

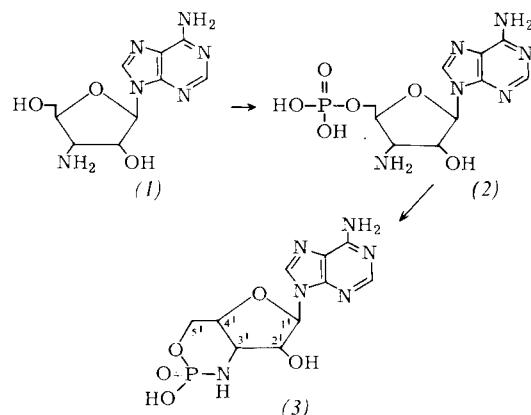
Synthese des 3'-Amido-3'-desoxyadenosin-3',5'-cyclophosphats

Von Michael Morr, Maria-Regina Kula, Georg Roesler und Bernd Jastorff^[*]

Vergleichende Untersuchungen an synthetischen Derivaten des Adenosin-3',5'-cyclophosphats (cAMP)^[1] ergaben, daß die biologischen Eigenschaften des cAMP besonders stark durch Modifizierung des Phosphatringes beeinflußt wurden^[2].

Am empfindlichsten ist die 3'-Position; so führt der Ersatz des Sauerstoffs durch eine Methylengruppe zur völligen biologischen Inaktivität^[3]. Wir synthetisierten das 3'-Amido-3'-desoxy-Analogon (3) des cAMP, um festzustellen, ob der Ersatz des Sauerstoffs durch eine NH-Gruppe die Eigenschaften ähnlich stark verändert.

Aus 3'-Amino-3'-desoxyadenosin (1), das aus dem Kulturfiltrat von *Helminthosporium* sp 215^[4] gewonnen wurde^[5], erhielten wir das 5'-Phosphat (2) entweder durch chemische Phosphorylierung mit POCl_3 /Triäthylphosphat^[6] oder durch präparative enzymatische Phosphorylierung mit Adenosin-Kinase (E.C. 2.7.1.2.0)^[7]. Die Cyclisierung des Triäthylammonium-



Salzes von (2) zum cAMP-Analogon (3) gelang mit Dicyclohexylcarbodiimid in Dimethylformamid/tert.-Butanol/Wasser.

Durch chromatographischen Vergleich mit cAMP und dem isomeren 5'-Amido-5'-desoxy-cAMP^[2] sowie durch chemischen und enzymatischen Abbau wurde (3) eindeutig charakterisiert. Sowohl Säurebehandlung als auch Inkubation mit cAMP-spezifischer Phosphodiesterase aus Rinderherz (E.C. 3.1.4.1) führten zum 5'-Phosphat (2), das anschließend durch Behandlung mit 5'-Nucleotidase (E.C. 3.1.3.5) zur Ausgangsverbindung (1) dephosphoryliert wurde.

Die 3'-N—P-Bindung in (3) ist chemisch wesentlich stabiler (keine Hydrolyse nach 5 h bei pH = 7 und 37 °C) als die 5'-N—P-Bindung in 5'-Amido-5'-desoxy-cAMP^[2].

[*] Dipl.-Chem. M. Morr und Dr. M.-R. Kula
Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung mbH
3301 Stöckheim über Braunschweig

Dipl.-Chem. G. Roesler und Prof. Dr. B. Jastorff [**]
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie
34 Göttingen, Hermann-Rein-Straße 3

[**] Neue Anschrift:
Universität Bremen, Naturwissenschaften I
28 Bremen 33, Achterstraße
Diese Arbeit wurde mit Mitteln des Technologie-Programms des Bundesministerium für Forschung und Technologie gefördert.

Erste biologische Untersuchungen ergaben, daß (3) sowohl Substrat für die Cyclophosphodiesterase aus Rinderherz ist als auch von Protein-Kinasen aus Rinderhirn und Kaninchensmuskel kompetitiv zu cAMP gebunden wird und diese Enzyme dadurch aktiviert^[8].

3'-Amido-3'-desoxyadenosin-3',5'-cyclophosphat (3)

130 mg (0.3 mmol) (2) werden mit 0.8 ml Triäthylamin, 15 ml Dimethylformamid, 15 ml tert.-Butanol, 7 ml Wasser und 618 mg Dicyclohexylcarbodiimid (3 mmol) versetzt und 8 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen filtriert man vom Dicyclohexylharnstoff ab und engt die Lösung im Ölumpenvakuum ein. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert (4 × 30 ml) und anschließend mit Wasser versetzt. Nach Filtration wird das Filtrat eingeengt, auf pH = 7.5 eingestellt und auf eine QAE-A25-Sephadex-Säule (HCO_3 -Form) gegeben. Nach dem Waschen der Säule mit Wasser wurde mit einem linearen Gradienten aus Wasser und 0.1 M Triäthylammoniumhydrogencarbonat (pH = 7.5) eluiert. Das Eluat wurde kontinuierlich bei 253 nm überwacht und in Fraktionen aufgefangen. Die Hauptfraktion wurde eingeengt, 3 mal mit Äthanol abgezogen und anschließend aus Wasser lyophilisiert. Man erhält 50 mg (3) (40 % Ausb.).

Eingegangen am 11. Februar 1974 [Z 995]

[1] Zusammenfassung: R. K. Robins, L. N. Simon u. D. A. Shuman, *Advan. Cycl. Nucleotide Res.* 3 (1974), im Druck.

[2] B. Jastorff u. H. P. Bär, *Eur. J. Biochem.* 37, 497 (1973).

[3] J. F. Kuo u. P. Greengard, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 40, 1032 (1970).

[4] N. N. Gerber u. H. A. Lechevalier, *J. Org. Chem.* 27, 1731 (1962).

[5] Dr. N. Gerber danken wir für die Überlassung des Pilzes und den Herren Prof. F. Wagner, Dr. H. Vogelmann und D. Pape, Stöckheim, für die Fermentation und Isolierung des 3'-Amino-3'-desoxyadenosins (1).

[6] M. Morr u. M.-R. Kula, *Tetrahedron Lett.* 1974, 23.

[7] G. Roesler, Göttingen, unveröffentlichte Ergebnisse 1973.

[8] Einzelheiten siehe N. Panitz, E. Rieke, M. Morr, K. G. Wagner, G. Roesler u. B. Jastorff, noch unveröffentlicht.

Synthese und Reaktionen unstabilisierter α -Selenonio-alkylide

Von Willy Dumont, Pierre Bayet und Alain Krief^[*]

Hochstabilisierte, reaktionsträge α -Selenonio-alkylide sind bekannt^[1–4], doch weiß man wenig^[5] über die Reaktivität der unstabilisierten Derivate gegenüber elektrophilen Verbindungen. Wir untersuchten, ob unstabilisierte Selenoniumsalze (1) in Gegenwart einer Base als Carben-Vorstufen oder als potentielle Carbenoide oder Ylide nucleophil reagieren können. Für diese Arbeiten benötigten wir Selenoniumsalze mit drei gleichen Substituenten am Selen, z. B. Trimethylselenoniumjodid (1a)^[6],



oder mit zwei gleichen Substituenten ohne α -Wasserstoffatome, z. B. die Alkyl-diphenylselenoniumsalze (1b)–(1d). Wir

[*] Dr. W. Dumont, Dipl.-Chem. P. Bayet und Prof. Dr. A. Krief [**]
Département de Chimie, Facultés Universitaires de Namur
61, rue de Bruxelles, B-5000 Namur (Belgien)

[**] Vom CNRS (Frankreich) beurlaubt.

konnten diese Salze erstmals darstellen, und zwar durch Behandlung von Diphenylselenid^[7,8] mit überschüssigem Alkyljodid (oder -bromid) in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Silbertetrafluoroborat (s. Arbeitsvorschrift und Tabelle 1).

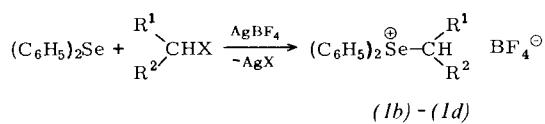


Tabelle 1. Dargestellte Alkyl-diphenylselenoniumtetrafluoroborate (1b)–(1d).

(1)	R ¹	R ²	X	Ausb. [%]	Fp [°C]
b	H	H	J	60	92 [a]
c	H	CH ₃	Br	50	Öl bei 20 °C
d	CH ₃	CH ₃	J	36	111 [a]

[a] Aus Äthanol.

Die Salze (1a), (1b) und (1c) wurden mit starken Basen zu den Selenonio-alkyliden (-carbanionen) (2a), (2b) bzw. (2c) umgesetzt. Wie wir fanden, reagieren die in situ mit K-tert.-Butanolat erzeugten Carbanionen (2) mit nicht enolisierbaren Aldehyden oder Ketonen zu Oxiranen (Epoxiden) (3) (Tabelle 2)^[9].

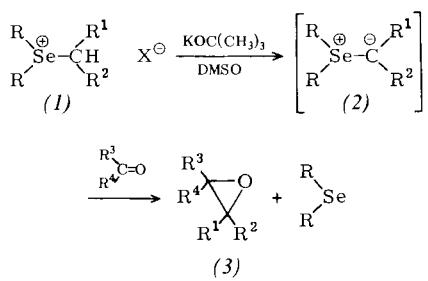


Tabelle 2. Aus Selenoniumsalzen (1) über Selenonio-alkylide (2) dargestellte Oxirane (3) [a]. Die Ausbeuteangaben gelten für gereinigte Oxirane.

R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(3), Ausb. [%]
(1a)	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	H 90
(1a)	CH ₃	H	H	p-CH ₃ -OC ₆ H ₄	H 75
(1a)	CH ₃	H	H	p-NC-C ₆ H ₄	H 54
(1a)	CH ₃	H	H	Mesityl	H 79
(1a)	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅ CH=CH	H 71
(1a)	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅ CH=CH	C ₆ H ₅ 50
(1b)	C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	H 90
(1a)	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ 90
(1c)	C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₆ H ₅	H 69

[a] IR- und NMR-Spektren waren in Einklang mit den angegebenen Strukturen der Verbindungen (3).

Darüber hinaus bildet Dimethylselenonio-methyld (2a) auch mit Zimtaldehyd und Chalcon^[10] in 71 bzw. 50% Ausbeute die Oxirane. Sie enthielten keinerlei Cyclopropan-Derivate. Enolisierbare Carbonylverbindungen wie Heptanal, Cyclohexanon, Methyläthylketon und Acetophenon ergaben nach diesem Verfahren keine nennenswerten Mengen an Oxiranen. Bei der Reaktion von Acetophenon mit den Selenoniumsalzen (1a) oder (1b) beobachteten wir eine Alkylierung zu Propiophenon (13%) und Isobutyrophenon (28%); außerdem ließen sich 40% unumgesetztes Acetophenon zurückgewinnen. Wir

nehmen an, daß sich ein Anion des Acetophenons bildet, das vom Selenoniumsalz methyliert wird.

Diese Methylierung kann vermieden werden, wenn man das α -Selenonio-alkyld vor der Acetonzugabe erzeugt. So konnten wir mit LiCHCl₂ in Dimethyläther bei -78°C ^[11] 1-Methyl-1-phenyloxiran in 30% Ausbeute (nicht optimiert) gewinnen. Unter anderen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel und Basen) ergaben die Selenoniumsalze (1a) und (1b) erstaunlicherweise unterschiedliche Produkte, die wir derzeit untersuchen.

Alkyl-diphenylselenoniumtetrafluoroborate (1b)–(1d)

5 g (0.026 mol) AgBF₄ werden bei 20 °C unter N₂ langsam zu einer Lösung von 6 g (0.026 mol) Diphenylselenid in 0.13 mol Alkyljodid (oder -bromid) gegeben. Nach 2 h wird die Mischung mit 200 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und das Silberjodid abfiltriert. Das CH₂Cl₂ wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand [(1b)–(1d)] mit Äther gewaschen (3 × 50 ml) und umkristallisiert.

Oxirane (3)

Eine Lösung von 0.0075 mol K-tert.-Butanolat in 10 ml DMSO wird langsam bei 20 °C zu einer Lösung von 0.009 mol eines Selenoniumsalzes (1) und 0.006–0.007 mol einer Carbonylverbindung in 10 ml DMSO gegeben. Nach 2 h wird die Mischung hydrolysiert und mit Äther extrahiert (3 × 100 ml). Die Ätherauszüge werden getrocknet und eingedampft und der Rückstand [(3)] durch Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Äther/Pentan 1:9) gereinigt.

Eingegangen am 14. Januar,
ergänzt am 30. Januar 1974 [Z 990]

- [1] D. Lloyd u. M. I. C. Singer, Chem. Commun. 1967, 390.
- [2] E. Ernstbrunner u. D. Lloyd, Liebigs Ann. Chem. 753, 196 (1971).
- [3] E. D. Hughes u. K. I. Kuriyan, J. Chem. Soc. 1935, 1609.
- [4] N. N. Magdesieva, R. A. Kandgetyan u. A. A. Ibragimov, J. Organometal. Chem. 42, 399 (1972).
- [5] W. W. Lotz u. J. Gosselck, Tetrahedron 29, 917 (1973).
- [6] Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955, Bd. 9, S. 1034.
- [7] A. H. Blatt, Org. Synth. 2, 239 (1969).
- [8] Diphenylselenid läßt sich mit Alkyljodid in Abwesenheit von AgBF₄ nicht alkylieren; vgl. [6], S. 1099.
- [9] Bei der Umsetzung von (1d) mit Benzaldehyd wurde die Hauptmenge des Aldehyds zurückgewonnen. Diese Reaktion wird weiter untersucht.
- [10] E. J. Corey u. M. Chaykovsky, J. Amer. Chem. Soc. 87, 1353 (1965).
- [11] E. J. Corey u. W. Oppolzer, J. Amer. Chem. Soc. 86, 1899 (1964); Tetrahedron Lett. 1967, 2325.

Lactone und Lactame durch lichtinduzierte Reaktion von 2-Vinyl-oxiranen bzw. -aziridinen mit Pentacarbonyleisen – Kohlenmonoxid-Insertion in eine Eisen-Stickstoff- σ -Bindung^[11]

Von Rudolf Aumann, Klaus Fröhlich und Horst Ring^[*]

Vinylcyclopropan-Systeme reagieren mit Pentacarbonyleisen photochemisch unter Öffnung des Cyclopropan-Rings zu 1,2,3,6- η -Hexendiy-6-on-Fe(CO)₃-Derivaten^[2,3]. Aus 2-Vinyl-oxiranen (1) oder 2-Vinylaziridinen (5) und Fe(CO)₅ entstehen bei Photolyse in Benzol (2–5proz. Lösung; 125W-Hg-Hochdruckbrenner, Duran-Filter; 20 °C; 2 h Bestrahlungsdauer) in hoher Ausbeute blaßgelbe Lactone (2) bzw. Lactame (6).

[*] Priv.-Doz. Dr. R. Aumann, Dipl.-Chem. K. Fröhlich und cand. chem. H. Ring
Organisch-chemisches Institut der Universität
44 Münster, Orléans-Ring 23