

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  $188^\circ\text{C}$  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. Vögtle, 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:  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ),  $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 1.04 \text{ mm}^{-1}$ ,  $T = -100^\circ\text{C}$ , Siemens-SMART-CCD-Diffraktometer,  $\omega$ -Scan-Modus ( $3^\circ < 2\theta < 57.3^\circ$ ), Lösung der Struktur mit dem NRCVAX-Programmpaket.<sup>[23]</sup> Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) 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.

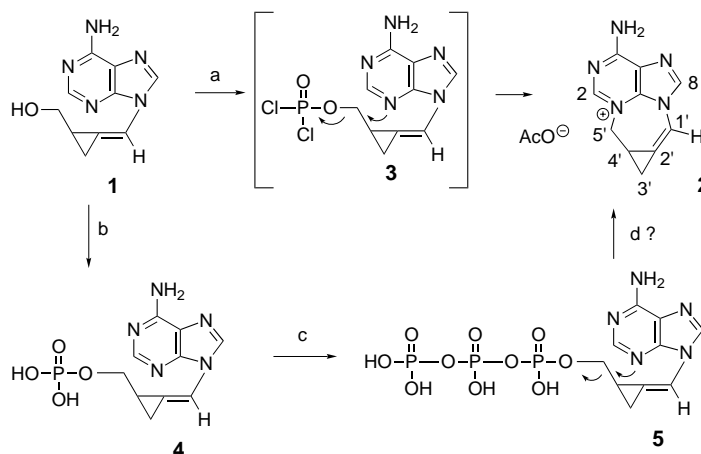
### 3,5'-Anhydrosynadenol, ein polycyclisches Anhydronucleosid-Analogon\*\*

Yao-Ling Qiu und Jiri Zemlicka\*

Kürzlich berichteten wir über neue Nucleosid-Analoga, die eine breitgefächerte antivirale Aktivität aufweisen und eine Methylencyclopropan-Einheit enthalten.<sup>[1,2]</sup> Unter diesen Verbindungen hat (Z)-9-[(2-hydroxymethyl)cyclopropylidenmethyl]adenin (Synadenol **1**) eine starke Wirkung<sup>[1]</sup> 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*.<sup>[3]</sup> Den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zufolge liegt der Adeninteil von **1** genau wie in

Nucleosiden in Lösung hauptsächlich in der *anti*-Konformation vor.<sup>[1]</sup>

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.<sup>[4]</sup> Die Umsetzung von **1** mit  $\text{POCl}_3/\text{PO}(\text{OMe})_3$  führte geradewegs zur Cyclisierung und lieferte Anhydrosynadenol **2**, das in 87 % Ausbeute als Acetatsalz isoliert wurde (Schema 1).



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

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.<sup>[5,6]</sup> Die Umsetzung mit Trisimidazolylphosphanoxid<sup>[7]</sup> 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.<sup>[8]</sup> Kürzlich durchgeführte ab-initio-Rechnungen<sup>[9]</sup> 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'- $\text{CH}_2$ -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,<sup>[10]</sup> führt übrigens zu 5'-O-phosphorylierten Produkten, ohne daß sich **2** bildet. Des weiteren gibt es Hinweise,<sup>[11]</sup> 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

[\*] 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. CA32779).

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

Im <sup>1</sup>H-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<sup>[13]</sup> von **2** durch die Doppelbindung des Methylen-cyclopropan-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.<sup>[1, 2]</sup> Darüber hinaus ist **2** eine neuartige polycyclische Verbindung, die eine Methylen-cyclopropan-Einheit enthält.

## Experimentelles

**2:** Eine Suspension von 100 mg **1** (0.46 mmol) in 16 mL PO(OMe)<sub>3</sub> wurde unter Rühren bei 0 °C mit 86 µL POCl<sub>3</sub> (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7.0, 40 V cm<sup>-1</sup>, 1 h): Mobilität –1.33 von AMP, identisch mit der von 2',3'-O-Isopropyliden-3,5'-anhydroadenosin.<sup>[14]</sup> UV (Ethanol): λ<sub>max</sub>(ε) = 274 (16700), 238 nm (14100); (H<sub>2</sub>O, pH 7): 272 (16400), 240 nm (13400); <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 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); <sup>13</sup>C-NMR: δ = 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 (CH<sub>3</sub>), 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 • Virostatika

- [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 CH<sub>2</sub>OH-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.

## Perchlorpolysilan: Kristallstruktur, Festkörper-<sup>29</sup>Si-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 Perchlorpolysilan [SiCl<sub>2</sub>]<sub>n</sub> **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 <sup>29</sup>Si-NMR-Daten dieser Verbindung.<sup>[1]</sup>

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

Im Rahmen unserer Untersuchungen<sup>[5]</sup> an cyclischen und linearen Polysilanen sublimierten wir Si<sub>4</sub>Cl<sub>8</sub><sup>[2c]</sup> und erhielten durch Kondensation am Kühlfinger (–10 °C) Kristalle von **1** in ca. 27 % Ausbeute. Dieses Phänomen wurde anscheinend bei früher durchgeführten Reinigungen von Si<sub>4</sub>Cl<sub>8</sub> durch Sublimation nicht beobachtet.<sup>[2c]</sup> Wir postulieren, daß durch Ringöffnung von Si<sub>4</sub>Cl<sub>8</sub> während der Sublimation Diradikale entstehen, die durch Radikalrekombination das beobachtete lineare Perchlorpolysilan **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.