

Absolute Konfiguration des Cancerostaticums S(–)-Cyclophosphamid

Von Dorota A. Adamiak, Ryszard Kinas, Wolfram Saenger und
Wojciech J. Stec^[*]

Cyclophosphamid (Cytosan, Endoxan, NSC 26271; *N,N*-Bis(2-chlorethyl)tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amin-2-oxid)(1) ist ein klinisch erprobtes Cancerostaticum^[1]. Die Beobachtung, daß mit racemischem (\pm)-(1) behandelte Patienten bevorzugt (–)-(1) ausscheiden^[2], führte zur synthetischen Reindarstellung der beiden Enantiomere^[3]. Versuche an Mäusen ergaben für (–)-(1) gegen ADJ/PC6 Plasma-Zell-Tumor einen etwa doppelt so hohen therapeutischen Index LD₅₀/ID₉₀ als für das (+)-Enantiomer^[4]. Diese Befunde veranlaßten uns, die hier beschriebene Kristallstrukturanalyse durchzuführen, um Struktur-Funktionsbeziehungen aufklären zu können.

(–)-(1) kristallisierte aus CCl₄ in Form unregelmäßiger, gedrungener Kristalle der Raumgruppe P1 mit $a=10.500(4)$, $b=10.490(4)$, $c=10.761(4)$ Å, $\alpha=110.0(2)$, $\beta=110.0(2)$, $\gamma=108.9(2)^\circ$; $Z=3$. 2635 Röntgen-Reflexe wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer (Cu-K α -Strahlung, $2\theta/\omega$ -Abtastung) gemessen und für geometrische Faktoren korrigiert. Die Struktur konnte nach Ermittlung der normalisierten Strukturamplituden E_{hkl} mit direkten Methoden gelöst und auf übliche Weise verfeinert werden. Dabei wurden Koordinaten und Temperaturfaktoren sowohl für das Modell (x, y, z) als auch für das Enantiomorph ($\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$) unter Berücksichtigung der anomalen Streuung von P und Cl variiert. Endgültige gewichtete Diskrepanz-Indices ($R_w = [\sum w(|F_{\text{beob}}| - |F_{\text{ber}}|)^2 / \sum w|F_{\text{beob}}|^2]^{1/2}$) sind 7.28% für (x, y, z) und 6.77% für ($\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$). Anhand des R -Faktor-Tests von Hamilton^[5] konnte Modell (x, y, z) mit einem Verlässlichkeitsindex <0.005 ausgeschlossen werden. Abbildung 1 zeigt die Struktur von (–)-(1): Das asymmetrische Phosphoratom hat *S*-Konfiguration.

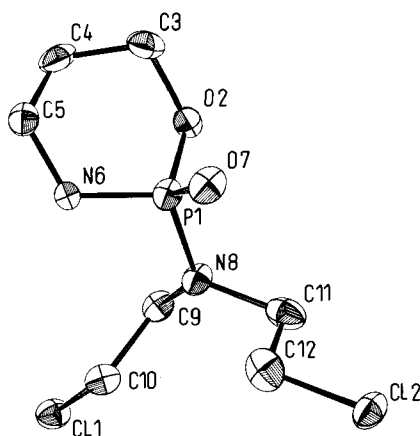


Abb. 1. Molekülstruktur des S(–)-Cyclophosphamids. Die thermischen Ellipsoide entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 20% [7].

Die Konformation von S(–)-(1) ist ähnlich wie bereits für die Kristallstruktur des Racemats^[6] beschrieben wurde. Der Oxazaphosphorin-Ring liegt in der Sessel-Form vor, Substituent O(7) ist axial, und die P–N-Bindungen haben partiellen Doppelbindungscharakter. Die Ebene C(9)–N(8)–C(11) ist

nahezu senkrecht zur Ebene O(2)–P(1)–N(6), die Konfiguration von N(8) ist planar (sp^2). Unterschiede zwischen Racemat und S(–)-(1) finden sich nur in Orientierungen um N–C-Bindungen, wodurch eine gewisse Flexibilität der Bis(2-chlorethyl)aminogruppe angezeigt wird – der Rest des Moleküls erscheint hingegen starr.

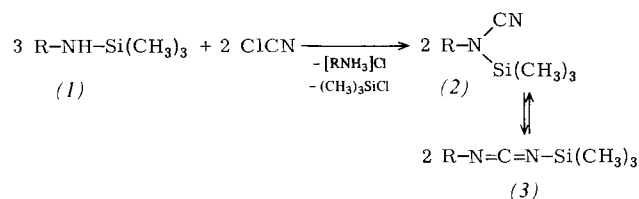
Eingegangen am 1. März 1977 [Z 688]

- [1] Symposium on Cyclophosphamide in Pediatric Neoplasia, Cancer Chemother. Rep. 51, No. 6 (1972).
- [2] P. J. Cox, P. B. Farmer, A. B. Foster, E. D. Gilby, M. Jarman, Cancer Treatment Rep. 60, 483 (1976).
- [3] R. Kinas, K. Pankiewicz, W. J. Stec, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 23, 981 (1975).
- [4] P. J. Cox, P. B. Farmer, M. Jarman, M. Jones, W. J. Stec, R. Kinas, Biochem. Pharmacol. 25, 993 (1976).
- [5] W. C. Hamilton, Acta Crystallogr. 18, 502 (1965).
- [6] J. C. Clardy, J. A. Mosbo, J. G. Verkade, Phosphorus 4, 151 (1974).
- [7] C. K. Johnson, ORTEP, Rep. ORNL-3894, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tenn. (1965).

Silatautomere Organylcarbodiimide/-cyanamide

Von Ingo Ruppert^[*]

Über die Synthese *tert*-butyl-^[1a] sowie phenylsubstituierter^[1b] Monosilylcarbodiimide, die sich außer zu vielfältigen Additions-^[2a] auch zu Kondensationsreaktionen unter Halogensilanabspaltung^[2b] heranziehen lassen, wurde schon mehrfach berichtet. Einen besonders einfachen Zugang, ohne Beschränkung in der Wahl des Organylsubstituenten, eröffnet die Einwirkung von Chlorcyan auf sekundäre Silylamine^[3].



R = CH₃ (a), C₂H₅ (b), (CH₃)₂CH (c), (CH₃)₃C (d), C₆H₅ (e)

Wird in eine Etherlösung der Silylamine (1a–e) ein geringer Überschuß an ClCN geleitet, so läßt sich die Umsetzung an der Menge des ausgefallenen Aminhydrochlorids verfolgen. Vorausgehende Metallierung der Silylamine^[4] mit Butyllithium erbrachte keine höhere Ausbeute an Organylsilylcarbodiimiden (3a–e). Hingegen konnte das leider nur als Methyl-derivat leicht zugängliche^[5] disilylierte Amin (4) vorteilhaft zur Kondensation verwendet werden.



Versuche, mit *N,N*-Dimethyl-*N'*-trimethylsilylhydrazin (5) als Aminkomponente ein aminosubstituiertes Carbodiimid zu gewinnen, schlugen fehl.

Stattdessen konnte hier als Nebenprodukt das Cyanohydrazin (6), ein zum entsprechenden Carbodiimid isomeres Aminocyanamid, isoliert werden. Als Hauptprodukt der Umsetzung entsteht (7), dem aufgrund analytischer und spektroskopischer Daten die Struktur eines 1,3-Diazetidins zugeordnet

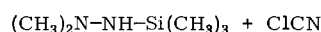
[*] Priv.-Doz. Dr. W. Saenger, Dr. D. A. Adamiak
Abteilung Chemie, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin
Hermann-Rein-Strasse 3, D-3400 Göttingen
Dr. R. Kinas, Doz. Dr. W. J. Stec
Centre of Molecular and Macromolecular Studies, Polish Academy of Sciences
Bochna 5, 90-362 Lodz (Polen)

[*] Dr. I. Ruppert
Anorganisch-chemisches Institut der Universität
Max-Planck-Strasse 1, D-5300 Bonn

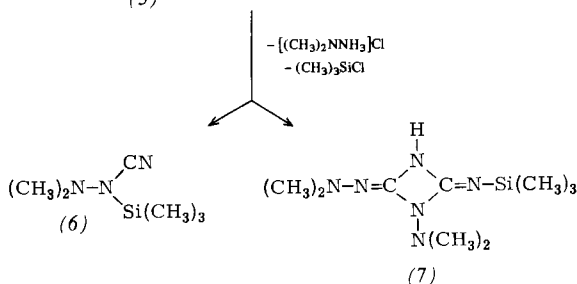
wird. Seine Bildung läßt sich über die [2+2]-Cycloaddition eines NH- und eines silylfunktionellen Carbodiimids zumindest plausibel machen.

Während frischdestillierte Proben von (3a-c) nur die für Silylcarbodiimide spezifischen und weitgehend lagekonstanten NMR-Signale (z. B. um -130 ppm für das mittlere ^{13}C -Atom^[6]) aufweisen, beobachtet man bei Lagerung in Substanz, weitaus schneller in CDCl_3 -Verdünnung, sowohl im ^1H - und $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ - als auch im $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum eine langsame Verdoppelung sämtlicher Signale auf Kosten der ursprünglichen Intensitäten. Vor allem ergibt die ^{13}C -Untersuchung ein neues Singulett im für Cyanamide charakteristischen Verschiebungsbereich^[7]. Eine Änderung der osmometrisch bestimmten, durchschnittlichen Molekülmasse und damit eine Oligomerisation konnte hingegen nicht festgestellt werden.

Diese Befunde lassen sich nur mit einer silatropen Umlagerung zu den korrespondierenden Organylsilylcyanamiden

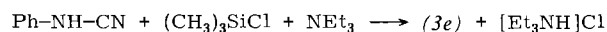


(5)



(2a-c) erklären. Der Äquilibrationvorgang erweist sich als substituentenabhängig. Wie aus den ^1H -NMR-Spektren hervorgeht, ist die Gleichgewichtseinstellung (25°C) in CDCl_3 -Lösung für (3a) [(b), (c)] nach ca. 7 h (3, 4 d) bei 62 (46, 31) Mol-% an (2a) [(b), (c)] abgeschlossen. Erneute, praktisch rückstandslose Destillation ergibt wiederum die reinen Carbodiimide. Aus diesem Grund blieb auch der Versuch einer gaschromatographischen Isomerentrennung erfolglos. Daß für die *tert*-Butyl- und Phenylderivate (3d) und (3e)

selbst nach monatelanger Aufbewahrung nur das Carbodiimid-Isomer zu beobachten ist, läßt sich zumindest im ersten Falle wegen einer ungünstigen Anhäufung sperriger Gruppen am Cyanamid-Stickstoff in (2d) verstehen. Die Stabilität von (3e) wird zusätzlich dadurch dokumentiert, daß selbst die schonende Silylierung des entsprechenden Phenylcyanamids mit Trimethylchlorsilan/Triethylamin nur zum Umlagerungsprodukt (3e) führt.



Das gleichzeitige Auftreten und die wechselseitige Umwandlung beider Konstitutionsisomere im System Carbodiimid/Cyanamid konnte an den aufgeführten Silatautomeren zum ersten Male nachgewiesen werden^[8].

Arbeitsvorschrift

N-Organyl-*N'*-trimethylsilylcarbodiimide (3a-e) und Organyl-trimethylsilylcyanamide (2a-c): In einer geschlossenen Apparatur (Hg-Überdruckventil) werden unter Magnetrührung ca. 6.2 g (100 mmol) in einer Kühlfalle vorkondensiertes Chlorcyan langsam auf eine Lösung von 100 mmol Silylamin in 75 ml Ether geleitet. Die Reaktionstemperatur beträgt nur für (1a) -20°C, (1b-d) werden bei Raumtemp., (1e) in einem Druckgefäß 3 d bei 50°C umgesetzt. Nach beendeter Niederschlagsbildung filtriert man, destilliert Lösungsmittel und Trimethylchlorsilan bei Normaldruck ab und fraktioniert schließlich unter Feuchtigkeitsausschluß im Vakuum (vgl. Tabelle 1).

Eingegangen am 13. Januar 1977 [Z 649]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 16513-17-0 / (1b): 1735-00-8 / (1c): 5577-65-1 / (1d): 5577-67-3 / (1e): 3768-55-6 / (2a): 10568-78-2 / (2b): 62139-66-6 / (2c): 62139-67-7 / (3a): 62139-68-8 / (3b): 62139-69-9 / (3c): 62139-70-2 / (3d): 52399-88-9 / (3e): 30543-46-5 / (4): 920-70-7 / (5): 13271-94-8 / (6): 62139-71-3 / (7): 62139-72-4 / ^{13}C : 14762-74-4 / ClCN: 506-77-4.

- [1] a) I. Matsuda, K. Itoh, Y. Ishii, J. Organomet. Chem. 69, 353 (1974); I. Ruppert, V. Bastian, R. Appel, Chem. Ber. 108, 2329 (1975); b) K. Itoh, M. Okamura, Y. Ishii, J. Organomet. Chem. 65, 327 (1974).

Tabelle 1. Präparative und spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen [a].

	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR [b]		$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR [b]
(2a)			+1.9 (SiCH ₃)	- 34.4 (NCH ₃)	- 118.1 (N-C≡N)
(3a)	56 (78)	36/14	- 0.9 (SiCH ₃)	- 31.1 (NCH ₃)	- 130.3 (N=C=N) [c]
(2b)			+1.4 (SiCH ₃)	- 15.1 (CH ₃)	- 117.0 (N-C≡N)
(3b)	65	47/14	- 0.8 (SiCH ₃)	- 42.2 (NCH ₂)	- 2.1
(2c)			+1.2 (SiCH ₃)	- 17.3 (CH ₃)	- 131.3 (N=C=N)
(3c)	68	48/14	- 0.8 (SiCH ₃)	- 40.2 (NCH ₂)	- 17.4
(3d)	89	53/14	- 0.8 (SiCH ₃)	- 22.4 (CH ₃)	- 115.0 (N-C≡N)
(3e)	36	55/0.01	- 0.8 (SiCH ₃)	- 48.3 (NCH)	- 2.2
(6)	59 [e]		+1.9 (SiCH ₃)	- 25.1 (CH ₃)	- 130.5 (N=C=N)
(7)	131 [e]		+0.2 (SiCH ₃)	- 48.0 (NCH)	- 16.2
				- 31.8 (CH ₃)	- 130.7 (N=C=N)
				- 54.3 (NC)	- 2.1
				- 123.1 (C ² -Ph) [d]	- 4.0
				- 123.2 (C ⁴ -Ph)	
				- 129.3 (C ³ -Ph) [d]	
				- 141.1 (C ¹ -Ph)	
				- 46.2 (NCH ₃)	- 111.5 (N-C≡N)
				- 47.3 (NCH ₃)	- 166.2 (C=N)
				- 54.6 (NCH ₃)	- 172.5 (C=N)

[a] Sämtliche Substanzen (Isomergemische) ergaben korrekte Elementaranalysen; ihre IR-, ^1H -NMR- und Massenspektren stimmen mit der Strukturzuordnung überein.

[b] Die $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - (15.1 MHz) und $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -PFT-Spektren (17.9 MHz) wurden in ca. 50proz. CDCl_3 -Lösung rel. TMS int. aufgenommen (Tiefeld-Verschiebungen [ppm] mit negativen Vorzeichen).

[c] Im Gegensatz zum ^{13}C -Signal des entsprechenden Cyanamids jeweils stark verbreitert.

[d] Der C²- und C³-Kohlenstoff des Phenylrestes wurden durch Vergleich mit dem bekannten ^{13}C -NMR-Spektrum von Ph-NCO zugeordnet.

[e] Fp [°C].

- [2] a) R. Appel, M. Halstenberg, J. Organomet. Chem. 99, C25 (1975);
b) R. Appel, M. Montenarh, Z. Naturforsch. B 30, 847 (1975).
[3] Zur vergleichbaren Darstellung von Bis(trimethylsilyl)carbodiimid aus Halogencyan und Silylderivaten des Ammoniaks siehe I. Hundek, Angew. Chem. 77, 729 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 704 (1965).
[4] L. Birkofer, A. Ritter, P. Richter, Tetrahedron Lett. 1962, 195.
[5] U. Wannagat, H. Niederprüm, Chem. Ber. 94, 1540 (1961).
[6] Zum Vergleich zeigt der Carbodiimid-Kohlenstoff analoger Vertreter dieser Substanzklasse folgende Verschiebungswerte: $\text{Me}_3\text{Si}-\text{NCN}-\text{SiMe}_3$ -124.5, $t\text{Bu}-\text{NCN}-\text{Ph}$ -136.1, $\text{Ph}-\text{NCN}-\text{Ph}$ -135.1 ppm (in CDCl_3 rel. TMS int.).
[7] ^{13}C -NMR-Messungen an authentischen Substanzproben ergaben für den Cyanamid-Kohlenstoff folgende Verschiebungswerte: $\text{PhNH}-\text{CN}$ -112.5, $\text{Et}_3\text{N}-\text{CN}$ -117.3, $\text{Ph}_2\text{N}-\text{CN}$ -112.4 ppm.
[8] Übersicht: F. Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, Chem. Rev. 67, 107 (1967); vgl. auch N. Wiberg, G. Hübner, Z. Naturforsch. B 31, 1317 (1976).

Ein neuer Typ helikaler Kohlenwasserstoffe – eine neuartige C—C-Knüpfung durch Sulfonpyrolyse^[**]

Von Fritz Vögtle, Manfred Atzmüller, Winfried Wehner und Joachim Grütze^[*]

Außer einigen $[n]$ Helicenen^[1] sind bisher nur wenige Moleküle mit helikaler Struktur bekannt^[2]. Beim Entwurf eines neuen Typs von Schraubenmolekülen gingen wir gedanklich

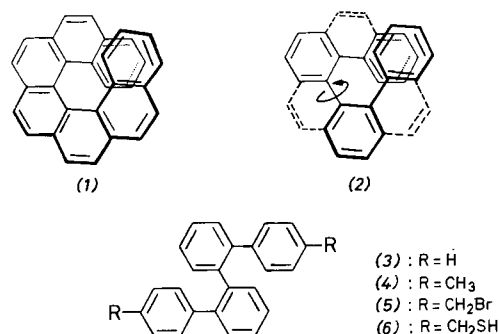


Tabelle 1. Synthetisierte (4,4'')-o-Quaterphenylophane (7).

Verb. [a]	Brücke B in (7)	Fp [°C]	^1H -NMR [b]
(7a)	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$	—	—
(7b)	$-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_2-$	268–270	3.71 (s)
(7c)	$-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{CH}_2-$	212–214	3.62 (s)
(7d)	$-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_4-\text{S}-\text{CH}_2-$	233–235	3.60 (s)
(7e)	$-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_5-\text{S}-\text{CH}_2-$	169–170	3.36 (s)
(7f)	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{S}-\text{CH}_2-$	230–231	{ 3.85 (d, J = 6 Hz) 3.19 (d, J = 4 Hz)
(7g)	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-(m-\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$	180–182	{ 3.52; 3.80 (q, J = 15 Hz) 3.63; 4.03 (q, J = 16 Hz)
(7h)	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-[5-(\text{H}_3\text{CO}_2\text{C})-1,3-\text{C}_6\text{H}_3]-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$	184–185	{ 3.33; 3.73 (q, J = 15 Hz) 3.95; 3.64 (q, J = 15 Hz)
(7i) [8]	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-[5-(\text{HO}_2\text{C})-1,3-\text{C}_6\text{H}_3]-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$	271–272	{ 3.39; 3.80 (q, J = 15 Hz) 3.70; 3.95 (q, J = 14 Hz)
(7k)	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$	> 350 (Zers.)	[c]
(7l)	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$	> 360	[c]
(7m)	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-(m-\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$	> 360	[c]
(7n)	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-[5-(\text{H}_3\text{CO}_2\text{C})-1,3-\text{C}_6\text{H}_3]-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$	> 195 (Zers.)	{ 3.80; 4.11 (q, J = 15 Hz) 4.07 (s)
(7o)	$-(\text{CH}_2)_2-$	185–186	3.22; 2.50 (AA'BB')
(7p)	$-(\text{CH}_2)_6-$	220–222	2.18–2.93 (m)
(7q)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[5-(\text{H}_3\text{CO}_2\text{C})-1,3-\text{C}_6\text{H}_3]-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	223–225	2.47–3.29 (m)

[a] Die Strukturen aller angegebenen Verbindungen sind durch Elementaranalysen, Massenspektren und NMR-Spektren gesichert.

[b] Benzyl-H; δ -Werte [ppm], in CDCl_3 .

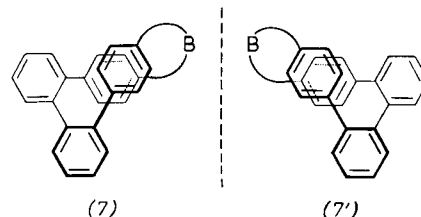
[c] Schwerlöslich.

[*] Prof. Dr. F. Vögtle [*], Dipl.-Chem. M. Atzmüller, Dipl.-Chem. W. Wehner, Dr. J. Grütze
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Max-Planck-Straße 1, D-5300 Bonn

[*] Korrespondenzautor.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

vom Heptahelicen-Gerüst (1) aus: Entfernt man formal die in (2) gestrichelt gekennzeichneten Etheno-Brücken, so ergibt sich das Kohlenstoffskelett des o-Quaterphenyls (3), dessen konformative Beweglichkeit durch eine Brücke zwischen den endständigen Phenylkernen unterbunden werden kann; es resultiert eine durch Verklammerung an den Enden fixierte Helix (7)^[3], die die Eigenschaften der Helicene (Helikalität^[4]) und der Cyclophane (transannuläre sterische und elektronische Wechselwirkungen^[5]) in sich vereinen sollte.



Ausgehend von der durch Bromierung des 4,4''-Dimethyl-o-quaterphenyls (4) mit N-Bromsuccinimid erhaltenen Bis(brommethyl)-Verbindung (5) und dem Dithiol (6) gelang es uns erstmals, Vertreter des neuen Strukturtyps (7) zu synthetisieren.

Da (7a) durch Umsetzung von (5) mit Na_2S unter Verdünnungsbedingungen nicht isoliert werden konnte (man erhält geringe Mengen des dimeren Produkts^[6]), wurden zur Verklammerung längere Brücken gewählt: (7b) bis (7i), siehe Tabelle 1. Doppelte Schwefelextrusion aus (7l) und (7n) nach der Sulfonpyrolyse-Methode^[7] führt unter Ringverengung zu den gewünschten Kohlenwasserstoffen (7p) bzw. (7q) mit engerer Klammer.

Die Pyrolyse des ethano-verbrückten Disulfons (7k) verläuft zwar gleichfalls glatt, jedoch nicht nach dem bisher bekannten Muster, nach dem ein Cyclo (7) mit $(\text{CH}_2)_4$ -Brücke zu erwarten war: Anders als beim analog verbrückten ortho-

Terphenylsystem^[7] wird die Ethanobrücke von (7k) zusammen mit dem SO_2 abgespalten, so daß (7o) mit einer um vier Brückenglieder verkürzten Klammer resultiert.

Die konformative Stabilität der Helixstruktur (7) hängt von der Länge der Brücke B ab. Das ^1H -NMR-Spektrum des o-Quaterphenylophans (7o) mit der kürzesten Brücke liefert