

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Ein-sendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzu-teilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vor-dringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Aus-druck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

### 7-Desazaguanosin-3',5'-phosphat – ein isosteres cGMP-Analogon mit hoher Affinität zu Cyclonucleotid-Phosphodiesterase\*\*

Von Quynh-Hoa Tran-Thi, Doris Franzen und Frank Seela\*

Guanosin-3',5'-phosphat (cGMP) spielt wie Adenosin-3',5'-phosphat (cAMP) eine zentrale Rolle bei der Regulie-rung der Hormonwirkungen, übt jedoch teilweise antago-nistische Funktionen aus; darüber hinaus aktiviert es eine Reihe von Enzymen, z. B. Proteinkinasen. Dies gab Anlaß zur Synthese einer Reihe von Cyclonucleotid-Analoga<sup>[2]</sup>. Unlängst wurde nachgewiesen, daß cGMP auch eine wichte-rige Rolle beim Sehvorgang zukommt: Die Photoaktivie-rung eines Rhodopsin-Moleküls führt zur enzymatischen Hydrolyse von 10<sup>5</sup> cGMP-Molekülen<sup>[3]</sup>. Bei intakten Zel-len zeitigt im allgemeinen die Inkubation mit Cyclonucleo-tiden keine oder nur geringe Wirkungen, da die Moleküle wegen ihrer negativen Ladung die Zellmembran nur schwer passieren können. Daher wurden Cyclonucleotide mit lipophilen Gruppen, z. B. Butyryl-Resten, synthetisiert. Wir berichten hier über Herstellung und Eigenschaften des ersten 7-Desaza-cGMP-Analogs.

Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside sind lipophiler als die entsprechenden Purine, da ihnen das N-Atom in 7-Posi-tion fehlt. Das 7-Desaza-Derivat des Guanosins ist bisher

die einzige ringmodifizierte Guanosinverbindung, von der natürliche Derivate gefunden wurden. 7-Desazaguanosin **1a** konnten wir kürzlich durch Phasentransfer-Glycosylierung synthetisieren<sup>[6]</sup>; **1a** zeigt trotz größerer Lipophilie – anders als Guanosin – keine Aggregationsneigung, so daß seine Verfügbarkeit in wäßriger Lösung erhöht ist.

Phosphorylierung von **1a** mit POCl<sub>3</sub> in Trimethylphos-phat führt regioselektiv zum 5'-Monophosphat **1b** [<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O): δ=3.17], das mit *N,N*-Dicyclohexylcarbodi-imid in Pyridin cyclisiert wird. Nach Anionenaustauscher-chromatographie und Lyophilisation wird das Cyclophos-phat **2** [<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O): δ=9.40] als amorphes Triethyl-ammoniumsalz erhalten. Die Konstitution von **2** wird durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestätigt. Die Anellie-rung des Cyclophosphatringes bewirkt im β-D-Ribofu-ranosylrest eine Winkeldeformation, so daß keine vicinale Kopplung für das 1'-Proton mehr möglich ist, ein Befund, der auch beim cGMP auftritt.

Cyclophosphat-spezifische Phosphodiesterase spaltet das Cyclonucleotid **2** zum 5'-Monophosphat **1b**. Tabelle 1 zeigt, daß **2** wesentlich schneller hydrolysiert wird als cGMP. Damit ist der 7-Purinstickstoff keine Vorausset-zung für die Bindung von cGMP<sup>[8]</sup> und dessen Analoga so-wie für deren enzymatische Hydrolyse durch Phosphodi-esterase, ein Befund, der sich entsprechend beim Tuberci-din-3',5'-phosphat wiederfindet<sup>[10a]</sup>.

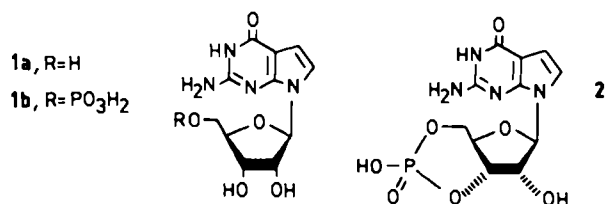
Tabelle 1. Relative Anfangsgeschwindigkeit der enzymatischen Hydrolyse von Purin- und 7-Desazapurin-Nucleosid-3',5'-phosphaten mit Cyclonucleo-tid-Phosphodiesterase aus Rinderherz.

Verbindung	Relative Anfangsgeschwindigkeit der Hydrolyse
7-Desazaguanosin-3',5'-phosphat <b>2</b>	3.2
cGMP	1.9
Tubercidin-3',5'-phosphat	1.4
cAMP	1.0

**2** aggregiert – anders als cGMP – in wäßriger Lösung nicht; dies liegt, so glauben wir, daran, daß wegen des feh-lenden 7-Purinstickstoffs keine Hoogsteen-Basenpaarung möglich ist, die bei Guanin-Nucleotiden die Aggregation verursacht.

Die größere Hydrolysegeschwindigkeit von **2**, die von keinem anderen cGMP-Derivat erreicht wird, kann auf fol-gende Eigenschaften zurückgeführt werden: 1. erhöhte Ver-fügbarkeit von **2** durch verminderte Aggregation, 2. er-höhte Affinität des hydrophoberen Substrats zum aktiven Zentrum der Phosphodiesterase und 3. erhöhte Ringspan-nung im Cyclophosphatrest, induziert durch den Chromo-phor über die extrem stabile *N*-glycosylische Bindung.

Eingegangen am 9. Dezember 1981 [Z 77]  
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:  
*Angew. Chem. Suppl.* 1982, 945–952



[\*] Prof. Dr. F. Seela, Dr. Q.-H. Tran-Thi, D. Franzen  
Fachbereich 13 – Organische Chemie der Universität  
Warburger Straße 100, D-4790 Paderborn

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unter-stützt.

- [2] L. N. Simon, D. A. Shuman, R. K. Robins, *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 3 (1973) 225.  
[3] B. K.-K. Fung, J. B. Hurley, L. Stryer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 52.  
[6] F. Seela, D. Hasselmann, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3395.  
[8] B. Jastorff, E. Garcia Abbad, G. Petridis, W. Tegge, R. de Wit, C. Er-neux, W. J. Stec, M. Morr, *Nucleic Acids Symp. Ser.* 9 (1981) 219.  
[10] a) R. Hanze, *Biochemistry* 7 (1968) 932.