

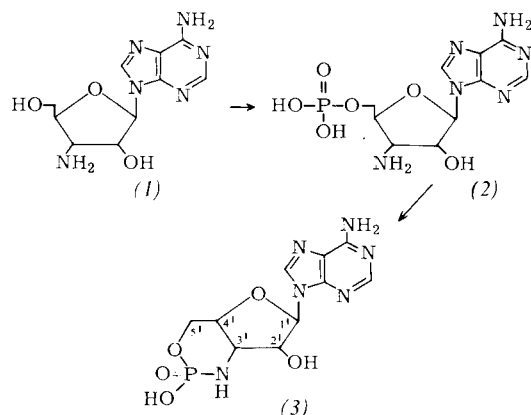
Synthese des 3'-Amido-3'-desoxyadenosin-3',5'-cyclophosphats

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 POCl₃/Triäthylphosphat^[6] oder durch präparative enzymatische Phosphorylierung mit Adenosin-Kinase (E.C. 2.7.1.20)^[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].

Erste biologische Untersuchungen ergaben, daß (3) sowohl Substrat für die Cyclophosphodiesterase aus Rinderherz ist als auch von Protein-Kinasen aus Rinderhirn und Kaninchenmuskulatur 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 Ölpumpenvakuum ein. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert (4 × 30 ml) und anschließend mit Wasser versetzt. Nach Filtration wird das Filtrat eingengt, auf pH = 7.5 eingestellt und auf eine QAE-A25-Sephadex-Säule (HCO₃-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 eingengt, 3mal 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.

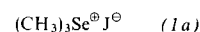
[7] G. Roesler, Göttingen, unveröffentlichte Ergebnisse 1973.

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

Synthese und Reaktionen unstabiler α-Selenonioalkylide

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

Hochstabilisierte, reaktionsträge α-Selenonioalkylide 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

[*] 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 Bundesministeriums für Forschung und Technologie gefördert.

[*] 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.