

STEREISOMERE 1,4-DI-O-METHANSULFONYL-BUTAN-1,2,3,4-TETROLE

P. W. Feit

Forschungslaboratorium der Leo Pharmaceutical Products

Dänemark

(Received 10 October 1961)

ZU Untersuchungen auf eine mögliche antineoplastische Wirkung haben wir die stereoisomeren 1,4-Di-O-methansulfonyl-butan-1,2,3,4-tetrole dargestellt. Es handelt sich um D- und L-Threit-1,4-di-methansulfonat (D-I und L-I), deren Racemat (DL-I) und Erythrit-1,4-di-methansulfonat (II). Diese bifunktionell alkylierenden Verbindungen erschienen uns interessant, weil sie sowohl als Methansulfonate als auch hinsichtlich ihrer Kettenlänge mit Myleran ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}\text{SO}_2\text{CH}_3$ ) verwandt sind. Sie zeigen gegenüber Letzterem ein grösseres und somit vielleicht günstigeres<sup>1</sup> Verteilungsverhältnis zwischen Wasser-Fett. Wegen der in Nachbarstellung zu den Methansulfonyloxygruppen stehenden Hydroxylgruppen können bei bestehender Möglichkeit einer Cycloalkylierung veränderte alkylierende Eigenschaften erwartet werden. Die Stereoisomeren müssen weiterhin in der Reaktion mit Nucleoproteiden voneinander differieren, was zu einer mehr spezifischen biologischen Aktivität führen kann. Es sei darauf hingewiesen, dass über 1,6-Di-O-methansulfonyl-D-mannit bereits von anderer Seite berichtet wurde<sup>2</sup>.

D-I, L-I, DL-I und II wurden in 30 proz. Ausbeute durch Ringöffnung der entsprechenden stereoisomeren 1,2;3,4-Dioxido-butane<sup>3</sup> mit Methansulfon-

<sup>1</sup> G.M. Timmis, Ann.N.Y.Acad.Sci. **68** (3), 727 (1958); R.F. Hudson G.M. Timmis und R.D. Marshall, Biochem.Pharm. **1**, 48 (1958).

<sup>2</sup> A. Haddow, G.M. Timmis und S. Brown, Nature,Lond. **182**, 1164 (1958); L. Varga und J. Kuszmann, Naturwissenschaften **46**, 84 (1959).

säure gewonnen. Die Umsetzung der stereoisomeren 1,4-Dibrom-butan-2,3-diole<sup>3</sup> mit Silbermethansulfonat in Acetonitril lieferte neben Diacetyl ebenfalls ohne Angriff an den Asymmetriezentren die gewünschten Methansulfonate in 30 - 40 proz. Ausbeute. D-I: Schmp. 102 - 103°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 5,5° (c = 2, Aceton). L-I: Schmp. 102 - 103°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : -5,3° (c = 2, Aceton). DL-I: Schmp. 99,5 - 101°C. II: Schmp. 111 - 114°C (unstable Kristallform), Schmp. 121,5 - 123,5°C (stabile Kristallform). Über eine weitere Synthesemöglichkeit wird später ausführlicher berichtet werden.

Die Verbindungen werden vom National Cancer Institut unter National Institut of Health, U.S.A. getestet. L-I zeigt im Dunning-Leukämie-Test in Gegensatz zu Myleran eine dem 6-Mercaptopurin entsprechende Wirkung.<sup>4</sup> Klinische Prüfungen sind in Vorbereitung.

<sup>3</sup> P.W. Feit, Chem.Ber. 93, 116 (1960).

<sup>4</sup> R. Jones, Jr., W.B. Kessler, H.E. Lessner und L. Rane, Cancer Chemotherapy Rep. 10, 99 (104, 106) (1960).