

Helmut Dorn, Giovanni Bacigalupo und Horst Wand

Potentielle Cytostatica, 7¹⁾

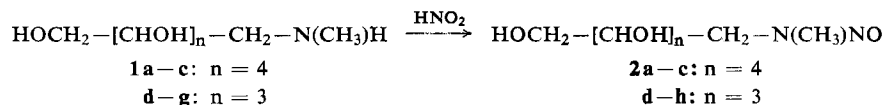
N-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Adlershof, und dem Institut für Krebsforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Buch

(Eingegangen am 12. Oktober 1965)

1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole werden nitrosiert und Beziehungen zwischen der Konfiguration der gebildeten Nitrosamine und der Richtung ihrer optischen Drehung diskutiert.

Der Entdeckung²⁾, daß Dimethyl-nitrosamin Leberkrebs erzeugen kann, folgten zahlreiche Untersuchungen über Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus cancerogener Nitrosamine. Bisher wurden auffällige Zusammenhänge zwischen der chemischen Struktur der Nitrosamine und der Tumorkonlokalisierung festgestellt³⁾, die auch für eine gezielte Synthese potentieller Cytostatica von großem Interesse sind. Wirksam sind nicht die Nitrosamine selbst, sondern sehr wahrscheinlich die über eine primäre enzymatische Hydroxylierung am α -C-Atom aus ihnen entstehenden Diazo-alkane⁴⁾. Da einerseits die starke Abhängigkeit der biologischen, insbesondere der cytostatischen Wirksamkeit verschiedener Zuckeralkoholderivate von deren Konfiguration festgestellt wurde⁵⁾ und wir andererseits die Konfiguration von 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen (1) festlegen konnten¹⁾, schien es uns von Interesse, *N*-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole (**2a–g**) zu synthetisieren und in bezug auf organspezifische Cancerogenese⁶⁾ zu untersuchen.



N-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-D-glucit (**2a**), -D-mannit (**2b**), -D-galaktit (**2c**), -D-ribit (**2d**), -D-arabit (**2e**), -L-arabit (**2f**) und -D-xylit (**2g**) wurden durch Nitrosieren

¹⁾ 6. Mitteil.: H. Dorn, H. Welfle und R. Liebig, Chem. Ber. **99**, 812 (1966).

²⁾ P. N. Magee und J. M. Barnes, Brit. J. Cancer **10**, 114 (1956).

³⁾ H. Druckrey, R. Preussmann und D. Schmähl, Unio int. Cancrum, Acta [Louvain] **19**, 510 (1963); H. Druckrey, S. Ivankovic, H. D. Mennel und R. Preussmann, Z. Krebsforsch. **66**, 138 (1964).

⁴⁾ R. Preussmann, Arzneimittel-Forsch. **14**, 769 (1964).

⁵⁾ L. Vargha, L. Toldy, Ö. Fehér, T. Horváth, E. Kasztreiner, J. Kuszmán und S. Lendvai, Acta physiol. Acad. Sci. hung. **19**, 305 (1961).

⁶⁾ Testergebnisse werden an anderer Stelle publiziert.

der entsprechenden Amine (**1a–g**) mit Natriumnitrit in wäßr. Essigsäure und Abtrennen der Natriumionen mit einem sauren Austauschharz als kristalline, leicht wasserlösliche Substanzen in Ausbeuten um 90% gewonnen. Die Drehungsrichtung der Nitrosamine **2a–g** ist von der Konfiguration am C-Atom 2 abhängig: Analog den von *Weygand*⁷⁾ beschriebenen Zuckeralkoholderivaten und den Aminen **1** drehen die Nitrosamine, deren OH-Gruppe am C-Atom 2 in der E. Fischer-Projektion rechts steht, links und umgekehrt (vgl. Tab. 1).

Tab. 1. Spezifische Drehung von 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen (**1a–g**) und N-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen (**2a–g**) in Wasser in Abhängigkeit von der Konfiguration am C-Atom 2

OH an C-2	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	links	links	links
Verbindung	1a	1c	1d	1f	1g^{a)}	1b	1e	
$[\alpha]_D^{20}$ (H ₂ O)	−16.2°	−8.2°	−11.2°	−10.4°	−7.7°	+5.6°	+10.1°	
Verbindung	2a	2c	2d	2f	2g	2b	2e	2h
$[\alpha]_D^{20}$ (H ₂ O) ^{b)}	−17.4°	−23.5°	−21.5°	−21.8°	−21.5°	+10.4°	+21.6°	+3.7° ^{c)}
(c =)	(6.02)	(6.22)	(6.32)	(6.14)	(6.30)	(6.06)	(6.28)	

a) Die wäßr. Lösung von 1-Methylamino-1-desoxy-D-xylit (**1g**)¹⁾ wurde über eine Wofatit KPS(H-Form)-Säule filtriert, mit Wasser gewaschen, **1g** mit 10-proz. Ammoniak eluiert und nach Abziehen von Wasser und Ammoniak i. Vak. 10 Stdn. bei 0.01–0.005 Torr flüchtige Reste entfernt; 0.146 g des zähen, für die Bestimmung des Drehwerts verwendeten Sirups verbrauchten 8.42 ccm 0.1 *n* HCl (Methylrot); Ber. für **1g** (165.2): 8.85 ccm, Ber. für **1g**·0.5 H₂O (174.2): 8.39 ccm; *c* = 7.31.

b) ±0.1°.

c) $[\alpha]_D^{25}$ nach l. c.⁸⁾.

*Barker*⁸⁾ erhielt, wie im Verlauf unserer Arbeiten bekannt wurde, durch Hydrieren von D-Ribose, D-Arabinose bzw. D-Xylose und Nitromethan in wäßr. Essigsäure mit Platin und anschließende Nitrosierung der sirupösen Methylglykamine Produkte, deren Eigenschaften mit denen von **2d**, **2e** und **2g** übereinstimmen. Daraus folgt, daß die zunächst nur vermuteten⁸⁾ Konfigurationen richtig sind. Weiter ist auf Grund der *Weygandschen* Regeln für die Drehungsrichtung⁷⁾ sehr wahrscheinlich, daß der von *Barker*⁸⁾ durch Hydrieren von D-Lyxose und Nitromethan und anschließende Nitrosierung gewonnenen Verbindung vom Schmp. 102 bis 103° (**2h**) die D-Lyxit-Konfiguration zukommt (vgl. Tab. 1).

Herrn Prof. Dr. A. Rieche, Direktor des Instituts für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, und Herrn Prof. Dr. H. Gummel, Direktor des Instituts für Krebsforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften, danken wir für ihr förderndes Interesse.

⁷⁾ F. *Weygand*, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1278 (1940).

⁸⁾ R. *Barker*, J. org. Chemistry **29**, 2013 (1964).

Beschreibung der Versuche

N-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole (2a—g): 0.06 Mol **1a—g**, 200 ccm 20-proz. Essigsäure und 8.3 g (0.12 Mol) *Natriumnitrit* werden 3 1/2 Std. bei 20° gerührt, dann wird im Rotationsverdampfer bei 50° Badtemperatur i. Vak. eingengt, der Rückstand wiederholt mit Methanol angerieben, i. Vak. zur Trockne gebracht, in 30—50 ccm Wasser (für **2c** 70 ccm) gelöst und in 40—45 Min. über eine Säule mit 120 ccm salzsäureaktiviertem Wofatit KPS filtriert. Nach dem Einengen des mit 100—120 ccm Waschwasser vereinigten Filtrats i. Vak. (Rotationsverdampfer, 40°) und Verjagen der anhaftenden Essigsäure mit Methanol sowie Äther erhält man **2a—g** als farbloses kristallines Produkt. **2a, 2b, 2c** und **2f** haben nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (10:1), **2e** und **2g** bzw. **2d** nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (60:1) bzw. Äthylacetat/Methanol (5:1) die in Tab. 2 angegebenen Schmp.

Tab. 2. *N-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole 2a—g*

	Schmp. a)	Ausb. % b)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	
2a	147—148° Tafeln	87.1	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ (224.2)	Ber.	37.50	7.19	12.50
				Gef.	37.67	7.35	12.59
2b	141—142° Nadeln	86.5	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ (224.2)	Ber.	37.50	7.19	12.50
				Gef.	37.52	7.11	12.54
2c	167—168° Blättchen	88.7	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ (224.2)	Ber.	37.50	7.19	12.50
				Gef.	37.35	7.22	12.63
2d	85—86° Tafeln	83.3	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ (194.2)	Ber.	37.11	7.27	
				Gef.	37.45	7.04	
2e	145—146° Nadeln	99.0	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ (194.2)	Ber.	37.11	7.27	
				Gef.	37.04	7.15	
2f	145—146° Nadeln	96.6	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ (194.2)	Ber.	37.11	7.27	
				Gef.	37.19	7.28	
2g	122—123.5° Stäbchen	89.0	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ (194.2)	Ber.	37.11	7.27	
				Gef.	37.28	7.10	

a) Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt und **2a—g** 30—40° unterhalb des Schmp. aufgebracht.

b) Primärausb., bei der Umkristallisation 15% Verlust.

[479/65]