

gegenüber Erschütterungen, was eine weitere Verwendung der Rohre begründen kann, und zwar bei der Terrainerforschung (bei Expeditionen, in Feldlaboratorien u. ä.) und in synthetischen Laboratorien, wo man häufig mit einmaliger Chromatographie auf schmalen Papierstreifen auskommt; so können wir die Rohre auch für die allgemein benutzte Chromatographie verwenden. — In unserem Laboratorium wurden die Rohre bei der Trennung des komplizierten Gemisches der Vitamin B₁₂-Faktoren erprobt.

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag.

V. RÁBEK.

Eingegangen am 6. September 1955.

¹⁾ ROCKLAND, L. B., u. M. S. DUNN: Science [Lancaster, Pa.] **109**, 539 (1949).

²⁾ FUČÍK, K., u. Ž. PROCHÁZKA: Chem. listy **44**, 165 (1950).

³⁾ BLADES, A. N.: Lancet **1952**, 611.

Über neue Zuckerderivate mit zytostatischer Wirksamkeit.

Obwohl zahlreiche zytostatisch wirkende Substanzen unter Verbindungen sehr verschiedenen Typs gefunden wurden¹⁾, sind bisher derartig wirkende Zuckerderivate — abgesehen von einigen natürlichen Glucosiden²⁾ — unseres Wissens nicht beschrieben worden. Im Laufe unserer Untersuchungen über Zytostatika wurde die Synthese solcher Zuckerderivate angestrebt, die in ihrer Molekel die Äthylenimino- bzw. die β -Chloräthylamino-Gruppe enthalten. Wir haben erhofft, daß derartige Zuckerderivate — im Vergleich mit den bisher bekannten Zytostatika — vielleicht eine höhere Wirksamkeit, bessere Verträglichkeit und größere Selektivität aufweisen würden. Die dargestellten neuen Verbindungen sind folgende:

I. 1,2-Isopropyliden-6-äthylenimino-6-desoxy-D-glucofuranose. C₁₁H₁₉O₅N. Schmp. 131 bis 132°. Umkrist. aus Benzol. $\alpha_D^{20} + 17,1^\circ$ Chloroform, $- 8,0^\circ$ Wasser.

II. 1,6-Bis-äthylenimino-1,6-desoxy-3,4-isopropyliden-D-mannit. C₁₃H₂₄O₄N₂. Schmp.: Sirup. $\alpha_D^{20} + 51,6^\circ$ Chloroform.

III. 1,6-Bis-(β -chloräthylamino)-1,6-desoxy-D-mannitdichlorhydrat. C₁₀H₂₂O₄N₂Cl₂ · 2HCl. Schmp. 240 bis 241°. Umkrist. aus verd. Äthanol. $\alpha_D^{20} + 18,46^\circ$ Wasser.

IV. D-Gluconsäure-(β -chloräthyl)amid. C₈H₁₆O₆NCl. Schmp. 144 bis 145°. Umkrist. aus Methanol. $\alpha_D^{20} + 28,18^\circ$ Wasser.

V. D-Glucosäure-bis-(β -chloräthylamid). C₁₀H₁₈O₆N₂Cl₂. Schmp. 172 bis 174°. Umkrist. aus Methanol. $\alpha_D^{20} + 22,15^\circ$ Methanol.

VI. D-Mannosäure-bis-(β -chloräthylamid). C₁₀H₁₈O₆N₂Cl₂. Schmp. 172 bis 174°. Umkr. aus Methanol. $\alpha_D^{20} - 26,38^\circ$ Methanol.

VII. D-Weinsäure-bis-(β -chloräthylamid). C₈H₁₄O₄N₂Cl₂. Schmp. 191 bis 192°. Umkrist. aus Methanol.

Zur Darstellung der Verbindungen I und II erwies sich die 1,2-Isopropyliden-5,6-anhydro-D-glucofuranose³⁾ bzw. der 1,2-5,6-Dianhydro-3,4-isopropyliden-D-mannit⁴⁾ besonders geeignet. Diese Substanzen addieren unter Öffnung des Anhydro-Ringes leicht ein bzw. zwei Mol. Äthylenimin, wobei die basische Gruppe, wie anzunehmen ist, an das primäre Kohlenstoffatom tritt. Durch Behandlung des so erhaltenen 1,2-Bis-äthylenimino-1,2-desoxy-3,4-isopropyliden-D-mannits (II) mit Salzsäure entstand das 1,6-Bis-(β -chloräthylamino)-1,6-desoxy-D-mannit-dichlorhydrat (III). Die Säureamide IV und VI wurden aus den entsprechenden Lactonen (Gluconsäure-lacton bzw. Mannosäuredilacton), V und VII aus der Calciumchlorid-Verbindung des Glucosäurediäthylesters bzw. aus D-Weinsäurediäthylester durch Amidierung mit β -Chloräthylamin hergestellt.

All diese Verbindungen wurden zwecks Prüfung ihrer zytostatischen Wirkung und therapeutischen Verwendbarkeit dem Ungarischen Onkologischen Institut übermittelte. Diesbezügliche Untersuchungen, die von den Herren B. KELLNER, L. NÉMETH und C. SELLEI durchgeführt wurden, zeigten, daß I und III ausgesprochene zytostatische bzw. geschwulsthemmende Wirkung haben. Die Säureamide IV, V und VI erwiesen sich dagegen sehr wenig wirksam, II konnte infolge Instabilität nicht ausgewertet werden. Besonders günstige biologische Eigenschaften wies die Verbindung III auf, worüber weiter unten ausführlicher berichtet wird.

Versuche zur Herstellung anderer Zuckerderivate ähnlichen Typs werden fortgesetzt. Eine ausführliche Mitteilung erscheint an anderer Stelle.

Die Darstellung der Verbindungen IV, V, VI und VII wurde von Herrn Ö. FEHÉR und Frau S. LENDVÁR ausgeführt.

Forschungsinstitut für die pharmazeutische Industrie, Budapest VII, Rottenbillerstraße 26.

L. VARGHA.

Eingegangen am 29. August 1955.

¹⁾ Zum Beispiel STOCK u. C. CHESTER: Advances in Cancer Research, Bd. II, S. 425. New York: Academic Press 1954.

²⁾ STOLL, A., J. RENZ u. A. VON WARTBURG: Helv. chim. Acta **37**, 1747 (1954).

³⁾ OHLE, H., u. L. VARGHA: Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 2435 (1929).

⁴⁾ WIGGINS, L. F.: J. Chem. Soc. [London] **1946**, 384.

Die biologische, hämatologische und geschwulsthemmende Wirkung eines neuen Stickstoff-Lost-Derivates 1,6-bis-(β -chlor-äthylamino)-1,6-desoxy-D-mannit-dichlorhydrat (BCM).

Das im vorhergehenden Artikel beschriebene Mannitderivat (BCM) hat in den Vorversuchen solche Eigenschaften gezeigt, daß eine genauere Überprüfung dieses Präparates angezeigt schien. LD 50 bei Mäusen und Ratten ist 80 mg/kg. LD 100 200 mg/kg, bei Kaninchen und Hunden 100 mg/kg. 10 bis 15 mg/kg sind wirksam, aber noch nicht toxisch. Über 100 mg/kg zeigen sich toxische Erscheinungen (Gewichtsverlust, Haarausfall, Diarrhöe, Anämie und eine verminderte Widerstandsfähigkeit gegen sekundäre Infektionen, Lungenentzündung usw.). Peroral kann die doppelte Dosis gegeben werden, wie in Tierversuchen festgestellt wurde. Lokale Reizwirkung (Haut, Mundschleimhaut, Conjunktiva, Magendarmtrakt) wurde nicht festgestellt.

Zytotoxische Wirkungen treten bei den Blutkörperchen, in den blutbildenden Organen (Knochenmark, Thymus, Lymphdrüsen, Milz) und bei den Organen mit hoher Mitosenzahl (Duodenum, Dünndarm, Dickdarm, Hoden) auf. Im Blutbild vermindern sich nach größeren Dosen (25 bis 50 mg/kg) schon innerhalb 24 Std, bei kleineren Dosen in 3 bis 4 Tagen die Lymphozyten, die Eosinophilen, später auch die Granulozyten. LD 50 schädigt auch die roten Blutkörperchen (Anisozytose, Polychromasie, Erythroblasten), dementsprechend vermindern sich im Knochenmark die Zellelemente. Bei Lymphoblastleukämie der Mäuse (AKR-PATERSON-Stamm) vermindern sich schon bei einer täglichen Dosis von 5 mg/kg die weißen Blutkörperchen innerhalb 4 bis 6 Tagen. Die durch Infiltration vergrößerten Organe (Milz, Leber, Lymphdrüsen) verkleinern sich.

Die Wirkung auf die geprüften Tumoren war ziemlich gleich (EHRlich-Ascites, Crocker 180, GUERIN-Rattenkarzinom, M-1 Rattensarkom). Bei simultaner Anwendung zeigte sich eine 50 bis 90%ige Wachstumshemmung. Bei entwickelten Geschwulsten (7 bis 14 Tage nach der Transplantation) trat eine fast gleiche hemmende Wirkung auf, und die Lebensdauer der Tiere verlängerte sich. — Die histomorphologische Veränderungen der Organe und der Tumoren sind im wesentlichen denen gleich, die der Stickstoff-Lost hervorbringt, nur der zeitliche Ablauf zeigt eine gewisse Abweichung. Binnen einer Stunde werden die meisten mitotischen Formen verzerrt, in 12 bis 24 Std vermindert sich die Mitosenzahl bedeutend. In den Tumoren fanden wir eine Anzahl absterbender Zellen zerstreut oder in kleinen Herden. Nach 96 bis 168 Std bildeten sich die meisten Zellen in Riesenzellen um, und es erschienen in größerer Anzahl verzerrte Mitosen. In entsprechenden Zeiträumen wiederholte Applikation erhöht die pyknotische Vernichtung der Zellen. Die Restitution beginnt in den Organen schon früher.

Das BCM wurde bisher an 90 Kranken angewendet (Leukämie, Hodgkin, Lymphosarkome und andere Retikulosen, Lungenkarzinom usw.). Die ohne schädliche Nebenwirkungen bisher angewandte Dosis war 4 mg/kg, jedoch konnte eine deutliche Wirkung schon bei 1 bis 2 mg/kg, täglich oder jeden zweiten Tag, insgesamt zehnmal verabreicht, beobachtet werden. Übelkeit und in einigen Fällen Erbrechen zeigte sich nur bei einer Dosis über 2 mg/kg, erreichte jedoch nie die Intensität, welche der Stickstoff-Lost hervorruft. Die maximale Toleranzdosis ist jedenfalls noch nicht erreicht, was aber bei der Behandlung von Karzinomen wichtig und entscheidend sein kann. Binnen 1 bis 2 Tagen beginnt die Änderung der pathologischen Blutelemente, Leukopenie, die Verkleinerung der Lymphdrüsen, das Sinken des Fiebers oder auch dessen