

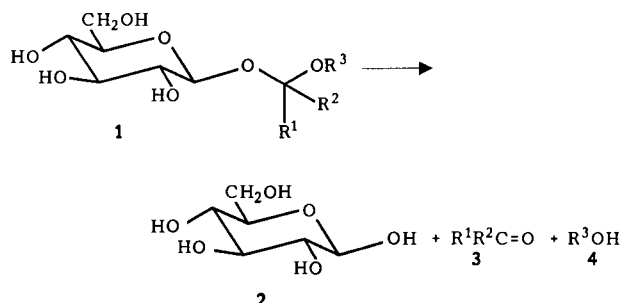
- [1] Übersichten: a) B. Capon, B.-Z. Guo, F. C. Kowk, A. K. Siddhanta, C. Zucco, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 135; b) Z. Rappoport, S. E. Biali, *ibid.* 21 (1988) 442; c) A. J. Kresge, *ibid.* 23 (1990) 43.
- [2] a) P. O'Neill, A. F. Hegarty, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 744; b) T. Shibata, K. Koseki, T. Yamaoka, M. Yoshizawa, H. Uchiki, T. Kobayashi, *J. Phys. Chem.* 92 (1988) 6269.
- [3] Für eine kurze Zusammenfassung der Arbeiten von Fuson siehe H. Hart, *Chem. Rev.* 79 (1979) 515.
- [4] Siehe beispielsweise M. V. Encinas, E. A. Lissi, A. Zanocco, L. C. Stewart, J. C. Scaiano, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 386.
- [5] H. J. Kuhn, H. Görner, *J. Phys. Chem.* 92 (1988) 6208.
- [6] A. D. Allen, A. J. Kresge, N. P. Schepp, T. T. Tidwell, *Can. J. Chem.* 65 (1987) 1719.
- [7] P. Haspra, A. Sutter, J. Wirz, *Angew. Chem.* 91 (1979) 652; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 617.
- [8] Dieser  $pK_s$ -Wert bezieht sich wahrscheinlich auf die Deprotonierung der Hydroxygruppe *trans* zur Phenylgruppe [Gl. (d)] und nicht auf die *cis* zu ihr. Dies leiten wir aus der Beobachtung ab, daß das *trans*-Enol von Phenylacetaldehyd eine stärkere Säure ist als das *cis*-Isomer [9]. Eine Deprotonierung der zur Phenylgruppe geminalen Hydroxygruppe kann ausgeschlossen werden, da dies zu **8** führen müßte, das jedoch nicht nachgewiesen werden konnte.
- [9] Y. Chiang, A. J. Kresge, P. A. Walsh, Y. Yin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 869.
- [10] Dies ist ein Konzentrationsquotient für  $I = 0.10$  M.
- [11] L. P. Hammett: *Physical Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York 1940, S. 273–277; F. A. Long, M. A. Paul, *Chem. Rev.* 57 (1957) 935.
- [12]  $I = 0.10$  M.
- [13] Vergleiche aber die Arbeit von Urwyler und Wirz [14], in der ähnliche Daten für das Enol einer etwas ungewöhnlicheren Carbonsäure bestimmt wurden.
- [14] B. Urwyler, J. Wirz, *Angew. Chem.* 102 (1990) 807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990), Nr. 7.

## Entwicklung maßgeschneiderter, säurekatalytisch aktivierbarer Cytostatika für eine selektive Tumorthherapie\*\*

Von Lutz F. Tietze\*, Matthias Beller, Roland Fischer, Michael Lögers, Eckhard Jähde, Karl-Heinz Gläsenkamp und Manfred F. Rajewsky

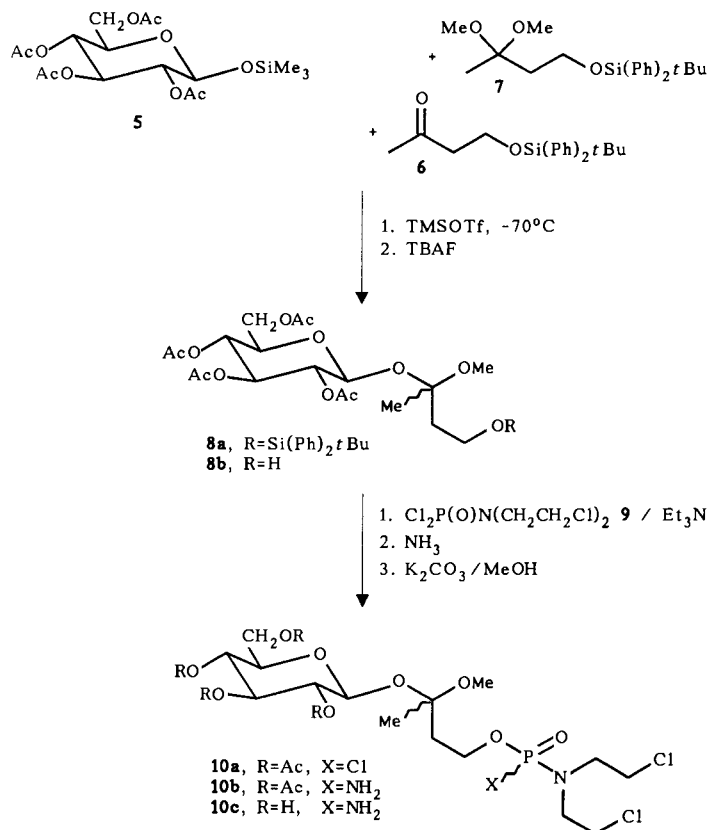
Die Chemotherapie maligner Tumoren ist aufgrund der geringen therapeutischen Breite der heute zur Verfügung stehenden Cytostatika und der dadurch bedingten Nebenwirkungen außerordentlich problematisch<sup>[1]</sup>. Es ist das Ziel unserer Arbeiten<sup>[2]</sup>, phänotypische Unterschiede zwischen malignen und normalen Zellen für die Entwicklung tumorspezifischer Cytostatika auszunutzen. So konnte unabhängig von mehreren Arbeitsgruppen gezeigt werden, daß durch Erhöhung des Blutzuckerspiegels eines tumortragenden Wirts die Glycolysegeschwindigkeit in den malignen Zellen im Gegensatz zu der der Normalzellpopulation gesteigert wird<sup>[3]</sup>. Die hierdurch vermehrt gebildete Milchsäure führt im Tumorgewebe zu einer durchschnittlichen Erniedrigung des pH-Wertes auf 6.2, während der pH-Wert des Normalgewebes nahezu konstant bleibt (pH 7.2). Dieser pH-Wert-Unterschied wird von uns zur selektiven Freisetzung eines Cytostatikums im Tumor aus einem untoxischen Vorläufer durch säurekatalysierte Hydrolyse genutzt. Ein wesentliches Pro-

blem liegt hierbei in der Entwicklung von funktionellen Gruppen, die zum einen eine Detoxifizierung der cytociden Komponente gewährleisten und zum anderen ausreichend säurelabil sind, so daß bei pH 6.2 die aktive Spezies genügend schnell freigesetzt wird. Wir haben hierzu die Gruppe der Acetalglycoside<sup>[4]</sup> der allgemeinen Formel **1** entwickelt, die unter Bildung eines Zuckers **2**, eines cytotoxischen Aldehyds oder Ketons **3** sowie eines Alkohols **4** gespalten werden.



Die bisher von uns hergestellten Verbindungen zeigen in vitro eine erhöhte Selektivität, jedoch ist die Hydrolysegeschwindigkeit zu gering<sup>[5]</sup>. In dieser Arbeit beschreiben wir die Synthese des Glucosids **10c**, das die geforderten Bedingungen sehr gut erfüllt.

Umsetzung von Trimethylsilyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid **5** mit drei Äquivalenten 4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)butan-2-on **6** und einem Äquivalent des entsprechenden Acetals **7** in Gegenwart katalytischer Mengen Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester (TMSOTf) in Dichlormethan bei  $-70^\circ\text{C}$  ergibt mit 39% Ausbeute ausschließlich das Acetal- $\beta$ -glucosid **8a** ( $\beta:\alpha > 99:1$ ). Aufgrund des nur minimalen Unterschieds zwischen den Substituenten an der Carbonylgruppe erhält man jedoch nahezu ein 1:1-



[\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. M. Beller, Dr. R. Fischer, Dipl.-Chem. M. Lögers  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

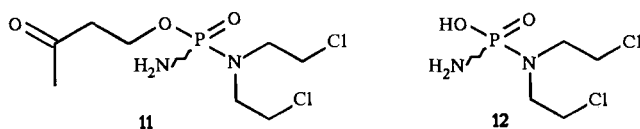
Prof. Dr. M. F. Rajewsky, Dr. E. Jähde, Dr. K.-H. Gläsenkamp  
Institut für Zellbiologie (Tumorforschung) der Universität  
Hufelandstraße 55, D-4300 Essen

[\*\*] Glycosidation, 16. Mitteilung, Anticancer Agents, 12. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Bundesminister für Forschung und Technologie (Förderkennzeichen 03189-52A9) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – Glycosidation, 15. Mitteilung, und Anticancer Agents, 11. Mitteilung: L. F. Tietze, M. Beller, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 587.

Gemisch der C-2'-Epimere. Die im Vergleich zur Bildung der Acetalglucoside aus Aldehyden niedrigere Ausbeute ist auf die geringere Reaktivität der Ketone zurückzuführen<sup>[4]</sup>; als Nebenprodukte entstehen bei der Reaktion Trehalosen. Abspaltung der Silylgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) führt mit 94% Ausbeute zum Epimerengemisch der Alkohole **8b**, die durch Umsetzung mit [Bis(2-chlorethyl)-amidolphosphorsäuredichlorid **9**<sup>[6]</sup> in Gegenwart von Triethylamin (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 36 h, 20°C) und nachfolgende Reaktion mit NH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.5 h, 20°C) mit 74% Ausbeute via **10a** das Diamidophosphat **10b** ergeben. Die Abspaltung der Acetylgruppen zu **10c** gelingt durch Solvolyse mit Kaliumcarbonat in Methanol. **10c**<sup>[7]</sup> wird als Gemisch von vier Stereoisomeren erhalten, da das Phosphoratom ein stereogenes Zentrum ist und die Phosphorylierung mit **9** erwartungsgemäß nicht stereoselektiv erfolgt. Es sei darauf hingewiesen, daß alle beschriebenen Verbindungen sehr säurelabil sind, so daß z. B. Chromatographie nur in Gegenwart von Triethylamin möglich ist.

Die Stereochemie von **10c** am anomeren Zentrum ergibt sich aus dem Dublett für 1-H bei  $\delta = 4.53$  mit  $J = 8$  Hz im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum<sup>[8]</sup>. Die Konfiguration an C-2' läßt sich aus den <sup>13</sup>C-NMR-Signalen für C-1' und C-3' bestimmen. Wir nehmen an, daß in Analogie zu der von uns in den NMR-Daten<sup>[4]</sup> der Acetalglycoside von Aldehyden gefundenen Gesetzmäßigkeit im Spektrum des (2'R)-Epimers die Signale für C-1' bei tieferem und für C-3' bei höherem Feld als beim (2'S)-Isomer erscheinen.

Die Kinetik der säurekatalysierten Hydrolyse<sup>[9]</sup> von **10c** wurde NMR-spektroskopisch gemessen. Als Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung der Deuterolyse bei pD = 6.10 in Phosphatpuffer (0.10 M,  $I = 0.5$  M) bei 35°C erhielt man  $k = 2.45 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ . Daraus ergibt sich für **10c** unter Annahme eines  $k_{\text{De}}/k_{\text{He}}$ -Wertes von 1.5<sup>[10]</sup> eine Halbwertszeit der Hydrolyse bei pH = 6.2 und 35°C von 15 h; dies entspricht in etwa dem angestrebten Wert. Bei der Spaltung von **10c** entsteht neben Glucose und Methanol das Diamidophosphat (Ketophosphamid) **11**<sup>[11]</sup>, das in der Zelle entweder durch Eliminierung oder Hydrolyse in den cytotoxischen Phosphamid-Lost **12** übergeht. Diese Verbindung ist auch der aktive Metabolit des klinisch verwendeten Cytostatikums Cyclophosphamid<sup>[12]</sup>.



Die cytocide Wirkung von **10c** in Abhängigkeit vom pH-Wert wurde in vitro durch Einwirkung (24 h) auf Mammarcarcinomzellen (M1R) der Marshall-Ratte gemessen. Bei physiologischem extrazellulärem pH-Wert (pH<sub>e</sub> = 7.4) und einer Konzentration von 10 µg mL<sup>-1</sup> wurde nahezu keine Toxizität festgestellt, während sich bei pH<sub>e</sub> = 6.2 unter sonst gleichen Bedingungen die Überlebensrate der Krebszellen um den Faktor 5 × 10<sup>4</sup> verringerte. Zur Zeit wird unter Verwendung transplanter Tumoren untersucht, ob diese erstaunlich hohe Selektivität auch in vivo gefunden wird.

Eingegangen am 20. Februar 1990 [Z 3808]

CAS-Registry-Nummern:

**5**, 19126-95-5; **6**, 97250-25-4; **7**, 127619-80-1; **8a** (Isomer 1), 127619-78-7; **8a** (Isomer 2), 127619-83-4; **8b** (Isomer 1), 127619-79-8; **8b** (Isomer 2), 127619-84-5; **9**, 127-88-8; **10a** (Isomer 1), 127619-81-2; **10a** (Isomer 2), 127708-55-8; **10a** (Isomer 3), 127707-74-8; **10a** (Isomer 4), 127619-85-6; **10b** (Isomer 1), 127645-49-2; **10b** (Isomer 2), 127708-56-9; **10b** (Isomer 3), 127708-57-0; **10b** (Isomer 4), 127708-58-1; **10c** (Isomer 1), 127619-82-3; **10c** (Isomer 2), 127707-75-

9; **10c** (Isomer 3), 127707-76-0; **10c** (Isomer 4), 127707-77-1; **11**, 100993-83-7; **12**, 10159-53-2.

- [1] W. E. G. Müller: *Chemotherapie von Tumoren, Biochemische Grundlagen*, Verlag Chemie, Weinheim 1975; D. Schmähli (Hrsg.): *Maligne Tumoren*, Editio Cantor, Aulendorf 1981; W. Forth, D. Henschler, W. Rummel: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 5. Aufl., BI Wissenschaftsverlag, Mannheim 1987; E. Frei III, *Cancer Res.* 47 (1987) 3907.
- [2] L. F. Tietze in E. Borowski, D. Shugar (Hrsg.): *Molecular Aspects of Chemotherapy*, Pergamon Press, Oxford 1990; L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 36 (1988) 728.
- [3] E. Jähde, M. F. Rajewsky, *Cancer Res.* 42 (1982) 1505; O. Warburg: *Über den Stoffwechsel der Tumoren*, Springer, Berlin 1926; A. C. Aisenberg: *The Glycolysis and Respiration of Tumors*, Academic Press, New York 1961; F. Schneider, *Naturwissenschaften* 68 (1981) 20; I. F. Tannock, D. Rotin, *Cancer Res.* 49 (1989) 4373; S. Osinsky, L. Bubnovskaja, T. Sergienko, *Anticancer Res.* 7 (1987) 199; M. von Ardenne, P. G. Reitnauer, *Acta Biol. Med. Ger.* 25 (1970) 483; J. A. Dickson, S. K. Calderwood, *JNCI, J. Natl. Cancer Inst.* 63 (1979) 1371.
- [4] [a] L. F. Tietze, R. Fischer, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1002; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 969; [b] L. F. Tietze, R. Fischer, H.-J. Guder, *Synthesis* 1982, 946; [c] L. F. Tietze, R. Fischer, H.-J. Guder, M. Neumann, *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 847.
- [5] L. F. Tietze, M. Neumann, R. Fischer, T. Möllers, K.-H. Glüsenkamp, M. F. Rajewsky, E. Jähde, *Cancer Res.* 49 (1989) 4179.
- [6] O. M. Friedman, A. M. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 655.
- [7] **10c**:  $R_f = 0.30$  (Dichlormethan/Petrolether/Ethanol 3:1:1). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton/D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.30, 1.32$  (2s, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.95–2.08 (m, 2H; 3'-H<sub>2</sub>), 3.06–3.44 (m, 10H; 2CH<sub>2</sub>N, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3H; CH<sub>3</sub>O), 3.56 (t,  $J = 7$  Hz, 4H; 2 CH<sub>2</sub>Cl), 3.83–4.04 (m, 2H; CH<sub>2</sub>OP), 4.55 (d,  $J = 8$  Hz, 1H; 1-H). <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]Aceton/D<sub>2</sub>O):  $\delta = 21.78, 21.82$  (CH<sub>3</sub>, [2'S]), 23.47, 23.52 (CH<sub>3</sub>, [2'R]), 37.40 (d,  $^3J_{\text{POCC}} = 7.1$  Hz; C-3', [2'R]), 39.27 (d,  $^3J_{\text{POCC}} = 7.9$  Hz; C-3', [2'S]), 42.41 (2 CH<sub>2</sub>Cl), 48.20, 48.24 (2d,  $^2J_{\text{PNC}} = 4.2, 4.7$  Hz; 2 CH<sub>2</sub>N), 49.51 (CH<sub>3</sub>O), 60.99, 61.06 (C-6), 62.15, 62.25, 62.48, 62.58, 62.99, 63.10 (CH<sub>2</sub>OP), 69.91, 70.06, 73.46, 76.15 (C-2, C-3, C-4, C-5), 95.30 (C-1, [2'S]), 95.41 (C-1, [2'R]), 103.3 (C-2', R), 103.5 (C-2', S). Alle neuen Verbindungen wurden spektroskopisch identifiziert, außerdem wurden korrekte Verbrennungsanalysen erhalten.
- [8] In den NMR-Spektren wird mit C-1 das anomere Zentrum der Pyranose und mit C-1' das Kohlenstoffatom der Methylgruppe des exocyclischen Acetals bezeichnet.
- [9] E. H. Cordes, H. G. Bull, *Chem. Rev.* 74 (1974) 582; M. M. Kreevoy, R. W. Taft, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 5590.
- [10] Der kinetische Lösungsmittel-Isotopeneffekt  $k_{\text{De}}/k_{\text{He}}$  wurde UV-spektroskopisch an 1-Methoxy-1-methylethyl- $\beta$ -glucopyranosid bestimmt: L. F. Tietze, M. Lögers, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] M. Thomson, M. Colvin, *Cancer Res.* 34 (1974) 981; P. J. Cox, P. B. Farmer, M. Jarman, *Biochem. Pharmacol.* 24 (1975) 599; J. A. Montgomery, R. F. Struck, *Cancer Treat. Rep.* 60 (1976) 381.
- [12] N. E. Sladek, *Pharmacol. Ther.* 37 (1988) 301.

## Heptasila[7]paracyclophan

Von Wataru Ando,\* Takeshi Tsumuraya und Yoshio Kabe

In den letzten Jahren galt den [n]Paracyclophanen mit einer kurzen Brücke aufgrund der ungewöhnlichen Eigenschaften, die aus der Krümmung des Benzolrings resultieren, beachtliches Interesse<sup>[1–4]</sup>. Als bisher kleinstes isolierbares [n]Paracyclophan wurde 1974 das [6]-Isomer von Jones et al. hergestellt<sup>[2]</sup>. Später gelang Bickelhaupt et al. die spektroskopische Charakterisierung von [5]Paracyclophan, das bei niedriger Temperatur in Lösung stabil, jedoch nicht isolierbar ist<sup>[3]</sup>, und vor kurzem wurde ein [4]Paracyclophan-system als reaktives Zwischenprodukt vorgeschlagen<sup>[4]</sup>. Anders als [n]Paracyclophane mit Alkandiylbrücken, die recht gut untersucht wurden, sind [n]Paracyclophane mit Heterobrücken bisher unbekannt. Wir berichten hier über die Synthese der ersten Verbindung dieses Typs, Heptasila[7]paracyclophan **1**, und über deren Struktur im Kristall.

Die reduktive Kupplung von 1-Chlor-6-[4-(chlordimethylsilyl)phenyl]-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-dodecamethylhexasi-

[\*] Prof. Dr. W. Ando, Dr. T. Tsumuraya, Dr. Y. Kabe  
Department of Chemistry, The University of Tsukuba  
Tsukuba, Ibaraki 305 (Japan)