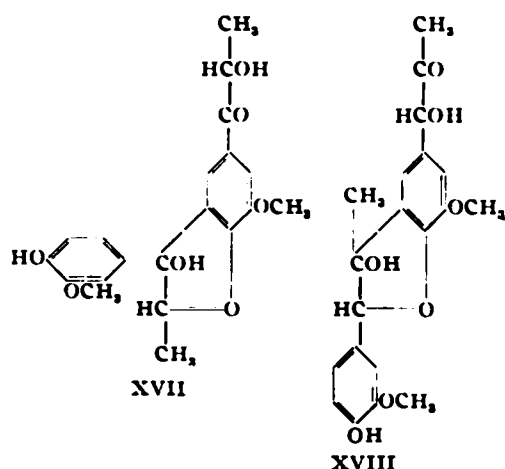


einzigste ist, bei dem das p-ständige Phenolhydroxyl abgedeckt ist. Ausgehend von der von ihm nachgewiesenen



Einheit XVI formuliert er die erste Kondensationsstufe (das Zweierstück) entsprechend Formel XVII.

Es ist außerordentlich ähnlich dem von uns als Beispiel gleichfalls erörterten Zweierstück XVIII und würde wie dieses (oder XII) die Entstehung der Isohemipinsäure erklären. Es ist jedoch oben bereits angeführt worden, daß Einheiten wie XVI, die eine C-Methylgruppe besitzen, nur einen Bruchteil des Fichtenlignins aufbauen können; außerdem ist es wahrscheinlich, daß die Sauerstoffbrücke in Nachbarschaft zum Benzolring liegt. Auch kann XVII bei der Oxydation kein Vanillin liefern.

Da Buchenlignin mit Chromsäure bedeutend mehr Essigsäure liefert, kommen darin mehr endständige Methylgruppen vor als im Fichtenlignin. Die geringere Widerstandsfähigkeit gegen abbauende Mittel wie Alkohol-Chlorwasserstoff verdanken die Laubholzlignine der Syringylkomponente, die zwar der Ätherbindung, aber nicht weiterer Kondensation fähig ist wie die Guajacylkomponente⁴⁾. Daher ist es erklärlich, daß aus Laubholzlignin niedermolekulare Abbauprodukte in besserer Ausbeute als aus Fichtenlignin entstehen. [A. 37.]

⁴⁾ K. Freudenberg, M. Meisler, E. Flickinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 511 [1937].

Neue Synthesen in der Sterinreihe¹⁾

Von Dr. G. EHRHART, Dr. H. RUSCHIG und Dr. W. AUMÜLLER

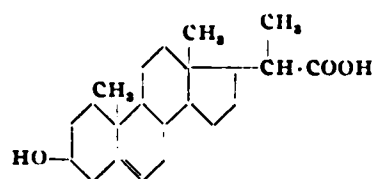
Aus dem Pharmazeut.-wissenschaftl. Laboratorium der I. G. Farbenindustrie A.-G., Werk Frankfurt a. M.-Höchst

Eingeg. 18. April 1939

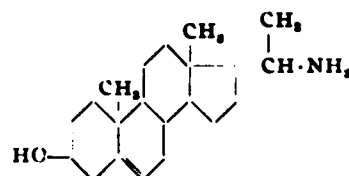
Die Hormone werden heute in zwei Klassen eingeteilt, von denen sich die eine Klasse, wie Insulin, verschiedene Hypophysenhormone usw., von den Eiweißstoffen ableitet, während die andere Klasse, die Sexualhormone und die Hormone der Nebennierenrinde, zu den Sterinen gehört. Bis vor wenigen Jahren waren die Sexualhormone und bis vor kurzem das Nebennierenrindenhormon nur auf biologischem Wege zugänglich und infolge ihres äußerst geringen Vorkommens in der Drüse nur sehr kostspielig darzustellen. Die Chemie der Sexualhormone hat in den letzten 10 Jahren außerordentliche Fortschritte gemacht, in einer großen Anzahl von Arbeiten wurde ihre Isolierung, Konstitution und auch teilweise die Synthese beschrieben, wobei in erster Linie die Arbeitskreise von Butenandt, Ruzicka, Slotta, Laqueur, Allen u. Doisy zu erwähnen sind, ohne daß damit der Kreis vollständig wäre. In mühevollen Untersuchungen wurde z. B. das Hormon des Corpus luteum, das sog. schwangerschaftserhaltende Hormon aus Drüsenmaterial kristallisiert und die wahrscheinliche Konstitution von Slotta u. Ruschig²⁾ angegeben. Die Synthese wurde von Butenandt durchgeführt, ausgehend von der 3-Oxy-bisnorcholensäure³⁾. 3-Oxy-bisnorcholensäure wird mit Hilfe von Grignard-Reagens nach der von Wieland, Jacobi u. Schlichting⁴⁾ für den Abbau der Gallensäure angegebenen Methode in den tertiären Alkohol übergeführt, daraus durch Abspaltung von Wasser die ungesättigte Verbindung dargestellt und durch Ozonisation dieser ungesättigten Verbindung das Pregnenolon gewonnen, das dann weiterhin durch Oxydation in Progesteron übergeführt wird.

Wir haben uns zu unserer Synthese ebenfalls der aus dem Phytosterin der Sojabohne uns leicht zugänglichen

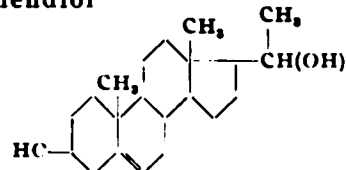
3-Oxy-bisnorcholensäure bedient:



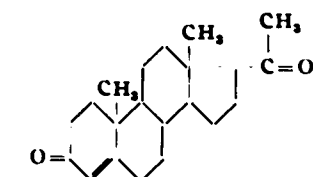
Der Abbau dieser Säure nach Curtius, für den allerdings in der Gallensäurereihe nur wenig ermutigende Versuche vorlagen, wie Untersuchungen von Wieland u. Böhner⁵⁾ und Müller u. Bondi⁶⁾ zeigen, liefert hier unter bestimmten Bedingungen, die sich übrigens auch bei den Gallensäuren sehr gut bewährt haben, in überraschend glatter Reaktion das 3-Oxy-ternorcholenylamin:



das nach üblichen Methoden mit Hilfe von salpetriger Säure unter Umwandlung der Aminogruppe in eine OH-Gruppe in das Pregnendiol



und durch nachfolgende Oxydation in das Progesteron übergeführt werden konnte:



¹⁾ Die Arbeiten liegen teilweise bereits einige Jahre zurück, und es ist aus besonderen Gründen erst jetzt möglich, darüber zu berichten.

Der Bericht enthält im wesentlichen das Referat eines Vortrages von G. Ehrhart bei der Südwestdeutschen Chemiedozenten-Tagung am 28.—29. April 1939 in Frankfurt a. M.

²⁾ Klin. Wochr. 13, 1207 [1934].

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1611, 2085 [1934].

⁴⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 161, 80 [1926].

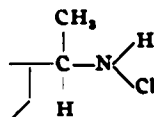
⁵⁾ Ebenda 161, 80 [1926]; Gullbrand Lund, Diss. Freiburg 1925.

⁶⁾ Ebenda 47, 502 [1906]; G. Böhner, Diss. München 1923.

Wir waren indessen von diesem Wege nicht ganz befriedigt. Es sind in der Literatur, außer der bereits erwähnten, verschiedene Methoden, auf die hier im einzelnen nicht eingegangen werden kann, beschrieben, um eine

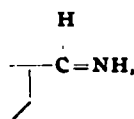
Gruppierung $\text{C}-\text{H}$ in die CO -Gruppe überzuführen.

Wir konnten keinen Gebrauch davon machen und mußten uns nach einer neuen Methode umsehen. Behandelt man das 3-Oxo- oder 3-Acetoxy- oder 3-Oxy-ternorcholenylamin mit unterchloriger Säure, so entsteht in nahezu theoretischer Ausbeute die Chlorylaminverbindung

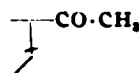


die merkwürdigerweise sehr stabil und kristallin ist.

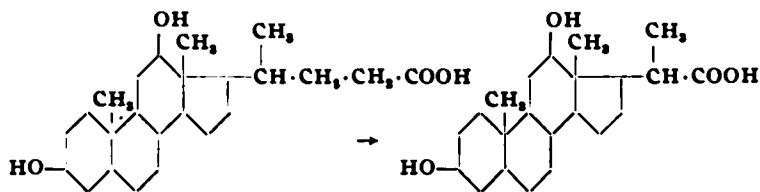
Behandelt man nun dieses Chlorylamin mit Alkalien, so wird Salzsäure abgespalten, und es entsteht das Ketimin,



eine ebenfalls gut kristallisierende und verhältnismäßig beständige Verbindung, die bei der sauren Verseifung unter Abspaltung von Ammoniak die gewünschte Gruppierung



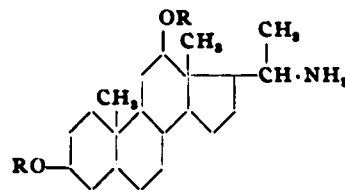
ergibt und damit, sofern das 3-Oxo-ternorcholenylamin als Ausgangsmaterial gewählt wurde, direkt Progesteron in ausgezeichnete Ausbeute liefert⁷⁾. Wie wir in anderen Reihen festgestellt haben, ist diese Reaktion mit unterchloriger Säure für höhere Amine allgemeiner Anwendung fähig, und es lassen sich aus Aminen mit verzweigter Kette Ketone und aus Aminen mit unverzweigter Kette ebenso die entsprechenden Aldehyde erhalten. Bekanntlich ist die Wirkung des Progesterons außerordentlich spezifisch, d. h. geringe Änderungen der Konstitution vernichten oder schwächen die Wirkung. Besonderes Interesse konnten jedoch für die pharmakologische Prüfung, vor allem im Hinblick auf die Konstitution der Gallensäuren und aus später noch darzulegenden Gründen, Progesterone beanspruchen, die im Kern durch Oxygruppen substituiert sind, und wir haben zunächst die Synthese des 12-Oxy-progesterons durchgeführt. Als Ausgangsmaterial hierfür haben wir die Desoxycholsäure gewählt. Desoxycholsäure wird nach der von Wieland angegebenen Methodik mit Hilfe von Grignard-Reagens in doppeltem Abbau in die 3,12-Dioxy-bisnorcholansäure übergeführt:



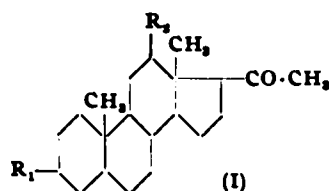
Auf dem schon bei der 3-Oxy-bisnorcholansäure gekennzeichneten Weg gelangte man nach Acetylierung der beiden

⁷⁾ Wir haben das synthetische Progesteron unter dem Namen „Lutren“ der Therapie zur Verfügung gestellt.

OH-Gruppen in 3 und 12 über den Curtiuschen Abbau zum 3,12-Diacetoxy-ternorcholenylamin:

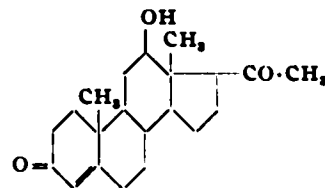


das nun durch Einwirkung von unterchloriger Säure zum entsprechenden Chlorylamin führt, aus dem durch Abspaltung von Salzsäure und unter Verseifung der Acetoxygruppen das 3,12-Dioxypregnanon gewonnen wird:



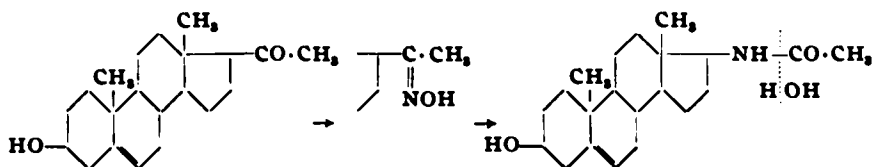
- I $R_1 = \text{OH}$
 $R_2 = \text{OH}$
 II $R_1 = \text{CH}_2\text{-CO-O}$
 $R_2 = \text{CH}_2\text{-CO-O}$
 III $R_1 = \text{OH}$
 $R_2 = \text{CH}_2\text{-CO-O}$

Veresterung liefert das 3,12-Diacetoxy-pregnanon (20) (II), das sich nun partiell zum 3-Oxy-12-acetoxy-pregnanon (20) (III) verseifen läßt. Jetzt kann die in 3-Stellung befindliche Oxygruppe zur 3-Ketogruppe oxydiert werden, mit Brom das 3-Keto-4-brom-12-acetoxy-pregnanon gebildet und schließlich durch Abspaltung von Bromwasserstoff die Doppelbindung in 4,5- erzeugt werden unter Darstellung des 12-Acetoxy-progesterons. Vorsichtige Verseifung ergibt daraus das 12-Oxy-progesteron:



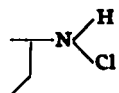
Diese Verbindung ist indessen ein weiterer Beitrag zur Spezifität des Corpus-luteum-Hormons, denn die Wirksamkeit ist gegenüber dem Progesteron nur angedeutet.

In der Reihe der männlichen Sexualhormone nimmt das Androstendion insofern eine Sonderstellung ein, als es z. B. im Fußgänger-Test am Hahnenkamm mit die wirksamste Verbindung darstellt, während seine Wirksamkeit bei intramuskulärer Darreichung hinter der des Testosterons weit zurückbleibt. Ob der Grund in schlechter Resorption oder zu raschem Ausscheiden liegt, oder, was am wahrscheinlichsten ist, ob das Androstendion im Gewebe rasch in eine unwirksame Verbindung übergeht, ist noch nicht entschieden. Jedenfalls schien uns die Verbindung interessant und die Beschäftigung mit den Aminen der Cyclopentanopolyhydrophenanthrenreihe bot uns auch hier für eine Synthese des Androstendions eine verlockende Aufgabe. Um Pregnanolone abzubauen, haben Butenandt u. Cöbler⁸⁾ die Grignardsche Reaktion benutzt und gelangen so vom allo-Pregnanolon zum Isoandrosteron. Recht glatt gelangen wir unter Eliminierung des $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ -Restes zu dem 3-Oxy-ätiolcholenylamin (17) mit Hilfe der Beckmannschen Umlagerung, ausgehend vom Pregnenolon, nach folgendem Formelschema:



⁸⁾ Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 224, 218 [1935].

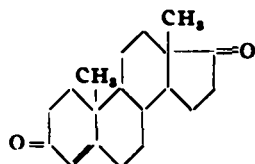
Aus 3-Oxy-ätiocolenylamin erhält man durch Oxydation 3-Oxo-ätiocolenylamin. Wird dieses Amin in der oben beschriebenen Weise mit unterchloriger Säure behandelt, so entsteht das Chlorylamin:



das in alkalischem Medium Salzsäure abspaltet unter Bildung des Imins:

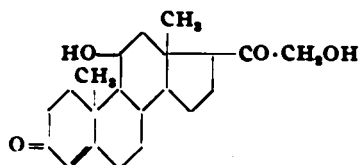


das nun bei der sauren Verseifung Androstendion



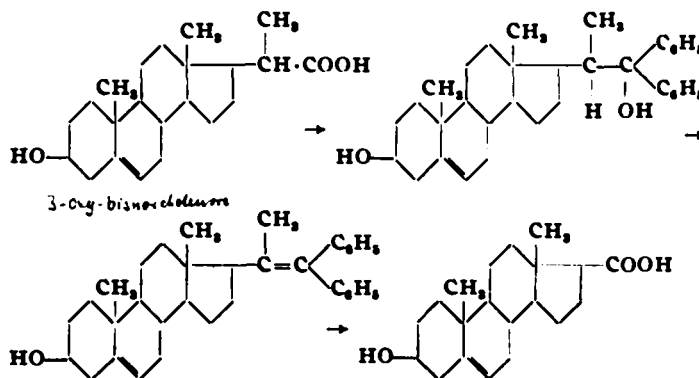
von den bekannten Eigenschaften liefert.

Die Hormone der Nebennierenrinde sind trotz zahlreicher Arbeiten in ihren Funktionen erst in einigen, wenn auch recht wichtigen Punkten geklärt, und außer der mit dem Verlust der Nebennierenrinde verbundenen Verkürzung der Lebenszeit ist in erster Linie ihre Regelung des Salz- und Wasserhaushaltes im Organismus zu erwähnen. Beim Menschen führt der Verlust der Nebennierenrinde zum Morbus Addison, der sog. Bronzekrankheit, die fast immer zum Tode geführt hat. Hunde, denen operativ die Nebennierenrinde entfernt wird, sterben nach kurzer Zeit. Wird ihnen aber Nebennierenrindenhormon, wie Versuche von *Tropp*⁹⁾ ergeben haben, zugeführt, so können sie beliebig lange am Leben erhalten werden. Dabei hat sich ergeben, daß die Tiere übermütig und angriffslustig werden, sobald die eben notwendige Dosis Nebennierenrindenhormon überschritten wird, und daß sie schlapp und hinfällig werden, sobald sie unterschritten wird. Geht man wieder auf die Normaldosis zurück, so verhalten sich die Tiere auch durchaus normal. Durch die Einreihung der Hormone der Nebennierenrinde in die Derivate des Cyclopentanopolyhydrophenanthrens und damit in die sich von den Sterinen ableitenden Hormone durch *Kendall*, *Reichstein* u. a. wurde auf diesem umstrittenen Gebiet Klarheit geschaffen¹⁰⁾. *Reichstein*¹¹⁾ hat dem „Cortin“, das offenbar am meisten in der Nebennierenrinde vorkommt, vorbehaltlich folgende Konstitution zuerteilt:

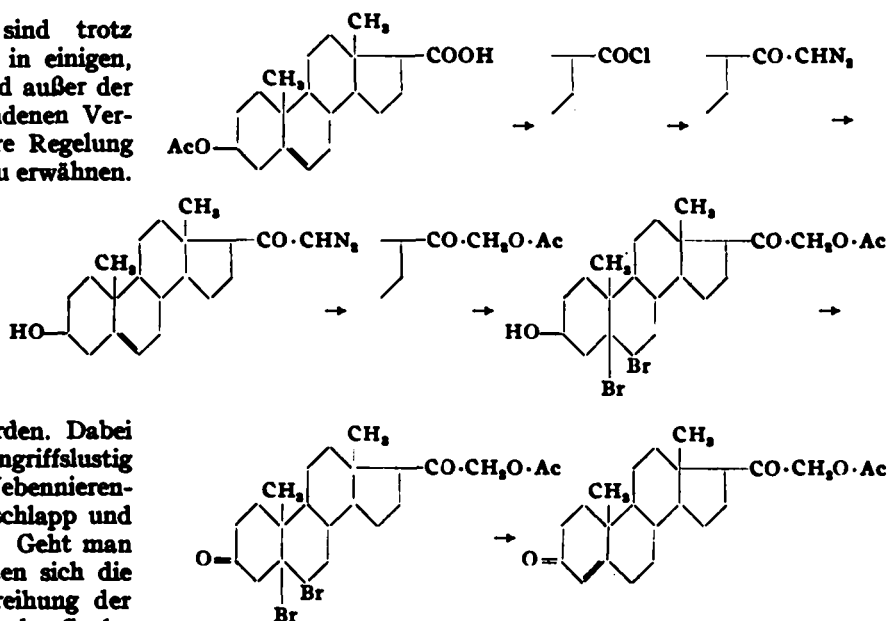


wobei die in 11-Stellung befindliche Oxygruppe noch zweifelhaft bleibt¹²⁾, da die Synthese des Cortins bislang noch nicht durchgeführt werden konnte. Dagegen ist die Konstitution des um eine Oxy-Gruppe ärmeren Cortins, des Desoxycorticosterons, das eben-

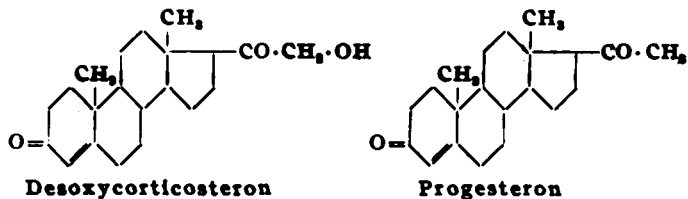
falls in der Drüse vorkommt und an Wirksamkeit dem Cortin selbst zum mindesten nicht nachsteht, durch die Synthese gesichert. *Steiger* u. *Reichstein*¹³⁾ stellten die 3-Oxy-ätiocolensäure im wesentlichen auf folgendem Wege dar:



und konnten dann mit Hilfe der *Arndt-Eistertschen* Reaktion mit Diazomethan Desoxycorticosteron in der Tat künstlich aufbauen:



wobei die in etwa 12 Phasen verlaufende Reaktion im einzelnen aus dem Formelschema zu ersehen ist¹⁴⁾. Betrachtet man das Desoxycorticosteron neben Progesteron:



so fällt die nahe Verwandtschaft der beiden Hormone deutlich auf; man sieht, das Desoxycorticosteron stellt ein Oxydationsprodukt des Progesterons dar, und von dieser Seite her haben wir die Aufgabe, Desoxycorticosteron darzustellen, angefaßt.

Will man eine $-\text{CO}\cdot\text{CH}_3-$ in die $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe überführen, so ergeben sich aus der Literatur verschiedene Methoden, die aber für unsere Zwecke i. allg. nicht brauchbar sind. Von *Dimroth* u. *Schweizer* wurde die Beobachtung gemacht, daß man mit Bleitetraacetat Verbindungen mit aktivierten H-Atomen mit sehr wechselnden Ausbeuten oxy-

⁹⁾ Verhandlungs-Berichte der Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1938.

¹⁰⁾ Vgl. hierzu *Miescher*, „Die Chemie der Nebennierenrindenhormone“, diese Ztschr. 51, 551 [1938].

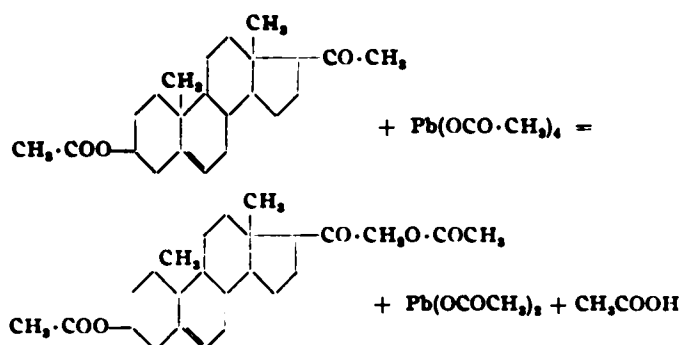
¹¹⁾ Erg. Vitamin- u. Hormonforschung 1938, I, 334—370.

¹²⁾ Siehe dazu z. B. *Steiger* u. *Reichstein*, *Helv. Chim. Acta* 21, 828 [1938].

¹³⁾ *Helv. Chim. Acta* 20, 1040 [1937].

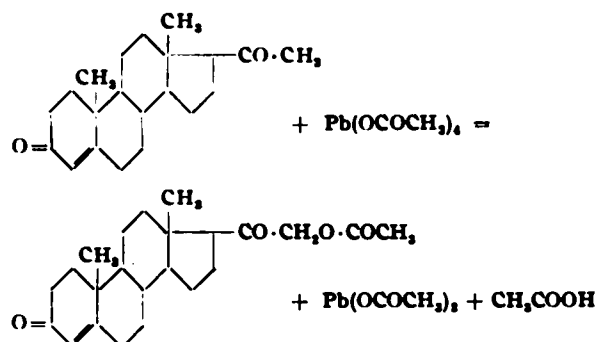
¹⁴⁾ *Ebenda* 20, 1164 [1937].

dieren kann unter Bildung der entsprechenden Essigester. Als wir nun das Acetylpregnenolon mit Bleitetraacetat behandelten, zeigte es sich, daß in der Hauptsache folgende Reaktion vor sich geht:



d. h. aus Acetylpregnenolon ist 3,21-Diacetoxy-pregnenon entstanden, die der CO-Gruppe benachbarte CH_3 -Gruppe wird also für die Oxydation bevorzugt.

Wir haben diese Reaktion auf das Progesteron übertragen, wobei allerdings noch weitere Angriffsmöglichkeiten für die Oxydation gegeben sind, wie sich aus der Konstitution ohne weiteres ergibt; aber überraschenderweise verläuft die Reaktion fast nur in der Richtung:



d. h. aus Progesteron entsteht das Desoxycorticosteronacetat, bzw. bei Verwendung anderer Pb(4)-acylate die entsprechenden Ester, wir haben z. B. Propionat, Benzoat, Palmitat usw. dargestellt.

Es ist klar, daß sich diese Reaktion auch auf im Kern eine oder mehrere Oxygruppen tragende Progesterone übertragen läßt. Steiger u. Reichstein haben für das Desoxycorticosteron einen Schmp. von 141—142° angegeben. Unsere Versuche zeigen teilweise davon abweichende Resultate. Wir erhalten bei der Verseifung des Desoxy-

corticosteronacetats eine Verbindung, die bei 138—140° klar schmilzt; läßt man erstarren und stellt nun erneut den Schmelzpunkt fest, so liegt er nunmehr bei 152—154°. Wir führen diese Erscheinung auf Polymorphie zurück, die übrigens bereits beim Progesteron und Dehydroandrosteron beobachtet wurde und in unserem Falle um so weniger auffallend ist, als das Progesteron unser Ausgangsmaterial darstellt und bereits zwei Modifikationen enthält. Die spezifische Drehung finden wir mit Reichstein bei +176°, ebenso stimmen Löslichkeit und Kristallform vollständig überein. Mischschmelzpunkte mit der nach Reichstein dargestellten Substanz sind wegen der weiten Schmelzpunktsgrenzen nicht sehr überzeugend. Wir haben aber die Absorptionsspektren des Desoxycorticosteronacetats nach Reichstein und des nach unserer Methode dargestellten Produktes miteinander verglichen¹⁵⁾, und dabei zeigt sich, daß die Kurven innerhalb der Fehlergrenzen miteinander vollkommen identisch sind, womit auch die Identität beider Substanzen erwiesen sein dürfte.

Es ist also gelungen, ausgehend von dem aus dem Sterin der Sojabohne leicht zugänglichen Stigmasterin über die Oxybisorcholensäure in einfachen Reaktionen und in technischem Ausmaß das Progesteron darzustellen, das sich einerseits leicht zu dem männlichen Sexualhormon abbauen läßt, andererseits aber auf einfachem Wege durch Oxydation die Darstellung des bisher nur in geringen Mengen zugänglichen Nebennierenrindenhormons gestattet¹⁶⁾.

[A. 34.]

¹⁵⁾ Wir verdanken die Aufnahmen Herrn Dr. J. Eisenbrand.

¹⁶⁾ Unter dem Namen „Cortecil“ in die Therapie eingeführt.

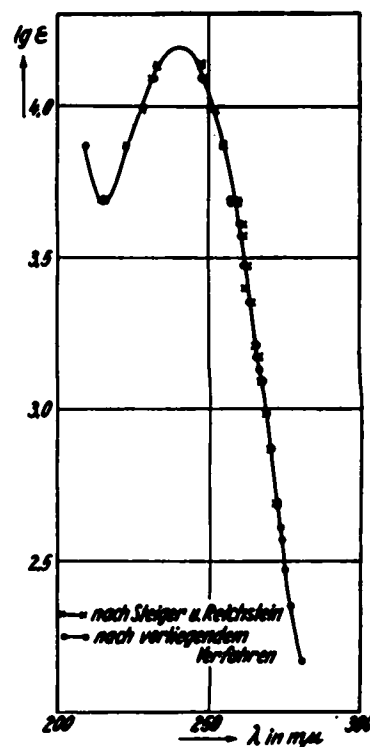


Abb. 1.
Desoxycorticosteronacetat,
1 mg pro 1 cm³ in abs. Alkohol
bzw. die 10fache Verdünnung.

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Physikalisches Institut der Universität Berlin.
Colloquium am 14. April 1939.

C. F. v. Weizsäcker: „Zur Theorie der Uranspaltung.“

Nach Entdeckung der Transurane (Fermi¹⁾; Meitner, Hahn und Straßmann²⁾) und insbesondere nach der Entdeckung, daß diese Kerne in Bruchstücke gleicher Größenordnung zerfallen können (Hahn und Straßmann³⁾) sind von verschiedener Seite Theorien entwickelt worden, deren Grundannahme ist, daß diese Kerne keine Kugelgestalt, sondern eine mehr gestreckte Form haben. Das Zerfallen in zwei etwa gleich schwere Teile soll man sich dann vorstellen als ein Zerbrechen der gestreckten Form ungefähr in ihrer Mitte. Existiert ein Kern statt in Kugelgestalt in einer gestreckten Form, so muß er in dieser eine höhere Bindungsenergie besitzen. Die Bindungsenergien von Kernen höherer Masse kann man nun darstellen nach einem Tröpfchen-

modell. Nach diesem Modell setzt sich die Energie eines Kernes zusammen aus einer dem Volumen proportionalen Volumenenergie, einer der Oberfläche proportionalen Oberflächenenergie und der Coulomb-Energie der positiven Ladung des Kernes. Es ist

$$E_B = E_V - E_O - E_C$$

und zwar sind bei dieser Schreibweise E_V , E_O und E_C positive Größen⁴⁾. Jeder Kern wird nun in einer solchen Form existieren, für die die Bindungsenergie E_B ein Maximum ist. Vergleicht man verschiedene Formen gleichen Volumens, die also sämtlich die gleiche Volumenenergie haben, miteinander, so muß die stabile Form unter ihnen einem Minimum $E_O + E_C$ entsprechen. Geht man bei einem Kern bestimmter Zusammensetzung von der Kugelgestalt zu einer mehr gestreckten Form über, so wird die Oberflächenenergie wachsen, die Coulomb-Energie aber fallen, weil jetzt die Kernbestandteile im Durchschnitt mehr voneinander entfernt sind. Fällt nun die Coulomb-Energie stärker ab, als die Oberflächenenergie anwächst, so wird eine gestreckte Form des Kernes stabiler sein als die Kugelgestalt.

⁴⁾ Vgl. C. F. v. Weizsäcker: Die Atomkerne, 1937.

¹⁾ E. Fermi, Nature 123, 898 [1934].

²⁾ L. Meitner, F. Straßmann u. O. Hahn, Z. Physik 109, 538 [1938].

³⁾ O. Hahn u. F. Straßmann, Naturwiss. 26, 756 [1938].