

schen Regel zuverlässig bewiesen werden konnte. Besondere Zweifel bestanden bezüglich der schwefelhaltigen Aminosäuren, da gefunden wurde, daß der Schwefelgehalt dieses Proteins bei gleichem Molekulargewicht der einzelnen Fraktionen zwischen 0,5 und 4 % schwankt. Daher wurde nach Methoden gesucht, die schwefelhaltigen Aminosäuren dieses Proteins, nämlich Methionin und Cystein genau nebeneinander bestimmen zu können.

Die titrimetrische Bestimmung des Cysteins mit Jod liefert in wäßrigen Lösungen sehr unzuverlässige Werte, weil die Oxydation über die Disulfidstufe hinaus zu Sulfen-, Sulfin- und Sulfonsäuren erfolgt. In Eisessig oder auch 90%iger Essigsäure (in der das Aminosäuregemisch des hydrolysierten Proteins löslich ist) ist die Jodtitration jedoch genau, Cystin wird nicht weiter oxydiert. — Methionin bildet nach *H. D. Baernstein* mit HJ analog den Methoxyverbindungen flüchtiges Methyljodid, das als solches bestimmt werden kann. — Ionen und Ester der Sauerstoffsäuren des Schwefels werden von HJ unter den Bedingungen der Analyse zu Schwefelwasserstoff reduziert. — Es wird eine mit *L. Birkofer* und *F. W. Quackenbush* ausgearbeitete Apparatur beschrieben und vorgeführt, in der das Protein mit besonders gereinigter HJ im Mikromaßstab behandelt wird. Das gebildete Methyljodid und der Schwefel-

wasserstoff werden durch einen Gasstrom in Vorlagen übergetrieben und dort in üblicher Weise ( $H_2S$  durch Cadmium + Bariumchlorid) absorbiert. Das Cystein wird im Rückstand titriert; Homocystein, das aus dem Methionin bei der Reaktion entsteht, lactonisiert in Essigsäure vollständig und stört daher die Cysteinbestimmung nicht. — In dieser Anordnung gibt (bei der Analyse von Gemischen) Methionin Werte von 95–96%, Cystein 97–98% und Natriumsulfat 102–103%. Die nach dem neuen Verfahren erhaltenen Analysenergebnisse von Casein, Eieralbumin, Globin, Insulin, Vitellin und Phalloidin werden mitgeteilt; die Zahlen stehen in guter Übereinstimmung mit dem Gesamtschwefel und gehorchen der *Bergmannschen* Regel. Diese Bestimmungsmethode wird von den bekannten prothetischen Gruppen der Fermente des Zellstoffwechsels nicht gestört mit Ausnahme der Hämine (auch Porphyrine), die zu reduzierenden Pyrrolen abgebaut werden. — Die schwefelreiche Fraktion vom Protein des gelben Ferments gibt nach der neuen Methode neben Methionin und Cystein sehr viel  $H_2S$ , was für das Vorliegen eines Schwefelsäure-esters spricht. Da diese Fraktion im Gegensatz zur schwefelarmen auch positive Kohlenhydratreaktion zeigt, vermutet Votr., daß es sich hier um einen Gehalt an Kohlenhydrat-Schwefelsäureestern, um ein Glykoprotein, handelt.

## Deutsche Chemische Gesellschaft. Sitzung am 16. Januar 1939.

J. Schmidt-Thomé, Berlin-Dahlem: „Neuere Synthesen in der Reihe der Keimdrüsenhormone“.

Im Rahmen von Arbeiten im Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie über die Verknüpfung der Keimdrüsenhormone untereinander und mit Sterinen wurden in den letzten Jahren vom Votr. 2 Probleme bearbeitet:

1. Die Einführung von Oxygruppen in die 16-Stellung der Keimdrüsenhormone. 2. Die Überführung von Cholesterin in das Schwangerschaftshormon Progesteron.

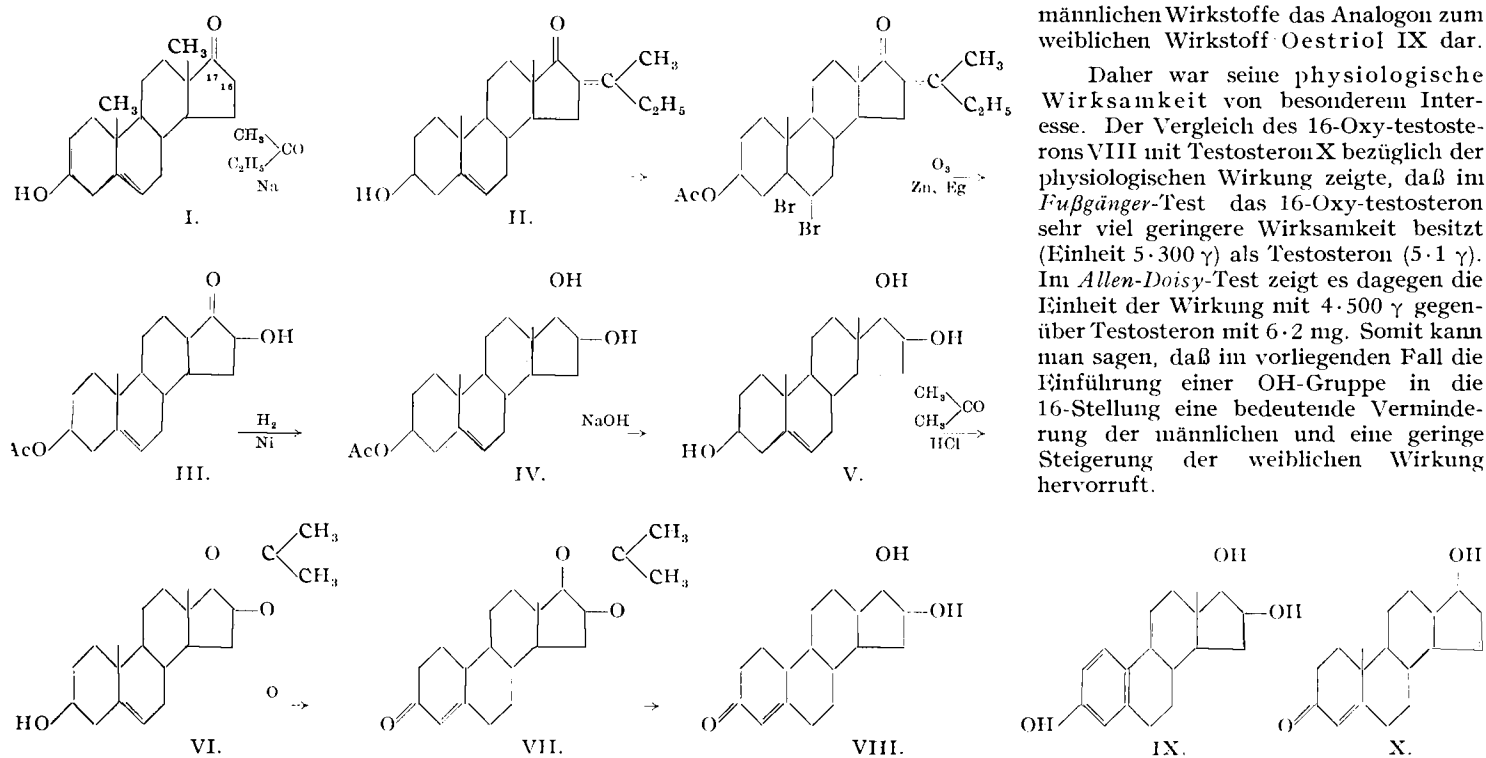
1. Das erstgenannte Ziel ließ sich in Angriff nehmen, als es sich zeigte, daß in 16-Stellung des Dehydro-androsterons (I) mit Ketonen unter Einwirkung von Na eine glatte Kondensation stattfindet. In Zusammenarbeit mit *Weiß* konnte Dehydroandrosteron (I) auf folgendem Wege in ein 16-Oxytestosteron (VIII) übergeführt werden (s. Formeln I bis VIII).

Dehydroandrosteron (I) wird in ätherischer Lösung mit Methyläthylketon und Na in Reaktion gebracht. Das

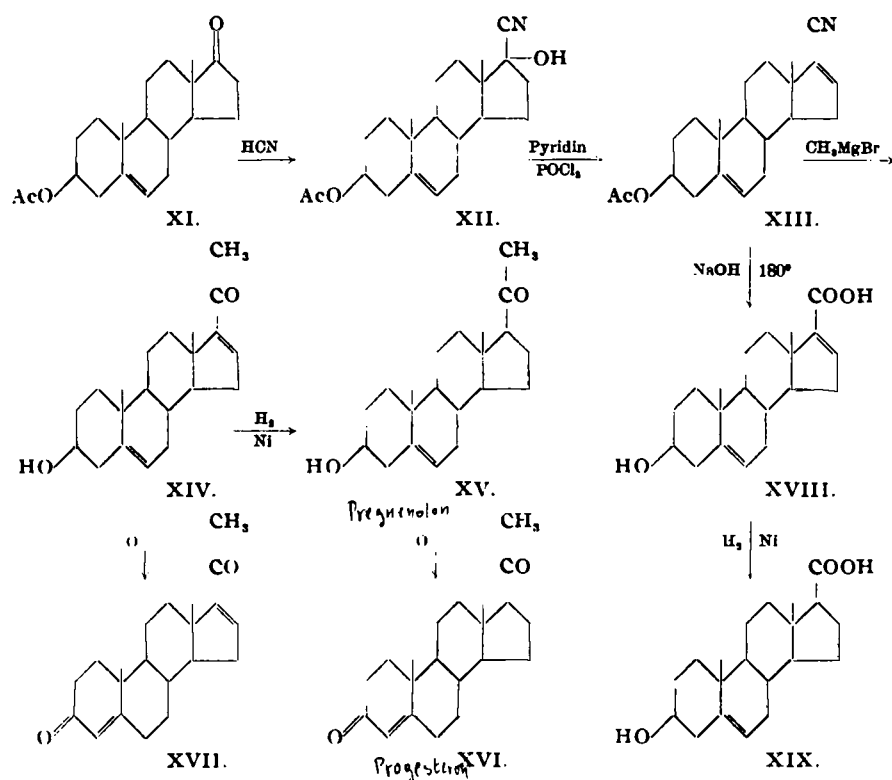
erhaltene Kondensationsprodukt II wird nach Schutz der OH-Gruppe durch Acetylierung und der  $\Delta^5$ -ständigen Doppelbindung durch Bromanlagerung mit Ozon behandelt. Bei der reduktiven Spaltung des Ozonids mit Zn, Eg, wobei gleichzeitig Entbromung stattfindet, wird eine der beiden Ketogruppen des intermediär entstandenen  $\alpha$ -Diketons reduziert, und es entsteht ein Diolketon-acetat III; die relative Lage der Oxy- und Ketogruppe in 16,17-Stellung zueinander ist nicht bewiesen. Durch Reduktion erhält man aus III das Triolacetat IV, das durch Verseifung in das Androstentriol-(3,16,17) (V) übergeht. Die Glykolgruppe in 16, 17 wurde durch Acetonierung geschützt und das erhaltene Acetonid VI durch Oxydation mit Cyclohexanon/Aluminiumisopropylat in das Keton VII übergeführt. Die Abspaltung des Acetons aus VII führte zum 16-Oxytestosteron VIII vom Schmp. 172–173°. Dieses ist bemerkenswerterweise ziemlich wasserlöslich und läßt sich aus Wasser umkristallisieren. Über die sterische Lage der Oxygruppen dieses Oxytestosterons läßt sich nur aussagen, daß sie in cis zueinander stehen müssen, da sie ein Acetonid bilden können. Das Oxytestosteron VIII stellt in der Reihe der männlichen Wirkstoffe das Analogon zum weiblichen Wirkstoff Oestriol IX dar.

Daher war seine physiologische Wirksamkeit von besonderem Interesse. Der Vergleich des 16-Oxytestosterons VIII mit Testosteron X bezüglich der physiologischen Wirkung zeigte, daß im Fußgänger-Test das 16-Oxytestosteron sehr viel geringere Wirksamkeit besitzt (Einheit 5·300  $\gamma$ ) als Testosteron (5·1  $\gamma$ ).

Im Allen-Doisy-Test zeigt es dagegen die Einheit der Wirkung mit 4·500  $\gamma$  gegenüber Testosteron mit 6·2 mg. Somit kann man sagen, daß im vorliegenden Fall die Einführung einer OH-Gruppe in die 16-Stellung eine bedeutende Verminderung der männlichen und eine geringe Steigerung der weiblichen Wirkung hervorruft.



2. Cholesterin läßt sich nach Schoeller, Serini und Gehrke<sup>3)</sup> in Dehydroandrosteron I überführen. Aus diesem wurde durch Anbau von 2 C-Atomen das Progesteron auf folgendem Wege hergestellt:



Dehydroandrosteron-acetat (XI) wird mit KCN, Eg. in Alkohol in das Cyanhydrin (XII) übergeführt. Aus diesem erhält man durch Dehydratisierung mit POCl<sub>3</sub>, Pyridin das doppelt ungesättigte Nitril XIII. Seine Umsetzung mit CH<sub>3</sub>MgBr führt zum doppelt ungesättigten Ketoalkohol XIV,

<sup>3)</sup> Lit. vgl. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 237, 57 [1935].

der durch partielle Hydrierung in das bekannte  $\Delta^5$ -Pregnenol-3-on-20 XV übergeht. Aus diesem erhält man in bekannter Reaktion durch Oxydation das Progesteron XVI. Die Gesamtausbeute über alle Stufen vom Dehydroandrosteron-acetat XI bis zum Progesteron XVI beträgt 40%. Durch Oxydation wurde aus XIV das 16,17-Dehydro-progesteron XVII gewonnen. Es zeigt mit 5 mg noch keine Wirksamkeit im Test auf das Schwangerschaftshormon, während Progesteron die Einheit der Wirkung in diesem Test in 0,75 mg enthält.

Die Verseifung des Nitrils XIII mit Alkali führt zur  $\Delta^5$ , 16-3-Oxy-ätiocoladiensäure XVIII, die durch partielle Hydrierung in die 3-Oxy-ätiocolensäure XIX übergeht. Diese bildet die Grundsubstanz zur Synthese des Desoxycorticosterons XX nach Reichstein und Steiger<sup>4)</sup>.

Das Desoxycorticosteron XX besitzt als Nebennierenrindenhormon ebenso wie das Schwangerschaftshormon Progesteron XVI große klinische Bedeutung.

Durch die beschriebenen Reaktionsfolgen ist sowohl das Progesteron XVI als auch das Desoxycorticosteron XX aus Cholesterin zugänglich geworden. Dies dürfte auch von Bedeutung sein für die technische Gewinnung dieser wichtigen Wirkstoffe.

<sup>4)</sup> Helv. chim. Acta XX, 1040, 1164 [1937].

## Göttinger Chemische Gesellschaft. 224. Sitzung am 26. November 1938.

Prof. Skita, Hannover: „Über die Konfigurationsbestimmung 1,3-substituierter Cyclohexane.“

Vortr. berichtet über die Konfigurationsbestimmungen bei 1,3-di-substituierten Cyclohexanen durch Messungen der Verbrennungswärmen und der Dipolmomente.

Prof. Vogel, Göttingen: „Über den Einfluß verschiedener Elemente auf das System Fe—FeS“.

Prof. Masing, Göttingen: „Kristallisationsgeschwindigkeit und Unterkühlung bei Metallen.“

Aus der Tatsache, daß bei der Kristallisation eines reinen Bestandteiles aus einer noch einen zweiten Bestandteil enthaltenden Schmelze nach Beobachtungen von Tammann und Botschar die lineare Kristallisationsgeschwindigkeit in einem größeren Temperaturgebiet von der Unterkühlung unabhängig ist, wie das auch für reine Stoffe gilt, wird geschlossen, daß während der Kristallisation an der Spitze der fortschreitenden Kristalle annähernd die Zusammensetzung der ursprünglichen Mischung bestehen bleibt. Der Vorgang wird nur durch den Wärmefluß, nicht aber im Sinne von Noyes-Nernst durch Diffusion bestimmt.

Dr. Theile, Göttingen: „Über den thermischen Zerfall des Äthans.“

Der thermische Zerfall des Äthans in Äthylen und Wasserstoff wurde untersucht unter Variierung des Materials der Reaktionsgefäße, des Verhältnisses Oberfläche zu Volumen der Gefäße und unter Zusatz von Fremdgasen. Wenn man einer heterogenen Reaktion von NO mit Äthan oder seinen Zerfallsprodukten Rechnung trägt, bekommt man eine über

ein weites Druckgebiet konstante Hemmung durch dieses Gas. Die mittlere Kettenlänge beträgt 3,6. Der gehemmte Zerfall stellt den adiabatischen Äthanzerfall dar, er läßt sich in dem untersuchten Temperaturgebiet von 878—952° abs. wiedergeben durch die Formel

$$k = 10^{15,33} e^{-\frac{77000}{RT}}$$

Auch der ungehemmte Zerfall verläuft nach der ersten Ordnung, und die für hohe Drucke extrapolierte Geschwindigkeitskonstante läßt sich in dem untersuchten Temperaturgebiet von 824—938° abs. darstellen nach der Formel

$$k = 10^{15,72} e^{-\frac{76400}{RT}}$$

Sein Hauptanteil verläuft über Radikalketten. Durch Kettenabbruch an der Wand sinkt die Geschwindigkeitskonstante mit fallendem Druck ab. Das Einsetzen des Druckabfalles hängt ab von dem Material und den Dimensionen der Reaktionsgefäße. Durch Hemmung der Diffusion an die Wand wirken die untersuchten Fremdgase He, Ar, H<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, CO, CO<sub>2</sub> und CH<sub>4</sub> dem Druckabfall entgegen. Die Zusatzversuche schließen für die Radikalkombination in der Gasphase Dreierstöße aus. Damit das Rice-Herzfeldsche Kettenschema den gemessenen Daten gerecht wird, muß die Aktivierungsenergie der Spaltung von Äthan in 2 Methylradikale erhöht (100 kal.) und die der Kettenfortpflanzung (H + C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> → H<sub>2</sub> + C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) erniedrigt werden (6—7 kal.). Diese Zahlen sind experimentell von anderen Autoren gefunden worden. Die Rekombination zweier Äthylradikale muß als stark gehemmt angenommen werden, es wird eine energetische Stabilisierung der Radikale als Möglichkeit angenommen. Die effektive Kettenlänge ist größer als 10000.