

aus den heißen Himmelskörpern auffangen, müssen die an ihren äußersten Teilen am raschesten dahineilenden Moleküle verlieren und werden dadurch in den Außenschichten abgekühlt, während die in ihnen befindlichen Himmelskörper die Gase ihrer Umgebung um sich herum kondensieren und dabei eine höhere Temperatur erhalten.

Wilhelm Ostwald bezeichnete in seiner 1909 geschriebenen Einleitung zum Arrhenius-Festbande der Zeitschrift für physikalische Chemie als die hervor-

tretendsten Züge in Arrhenius ganzer wissenschaftlicher Laufbahn die außerordentliche Unabhängigkeit und die erstaunliche Freiheit des Denkens, sowie die Fähigkeit, scheinbar weitest auseinanderliegende Tatsachen unter gemeinsamen Gesichtspunkten zu erschauen, verbunden mit der auszeichnenden Einfachheit und umfassenden Beschaffenheit der Ergebnisse.

Diesen Zug seines Geistes werden wir nicht so leicht übertreffen, er wird auf immer mit seinem Namen verknüpft bleiben. [A. 137.]

## Probleme der Hormonchemie.

Von Dr. K. H. SLOTTA, Breslau.

Nach einem Vortrag in der Sitzung des Vereins deutscher Chemiker für Mittel- und Niederschlesien am 29. Juni 1927.

(Eingeg. 12. August 1927.)

Hundert Jahre sind seit der Synthese des Harnstoffs verflossen. War die Wöhler'sche Entdeckung schon ein Berühren des ersten Schleiers, so tastete vor nun fast vierzig Jahren Brown-Séquard den zweiten leise an. Der große Physiologe trat damals als 72jähriger vor die Pariser Akademie mit der Angabe, daß er sich durch Einspritzung von Hodenextrakten selbst verjüngt habe. Er hatte folgerichtige Versuche mit Stoffen durchgeführt, die aus einer der sogenannten endokrinen Drüsen stammten. Bernard hatte den Begriff der endokrinen Drüse vor ihm geschaffen, aber erst seit jener Mitteilung Brown-Séquards hat man systematisch ihre Produkte erforscht, die die Funktionen des lebenden Organismus so stark erregen, daß man sie für chemische Lebenskräfte höchst bedeutsamer Art halten muß. Als „Erreger, Erwecker, Boten“ nennt man sie vom griechischen ὁρμῶν abgeleitet die Hormone.

Wir stehen heute mitten im Forschen nach diesen Lebenskatalysatoren. Von einigen haben wir noch kaum wirksame Lösungen, andere werden fabrikatorisch mehr oder weniger rein gewonnen. Wenige sind uns jetzt schon fast oder ganz chemisch bekannt. Dreierlei Probleme liegen also vor. Das erste ist, wie man überhaupt wirksame und von Nebenwirkungen möglichst freie Extrakte der endokrinen Drüsen erhält, das zweite, wie man die chemischen Individuen faßt, auf denen die Wirkung beruht, das letzte, wie es in einigen Fällen gelungen ist, mit der Synthese des Hormons das Werk zu krönen. Noch tiefere Probleme schließen sich aber daran an, wenn man den Zusammenhang dieser Stoffe mit dem lebendigen Körper zu verstehen und zu ergründen versucht, nach welchen Verfahren der Organismus sie bereitet.

Den Begriff Hormon dürfen wir vorerst weder zu weit fassen, noch in ein zu enges Schema pressen. Manchmal werden Hormone als Stoffe bezeichnet, die auf chemischem Wege Beziehungen zwischen den Organen regeln. Sie vertreten den chemischen Weg der Befehlsübermittlung, während die Nerven auf physikalischem Wege Nachrichtendienste zu leisten haben. Um aber dann nicht auch die Fermente zu den Hormonen rechnen zu müssen, müßte ich noch feststellen, daß wir nur solche Stoffe Hormone nennen wollen, die hitzebeständig, Fermente solche, die wenig wärmebeständig sind. Das ist natürlich keine exakte Definition. Definieren wir aber die Hormone als die Stoffe der endokrinen Drüsen, so können wir folgerichtig nicht etwa von dem Hormon der Herzbewegung<sup>1)</sup> sprechen, denn die Kammerbasis des Froschherzens, aus dem man dieses „Hormon“ dargestellt haben will, kann man

schließlich nicht als eine endokrine Drüse bezeichnen. Auch das Sekretin<sup>2)</sup>, das im Dünndarm entstehen soll, kann man dann nicht Hormon nennen. Aber ebenso, wie man früher unter dem Begriff der Alkaloide vielerlei verstand und erst langsam das ganze Gebiet sichtete, darf man hier heute noch nicht allzu scharfe Grenzen ziehen. Trotzdem bleiben wir fürs erste aber am besten bei der Definition der Hormone als den wirksamen Stoffen der endokrinen Drüsen.

Drüsen sind Einstülpungen der Haut oder des Darmrohres, die durch Arterien Blut mit Sauerstoff beziehen und durch Venen ihre Abfallprodukte, wie Kohlensäure usw., wieder entfernen. Für gewöhnlich geben sie ihre spezifischen Drüsensekrete durch einen besonderen Ausführungsgang an den Körper ab, während in einigen Fällen die Drüsenprodukte einfach durch die Lymphe und das Blut an den Körper abgeführt werden. Man spricht dann von endokrinen Drüsen. Solche endokrinen Drüsen als Produktionsstätten der Hormone haben sich meist an Stellen des Körpers entwickelt, die sich bei den heutigen Landwirbeltieren in Umbildung befinden. Statt des großen Kiemenapparates der Fische besitzen sie nur noch den kleinen Stimmapparat. Dort ist viel Platz geworden, und Schilddrüse, Epithelkörper und Thymusdrüse konnten sich entwickeln. Wo einst die große, langgestreckte Urniere saß, die bei den höheren Tieren zur kleinen Säugetierniere wurde, da ist Raum geworden für Nebenniere und Geschlechtsdrüse.

Während Zirbeldrüse und Thymus als endokrine Drüsen mit ihren uns unbekannten Hormonen immerhin nur eine Nebenrolle spielen, haben die Hormone der Schilddrüse und Epithelkörper, der Nebenniere und Bauchspeicheldrüse, der Hypophyse und Geschlechtsdrüse eine ungeheure Bedeutung für unser ganzes Dasein. Daß die entwicklungsgeschichtlich aus zwei verschiedenen Teilen stammenden Drüsen, Hypophyse und Nebenniere, auch mehrere Hormone produzieren, ist wohl sicher, ob jede andere der wichtigen endokrinen Drüsen nur ein Hormon erzeugt, mindestens zweifelhaft.

Daß trotz vierzigjähriger Arbeit die Frage der Hormone noch nicht weiter geklärt ist, erscheint nicht so verwunderlich, wenn man berücksichtigt, in welcher fabelhaft geringer Dosis sie schon sehr erhebliche Wirkungen zeigen, so daß der Körper nur Spuren von ihnen zu erzeugen nötig hat. Ungefähr 1 mg Schilddrüsenhormon oder  $\frac{1}{1000}$  mg des Pankreas-, Nebennieren- oder Hypophysenhormons genügt, um eine biologische Wirkung erkennen zu lassen.

Von der Zirbeldrüse wissen wir sehr wenig. Ihr Hormon wahrt anscheinend unsere Kindheit, indem

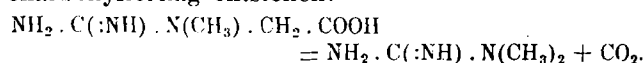
<sup>1)</sup> L. Haberlandt, „Das Hormon der Herzbewegung“, Urban u. Schwarzenberg, 1927.

<sup>2)</sup> W. M. Bayliss u. E. H. Starling, Journ. Physiol. 26, 325 [1902].

es die Entwicklung der Geschlechtsdrüse bremst. Auf den Mangel an ihm scheinen manche Fälle sexueller Frühreife zurückzugehen. Das Fehlen dieses unbekannten Hormons läßt die sogenannten „Wunderkinder“ entstehen.

Auch nur aus den Ausfallerscheinungen ist uns das Hormon bekannt, das in der Thymusdrüse entsteht. Es fördert das jugendliche Wachstum, und sein Fehlen bedingt den Zwergwuchs. Normalerweise bremst das Hormon der Zirbeldrüse die Produktion des Geschlechtshormons, und währenddessen treibt das Thymushormon den kindlichen Körper zum Wachsen an. Ist später die Hormonproduktion der Zirbeldrüse erloschen, dann entfaltet die Geschlechtsdrüse ungehindert ihre Wirksamkeit und schaltet die Produktion von Thymushormon aus. Fehlt die Geschlechtsdrüse, wird das Thymushormon nicht abgestellt, dann kommt es zum Riesenwuchs. Also Jahrmarktsriesen und -zwerge entstehen ebenso wie die Wunderkinder und viele andere Monstrositäten bei anomaler Hormonproduktion.

Etwas besser ist man über die hormonale Tätigkeit der Epithelkörper unterrichtet. Man hat diese vier reiskorngroßen Drüsen, die neben der Schilddrüse liegen, entfernt und festgestellt, daß der Kalkstoffwechsel des Körpers dann Unterbilanz zeigt. Die Knochen werden brüchig, und eine Übererregbarkeit setzt ein, bis das Tier stirbt. Man nennt diese Krampfkrankheit Tetanie, und sie hat eine vollkommene Ähnlichkeit mit der Vergiftung durch asym. Dimethyl-guanidin. Im Körper könnte dieses für gewöhnlich aus Kreatin durch Dekarboxylierung entstehen:



Man weiß, daß das Dimethyl-guanidin der Erregungsstoff ist. Nun hätte das Hormon der Epithelzellen die Aufgabe, eine zu starke Entwicklung dieses erregenden Stoffes an einzelnen Stellen des Körpers zu hindern<sup>3)</sup>. Wie es das tut, ist trotz geistreicher Hypothesen noch ungeklärt: wieder ein noch ungelöstes Problem der Hormonchemie.

Wenn wir von den Hormonen der bisher besprochenen endokrinen Drüsen nur insofern reden konnten, als wir die Ausfallerscheinungen nach Entfernung der Organe betrachtet haben, so liegt die Sache bei dem Hormon des Hirnanhangs, der Hypophyse, etwas günstiger. Der Hirnanhang ist zweifacher Herkunft, und es gibt daher auch zwei ganz verschiedene Hormonfabriken in ihm, oder vielmehr, da ein Zwischenstadium noch besondere Funktionen ausübt, sogar deren drei. Aus dem Vorderlappen ist bisher nur ein unreines Phosphatid isoliert worden, das aber vielleicht nicht als das Hormon anzusprechen ist<sup>4)</sup>. Das wahre Hormon des Vorderlappens ist sicher auch ein Wachstums-erregender, denn seine Überproduktion ruft den Spitzenwuchs, die Akromegalie, hervor. Da die Zellen des Vorderlappens während der Schwangerschaft ein ganz anderes Aussehen annehmen, so wäre es wichtig, zu erfahren, ob während dieser Zeit das Hormon verstärkt abgeschieden wird, ob seine Zusammensetzung sich ändert usw. Das Hormon oder vielleicht die Hormone, die im Mittellappen entstehen, sollen den Wärme- und Wasserhaushalt des Körpers regulieren. Sie wären also Stoffwechselhormone, denn man weiß, daß bei krankhafter Überentwicklung des Mittel-

lappens das Krankheitsbild der Diabetes insipidus auftritt, wobei Wasseraufnahme und Harnausscheidung stark gesteigert sind, ohne daß Zucker im Harn auftritt. Die Substanz, die als wirksames Prinzip in allen im Handel vorhandenen Hypophysenpräparaten enthalten ist, soll aus dem dritten Teil der Hypophyse, aus dem Hinterlappen, stammen. Da aber Mittel- und Hinterlappen schwer zu trennen sind, so ist selbst das nicht unbedingt sicher. Dieses Hormon regelt das Geschlechts- und somit überhaupt das Empfindungsleben des Menschen. Fehlt es, dann wird der Mensch fett und temperamentlos, und die Geschlechtsteile verkümmern. Es ist auch der Erregungsstoff aller glatten Muskulatur, so z. B. der Gebärmutter, und ruft daher die Wehentätigkeit hervor. Durch seine künstliche Zufuhr ist manche vielleicht gefährliche Operation in der Geburtshilfe vermieden worden. Nach seiner Entdeckung pries man es als die „Zange der Zukunft“. Man gewinnt das Hormon durch Enteiweißen von Hypophysenextrakt, Fällen der Lösung mit Quecksilbersulfat und Zersetzen des Niederschlages. Durch Eindampfen der Flüssigkeit erhält man ein Pulver, das in 1%iger Lösung als „Hypophysin“ in den Handel kommt.

Aber was ist dieser lebenswichtige Stoff? Ganz im Gegensatz zu dem Hormon der weiblichen Geschlechtsdrüse, das, wie wir noch sehen werden, selbst gegen starke Alkalien unempfindlich ist, ist das Hypophysin sehr empfindlich dagegen<sup>5)</sup>, wodurch sich seine Reindarstellung sehr erschwert. Da die verschiedenen Wirkungen auf die Gebärmutter wie auf den Blutdruck gleichzeitig verschwinden, wenn die Wirksamkeit vernichtet wird, muß man auf das Vorhandensein nur eines Stoffes schließen. Andererseits will Dudley<sup>6)</sup> in verschiedenen Acetonfraktionen verschiedene Wirkungen festgestellt haben, und er schloß auf drei Substanzen. Früher hielt man das Histamin für das wirksame Prinzip, aber man hat dann aus der Hypophyse einen anscheinend einheitlichen Stoff hergestellt, der ungefähr hundertmal wirksamer als das Histamin ist. Er wird als ein farbloses, kaum hygroskopisches Pulver beschrieben, das sich leicht in Wasser und wenig in absolutem Alkohol löst und stark positive Biuretreaktionen gibt. Die Fällbarkeit durch Schwermetallsalze, die Hydrolisierbarkeit durch Alkalien, Säuren und Fermente und die anderen Eigenschaften weisen eigentlich darauf hin, daß es sich um ein Polypeptid handelt, das leicht in seine inaktiven Komponenten zerfällt.

Das Fehlen des Hormones der Schilddrüse bewirkt beim Kinde die furchtbare Erscheinung des Kretinismus, später das sogenannte Myxoedem, Abnahme der geistigen und körperlichen Regsamkeit. Ein Zuviel an Hormon ruft die Basedowsche Krankheit hervor, deren Erscheinungen, wie Kropf und Glotzaugen, man häufig zu beobachten Gelegenheit hat. Seit langem schon hat man den einen Grund für diese Krankheit in dem Mangel an Jod entdeckt, und bekanntlich hat die Schweiz die Bekämpfung dieser Krankheiten, soweit sie auf den Jodmangel zurückzuführen sind, in großzügigster Weise aufgenommen. Seitdem man dort dem Kochsalz ständig kleine Mengen von Jodnatrium zufügt, ist der Kretinismus überraschend zurückgegangen.

Vor fast einem Menschenalter ist das Hormon der Schilddrüse durch Ammonsulfat als eine jodhaltige Eiweißverbindung zuerst von Oswald<sup>7)</sup> abgeschieden

<sup>3)</sup> E. Frank, R. Stern u. M. Nothmann, Ztschr. ges. exp. Medizin 24, 341 [1921].

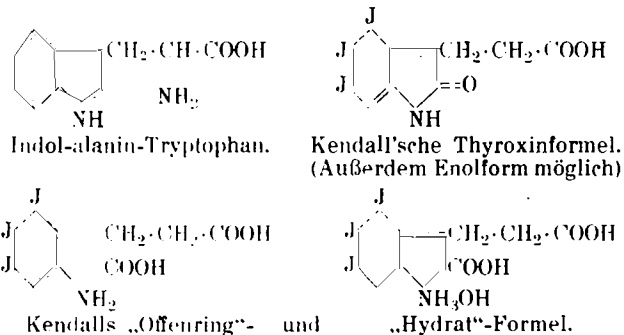
<sup>4)</sup> T. B. Robertson, Journ. biol. Chemistry 24, 385 u. 409 [1916]; derselbe, Biochemical Journ. 17, 77 [1923], und dagegen J. C. Drummond u. R. K. Cannon, ebenda 16, 53 [1922].

<sup>5)</sup> M. Guggenheim, Biochem. Ztschr. 65, 189 [1914].

<sup>6)</sup> H. W. Dudley, Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics 21, 103 [1923].

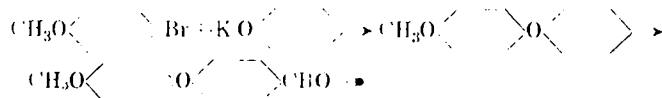
<sup>7)</sup> A. Oswald, Ztschr. physikal. Chem. 32, 121 [1901].

worden, aber sein Jod-thyreoglobulin ist sicher noch nicht einheitlich gewesen. 1919 hat als Erster Kendall<sup>8)</sup> eine Verbindung, die vielleicht schon einheitlich war, isoliert, ohne sie richtig zu analysieren und aufzuklären. Er nannte sie Thyroxin und hielt sie für eine Trihydro-trijod-oxy-n-indol-propionsäure.



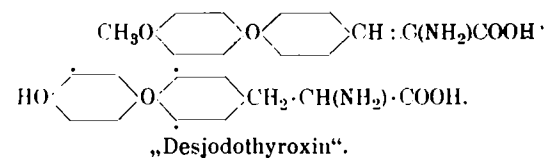
Nun sind an sich diese Formeln höchst unwahrscheinlich, denn das Tryptophan, das dieser Thyroxinformel zugrunde liegen würde, verliert, wie alle Analogien vermuten lassen, eher durch die Reagentien des Körpers Kohlendioxyd als Ammoniak. Der merkwürdige Oxyindolring samt allen von Kendall beschriebenen Modifikationen wie Keto-, Offenring- und Hydratform sind sehr seltsam. Auch die verworrene Darstellungsvorschrift ist nicht gerade vertrauenerweckend. Schließlich spricht auch die Tatsache, daß sich die meisten in der Natur vorkommenden jodhaltigen Körper vom Tyrosin und nicht vom Tryptophan ableiten, nicht für die Kendall'schen Formeln. Er bezeichnete zwar 1919 auch die Synthese seines Thyroxins als geglückt, aber bis heute ist darüber nichts mehr verlautet.

Voriges Jahr nun ist C. R. Harington die Isolierung des Thyroxins und die Aufklärung seiner wahren Konstitution in zwei sehr schönen Arbeiten geglückt<sup>9)</sup>. Die Isolierung nach Harington ergibt erheblich größere Ausbeute als die nach Kendall, nämlich 1 g reines Thyroxin auf 1000 g getrockneter Schilddrüse. Es hat ein größeres Molekül und andere Zusammensetzung, als Kendall angibt. Nicht  $C_{11}H_{10}O_3NJ_3$ , sondern  $C_{15}H_{11}O_4NJ_4$  ist seine Bruttoformel. Nach Untersuchung der Spaltstücke gelang es Harington, denselben Stoff zu synthetisieren, den er aus dem natürlichen Thyroxin durch Jodabspaltung erhielt. Dieses Desjodo-thyroxin ist der p-Oxyphenyläther des Tyrosins. Aus p-Bromanisol und Kaliumphenolat ließ sich mit Kupferpulver der p-Methoxyphenyläther gewinnen, der nach Gattermann-Koch mit Cyan- und Chlorwasserstoff in den Aldehyd verwandelt wurde. Der Aldehyd kondensierte sich mit Glykokoll unter dem Einfluß von Natriumacetat und Essigsäureanhydrid in Analogie zur Perkinschen Zimtsäuresynthese zu einer substituierten Amino-zimtsäure, die sich durch Jodwasserstoff und roten Phosphor unter gleichzeitiger Abspaltung der Methylgruppe zum p-Oxyphenyläther des Tyrosins reduzieren ließ. Dieser erwies sich als identisch mit dem aus Thyroxin gewonnenen Desjodo-thyroxin. Vorversuche haben ergeben, daß die vier Jodatome in den Stellungen 3,5 und 3',5', also an den in der Formel mit den Punkten versehenen Stellen



<sup>8)</sup> E. C. Kendall and A. E. Osterberg, Journ. biol. Chemistry 40, 265 [1919].

<sup>9)</sup> C. R. Harington, Biochemical Journ. 20, 293 u. 300 [1926].



sitzen. Vielleicht wird man also das Hormon der Schilddrüse bald im großen herstellen können, so wie man das wichtigste Hormon der Nebenniere, das Adrenalin, heute schon fabrikatorisch bereitet.

Aber selbst bei diesem technischen Produkt sind noch verschiedene Probleme zu lösen, vor allem eines, an dem sich schon viele erfolglos versucht haben: das Problem der unmittelbaren asymmetrischen Synthese. Es wurde schon oben angedeutet, daß die Nebenniere ebenso wie der Hirnanhang aus zwei Teilen ganz verschiedener Abkunft besteht, dem Mark aus dem Nervenrohr und der Rinde aus dem Darmrohr. Es werden infolgedessen auch zwei Hormone in ihr erzeugt, die wir beide genau kennen. Die Rinde produziert entsprechend ihrer Abstammung das Hormon, das über den Nervus Vagus die Darmbewegung erregt, aber den Sympathicus lähmt und damit Herzfähigkeit und Blutdruck sinken läßt, nämlich das Cholin. Das wichtige Hormon des Markes reizt im Gegensatz dazu den Sympathicus und steigert den Blutdruck, während es die Darmbewegung hemmt<sup>10)</sup>. Leider weiß man eigentlich über die Rolle der Nebenniere im Gesamthaushalt des Körpers sehr wenig Bescheid, trotzdem man die chemische Zusammensetzung ihrer Hormone wie bei keiner anderen endokrinen Drüse kennt. Daß Tiere, denen man die Nebenniere entfernt hat, unter Schwächezuständen eingehen, und daß bei Nebennierentuberkulose, der sogenannten Addison'schen Krankheit, die Haut einen grünlich-braunen Bronzeton annimmt, der Blutzuckergehalt sinkt und Muskelschwäche einsetzt, ist so ziemlich alles, was man darüber weiß.

Wenn ich für das Cholin  $(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , den Erreger der Darmperistaltik, die Rinde der Nebenniere als Produktionsstätte angebe, so geht dies auf Beobachtungen von Hunt<sup>11)</sup> und Lohmann<sup>12)</sup> zurück, die übereinstimmend einen auffallend hohen Cholingehalt gerade in diesem Organ gefunden haben. Die Synthese des Cholins ist verhältnismäßig einfach und schnell durchzuführen, da die Ausgangsmaterialien, Glykol-chlorhydrin und Trimethylamin bequem herzustellen sind.

Das wegen seiner blutdrucksteigernden Wirkung viel wichtigere Adrenalin wurde erstmalig aus enteiweißtem Nebennierenextrakt mit starkem Ammoniak durch den Japaner Takamine 1901 in Form farbloser Körnchen gefällt<sup>13)</sup>. 1903 gelang Stolz<sup>14)</sup> die Synthese der Racemverbindung und 1908 Flächer<sup>14)</sup> ihre Spaltung in die d- und l-Verbindung durch Weinsäure. Von den verschiedenen Synthesen hat eigentlich nur die bekannte Stolz'sche Bedeutung, nach der auch bis heute in Höchst gearbeitet wird. Brenzkatechin gibt mit Chloracetylchlorid Chloraceto-brenzkatechin, das in Alkohol suspendiert und mit einem Überschuß einer etwa 50%igen wässrigen Monomethylaminlösung versetzt wird. Nach längerem Stehen scheidet sich dann die Methylaminverbindung des Ketons, das Adrenalon, aus. Das Problem der Adrenalindarstellung liegt heute eigentlich

<sup>10)</sup> A. Lohmann, Pflügers Arch. Physiol. 118, 215 [1907]; ebenda 122, 203 [1908].

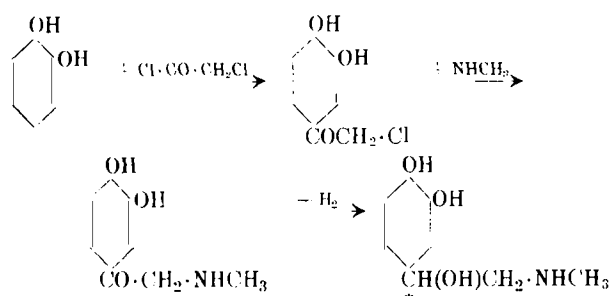
<sup>11)</sup> R. Hunt, Amer. Journ. Physiol. 3, 18 [1899].

<sup>12)</sup> J. Takamine, Journ. Physiol. 27, 29 [1901].

<sup>13)</sup> F. Stolz, Ber. Dtsch. chem. Ges. 37, 4149 [1904].

<sup>14)</sup> F. Flächer, Ztschr. physiol. Chem. 58, 189 [1908].

im wesentlichen in der nun folgenden letzten Stufe. Es müßte sich das Keton unmittelbar zum 1-Adrenalin reduzieren lassen, das 15mal so wirksam wie die Racem-Verbindung ist, und das allein im Körper vorkommt. Unsere bisherigen Reduktionsverfahren ergeben aber immer nur das Racemat, das dann erst durch optisch aktive Säuren gespalten werden muß. Ob man mit Aluminiumspänen und Merkurisulfat in verdünnter Schwefelsäure, mit Natrium- oder Aluminiumamalgam, ob man es elektrolytisch oder durch Wasserstoff und kolloidales Platin oder Palladium reduziert: bisher glückte noch keine direkte Synthese der optischen



Antipoden. Walden<sup>15)</sup> sprach vor zwei Jahren im Märkischen Bezirksverein gerade mit Bezug auf das Adrenalin mit Recht von dem Problem der „absoluten asymmetrischen Synthese“. In allerneuester Zeit ist daraufhin die Reduktion des Adrenalons wiederum versucht worden, und zwar in Lösungen zusammen mit optisch aktiven Säuren<sup>16)</sup>, ohne daß sich die asymmetrische Synthese bisher hat erzwingen lassen. Freilich beweisen solche negativen Versuche immer noch nicht, daß ein wirklich unlösbares Problem vorliegt.

Um noch eine ungelöste Frage aus der Adrenalinchemie anzudeuten, so ist es bisher nicht gelungen nachzuweisen, woraus und auf welchem Wege der Organismus das Adrenalin aufbaut. Am nächsten liegt natürlich, das Tyrosin als Ausgangsmaterial anzunehmen, doch ist der Beweis bisher noch nicht eindeutig geglückt.

Die Thyroxin- und Adrenalin-Synthesen sind in gewisser Weise die Höhepunkte der Hormonchemie. Es gilt noch, die beiden Hormongebiete zu beleuchten, die heute im Mittelpunkt des Interesses stehen, nämlich die Hormone, die aus der Bauchspeicheldrüse oder Pankreasdrüse, und die, welche aus den Geschlechtsdrüsen stammen.

Über die Entdeckung des Insulins in den Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse, seine Wirkung auf den Zuckerabbau des Körpers und die medizinischen Theorien, darüber ist in letzter Zeit so viel geschrieben worden, daß dem nichts hinzuzufügen ist. Das chemische Problem beim Insulin ist augenblicklich, wie ich glaube, ein zweifaches: zwar ist es der Industrie gelungen, die Darstellung des Insulins ungeheuer zu verbilligen. Trotzdem ist bei der Wichtigkeit der Insulintherapie für die Zuckerkranken jede, auch noch so geringfügige Vereinfachung eine bedeutende Ersparnis. Die englische Industrie hat innerhalb von 18 Monaten den Insulinpreis auf den elften Teil herabsetzen können. Wenn auch wahrscheinlich solche Riesensprünge nicht mehr zu erzielen sein werden, so scheinen wir doch noch nicht ganz am Ende mit der Gewinnung des Insulins aus Drüsenmaterial<sup>17)</sup>. Anfangs war man in der Aufarbeitung der Drüsen vielleicht zu vorsichtig, da

man gemerkt hatte, daß das Trypsin, das eiweißspaltende Ferment der Bauchspeicheldrüse, das Insulin zerstört. Es hat sich gezeigt, daß es am besten ist, die bei 40° im Vakuum getrocknete Drüse einfach mit Alkohol und Schwefelsäure zu extrahieren und den Auszug mit Ammonsulfat fällen. Mehrmaliges Ausfällen bei  $pH = 5-6$  mit Essigsäure oder Pikrinsäure ergibt schließlich ein schon genügend reines Insulin.

Die zweite Insulinfrage ist natürlich eine strukturelle. Gehört es eigentlich zu den Eiweißverbindungen? Es enthält ungefähr 14% Stickstoff und 2,5% Schwefel, aber keinen Phosphor. In Wasser und 80%igem Alkohol ist es löslich, während es in 92%igem Alkohol, in Aceton und Methylalkohol unlöslich ist. Der isoelektrische Punkt, bei dem es ausgeflockt wird, liegt bei  $pH = 4,3-5,7$  oder bei noch reinerem Stoff zwischen  $pH = 4,7-5$ . Man dachte früher auf Grund dieser Tatsachen, das Insulin sei eine Guanidinverbindung oder ein sekundäres oder tertiäres Amin. Nun hat voriges Jahr Abel<sup>18)</sup> ein noch reineres Insulin dadurch gewonnen, daß er die Ballaststoffe in essigsaurer Lösung mit Brucinacetat weitgehend entfernt und aus dem klaren Filtrat mit Pyridin stark lichtbrechende, hexagonal rhomboedrische Kristalle gefällt hat. Nach Umkristallisieren aus essigsaurer Lösung unter Zusatz von sekundärem Natriumphosphat schmolzen sie bei 233°, waren in kaltem Wasser völlig unlöslich, aber in n/6-Essigsäure löslich und gaben Eiweißreaktionen. Durch Einspritzung von 0,008 mg sank der Blutzucker pro Kilogramm Kaninchen auf die Hälfte oder ein Viertel. Das alles spricht dafür, daß wirklich kristallisiertes Hormon vorliegt, und daß es ein Eiweißkörper ist. Von C. Funk<sup>19)</sup> wird es als ein Thio-polypeptid mit 15 Aminosäuregruppen angesehen. Es enthält sicher eine locker gebundene SH-Gruppe, die durch Jod-Jodkali titrierbar ist. Der Gehalt an leicht abspaltbarem Schwefel ist direkt proportional der physiologischen Wirksamkeit. Vielleicht beruht die Wirkung des Insulins darauf, daß es ebenso wie das Glutathion  $[HS \cdot CH_2 \cdot CH(COOH) \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH(NH_2) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH]$  ein Katalysator der Verbrennung ist. Denn es wird ebenso wie dieses durch Wasserstoff inaktiviert und durch Sauerstoff wieder aktiviert. Sowohl die Lösung des technologischen wie des strukturellen Problems ist aber beim Insulin so weit fortgeschritten, und die Aussichten für den Fortgang der Forschung auf diesem Gebiete sind so günstige, daß die endgültige Aufklärung vielleicht nur noch eine Frage weniger Jahre ist. Das von E. Frank und M. Heyn<sup>20)</sup> hergestellte „Synthalin“,  $NH_2 \cdot C(:NH) \cdot NH \cdot (CH_2)_x \cdot NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2$ , das ähnliche Wirkung auf den Blutzuckerspiegel besitzt, steht allerdings im übrigen zu dem Hormon der Bauchspeicheldrüse sicher in keiner chemischen Beziehung.

Ganz anders liegt es trotz aller Veröffentlichungen und trotz einiger Tatsachen, die vielleicht weiterhelfen werden, auf dem Gebiete der Sexualhormone<sup>21)</sup>. Man weiß über das männliche Sexualhormon gerade, daß es in der sogenannten interstitiellen Drüse bereitet wird. Steinach nennt sie die Pubertätsdrüse, weil man ihr Intätigkeitstreten an der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale zur Zeit der Pubertät

<sup>18)</sup> J. J. Abel, National Acad. Sciences Washington 12, 132 [1926], und ebenda 31, 65 [1927].

<sup>19)</sup> C. Funk, Science 63, 401 [1926].

<sup>20)</sup> E. Frank u. M. Heyn, Ztschr. angew. Chem. 39, 1507 [1926] und 40, 51 [1927]; M. Heyn, Franz. Pat. 618 063 und Franz. Pat. 618 064 v. 23. 6. 1926.

<sup>21)</sup> Siehe dazu auch den vortrefflichen kritischen Aufsatz von F. Wadern, Ztschr. angew. Chem. 39, 468 [1926].

<sup>15)</sup> P. Walden, Ztschr. angew. Chem. 38, 438 [1925].

<sup>16)</sup> R. Günther, Diss. Münster 1926.

<sup>17)</sup> F. Laquer, Ztschr. angew. Chem. 39, 1051 [1926].

wahrnimmt. Die Versuche zur Isolierung des Hormons sind bisher als vollkommen gescheitert zu bezeichnen, und der Eifer auf diesem Gebiet ist abgeflaut.

Viele Köpfe und Hände sind aber gerade jetzt am Werk, das oder vielleicht die Hormone der weiblichen Geschlechtsdrüse zu entdecken, und ständig werden neue Präparate nach den verschiedensten Verfahren hergestellt und angepriesen. Man findet das Hormon überall im Körper, da es ja natürlich auch im Blute kreist, und im komplizierten Mechanismus der weiblichen Geschlechtsorgane ist es bisher immer noch nicht geglückt, die Produktionsstätte sicher und genau anzugeben. Früher arbeitete man daher den Mutterkuchen, die Placenta, auf das Hormon hin auf, heute gibt man dem Saft reifer Follikeln den Vorzug, da er das am leichtesten zugängliche Ausgangsmaterial ist. Vielleicht erweist sich später einmal das Corpus luteum in einem bestimmten Stadium der Entwicklung als Produktionsstätte und würde dann viel mehr Hormon liefern können. Andererseits wird neuerdings behauptet<sup>22)</sup>, daß das Corpus luteum ein Antibrunsthormon erzeugt, während das Hormon, das man natürlicherweise zunächst in den weiblichen Geschlechtsorganen sucht, den Ovulationszyklus auslösen müßte. Ob es wirklich ein Brunst- und ein Gegenbrunsthormon gibt, wird sich allerdings noch erweisen müssen.

Die nächste Frage beim weiblichen Geschlechtshormon ist die, aus welchen Lösungsmitteln es frei von Ballaststoffen zu erhalten ist. Nachdem die ersten Untersucher vor 10–15 Jahren immer betont hatten, daß das Hormon nicht wasserlöslich sei, und auch heute noch verschiedene Forscher auf dem gleichen Standpunkt stehen<sup>23)</sup>, wurde von mehreren Seiten die Wasserlöslichkeit des Stoffes energisch behauptet<sup>24)</sup>. Wenn es wirklich gelungen ist, die Hormonlösungen zu dialysieren, so wäre die Wasserlöslichkeit natürlich erwiesen.

Wenn schon das Produktionsorgan und die Löslichkeit des Brunsthormons so unklar ist, so ist es nicht verwunderlich, daß die verschiedensten Wege zu seiner Isolierung eingeschlagen wurden. Die meisten Präparate sind in Alkohol oder Öl, teilweise auch in mehr oder weniger durch andere Lösungsmittel verunreinigtem Wasser gelöst im Handel oder in Anwendung. Sie erweisen sich im Tierversuch fast alle, darunter auch die, die ich selbst nach den verschiedensten Verfahren aus Follikelsaft von Rindern gewonnen habe, als wirksam. Auf die Forschungen von amerikanischer Seite hin benutzt man dabei als Testobjekt die kastrierte weiße Maus und stellt fest, wann bei ihr das Brunststadium einsetzt. Das ist einwandfrei durch den

<sup>22)</sup> A. Biedl, Vortrag in Bonn am 10. 6. 1927.

<sup>23)</sup> M. Hartmann u. H. Isler, Biochem. Ztschr. 175, 46 [1926] u. Klin. Wehschr. 5, 2152 [1926]; J. O. Ralls, C. N. Jordan u. E. A. Doisy, Journ. biol. Chemistry 69, 357 [1926].

<sup>24)</sup> B. Zondek, Klin. Wehschr. 5, 1218 [1926]; E. Laqueur, Naturwiss. 15, 419 [1927]; A. Biedl, s. oben.

mikroskopischen Befund des Scheidenabstriches zu erkennen. Beim Menschen ist es bisher noch nicht zuverlässig geglückt, z. B. die ausbleibende Menstruation durch eines der Präparate hervorzurufen. Nach privater Mitteilung eines amerikanischen Gelehrten ist es in einem Falle gelungen, durch monatelanges tägliches Einspritzen sehr großer Dosen eines von E. A. Doisy hergestellten Präparates die fehlende Menstruation auszulösen. Die bisher fehlenden sekundären Geschlechtsmerkmale erschienen, der gesamte geistige Stand des Mädchens hob sich, das Hormonpräparat beseitigte, kurz gesagt, den Infantilismus weitgehend. Allerdings müßten wir in der Aufarbeitung oder gar Synthese des Stoffes sehr viel weiter sein, wenn solche Behandlungen allgemein möglich werden sollten. Nach den heutigen Verfahren, deren genauere Beschreibung zu weit führen würde, ist nämlich so viel kostbares Ausgangsmaterial und langwierige chemische Arbeit dazu erforderlich, daß die Kosten nicht zu bezahlen wären.

E. Laqueur schätzte die Zahl von Rindern, die man zur Darstellung eines Grammes Hormon nach seinem Verfahren braucht, auf eine halbe Million. Solange man aber nicht wenigstens soviel Stoff in Händen hat, daß man chemisch damit arbeiten kann, ist an ein wirkliches Weiterkommen nicht zu denken. Zwar sind schon von zwei ganz verschiedenen Seiten<sup>25)</sup> während des Krieges und vor kurzem Analysen von wirksamen Ovarialhormonpräparaten veröffentlicht worden, auch stimmen sie untereinander sehr gut überein, aber sie bedürfen weiterer Bestätigung mit größerem Material. Wenn 82% Kohlenstoff und 11% Wasserstoff angegeben werden, so würde das auf einen cholesterinähnlichen Stoff hindeuten. Andererseits gibt E. Laqueur an, daß seine Präparate weder Cholesterin- noch Eiweißreaktionen geben. Überhaupt ist der Stoff in chemischer Beziehung nur negativ charakterisiert: er enthält weder Schwefel noch Stickstoff usw. Aber alle Forscher sind sich einig, daß er gegen Reduktion, Alkalien, Hitze und Druck sehr beständig, nur gegen Oxydation empfindlich sei. Es sieht also fast so aus, als ob es sich um einen überraschend einfachen Körper handeln müßte. Bis man klarer in dieser Frage sehen und den Stoff wird herstellen können, wird jedenfalls noch sehr viel Arbeit nötig sein.

Es wäre bedauerlich, wenn wir in Deutschland bei den Forschungen über so lebenswichtige Stoffe, wie die Hormone, allmählich ganz ins Hintertreffen geraten würden. Fast sieht es so aus, wenn man die moderne Literatur verfolgt. Um so begrüßenswerter ist es darum, daß der Verein Deutscher Chemiker von der Tagung in Essen aus an die Parlamente und Ministerien die bekannte Eingabe<sup>26)</sup> betreffend Förderung der Biochemie gerichtet hat. Hoffen wir, daß dieser Notschrei deutscher Wissenschaft nicht ungehört verhallt! [A. 97.]

<sup>25)</sup> E. Herrmann, Mon. Geburtsh. u. Gyn. 41, 1 [1915]; M. Hartmann u. H. Isler, Biochem. Ztschr. 175, 46 [1926].

<sup>26)</sup> Ztschr. angew. Chem. 40, 689 [1927].

## Die katalytische Herstellung von Formaldehyd.

Von Prof. Dr. BERNHARD NEUMANN und Dipl.-Ing. PEDRAG BILJCEVIC.

Institut für chem. Technologie der Techn. Hochschule Breslau.

(Eingeg. 5. August 1927.)

Eine erfolgreiche Herstellung von Formaldehyd aus Kohlenoxyd und Wasserstoff mit Hilfe katalytischer Substanzen würde sicherlich nicht nur wissenschaftliches Interesse beanspruchen, sondern könnte auch technisch von Bedeutung sein. Die bisherigen Versuche haben aber nur sehr widersprechende Ergebnisse

gezeigt, so daß sich ein abschließendes Urteil über die Möglichkeit einer solchen Darstellungsweise, die genügende Ausbeuten verbürgen würde, nicht geben läßt.

Bei einer näheren Betrachtung der Aufgabe, durch Synthese aus Kohlenoxyd und Wasserstoff Formaldehyd herzustellen, ergeben sich allerdings schon Bedenken,