

REAKTIONEN MIT PHOSPHORORGANISCHEN VERBINDUNGEN XXXI¹⁾

ZUR UMSETZUNG VON ADENIN, CYTOSIN UND GUANINDERIVATEN
MIT β -ACYLVINYLPHOSPHONIUMSALZEN; EIN POTENTIELL NÜTZ-
LICHES PRINZIP ZUR MODIFIZIERUNG VON NUCLEINSÄUREN.

(Received in Germany 15 November 1971; received in UK for publication 31 December 1971)

E. Zbiral und Erika Hugl

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien

In einer früheren Arbeit berichteten wir u. a. über die Umsetzung von Amidinen mit β -Acylvinylphosphoniumsalzen²⁾. Dabei entstehen in einer formal inversen Michaelanlagerung Imidazolylmethylphosphoniumsalze³⁾, die sich mit Nukleophilen N zu Triphenylphosphin und einem Imidazolderivat abbauen lassen, welche das Nucleophil als Substituenten N in der Seitenkette enthalten³⁾.

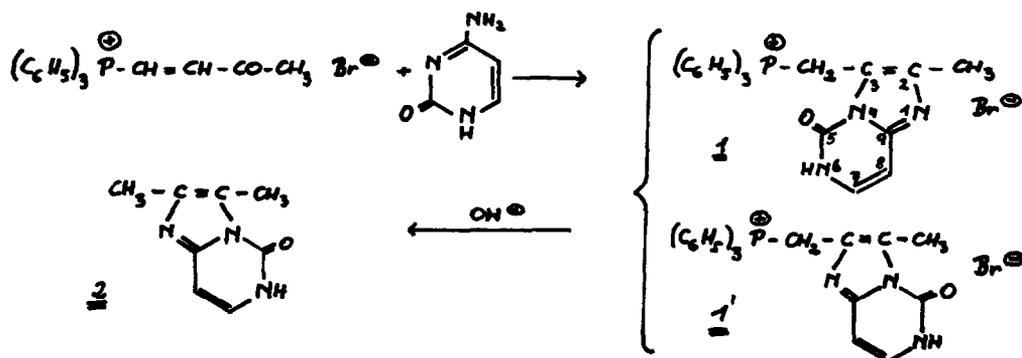
Vorliegende Titelverbindungen können ebenso als spezielle Amidine betrachtet werden und verhalten sich gegenüber β -Acylvinylphosphoniumsalzen tatsächlich ganz analog. Es entstehen die erwarteten Imidazo[1,2-c]pyrimidine, Imidazo[2,1-i]purine und Imidazo[1,2-a]-purinone.

Verschiedenartigste Versuche zur Modifizierung von Nucleotiden und Polynucleotiden mittels Carbonyl- und Dicarbonylverbindungen wurden schon früher angestellt und entsprechende antivirale und carcinostatische Eigenschaften beobachtet^{4,5)}.

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Kochetkov, Shilbaev und Kost, in der über die Umsetzung von Chloracetaldehyd mit Adenin und Cytosin berichtet wird⁶⁾, veranlaßte uns, Resultate schon länger laufender Untersuchungen, deren gedanklicher Hintergrund mit den russischen Autoren unverkennbar ist, bekanntzugeben.

So liefert β -Acetylvinyltriphenylphosphoniumbromid mit Cytosin das

Phosphoniumsalz 1 bzw. 1' (61 %) mit dem Zers.p. 240 - 243°. [(2-Methyl-imidazo[1,2-c]pyrimidin-5on-3yl)methyl]-triphenylphosphoniumbromid bzw. die 3-Methyl-2yl-Verbindung.



Zwischen 1 und 1' kann zur Zeit nicht unterschieden werden. Sollte die Aminogruppe des Cytosins primär mit der CO-Gruppe des Phosphoniumsalzes reagieren, dann könnte nur noch 1 gebildet werden. Für einen solchen Reaktionsweg spräche der Befund, daß die 2-Aminogruppe im Guanosin mit Aldehyden direkt reagiert und nicht der Ringstickstoff^{4,7}). Die Struktur 1 bzw. 1' wird neben der Analyse durch folgende physikalische Daten belegt.

IR: CO bei 1708 cm^{-1}

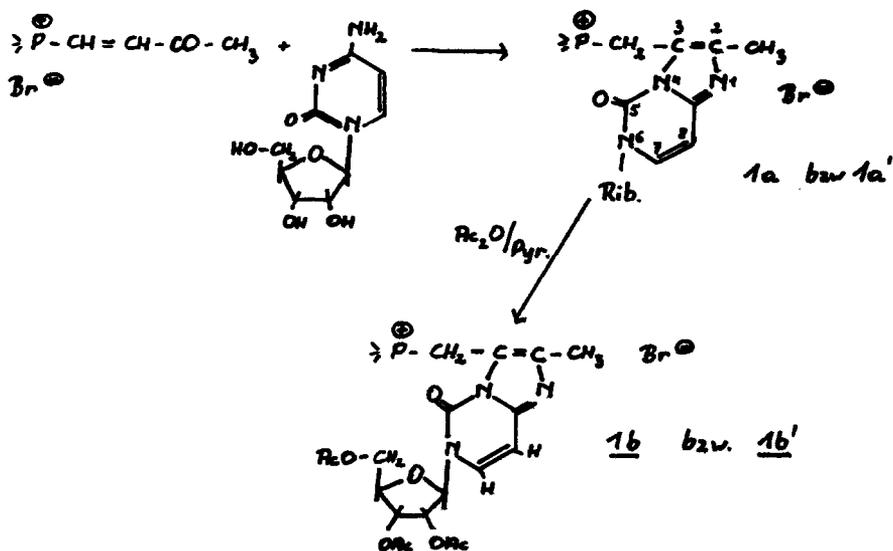
NMR: $\text{P}^+-\underline{CH}_2$ $\delta = 5,55$ (d), $J_{P-H} = 12$ Hz, $-\underline{CH}_3$ $\delta = 2,0$ (d), $J_{P-H} = 4$ Hz (long-range), vinylische Protonen $\delta = 6,45$ und $\delta = 7,05$.

Mit Alkali wird 1 bzw. 1' in Triphenylphosphinoxid und 2 aufgespalten.

Fp.: $242-46^\circ$ (2,3-Dimethyl-5on-imidazo[1,2-c]pyrimidin). Das Nucleosid Cytidin setzt sich ebenfalls mit β -Acylvinyltriphenylphosphoniumbromid in der erwarteten Weise zu 1a bzw. 1a', das [(2-Methyl-6-ribofuranosyl-imidazo[1,2-c]pyrimidin-5on-3yl)methyl]-triphenylphosphoniumbromid bzw. die 3-Methyl-2yl-Verbindung, um (60 - 70 %), welche unmittelbar mit Ac_2O /Pyridin in das in $CHCl_3$ lösliche, nicht kristallisierte Triacetylprodukt 1b bzw. 1b' umgewandelt werden kann.

IR: CO-Frequenzen bei $1700, 1750\text{ cm}^{-1}$

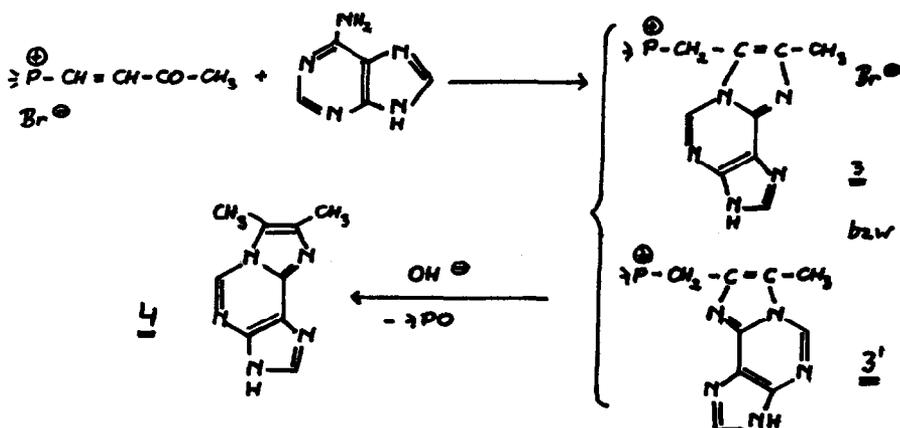
NMR: $\text{P}^+-\underline{CH}_2$, vinyl. Protonen und Protonen des Ribofuranosylrestes bei $\delta = 4,2$ bis $\delta = 7,1$, Aryl- \underline{CH}_3 und 3 \underline{COCH}_3 bei $\delta = 2,2$.



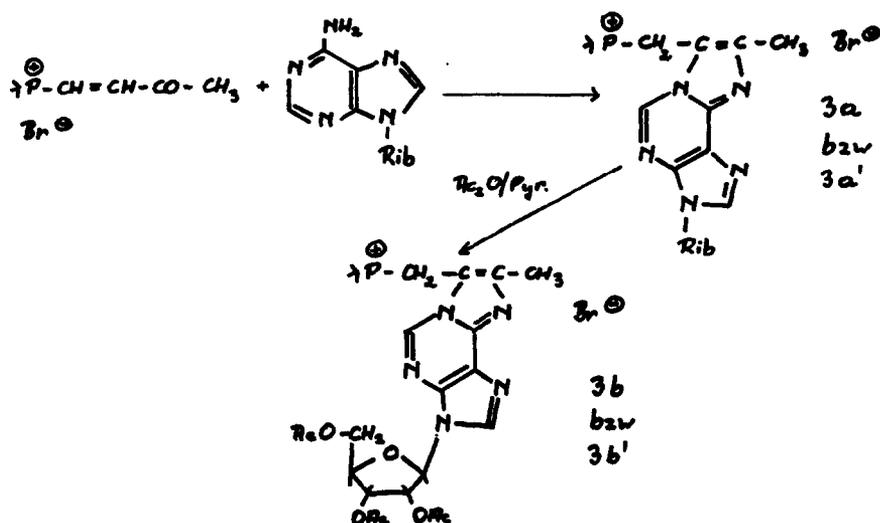
Auch Adenin liefert ein analog strukturiertes Phosphoniumsalz 3 bzw. 3' [(8-Methyl-7-imidazo[2,1-i]purinyl)methyl]-triphenylphosphoniumbromid bzw. die 7-Methyl-8-yl-Verbindung (57 %), vom Zers.p. 262 - 65°.

NMR: $\text{CH}_2\text{-P}^{\oplus}$: $\delta = 5,5$ (d), $J_{\text{P-H}} = 12,5$ Hz, CH_3 : $\delta = 2,0$ (d), $J_{\text{P-H}} = 3$ Hz (long range).

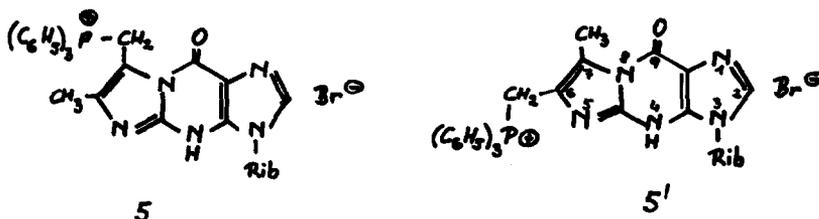
Mit Alkali erfolgt die erwartete Aufspaltung in Triphenylphosphinoxid und 4, 7,8-Dimethyl-imidazo[2,1-i]purin (70 %), Zers.p. 295 - 300°.



Wiederum verhält sich das Nucleosid Adenosin ganz ähnlich. Wir erhielten nach Acetylierung des in CHCl_3 schwer löslichen Zwischenproduktes 3a bzw. 3a', das [(8-Methyl-3-ribofuranosyl-7-imidazo[2,1-i]purinyl)methyl]-triphenylphosphoniumbromid bzw. die 7-Methyl-8-yl-Verbindung, das entsprechende in CHCl_3 gut lösliche Triacetylprodukt 3b bzw. 3b' (65 %).

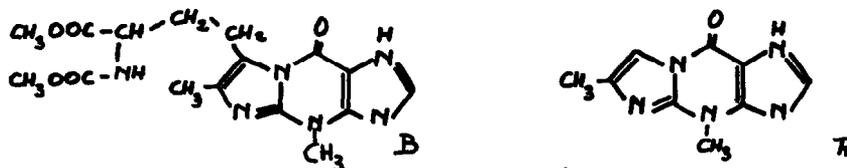


Das Nucleosid Guanosin konnte ebenso mit dem β -Acetylvinyltriphenylphosphoniumbromid zur Reaktion gebracht werden. In Analogie zum Verhalten anderer zwei-zähliger Elektrophile gegenüber Guanosin^{4,5,7)} schlagen wir für das gebildete, nicht kristallisierte Phosphoniumsalz 5 bzw. 5' (65 %) die Struktur eines [(3-Ribofuranosyl-6-methyl-imidazo[1,2-a]purin-9on-7yl)methyl]-triphenylphosphoniumbromids bzw. der 7-Methyl-6-yl Verbindung vor.



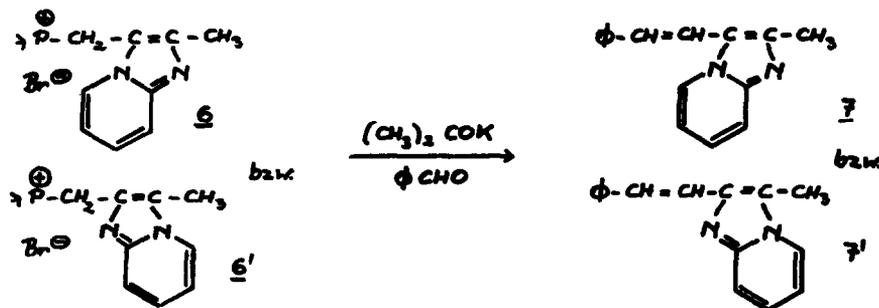
NMR: CH_3 bei $\delta = 2,1$ ppm, $J_{\text{P-H}}$: 4 Hz (long range)

Im Zusammenhang mit der hier vorliegenden Arbeit erscheint bemerkenswert, daß in jüngster Zeit aus t-RNA's verschiedener Provenienz einige ungewöhnlich fluoreszierende sogenannte Y, Y_w und Y_t Nucleoside aufgefunden wurden, welche als Basenkomponenten A bzw. B enthalten⁸⁾,



deren weitgehende strukturelle Korrespondenz mit dem Basenteil in 5 bzw. 5' unübersehbar ist. Die eben erwähnten Y-Nucleoside sind in der Nähe des 3'-Endes des Anticodoms der entsprechenden t-RNA lokalisiert und spielen vermutlich eine entscheidende Rolle im Erkennungsvorgang der m-RNA⁹⁾.

Abschließend sei angemerkt, daß das aus 2-Aminopyridin und β-Acetylvinyl-triphenylphosphoniumbromid dargestellte Salz 6 bzw. 6' [(2-Methyl-3-imidazo[1,2-a]pyridinyl)methyl]-triphenylphosphoniumbromid bzw. die 3-Methyl-2-yl-Verbindung, welches als strukturelles Analogon zu den oben angeführten Salzen betrachtet werden kann, beispielsweise ohne Schwierigkeit der Wittig-Reaktion mit Benzaldehyd, als Modell für eine Carbonylverbindung, unterworfen werden kann. Hierbei entsteht 7 bzw. 7' (2-Methyl-3-σ-styryl-imidazo[1,2-a]pyridin bzw. 3-Methyl-2-ω-styryl-imidazo[1,2-a]pyridin. Demnach ist zu erwarten, daß die modifizierende Abwandlung und vermutlich auch noch manche andere typische Reaktionen der P-Ylidchemie auf 1 bzw. 1', 1a bzw. 1a', 2 bzw. 2', 2a bzw. 2a' und 5 bzw. 5' übertragbar sein werden und möglicherweise einen Zugang zu manchen biochemisch interessanten neuen Verbindungstypen eröffnen.



Untersuchungen mit anderen β -Acylvinylphosphoniumsalzen sind im Gange. Die Anwendbarkeit der Reaktion zur strukturellen Abwandlung von Nucleosidantibiotika und Polynucleotidstrukturen wird ebenso zur Zeit untersucht.

Für die Unterstützung unserer Arbeit danken wir der CIBA-GEIGY AG Basel aufrichtig.

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Wien, sei ebenso für die Unterstützung unserer Arbeiten mit dem Projekt 1029, 1969, bestens gedankt.

L i t e r a t u r :

- 1) 30. Mitt. E. Zbiral und E. Bauer, Phosphorus 1972, im Druck
- 2) E. Zbiral und E. Hugl, *ibid.* 1972, im Druck
- 3) Teilweise vorgetragen am Polnisch-Sowjetischen Symposium über Phosphororganische Verbindungen, Lodz, Mai 1970, und auf der Euchem-Konferenz, Elmau (29. 3. - 3. 4. 1971)
- 4) R. Haselkorn und P. Doty, *J. Biol. Chem.* 236, 2738 (1961)
R. Shapiro und J. Hochmann, *Biochem.* 5, 2799 (1966)
- 5) J.T. Penniston und P. Doty 1963a, *Biopolymers* 1, 145 und 1963b, *Biopolymers* 1, 209
G. Zubay und R. Marciello 1963, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 11, 79
B.D. Tiffany et al., *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1682 (1957)
- 6) N.K. Kochetkov, V.N. Shibaev und A.A. Kost, *Tetrahedron Letters* 22, 1993 (1971)
- 7) B.M. Goldschmidt, T.P. Blazej, B.L. van Duuren, *Tetrahedron Letters* 13, 1583 (1968)
- 8) H. Kasai, M. Goto, S. Takemura, T. Goto und S. Matsuura, *Tetrahedron Letters* 29, 2725 (1971); R. Nakanishi, N. Furutachi, M. Funamizen, D. Grünberger, I.B. Weinstein, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7617 (1970)
- 9) V.L. Raj Bhandary, S.H. Chang, A. Stuart, R.D. Faulkner, R.M. Hoskinson, H.G. Khorana, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 57, 751 (1967); B.S. Dudoock, G. Katz, E.K. Taylor, R.W. Holley, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 62, 941 (1969)