

- [9] S. S. Hixson, P. S. Mariano & H. E. Zimmerman, Chem. Rev. 73, 531 (1973); H. E. Zimmerman, Symposium on Photochemistry of Hydrocarbons, Division of Petroleum Chemistry, Inc., Amer. chem. Soc., Dallas, April 1974.
- [10] N. Paillous & A. Lattes, Tetrahedron Letters 1971, 4945.
- [11] H.-D. Becker in S. Patai 'The Chemistry of the Hydroxyl Group', Interscience Publ., New York 1971, Part 2, p. 917 ff.
- [12] A. Habich, R. Barner, W. v. Philipsborn & H. Schmid, Helv. 48, 1297 (1965).
- [13] S. Farid, Chem. Commun. 1970, 303.

## 22. Varianten im Zuckerteil des Streptozotocins

von Niklaus Gassmann, Fred Stoos, Arthur Meier, Gürol Büyüç, Salah Eldin Helali und Emil Hardegger

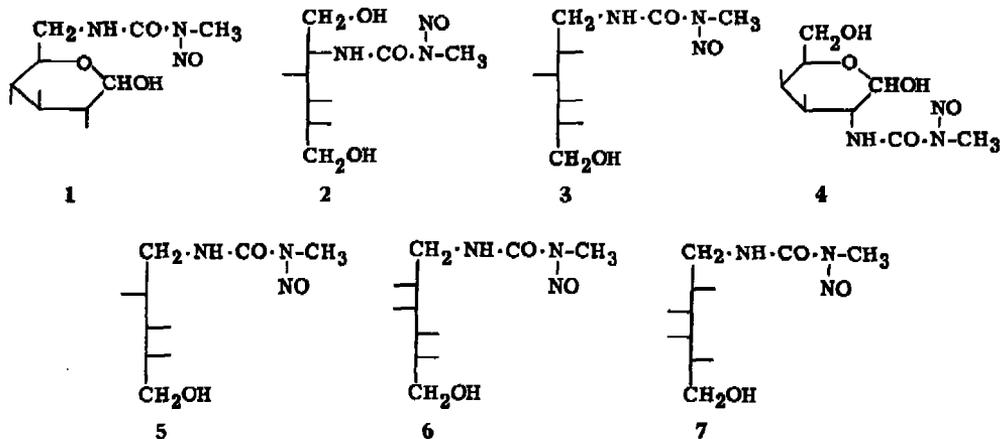
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(25. XI. 74)

**Zusammenfassung.** Wir beschreiben die Synthese von krist. Analogen des Streptozotocins, welche sich von 6-Amino-D-glucose, D-Glucosaminol, D-Glucamin, D-Galactosamin, D-Arabinamin, D-Mannamin und D-Galactamin ableiten. Die meisten der krist. Präparate wurden als Acetylderivate charakterisiert.

Japanische Forscher variierten den Zuckerteil des Streptozotocins, indem sie Nitrosomethylharnstoffe der Inosamin-Reihe [1] und Streptozotocin-methylglykoside [2] herstellten, die gegen bösartige Tumoren wirksam waren. Über weitere Abwandlungen des Zuckerteils nach der *Upjohn*-Methode berichtete *Bannister* [3], der aus D-Galactosamin das 4-*epi*-, aus D-Mannosamin das 2-*epi*-Streptozotocin, die von D-Glucosylamin, D-Galactosylamin, D-Glucamin abgeleiteten Nitrosomethylharnstoffe und ebenfalls die Streptozotocin-methylglykoside herstellte und auf antibakterielle, diabetogene und cytotoxische Wirkung prüfte. Über weitere, im Nitrosoharnstoffteil modifizierte Streptozotocine vgl. [4].

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über neue, bereits in der Zusammenfassung erwähnte Varianten 1, 2, 5-7 im Zucker-Teil des Streptozotocins, die ausnahms-



los nach der bewährten Methode [4] [5] aus den Amino-zucker-Derivaten mit N-Nitroso-methylcarbamoylazid hergestellt wurden. Schwierigkeiten, die wir der z. T. unbefriedigenden Reinheit des käuflichen D-Galactosamin-hydrochlorids zuschreiben, bereitete die Herstellung des 4-*epi*-Streptozotocins **4**, welches besser aus dem Aminhydrochlorid mit N-Methylcarbamoylazid und nachfolgender Nitrosierung des N-Methylureido-Derivats mit Distickstofftrioxid zugänglich war. Präparativ von Interesse ist die Umsetzung des D-Glucosaminols mit N-Nitrosomethylcarbamoylazid zum relativ stabilen Streptozotocinol **2**, welches aus D-Glucosaminol mit Methylisocyanat und anschliessender Nitrosierung (*Upjohn*-Methode) [3] nicht zugänglich war.

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

### Experimenteller Teil

6-Desoxy-6-(3-methyl-3-nitroso-ureido)-D-glucose (**1**). 0,5 g (2,31 mmol) 6-Desoxy-6-amino-D-glucose-hydrochlorid [6] wurden in 10 ml abs. Pyridin suspendiert, mit 0,45 g (3 mmol) N-Äthylmorpholin versetzt und 1 Std. gerührt. 10 ml 0,25 N N-Nitroso-methylcarbamoylazid [5] in Äther wurden mit 20 ml abs. Pyridin versetzt, im Vakuum vom Äther befreit und bei 0° zur Suspension der 6-Desoxy-6-amino-D-glucose gegeben. Der Ansatz wurde 2 Std. gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der gelbe Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Chloroform/Äthanol 4:1 eluierten 370 mg (49%) **1**. Aus Äthanol/Chloroform, Smp. 112° (Zers.),  $[\alpha]_D = +44^\circ$  (15 Min.)  $\rightarrow +27,7^\circ$  (24 Std.) ( $c = 1$ , Wasser).

$C_8H_{15}N_3O_7 \cdot \frac{1}{2}CHCl_3$  Ber. C 31,50 H 4,78 N 12,97%  
 (265) Gef. „ 31,77 „ 4,86 „ 13,31%

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-Derivat von **1**. 79 mg **1**, 0,6 ml Pyridin und 0,3 g Acetanhydrid, 4 Std. 20°, Eindampfen im Hochvakuum und Chromatographie an Kieselgel. Chloroform/Äthanol 10:1 eluierten 83 mg (90%) Tetraacetyl-Derivat. Aus abs. Äthanol Smp. 132° (Zers.),  $[\alpha]_D = +90^\circ$  ( $c = 1$ , Chloroform). - NMR. ( $CHCl_3$ ): H an C(1) (5,63 d/7,5)  $\frac{1}{2}_{10}$   $\beta$ -Acetat; (6,32 d/3,5)  $\frac{9}{10}$   $\alpha$ -Acetat.

$C_{16}H_{23}N_3O_{11}$  (433) Ber. C 44,34 H 5,34 N 9,70% Gef. C 44,10 H 5,32 N 9,69%

Streptozotocinol (**2**). 180 mg (1,4 mmol) N-Nitroso-methylcarbamoylazid in Äther wurden mit 1,2 ml Pyridin versetzt, bei 20° im Vakuum von Äther befreit, bei 0° zu einer Suspension von 226 mg (1,25 mmol) 2-Desoxy-2-amino-D-glucit [7] in 12 ml Pyridin gegeben, 1 Std. bei 0° gerührt und die klargewordene Lösung in 60 ml Äther gegossen. Nach 1 Std. bei 0° wurde der Niederschlag abdekantiert, mehrmals mit je 5 ml Äther gewaschen, in wenig Methanol/Eisessig (pH4) gelöst und an 20 g Kieselgel chromatographiert. Methanol/Eisessig (pH4) eluierten 168 mg (50%) Streptozotocinol (**2**): Rf 0,78 in Methanol, Smp. 102° (Zers.),  $[\alpha]_D = +14,0^\circ$  ( $c = 1$ , Wasser).

$C_8H_{17}N_3O_7$  (267) Ber. C 35,95 H 6,41 N 15,72% Gef. C 35,72 H 6,39 N 15,50%

1,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-streptozotocinol. Aus Streptozotocinol in Pyridin mit Acetanhydrid  $\frac{1}{8}$  Std. bei 0°; Äther eluierte das Pentaacetyl-Derivat aus Kieselgel. Rf 0,75 in Chloroform/Äthanol 1:1, Smp. 104° (Zers.),  $[\alpha]_D = +39,9^\circ$  ( $c = 1$ , Chloroform).

$C_{18}H_{27}N_3O_{13}$  (477) Ber. C 45,28 H 5,70 N 8,80% Gef. C 45,34 H 5,73 N 8,68%

1-Desoxy-1-(3-methyl-3-nitroso-ureido)-D-glucit (**3**). Aus D-Glucamin mit Nitroso-methylcarbamoylazid wie bei der Herstellung von Streptozotocinol. Eindampfen der klaren Lösung. Aus Äthanol 56% **3**, Smp. 109-111° (Zers.),  $[\alpha]_D = -5,5^\circ$  ( $c = 1$ , Wasser).

$C_8H_{17}N_3O_7$  (267) Ber. C 35,95 H 6,41 N 15,73% Gef. C 35,86 H 6,41 N 15,83%

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-Derivat von **3**. Mit Acetanhydrid/Pyridin 16 Std. 20°; Eindampfen in Hochvakuum. Rf 0,61 in Äther/Hexan 7:1. Aus Äther/Cyclohexan/Methanol 87% hellgelbe feine Nadeln, Smp. 86-90° (Zers.),  $[\alpha]_D = +7^\circ$  ( $c = 1,1$ , Wasser).

$C_{18}H_{27}N_3O_{13}$  (477) Ber. C 45,28 H 5,70 N 8,80% Gef. C 44,92 H 5,66 N 8,79%

*2-Desoxy-2-(3-methyl-3-nitroso-ureido)-D-galactose* (4). a) 260 mg N-Nitroso-methylcarbamoylazid in 2 ml Pyridin wurden mit einer Lösung von D-Galactosamin umgesetzt, die durch 4 Std. Rühren bei 20° einer Suspension von 431 mg (2 mmol) fein zerriebenem D-Galactosamin-hydrochlorid in 20 ml Pyridin und 2 ml 1 N Kalium-*t*-butylat in tert. Butylalkohol hergestellt worden war<sup>1)</sup>.

Nach 1 Std. Rühren bei 2° wurde vom bräunlichen Festkörper abgesaugt und im RV. bei 22° eingedampft. Vom gelben Rückstand blieben nach Waschen mit abs. Äther 674 mg, die etwa zur Hälfte in 40 ml Chloroform/abs. Äthanol 1:1 bei 20° gelöst wurden. Filtration durch 20 g Kieselgel und Nachwaschen bis zur Elution der schnell wandernden gelblichen Zone mit Chloroform/abs. Äthanol 1:1 gaben 260 mg rohes 4, das in 15 ml Chloroform/abs. Äthanol 3:1 erneut an 30 g Kieselgel chromatographiert wurde. Ausbeute 140 mg (26%) gelbliches 4, Smp. 123° (Zers.), Rf 0,6 in Chloroform/abs. Äthanol 1:1.

$C_9H_{15}N_3O_7$  (265) Ber. C 36,23 H 5,70 N 15,84% Gef. C 36,43 H 5,86 N 15,55%

b) Die Lösung von 4,3 g (0,02 mol) D-Galactosamin-hydrochlorid in 30 ml Wasser und 20 ml 1 N NaOH wurde  $\frac{1}{2}$  Std. bei 20° gerührt, portionenweise innert 10 Min. mit 2,2 g Methylcarbamoylazid [5] versetzt und 3 Std. gerührt. Der Ansatz wurde bei -2° mit 2,0 g (0,026 mol) flüssigem  $N_2O_5$  versetzt,  $\frac{1}{2}$  Std. bei 0° gerührt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde mit 200 ml Butanol versetzt, bei 20° bis zur Kristallisation eingeeengt und 16 Std. bei -20° gehalten. Die ausgefallenen Anteile wurden abfiltriert, mit Äther gewaschen, in abs. Äthanol aufgenommen, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der gelbliche Rückstand (3,0 g) wurde in Methanol/Chloroform 1:3 an 50 g Kieselgel chromatographiert. Kristalliner Rückstand des gelblichen Eluates (1,3 g), aus Methanol, Smp. 118-119° (Zers.), Rf 0,54 in Methanol/Chloroform 1:3,  $[\alpha]_D = +71^\circ \rightarrow -55^\circ$  (2 Std.) ( $c = 1$ , Wasser).

$C_9H_{15}N_3O_7$  (265) Ber. C 36,23 H 5,70 N 15,84% Gef. C 36,27 H 5,72 N 15,78%

*1-Desoxy-1-(3-methyl-3-nitroso-ureido)-D-arabit* (5). Aus 2,33 g (10 mmol) Arabinamin-hydrobromid [8] in 100 ml abs. Pyridin mit 10 ml 0,996 N Kalium-*t*-butylat in *t*-Butylalkohol 30 Min. rühren. Dann Zugabe von 10 ml 0,8 N N-Nitroso-methylcarbamoylazid in Pyridin bei 0°. Nach 30 Min. Rühren von KBr abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Aus Äthanol/Wasser/Essigsäure 1,38 (58%) gelbliches 5, Smp. 101° (Zers.),  $[\alpha]_D = +13,5^\circ$  ( $c = 1$ , Wasser + wenig Essigsäure).

$C_7H_{13}N_3O_4$  (205) Ber. C 35,44 H 6,37 N 17,72% Gef. C 35,33 H 6,41 N 17,79%

*2,3,4,5-Tetra-O-acetyl-Derivat von 5*. Aus 5 mit Pyridin/Acetanhydrid 16 Std. 20° und Eindampfen im Hochvakuum. Aus Methanol/Äther/Hexan Tetraacetat in 96% Ausbeute, Smp. 125° (Zers.), Rf 0,53 mit Äther/Hexan 7:1,  $[\alpha]_D = +17^\circ$  ( $c = 0,4$ , Chloroform).

$C_{15}H_{23}N_3O_{10}$  (405) Ber. C 44,44 H 4,72 N 10,37% Gef. C 44,45 H 4,74 N 10,43%

*D-Mannamin-hydrobromid*. Herstellung analog [8] und Spaltung des Salicyliden-Derivats (38,5 g) mit 25,1 g 48proz. HBr gaben 26 g D-Mannamin-hydrobromid. Aus Wasser/Äthanol, Smp. 147-148°,  $[\alpha]_D = +3,7^\circ$  ( $c = 1$ , Wasser).

$C_6H_{10}BrNO_5$  (262) Ber. C 27,49 H 6,15 N 5,34% Gef. C 27,35 H 6,15 N 5,25%

*1-Desoxy-1-(3-methyl-3-nitroso-ureido)-D-mannit* (6). Analog der Herstellung von 5. Aus Äthanol/Wasser in 43% Ausbeute, Smp. 170° (Zers.),  $[\alpha]_D = +12,5^\circ$  ( $c = 0,8$ , Wasser).

$C_8H_{17}N_3O_7$  (267) Ber. C 35,95 H 6,41 N 15,73% Gef. C 35,68 H 6,40 N 15,53%

*2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-Derivat von 6*. Mit Pyridin/Acetanhydrid 16 Std. bei 20°, Eindampfen im Hochvakuum. Aus Kieselgel eluierten Äthanol/Chloroform 1:10 80% gelbliches Öl, Rf 0,75,  $[\alpha]_D = +18^\circ$  ( $c = 0,45$ , Chloroform).

$C_{18}H_{27}N_3O_{13}$  (477) Ber. C 45,28 H 5,70 N 8,80% Gef. C 45,36 H 5,75 N 8,75%

*1-Desoxy-1-(3-methyl-3-nitroso-ureido)-D-galactit* (7). 5 g D-Galactamin-hydrobromid [8] in 50 ml Wasser wurde durch 100 ml Lewatit M 500 filtriert und die Säule mit Wasser neutral ge-

<sup>1)</sup> Ein Tropfen der Suspension gab kurz nach Zugabe des *t*-Butylats auf pH-Universalindikatorpapier eine gelbe Kreisfläche (pH 6) mit dunkelblauem Zentrum (pH 11). Der Endpunkt der Reaktion wurde durch das Verschwinden des blauen Zentrums und eine gleichmässig dunkelgrüne Farbe (pH 7-8) des Fleckens angezeigt.

waschen. Die Eluate wurden mit Essigsäure auf pH 5 eingestellt, zum Sirup eingengt und mit 200 ml Pyridin versetzt, wobei das D-Galactamin ausfiel. Umsetzung mit N-Nitroso-methylcarbamoylazid wie bei 5. Aus dem Eindampfrückstand kristallisierten nach Zugabe von 20 ml Eisessig und 50 ml 90proz. Äthanol bei  $-20^{\circ}$  2,7 g rohes 7. Aus Äthanol/Wasser 1,4 g (25,6%) 7. Smp.  $96-98^{\circ}$  (Zers.).  $[\alpha]_D = -7^{\circ}$  ( $c = 0,5$ , Wasser).

$C_8H_{17}N_3O_7$  (267) Ber. C 35,95 H 6,41 N 15,73% Gef. C 35,80 H 6,41 N 15,61%

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-Derivat von 7. Mit Acetanhydrid/Pyridin 3 Std.  $20^{\circ}$ . Aus Chloroform/Äther 83% glänzende gelbe Plättchen, unlöslich (im Gegensatz zu allen anderen Acetyl-Derivaten!) in kaltem Chloroform, löslich in Dimethylsulfoxid, Smp.  $149-151^{\circ}$  (Zers.),  $[\alpha]_D = -11,9^{\circ}$  ( $c = 1$ , Dimethylsulfoxid).

$C_{18}H_{27}N_3O_{12}$  (477) Ber. C 45,28 H 5,70 N 8,80% Gef. C 45,37 H 5,71 N 8,74%

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

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Suami & T. Machinami, Bull. chem. Soc. Japan 43, 2953 (1970).
- [2] T. Suami & T. Machinami, Bull. chem. Soc. Japan 43, 3013 (1970).
- [3] B. Bannister, J. Antibiotics 25, 377 (1974).
- [4] A. Meier, F. Stoos, D. Martin, G. Büyük & E. Hardegger, Helv. 57, 2622 (1974).
- [5] E. Hardegger, A. Meier & A. Stoos, Helv. 52, 2555 (1969).
- [6] E. Hardegger, G. Zanetti & K. Steiner, Helv. 46, 282 (1963).
- [7] P. Karrer & J. Meyer, Helv. 20, 626 (1937).
- [8] M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, J. O. Wehrmüller & R. K. Armstrong, J. org. Chemistry 23, 571 (1958).

## 23. Über die Oxydation des O-Methylbulbocapnins mit Jod

von Max Gerecke, René Borer und Arnold Brossi

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zu seinem 70. Geburtstag gewidmet

(21. XII. 74)

*Summary.* The oxidation product obtained by treatment of bulbocapnine methyl ether (2a) with iodine in ethanol/water is not the tetrahydroaporphinium salt 4 as assigned by Gadamer & Kuntze, but a dimer of structure 3. Reduction of 3 with zinc in dilute sulfuric acid gives rac-bulbocapnine methyl ether, whereas reduction with complex hydrides affords the diastereomeric dimers 7a and 7b.

Das natürliche Bulbocapnin (1) besitzt ein (S)-konfiguriertes chirales Zentrum in Stellung 6a. Diese absolute Konfiguration wurde bei allen bisher untersuchten natürlichen 1,2,10,11-tetrasubstituierten Aporphinen gefunden. Im Rahmen einer pharmakologischen Untersuchung waren wir interessiert, aus dem aus *Corydalis cava* leicht extrahierbaren natürlichen Bulbocapnin das «unnatürliche», d. h. (6aR)-konfigurierte Enantiomere herzustellen.

Zur Racemisierung des Asymmetriezentrums und zur Trennung der Enantiomeren bot sich eine Methode an, welche bereits 1911 von Gadamer & Kuntze [1] beschrieben worden war: Durch Oxydation des O-Methylbulbocapnins 2a mit Jod in wässrig-alkoholischer Lösung erhält man in guter Ausbeute ein gelbes, optisch inaktives Oxy-