

Absolute Konfiguration des Cancerostaticums S(-)-Cyclophosphamid

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

Cyclophosphamid (Cytoxan, 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 aufzuklären 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, $\alpha=110.0(2)$, $\beta=110.0(2)$, $\gamma=108.9(2)$ °; $Z=3$. 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.

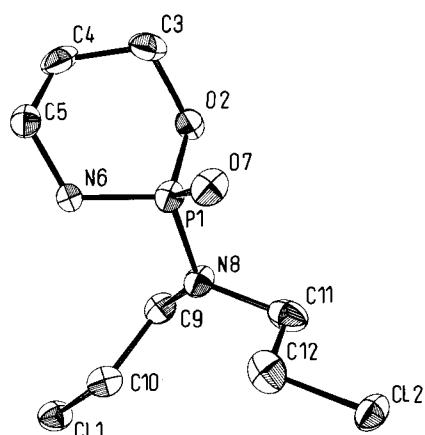


Abb. 1. Molekülstruktur des S(-)-Cyclophosphamids. Die thermischen Ellipsoide entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 20% [7].

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 (sp²). 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.

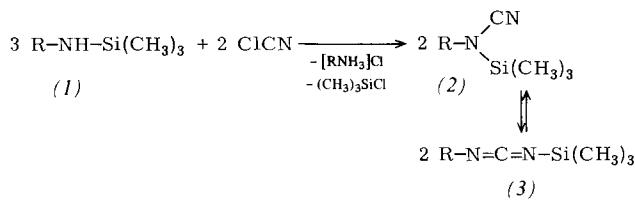
Eingegangen am 1. März 1977 [Z 688]

- [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. Kinäs, 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. Kinäs, 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].



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 Cyanohydrin (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

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