

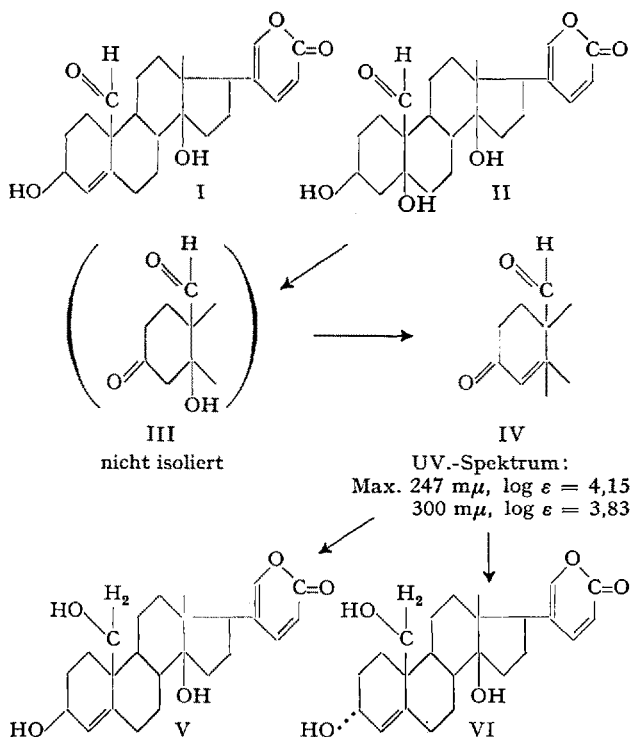
Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Nachweis von Scilliglaucosidin in den Zwiebeln von *Bowiea volubilis* HARVEY^{1 2 3}

Zu Vergleichszwecken (siehe weiter unten) wurde Scilliglaucosidin-19-ol (V⁴) und 3-Epi-Scilliglaucosidin-19-ol (VI) benötigt. Scilliglaucosidin hat nach STOLL, VON WARTBURG und RENZ die Formel I⁴, ist also ein 5-Anhydro-derivat von Hellebrigenin (II)⁵. Zur Darstellung von V und VI wurde deshalb Hellebrigenin⁵ mit Pt und O₂ (vgl. Dehydrierung von Ouabagenin⁶ und Dihydro-ouabagenin⁷) in Aceton-Wasser zum 3-Dehydrohellebrigenin III dehydriert. Dieses wurde nicht isoliert, sondern durch Kochen mit Eisessig in 5-Anhydro-3-dehydro-hellebrigenin (IV) übergeführt. Reduktion von IV mit NaBH₄⁸ gab nach chromatographischer Reinigung an Al₂O₃ zwei kristallisierte, papierchromatographisch einheitliche Substanzen. Sie zeigten mit 84%iger H₂SO₄ dieselbe Farbreaktion (rot → mauve), unterschieden sich jedoch deutlich im Papierchromatogramm (stationäre Phase: Wasser; mobile Phase: Toluol-Butanol 95:5; Sichtbarmachen der Flecken mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd-Schwefelsäure-Reagens⁹; beide Flecken orange; Verhältnis der Laufstrecken etwa 1:2). Die im Papierchromatogramm rascher laufende Substanz zeigt ein Nujol dasselbe IR.-Spektrum¹⁰ wie Scilliglaucosidin-19-ol (V)¹¹. Auch lief sie im Papierchromatogramm genau gleich wie letztgenanntes, welches zu diesem Vergleich durch NaBH₄-Reduktion⁸ von 1 mg authentischem Scilliglaucosidin (I) hergestellt wurde¹². Die beiden genannten Farbreaktionen von V und VI aus Hellebrigenin und von V aus authentischem Scilliglaucosidin waren ebenfalls genau gleich. Die Identität von V aus Helle-

brigenin mit Scilliglaucosidin-19-ol (V) ist somit gesichert. Auf Grund der Farbreaktionen und der Reaktionsfolge ist anzunehmen, dass VI 3-Epi-Scilliglaucosidin-19-ol ist¹³.



¹ 8. Mitteilung über die Glykoside von *Bowiea vocubilis* HARVEY und 162. Mitteilung über Glykoside und Aglykone.

² 7. Mitt.: A. KATZ, *Helv. chim. Acta* 38, 1565 (1955).

³ 161. Mitt.: H. KÜNDIG-HEGEDÜS und O. SCHINDLER, *Helv. chim. Acta* 39, 904 (1956).

⁴ A. STOLL, A. VON WARTBURG und J. RENZ, *Helv. chim. Acta* 36, 1531 (1953); 36, 1538 (1953).

⁵ J. SCHMUTZ, *Helv. chim. Acta* 32, 1442 (1949).

⁶ C. MANNICH und G. SIEWERT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 75, 737 (1942).

⁷ R. P. A. SNEEDEN und R. B. TURNER, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 130 (1950).

⁸ A. HUNGER und T. REICHSTEIN, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 85, 635 (1952).

⁹ A. KATZ, *Pharm. Acta Helv.* 29, 369 (1954).

¹⁰ Aufgenommen von Herrn Dr. P. ZOLLER, Basel, auf einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21.

¹¹ A. STOLL, A. VON WARTBURG und J. RENZ, *Helv. chim. Acta* 36, 1538 (1953).

¹² A. STOLL, A. VON WARTBURG und J. RENZ führten Scilliglaucosidin durch Reduktion nach MEERWEIN-PONNDORF in Scilliglaucosidin-19-ol über. Herrn Prof. Dr. A. STOLL, Basel, sei auch hier für die freundliche Überlassung von Scilliglaucosidin herzlich gedankt.

Die Aldehydgruppe im Scilliglaucosidin (I) wurde von STOLL *et al.*⁴ aus Analogiegründen (unter anderem auf Farbreaktionen basierend¹⁴) an C-10 angenommen. Da die Stellung der Aldehydgruppe in Hellebrigenin (II) durch dessen Überführung in Strophanthidinabbau-produkte gesichert ist⁵, leistet die Überführung von II in V den strengen Beweis für die C-10-Stellung der Aldehydgruppe in Scilliglaucosidin (I).

Kürzlich wurde die Isolierung eines Bufadienolid-genins C₂₄H₃₂O₅ aus Zwiebeln einer Variante von *Bowiea volubilis* HARVEY mitgeteilt. Die vorläufig Nabogenin genannte Substanz zeigte grosse Ähnlichkeit mit Scilli-

¹³ Reduktion von Δ^4 -Cholestenon mit LiAlH₄ führt ebenfalls zu den zwei an C-3 epimeren Δ^4 -Cholestenolen: H. MC. KENNIS und G. W. GAFFNEY, *J. biol. Chem.* 175, 217 (1948). - PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER und A. B. KULKANI, *Helv. chim. Acta* 32, 265 (1949).

¹⁴ A. STOLL, A. VON WARTBURG und J. RENZ, *Helv. chim. Acta* 36, 1557, 1565 (1953).

glucosidin (besonders waren die IR.-Spektren der Azetate praktisch identisch), unterschied sich von diesem jedoch in der Farbreaktion mit 84%iger H_2SO_4 und in der optischen Drehung etwas. Es war zu vermuten, dass entweder das 3-Epimere des Scilliglaucosidins oder unreines Scilliglaucosidin vorlag. Gegen die letztgenannte Auffassung sprach die Tatsache, dass Nabogenin chromatographisch gereinigt war und im Papierchromatogramm nur einen Flecken zeigte. Zur Abklärung wurde nun Nabogenin mit NaBH_4 reduziert. Das rohe Reduktionsprodukt gab nach chromatographischer Reinigung an Al_2O_3 Kristalle, die sich auf Grund der Farbreaktionen, des Verhaltens im Papierchromatogramm und des IR.-Spektrums¹⁰ in Nujol als identisch mit V aus I und II erwiesen. Da sich gemäss obigen Ausführungen auch die Formel von 3-Episcilliglaucosidin für Nabogenin ausschliessen lässt, folgt, dass letzteres ein durch Chromatographie an Al_2O_3 nicht trennbares Gemisch war, das vorwiegend aus Scilliglaucosidin (I) bestand; Auftrennung des Gemisches gelang jedoch nach Reduktion der Aldehyd- zur Oxymethylgruppe.

Ich danke Herrn Prof. Dr. T. REICHSTEIN für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Herrn W. ZÜRCHER sei für die gewissenhafte Hilfe bei der Ausführung der Versuche gedankt.

A. KATZ

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel,
den 3. Juni 1956.

Summary

Hellebrigenin was converted to Scilliglaucosidin-19-ol and 3-Epi-Scilliglaucosidin-19-ol. This proves the correctness of the assumption of STOLL *et al.*³ that the aldehydic group of Scilliglaucosidin is in position C-10.

Comparison of a reduction product of Nabogenin, a substance isolated earlier from the bulbs of *Bowiea volubilis* HARVEY, with Scilliglaucosidin-19-ol and 3-Epi-Scilliglaucosidin-19-ol showed its identity with the first named compound. This proves that the so called Nabogenin was a mixture consisting mainly of Scilliglaucosidin.

Action du becaptan (β -mercapto-éthylamine) sur la radiosensibilité des cellules vaginales du rat femelle

I. – *Introduction.* 1° Depuis 1946, nombre de chercheurs et en particulier ceux de l'Ecole de Liège se sont attachés à découvrir des substances chimiques susceptibles de protéger des organismes vivants contre les radiations ou les poisons radiomimétiques.

L'ensemble des travaux sur ces substances et leurs propriétés ont été excellemment étudiés et synthétisés par BACQ et ALEXANDER¹. Il semble bien que ce soit la cystéamine ou β -mercapto-éthylamine commercialisée par la firme Labaz sous le nom de Becaptan qui ait jusqu'à présent donné le plus de satisfactions aux expérimentateurs, tant par la qualité de son action radioprotectrice que par sa faible toxicité.

2° Pour mettre en évidence cette radioprotection, différents tests ont été utilisés: courbes de mortalité

(rats, souris, cobayes, infusoires), courbes de croissance des racines de pois, modifications histologiques au niveau des ovaires, de la muqueuse des intestins grêles, de la rate, du foie et du thymus, maturation des hématies jeunes, régénération des leucocytes, chute de poids.

3° Tandis que GEREBTZOFF et BACQ² pensent que le mécanisme intime de la radioprotection chimique consiste surtout en une accélération et une activation de la régénération cellulaire, DESAIVE³ a pu montrer qu'en plus de ce facteur, il faut aussi tenir compte d'un effet radioprotecteur direct.

4° D'autre part, R. et J. GRAHAM⁴ ainsi qu'à leur suite KOHN⁵, NIELSEN⁶ et d'autres ont mis en évidence dans les cellules vaginales normales de patientes atteintes de cancer du col et soignées par radiothérapie, des lésions anatomiques dues aux radiations; l'importance de ces lésions serait en rapport avec la plus ou moins grande radiosensibilité de la tumeur.

Laissant de côté pour l'instant leur importance pronostique, nous nous sommes demandés si ces lésions ne pourraient pas servir de test à la fois aisé et fidèle pour mettre en évidence l'effet radio-protecteur d'une substance donnée. C'est là le but de ce travail.

II. – *Technique.* Tous les frottis vaginaux sont colorés par la méthode trichromasique de PAPANICOLAOU. Dans chaque frottis, nous avons compté dans la mesure du possible 100 cellules intactes et nous avons déterminé le pourcentage de cellules lésées par les radiations. Pour des raisons qui apparaissent clairement dans la suite de l'exposé, nous n'avons fait entrer en ligne de compte que des cellules nucléées.

Par ailleurs, les animaux d'expérience furent des rates vierges de l'élevage sélectionné du Centre Anticancéreux, chacune pesant 150 à 175 g au départ.

III. – *Méthode.* Nous avons utilisé une irradiation intravaginale au moyen d'un tube de 50 mg de radium, dont la longueur active est de 12 mm et la filtration de 1 mm Pt; la durée d'irradiation est de 4 h. Dans ces conditions, la dose reçue à 0,5 cm de Ra serait de 4000 r γ (dose calculée d'après la méthode de Manchester).

Nous avons subdivisé notre groupe d'animaux en deux lots.

1° Un premier lot de 12 rates a subi l'irradiation dans les conditions décrites ci-dessus sous anesthésie au dial injecté par la voie intra-péritonéale.

2° Il en fut de même pour les 13 animaux du second lot mais ceux-ci reçurent immédiatement avant l'irradiation, 15 mg de Becaptan par la voie intra-péritonéale. Un frottis a été prélevé chaque jour chez chaque animal.

IV. – *Résultats.* a) *Lésions observées.* A notre connaissance R. et J. GRAHAM ont été les premiers à décrire les modifications observées après radiothérapie dans les cellules vaginales de la femme; elles sont de quatre ordres:

- 1° vacuolisation du cytoplasme;
- 2° augmentation de la taille cellulaire;
- 3° modifications nucléaires;
- 4° doubles noyaux.

² M. A. GEREBTZOFF et Z. M. BACQ, *Exper.* 10, 341 (1954).

³ P. DESAIVE et J. VARETTO-DENOEL, *Exper.* 11, 242 (1955).

⁴ R. M. GRAHAM, *Surg. Gynec. et Obst.* 84, 153 (1947); 93, 767 (1951). – J. B. GRAHAM et R. M. GRAHAM, *Cancer* 6, 68 (1953); 6, 215 (1953).

⁵ G. KOHN, *Acta radiol.* 12, 446 (1954).

⁶ A. M. NIELSEN, *Acta radiol.* 36, 479 (1952).

⁷ W. J. MEREDITH, *Radium dosage; the Manchester System* (The Williams and Wilkin Co., 1949).

¹ Z. M. BACQ et P. ALEXANDER, *Principes de Radiobiologie* (Sciences et Lettres, Liège 1955).