

in denen die Ordnung des Wachstums noch nicht in dem Maß verschwunden ist, wie in den Carcinomen und Sarkomen. Dieser Versuch also ist nicht entscheidend.

Wichtiger ist ein Versuch, den Carrel vor kurzem mitgeteilt hat. Carrel arbeitete mit Hühnerembryonen, die er durch Behandlung mit arseniger Säure schädigte. Nach Versuchen von Dr. Dresel, Dahlem, ist arsenige Säure ein Gift, das in kleinen Konzentrationen die Atmung von Körperzellen stärker als ihre Gärung hemmt, so daß man mit arseniger Säure den Stoffwechseltypus der Krebszelle erzeugen kann. Injizierte nun Carrel Hühnerembryonen, die durch arsenige Säure geschädigt waren, Hühnern in den Brustmuskel, so entstanden bösartige Tumoren, Sarkome, an denen die Hühner im Lauf von vier Wochen starben, und die, wie die spontanen Hühnersarkome, transplantiert werden konnten.

#### VI.

Spield der besondere Stoffwechsel des Carcinoms diejenige Rolle, die wir ihm zuschreiben, so muß man verlangen, daß aus ihm heraus nicht nur die Entstehung des Carcinoms erklärt wird, sondern auch das besondere Verhalten des einmal im Körper vorhandenen Carcinoms, sein ungeordnetes und unbeschränktes Wachstum. Auf dieses Problem möchte ich zum Schluß mit einigen Worten eingehen.

Wenn die Carcinomzelle eine Zeitlang ohne zu atmen, allein auf Kosten der Gärung, existieren kann, so ist damit noch nicht gesagt, daß sie auch ohne zu atmen wachsen kann. Es ist dies eine wichtige, vom experimentellen Standpunkt aus sehr schwierige Frage, mit der sich Dr. F. Wind in der letzten Zeit in Dahlem beschäftigt hat.

Dr. Wind arbeitete mit der von Harrison und Carrel eingeführten Methode der Zellkultur. Sein Versuchsmaterial waren Hühnersarkome, die sich *in vitro* nach einem von dem Dänen A. Fischer angegebenen Verfahren kultivieren lassen. Die Versuchsgefäße wurden mit Gemischen von Stickstoff und Kohlensäure gefüllt, aus denen der Sauerstoff durch Überleiten über glühendes Kupfer weitgehend entfernt worden war. Der Sauerstoffgehalt in diesen Gasgemischen war  $10^{-4}\%$ , also so niedrig, daß eine Atmung der Sarkomzellen ausgeschlossen war. Es zeigte sich, daß die Sarkomzellen bei dem genannten niedrigen Sauerstoffdruck, falls das Kulturmödium gärfähigen Zucker enthält, etwa 40 Stunden lang wachsen. Die bei der Gärung frei werdende Energie kann also von der Tumorzelle nicht nur zur Erhaltung ihrer Existenz, sondern — was viel mehr bedeutet — temporär auch zum Wachstum benutzt werden. Die große Analogie zwischen Tumoren und einem niedrigen Organismus, der Kulturhefe, wird durch diese Versuche besonders deutlich. Beide Organismen besitzen zwei energieliefernde Reaktionen, die Atmung und die Gärung, beide Organismen gären auch dann, wenn sie mit Sauerstoff gesättigt sind. Beide Organismen können auf die Dauer ohne Sauerstoff nicht leben, aber beide sind sie imstande, temporär ohne Sauerstoff, auf Kosten der Gärung, zu wachsen.

Die Fähigkeit der Tumorzelle, temporär ohne Sauerstoff zu wachsen, erklärt nun, wie mir scheint, das ungeordnete und unbeschränkte Wachstum der Tumoren im Körper. Zur Erläuterung denken wir uns eine Reihe von Gefäßen beliebiger Form, die in zylindrische Hälse münden. Die Gefäße sollen bis in die Hälse mit Nährlösung gefüllt sein. Zunächst säen wir Zellen ein, die nur bei Gegenwart von Sauerstoff wachsen. Dann werden sich nur die Oberflächen der Nährlösung mit Zellen bedecken. Das Wachstum ist beendet, wenn dünne, kreis-

runde Zelldecken entstanden sind, deren Form durch den Querschnitt der Gefäßhälse bestimmt ist. In einem andern Versuch säen wir in die Gefäße Zellen ein, die ohne Sauerstoff wachsen können. Dann wird der ganze Inhalt der Kolben mit Zellen durchwachsen werden. Das Wachstum ist nicht mehr beschränkt durch die Diffusion des Sauerstoffs und nicht mehr in seiner Form bestimmt durch die Form der Gefäßhälse, sondern unbeschränkter und formloser.

Der Grenze zwischen Luft und Nährlösung entspricht im Körper die Grenze zwischen Blutcapillaren und Gebezeellen. Entfernen wir uns von den Capillaren, so sinkt die Sauerstoffkonzentration, bis wir schließlich an eine zweite Grenze gelangen, über die hinaus normales Wachstum, wegen der niedrigen Sauerstoffkonzentration, nicht mehr möglich ist. In diesen Gebieten, die arm an Sauerstoff, aber relativ reich an Glucose sind, findet die Carcinomzelle noch Bedingungen, unter denen sie temporär wachsen kann. So ist sie imstande, Grenzen, die dem normalen Wachstum gesetzt sind, zu durchbrechen, das heißt, ungeordneter und unbeschränkter als die normalen Zellen zu wachsen.

[A. 125.]

## Neuer Beitrag zur Chemie der Gärung.

Von S. N. CAGAN, New York.

(Eingeg. 7. Mai 1926.)

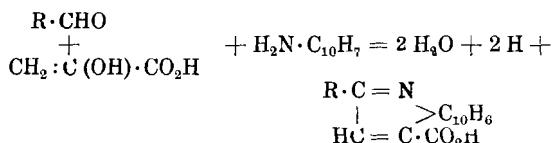
In den hundert Jahren, die nach den Untersuchungen von Gay Lussac vergangen sind, hat die Chemie der Gärung und des physiologischen Zuckerverbrauchs die größte Vervollkommnung durch die Entdeckungen von Neuberg und Ehrlich gefunden. Ehrlich entdeckte, daß die Gärung von Zucker die Plasmabildung der Organismen möglich macht, wobei die Zuckergärung die Energie für die Stickstoffassimilation herbeischafft. Neuberg entdeckte die Carboxylase, die Brenztraubensäure vergärt, und dies hat dazu geführt, diese Säure und ihr Spaltprodukt, Acetaldehyd, in den Mittelpunkt des Kohlenhydratstoffwechsels zu stellen. Mit Hilfe ihrer Abfangmethoden und anderer Änderungen im Mechanismus der gewöhnlichen Zuckerspaltungen haben Neuberg und seine zahlreichen Mitarbeiter nicht nur ganz neue Formen der Vergärung erkannt, wie die weit bekannt gewordene Spaltung von Dextrose in Glycerin und Acetaldehyd, sondern dieselben Autoren haben auch die theoretischen Grundlagen für die Richtigkeit ihres Systems geliefert.

Die überlegene Bedeutung des Methylglyoxals konnte durch Isolation eines darauf einwirkenden Ferments von Neuberg und Dakin gezeigt werden. Die innigen Zusammenhänge mit dem allgemeinen Proteinmetabolismus haben von einer Seite Ehrlich und von der anderen Neuberg und seine Arbeitsgenossen Kerp, Nord, Peterson und Steinbock nachgewiesen, da alle Homologen der Brenztraubensäure, soweit sie aus Aminosäuren ableitbar sind, ebenfalls die zuckerfreie Gärung eingehen. Daß die Brenztraubensäure auch in Gegenwart von Sulfit leicht von der Hefe vergoren wird, haben Neuberg und Rheinfurt siegreich gegen Zerners anderslautende Behauptung mehrmals nachgewiesen.

Sonach ist die Brenztraubensäure als das wahrscheinlichste Zwischenprodukt erkannt. Die direkte Isolation bei Zuckergärung ist aber nur in kleiner Ausbeute gelungen. Grab<sup>1)</sup> hat sie nach folgendem Prinzip in 4% Ausbeute ans Licht gebracht. Nach einer bekannten Methode von Döbner vereinigen sich Aldehyde mit Brenztraubensäure und aromatischen Aminen zu sub-

<sup>1)</sup> Bioch. Ztschr. 1921.

stituierten Cinchoninsäuren, wenn sie in Ätherlösung zusammenkommen:



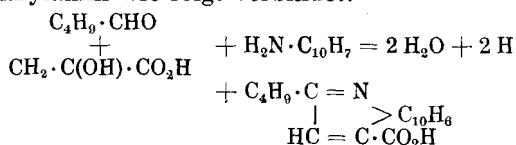
Ist kein Alddehyd zugesetzt, so wird aus Brenztraubensäure Acetaldehyd frei, und in der Gleichung wird R gleich  $\text{CH}_3$ . Da alle wahren Zucker unter den Bedingungen der Döbnerischen Reaktion nicht reagieren, konnte Grab eine zellfrei gärende Zuckerlösung mit ätherischer  $\beta$ -Naphthylaminlösung schütteln und die  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Naphthocinchoninsäure erhalten, womit Benztraubensäure abgefangen war.

Mir schien dieses Verfahren der Verbesserung wert. Sie sollte damit eintreten, daß als neu von vornherein Aldehyd zugesetzt wurde; dann brauchte keine Brenztraubensäure zur Bildung der Methylgruppe zu zerfallen. Auch war es möglich, durch Anwendung eines höheren Aldehyds die Eigenschaften des Cinchoninsäurederivates zu verbessern und seine Extrahierbarkeit aus den koagulierten Hefesäften zu erhöhen.

Unter sonstiger Befolging der vorhandenen Vorschrift bin ich folgendermaßen vorgegangen: 90 g Zucker wurden in 9 l Macerationssaft, hergestellt nach A. Lebedeff, gelöst. Wenn Gärung eingetreten war, wurden 18 g  $\beta$ -Naphthylamin und 11 g Isovaleraldehyd in  $1\frac{1}{2}$  l Äther hinzugefügt und andauernd stark bewegt. Die Aufarbeitung erfolgte über das Koagulat und das Zinkoxydsalz. Die Extraktion wurde nun sehr begünstigt durch die angenehmen Löslichkeitsverhältnisse der entstandenen  $\alpha$ -Isobutyl- $\beta$ -Naphthocinchoninsäure; sie geht in viel heißen Essigäther über und kristallisiert daraus in hellweißen Plättchen. Döbner fand den Schmelzpunkt 251°, ich 248—249°.

0,1792 g Substanz: 8,1 ccm N<sub>2</sub> (751 mm, 16°).  
 $C_{18}H_{17}NO_2$ ; Ber. N 5,0; Gef. N 5,3.

Die Verbindung entsteht, indem sich Gärungsbrenztraubensäure mit den Zugaben Isovaleraldehyd und  $\beta$ -Naphthylanin wie folgt verbindet:



Die Ausbeute war aber bei meiner Neuerung nicht größer als früher: 0,85 g. Das liegt daran, daß der meiste Isovaleraldehyd zu Isoamylalkohol phytochemisch reduziert wurde<sup>2)</sup>. Man muß zugleich bedenken, daß Brenztraubensäure eben ungeheuer schnell vergärt. Bei einer anderen Methode zur Erfassung dieser Substanz haben Fernbach und Schönen<sup>3)</sup> auch nicht mehr isoliert.

[A. 115.]

# Synthetische Arbeiten in der Campher- und Terpenreihe.

Von Prof. Dr. GUSTAV KOMPPA, Helsingfors.  
Vorgetragen im Bezirksverein Hannover des Vereins deutscher  
Chemiker am 5. Juni 1926.

(Eingeg. 9. Juni 1926.)

(Eingeg. 9. Juli 1925.)

Zur Zeit, als der Verfasser mit seinen Versuchen in der Campherreihe begann (1893), waren für die Konstitution des Camphers noch verschiedene Formeln diskutiert. Die zuerst in Angriff genommene Synthese der

<sup>2)</sup> Neuberg und Steinbock, Bioch. Ztschr. 1913.

<sup>3)</sup> Fernbach und Schoen, Co. r. 1913 u. 1920.

Apocamphersäure<sup>1)</sup> gelang bekanntlich durch die Synthese des Diketoapocamphersäure-Dimethylesters, aus dem durch Reduktion die Säure gewonnen werden konnte. Um diesen Ester darzustellen, mußte Dimethylglutarsäure beschafft werden. Hier kamen Vorländers<sup>2)</sup> damals veröffentlichte Arbeiten über Hydroresorcine zugute, da aus Dimethylhydroresorcin Dimethylglutarsäure in großen Mengen gewonnen werden konnte. Die Dikemann-Komppa-sche Kondensation dieser Säure mit Oxalester ist allgemein bekannt. Durch sie wurde Diketoapocamphersäure-Dimethylester erhalten. Dieser ließ sich leicht zu Dioxapocamphersäure reduzieren, dagegen machte die Reduktion der daraus erhaltenen  $\beta\beta$ -Dehydroapocamphersäure zu Apocamphersäure beträchtliche Schwierigkeiten; sie gelang schließlich durch Bromwasserstoffaddition und darauffolgende Reduktion.

Durch diese Synthese wurde auch Wallachs Fenchocamphoron-Formel<sup>3)</sup> bestätigt. Ebenfalls wurde dadurch die Konstitution des D-1-Fenchens wahrscheinlich gemacht. Die Übertragung dieser für Apocamphersäure ausgearbeiteten Synthese auf ihr Methylierungsprodukt, die Camphersäure selbst, machte außerordentliche Schwierigkeiten<sup>4)</sup>. Die Trennung des bei der Methylierung des Diketoapocamphersäureesters erhaltenen Öles gelang mit Sodalösung bzw. durch die verschiedene Ätherlöslichkeit der Kupfersalze und konnte schließlich durch Anwendung von verschiedenen Reduktionsverfahren durchgeführt werden. Die Einzelheiten dieser Totalsynthese der Camphersäure, ebenso wie die des daraus erhaltenen Camphers (racemisch) selbst, sind aus den damaligen Veröffentlichungen des Verfassers<sup>5)</sup> zu ersehen.

Um eine Totalsynthese des natürlichen Japancamphers zu erreichen, handelte es sich nun um die Spaltung des racemischen Camphers in seine optischen Antipoden. Diese Spaltung wurde durch Überführung in Borneol, Spaltung des mit Phthalsäureanhydrid erhaltenen sauren Phthalsäureborneols mit Brucin und Methylamin und Rückoxydation der erhaltenen d- bzw. l-Borneole in die betreffenden d- bzw. l-Campher erreicht<sup>6</sup>). So war die Totalsynthese des natürlichen Camphers gelungen.

Sorgfältigst wurden die Einwände von französischer (Blanc) und englischer (Thorpe) Seite durch neue Untersuchungen widerlegt. Einmal beruhte die Kritik auf einem Irrtum, da der Verfasser seine Methylester nicht mit Natronlauge, sondern mit Sodalösung im Kohlensäurestrom (also in Bicarbonatlösung) behandelt hatte; weiter führten Methoxylbestimmungen sowie Ausführung der Synthese mit den betreffenden Athyl-derivaten zur Bestätigung der vom Verfasser ausgesprochenen Auffassung über den Reaktionsmechanismus und also der von ihm aufgestellten Formelbilder.

Um den Bedarf an Apocamphersäure zu decken, wurden größere Mengen von Camphen mit Salpetersäure verarbeitet. Dabei erhielt man Tricyclensäure, die dabei aufgeklärt wurde. Es gelang, Tricyclensäure durch Reduktion ihres Esters in den entsprechenden Alkohol überzuführen, aus dessen Chlorid durch Reduktion ein Kohlenwasserstoff zu erhalten war, der seinerseits identisch war mit Tricyclen, wie von vormherin erwartet wurde. Dagegen bestätigte sich die in der Literatur be-

<sup>1)</sup> B. 34, 2472 [1901]; A. 368, 126 [1909].

<sup>2)</sup> Vorländer, A. 294, 314 [1897]; 304, 18 [1899].

<sup>3)</sup> A. 300, 317 [1898]; 315, 291 [1901]; 362, 183 [1908].

4) A. 368, 209 [1909]

5) B. 41, 4471 [1908].

<sup>6)</sup> B. 44, 858 [1911].