

289. Modifizierte Streptozotocine

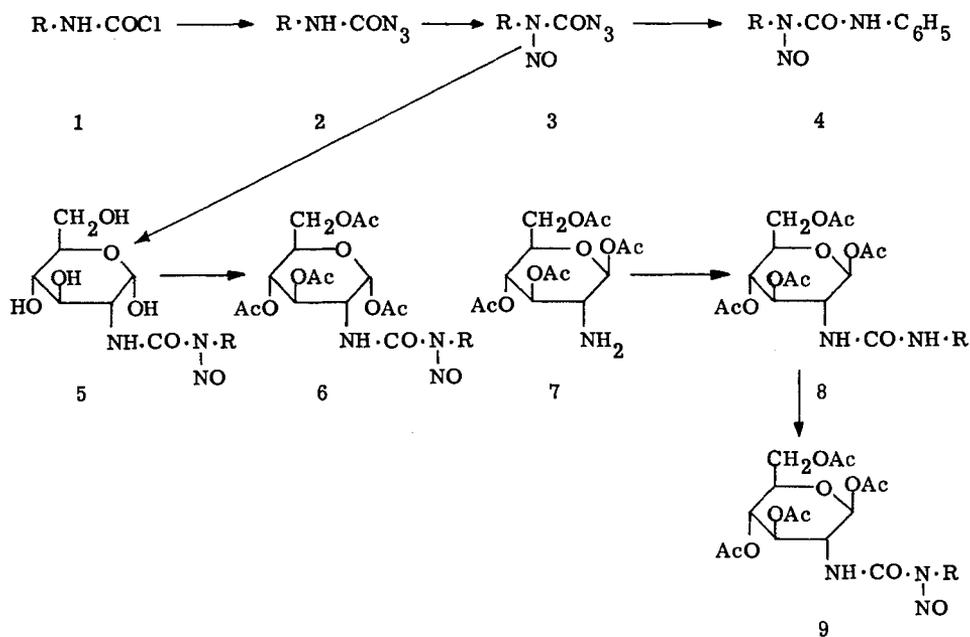
von Arthur Meier, Fred Stoos, Dante Martin, Gürol Büyük
und Emil Hardegger

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(25. X. 74)

Zusammenfassung. Gemäss Formelschema werden die Synthesen modifizierter Streptozotocine der Struktur **5** aus N-Nitroso-carbamoylaziden **3** und D-Glucosamin, ihre α -1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-Derivate **6** und die vergleichsweise aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucosamin **7** hergestellten zu **6** anomeren β -Tetraacetyl-Derivate **9**, beschrieben.

Streptozotocin (**5**, R = CH₃), aus Kulturen von *Streptomyces achromogenes* var. *streptozoticus* isoliert [1], zeigt *in vivo* breite antibiotische [2], anti-Tumor [3] und sehr spezifische einzigartige diabetogene [4] Wirksamkeit. Da Streptozotocin synthetisch leicht zugänglich ist [5] [6], war es von Interesse und naheliegend, Präparate analoger Struktur herzustellen und biologisch zu prüfen. In diesen Präparaten wurden der Zuckerteil [7] [8] des Streptozotocins variiert oder, wie in dieser Arbeit beschrieben, anstelle der Methylgruppe andere Substituenten (Äthyl, Propyl, Butyl, Benzyl) in den Nitrosoharnstoffteil eingesetzt.



Allgemein gilt R = C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂ · C₆H₅; für **8** R = α -Naphthyl anstelle von Benzyl; für **9** fehlt R = CH₂C₆H₅.

Die Herstellung der oben erwähnten Streptozotocin-Varianten (**5**) erfolgte ausschliesslich analog der von uns ausgearbeiteten präparativen Streptozotocin-Synthese [6] und ist durch die Umsetzung von D-Glucosamin mit N-Nitrosocarbamoylaziden (**3**) charakterisiert. Die Nitrosoazide (**3**) wurden, wie am Beispiel des N-Nitroso-methyl-carbamoylazids gezeigt [6], durch Nitrosierung der vier Carbamoylazide **2** erhalten, von denen drei bekannt, aber auf anderem Wege hergestellt worden waren (vgl. exper. Teil). Wie sich aus der Umsetzung mit Anilin zu den N-Nitrosophenylharnstoffen **4** ergab, zeigten die verschiedenen Nitrosoazide **3** keine nennenswerten Unterschiede in ihrer Reaktionsfähigkeit. Dies bestätigte sich auch in den Umsetzungen mit D-Glucosamin, welche zu den abgewandelten Streptozotocinen **5** führte. Für synthetisches Streptozotocin ($[\alpha]_D = +70^\circ$) wurde anhand des NMR.-Spektrums gezeigt [6], dass es zu mindestens 5/6 in der α - und zu 1/6 in der β -Form vorlag. Vergleichsweise zeigten die optischen Drehungen der modifizierten Streptozotocine **5** mit Werten von $+70^\circ$, $+65^\circ$, $+61^\circ$ für das Äthyl-, Propyl-, Butyl-Derivat, dass auch diese Präparate weit überwiegend als α -Form zu betrachten sind. Für das Benzyl-Derivat **5** mit $[\alpha]_D = +37^\circ$ ergab sich aus dem NMR.-Spektrum für das H am C(1) (5.95 $d/3$ und 5.59 $d/8$) ein Verhältnis von 4/5 α - und 1/5 β -Form.

In den aus **5** gewonnenen 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-Derivaten **6** lagen anhand der NMR.-Spektren die reinen α -Formen vor, mit spezifischen Drehungen von $+115^\circ$, $+100^\circ$, $+92^\circ$, $+83^\circ$ für das Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Benzyl-Derivat. Die vergleichsweise aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucosamin (**7**) über die Harnstoffderivate **8** hergestellten Acetyl-Derivate der β -Form **9** zeigten erwartungsgemäss nach dem negativen verschobene, überraschenderweise kaum sich voneinander unterscheidende optische Drehungen von $+47,3 \pm 1,2^\circ$.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt Nr. 2.769.72) und der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co AG* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Carbamoylchloride 1¹. In die Lösung von 0,3 mol Isocyanat in 100 ml CCl_4 wurde unter Rühren bei $0-20^\circ$ und nach Abklingen der Reaktion noch 1–2 Std. bei -20° HCl-Gas eingeleitet. Der Ansatz wurde bei 20° im Rotationsverdampfer (RV.) eingedampft und der Rückstand $1/2$ Std. im Hochvakuum getrocknet. Äthyl-, Propyl-, Butyl-carbamoylchlorid waren farblose Öle, Benzyl-carbamoylchlorid kristallisiert beim Eindampfen seiner Lösung in CCl_4 in Plättchen, die mit wenig kaltem Hexan gewaschen wurden. Ausbeuten 77–94%.

Carbamoylazide 2². 0,2 mol Carbamoylchlorid **1** in 200 ml Aceton und 17,3 g aktiviertes $[\text{12}] \text{NaN}_3$ wurden 3 Std. bei 4° gerührt, filtriert und der Rückstand mit viel Äther gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit Eiswasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingedampft und mit Ausnahme von Benzylcarbamoylazid im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert; Destillat farblos; Ausbeuten 82–90%. Die Azide konnten weder durch Schlag noch durch schnelles Erhitzen zur Explosion gebracht werden, im Gegensatz zu den hochexplosiven Nitrosoaziden **3**. Äthylcarbamoylazid, Sdp. $90-100^\circ/1$ Torr, aus Äther/Hexan Smp. $17-17,5^\circ$.

$\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ (114) Ber. C 31,59 H 5,30 N 49,10% Gef. C 31,54 H 5,39 N 49,06%

Propylcarbamoylazid, Sdp. $55-60^\circ/1$ Torr, Smp. $-1-0^\circ$.

$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ (128) Ber. C 37,49 H 6,29 N 43,73% Gef. C 37,25 H 6,37 N 43,80%

- 1) Äthylcarbamoylchlorid vgl. [9]; Butylcarbamoylchlorid aus Butylamin und Phosgen, vgl. [10]; Benzylcarbamoylchlorid aus Benzylamin und Chlorameisensäureester, vgl. [11].
- 2) Äthyl- und Propyl-carbamoylazid aus Äthyl- bzw. Propylisocyanat mit HN_3 vgl. [13]; Benzylcarbamoylazid aus δ -Benzylsemicarbazid mit HNO_2 vgl. [14].

Butylcarbamoylazid, Sdp. 45–55°/1 Torr, aus Äther/Hexan, Smp. 17–17,5°.

$C_8H_{10}N_4O$ (142) Ber. C 42,24 H 7,09 N 39,41% Gef. C 42,29 H 7,11 N 39,53%

Benzylcarbamoylazid, aus Äther/Hexan Smp. 81,5–82°; Rf. 0,55 in Äther/Hexan 1:1, sichtbarer Fleck erscheint mit $KMnO_4/H_2SO_4$ [15].

N-Nitrosocarbamoylazide 3. 30 mmol Carbamoylazid **2** in 72 ml Pyridin wurden unter Rühren bei 0–5° mit 10 ml 4,75N NOCl in Acetanhydrid versetzt, noch 10 Min. bei 0–3° gerührt, auf Eis gegossen und in Äther aufgenommen. Der Äther wurde unter Zusatz von Eis mit 2N HCl, 1N K_2CO_3 und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Rf.-Werte (in Äther/Hexan 1:6): Äthylderivat 0,55, Propylderivat 0,50, Butylderivat 0,5. Benzylderivat 0,7 (in Äther/Hexan 1:1). Die Lösungen wurden unter Annahme [6] einer 66proz. Ausbeute an Nitrosoazid weiterverarbeitet.

N-Nitroso-phenylharnstoffe 4. Die ätherische Lösung, entsprechend 20 mmol N-Nitrosocarbamoylazid **3** wurde mit 5,58 g Anilin versetzt, bei 20° vom Äther befreit und 2–24 Std. gerührt. Die z. T. kristallinen Ansätze wurden in Äther aufgenommen, unter Zugabe von Eis mit 2N HCl, Wasser, 0,1N $KHCO_3$ und ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet.

1-Äthyl-1-nitroso-3-phenyl-harnstoff, aus Äthanol/Wasser 1,8 g (46%) gelbliche Nadeln, Smp. 58–58,5°³⁾.

$C_9H_{11}N_3O_2$ (193) Ber. C 55,95 H 5,74 N 21,75% Gef. C 55,88 H 5,89 N 21,68%

1-Propyl-1-nitroso-3-phenyl-harnstoff, gelb, aus Äthanol/Wasser Smp. 76–76,5° (Zers.), Ausbeute 3,3 g (80%), Rf. 0,3 (in Äther/Hexan 1:6).

$C_{10}H_{13}N_3O_2$ (207) Ber. C 57,96 H 6,32 N 20,28% Gef. C 58,10 H 6,33 N 20,25%

1-Butyl-1-nitroso-3-phenyl-harnstoff, gelb, aus Äthanol/Wasser und Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:6, Smp. 70–71° (Zers.); Rf. 0,35 (in Äther/Hexan 1:6); Ausbeute 2,5 g (56%).

$C_{11}H_{15}N_3O_2$ (221) Ber. C 59,70 H 6,83 N 18,99% Gef. C 59,61 H 6,86 N 19,00%

1-Benzyl-1-nitroso-3-phenyl-harnstoff; gelb, aus Äthanol/Wasser Smp. 98–98,5°; Rf. 0,6 (in Äther/Hexan 1:1); Ausbeute 1,2 g (71%).

$C_{14}H_{13}N_3O_2$ (255) Ber. C 65,87 H 5,13 N 16,46% Gef. C 65,88 H 5,20 N 16,39%

2-Desoxy-2-(3-alkyl, bzw. benzyl-3-nitroso-ureido)- α -D-glucose (5). Die Suspension von 4,31 g fein zerriebenen D-Glucosamin-hydrochlorid in 150 ml Pyridin und 20 ml 1N Kalium-*t*-butylat in *t*-Butylalkohol wurde bei 20° 16 Std. kräftig gerührt. 20 mmol N-Nitrosocarbamoylazid **3** in Äther wurden mit 20 ml Pyridin versetzt, bei 20° im Vakuum vom Äther befreit, zur Lösung des D-Glucosamins gegeben und 16 Std. bei 20° gerührt. Die gelbliche Lösung wurde vom bräunlichen Festkörper abfiltriert und im Vakuum bei 30° zur Trockene eingedampft. Der gelbliche feste Eindampfrückstand (4–4,8 g) war bis auf einen geringen Rückstand in Chloroform/Äthanol 1:1 bei 20° löslich. Filtration durch 100 g Silicagel und Nachwaschen mit Elution der schnell wandernden gelben Zone gab 3–3,6 g Eluat, das in Chloroform/Äthanol 4:1 gelöst und durch 300 g Silicagel filtriert wurde. Elution mit demselben Lösungsmittelgemisch gab die reinen, gelblichen Nitroso-ureide **5**.

Äthylderivat⁴⁾: 1,88 g (34%); Smp. ca. 128° (Zers.); $[\alpha]_D = +70^\circ$ ($c = 1$, Äthanol).

$C_9H_{17}N_3O_7$ (279) Ber. C 38,71 H 6,14 N 15,05% Gef. C 38,53 H 6,13 N 14,87%

Propylderivat: 2,42 g (41%); Smp. ca. 127° (Zers.); $[\alpha]_D = +65^\circ$ ($c = 1,5$, Äthanol).

$C_{10}H_{19}N_3O_7$ (293) Ber. C 40,95 H 6,53 N 14,33% Gef. C 40,77 H 6,58 N 14,35%

Butylderivat⁴⁾: 2,30 g (38%); Smp. ca. 124° (Zers.); $[\alpha]_D = +61^\circ$ ($c = 1$, Äthanol).

$C_{11}H_{21}N_3O_7$ (307) Ber. C 42,99 H 6,89 N 13,68% Gef. C 42,93 H 6,89 N 13,50%

Benzylderivat: 2,77 g (41%); Smp. ca. 125° (Zers.); $[\alpha]_D = +37^\circ$ ($c = 1$, Äthanol).

$C_{14}H_{19}N_3O_7$ (341) Ber. C 49,26 H 5,61 H 12,31% Gef. C 48,98 H 5,62 N 12,36%

³⁾ Herstellung durch Nitrosierung von 1-Äthyl-3-phenyl-harnstoff [16].

⁴⁾ Nähere Angaben über dieses in [8] erwähnte Präparat fehlen.

α -1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-Derivate **6**. 2 mmol Nitrosoureid **5** wurden in Pyridin mit der 10fachen Menge Acetanhydrid 16 Std. bei 20° gehalten und dann auf Eis gegossen. Nach 1 Std. wurde das Wasser abgegossen und der klebrige Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Hexan 3:1 gab reine α -Tetracetyl-Derivate **6**.

Äthylderivat: aus Äther Smp. 98–99° (Zers.); $[\alpha]_D = +115^\circ$ ($c = 1$, Chloroform), Rf. 0,35 (in Äther/Hexan 6:1).

$C_{17}H_{25}N_3O_{11}$ (447) Ber. C 45,64 H 5,64 N 9,39% Gef. C 45,50 H 5,60 N 9,48%

Propylderivat: aus Äther Smp. 88–89° (Zers.); $[\alpha]_D = +100^\circ$ ($c = 1$, Chloroform); Rf. 0,35 (in Äther/Hexan 6:1).

$C_{18}H_{27}N_3O_{11}$ (461) Ber. C 46,85 H 5,90 N 9,11% Gef. C 46,75 H 5,79 N 9,10%

Butylderivat: aus Äther Smp. 49–50° (Zers.); $[\alpha]_D = +92^\circ$ ($c = 1$, Chloroform); Rf. 0,35 (in Äther/Hexan 6:1).

$C_{19}H_{29}N_3O_{11}$ (475) Ber. C 47,99 H 6,15 N 8,84% Gef. C 47,76 H 6,05 N 9,04%

Benzylderivat: aus Äther Smp. 118–122° (Zers.); $[\alpha]_D = +83^\circ$ ($c = 1$, Chloroform); Rf. 0,5 (in Äther/Hexan 6:1).

$C_{22}H_{27}N_3O_{11}$ (509) Ber. C 51,86 H 5,34 N 8,25% Gef. C 51,72 H 5,45 N 8,31%

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-(3-alkyl- bzw. α -naphthyl)-ureido- β -D-glucose (**8**). Die Lösung von 5 g 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucosamin (17) in 150 ml abs. Benzol wurde unter Rühren unter Stickstoff mit 16–28 mmol Isocyanat in 10 ml Benzol versetzt und 30 Min. auf 75° erhitzt, wobei die Harnstoff-Derivate **8** ausfielen⁵). Die Ansätze wurden noch 30 Min. bei 20° gerührt, filtriert, mit 200 ml kaltem Benzol gewaschen und getrocknet.

Äthylderivat: aus Aceton/Petroläther 4,2 g (70%); Smp. 151–152°; $[\alpha] = +18,9^\circ$ (589 nm), +19,6° (578 nm), +22,1° (546 nm), +37,4° (436 nm), +59,4° (365 nm) ($c = 1$, Chloroform).

$C_{17}H_{25}N_2O_{10}$ (418) Ber. C 48,80 H 6,26 N 6,70% Gef. C 48,65 H 6,30 N 6,80%

Propylderivat: aus Aceton/Petroläther 3,9 g (62%) Smp. 153°; $[\alpha] = +19,0^\circ$ (589 nm), +19,5° (578 nm), +22,2° (546 nm), +38,3° (436 nm), +60,0° (365 nm) ($c = 1$, Chloroform).

$C_{18}H_{28}N_2O_{10}$ (432) Ber. C 49,99 H 6,53 N 6,48% Gef. C 49,86 H 6,60 N 6,55%

α -Naphthylderivat: aus Äthanol 5,6 g (75%) Smp. 210°; $[\alpha] = +35,8^\circ$ (589 nm), +36,4° (578 nm), +42,4° (546 nm), +75,7° (436 nm), +132,3° (365 nm) ($c = 1$, Chloroform).

$C_{25}H_{28}N_2O_{10}$ (516) Ber. C 58,13 H 5,46 N 5,42% Gef. C 58,04 H 5,50 N 5,51%

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-(3-alkyl-3-nitroso-ureido)- β -D-glucose (**9**). Unter Stickstoff wurden je 8 mmol der Harnstoff-Derivate **8** in 25 ml Pyridin suspendiert und unter Rühren bei 10° tropfenweise mit 2 ml 4,5 N NOCl in Acetanhydrid versetzt. Die Ansätze wurden noch 5 Min. gerührt, auf Eiswasser gegossen, die ausgefallenen Nitroso-Derivate **9** nach 1 Std. abfiltriert und mit 150 ml Eiswasser gewaschen.

Äthylderivat: Ausbeute 59%; Smp. 126° (Zers.); $[\alpha] = +47,3^\circ$ (589 nm), +49,1° (578 nm), +57,4° (546 nm), +144,2° (436 nm), +227° (365 nm) ($c = 1$, Chloroform).

$C_{17}H_{25}N_3O_{11}$ (447) Ber. C 45,65 H 5,63 N 9,39% Gef. C 45,45 H 5,71 N 9,24%

Propylderivat: Ausbeute 81%; Smp. 123–126° (Zers.); $[\alpha] = +48,5^\circ$ (589 nm), +51,1° (578 nm), +59,9° (546 nm), +159,5° (436 nm), +242,4° (365 nm) ($c = 1$, Chloroform).

$C_{18}H_{27}N_3O_{11}$ (461) Ber. C 46,85 H 5,90 N 9,11% Gef. C 46,67 H 5,93 N 9,03%

Butylderivat (aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-(3-butylureido)- β -D-glucose [12]): Ausbeute 82%; Smp. 127° (Zers.); $[\alpha] = +46,1^\circ$ (589 nm), +48,2° (578 nm), +57,1° (546 nm), +157,6° (436 nm), +241,4° (365 nm) ($c = 1$, Chloroform).

$C_{19}H_{29}N_3O_{11}$ (475) Ber. C 47,99 H 6,15 N 8,84% Gef. C 47,94 H 6,21 N 8,83%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung: W. Manser) ausgeführt.

⁵) In Anlehnung an [18].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *J. J. Varza, C. DeBoer, A. Dietz, L. J. Hanka & W. T. Sokolski*, Antibiotic Ann. 236 (1960).
 [2] *C. Lewis & A. R. Barbiers*, Antibiotic Ann. 247 (1960).
 [3] *J. S. Evans, G. C. Gerritsen, K. M. Mann & S. P. Owen*, Cancer Chemotherapy Rept. 48, 1 (1965).
 [4] *W. E. Dulin, G. H. Lund & G. C. Gerritsen*, Diabetes 16, 512 (1967); *R. K.-L. Mansford & L. Opie*, Lancet 670 (1968).
 [5] *E. J. Hessler & H. K. Jahnke*, J. org. Chemistry 35, 245 (1970).
 [6] *E. Hardegger, A. Meier & A. Stoos*, Helv. 52, 2555 (1969).
 [7] *T. Suami & T. Machinami*, Bull. Chem. Soc. Japan. 43, 2953, 3013 (1970).
 [8] *B. Bannister*, J. Antibiotics 25, 377 (1972).
 [9] *A. Habich & H. Limpricht*, Liebigs Ann. Chem. 109, 107 (1859).
 [10] *R. Gryglewski*, Chem. Zbl. (1959), 16292.
 [11] *O. C. Dermer & J. King*, J. org. Chemistry 8, 168 (1943).
 [12] *P. A. S. Smith*, Organic Reactions 3, 337 (1964).
 [13] *E. Oliveri-Mandala & F. Noto*, Gazz. chim. ital. 43, 1, 309, 517 (1913).
 [14] *I. V. Hopper*, Chem. Abstr. 22, 3640 (1927).
 [15] *H. Ertel & L. Horner*, J. Chromatogr. 7, 268 (1962).
 [16] *E. Fischer*, Liebigs Ann. Chem. 199, 286 (1879).
 [17] *M. Bergmann & L. Zervas*, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 975 (1931).
 [18] *Ch. J. Morel*, Helv. 44, 403 (1961).

290. Photoinduzierte Cycloadditionen von aliphatischen 2*H*-Azirinen

37. Mitteilung über Photoreaktionen¹⁾

von **Alexander Orahovats, Heinz Heimgartner** und **Hans Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

und **Willy Heinzelmann**

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(20. IX. 74)

Summary. The purely aliphatic 2,3-dipropyl-2*H*-azirine (**1**) reacts on irradiation with a mercury high-pressure lamp through a Vycor filter with methyl trifluoroacetate or acetone to form 3-oxazolines **3a, b** (65%) resp. **4** (14%) (*Scheme 1*). 9-Azabicyclo[6.1.0]non-1(9)-ene (**5**) on irradiation in the presence of the dipolarophiles methyl trifluoroacetate, methyl difluoroacetate, 1,1,1-trifluoro-propanone and acetone behaves in a similar way, whereby the corresponding bicyclic 3-oxazolines **7-10** result in yields of 60–20% (*Scheme 2*).

By analogy with the photochemical behaviour of 3-aryl-2*H*-azirines it is assumed that nitrile-ylides **2** resp. **6** represent intermediates. In fact irradiation of 2,3-dipropyl-2*H*-azirine (**1**, λ_{\max} 239 nm, $\epsilon = 240$) at -196° with light of wavelength 245 nm in a hydrocarbonglass gives rise to a pronounced maximum at 280 nm, for which an ϵ of ≥ 15000 can be estimated. The quantum yield for the formation of nitrile-methylide **2** is 0,8. Irradiation of the dipole **2** at -196° or warming to -150° causes the maximum at 280 nm to disappear.

Bekanntlich werden 3-Phenyl-2*H*-azirine durch Bestrahlung unter Spaltung der C(2),C(3)-Bindung in die dipolaren Benzonitril-methylide umgewandelt, die in der Lage sind, mit zahlreichen Dipolarophilen wie aktivierten Doppel- und Dreifachbindungen, Carbonylgruppen (auch von Kohlendioxid und von aktivierten Estern)

¹⁾ 36. Mitt. siehe [1].