

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 Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vordringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck 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 Regulierung der Hormonwirkungen, übt jedoch teilweise antagonistische Funktionen aus; darüber hinaus aktiviert es eine Reihe von Enzymen, z. B. Proteinkinasen. Dies gab Anlaß zur Synthese einer Reihe von Cyclonucleotid-Analoga^[2]. Unlängst wurde nachgewiesen, daß cGMP auch eine wichtige Rolle beim Sehvorgang zukommt: Die Photoaktivierung eines Rhodopsin-Moleküls führt zur enzymatischen Hydrolyse von 10⁵ cGMP-Molekülen^[3]. Bei intakten Zellen zeigt im allgemeinen die Inkubation mit Cyclonucleotiden 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-Analogons.

Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Nucleoside sind lipophiler als die entsprechenden Purine, da ihnen das N-Atom in 7-Position 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^[6]; **1a** zeigt trotz größerer Lipophilie – anders als Guanosin – keine Aggregationsneigung, so daß seine Verfügbarkeit in wässriger Lösung erhöht ist.

Phosphorylierung von **1a** mit POCl₃ in Trimethylphosphat führt regioselektiv zum 5'-Monophosphat **1b** [³¹P-NMR (D₂O): $\delta = 3.17$], das mit *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid in Pyridin cyclisiert wird. Nach Anionenaustausch-chromatographie und Lyophilisation wird das Cyclophosphat **2** [³¹P-NMR (D₂O): $\delta = 9.40$] als amorphes Triethylammoniumsalz erhalten. Die Konstitution von **2** wird durch das ¹H-NMR-Spektrum bestätigt. Die Anellierung des Cyclophosphatringes bewirkt im β -D-Ribofuranosylrest 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 Voraussetzung für die Bindung von cGMP^[8] und dessen Analoga sowie für deren enzymatische Hydrolyse durch Phosphodiesterase, ein Befund, der sich entsprechend beim Tubercidin-3',5'-phosphat wiederfindet^[10a].

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

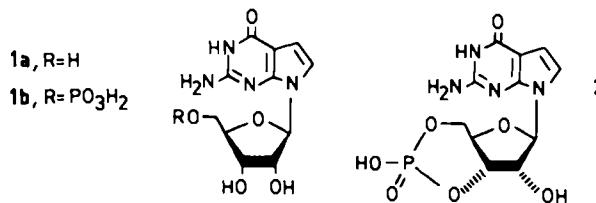
Verbindung	Relative Anfangsgeschwindigkeit der Hydrolyse
7-Desazaguanosin-3',5'-phosphat 2	3.2
cGMP	1.9
Tubercidin-3',5'-phosphat	1.4
cAMP	1.0

2 aggregiert – anders als cGMP – in wässriger Lösung nicht; dies liegt, so glauben wir, daran, daß wegen des fehlenden 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 folgende Eigenschaften zurückgeführt werden: 1. erhöhte Verfügbarkeit von **2** durch verminderte Aggregation, 2. erhöhte Affinität des hydrophoberen Substrats zum aktiven Zentrum der Phosphodiesterase und 3. erhöhte Ringspannung im Cyclophosphatrest, induziert durch den Chromophor über die extrem stabile *N*-glycosyliche Bindung.

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

- [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. Erneux, W. J. Stec, M. Morr, *Nucleic Acids Symp. Ser.* 9 (1981) 219.
 [10] a) R. Hanze, *Biochemistry* 7 (1968) 932.



[*] 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 unterstützt.