

6. Aufl., 2. Band, S. 183, beschriebene Weise gebrauchsfertig gemacht³⁾. Die Siedesteinchen werden vor Gebrauch zur Entfernung von Lufteinschlüssen kurz mit Wasser ausgekocht. Als Reaktionsgefäß diente ein Jenaer 100-cm³-Rundkolben mit vierfach durchbohrtem Gummistopfen; in diesen Bohrungen befinden sich: ein oben winkelförmig gebogenes Glasrohr, das fast bis zum Boden des Kolbens reicht, zum Einleiten der Kohlensäure; ein kleiner Tropftrichter (ungefähr 30 cm³ Inhalt) zur Aufnahme der Harnstoff-Schwefelsäure-Mischung; ein gerades Glasrohr mit Hahn zur Druckausgleichung und schließlich ein gebogenes Rohr zur Ableitung des Stickstoffs.

Arbeitsweise: In den Rundkolben wird die nitrit-haltige Substanz eingewogen, und zwar je nach Gehalt 1–15 g (Gehalt vorher qualitativ ermitteln; von sogenanntem Nitritpökelsalz mit 0,5–0,6% Natriumnitrit genügen 10 g). Dann werden die vorbehandelten Siedesteinchen (10–15) und 50 cm³ Wasser zugegeben. Der Tropftrichter wird mit einem Gemisch aus gleichen Teilen 30%iger Harnstofflösung und 30%iger Schwefelsäure bis zum untersten Ende gefüllt, so daß später beim Zufließen keinerlei Luft mit in das Reaktionsgefäß gelangen kann. Dann wird der Kippsche Apparat, dessen Kohlensäure schon vorher auf Luftfreiheit geprüft wurde, angeschlossen und eine Viertelstunde lang Kohlensäure durchgeleitet (mit Quetschhahn in der üblichen Weise regeln).

³⁾ Siehe auch Chemiker-Ztg. 26, 386 [1902].

Wenn die Apparatur luftleer ist, stellt man durch kurzes Öffnen des einen Hahnes Druckausgleich her, läßt aus dem Tropftrichter so viel Lösung zufließen wie möglich ist, worauf dieser wieder geschlossen wird, und stellt sofort die Verbindung zum Kipp und zum Azotometer her. Von Zeit zu Zeit ist lediglich das Reaktionsgefäß leicht zu schütteln, um die am Kolbeninnern anhaftenden Stickstoffblasen zu entfernen. Nach ungefähr 1½ h ist die Reaktion beendet, das Gasvolumen im Azotometer bleibt konstant.

Die Berechnung der gesuchten Stickstoffmenge erfolgt unter Berücksichtigung der Temperatur und des Barometerstandes mit Hilfe der logarithmischen Rechen-tafeln von Küster. ($\frac{a}{2}$ = Milligramm Stickstoff in der angewandten Substanz, a bedeutet die entwickelten Milligramm Stickstoff bei 0° und 760 mm Druck.)

Unter Berücksichtigung der angewandten Substanzmenge erhält man den Natriumnitritgehalt (gefundene Milligramm Stickstoff mal 4,928 = Natriumnitrit).

Die Brauchbarkeit der Methode wurde durch zahlreiche Versuche erhärtet. Es konnten Natriumnitritgehalte von 0,05% bis 1% in verschiedenen Gemischen, wie solche in der Praxis meist vorkommen, mit großer Genauigkeit ermittelt werden. Von den ausgeführten Versuchen sind einige Ergebnisse auf Seite 139 angeführt. [A. 9.]

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Berliner Medizinische Gesellschaft.

Berlin, 16. Januar 1935

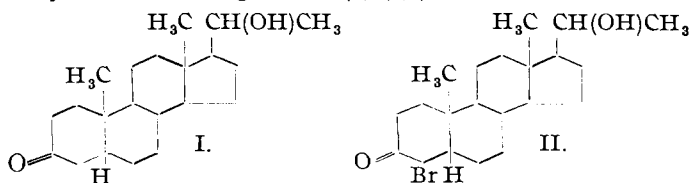
im Langenbeck-Virchow-Haus.

Prof. Dr. A. Butenandt, Danzig: „Über die stoffliche Charakterisierung der Keimdrüsenhormone. — Ihre chemische Konstitutionsermittlung und synthetische Herstellung.“

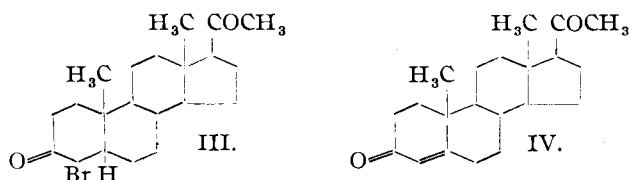
Vortr. befaßt sich eingangs mit den Schwierigkeiten der Reindarstellung der Hormone der männlichen und weiblichen Keimdrüse, die eine Konzentrierung der Ausgangsmaterialien auf das 300 000–2 000 000fache erfordert. Erst nach der Reindarstellung der Hormone war einerseits ihre genaue pharmakologische und physiologische Durchprüfung möglich, anderseits die Konstitutionsermittlung und die synthetische Darstellung.

Vortr. faßt die pharmakologische und physiologische Durchprüfung zusammen und erläutert durch Lichtbilder die Auswertungs- (Test-) Reaktionen sowie die physiologischen Wirkungen¹⁾. Daran schloß er eine Übersicht über die Konstitutionsermittlungen dieser Hormone²⁾.

Die synthetische Darstellung des Corpus-luteum-Hormons ist Vortr. gemeinsam mit seinen Mitarbeitern auf zwei Wegen gelungen: Einmal durch oxydativen Abbau des Stigmasterins³⁾, zum andern durch Umwandlung des Pregnandiols, durch Halbverseifung seines Diacetylproduktes, nachfolgende vorsichtige Oxydation mit Chromsäure und Abspaltung des Acetylrestes zum Pregnanolon-(3) (I)⁴⁾.



Dieses läßt sich in den bromierten Ketoalkohol (II) überführen, der durch Oxydation mit Chromsäure in das gebromte Diketon (III) verwandelt wird, das durch Kochen mit Pyridin unter Bromwasserstoffabspaltung in das Corpus-luteum-Hormon (IV) übergeht⁴⁾.



Ruzicka⁵⁾ gebührt das Verdienst, durch Oxydation von Cholesterin das Androsteron erhalten zu haben. Es ist mit dem vom Vortr. erhaltenen Produkt identisch, und so wird auch dieses kostbare Material leicht zugänglich.

Das Follikelhormon ist bisher synthetisch noch nicht erhalten, doch lassen Vorarbeiten erhoffen, daß auch dieses Produkt demnächst synthetisch zugänglich wird. Hingegen ist aus dem Follikelhormon durch milde Hydrierung und Benzoylierung ein Dihydroprodukt gewonnen worden (Schwenk, Hildebrandt), das erheblich wirksamer ist als der Ausgangsstoff und als Progynon B im Handel ist. Durch seine große Löslichkeit ermöglicht es die Verabreichung der notwendigen hohen Hormondosen.

Zur klinischen Anwendung der weiblichen Keimdrüsenhormone.

Das Follikelhormon bewirkt Wachstum des Genitales, insbesondere auch der Gebärmutter Schleimhaut, und gewährleistet Turgorerhaltung der Generationsorgane.

Das Hormon des Corpus luteum ist der Wirkstoff für die Schleimhautumwandlung und damit das Hormon der Schwangerschaftsvorbereitung und Schwangerschaftserhaltung. Folge mangelhafter Bildung von Follikelhormon ist mangelhaftes Wachstum der Gebärmutter und ihrer Schleimhaut; Symptom Amenorrhoe. Unzureichende Follikelhormonbildung oder völliges Versiegen derselben äußern sich außerdem am Gesamtorganismus in Form von Ausfallserscheinungen mit verschiedenartigster Symptomatologie. Bei Mangel an Corpus-luteum-Hormon unterbleibt die Schleimhautumwandlung, dies führt bei fortbestehender Follikelhormonbildung zu übermäßigem Schleimhautwachstum (glanduläre cystische Hyperplasie); Symptom: Unregelmäßige genitale Blutungen. Für die zweckmäßig therapeutische Verwendung der Keimdrüsenhormone bei den genannten Störungen war von entscheidender Bedeutung die Lösung des Dosierungsproblems. Unsere Vorstellungen haben hier in den letzten Jahren mannigfache Wandlungen erfahren. Durch die Versuche des Vortr. wurden erstmalig die Mengen der Keimdrüsenhormone bestimmt, welche bei

¹⁾ Diese Ztschr. 47, 559 [1934].

²⁾ Diese Ztschr. 47, 725 [1934]; Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 2085 [1934].

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1893 [1934]. ⁴⁾ Ebenda 67, 1901 [1934].

⁵⁾ Diese Ztschr. 47, 834 [1934].

kastrierten Frauen zum Schleimhautaufbau (durch Follikel-hormon) und zur Schleimhautumwandlung (durch Corpus-luteum-Hormon) notwendig sind. Sie betragen für das Follikel-hormon zwischen 200 000 und 250 000 ME des Benzoesäure-esters des Dihydrofollikelhormons (Progynon B), für das Hormon des Corpus luteums zwischen 35 und 50 KE (bestimmt am inf. Kaninchen-Uterus nach *Clauber*). Diese Zahlen haben in der angegebenen Größenordnung nur Geltung für das durch Injektion zugeführte Follikelhormon. Bei peroraler Anwendung des Benzoesäureesters des Dihydrofollikelhormons müssen dagegen die 10fachen Mengen verabreicht werden.

Die bisherigen Behandlungsergebnisse zeigen, daß bei Frauen mit anlagemäßig bedingter Schwäche des innersekretorischen Systems (primäre Amenorrhoe) zwar eine Substitution durch Keimdrüsenhormon möglich ist, aber nur in Ausnahmefällen Heilung im Sinne einer Ankurbelung der unzulänglichen eigenen Hormonbildung im kranken Organismus gelingt. Bei den schwersten vom Votr. behandelten Kranken mit sog. sekundärer Amenorrhoe (Amenorrhöedauer bis zu 8 Jahren) konnte in einem Viertel der Fälle länger dauernde Ingangsetzung der mangelhaften eigenen Hormonbildung beobachtet werden.

Einen großen therapeutischen Fortschritt bedeutet die Anwendung des Follikelhormons für die Beseitigung schwerster Ausfallserscheinungen. Diese stellen häufig schwere Störungen im Allgemeinorganismus dar. Eine objektive Unterlage für diese neu geschaffenen Heilmöglichkeiten wird durch die Behandlungserfolge bei grob organischen Störungen der äußeren weiblichen Geschlechtsorgane und der Vagina gegeben. Schwere im Anschluß an den Ausfall der Ovarialfunktion auftretende Entzündungsvorgänge (Vulvitis) und Geschwürsbildungen konnten ebenso wie papillomatös ulcerierte Wucherungen zum Verschwinden gebracht werden. Hier liegt auch bereits die Beobachtung lange dauernder Heilung nach Abschluß der Behandlung vor.

Für die Behandlung der hormonal bedingten Blutung hat die synthetische Darstellung des Corpus-luteum-Hormons durch *Butenandt* völlig neue Möglichkeiten geschaffen.

Die Behandlung mit weiblichen Keimdrüsenhormonen stellt heute eine gut begründete Therapie dar, wenn sie mit ausreichender Kenntnis der physiologischen Wirkung dieser Wirkstoffe angewendet wird.

Deutsche Chemische Gesellschaft.

Sitzung am 14. Januar 1935.

A. Binz und O. v. Schickh: „Zur Kenntnis des 3-Aminopyridins.“ Vorgetragen von A. Binz.

Zur Darstellung des 3-Aminopyridins wurde bisher Pyridin nitriert, was nur mit schlechten Ausbeuten gelang. Nach Arbeiten im Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin wurde entweder nach *Räth* das 3-Nitro-6-hydrazinopyridin durch Oxydation in 3-Nitropyridin übergeführt¹⁾ und durch Reduktion ins 3-Aminopyridin verwandelt, oder nach *Maier-Bode* (D. R. P. 586 879) aus 3-Brompyridin durch Umsetzung mit Ammoniak in Gegenwart von Katalysatoren 3-Aminopyridin erhalten. Diese Verfahren sind schwer zu handhaben.

Nach Versuchen, die Votr. gemeinsam mit *W. Burmeister* durchführte und die ursprünglich die Darstellung von Pyridin-Arsinen zum Gegenstand hatten, erhielt man bei der Reduktion von 6-Chlorpyridin-3-arsinsäure mit Zinkstaub stets 5,3'-Arsenopyridin unter quantitativer Abspaltung des Chlors. Dadurch sind die früheren Angaben²⁾ überholt und müssen aus der Literatur gestrichen werden. Andererseits war ein neuer Gesichtspunkt gewonnen, insofern, als durch diese Versuche gezeigt war, daß trotz vieler entgegenstehender Literaturangaben doch die Möglichkeit besteht, unter bestimmten Bedingungen das 2- bzw. 6-ständige Chlor aus dem Pyridin abzuspalten.

Es wurde nun versucht, aus dem technisch erhältlichen 3-Nitro-6-chlorpyridin zum 3-Aminopyridin zu gelangen. Man erhielt auch durch Reduktion mit Zinkstaub in saurer Lösung in der Siedehitze 3-Aminopyridin in 40%iger Ausbeute. Bei elektrolytischer Reduktion waren die Ausbeuten noch viel

geringer. Ein vollauf befriedigendes Resultat wurde erst erhalten, als mit Hilfe des von *Busch* und *Stöwe* angegebenen Palladiumhydroxyd-Calciumcarbonat-Katalysators das 3-Nitro-6-chlorpyridin der katalytischen Hydrierung unterworfen wurde. Dabei entstand das 3-Aminopyridin in 93%iger Ausbeute. Ebenso leicht konnte nach dieser Methode 3-Amino-6-chlorpyridin enthalogeniert werden.

Bei diesen Versuchen wurde beobachtet, daß man beim Arbeiten in alkalisch-alkoholischen Lösungen aus 3-Nitro-6-chlorpyridin die entsprechenden 3-Amino-6-alkoxy-pyridine erhält.

Behandelt man das 3-Aminopyridin mit Formaldehyd, erhält man das 3-Anhydroformaldehyd-aminopyridin. Beim Behandeln von 3-Aminopyridin in schwefelsaurer Lösung mit überschüssigem Formaldehyd in Gegenwart von Zinkstaub erhält man nach der Methode von *Lockemann* das 3-Dimethylaminopyridin. Dieses läßt sich zum Unterschied vom N-Dimethylanilin nicht nitrosieren und gibt mit diazotierter Sulfanilsäure keinen dem Helianthin analogen Farbstoff.

Damit ist ein Verfahren beschrieben, auch das 3-Aminopyridin in beliebiger Menge zu erhalten und seine Eigenschaften in chemischer und physiologischer Hinsicht gründlich durchzuprüfen.

Physikalische Gesellschaft zu Berlin gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für technische Physik.

Sitzung am 11. Januar 1935.

E. Regener, Stuttgart: „Physikalische Messungen in der Stratosphäre“.

Votr. gab einen zusammenfassenden Bericht über seine neuesten Untersuchungen, die zwei recht verschiedenen Gebieten angehören. Im ersten Teil seines Vortrages behandelte er die Messungen zu der im wesentlichen terrestrischen Frage nach der Höhenlage und Zusammensetzung der Ozonschicht der Atmosphäre. In zweiten Teil ging er dann kurz auf einige seiner Messungen an Höhenstrahlen ein. Während über Ozon ziemlich abgerundete Ergebnisse vorliegen, sind die Resultate an Höhenstrahlen erst vorläufiger Natur.

Die Anregung zu den Untersuchungen über die Ozonschicht war durch die erfolgreiche Anwendung von Registrierballonen zur Messung der kosmischen Strahlung gegeben. Die eigentliche Frage nach der Höhenverteilung des Ozons ist die nach der Höhe der sogen. „warmen Schicht“. Man weiß aus zahlreichen früheren Messungen, daß die Ultraviolettabsorption des Ozons nach einem Maximum bei 250 m μ , in dem die Absorption außerordentlich stark, fast metallisch ist, bei etwa 300 m μ abbricht.

Diese bei 250 m μ sehr starke Absorption der Sonnenstrahlung und die hieraus folgende Erwärmung sind die Ursache für die Ausbildung der sogen. warmen Schicht, die für die Schallbrechung von großer Bedeutung ist. — Zur Bestimmung der Schichthöhe hat man bisher verschiedene Methoden benutzt. Die erste, von *Goetz* ausgearbeitete Methode macht von der je nach der Höhe der Ozonschicht verschiedenen Abhängigkeit der Absorption des Sonnenlichtes vom Stand der Sonne Gebrauch. Man hat so für den Schwerpunkt der Ozonschicht zunächst eine Höhe von 50 km berechnet. Nach einer anderen Methode, nach welcher die Intensität der Zenithstrahlung gemessen wird, kam man zu einer geringeren Höhe: 23 km; aber auch diese Messung ist nicht sehr genau.

Votr. hat nun mit einem in die Gondel eines Gummiballons eingebauten selbstregistrierenden Quarzspektrographen Messungen des vom Ozon der Atmosphäre in größerer Höhe durchgelassenen Sonnenultravioletts angestellt. An zwei übereinander gekoppelten Ballonen wurde eine aus Fichtenholz, Cellophan und Aluminium bestehende Gondel befestigt. In der Gondel befand sich ein einfacher Ultravioletspektrograph, der mit dem Spaltrohr senkrecht nach unten auf eine in gewissem Abstand darunter angebrachte Gipsplatte eingestellt war. (Es wurde also nicht das direkte, sondern das von der Gipsplatte reflektierte Sonnenlicht vom Spektrographen aufgenommen. Dadurch ist die Schwierigkeit beseitigt, den Spektrographen stets auf die Sonne auszurichten.) Auf einer drehbaren photographischen Kreisplatte wurde mit Hilfe eines

¹⁾ Vgl. diese Ztschr. 44, 52 [1931].

²⁾ *Binz* u. *Räth*, *Liebigs Ann. Chem.* 455, 127 [1927].