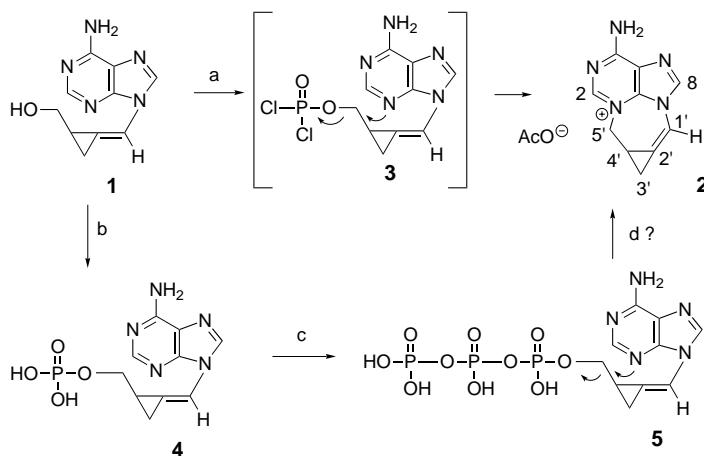


PhCN. Weder bei DSC- noch bei TG-Messungen an **2** und **3** lassen sich darüber hinaus Veränderungen feststellen bis zum Phasenübergang bei $188 \pm 1^\circ\text{C}$. Alle Werte für Massenveränderungen liegen mit maximalen Abweichungen von 5% im erwarteten Bereich, wobei allerdings die Desolvatation bei **2** und **3** bei Raumtemperatur eine genaue Bestimmung des Anfangswertes der Masse nicht zuläßt. Die Temperatur von 188°C ist der anderer Ag-Koordinationsanordnungen ähnlich, deren Liganden bessere Donoreigenschaften zugeschrieben werden als denen von Thioethern. Siehe dazu: F.-Q. Liu, T. D. Tilley, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 5090–5096.

- [18] S. R. Cooper, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 141–146.
- [19] G. K. H. Shimizu, G. D. Enright, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester, D. D. M. Wayner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [20] **1** wurde bis jetzt zweimal als Nebenprodukt bei Synthesen beschrieben: a) S. J. Loeb, G. K. H. Shimizu, *Synlett* **1992**, 823–825; b) F. Vöggle, B. Kleiser, *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 1392–1397.
- [21] Elementaranalysen wurden für **2** und **3** mit Einkristallen schnellstmöglich durchgeführt. Ein Verlust von Solvens-Nitril war aber unvermeidbar, daher fielen die Werte für C und H zu niedrig aus.
- [22] Allgemeines zu den Kristallstrukturanalysen: $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $\mu(\text{Mo}_{\text{K}\alpha}) = 1.04 \text{ mm}^{-1}$, $T = -100^\circ\text{C}$, Siemens-SMART-CCD-Diffraktometer, ω -Scan-Modus ($3^\circ < 2\theta < 57.3^\circ$), Lösung der Struktur mit dem NRCVAX-Programmpaket.^[23] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101137“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [23] E. J. Gabe, Y. LePage, J.-P. Charland, F. L. Lee, P. S. White, *J. Appl. Crystallogr.* **1989**, 32, 384–387.

Nucleosiden in Lösung hauptsächlich in der *anti*-Konformation vor.^[1]

Hier berichten wir darüber, daß sich aus der *syn*-Form von **1** das Anhydronucleosid-Analogon **2** bilden kann, was die Analogie zu den Nucleosiden noch weiter verdeutlicht.^[4] Die Umsetzung von **1** mit $\text{POCl}_3/\text{PO}(\text{OMe})_3$ führte geradezu zur Cyclisierung und lieferte Anhydrosynadenol **2**, das in 87% Ausbeute als Acetatsalz isoliert wurde (Schema 1).



Schema 1. a) POCl_3 , $\text{PO}(\text{OMe})_3$; b) Dowex 2 (AcO^-); c) intrazelluläre Phosphorylierung über das Diphosphat; d) intrazelluläre Inaktivierung.

3,5'-Anhydrosynadenol, ein polycyclisches Anhydronucleosid-Analogon**

Yao-Ling Qiu und Jiri Zemlicka*

Kürzlich berichteten wir über neue Nucleosid-Analoga, die eine breitgefächerte antivirale Aktivität aufweisen und eine Methylencyclopropan-Einheit enthalten.^[1, 2] Unter diesen Verbindungen hat (*Z*)-9-[2-hydroxymethyl)cyclopropylidene-methyl]adenin (Synadenol **1**) eine starke Wirkung^[1] gegen das Cytomegalovirus bei Mensch und Maus (HCMV und MCMV), das Epstein-Barr-Virus (EBV), das menschliche Herpes-Virus 6 (HHV 6), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und einen mäßigen Effekt gegen das menschliche Immunschwäche-Virus 1 (HIV-1). Sowohl $^1\text{H-NMR}$ -Spektren als auch die biologische Aktivität deuten darauf hin, daß **1** und verwandte Verbindungen als Nucleosid-Analoga betrachtet werden können. Wie bei den Nucleosiden sind für den Basenteil (Adenin) zwei Konformationen möglich, *anti* und *syn*.^[3] Den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zufolge liegt der Adeninteil von **1** genau wie in

[*] Prof. Dr. J. Zemlicka, Dr. Y.-L. Qiu
Barbara Ann Karmanos Cancer Institute
Wayne State University School of Medicine
110 E. Warren Ave., Detroit, MI 48201–1379 (USA)
Fax: (+1) 313-832-7294
E-mail: zemlicka@kci.wayne.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (Förder-Nr. CA 32779).

Als Zwischenstufe wird dabei das Dichlorphosphat **3** angenommen. Bei den Nucleosiden führt diese Reaktion ausschließlich zur 5'-*O*-Phosphorylierung, ohne daß sich ein Anhydronucleosid bildet.^[5, 6] Die Umsetzung mit Trisimidazolylphosphonoxid^[7] in Pyridin führt ebenfalls zu **2** als einzigem Produkt. Die Cyclisierung verläuft überraschend einfach, wenn man bedenkt, daß Methylencyclopropane wegen der erheblichen Ringspannung als instabil gelten.^[8] Kürzlich durchgeführte ab-initio-Rechnungen^[9] ergaben hingegen, daß die Destabilisierung des Moleküls hauptsächlich bedingt ist durch den mit der Einführung eines trigonalen Zentrums verbundenen Verlust von starken Cyclopropan-C-H-Bindungen. Die Bildung von **2** könnte durch einen entropischen Faktor begünstigt werden (räumliche Nähe der 5'-CH₂-Gruppe zum Basenteil **1** infolge des starren Methylencyclopropan-Systems) sowie durch den Einbau der Methylencyclopropan-Einheit in ein Mehrfachringssystem.

Die Reaktion von **1** mit weniger reaktiven Phosphorylierungsreagentien, z.B. Chlorphosphoramidaten,^[10] führt übrigens zu 5'-*O*-phosphorylierten Produkten, ohne daß sich **2** bildet. Des weiteren gibt es Hinweise,^[11] daß durch die intrazelluläre Phosphorylierung von **1** die für die antivirale Aktivität notwendigen Phosphate **4** und **5** entstehen (Schema 1). Wie andere Nucleosid-Analoga ist **1** demnach eine Vorstufe eines entsprechenden Triphosphats (**5**), das am Ende der Phosphorylierungs-Kaskade steht. Anhydrosynadenol **2** fehlen zwei Eigenschaften, die für die biologische Aktivität per se wichtig sind: a) eine 5'-Hydroxygruppe, die phosphoryliert werden kann, und b) die *anti*-Konformation des Basenteils wie in **1**. Die Triphosphat-Gruppe von **5** ist eine bessere Abgangsgruppe als der Monophosphatrest in **4**. Die

nucleophile Substitution dieser funktionellen Gruppe in ATP spielt bei einigen Enzym-katalysierten Umwandlungen eine bedeutende Rolle.^[12] Ob eine ähnliche intramolekulare Reaktion (Schema 1) zur Inaktivierung von **5** beiträgt, muß noch geklärt werden.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **2** sind die Signale der Cyclopropan-Protonen stark tieffeldverschoben. Die H-5'-Protonen sind nicht äquivalent, wobei ein Proton sehr stark abgeschirmt ist. Modellbetrachtungen nach könnte eine solche Abschirmung in einem *exo*-Konformer^[13] von **2** durch die Doppelbindung des Methylencyclopropan-Systems bedingt sein. Die Bildung von **2** ist ein eindeutiger Beweis dafür, daß **1** (Z)-konfiguriert ist. Diese Konfiguration ist für die antivirale Aktivität von **1** und seinen analogen Verbindungen wichtig.^[1, 2] Darüber hinaus ist **2** eine neuartige polycyclische Verbindung, die eine Methylencyclopropan-Einheit enthält.

Experimentelles

2: Eine Suspension von 100 mg **1** (0.46 mmol) in 16 mL PO(OMe)₃ wurde unter Rühren bei 0 °C mit 86 µL POCl₃ (0.92 mmol) versetzt. Man bewahrte die klare Lösung 19 h bei Raumtemperatur auf und entfernte dann das Lösungsmittel i. Vak. (Badtemperatur < 47 °C). Der sirupartige Rückstand verfestigte sich nach Zugabe von 20 mL THF im Ultraschallbad. Man dekantierte das Lösungsmittel vom hygroskopischen Feststoff ab, wusch diesen mit 5 mL THF und löst ihn dann in 50 mL Wasser. Die wäßrige Phase wurde mit 5 × 20 mL CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und anschließend lyophilisiert. Den Rückstand rührte man 0.5 h in 20 mL Wasser mit 7 g Dowex 2 (X-8, 100–200 mesh, Acetat). Nach dem Filtrieren und Lyophilisieren wurden 112 mg **2** erhalten (87%). Schmp. > 300 °C. Papier-Elektrophorese (Whatman-Papier Nr. 1, 0.02 M Na₂HPO₄, pH 7.0, 40 V cm⁻¹, 1 h): Mobilität –1.33 von AMP, identisch mit der von 2',3'-O-Isopropyliden-3,5'-anhydroadenosin.^[14] UV (Ethanol): $\lambda_{\text{max}}(\varepsilon) = 274$ (16700), 238 nm (14100); (H₂O, pH 7): 272 (16400), 240 nm (13400); ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 8.47, 8.37$ (2 s, je 1 H; 2-H und 8-H), 7.47 (s, 1 H; 1'-H), 5.05, 3.60 (2 dd, je 1 H; 5'-H), 2.50 (dd, 1 H; 3'-H), 2.38–2.50, 1.82 (m und dd, je 1 H; 3'- und 4'-H); ¹³C-NMR: $\delta = 181.05$ (CO), 157.16, 148.88, 141.86, 138.74, 124.30, 120.22, 115.22 (Adenin, C-1' und C-2'), 58.05 (C-5'), 23.16 (CH₃), 15.89 (C-4'), 14.24 (C-3'); Fast-atom-bombardment-(FAB)-MS (Thioglycerin): *m/z* (%): 308 (100) [M+H – AcOH + Thioglycerin], 260 (22) [M+H], 200 (41) [M+H – AcOH], 136 (59.5) [Adenin+H]; zufriedenstellende C, H, N-Analyse.

Eingegangen am 11. November 1997 [Z11146]

Stichwörter: Cyclisierungen • Kleinringssysteme • Nucleosid-Analoga • Virostatica

- [1] Y.-L. Qiu, M. B. Ksebati, R. G. Ptak, B. Y. Fan, J. M. Breitenbach, J.-S. Lin, Y.-C. Cheng, E. R. Kern, J. C. Drach, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 10–23.
- [2] Y.-L. Qiu, M. B. Ksebati, R. G. Ptak, J. M. Breitenbach, J.-S. Lin, Y.-C. Cheng, E. R. Kern, J. C. Drach, J. Zemlicka, *Antiviral Chem. Chemother.*, im Druck.
- [3] Zur Definition der *anti/syn*-Konformation von Nucleosiden siehe: W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York, **1984**, S. 21–23. Gemäß dieser Nomenklatur steht in der *anti*-Konformation von **1** 8-H und in der *syn*-Konformation N-3 des Adeninteils der CH₂OH-Gruppe gegenüber.
- [4] J. G. Moffatt in *Nucleoside Analogues: Chemistry, Biology and Medical Applications* (Hrsg.: R. T. Walker, E. De Clercq, F. Eckstein), Plenum, New York, **1979**, S. 71–164.
- [5] M. Yoshikawa, T. Kato, T. Takenishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 3505–3508.
- [6] K. H. Scheit, *Nucleotide Analogues: Synthesis and Biological Function*, Wiley, New York, **1980**; S. 196–210.

- [7] K. H. Scheit, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2998–3001.
- [8] K. B. Wiberg in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, (Hrsg.: Z. Rappoport), Teil 1, Wiley, New York, **1987**, S. 1–26.
- [9] W. T. G. Johnson, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5930–5933.
- [10] Y.-L. Qiu, R. G. Ptak, J. M. Breitenbach, J.-S. Lin, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, E. R. Kern, J. Zemlicka, *Antiviral Chem. Chemother.*, eingereicht.
- [11] J. C. Drach, B. Y. Fan, R. G. Ptak, J. M. Breitenbach, K. Z. Borysko, Y.-L. Qiu, J. Zemlicka, *Antiviral Res.* **1997**, *34*, A83.
- [12] C. Walsh, *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Freeman, San Francisco, **1979**, S. 851–852.
- [13] Zur Definition der *endo/exo*-Konformationen der Purin-Anhydronucleoside siehe: M. Ikehara, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *2*, 47–53.
- [14] V. M. Clark, A. R. Todd, J. Zussman, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2952–2958.

Perchloropolysilan: Kristallstruktur, Festkörper-²⁹Si-NMR-Spektroskopie und Reaktionen**

Julian R. Koe,* Douglas R. Powell, Jarrod J. Buffy, Shuzi Hayase und Robert West

Wir konnten von der hellgelben, sehr feuchtigkeitsempfindlichen Verbindung Perchloropolysilan [SiCl₂]_n **1** Einkristalle herstellen und diese röntgenstrukturanalytisch charakterisieren. Dies ist das erste Beispiel einer Röntgenstrukturanalyse an einem Einkristall eines Polysilans. Wir berichten hier zudem über die ²⁹Si-NMR-Daten dieser Verbindung.^[1]

Seit den Arbeiten von Schwarz^[2a,b] über höhere Siliciumhalogenide (die als viskose Flüssigkeiten oder glasartige Feststoffe beschrieben wurden) gab es nur wenige Berichte auf diesem Gebiet, abgesehen von Diskussionen^[2c, 3, 4] über kleine cyclische Verbindungen [SiCl₂]_n mit *n* = 4, 5 und 6.

Im Rahmen unserer Untersuchungen^[5] an cyclischen und linearen Polysilanen sublimierten wir Si₄Cl₈^[2c] und erhielten durch Kondensation am Kühlfinger (–10 °C) Kristalle von **1** in ca. 27% Ausbeute. Dieses Phänomen wurde anscheinend bei früher durchgeführten Reinigungen von Si₄Cl₈ durch Sublimation nicht beobachtet.^[2c] Wir postulieren, daß durch Ringöffnung von Si₄Cl₈ während der Sublimation Diradikale entstehen, die durch Radikalrekombination das beobachtete lineare Perchloropolysilan **1** bilden könnten.

Die Röntgenstrukturanalyse von **1** wurde bei –140 °C mit einem CCD-Flächendetektor durchgeführt, der eine rasche Analyse ermöglichte (ca. 12 Stunden). Dies ist wegen der hohen Empfindlichkeit von **1** gegenüber Feuchtigkeit wichtig (es waren viele Versuche nötig, um einen geeigneten Einkristall zu erhalten). Der Endwert für *R* (18%) ist hoch und

[*] Dr. J. R. Koe, Dr. D. R. Powell, J. J. Buffy, Prof. R. West
Department of Chemistry, University of Wisconsin
Madison, WI 53706 (USA)
Fax: (+1) 608-262-6143
E-mail: koe@chem.wisc.edu
Dr. S. Hayase
Toshiba Corporation Research and Development Center

[**] Diese Arbeit wurde vom US Office of Naval Research gefördert. Wir danken der NSF für finanzielle Mittel für das Röntgendiffraktometer und die NMR-Spektrometer.