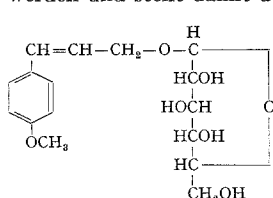


Isolierung eines neuen Phenolglykosids aus *Salix viminalis* L.

Die Rinde der Korbweide (*Salix viminalis* L.) enthält neben geringen Mengen Salicin als Hauptglykosid das vor kurzem von uns aus *Salix triandra* L. isolierte Triandrin [3-(4-Hydroxyphenyl)-2-propen-1-ol-1-β-D-glucopyranosid]¹⁾. In der Anfang August geernteten Rinde läßt sich bei der papierchromatographischen Untersuchung ein weiteres Glykosid mit MILLONS Reagenz nachweisen, das durch kontinuierliche Extraktion mit Essigsäureäthylester, Polyamidchromatographie und Verteilung an einer Cellulosesäule (Verteilungsmittel: n-Butanol-Xylol-Essigsäure-Wasser 2:8:8) mit einer Ausbeute von 0,15% isoliert werden konnte. Für das Glykosid wird der Name Vimalin vorgeschlagen.

Das Glykosid kristallisiert aus Wasser in langen, glänzenden Nadeln, die beim Trocknen in der Pistole 5% Kristallwasser abgeben. Schmelzpunkt 143 bis 144° C (wasserfrei), $[\alpha]_D^{20} = -60,6^\circ$ ($c = 1,9$; Methanol). Gef.: C 58,4%, H 6,68%. Mit den Verteilungsmitteln n-Butanol-Xylol-Essigsäure-Wasser 6:4:2:8 bzw. 2:8:2:8 zeigt es die Rf-Werte 0,73 bzw. 0,16 (Schleicher & Schüll 2043b mgl, aufsteigend). Es reagiert mit MILLONS Reagenz beim Erwärmen im Trockenschrank auf 95° C unter Rotfärbung (Substitution des Aglykons in 4-Stellung); mit diazotiertem Sulfanilamid tritt keine Reaktion ein (keine freie phenolische Hydroxylgruppe). Das Glykosid wird von Emulsin gespalten; als Spaltprodukte konnten Glucose und 4-Methoxyzimtalkohol (Schmelzpunkt 79 bis 80° C, farblose Blättchen aus 50%igem Methanol) nachgewiesen werden. Die Identifizierung des Aglykons erfolgte durch Bestimmung des Mischschmelzpunktes, durch Chromatographie (Verteilungsmittel: Xylol-Essigsäure-Wasser 5:1:4) und durch Aufnahme des IR-Spektrums. Der zum Vergleich benötigte 4-Methoxyzimtalkohol wurde durch Reduktion von 4-Methoxyzimtsäuremethylester mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten²⁾.

Das aus *Salix viminalis* L. isolierte Glykosid konnte somit als 3-(4-Methoxyphenyl)-2-propen-1-ol-1-β-D-glucopyranosid ($C_{16}H_{22}O_7 \cdot 1 H_2O$; Molekulargewicht 344,37) charakterisiert werden und stellt damit den Methyläther des Triandrins dar.



Das mit Essigsäureanhydrid-Pyridin erhaltene Tetraacetylderivat besitzt den Schmelzpunkt 86 bis 87° C (Nadeln, aus 80%igem Methanol) und die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -37,3^\circ$ ($c = 1,45$; Chloroform).

Die Synthese des Vimalins gelang durch Methylierung des als Hauptglykosid in der Korbweide vorkommenden Triandrins mit Diazomethan in methanolisch-ätherischer Lösung. Damit konnte gleichzeitig die früher von uns für das Triandrin vorgeschlagene Konstitution bewiesen werden.

Der Glykosidgehalt der Rinde von *Salix viminalis* L. unterliegt jahreszeitlich bedingten Veränderungen. Während Mitte Mai neben 4,9% Triandrin und 0,07% Salicin kein Vimalin nachgewiesen werden kann, ist bis Anfang August ein Absinken des Gehaltes an Triandrin auf 2,1% und an Salicin auf unter 0,01% zu beobachten, während gleichzeitig der Gehalt an Vimalin auf 0,17% angestiegen ist.

Außer in *Salix viminalis* L. konnte das Glykosid bisher noch in den Rinden von *Salix cinerea* L. und *Salix aurita* L. nachgewiesen werden.

Pharmazeutisches Institut der Universität, Leipzig

H. THIEME

Eingegangen am 30. November 1963

¹⁾ THIEME, H.: Naturwissenschaften 17, 571 (1963). — ²⁾ MARSHALL, D., u. M.C. WHITING: J. Chem. Soc. 1956, 4082.

Zur Berechnung der Glycerinaldehyd-Wirkdosis im Gewebe bei Applikation in den Kreislauf

O. WARBURG u. Mitarb. haben gezeigt¹⁾, daß unter in-vitro-Bedingungen Ascites-Krebszellen in einer DL-Glycerinaldehydlösung der Konzentration $c = 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ nach einer Einwirkzeit $t_E = 30 \text{ min}$ vollständig abgetötet sind (Abtötungsquote $\approx 99,999\%$! Kein Angehen des Krebses mehr. Bedingung für Heilung!) Es betrug die Wirkdosis $d = c \cdot t_E = 0,3 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ min}$. Bei Bemühungen²⁾ um die Auffindung von gangbaren Wegen zur Chemotherapie des Krebses mit Glycerin-

aldehyd spielt die Frage eine entscheidende Rolle, ob es ohne Schädigung des Organismus gelingt, eine Glycerinaldehyd-Wirkdosis im Kreislauf und im Gewebe zu erzielen, welche den Betrag der zur Abtötung der Krebszellen im Verhältnis 100000:1 notwendigen Wirkdosis erreicht. Aus dieser Sicht haben Messungen, Versuche und mathematische Berechnungen zur Abschätzung der im Kreislauf bzw. im Körpergewebe erzielbaren Wirkdosis hohes Interesse. Daher haben wir die Konzentrationsabnahme von DL-Glycerinaldehyd, welche die Wirkdosis bestimmt, unter verschiedenen Bedingungen im Kreislauf und bei in-vitro-Versuchen gemessen³⁾. In allen untersuchten Fällen folgte diese Abnahme einer e -Funktion, so daß es für den Verf. nahelag, die Konzentrationsabnahme durch die Zeitkonstante τ der Beziehung $c = c_0 \cdot e^{-t/\tau}$ zu kennzeichnen und mit ihrer Hilfe Gleichungen für die Wirkdosis³⁾ und für die Dosierung bei Applikation in den Kreislauf⁴⁾ aufzustellen. Innerhalb der Grenzen ihrer Gültigkeit⁴⁾ lautet die Gleichung für die im Kreislauf erhaltene Wirkdosis bei Applikation einer Glycerinaldehyd-Lösungsmenge Q (in l) der Konzentration c_A (mol/l)

$$d_K = \frac{Q \cdot c_A \cdot \tau_K}{\epsilon_K \cdot G} [\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ min}]. \quad (1)$$

Hierin bedeuten G = Körpergewicht (in kp), ϵ_K = Anteil der Blutmenge im Kreislauf am Körpergewicht ($\text{l} \cdot \text{kp}^{-1}$), τ_K = Zeitkonstante der Konzentrationsabnahme im Kreislauf (min).

Bei Kaninchen mit $\epsilon_K = 0,05$ sowie $\tau_K = 8 \text{ min}^3)$ haben wir durch Versuche mit abgestufter Dosis und mit Hilfe dieser Gleichung gefunden, daß im Kreislauf die hohe Wirkdosis $d_K \approx 1,9 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ min}$ gerade noch vertragen wird⁴⁾. (Letaldosis $d_K \approx 3,2 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ min}$.) — Bei mehrmaliger Applikation gerade verträglicher Dosen im Zeitabstand $\Delta t \approx 5 \cdot \text{Regenerationszeit}$ (gefundene pH-Wert-Regeneration in vivo) zeigte sich, daß sogar eine effektive Wirkdosis $d_K = 3 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ min}$ ohne akute Schädigung ausgehalten wurde.

Hier soll versucht werden, aus der Wirkdosis im Kreislauf die vom Kreislauf aus im Körpergewebe erzielbare Wirkdosis d_G unter (erlaubter) Vernachlässigung des Aldehydverlustes im Blutkreislauf (Lebershunt) zu berechnen. Aus dem Ansatz für den Übergangsmechanismus in das Gewebe, für die im Gewebe eintretende Verdünnung sowie für den im Gewebe erfolgenden Aldehyd-Abbau ergibt sich folgende Gleichung der Wirkdosis im Körpergewebe bei Applikation der Dosis d_K in den Kreislauf:

$$d_G = d_K \cdot \frac{\epsilon_K}{\epsilon_G} \cdot \frac{\tau_G \tau_\theta}{1 + \tau_G \tau_\theta} [\text{mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ min}]. \quad (2)$$

Hierin bedeuten ϵ_G = Anteil der Flüssigkeitsmenge im Körpergewebe $\approx 0,6 \text{ l} \cdot \text{kp}^{-1}$, τ_G = Zeitkonstante der Konzentrationsabnahme im Gewebe, τ_θ = Zeitkonstante des Kreislauf-Gewebe-Überganges.

Beim Übergang des Glycerinaldehyds vom Kreislauf in das Körpergewebe durch Diffusion tritt eine Verzögerung durch die Vasomotorik (z. B. Anastomosen-Umschaltung) ein. Es sei angenommen, daß die Gesamtheit dieser Prozesse einer e -Funktion des Charakters $1 - e^{-t/\tau_\theta}$ folgt. Nach Messungen der Übergangsrate vergleichbarer Substanzen mit Radioisotopen sowie aus Messungen über τ_K an Tieren unter verschiedenen Bedingungen nach der in ³⁾ mitgeteilten Methode gilt $\tau_\theta \approx 20 \text{ min}$. Für die Zeitkonstante τ_G der Konzentrationsabnahme im Gewebe sei angenommen, daß sie nicht sehr verschieden ist von ihrem in-vitro-Wert im Blut³⁾, also $\tau_G \approx 50 \text{ min}$. Für das letzte Glied der Gl. (2) folgt daher ein Zahlenwert 0,7. Das Verdünnungsverhältnis beim Übergang Kreislauf—Körpergewebe beträgt bekanntlich beim Menschen $\epsilon_K/\epsilon_G \approx 0,15$. Die Ausrechnung von (2) ergibt, daß bei Menschen und Glycerinaldehyd-Applikation in den Kreislauf die Wirkdosis im Gewebe $d_G \approx 0,1 d_K$ wird⁴⁾.

Wenn es gelingt, beim Menschen [z. B. unter Aufteilung der Applikation auf mehrere Teildosen²⁾, ferner unter Anwendung einer künstlichen Niere⁴⁾ und ev. chirurgischer Einrichtung eines Lebershunts³⁾] ohne Schädigung die gleiche hohe Wirkdosis im Kreislauf $d_K = 2$ bis $3 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ min}$, deren Verträglichkeit beim Kaninchen wir bereits festgestellt haben⁴⁾, zu erreichen, so würde im Gewebe eine Dosis $d_G \approx 0,2$ bis $0,3 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1} \text{ min}$ zu erwarten sein. Das aber wären Werte der Wirkdosis, bei denen, wie wir wissen^{1), 3), 4)}, bereits Krebszellen in vitro mit sehr hoher Quote abgetötet werden.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen eines Auftrages des Staatssekretariats für Forschung und Technik, Berlin,