

(Montreal) who noted the absence of fructose 1:6-diphosphatase activity in hepatomas, and by F. BERGEL (London) who argued the case of the involvement of enzymes and co-enzymes in carcino-chemotherapy in relation to xanthine oxidase and ribonuclease. The approach of M. B. SAHASRABUDHE (Bombay) fell in this same group. He argued that since adenine is a common precursor of both nucleic acid and the pyridine nucleotides, rapid synthesis of nucleic acid—such as exists in tumours—tends to be accompanied by a lowering of the pyridine nucleotide levels. Yet pyridine nucleotide is required for hydrogen transport and energy production, and so SAHASRABUDHE suggested that an alternative pathway involving hexose-monophosphate oxidation must be involved in tumour growth. Antimetabolites aimed at this pathway should then be specific antagonists of malignant growth. Such a compound, thiophene-2:5-dicarboxylic acid, had been shown to inhibit an experimental rat tumour.

J. SCHULTZ (Philadelphia, U.S.A.) found that experimental chloroma was extremely sensitive to ThioTEPA—the triethylene thiophosphoramidate. These tumours are extremely rich in porphyrin and it was found that tumours, otherwise refractory to this drug, could be sensitized by pretreatment with porphyrin. This

approach offers wide scope for enhancing the effectiveness of already known anti-tumour drugs.

The overall picture of chemotherapy then, as it was presented at the Congress, was one of essentially slow step-wise development from already established knowledge, together with a small but important leavening of new ideas and approaches that would perhaps become the established positions of the future.

Zusammenfassung

Die Chemotherapie von bösartigen Geschwülsten und Leukämien wurde am VII. Internationalen Krebskongress in London sowohl vom Gesichtspunkt der Klinik wie von demjenigen der experimentellen Forschung aus behandelt.

Nahezu alle in diesem Zusammenhang erwähnten Pharmaka gehören entweder zur Gruppe der Alkylierungsmittel oder aber zu derjenigen der Stoffwechselantagonisten.

Das klinische Interesse galt vor allem der Verbesserung von therapeutischen Anwendungsweisen bereits anerkannter Heilmittel, deren Brauchbarkeit zur Unterstützung der Chirurgie, sowie der Prüfung neuartiger Substanzen mit möglicher Hemmungswirkung auf Tumoren.

Die Beiträge auf dem experimentellen Gebiet umfassten biochemische Studien über den Wirkungsmechanismus von Krebspharmaka und über den biologischen Einbau von Stoffwechselantagonisten. Einige Vorträge behandelten die Frage, welche Bedeutung den Enzymen in der Chemotherapie des Krebses zukomme.

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.

Konstitution des Cinobufagins¹

Cinobufagin (I), das Hauptbufogenin der chinesischen Krötengiftdroge Ch'an Su, besitzt die Formel $C_{26}H_{34}O_6$. 5 der 6 Sauerstoffatome sind bisher in ihrer Funktion eindeutig abgeklärt worden und verteilen sich auf die folgenden Gruppen: ein sekundäres Hydroxyl (vermutlich an C-3), den Lactonring und eine Acetoxygruppe². Letztere wird schon durch $KHCO_3$ verseift³, woraus der Schluss gezogen wurde⁴, dass diese an C-16 des Sterinskelets zu plazieren ist. Die Funktion des 6. und letzten Sauerstoffatoms des Cinobufagins konnte vor kurzem⁴ auf spektroskopischem Wege geklärt werden: das IR.-Absorptionsspektrum des Acetylcinobufagins (II) wies eine gut sichtbare Bande bei ca. 3,31–3,32 μ auf, die der CH-Schwingung eines sekundär-tertiären Epoxyds zukommt^{5–7}. Wir haben bereits die Vermutung ausgesprochen, dass diese

Sauerstoffbrücke in Analogie zur Epoxy-Gruppe des Resibufogenins⁷ an C-14/C-15 fixiert ist. Unter Berücksichtigung der oben angeführten Befunde käme somit für Cinobufagin die Formel I in Frage. Wie im Folgenden gezeigt wird, liess sich diese Vermutung exakt beweisen.

Bei der Oxydation von Acetylcinobufagin (II) mit $KMnO_4$ in Aceton war eine Säure $C_{24}H_{34}O_7$ erhalten worden, die als gut kristallisierter Methylester der Formel $C_{25}H_{36}O_7$ charakterisiert werden konnte⁴. Dieser wurde nun mit $LiAlH_4$ reduziert^{7,8}, wobei ein Tetrol gewonnen werden konnte, das nach Acetylierung eine kristallisierte Acetylverbindung gab, die auf Grund des Schmelzpunktes, der Mischprobe, der spez. Drehung und des IR.-Spektrums identisch war mit 3 β ,16 β ,20-Triacetoxy-14-hydroxy-21-nor-5 β ,14 β -pregnan (III). III war durch analoge Reduktion des 3 β ,16 β -Diacetoxy-14-hydroxy-5 β ,14 β -ätiansäure-methylesters (V)⁹ [aus Diacetylgitoxigenin

¹ Die ausführliche Publikation erscheint demnächst in den *Helv. chim. Acta*.

² Eine Literaturzusammenstellung der älteren Literatur ist vor kurzem gegeben worden⁴.

³ J. P. RUCKSTUHL und K. MEYER, *Helv. chim. Acta* **40**, 1270 (1957).

⁴ J. P. RUCKSTUHL und K. MEYER, *Helv. chim. Acta* **41**, 2121 (1958).

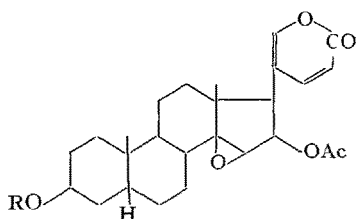
⁵ H. HENBEST, G. D. MEAKINS, D. NICHOLLS und K. TAYLOR, *J. chem. Soc.* 1957, 1459.

⁶ H. SCHRÖTER, CH. TAMM und T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta* **41**, 720 (1958).

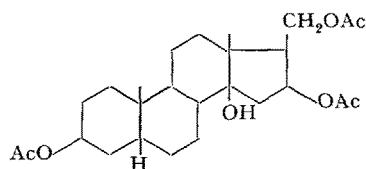
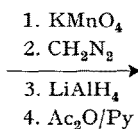
⁷ H. LINDE und K. MEYER, *Helv. chim. Acta* **42**, 807 (1959).

⁸ H. SCHRÖTER, R. REES und K. MEYER, *Helv. chim. Acta* **42** (im Druck).

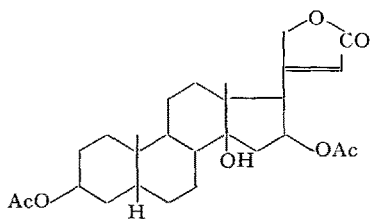
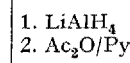
⁹ K. MEYER, *Helv. chim. Acta* **29**, 718 (1946).



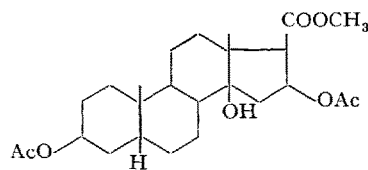
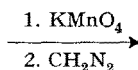
I (R=H) Cinobufagin F. 213–215° [–4]¹⁰
 II (R=Ac) F. 202–204° [–2]¹⁰



III F. 172–174° [+23]



IV Diacetylgitoxigenin
 F. 245–249° [–8]¹¹



V F. 186–188° [–11]⁹

Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

(IV)] und Acetylierung des dabei gebildeten Tetrols gewonnen worden.

Cinobufagin ist durch die hier geschilderte chemische Verknüpfung mit Gitoxigenin in seiner Konstitution praktisch völlig aufgeklärt. Es fehlt lediglich noch der Beweis für die zweite Haftstelle des an C-14 fixierten Oxydsauerstoffs. Da dieser in einer sekundär-tertiären Epoxygruppe (IR.-Spektrum, siehe oben) enthalten ist, kommt als andere Verknüpfungsstelle nur C-15 in Frage. Aus sterischen Gründen muss die von C-15 ausgehende Bindung dieselbe räumliche Lage einnehmen wie diejenige an C-14. Das Epoxyd ist also 14 β ,15 β -ständig angeordnet. Cinobufagin ist chemisch somit als 3 β -Hydroxy-14,15 β -epoxy-16 β -acetoxy-5 β -bufa-20,22-dienolid (I) zu bezeichnen.

P. HOFER, H. LINDE und K. MEYER

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel, den 9. Juni 1959.

Summary

The structure of Cinobufagin is shown to be 3 β -Hydroxy-14,15 β -epoxy-16 β -acetoxy-5 β -bufa-20,22-dienolide.

¹⁰ Literaturangaben siehe bei ⁴.

¹¹ Literaturangaben siehe bei H. JÄGER, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta* **42**, 977 (1959).

Inhibition of Oxytocin Inactivation by Some Peptides

The peptide hormones are, as has been known for some time, inactivated by certain tissues in the organism. This process is undoubtedly of considerable importance in regulating the effects of these highly active compounds¹. The elucidation of the chemical structure of a number of peptide hormones now makes it possible to study the

mechanism of their biological inactivation in more detail; and this in turn should open up new possibilities for acting upon the neurohumoral regulating mechanisms of higher organisms.

Oxytocin is enzymatically inactivated in the mammalian organism by what has been called 'oxytocinase'². Very little is so far known about this enzyme, or enzymes; it has merely been recorded that such activity is found in some tissues, e.g. liver or pancreas^{3,4}, and, at a high level, in human pregnancy plasma^{2,3,5}.

We wish here to present some preliminary results of work aimed at controlled intervention in the function of oxytocin and oxytocinase. We have been able to find, in certain simple peptides^{6,7} corresponding to structural fragments of the hormone, specific inhibitors of the enzymes inactivating oxytocin in the organism.

Oxytocic activity was measured by the method of PAGE⁵ with minor modifications⁴. As sources of the enzymes, we used normal human pregnancy serum^{3,5}, mouse pancreas and liver slices, and mouse liver cell sap⁴. Since all the tissue preparations showed the same behaviour to inhibitors, we shall refer to them in the sequel collectively as 'tissue oxytocinase' preparations.

The samples were incubated in a Warburg apparatus in Krebs' Medium III at 37°C in an atmosphere of oxygen for 30–60 min. The medium contained 2 i.u. of oxytocin, the inhibitor at the concentration stated, and the serum (30–40 mg of protein), tissue slices (5–7 mg of protein), or cell sap (2–4 mg of protein). The results of a number of experiments are recorded in the Table. Chromatographic

² K. V. FEKETE, *Endokrinologie* **7**, 364 (1930); **10**, 16 (1932).

³ E. WERLE and K. SEMM, *Arch. Gynäkol.* **187**, 449 (1955).

⁴ S. LEBLOVÁ, I. RYCHLÍK, and F. ŠORM, *Coll. Czechosl. chem. Comm.*, in press.

⁵ E. W. PAGE, *Amer. J. Obstet. Gynec.* **52**, 1014 (1946); *Science* **105**, 292 (1947).

⁶ M. ZAORAL and J. RUDINGER, *Chem. listy* **49**, 745 (1955); *Coll. Czechosl. chem. Comm.* **20**, 1183 (1955).

⁷ J. RUDINGER, J. HONZL, and M. ZAORAL, *Chem. listy* **50**, 288 (1956); *Coll. Czechosl. chem. Comm.* **21**, 202 (1956).

¹ I. A. MIRSKY, *Recent Progr. Hormone Res.* **13**, 429 (1957).