Ein neuer, cytostatisch wirksamer bicyclischer Phosphorsäureamidester

Autor(en): **Molanr, I. / Wagner-Jauregg, Th.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft. Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **144 (1964)**

PDF erstellt am: **27.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-90637

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

labile, qui se transforme par oxydation en bacitracine F, plus stable, mais dépourvue de tout pouvoir antimicrobien. Si la courbe d'absorption permet d'identifier par spectrophotométrie ces deux constituants, les acquisitions dans le domaine de la chromatographie en couche mince n'ont pas encore, à notre connaissance, été mises à profit dans le but d'examiner de façon simple et rapide l'évolution de la transformation de bacitracine A en bacitracine F.

L'examen de différentes bacitracines conservées plus de trois jours en solution, et l'examen en parallèle de bacitracines oxydées par des moyens chimiques, ont permis de mettre en évidence la dégradation oxydative de la bacitracine A en F.

La chromatographie en couche mince effectuée dans les conditions proposées, permet de suivre cette évolution. La tache obtenue en chromatographiant des solutions fraîches (Rf 0,35) s'estompe pour disparaître presque complètement après oxydation. Une nouvelle tache apparaît alors, qui correspond au produit oxydé (Rf 0,22).

Le contrôle antimicrobien des taches obtenues montre que la première tache Rf 0,35 est douée d'un pouvoir antibiotique élevé alors que la tache de Rf 0,22 est dépourvue de toute action antimicrobienne, même à concentration plus élevée.

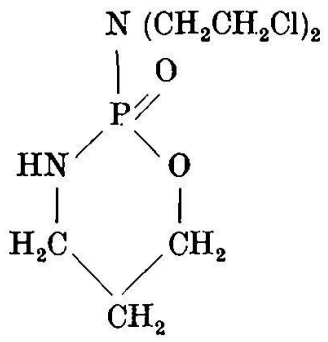
Le contrôle spectrophotométrique effectué selon les prescriptions PhH V suppl. III, tend à confirmer, comme le contrôle du pouvoir antimicrobien, que l'évolution observée par chromatographie en couche mince correspond à la transformation de bacitracine A en bacitracine F.

11. I. Molnar mit Th. Wagner-Jauregg (Zofingen) – *Ein neuer, cytostatisch wirksamer bicyclischer Phosphorsäureamidester.*

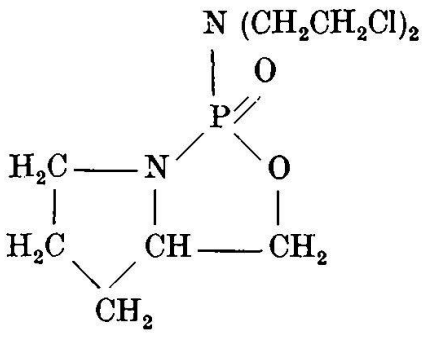
Die Beobachtung von G. Gomori (1948), dass einige Tumorarten mehr Phosphamidase enthalten als normales Gewebe, veranlasste die Synthese von Stickstofflost-Derivaten, in welchen ein β, β'-Dichlordiäthylamin-Rest in verschiedenen Phosphamidbindungen vorlag (Friedman und Seligman, 1954). Die besten Verbindungen von diesem Typus enthalten den Phosphor zusammen mit je einem Stickstoff- und Sauerstoffatom in einem Fünf- oder Sechsring (Endoxan® [I]; Arnold und Bourseaux 1958).

Es erschien uns von Interesse, ähnliche Cytostatica mit polycyclischer Struktur zu untersuchen, zu deren Darstellung vom 3-Methyl-8-hydroxy-2-azabicyclo-[3, 3, 0]-octan (Griot und Wagner-Jauregg, 1958) und anderen heterocyclischen Aminoalkoholen ausgegangen wurde. (Schweiz. Patentanmeldung der Siegfried AG, 1961).

Als gut kristallisierendes, wasserlösliches Produkt konnten wir das 1-[bis(2-Chloräthyl)]-amino-[3, 4, 5, 6]-tetrahydro-1H. 3H-pyrrolo-[1, 2-c] -[1, 3, 2]-oxazaphosphol-1-oxyd (II) vom Smp. 82° herstellen, das am Cancer



I



II

Chemotherapy National Center in Bethesda, Md., eingehend hinsichtlich seiner cytostatischen Eigenschaften geprüft wurde. Es zeigte an Ratten hohe Wirksamkeit gegen die feste Form der Dunning-Leukämie (5 DL). An anderen Testobjekten war aber der therapeutische Index im Vergleich mit Endoxan geringer. Das steht wahrscheinlich einerseits im Zusammenhang damit, dass in II ein tertiärer Stickstoff vorliegt, während Endoxan I einen sekundären Stickstoff enthält; andrerseits ist auch bekannt, dass der therapeutische Index des Endoxans sich beim Übergang zum Fünfringhomologen etwa fünffach verringert.

12. J. Rabinowitz, E. Cherbuliez (Genève) – *Esters d'acides du phosphore avec les alcools α-acétyléniques, et produits d'addition d'halogènes.*

La réaction entre alcools α-acétyléniques (p.ex. alcool propargylique) et chlorures d'acides du phosphore pentavalent ($POCl_3$ et $RPOCl_2$) en présence de bases tertiaires, conduit aux esters neutres correspondants:

$$POCl_3 + 3\ HC{\equiv}C{-}CH_2OH \xrightarrow{3(C_2H_5)_3N} O{=}P(OCH_2{-}C{\equiv}CH)_3 + 3\ (C_2H_5)_3\overset{+}{N}H\ Cl^-$$

$$RPOCl_2 + 2\ HC{\equiv}C{-}CH_2OH \xrightarrow{2(C_2H_5)_3N} \underset{R}{O{=}P}(OCH_2{-}C{\equiv}CH)_2 + 2\ (C_2H_5)_3\overset{+}{N}H\ Cl^-$$

Nous avons ainsi préparé le phosphate tripropargylique ainsi que les chlorométhanephosphonate, cyclohexanephosphonate et benzènephosphonate dipropargyliques. Ces nouveaux esters additionnent facilement 2 atomes d'un halogène par reste propargylique, pour donner les dérivés dihalogéno-allyliques correspondants: $O{=}P(OCH_2{-}CX{=}HCX)_3$, et $O{=}P(R)(OCH_2{-}CX{=}HCX)_2$ où X = Cl, Br ou I; ces dérivés allyliques