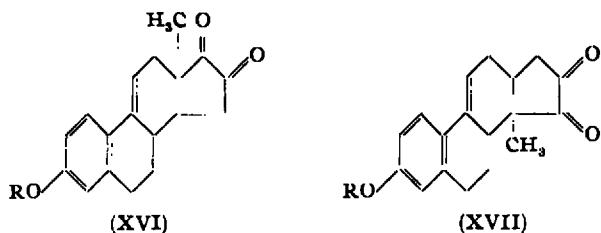


von (III) mit Methyl-cyclopentendion (V) wurde (XVI) oder (XVII) erhalten; die erste Formulierung ist wahrscheinlicher.



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 erbmäßig 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.

#### Münchener 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

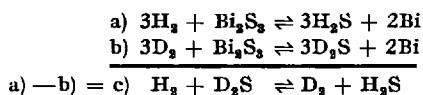
<sup>1</sup>) Vgl. diese Ztschr. 51, 396 [1938]; vgl. auch ebenda S. 835.

der unsymmetrischen Moleküle anzunehmen ist, eine niedere Symmetrie besitzen als solche, in denen die Rotation um alle Trägheitsachsen schon angeregt sein soll.

Die bis heute vorliegenden röntgenographischen Strukturbestimmungen sind leider vielfach falsch (z. B. bei  $H_2S$ ,  $HBr$  und  $HJ$ ), so daß die daraus gezogenen Schlüsse ebenfalls falsch sind ( $H_2S$ ). Wir untersuchten deshalb eine Reihe von kondensierten Gasen mit dem einfach zu handhabenden Polarisationsmikroskop. Dabei wurde festgestellt, daß die unterste Umwandlung der Schwefelwasserstoffe eine Gitterumwandlung ist (anisotrop—isotrop). Diese Umwandlung bei  $103,5^\circ$  abs. läßt sich objektiv sogar als Vorlesungsversuch durchführen, der gezeigt wird. Die Umwandlungen der Halogenwasserstoffe konnten in bezug auf Gitterumwandlungen klargestellt werden; dabei ergab sich ein weitgehend einheitliches Verhalten der Umwandlungen in dieser homologen Reihe, wenn sie auch im einzelnen noch nicht geklärt sind. Bei den D-substituierten Methanen macht sich im Polarisationsmikroskop nur die unterste der beiden Umwandlungen bemerkbar, die obere dagegen ebenso wie die einzelne Umwandlung des  $CH_4$  nicht. Auf Grund der optischen Befunde ist der kürzlich von *Frank* und *Wirtz* unternommene Deutungsversuch der Umwandlungshysteresen durch anisotrope Spannungen nicht haltbar, zumal gegen ihn auch thermodynamische Gründe sprechen.

K. Clusius: „Messung und statistische Berechnung des Gleichgewichtes  $D_2 + H_2S \rightleftharpoons H_2 + D_2S$ “ (nach Versuchen von D. Grawe).

In homogener Phase kann man das voranstehende Gleichgewicht wegen der störenden Bildung der Mischmoleküle  $HD$  und  $HDS$  nicht unmittelbar untersuchen. Dies ist jedoch auf dem Umwege über zwei heterogene Gleichgewichte möglich, wobei sich Wismut-Wismutsulfid als besonders geeigneter Bodenkörper erwies:



Offenbar erfolgt die Gleichgewichtseinstellung im vorliegenden Falle so gut, weil bereits bei  $280^\circ$  eine flüssige Phase in Form einer Bi-Schmelze, gesättigt mit  $Bi_2S_3$ , vorliegt. Im Temperaturbereich von  $300$ — $600^\circ$  wurde  $Bi_2S_3$  einmal mit  $H_2$  und das andere Mal mit  $D_2$  abgebaut, und die jeweiligen Gleichgewichtskonstanten  $K_p$  wurden ermittelt. Die gesuchte Gleichgewichtskonstante für das homogene Gleichgewicht erhält man durch Division der beiden heterogenen Konstanten.

Beim Aufbau der Apparatur wird auf die Vermeidung von störenden Einflüssen durch Thermodiffusion, die eine Entmischung der Gasphase bewirken kann, geachtet. Ferner wird eine physikalische Analysenanordnung benutzt, die mit kleinen Gasmengen ( $3$ — $5$  cm $^3$ ) in kurzer Zeit genaue Ergebnisse liefert.

Die Berechnung geschieht nach bekannten Formeln der statistischen Mechanik, wobei das Glied  $e^{-\frac{E}{kT}}$  den größten Einfluß auf den Endwert hat. Für die Wärmetönung  $\Delta E_0$  der untersuchten Reaktion erhält man folgende Ergebnisse:

Aus den Gleichgewichtsmessungen  
(experimentell)  $885 \pm 30$  cal  
Statistisch berechnet mit  
Anharmonizitätskorrektur  $794 \pm 80$  cal  
Statistisch berechnet ohne  
Anharmonizitätskorrektur  $676$  cal

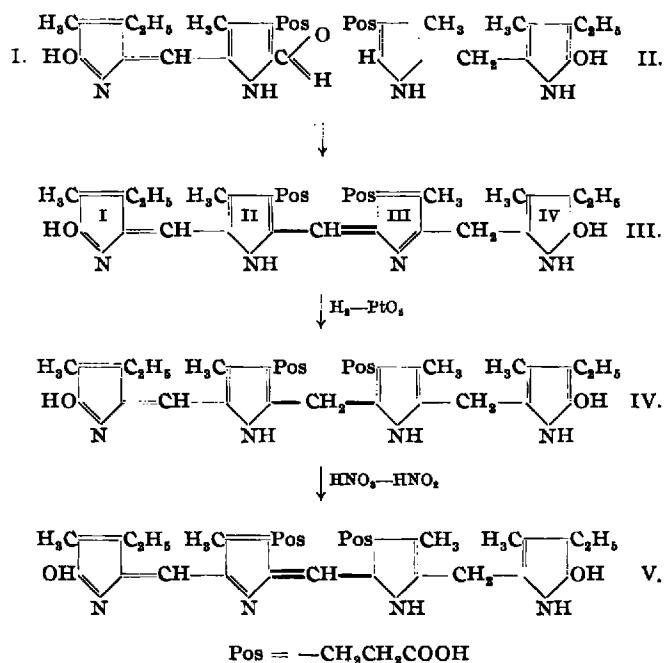
Bei der Berechnung der Nullpunktsenergie ( $\Delta E_0$ ) muß im vorliegenden Fall die Anharmonizität der Molekülschwingungen durchaus Berücksichtigung finden, da diese um so mehr ins Gewicht fällt, je kleiner die Differenz der Nullpunktsenergien der einzelnen Reaktionsteilnehmer ist. Eine Vernachlässigung dieser Korrektur, die einige amerikanische Autoren für statthaft halten, ergibt einen zu niedrigen Wert für die Wärmetonung. Offenbar sind genaue Gleichgewichtsmessungen zur Nachprüfung der bandenspektroskopischen Formeln sehr geeignet.

## 472. Sitzung, Donnerstag, den 15. Dezember 1938, in der Technischen Hochschule.

Vorsitzender: W. Hieber.

Walter Siedel, München: „Konstitution und Synthesen von Gallenfarbstoffen.“

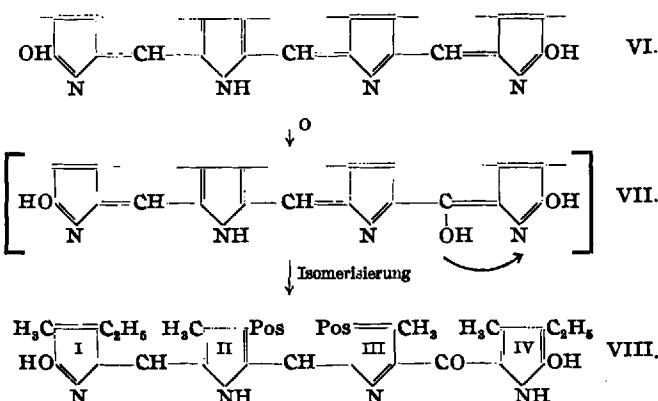
Nach einem Überblick über Vorkommen und Bildung der Gallenfarbstoffe gibt Vortragender einen Bericht über die strukturreichen Arbeiten bis 1932. Nach einer Übersicht über die Synthesen der Neo- und Iso-neoxanthobilirubinsäure, des Glaukobilins, Urobilins und Mesobilirubins<sup>a</sup>) wird über die Synthese der Mesobiliviolin- $XIII, \alpha$  und - $XIII, \beta$  (mit H. Möller) berichtet. Das Mesobiliviolin- $XIII, \alpha$  (III)  $C_{35}H_{44}O_6N_4$  (als Dimethylester) wird durch Kondensation von Formyl-neoxanthobilirubinsäure (I) mit Isomeobilirubinsäure (II) mit  $HBr$  in Methanol dargestellt, das Isomere- $XIII, \alpha$  durch Kondensation von I mit Neobilirubinsäure (Fp. des Dimethylesters:  $164^\circ$ , seines Hydrochlorides  $140^\circ$ ). Die Behandlung der Mesobilivioline mit Zn-Eisessig führt unter gleichzeitiger Hydrierung und Dehydrierung zu den Mesobilirubinen, bei katalytischer Reduktion entsteht jedoch das Dihydromesobilirubin- $XIII, \alpha$  (IV) (bzw. - $XIII, \beta$ ), welches bei Einwirkung von  $HNO_3$ — $HNO_2$  in Mesobilirhodin- $XIII, \alpha$  (V) (bzw. - $XIII, \beta$ ) übergeht. Eine häufig eintretende Isomerisierung der in Lösung violettroten Mesobilivioline zu einer braunroten Form, die jedoch die gleiche Rotfluoreszenz mit Zn-Acetat (unter Verschiebung der Absorptionsbande von  $630$  m $\mu$  nach  $628$  m $\mu$ ) gibt, wird durch eine Lactim-Lactam-Tautomerie am Kern I erklärt.



Die Untersuchung der *Gmelinschen* Reaktion mit *W. Fröwis* führte zu der Feststellung, daß die Blaustufe des Farbspiels bei der Einwirkung von  $HNO_3$ — $HNO_2$  auf Mesobilirubine bzw. Glaukobiline (VI) eine Mischung von grünem  $HNO_3$ -saurem Glaukobilin und einem roten Farbstoff darstellt, der in Form seines  $HNO_3$ -sauren Salzes in Lösung violett gefärbt ist. Der rote Farbstoff, für den die Bezeichnung „Mesobilipurpurin“ („Bilipurpurin“ in der Bilirubinreihe) vorgeschlagen wird, hat die Zusammensetzung  $C_{35}H_{42}O_7N_4$  (als Dimethylester) (VIII). Er gleicht in seinen Eigenschaften, Lichtabsorption, Rotfluoreszenz des Zn-Komplexsalzes (Bande bei  $624,6$  m $\mu$ ) so sehr dem Mesobilivolin, daß eine gleichartige Konjugation der Doppelbindungen angenommen werden muß wie bei III, nur daß an Stelle der  $-CH_2$ -Brücke die  $-CO$ -Gruppe zwischen Ring III und IV tritt. Die Bildung dieses Farbstoffes, die auch durch 1 Mol  $Pb(OOCCH_3)_4$  (H. Möller) erzielt werden kann, wird auf die Entstehung einer Brücken-

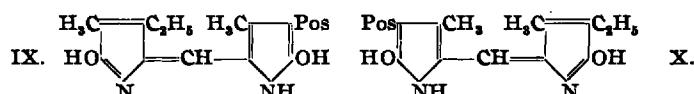
<sup>a)</sup> Vgl. diese Ztschr. **49**, 349 u. 554 [1936]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **245**, 267 [1937].

Hydroxylgruppe (Formel VII) zurückgeführt. In einer zweiten Phase tritt dann unter Verschiebung des Hydroxyl-Wasserstoffs an das tertiäre N-Atom des Ringes IV Stabilisierung zu einem Oxo-mesobilivolin (VIII) ein, das sich wie das Mesobilivolin leicht zu einer in Lösung braunroten Form isomerisiert (Lactamstruktur in Ring I).



Das bei fortschreitender Oxydation entstehende gelbe, mit Zn-Acetat grün fluoreszierende Produkt, das Choletelin Malys, wird dann entsprechend als ein Dioxo-urobilin mit der Brückenanordnung  $\text{—CO—CH=—CO—}$  formuliert.

Auf der Suche nach Abbauprodukten der prosthetischen Gruppe des Myoglobins in den Fällen der progressiven Muskeldystrophie konnte G. Meldolesi, Rom, aus den Fäzes von Myopathikern ein braunes, amorphes Pigment isolieren. Gemeinsam mit G. Meldolesi und H. Möller wurde die Abtrennung dieses Pigments vom Eiweiß und die Reindarstellung durchgeführt. Für das Chromoproteid wird der Name „Myobilin“ vorgeschlagen. Die prosthetische Gruppe dieses Myobilins konnte mit dem von H. Fischer 1911 als Nebenprodukt bei der Amalgamreduktion des Rohbilirubins erhaltenen sogenannten „Körper II“ identifiziert werden. Die chromatographische Reindarstellung und strukturchemische Untersuchung des „Körpers II“ mit H. Möller ergab, daß in ihm die Mischung der beiden Dioxy-pyrromethene IX u. X vorliegt. Oxydativ ( $\text{HNO}_3$ ) wurden Methyläthyl-maleinimid und Hämatinsäure erhalten, reduktiv (HJ) Opsopyrrolcarbonsäure. Die Zusammensetzung des Methylesters ist  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$ , Fp. 172° bis 176°. Kristallisation konnte noch nicht erzielt werden. Die Verbindung entsteht bei der Oxydation von Mesobilirubinogen, von Uro-, Meso- und Glaukobilin sowie von Neo- und Iso-neoxanthobilirubinsäure mit  $\text{Pb}(\text{OOCCH}_3)_4$ . Mol.-Gew.-Best. nach Rast ergibt Werte um 300 (Theorie = 318).



Die Oxydation mit  $\text{Pb}(\text{OOCCH}_3)_4$  verläuft über weiße, gut kristallisierte Zwischenprodukte (Fp. 155° aus Neo- und 188° aus Iso-neoxanthobilirubinsäure-methylester), die ein O-Atom mehr enthalten als die schließlich mit  $\text{HCl}$  daraus entstehenden Verbindungen von den Eigenschaften des „Körpers II“. Sie geben auch eine intensive Pentdyopentreaktion. Durch Umsetzung der den Formeln IX und X entsprechenden, jedoch  $\alpha, \alpha'$ -dibromsubstituierten Pyrromethene mit  $\text{NaOCH}_3$  bei 170° wurden ebenfalls amorphe, dem „Körper II“ gleiche Produkte erhalten. Da sich sehr wahrscheinlich der „Körper II“ von dem Bilifuscin (Städeler 1864) ableitet, wird für ihn die Bezeichnung „Mesobilifuscin“ vorgeschlagen. Das Myobilin, dessen prosthetische Gruppe als Methylester ebenfalls den Fp. 170° hat und im Misch-Fp. mit dem des Mesobilifuscin keine Depression gibt, wäre demnach ein Chromoproteid des Mesobilifuscins. Es wird auch in kleiner Menge im normalen Stuhl gefunden, stark vermehrt im Stuhl von Wöchnerinnen, bei denen durch die Rückbildung des Uterus eine Myoglobinausschwemmung stattfindet.

## Deutsche Chemische Gesellschaft.

Berlin, 17. November 1938.

L. Mamoli, Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem: „Über enzymatische Hydrierungen und Dehydrierungen in der Gruppe der Keimdrüsenhormone.“

Die in den letzten 2 Jahren vorgenommenen Untersuchungen über enzymatische Hydrierungen und Dehydrierungen in der Reihe der Keimdrüsenhormone führten zu folgenden Ergebnissen:

### 1. Hydrierung von Ketogruppen zu alkoholischen Gruppen mittels gärender Hefe.

Vortr. hat gemeinsam mit Vercellone gezeigt, daß gärende Hefe imstande ist, in den männlichen Hormonstoffen isolierte Ketogruppen zu Alkoholgruppen zu hydrieren. Auf diese Weise wurde Dehydroandrosteron zu Androstendiol, Androstandion zu iso-Androstandiol und  $\Delta^5$ -Androstandion zu iso-Androstandiol hydriert. Wenn eine Ketogruppe jedoch in Konjugation zu einer Doppelbindung steht, so wird sie von gärender Hefe nicht angegriffen; daher kann man geeignete Polyoxo-derivate partiell hydrieren: Im  $\Delta^4$ -Androstandion wird von den 2 Ketogruppen in C<sub>3</sub>

