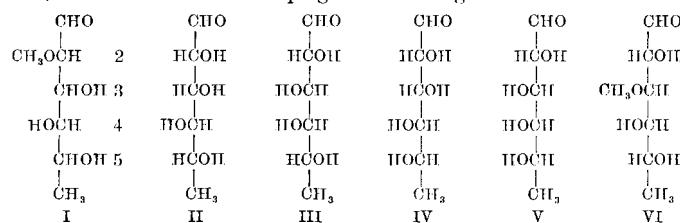


4 waren begründet auf der Linksdrehung des Phenylhydrazids ( $-16^{\circ}$ ) und des Lactons ( $-79,4^{\circ}$ ) der Digitalonsäure unter Anwendung der Phenylhydrazid- und der Lacton-Regel von C. S. Hudson.

In früheren Untersuchungen hatte Vortr. gezeigt, daß die Konfiguration am C-Atom 2 entgegengesetzt anzunehmen ist<sup>3)</sup>, und daß die Anwendung der Phenylhydrazid-Regel auf  $\alpha$ -Methoxy-Säuren nicht zulässig ist<sup>4)</sup>. Für die Gesamt-Konfiguration der Digitalose ergaben sich daher noch die vier Formeln II, III, IV und V (Methoxyl-Gruppe in 2-Stellung). Zur weiteren Aufklärung, die gemeinsam mit W. Mayer und A. Distelmaier durchgeführt worden ist, boten sich grundsätzlich vier Wege:

1. Darstellung der 2-Methyläther der vier Methylpentosen II—V. 2. Abbau der Digitalonsäure unter Abspaltung der Methoxyl-Gruppe zu einer der vier entsprechenden Methyltetrosen, von welchen die ersten drei bekannt sind. 3. „Zwangswise“ Überführung der Digitalose — wiederum unter Abspaltung der Methoxyl-Gruppe — in eines der (bekannten) Osazone der Zucker II—V. 4. Durchmethylierung der Digitalose und Vergleich mit den ebenfalls durchzumethylierenden Verbindungen II—V.

Auf dem ersten Weg wurde aus  $\beta$ -Methyl-1-fucosid über 3,4-Aceton- $\beta$ -methyl-fucosid 2-Methyl-3,4-aceton- $\beta$ -methyl-fucosid dargestellt, die Aceton-Gruppe und das glykosidische Methoxyl abgespalten, oxydiert und das Lacton der 2-Methyl-1-fuconsäure erhalten, das verschieden vom Spiegelbild des Digitalonsäurelactons war.



Vorversuche auf dem zweiten Wege ergaben aus 1-Fuconamid mit Hypochlorit und Natronlauge nach R. A. Weermann<sup>5)</sup> 1-Lyxomethylose (Benzyl-phenyl-hydrazon: F. 101<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D = -36,4^{\circ}$ ) und aus 2-Methyl-gluconamid Arabinose.

Ein gleichzeitig auf dem dritten Weg durchgeföhrter Versuch schuf eine neue Lage: Aus Digitalose wurde ohne Schwierigkeit ein sehr schönes Osazon dargestellt (F. 179—180<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D = +18^{\circ}$ ), das mit keinem Osazon der Methylpentosen-Reihe identisch war, aber noch die Methoxyl-Gruppe enthielt.

Somit schied das C-Atom 2 als Haftstelle der Methoxyl-Gruppe aus. Auch C-Atom 5 kam hierfür nicht in Betracht, da die von Kiliani durch Oxydation der Digitalonsäure dargestellte Trioxoglutaräure die Methoxyl-Gruppe noch enthält. Aber auch das C-Atom 4 kann nicht ihr Sitz sein, weil das Lacton der Digitalonsäure einen 1,4-Ring besitzt. Diese schon von Kiliani gemachte Annahme wurde gesichert durch Bestimmung der Lacton-Offnungs-Kurve nach dem von W. N. Haworth angegebenen Verfahren<sup>6)</sup>.

Digitalose ist also eine 3-Methyl-methylpentose. An der Auswahl der vier möglichen Konfigurationen hatte das Auffinden des Osazons nichts geändert. Im Gegenteil! Die 1939 bekanntgewordenen Ergebnisse von H. B. MacPhailly u. R. C. Elderfield<sup>7)</sup>, die 2-Methyl-d-fucose und 2-Methyl-1-rhamnose dargestellt, die Verschiedenheit dieser Zucker von Digitalose gezeigt und dadurch die Konfigurationen III und IV ausgeschlossen hatten, waren nun gegenstandslos geworden.

Von den vier in Frage stehenden Konfigurationen konnte IV am leichtesten experimentell geprüft werden. O. Th. Schmidt, E. Plankenhorn u. F. Kübler<sup>8)</sup> stellten 2,3-Dimethyl-1-rhamnose dar und führten sie in 3-Methyl-1-rhamnose-phenyl-osazon über. Dieses war von Digitalose-phenyl-osazon verschieden, und somit war Konfiguration IV ausgeschlossen.

Nun wurde als Letztes der vierte Weg eingeschlagen. Sowohl Digitalose als auch 1-Fucose wurden über ihre Methyl-glykoside durchmethyliert. Für die kleinen Substanzmengen, auf welche man bei der recht schwer zugänglichen Digitalose angewiesen ist, eignete sich am besten die Methylierung mit Kalium und Methyljodid in flüssigem Ammoniak<sup>9)</sup>. Es wurde aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyl-1-fucosid über die beiden schön kristallisierten Tetramethyl-Verbindungen 2,3,4-Trimethyl- $\alpha$ -1-fucose dargestellt, eine Verbindung, die als Hydrat bei 65<sup>0</sup> schmilzt ( $[\alpha]_D = -168^{\circ} \rightarrow -118^{\circ}$ ) und wasserfrei den Schmelzpunkt von 36—37<sup>0</sup> ( $[\alpha]_D = -129^{\circ}$ ) aufweist. Aus Digitalose wurde in derselben Weise 2,3,4-Trimethyl- $\alpha$ -d-fucose-Hydrat gewonnen, das sich durch den Schmelzpunkt von 65<sup>0</sup> und die spez. Drehung von  $+168^{\circ} \rightarrow +118^{\circ}$  als das Spiegelbild der Trimethyl-1-fucose erwies.

Digitalose ist also 3-Methyl-d-fucose (VI). Sie stimmt in der Stellung der Methoxyl-Gruppe überein mit den anderen, bisher in der Natur aufgefundenen Methyläthern von Zuckern, nämlich mit der Cymarose, der Diginose und wahrscheinlich auch mit der Sarmentose und Oleandrose. Es ist bemerkenswert, daß alle diese Zucker Bestandteile von Glykosiden sind, die mit Ausnahme von Diginin Herzwirksamkeit besitzen.

<sup>2)</sup> O. Th. Schmidt u. H. Zeiser, Ber. dtsc. chem. Ges. **67**, 2127 [1934].

<sup>3)</sup> O. Th. Schmidt u. A. Simon, J. prakt. Chem. [2] **152**, 190 [1939].

<sup>4)</sup> Recueil Trav. chim. Pays-Bas **37**, 16 [1917].

<sup>5)</sup> The constitution of sugars, London 1929, S. 23.

<sup>6)</sup> J. org. Chemistry **4**, 150 [1939]. <sup>7)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 579 [1942].

<sup>8)</sup> E. Muskat, J. Amer. chem. Soc. **56**, 693, 2449 [1934].

## KWI. für Medizinische Forschung, Heidelberg.

Colloquium am 21. Juni 1943.

Vorsitzender: R. Kuhn.

K. H. Bauer, Heidelberg: *Chemie und Krebs*.

Die wirksamste Heilung des Krebses stellt bisher die Operation dar. Bei Hautkrebsen wird hierbei in 97%, bei Brustkrebs in 90% der Fälle Heilung erzielt. Die Voraussetzung für den Erfolg ist jedoch, daß der Patient rechtzeitig in die richtige ärztliche Behandlung kommt. Bei Krebsen an inneren Organen liegt jedoch die Heilungsrate viel tiefer: Nur 20—30% der Fälle können durch Operation geheilt werden. Noch immer erliegt jeder 10. Mann und jede 7. Frau dem Krebs.

Wenn auch noch keine wirksame chemische Therapie des Krebses entdeckt werden konnte, so besteht doch eine enge Beziehung zwischen Chemie und der Krebskrankheit. Vor allem ist zu nennen die Kreberzeugung durch chemische Mittel. Schon 1795 wurde von Pott der Berufskrebs der Schornsteinfeger und 100 Jahre später der Hautkrebs der Teerarbeiter und Blasenkrebs der Anilin-Arbeiter beschrieben.

Der tiefste Zusammenhang zwischen Chemie und Krebs bestellt aber in der Ätiologie des Krebses, wie sie in der Geschwulsttheorie des Vortr. angenommen wird<sup>10)</sup>. Körperzellen gehen durch Genmutation in Geschwulstzellen über. Die Zellerbmasse ändert sich. Wahrscheinlich ist nur der Bestand einiger weniger Gene als mutiert anzusehen. Die Krebszellen besitzen noch den Charakter des vom Krebs befallenen Gewebes. Knochenkrebs bilden Knochen usw. Was verursacht die Mutation? Sämtliche Strahlen, die mutationsauslösend sind, sind krebserzeugend. (Röntgenkrebs, Hitzekrebs der Lokomotivheizer, Lichtkrebs, Radiumkrebs der Leuchtzifferblattarbeiterinnen, Lungenkrebs der Bergarbeiter in Uranerzbergwerken.) Strahlen, die nicht mutationsauslösend sind, erzeugen auch keinen Krebs. Durch chemische Mittel, mit denen es gelingt, Mutationen hervorzurufen, läßt sich ebenfalls Krebs erzeugen. Es werden nun eingehend die chemischen Mittel behandelt, mit denen Krebs erregbar ist. Arsen, Anilinderivate, Farbstoffe, wie Scharlachrot und Buttergelb, die eine spezifische Affinität zum Lebergewebe besitzen und Leberkrebs erzeugen. Dieser Krebs läßt sich durch Fütterung von Hefe verhüten. Ferner die Berufskrebs, die durch Arbeiten mit Teer, Asphalt, Paraffin und Gaskoks hervorgerufen werden. Es scheinen Beziehungen zwischen der Funktion der Galle und der Krebshäufigkeit zu bestehen. Früher Gallensteinoperierte zeigen eine erhöhte Sterblichkeit an Krebs.

Einen starken Beweis für die Richtigkeit der Mutationstheorie sieht Vortr. in der Tatsache, daß sich das Rous-Sarkom durch ein filtrierbares Virus erzeugen läßt, welches als Nukleoprotein in enger chemischer Beziehung zu den Genen steht. Durch Benzpyren ließ sich ebenfalls Rous-Sarkom erzeugen, aus welchem das charakteristische Virusprotein gewonnen werden konnte. Direkte Genmutationen ließen sich bisher mit Benzpyren nicht durchführen. Stubbe erzeugte jedoch an einem pflanzlichen Objekt eine Mutation mit Arsen, einem der stärksten krebserregenden chemischen Mittel. Bauch gelang die Erzeugung einer Gigasrasse bei Hefe mit Hilfe von Benzpyren.

Auf Grund der Überlegung, daß die krebserregenden chemischen Mittel durch Genmutation an Körperzellen eingreifen, versuchte Vortr., durch die gleichen Mittel Krebszellen wiederum zurückzumutieren. Bei 7 Fällen von 22 äußerlichen Krebsen gelang glatte Heilung durch wiederholte Pinselung mit Benzpyren. Diese Therapie stellt jedoch gegenüber der Bestrahlungstherapie oder der Operation keine Verbesserung dar.

Aussprache: R. Kuhn weist auf einen „differential growth inhibitor“ hin, der nach Madewar, G. M. Robinson u. R. Robinson<sup>11)</sup> in Malzauszügen enthalten ist und mit Wasserdampf daraus destilliert werden kann. Es handelt sich um das  $\Delta$ - $\alpha$ ,  $\beta$ -Hexenolacton (Hexen-2-olid-5,1), die Parasorbinsäure. Die 1-Form ist in Vogelbeeren enthalten. Die synthetische d, l-Form zeigte so wie das aus Malz gewonnene Lacton die Eigenschaft, in vitro das Wachstum von Fibroblasten und anderen Mesenchymzellen in hoher Verdünnung zu hemmen, während es auf Epithelzellen keinerlei Wirkung ausübte. Dies konnte mit einem nach R. Kuhn u. D. Jerchel<sup>12)</sup> synthetisch dargestellten Präparat am Rudolf-Virchow-Krankenhaus von Prof. Cramer und von Prof. Lettré bestätigt werden.

## Göttinger Chemische Gesellschaft.

Sitzung am 5. Juni 1943.

Prof. Dr. G. Masing, Göttingen: *Angriff des Eisens in neutralen Elektrolyten<sup>13)</sup>.*

Wird Eisen in ruhender Kochsalz-Lösung gegen Kupfer oder gegen Platin unter Abdeckung der Wasserlinie geschaltet, so ist der Angriff bei identischen geometrischen Bedingungen proportional der metallischen Gesamtoberfläche, in Übereinstimmung mit F. Tödt. Wenn die Wasserlinie nicht abgedeckt ist, wird der Angriff

<sup>10)</sup> K. H. Bauer: Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Springer-Verlag, Berlin 1928.

<sup>11)</sup> Nature **151**, 195 [1943].

<sup>12)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. **76**, 413 [1943].

<sup>13)</sup> Ausführliche Veröffentl. erscheint im Arch. Eisenhüttenwes.