³ *T. Y. Shen*, Angew. Chem. **82**, 730 (1970).
- ¹⁴ *R. Greenwald*, *M. Chaykovsky* und *E. J. Corey*, J. Org. Chem. **28**, 1128 (1963).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. E. Zbiral
Organisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 38
A-1090 Wien
Österreich