

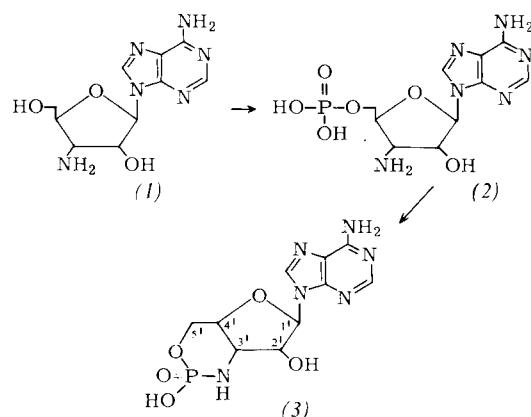
## Synthese des 3'-Amido-3'-desoxyadenosin-3',5'-cyclophosphats

Von Michael Morr, Maria-Regina Kula, Georg Roesler und Bernd Jastorff<sup>[\*]</sup>

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

Am empfindlichsten ist die 3'-Position; so führt der Ersatz des Sauerstoffs durch eine Methylengruppe zur völligen biologischen Inaktivität<sup>[3]</sup>. 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<sup>[4]</sup> gewonnen wurde<sup>[5]</sup>, erhielten wir das 5'-Phosphat (2) entweder durch chemische Phosphorylierung mit  $\text{POCl}_3$ /Triäthylphosphat<sup>[6]</sup> oder durch präparative enzymatische Phosphorylierung mit Adenosin-Kinase (E.C. 2.7.1.2.0)<sup>[7]</sup>. 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<sup>[2]</sup> 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<sup>[2]</sup>.

[\*] 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<sup>[\*\*]</sup>  
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<sup>[8]</sup>.

### 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<sub>3</sub>-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.

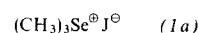
[7] G. Roesler, Göttingen, unveröffentlichte Ergebnisse 1973.

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

## Synthese und Reaktionen unstabilisierter $\alpha$ -Selenonio-alkylide

Von Willy Dumont, Pierre Bayet und Alain Krief<sup>[\*]</sup>

Hochstabilisierte, reaktionsträge  $\alpha$ -Selenonio-alkylide sind bekannt<sup>[1–4]</sup>, doch weiß man wenig<sup>[5]</sup> 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)<sup>[6]</sup>,



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

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

[\*\*] Vom CNRS (Frankreich) beurlaubt.