

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

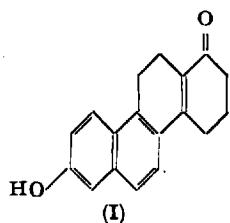
Kaiser Wilhelm-Institut  
für medizinische Forschung, Heidelberg.

Colloquium vom 7. November 1938.

Vorsitz: R. Kuhn.

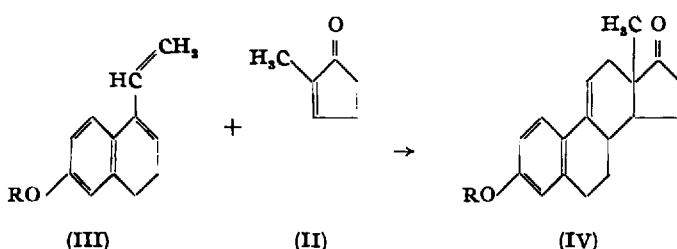
Elisabeth Dane, München: „Synthesen in der Sterinreihe“ (nach Arbeiten mit O. Höß, J. Schmitt, W. Bindseil, K. Eder, K. Rautenstrauch und O. Schön).

Einleitend gibt Vortr. eine Übersicht über die bekannten steroiden physiologischen Wirkstoffe<sup>1)</sup>. Während bei Vitamin D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub>, bei den männlichen Prägungstoffen und beim Progesteron die „Halbsynthese“ aus gut zugänglichen Naturstoffen gelungen ist, bereitet der synthetische Aufbau der Follikelhormone (Östron, Östradiol, Östriol) große Schwierigkeiten. Die von Marker<sup>2)</sup> behauptete Halbsynthese des Östrons, die vom Dehydro-neo-ergosterin ausgeht, ist von anderer Seite angezweifelt worden<sup>3)</sup>. Die erfolgversprechenden Versuche von Bockemüller<sup>4)</sup> und von Haberland<sup>5)</sup> sind noch nicht abgeschlossen. Auch der mühselige von Chuang<sup>6)</sup> eingeschlagene Weg, der bisher zum 10-Oxy-3-oxo-hexahydro-chrysono (I) führte, erscheint insbesondere wegen der geringen Variationsmöglichkeiten wenig aussichtsreich für die Darstellung östronartiger Steroide.

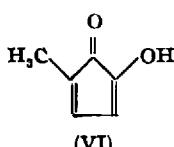
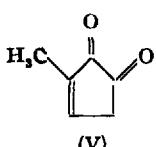


Es sollte versucht werden, Methyl-cyclopentenon (II) mit einem aus 6-Methoxy-tetralon-1 durch Vereinigung mit Acetylen und Reduktion erhältlichen Vinylderivat (III) (s. u.) nach den Methoden der Diensynthese zu koppeln zu (IV).

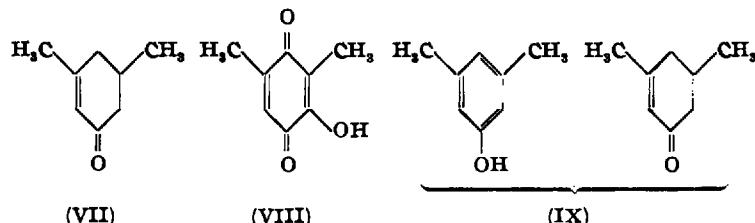
In einem vor längerer Zeit durchgeföhrten Modellversuch gelang es jedoch nicht, Butadien an Methyl-cyclopentenon zu addieren, eine Reaktion, die inzwischen Bockemüller<sup>4)</sup> durchgeföhr hat. Um die Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung im Methyl-cyclopentenon zu erhöhen, wurde versucht,



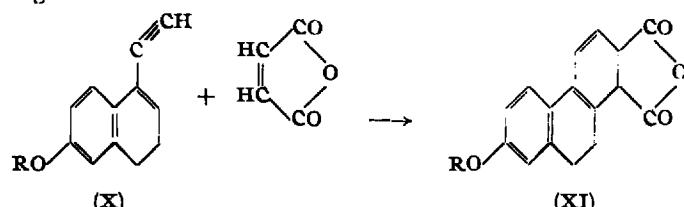
eine zweite Ketogruppe einzuföhr; durch Oxydation von Methyl-cyclopentenon mit Selendioxyd wurde das Methyl-cyclopentenon (V) dargestellt, das schon unter milden Reaktionsbedingungen zur Diensynthese befähigt ist. (Wie Schöpf in der Aussprache hervorhob, reagiert (V) höchstwahrscheinlich in Form des Diosphenols (VI).



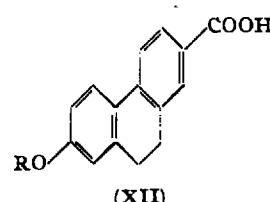
Die Oxydation mit Selendioxyd wurde auch auf das 1,3-Dimethyl-cyclohexenon-5 (VII) übertragen. Dabei wurde einmal das Mono-oxy-xylochinon (VIII) und zum anderen Male eine Verbindung vom Fp. 41° erhalten, die sowohl Phenol- als auch Ketoneigenschaften hatte und demnach eine Molekölverbindung nach (IX) darstellt.



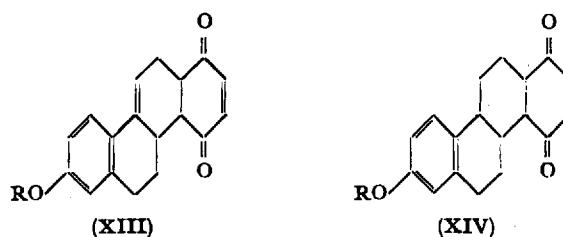
Zur Synthese von (III) wurde 6-Methoxy-tetralon-1 mit Hilfe der Grignard-Acetylenverbindung in (X) verwandelt. Die Reaktion ist wegen der Entstehung „dimerer“ Produkte schwer zu beherrschen. Es zeigte sich, daß bereits das Acetylen-derivat mit Maleinsäureanhydrid unter Bildung von (XI) reagiert:



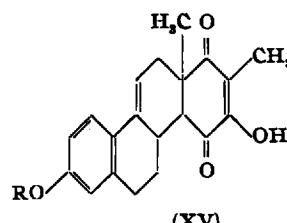
Der Konstitutionsbeweis für (XI) wurde durch Dehydrierung mit Palladium und Anhydridspaltung zur 7-Methoxy-phenanthren-1,2-dicarbonsäure erbracht. Man kann (XI) auch partiell dehydrieren; durch Erhitzen mit Chinon wird die 7-Methoxy-1,2-dihydro-1,2-dicarbonsäure erhalten. — Auch Propiolsäure wurde an die Äthinylierung (X) addiert. Die dabei erhaltene Säure (XII) wurde zu einer Verbindung umgeformt, die statt der Carboxylgruppe die Acetogruppe trägt.



Durch Reduktion von (X) wurde (III) dargestellt, das mit Chinon zu (XIII) vereinigt wurde. (XIII) konnte katalytisch zu (XIV) hydriert werden.



Mit Oxy-xylochinon (VIII) wurde (III) zu (XV) oder einer isomeren Verbindung kondensiert.



Die bisher genannten neuen Verbindungen zeigten im Tierversuch keine östrogenen Eigenschaften. — Durch Kondensation

<sup>1)</sup> Vgl. diese Ztschr. 51, 617 [1938].

<sup>2)</sup> J. Amer. chem. Soc. 58, 1503 [1936].

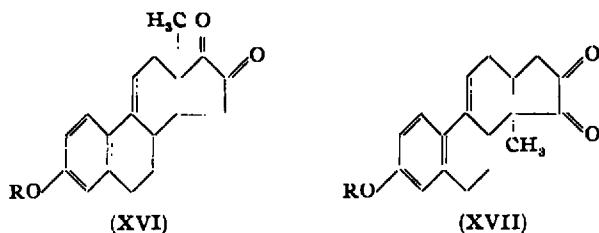
<sup>3)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 76 [1937].

<sup>4)</sup> Diese Ztschr. 51, 188 [1938].

<sup>5)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1380 [1936], 71, 470 [1938].

<sup>6)</sup> Ebenda 70, 858 [1937].

von (III) mit Methyl-cyclopentendion (V) wurde (XVI) oder (XVII) erhalten; die erste Formulierung ist wahrscheinlicher.



Die letztgenannte Verbindung ergab in der Dosis von 1 mg an der Ratte eine positive Allen-Doisy-Reaktion. Dieses Ergebnis liegt zwar noch weit unter der Wirksamkeit des Östrons (0,00083 mg = 1 Ratteneinheit), erscheint aber doch befriedigend, wenn man bedenkt, daß die synthetische Verbindung (XVI) dem viel schwächer wirksamen Östriol wesentlich näher steht als dem Östron, und daß vor allem die Verätherung der phenolischen Hydroxylgruppe erfahrungsgemäß die östrogene Wirksamkeit stark herabsetzt.

#### Colloquium vom 21. November 1938.

Vorsitz: R. Kuhn.

R. Prigge, Frankfurt (Main): „Neue Problemstellung der Immunbiologie.“

Wenn die Immunbiologie bereits auf ein Alter von über 40 Jahren zurückblicken kann, so ist sie doch bis heute eine im wesentlichen deskriptive Wissenschaft geblieben. Eigentlich war es nur ein glücklicher Umstand, der der neuen Wissenschaft bei ihrer Entstehung zu überzeugenden Erfolgen half, nämlich die Tatsache, daß die Versuchstiere für die damals verwendeten Toxine und Antikörper (z. B. Tetanus und Diphtherie) eine sehr gleichmäßige Reaktionsbereitschaft zeigten. So konnte man die tödliche und die eben noch verträgliche Dosis, die nur um 10% auseinanderliegen, in Versuchen an wenigen oder gar nur an einem Tier ermitteln. Bei Antikörpern und vor allem Antigenen schwanken die Schutzdosen in außerordentlichen Grenzen (bis zu 1:30000). Diese Schwankungen übersteigen bei weitem das bei anderen physiologischen Versuchen am ganzen Tier, z. B. bei den Vitaminuntersuchungen, bekannte Maß. Daher ist es bei der Immunbiologie nicht möglich, Messungen an einer kleinen Zahl von Tieren vorzunehmen. Das Minimum ist 20—25 Tiere pro Dosis; in wichtigen Versuchen verwendet Vortr. Serien von je 100 Tieren. Die Auswertung der Ergebnisse bedarf der mathematischen Bearbeitung. Die Immunbiologie befindet sich heute damit in einer Lage, die der der Erbbiologie vor 25 Jahren gleicht. Vortr. weist auf die Erfolge hin, die die Erbbiologie durch Anwendung der statistischen Auswertung ihrer Versuche erreicht hat und verfolgt mit seinen Arbeiten eine ähnliche Entwicklung in der Immunbiologie.

Die Grundlagen der Wahrscheinlichkeitsrechnung werden erörtert. Zur graphischen Darstellung des Prüfungsergebnisses für verschiedene Dosen benutzt man die integrierte Wahrscheinlichkeitskurve, zweckmäßig unter Verwendung einer sog. transformierten Hazenschen Skala für den Prozentsatz der reagierenden Tiere, und einen logarithmischen Maßstab für die Dosen; man erhält dann nämlich gerade Linien, deren Steilheit die Variationsbreite des Tiermaterials anzeigt. Auf Vorschlag des Vortr. wurde ein zur Darstellung dieser Linien geeignetes Millimeterpapier kürzlich in den Handel gebracht. — Die Errechnung der Fehlerbreite kann nicht nach der für Messungen mit theoretisch erreichbarem Ergebnis gültigen Bernoulli'schen Regel

$m = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}$  ( $m$  = mittlerer Fehler,  $p$  und  $q$  = Prozentsatz der positiv oder negativ reagierenden Tiere ( $n$  = Anzahl der Tiere) erfolgen, da das „richtige“ Ergebnis in der Immunbiologie nicht (wie etwa beim Mendelschen Gesetz in der Vererbungslehre) durch theoretische Erwägungen im voraus zu ermitteln ist. Die Errechnung der Fehlerbreite muß daher nach einer anderen Formel erfolgen, für die erst seit kurzem eine numerisch brauchbare Näherung bekannt ist. Sie lautet:

$$M_K = \frac{K^2 \cdot (1 - 2P') \pm K \cdot \sqrt{4n P' (1 - P') + K^2}}{2(n + K^2)}$$

worin  $n$  die Zahl der Tiere,  $K$  einen die Wahrscheinlichkeit der Angabe kennzeichnenden Faktor,  $P'$  den Prozentsatz der positiv reagierenden Tiere und  $M_K$  die gesuchte Fehlerangabe bedeutet.

Der Mathematiker v. Schelling hat die numerische Ausrechnung der Formel für die in Betracht kommenden Werte auf Vorschlag des Vortr. errechnet und in Tabellen zusammengefaßt, die demnächst im Druck zur Verfügung stehen werden. Somit erscheint die mathematische Behandlung der immunbiologischen Probleme als gut fundiert, und die Grundlage zu weiterer experimenteller Arbeit ist gegeben. Die Fortschritte auf diesem Gebiete liegen vor allem in der Verwendung eines erstmäßig möglichst einheitlichen, im Idealfall isozygotischen Tiermaterials. Vortr. hat Versuche mit von Kröning und von Schäfer über viele Generationen durch Bruder-Schwester-Inzucht gewonnenem Tiermaterial durchgeführt und gefunden, daß die Schwankungsbreite bei der Antigenauswertung von 1:30 000 auf 1:25 sank. Die recht erheblichen jahreszeitlichen Schwankungen können indessen nicht behoben werden; man muß sie durch mehrjährige Beobachtung ermitteln oder durch Mitprüfung eines Standardpräparates ausschalten.

#### Münchner Chemische Gesellschaft.

##### 469. Sitzung am 24. November 1938 im chemischen Staatslaboratorium.

Vorsitzender: W. Hieber.

E. Wiberg: „Das „anorganische Benzol“  $B_3N_3H_6$ .“

Ersetzt man im Graphitgitter je zwei benachbarte Kohlenstoffatome durch ein Bor- und Stickstoffatom mit zusammen gleicher Außenelektronenzahl ( $4 + 4 = 3 + 5$ ), so kommt man zum Borstickstoff, der sich in Gitterbau und physikalischen Eigenschaften (Dichte, Härte, Schmelzpunkt, Spaltbarkeit usw.) nur wenig vom Graphit unterscheidet und deshalb als „anorganischer Graphit“ bezeichnet werden könnte.

Vortr. berichtet über weitere Fälle derartiger anorganischer Analoga organischer Verbindungen. Und zwar zunächst über ein „anorganisches Benzol“  $B_3N_3H_6$ , das mit über 40%iger Ausbeute nach  $3B_2H_6 + 6NH_3 \rightarrow 2B_3N_3H_6 + 12H_2$  erhalten werden kann<sup>1)</sup>. Dieses „Benzol“ — für das im Laufe der Diskussion der Name Bor-az-ol vorgeschlagen wurde — gleicht in seinen physikalischen Eigenschaften (Siedepunkt, Schmelzpunkt, kritische Temperatur, Flüssigkeitsdichte, Verdampfungswärme, Molekularvolumen, Oberflächenspannung, Parachor usw.) und seinem chemischen Verhalten (Additions- und Substitutionsreaktionen) weitgehend dem organischen Benzol. Gleches gilt für seine Derivate („Toluol“, „Xylo“, „Mesitylen“ usw.).

Auch das mit theoretischer Ausbeute nach  $B_2H_6 + 2NH_3 \rightarrow 2BNH_2R_3 + 2H_2$  entstehende „anorganische Isobutyle“  $BNH_2R_3$  und seine Substitutionsprodukte zeigen, wie Vortr. näher ausführte, große chemische Analogien mit den entsprechenden organischen Verbindungen, so unter anderem die Fähigkeit zur Polymerisation.

##### 471. Sitzung am 8. Dezember 1938 im chemischen Universitätslaboratorium, München.

Vorsitzender: W. Hieber.

A. Kruis: „Über Umwandlungen in kondensierten Gasen und einen Vorlesungsversuch zur Demonstration der Umwandlung des Schwefelwasserstoffs bei 103,5° abs.“

Eine Reihe von Arbeiten der letzten 10 Jahre hat gezeigt, daß viele kondensierte Gase, insbesondere Hydride und Deuteride, mehrere feste Modifikationen bilden. Die Umwandlungen vollziehen sich in einem mehr oder minder scharfen Temperaturintervall. Seit einer grundlegenden Arbeit von Pauling (1930) führt man viele der Umwandlungen auf das Einsetzen der Molekülrotation im Gitter zurück. Nach dieser Vorstellung ist es wahrscheinlich, daß Phasen, in denen keine Rotation

<sup>1)</sup> Vgl. diese Ztschr. 51, 396 [1938]; vgl. auch ebenda S. 835.