

namogène. Ils se déplacent, pour la plupart, au moment de la reproduction, des lacs où s'écoule toute leur vie somatique, dans les fleuves y débouchant. C'est ainsi que *Petromyzon marinus dorsatus*, qui vit dans le lac Ontario, remonte la rivière Humber pour y frayer. C'est ainsi également que le Saumon du Vyglandsfjord remonte, à la même étape de son développement dans l'Otra; toutefois, certains de ces Saumons holobiotiques frayent dans le lac même, surtout dans le Kilefjord. Nous avons donc là les diverses étapes qui marquent le retour à la sédentarité parfaite. Mais cette modification endocrinienne qui, selon nous, entraîne en même temps qu'une régression du caractère migrateur, une réduction de taille — et parfois de très légères modifications morphologiques — incite les systématiciens à faire de ces variantes des sous-espèces ou même des espèces différentes¹. Dès lors, si les modifications de développement ou quelque détail morphologique résultant d'une modification des rythmes hormonaux semblent suffisants au taxinomiste pour créer une espèce nouvelle, sans doute peut-on dire que le caractère migrateur est un caractère permanent de l'espèce; mais, si l'on adopte des vues moins rigoureuses et si l'on accorde à l'espèce une certaine marge de variabilité, alors, il semble logique d'admettre que cette permanence n'apparaît plus que très improbable. Et nous pensons que peut s'appliquer aux Poissons cette phrase de BERLIOZ sur les migrations d'Oiseaux, à savoir «que l'instinct migrateur n'est qu'une phase, variable dans l'espace et le temps, des fonctions d'adaptation qui permettent à l'oiseau de résister à l'évolution du monde»². Nous soulignerons simplement que par évolution du monde, il faut bien comprendre

¹ Soulignons le caractère fragile, très souvent, de ces créations. C'est ainsi que JORDON et FORDICE (Annals of the New York Academy of Sciences 3, 279—285 [1885]) écrivent à propos du *Petromyzon marinus dorsatus* du lac Cayuga: «the characters assumed to distinguish this form from the true *marinus* are, however, more or less inconstant and not of specific value».

² CHOPARD, BERTIN, BERLIOZ, LAURENT, Les migrations animales. — BERLIOZ, Les migrations d'Oiseaux, p. 102, Gallimard, 1942.

l'évolution du milieu extérieur et du phylum, ce second aspect de la question étant surtout celui sur lequel nous avons désiré insister dans ce travail, parce qu'il nous apparaît souvent méconnu et cependant capable, par ses incidences physiologiques, de jouer un rôle très important dans l'apparition, le développement, et, la disparition du caractère migrateur.

Ainsi pourrait être comprise, dans l'état actuel de nos connaissances, la nature provisoire du caractère migrateur amphibiote de certains Poissons et sa significations évolutive. Nous ne nous dissimulons pas toutefois que cette tentative est certainement incomplète. Si nous n'envisageons ici que les glandes endocrines, c'est parce qu'il faut évidemment sérié les questions, mais il est infinité probable qu'elles ne jouent pas seules et, quand nous serons notamment en possession de données sur la physiologie nerveuse des Poissons migrateurs, nous devrons envisager, non plus le système endocrinien seul, mais le système neuro-endocrinien. L'interprétation que nous proposons part de certains faits acquis, rassemble et tente de coordonner des résultats encore épars; mais c'est l'avenir seul qui pourra dire son intérêt, par la qualité des travaux qu'elle aura suscités pour la confirmer ou l'inflimer.

Summary

Mr. FONTAINE points to the internal physiologic conditions imposing upon certain species of migratory fishes an amphibiote character. He mentions the facts suggesting that hyperfunction of the dynamogenic endocrine glands is doubtless one of these conditions, and this interpretation leads him to the question of the permanence of the migratory character of a given species. But according to him this latter seems to be a point in the evolution of a phylum corresponding to the apogee of an orthogenese, itself connected with the evolution of an endocrine activity reaching its culminating point in the species under view. Mr. FONTAINE considers then the development of these species: return to holobiose and sedentarity or vanishment. Considering the facts actually known, the two destinies seem possible and in certain cases perhaps successive.

Recherches récentes en Suisse dans le domaine des hormones¹

Par K. MIESCHER, Bâle

1^o Introduction

On peut distinguer dans l'évolution de la biochimie deux périodes principales. La première s'attache plutôt à l'étude de la nature des principes immédiats et à celle de leurs produits de dégradation. Elle connaît, à côté d'éléments minéraux, d'une part trois classes essentielles de combinaisons organiques: les albumines,

les lipides et les glucides, et d'autre part des substances d'élimination, telles que l'urée et l'acide urique. Cette période s'étend depuis l'époque de CHEVREUL sur un siècle environ.

Au cours de la seconde, le problème du métabolisme se place de plus en plus au premier rang et l'idée qu'il est lié à la présence, même en très faible quantité, de produits qui le facilitent ou le dirigent s'est imposée depuis la fin du siècle dernier. La classe des ferment

¹ Conférence tenue à l'occasion des «Journées biochimiques franco-suisses» à Bâle, le 26 mai 1946.

retint tout d'abord l'attention. Par la suite celle des vitamines s'y associa étroitement, tandis que nos connaissances de leurs relations avec les hormones restent encore à éclaircir.

Toutes ces substances ne se rencontrent qu'en quantités infimes. Leur étude nécessita la mise au point d'une expérimentation très subtile, d'où la substitution de la microchimie à la macrochimie. Aussi va-t-il de soi que nos grands centres biochimiques se soient naturellement adaptés à l'échelle du milligramme et moins.

Traitant du développement des recherches poursuivies en Suisse depuis 1939 dans le domaine des hormones, c'est à la chimie des hormones stéroïdes et de leurs dérivés que nous devons donner la première place. On leur a en effet consacré chez nous plus de 200 travaux depuis cette année-là, ce qui peut surprendre, si l'on songe qu'alors le chapitre paraissait à peu près épuisé. Notre pays précisément y avait pris une part éminente.

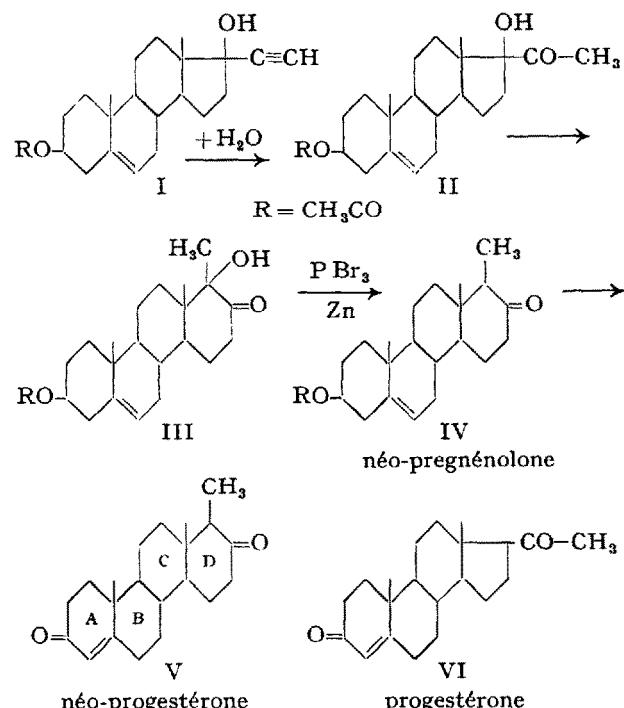
Rappelons à ce propos que nous devons à REICHSTEIN et son école la principale contribution expérimentale à l'étude des hormones du cortex surrénal¹. La progestérone avait été isolée en 1934 simultanément dans plusieurs centres de recherche, ici à Bâle en particulier par HARTMANN et WETTSTEIN². Ruzicka³, la même année, par sa découverte classique de l'oxydation chromique des stérols menant en premier lieu à des cétones du type de l'androstérone, ouvrait la voie à la synthèse de toutes les hormones de la classe des stéroïdes, en tête desquelles la testostérone, qu'il préparait avec WETTSTEIN⁴ en 1935. L'oxydation du cholestérol est aujourd'hui à la base de leur fabrication industrielle. Même en nous limitant aux hormones stéroïdes, nous ne pouvons dans cet exposé qu'en retenir les grandes lignes.

2^o Homologues et analogues des hormones stéroïdes

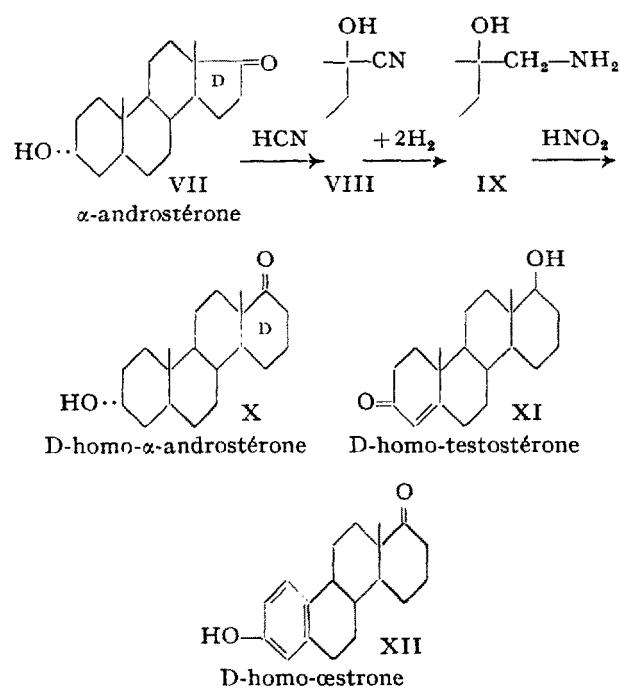
En 1938, KÄGI⁵ constatait au cours d'une synthèse de la progestérone (VI) qu'en traitant la déhydro-androstérone par l'ester α, α -dichloropropionique, selon DARZENS, il se forme encore un isomère, auquel nous avons provisoirement donné le nom de néo-progestérone.

Des essais poursuivis plus tard dans les laboratoires de Ruzicka et de REICHSTEIN⁶ portant sur la fixation

d'eau sur des combinaisons oxy-éthynyl-17 (I), montrent que les substances du type de l'oxy-17-pregnénolone (II) subissent très facilement une transposition



accompagnée d'un élargissement de l'anneau pentagonal (III). C'est ainsi que Ruzicka et MEHLDAHL¹ obtiennent la néo-pregnénolone (IV) en remplaçant le groupe oxhydryle tertiaire de III par l'hydrogène, et en en oxydant le groupe oxhydryle-3, la néo-pro-



¹ L. Ruzicka et H. F. Meldahl, Helv. chim. acta 22, 421 (1939).

² Voir le résumé de T. REICHSTEIN et C. W. SHOPPEE, Vitamines and Hormones 1, 345 (1943).

³ M. HARTMANN et A. WETTSTEIN, Helv. chim. acta 17, 878, 1365 (1934).

⁴ L. Ruzicka, M. W. Goldberg et H. Brüngger, Helv. chim. acta 17, 1389 (1934). — L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger et E. Eichenberger, Helv. chim. acta 17, 1395 (1934).

⁵ L. Ruzicka et A. Wettstein, Helv. chim. acta 18, 986, 1264 (1935). — Voir aussi L. Ruzicka, A. Wettstein et H. Kägi, Helv. chim. acta 18, 1478 (1935).

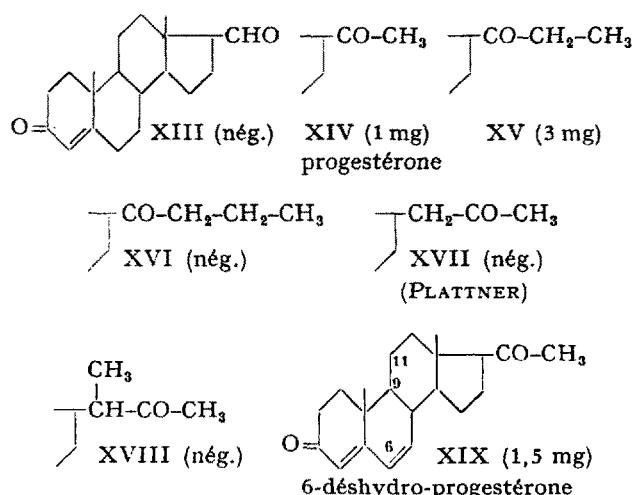
⁶ K. MIESCHER et H. Kägi, Chem. and Ind. 57, 276 (1938); Helv. chim. acta 22, 184 (1939).

⁷ L. Ruzicka, K. Gätzi et T. Reichstein, Helv. chim. acta 22, 626 (1939). — L. Ruzicka, M. W. Goldberg et F. Hunziker, Helv. chim. acta 22, 707 (1939).

gestérone (V) elle-même. On peut considérer ces nouvelles combinaisons comme des chrysènes partiellement hydrogénés.

Le groupe cétonique de ces dérivés chryséniques est situé en position β par rapport à l'anneau C¹, aussi la néo-progestérone (V) est elle inefficace. GOLDBERG² obtient en revanche des combinaisons renfermant un groupe cétonique en α , en fixant l'acide cyanhydrique sur des cétones du type de l'androstérone (VII) ou de l'œstrone, puis en réduisant la cyanhydrine (VIII) et en traitant l'alcool aminé obtenu (IX) par l'acide nitreux, opération qui a pour effet d'élargir l'anneau. La D-homo-androstérone (X) et la D-homo-testostérone (XI)³ sont douées d'une activité égale à celle de l'androstérone et de la testostérone, tandis que celle de la D-homo-œstrone (XII)⁴ n'atteint qu'un trentième de celle de l'œstrone.

D'une série d'homologues (XIII, XV et XVI) et d'analogues (XVII–XIX) de la progestérone (XIV) préparés par WETTSTEIN⁵ et par PLATTNER⁶, seules la méthyl-21-progestérone (XV) et la déshydro-6-progestérone (XIX) possèdent une action progestive, quoiqu'à un moindre degré que la progestérone. Par



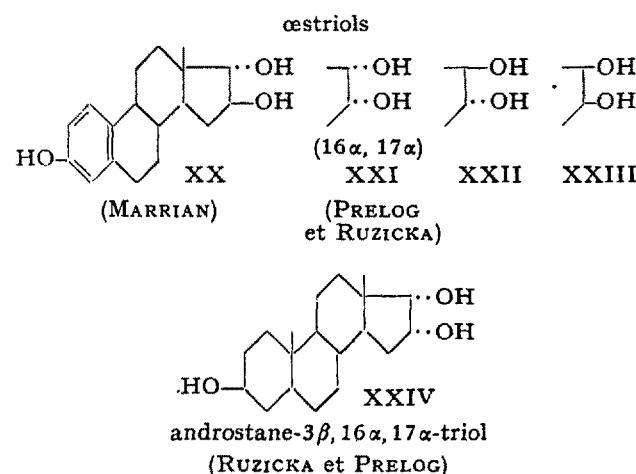
Valeurs entre parenthèses: seuil de l'action progestive sur le lapin.

ailleurs REICHSTEIN⁷ a montré que les déshydro-9- et -11-progestérone ont aussi une action considérable.

L'œstrone et l'œstradiol comptent aujourd'hui au nombre des hormones œstrogènes relativement access-

sibles; il n'en va pas de même de l'œstriol (XX) découvert par MARRIAN¹, que l'on n'extrait que de l'urine des femmes enceintes. C'est pourquoi sa préparation a été tentée à maintes reprises.

PRELOG et RUZICKA⁸ ont obtenu dernièrement un épimère (XXI) en position 16 de l'œstriol naturel, celui-ci pouvant être considéré comme un dérivé 16- β , 17- α . Les deux épimères ont à peu près la même action œstrogène. Un autre épimère (XXII ou XXIII) — il en



existe 4, si l'on tient compte des deux groupes oxydyle alcooliques — a été décrit en Amérique. Il est intéressant de relever que l'androstane-3 β , 16 α , 17 α -triol (XXIV) préparé également par RUZICKA et PRELOG³ est sans effet androgène.

3^o Etude d'extraits d'organes

RUZICKA et PRELOG réussissent par une analyse minutieuse de différents extraits organiques quant à leur teneur en stéroïdes, à isoler de la testostérone des testicules de l'étalon, à raison d'environ 2 mg par kg de glandes⁴, alors que jusqu'ici on n'en avait trouvé que dans les testicules du taureau. Ils ne parviennent cependant pas à en extraire des testicules du porc⁵. Ils y trouvent par contre, à côté de quelques autres dérivés du cholestane et du pregnane, pour la première fois de la pregnénolone (XXV), dont ils discutent la nature hormonale. La pregnénolone est capable en fait de protéger dans une large mesure le testicule contre les atteintes des œstrogènes, comme SCHULER et GASCHE⁶ viennent de le confirmer dans nos laboratoires de biologie. Au point de vue quantitatif, cette

¹ L. RUZICKA et H. F. MELDAHL, Helv. chim. acta 23, 364 (1940). — G. F. MARRIAN et G. A. D. HASLEWOOD, Biochem. J. 26, 435 (1930). — G. F. MARRIAN et G. A. D. HASLEWOOD, Biochem. J. 26, 25 (1932).

² V. PRELOG, L. RUZICKA et P. WIELAND, Helv. chim. acta 28, 250 (1945).

³ L. RUZICKA, V. PRELOG et P. WIELAND, Helv. chim. acta 28, 1609 (1945).

⁴ E. TAGMANN, V. PRELOG et L. RUZICKA, Helv. chim. acta 29, 440 (1946).

⁵ L. RUZICKA et V. PRELOG, Helv. chim. acta 26, 975 (1943).

⁶ P. GASCHE et W. SCHULER, Helv. physiol. acta 4, C 11 (1948).

² M. W. GOLDBERG et R. MONNIER, Helv. chim. acta 23, 376, 840 (1940).

³ M. W. GOLDBERG et E. WYDLER, Helv. chim. acta 26, 1142 (1943).

⁴ M. W. GOLDBERG et S. STUDER, Helv. chim. acta 24, 478, 295 E (1941); 25, 1553 (1942).

⁵ K. MIESCHER et A. WETTSTEIN, Helv. chim. acta 22, 1262 (1939).

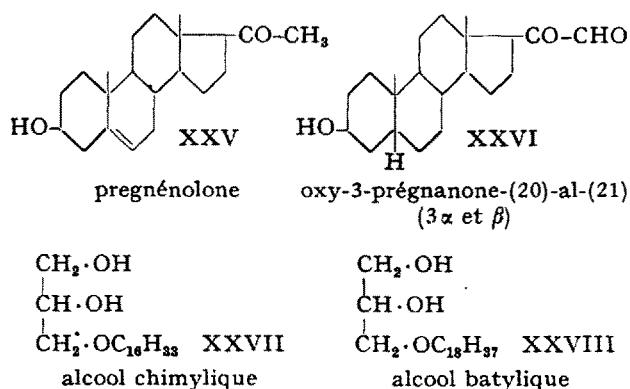
— A. WETTSTEIN, Helv. chim. acta 23, 388, 1371 (1940); 24, 311 (1941). — K. MIESCHER, F. HUNZIKER et A. WETTSTEIN, Helv. chim. acta 23, 400, 1367 (1940).

⁶ PL. A. PLATTNER et W. SCHRECK, Helv. chim. acta 24, 472 (1941).

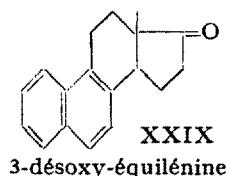
⁷ C. W. SHOPP et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 24, 351 (1941).

— P. HEGNER et I. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 26, 715 (1943).

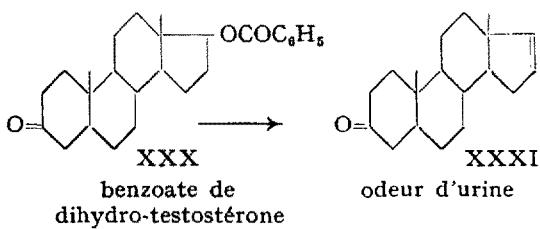
action protectrice est cependant bien inférieure à celle de la testostérone.



En 1934, déjà, les Japonais OGATA et HIRANO¹ avaient trouvé dans les testicules du porc deux combinaisons qu'ils appellèrent testalolone et testriol. Ils



considérèrent la première comme un α -céto-aldéhyde de la série des oxy-prégnanes. Ruzicka et Prelog² prouvaient toutefois la non-identité de la testolone,



isolée par eux également, avec les 3α - et 3β -oxy-prégnanone-(20)-als-(21) (XXVI), qu'ils avaient synthétisés dans ce dessein. Le testriol était en réalité de l'alcool chimylique, un éther α -hexadécyl-glycérylique (XXVII)³.

En ce qui concerne les recherches de Ruzicka et de Prelog sur les extraits d'organes et d'urines, mentionnons aussi l'isolement de divers dérivés du cholestérol dans les aortes d'artéroscléreux⁴ et d'alcool.

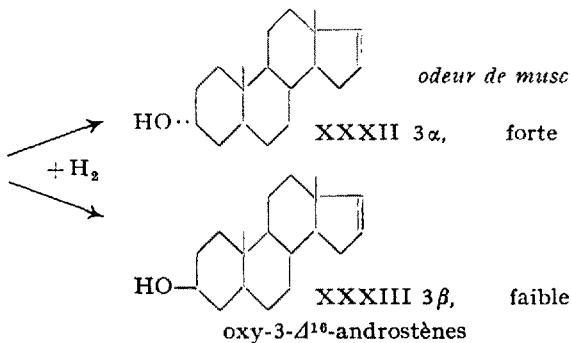
batylique (XXVIII) dans la rate de porc¹, l'extraction d'une substance androgène du lobe antérieur de l'hypophyse² et l'identification, dans l'urine de jument gravide, de la 3-désoxy-équilénine (XXIX)³, dont le seuil d'activité oestrogène est de trois à cinq fois plus haut que celui de l'équilénine.

4^o Matières odorantes sexuelles

Il y a plus de 10 ans déjà nous avions été frappés, lors de la fabrication semi-industrielle de l'androstéron, par une odeur qui rappelait celle du musc. A l'occasion d'une séance de la Commission de standardisation de l'organisation d'hygiène de la Société des Nations à Londres en 1935 j'avais attiré l'attention sur le fait que l'évaporation de l'androstéron sur une feuille de platine provoque la même odeur.

PRELOG et RUZICKA⁴ réussirent pour la première fois il y a trois ans à isoler du testicule de porc deux stéroïdes d'odeur semblable à celle du musc, à savoir les dérivés oxy- 3α et - 3β du 4^{16} -androstène (XXXII et XXXIII) et à prouver leur constitution par synthèse à partir du benzoate de dihydrotestostérone (XXX)⁵.

Le dérivé cétonique lui (XXXI), a plutôt une odeur d'urine. L'odeur de ces combinaisons persiste même après hydrogénéation des doubles liaisons⁶. La Δ^2 -androsténone-17, qui peut apparemment se former lors du chauffage de l'androstérone (VII) par départ



d'eau et qu'on trouve aussi dans l'urine, possède encore une faible odeur musquée⁶.

Il est surprenant de constater que les «parfums sexuels», tirés du testicule de porc, ont une très grande analogie chimique avec la muscone et la civétone, que fournissent le chevrotain porte-musc et la civette, et c'est encore à Ruzicka⁷ que nous devons d'avoir établi

¹ V. PRELOG, L. RYZICKA et P. STEIN, *Helv. chim. acta* **26**, 2222 (1943).

² V. PRELOG et H. C. BEYERMAN, Exper. 1, 64 (1945).

³ V. PRELOG et J. FÜHRER, *Helv. chim. acta* 28, 583 (1945).

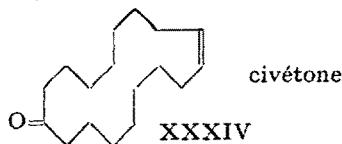
⁴ V. PRELOG et L. RYZICKA, Helv. chim. acta 27, 61 (1943).

⁵ V. PRELOG, L. RYZICKA et P. WIELAND, *Helv. chim. acta* 27,

⁶ V. PRELOG, L. RŮZICKA, P. MEISTER et P. WIELAND, *Helv. chim. acta* 28, 618 (1945). — Voir aussi L. RŮZICKA, V. PRELOG et P. WIELAND, *ibid.* 29, 100 (1946).

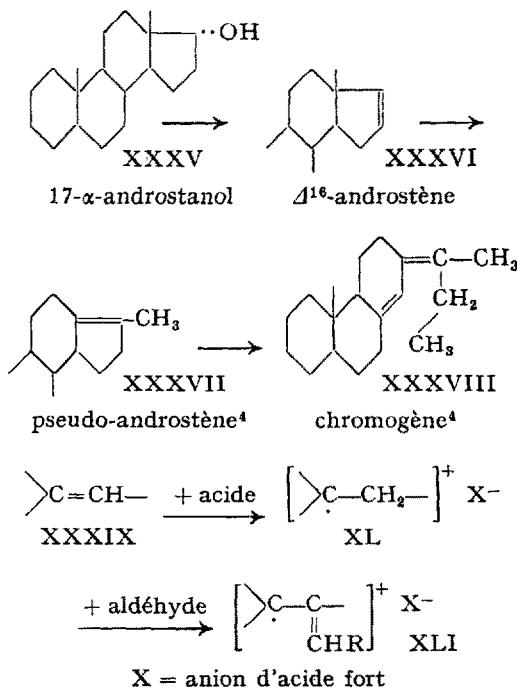
MEISTER, Helv. chim. acta 28, 1651 (1945).

la constitution de ces corps. En supprimant les liaisons intranucléaires et les groupes méthyle dans la formule de la Δ^{16} -androsténone-3 (XXXI), on arrive à la civétone (XXXIV).



5^o Réactions colorées des stéroïdes

KÄGI¹ avait déjà obtenu le Δ^{16} -androstène (XXXVI) et montré qu'il se transpose aisément en «pseudo-androstène» (XXXVII), qui contient apparemment une double liaison diteriaire. Elle se forme d'une manière particulièrement facile, par déshydratation du 17- α -androstanol (XXXV). Sous l'action des agents les plus divers, tels que l'anhydride acétique, les halogènes, les aldéhydes ou la lumière, ce pseudo-androstène donne des colorations intenses avec les acides minéraux^{1,2,3}. Le simple contact avec des vapeurs de brome suffit déjà.



Cette réaction colorée rappelle les réactions bien connues de LIEBERMANN-BURCHARD ou de ROSENHEIM sur les stéroïdes. SCHALTEGGER⁵ à Berne développa récemment la thèse que des stérols non saturées don-

pent, en présence d'aldéhydes et d'acides forts tels que l'acide sulfurique ou l'acide perchlorique, d'après la théorie de DILTHEY et WIZINGER¹, des sels de carbonium fortement colorés par suite de l'ionisation d'un des atomes de carbone de la double liaison et condensation du groupe $>\text{CH}_2$ avec l'aldéhyde (formules XXXIX à XLI).

Nous avons démontré que des systèmes aliphatiques à liaisons éthyléniques conjuguées, ont tendance d'une façon générale à s'ioniser sous l'influence d'acides forts et à former des substances colorées. Le cas du pseudo-androstène montre en particulier que l'apparition de la couleur n'est pas nécessairement liée à la présence d'oxygène ou d'azote, comme on l'avait admis généralement jusqu'ici. Notre hypothèse de la rupture d'un anneau du pseudo-androstène sous l'influence d'agents variés avec formation du chromogène vrai (XXXVIII) contenant un système conjugué, comme c'est le cas pour la vitamine D dérivée de l'ergostérol, n'a pas encore pu être confirmée. Le chimiste constatera toutefois avec satisfaction, que le domaine souvent si utile pour lui mais inexpliqué jusqu'ici des réactions colorées commence à s'éclaircir et que son étude systématique apparaît désormais possible. A ce propos l'ancienne théorie de DILTHEY devra être complétée par les nouvelles notions de résonance qu'enseigne la mécanique quantique.

6^o La désoxy-corticostérone et ses produits accessoires

REICHSTEIN et ses collaborateurs ont pour ainsi dire achevé au cours de ces six dernières années l'exploration difficile des stéroïdes cortico-surrénaux et réussi à réaliser dans une large mesure leur synthèse partielle. Lorsqu'il y a 8 ans², je cherchais à fournir un aperçu systématique de tous les stéroïdes du cortex surrénal, on connaissait 14 combinaisons. Aujourd'hui, à côté d'innombrables produits de transformation, on en a décelé le double.

Dans le tableau 1 elles sont classées selon leur degré d'oxydation décroissante. A gauche figurent les cétones α, β -non saturées, parmi lesquelles se trouvent les produits actifs, à droite les composés à noyaux saturés tous inactifs.

Il n'est pas possible d'entrer dans tous les détails des relations constatées, le tableau suffit à donner une image de l'abondante variété dont la nature dispose dans ce domaine.

La désoxy-corticostérone³ est et reste la substance la plus importante de tous les stéroïdes du cortex surrénal.

¹ H. KÄGI et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 22, 683 (1939).

² H. KÄGI et K. MIESCHER, Chem. and Ind. 57, 276 (1938); voir aussi ⁴, ⁵ et ⁶, p. 240, col. 2.

³ K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 743 (1946).

⁴ La position des doubles liaisons n'est pas encore certaine.

⁵ H. SCHALTEGGER, Exper. 2, 27 (1946); Helv. chim. acta 29, 285 (1946).

¹ W. DILTHEY et R. WIZINGER, J. prakt. Chem. [2] 118, 321 (1928).

² K. MIESCHER, Ang. Chemie 51, 551 (1938).

³ Synthèses nouvelles: T. REICHSTEIN et J. VON EUW, Helv. chim. acta 23, 136 (1940). — T. REICHSTEIN et H. G. FUCHS, Helv. chim. acta 23, 658 (1940). — Iso-17-désoxy-corticostérone: C. W. SHOPPEE, Helv. chim. acta 23, 925 (1940).

Tableau 1. Stéroïdes extraits des capsules surrénales

11 17 α 20 21				C ₂₁ O ₅ 11 17 α 20 21			
=O -OH =O -OH subst. Fa				=O -OH =O -OH subst. D			
=O -OH -OH -OH subst. U				- OH - OH = O - OH subst. C ¹			
- OH - OH = O - OH oxy-17-corticosterone; M				- OH - OH = O - OH subst. V			
- OH - OH - OH - OH subst. E				- OH - OH - OH - OH subst. A			
C ₂₁ O ₄				C ₂₁ O ₄ 11 17 α 20 21			
=O =O - OH déshydro-11-corticosterone				=O =O - OH subst. N			
=O - OH - OH subst. T				- OH = O - OH subst. P			
- OH = O - OH subst. S				- OH = O - OH subst. R			
? ? ? ?				corticostérone; H constitution inconnue			
C ₂₁ O ₃				- OH = O subst. L			
=O - OH désoxy-11-corticosterone; Q				- OH - OH α subst. O			
- OH = O oxy-17-progestérone				- OH - OH β subst. J			
C ₂₁ O ₂				= O allo-prégnanolone			
11 17				C ₁₈ O ₃ 11 17			
= O = O adrénostérone				- OH = O androstane-diolone			
= O				C ₁₈ O ₂			
androstène-dione							
				C ₁₈ O ₂			
cœstrone							

Elle seule est capable en effet d'assurer une longue survie à des animaux surrénalectomisés². En 1941 déjà VERZÁR³ décrit des chats privés de leurs surrénales, qu'il a pu maintenir en parfait état pendant huit mois grâce à la désoxy-corticostérone et R. MEIER dans nos laboratoires de biologie réussit à faire sur-

vivre des chiens surrénalectomisés qu'il garde en excellente santé des années durant¹. La sexualité des animaux traités paraît normale, voire accrue et les chats de VERZÁR² se sont même reproduits et ont allaité leurs petits³. Ces remarquables succès prouvent l'efficacité de l'hormone synthétique.

¹ Le groupe oxhydryle-3 de la substance C est en position α .

¹ Voir aussi G. W. THORN et H. EISENBERG, Endocrinology 25, 39 (1939); J. clin. Endocrinol. 1, 967 (1941).

² F. VERZÁR, R. BUCHER, J. C. SOMOGYI et H. WIRZ, Helv. med. acta, Paris physiol. et pharmacol., Suppl. VI, 51-(1941) et d'autres chercheurs.

² F. VERZÁR, Helv. physiol. acta 1, 389 (1943).

³ F. VERZÁR, Schweiz. med. Wschr. 71, 358 (1941).

³ Chez la femme voir P. SAVY et BURTHIAULT, J. Méd. Lyon 26, 405 (1946).

La désoxy-corticostérone, contenant trois atomes d'oxygène, remédie à 90% au moins des phénomènes carentiels. Selon des auteurs américains d'autres combinaisons, plus riches en oxygène et par conséquent plus solubles dans l'eau, seraient toutefois nécessaires aussi au bon fonctionnement de l'organisme. Pour VERZÁR¹ il s'agirait plutôt d'écart dans leur vitesse de résorption par la paroi des cellules. Quoi qu'il en soit, un jugement définitif ne pourra être prononcé que lorsqu'on disposera en assez grandes quantités des hormones accessoires principales.

C'est donc un des premiers mérites de l'école de REICHSTEIN que d'avoir réussi au cours de ces deux dernières années la synthèse partielle des deux plus importantes substances qui accompagnent la désoxy-corticostérone: la déshydro-11-corticostérone² et la corticostérone³. L'acide désoxycholique (XLII) que l'on tire de la bile en est le point de départ. De là jusqu'à la déshydro-corticostérone (XLVII), on ne compte pas moins de 43 échelons. Le rendement final s'évalue en dixièmes pour mille. Seul un art consommé de la microchimie pouvait permettre d'atteindre au

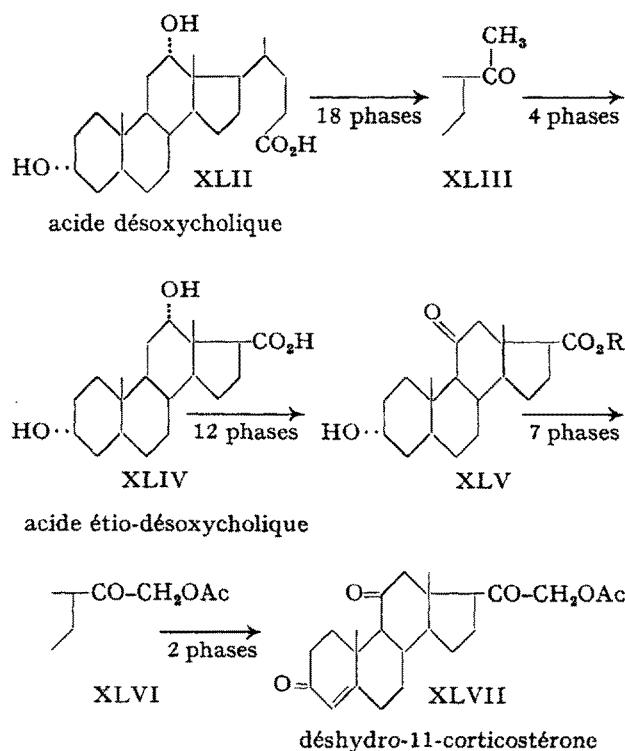
	Nombre de phases
1 ^o Dégradation de l'acide désoxycholique (XLII) en acide étio-désoxycholique (XLIV) ¹ , en passant par la méthyl-cétone (XLIII)	22
2 ^o Déplacement de l'oxygène de C ₁₂ en C ₁₁ (XLV) ^{2,3}	12
3 ^o Adjonction de la chaîne cétonique latérale (XLVI) ^{4,5}	7
4 ^o Introduction de la double liaison dans l'anneau A en position α par rapport au groupe cétonique (XLVII) ⁵	2
	<hr/> 43

Mentionnons que pour la première étape, on utilise le procédé classique de dégradation de WIELAND⁶, basé sur la méthode de BARBIER et LOCQUIN⁷, qui consiste à raccourcir la chaîne latérale successivement, atome de carbone par atome de carbone, pour aboutir à la méthyl-cétone, qui peut, à son tour, être dégradée par diverses méthodes en acide étio-désoxycholique.

7^o Nouvelle méthode de dégradation des acides cholaniques

Nous nous étions chargés de fournir au laboratoire de REICHSTEIN les matières premières pour ses recherches, sous forme de méthyl-cétone ou d'acide étio-désoxy-cholique, en partant de l'acide désoxy-cholique. Nous nous convainquîmes alors que même en améliorant chacune des phases, la dégradation selon WIELAND de l'acide désoxy-cholique nécessiterait toujours plusieurs mois pour des charges de quelques kilos. Nous nous efforçâmes par conséquent de trouver une méthode nouvelle qui permet d'éliminer en une fois plusieurs atomes de carbone de la chaîne latérale.

Nous⁸ y parvinmes en partant par exemple de la combinaison diphényl-cholénique (XLIX), un des premiers stades de la dégradation de WIELAND de l'ester désoxy-cholique (XLVIII) et en la bromant par le bromure de succinimide en position α par rapport à la double liaison, d'après un procédé donné par ZIEGLER⁹. La lumière accélère notablement la réac-



but. Renonçant à l'énumération des diverses phases de la synthèse, je me bornerai ici à rappeler brièvement les 4 ou 5 principales étapes, à savoir:

¹ F. VERZÁR, Schweiz. med. Wschr. 74, 450 (1944).
² A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 26, 747 (1943).
³ J. VON EUW, A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 27, 1287 (1944).

⁴ W. M. HOEHN et H. L. MASON, Amer. Soc. 60, 1493, 2824 (1938); 61, 1614 (1939). — Voir aussi T. REICHSTEIN et E. VON ARX, Helv. chim. acta 23, 747 (1940).

⁵ A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 26, 607 (1943). — J. VON EUW et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 29, 654 (1946).

⁶ A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 26, 705 (1943). — M. STEIGER et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 20, 1164 (1937). — T. REICHSTEIN et H. G. FUCHS, Helv. chim. acta 23, 658 (1940).

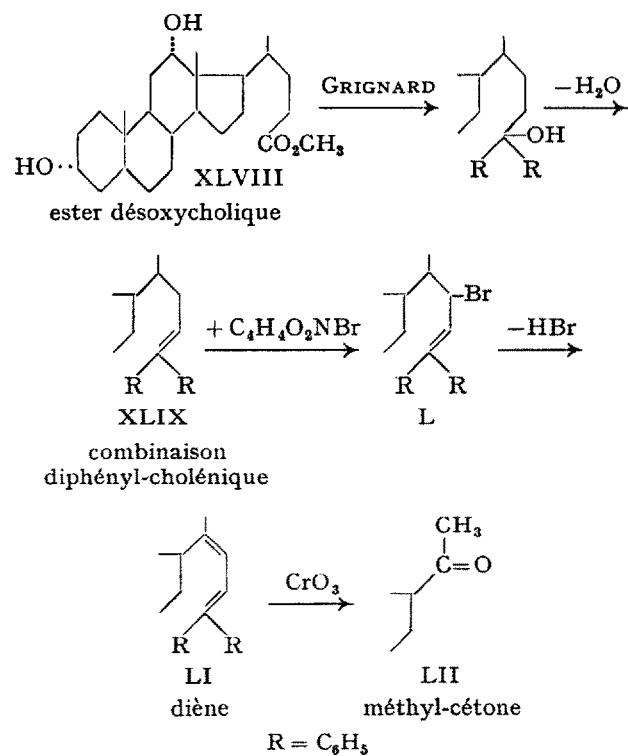
⁷ A. LARDON et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 26, 747 (1943). — H. WIELAND, O. SCHLICHTING et R. JAKOBI, Z. physiol. Chem. 161, 80 (1926).

⁸ PH. BARBIER et R. LOCQUIN, C. r. 136, 1443 (1913). — CH. MEYSTRE, H. FREY, A. WETTSTEIN et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 27, 1815 (1944).

⁹ K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAF, W. SCHUMANN et E. WINKELMANN, Liebigs Ann. Chem. 551, 80 (1942).

tion¹. Le composé bromé en position 22 (L) perd de l'acide bromhydrique par simple chauffage déjà, avec formation d'un diène (LI), qu'on dégrade d'un coup jusqu'à la méthyl-cétone (LII), par oxydation à l'acide chromique. Nous avons appliqué cette réaction à toute une série d'acides cholaniques². Elle s'effectue dans tous les cas avec la même aisance. Les rendements sont très satisfaisants. Pour la méthyl-cétone dérivant de l'acide désoxycholique par exemple, il s'élève à 35% par rapport à l'acide, tandis qu'il n'était autrefois que de 7%.

Nous³ avons réussi tout dernièrement à obtenir de la même manière la pregnénolone et la progestérone (LIV) en partant de l'acide acétoxy-3-cholénique (LIII), un produit secondaire de l'oxydation du cholestérol⁴. Comme le montre le schème la double liaison en 5,6 doit être momentanément protégée par fixation d'un acide halogénhydrique.



Une simplification semblable des trois dernières étapes de la préparation de la déshydro-corticostérone est également souhaitable. Certains résultats sont

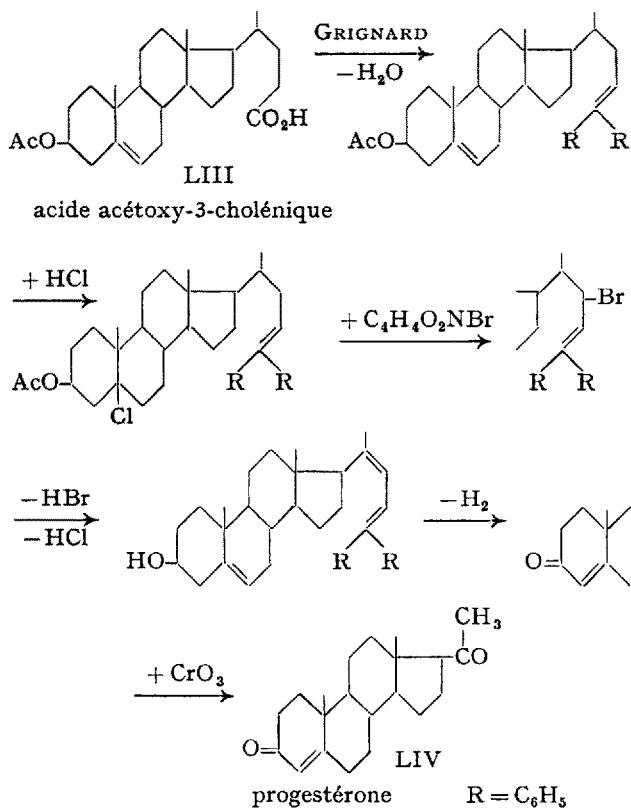
¹ CH. MEYSTERE, L. EHMANN, R. NEHER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 1252 (1945). — Récemment H. SCHMID et P. KARRER, Helv. chim. acta 29, 573 (1946), recommandent le peroxyde de benzoyle comme catalyseur, dans des cas semblables.

² CH. MEYSTERE et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 1497 (1945); 29, 33 (1946). Concernant l'introduction de doubles liaisons ultérieures dans des stéroïdes par le bromure de succinimide voir aussi Ruzicka, PLATTNER et leurs collaborateurs, Helv. chim. acta 28, 1860 (1945); 29, 736 (1946).

³ CH. MEYSTERE, H. FREY, R. NEHER, A. WETTSTEIN et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 627 (1946).

⁴ L. Ruzicka et A. WETTSTEIN, Helv. chim. acta 18, 986 (1935).

déjà acquis. On y travaille actuellement aussi bien à Bâle qu'aux Etats-Unis.



8^o Position stérique de la chaîne latérale des stéroïdes

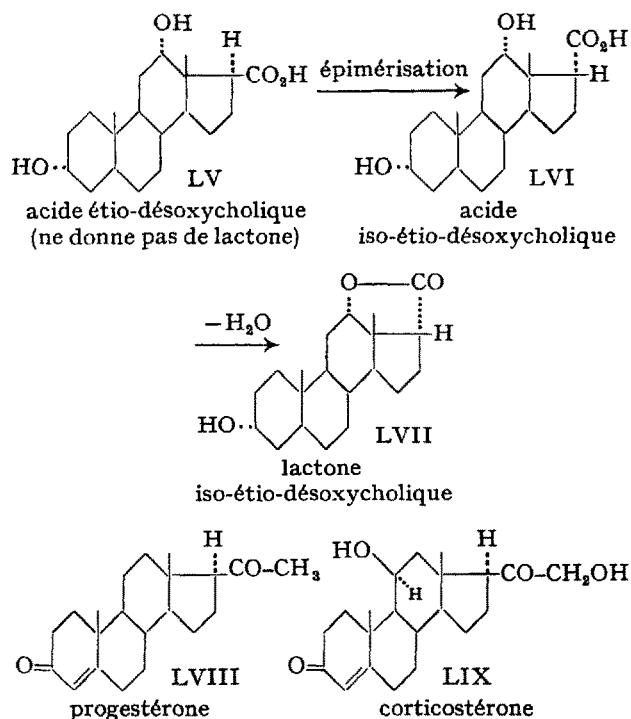
REICHSTEIN et SORKIN¹ ont épimérisé l'acide étio-désoxy-cholanique (LV) par l'alcoolate de sodium, avec formation d'acide 17-iso (LVI). Sur la base d'essais de lactonisation (LVII) et de considérations sur des modèles stéréochimiques, ils montrent que dans l'acide normal le carboxyle-17 doit être en position cis par rapport au groupe méthyle-13 et en position trans par rapport à l'oxhydroxyle-12. Comme le groupe méthyle est en β , il faut considérer l'acide désoxycholique (XLII) par exemple, comme un acide $3\alpha,12\alpha$ -dioxycholanique avec chaîne latérale en β . Il en va de même pour les hormones à chaînes latérales, telles que la progestérone (LVIII) et la corticostérone (LIX).

9^o Synthèse des aglycones des poisons du cœur

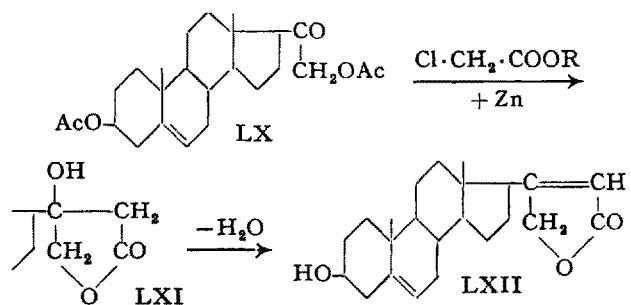
Relevons encore que le développement de méthodes synthétiques de préparation de combinaisons telles que la désoxy-corticostérone a permis d'approcher le problème irrésolu jusqu'ici de la synthèse des lactones du

¹ M. SORKIN et T. REICHSTEIN (sous presse), Helv. chim. acta (1946). — Voir aussi PL. A. PLATTNER, L. Ruzicka, H. HEUSSER, J. PATAKI et K.D. MEIER, Helv. chim. acta 29, 942 (1946). — C.H. CARLISLE et D. CRAWFOOT, Proc. Roy. Soc. London [A] 184, 646 (1945). — T.F. GALLAGHER et W.P. LONG, J. biol. Chem. 162, 507 (1946).

type des aglycones tonicardiaques. Cet important succès est dû à Ruzicka et REICHSTEIN¹, qui en 1940 obtiennent une lactone analogue (LXII) en partant



du diacétate de l'oxy-21-pregnénolone (LX), en le traitant par l'ester chloracétique selon REFORMATZKI et en déshydratant l'oxy-lactone (LXI) ainsi formée. Ils démontrent en même temps² que la double liaison de l'anneau lactonique se trouve en position α, β et non β, γ comme on l'avait cru jusqu'alors.



Ces génines simples³ ne témoignent pas d'une action prononcée; mais Ruzicka, PLATTNER⁴ et leurs collaborateurs sont en train d'élaborer des procédés de synthèse de génines plus riches en oxygène. Ces travaux sortant du cadre de cet exposé, il n'est pas possible de les approfondir ici.

¹ L. Ruzicka, T. REICHSTEIN et A. FÜRST, *Helv. chim. acta* 24, 76 (1941).

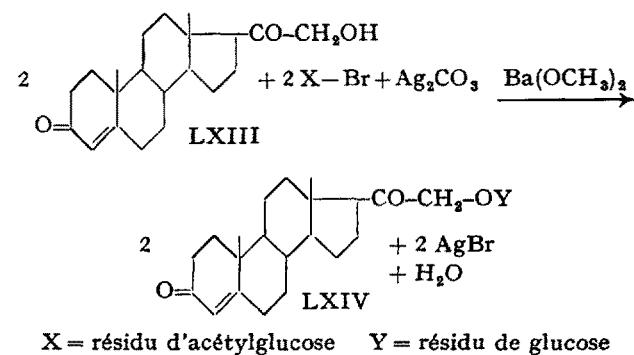
² L. Ruzicka, PL. A. PLATTNER et A. FÜRST, *Helv. chim. acta* 24, 716 (1941).

³ Voir par exemple aussi: *Helv. chim. acta* 25, 65, 79, 425, 435 (1942); 26, 2274 (1943); 27, 186, 793, 988, 1173, 1883 (1944); 28, 167, 173, 389, 1044, 1049 (1945); 29, 253, 477 (1946).

⁴ L. Ruzicka, PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER et O. ERNST, *Helv. chim. acta* 29, 248, 473, 727 (1946).

10^o Glucosides d'hormones stéroïdes

On sait que les poisons du cœur ne sont pleinement efficaces que sous leur forme de glucosides. Ceci nous décida à préparer également les glucosides d'hormones stéroïdes¹. A cet effet, MEYSTRE améliora et mit au point une méthode qui nous fut très utile. Elle consiste à éliminer par distillation azéotropique l'eau qui se forme pendant la réaction de l'alcool stéroïde avec l'acétobromoglucose en présence d'oxyde ou de carbonate d'argent².



Nous réussissons aussi à résoudre le délicat problème de la fabrication du glucoside de la désoxy-corticostérone (LXIV), à partir de l'hormone libre (LXIII) et même à en préparer un triglucoside³.

Le glucoside de désoxy-corticostérone se dissout dans l'eau, en présence de glucose et d'autres solubilisants appropriés, jusqu'à 1% et au delà⁴. Sous cette forme on peut l'employer avec succès par voie parentérale. Selon des essais de R. MEIER⁴ une seule injection intraveineuse suffit à tirer presque instantanément des chiens surrenalectomisés de leur état de complète insuffisance. Des résultats pareils n'avaient jamais été obtenus jusqu'ici avec l'acétate de désoxy-corticostérone en solution huileuse, à cause de sa résorption trop lente.

11^o Importance du mode d'administration des hormones

Le succès atteint avec le glucoside de la désoxy-corticostérone montre une fois de plus combien il dépend du mode et de la forme d'administration des substances actives. C'est pourquoi nous nous sommes occupés de ces problèmes d'une manière approfondie. Avant la guerre déjà, nous avions montré qu'une estérification judicieuse des hormones sexuelles — qui a conduit à l'introduction en thérapeutique des

¹ K. MIESCHER, CH. MEYSTRE et J. HEER, *Helv. chim. acta* 24, 988 (1941). — K. MIESCHER, W. H. FISCHER et CH. MEYSTRE, *Helv. chim. acta* 25, 40 (1942). — CH. MEYSTRE et K. MIESCHER, *Helv. chim. acta* 27, 1153 (1944).

² CH. MEYSTRE et K. MIESCHER, *Helv. chim. acta* 27, 231 (1944).

³ K. MIESCHER et CH. MEYSTRE, *Helv. chim. acta* 26, 224 (1943).

⁴ R. MEIER, H. GYSEL et R. MÜLLER, *Schweiz. med. Wschr.* 74, 93 (1944).

propionates de testostérone¹ et d'œstradiol² — permet de modifier l'intensité et la durée d'action des hormones par injection sous-cutanée en solution huileuse (voir les courbes fig. 1).

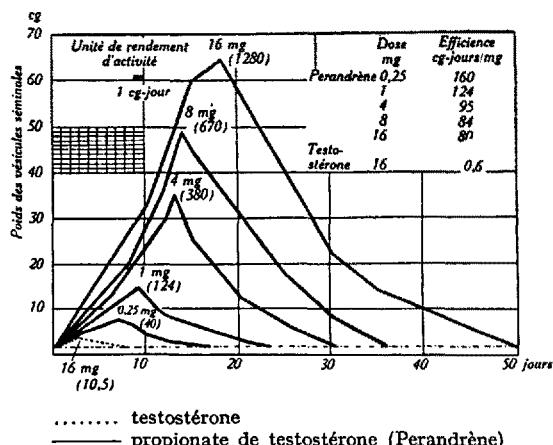


Fig. 1. Comparaison de l'action de la testostérone avec différentes doses de son propionate après une seule injection sous-cutanée de leurs solutions huileuses. Chiffres entre parenthèses: rendement d'activité en cg-jours.

La détermination quantitative selon des méthodes nouvelles³ montre que l'efficience, c'est-à-dire le rendement d'activité, mesurée en centigrammes-jours, par unité de poids d'hormone, diminue, quand la dose augmente. Cette règle semble assez générale et il serait désirable qu'elle soit vérifiée ailleurs.

Les notions biologiques modernes de rendement d'activité et d'efficience valent pour les problèmes biologiques les plus variés et permettent par exemple de mesurer quantitativement, après application de divers médicaments, le changement temporaire de la pression sanguine (unité: mm-minutes), du taux du sucre sanguin (unité: mg%·heures), de la température du corps (unité: degrés-heures) ou du taux des corps actifs eux-mêmes (unité: mg%·heures), c'est-à-dire de la «capacité» en corps actifs du sang ou des organes.

L'action percutanée des hormones a été mise en évidence par TSCHOPP et GASCHE⁴ au cours de nombreux travaux poursuivis dans nos laboratoires de biologie. Elle ressort également des travaux de JADASSOHN à

¹ K. MIESCHER, A. WETTSTEIN et E. TSCHOPP, Schweiz. med. Wschr. 66, 763 (1936); Biochem. J. 30, 1977 (1936). — L. Ruzicka et A. WETTSTEIN, Helv. chim. acta 19, 1141 (1936).

² K. MIESCHER, C. SCHOLZ et E. TSCHOPP, Schweiz. med. Wschr. 67, 268 (1937); Biochem. J. 32, 141, 725, 1273 (1938).

³ K. MIESCHER, Schweiz. med. Wschr. 68, 1845 (1938); Helv. medica acta, Pars physiol. et pharmacol. Suppl. VI (1940). — Voir également: B. PELLMONT, Schweiz. med. Wschr. 74, 25 (1944). — B. PELLMONT et R. MEIER, Helv. physiol. acta 3, C. 41 (1945). — C. LANGEMANN, Schweiz. med. Wschr. 74, 39 (1944).

⁴ L. Ruzicka et E. TSCHOPP, Schweiz. med. Wschr. 49, 1118 (1934).

— E. TSCHOPP, Klin. Wschr. 14, 1064 (1935). — K. MIESCHER et P. GASCHE, Helv. med. acta, Pars physiol. et pharmacol. Suppl. VI, 93 (1940); Schweiz. med. Wschr. 71, 257 (1941).

Zurich¹, basés sur le simple test du mammelon de cobaye. Cet auteur montre élégamment comment on obtient un effet à distance en appliquant une solution d'hormone sur un mammelon, ce qui à dosage suffisant assure également la croissance de l'autre.

Dès avant la guerre nous avons voué une attention toute particulière à la médication hormonale par voie orale². En 1942 GASCHE³ démontre la supériorité de l'administration perlinguale sur l'administration stomacale, c'est-à-dire de la résorption des hormones directement par les muqueuses buccales. Les courbes de la fig. 2 montrent l'effet sur les vésicules séminales du rat châtré de l'administration de la testostérone et de la méthyltestostérone appliquées par les deux voies. L'œstradiol donne des résultats analogues.

Depuis les essais de DEANESLY et PARKES⁴ on sait que l'implantation sous forme de comprimés assure une utilisation particulièrement favorable des hormones et que l'implantat fait pour ainsi dire fonction de glande artificielle. L'implantation nécessitant toute-

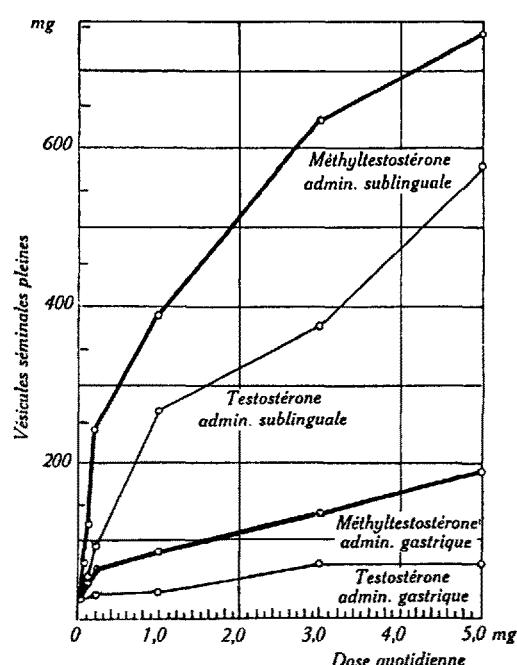


Fig. 2. Test androgène de 10 jours sur le rat châtré. Autopsie 1 jour après la dernière dose. Tracé des doses et de l'effet.

fois une intervention opératoire, nous avons cherché à la remplacer par l'injection d'une suspension cristalline⁵.

¹ Voir le résumé: W. JADASSOHN et H. E. FIERZ-DAVID, Vjschr. naturf. Ges. Zürich 88, Beiheft Nr. 1 (1943); Helv. chim. acta 27, 1161 (1944).

² K. MIESCHER et E. TSCHOPP, Schweiz. med. Wschr. 68, 1258 (1938).

³ K. MIESCHER et P. GASCHE, Schweiz. med. Wschr. 72, 279, 490 (1942); Helv. physiol. et pharmacol. acta 1, 287 (1943).

⁴ R. DEANESLY et A. S. PARKES, Chem. and Ind. 15, 447 (1937); Lancet 235, 605 (1938).

⁵ K. MIESCHER, P. GASCHE et H. FREY, Helv. physiol. et pharmacol. acta 2, 515 (1944).

En choisissant des cristaux assez grands, on obtient avec le Percortène (acétate de désoxy-corticostéron) par exemple, de très remarquables résultats sur le rat surrénalectomisé (voir fig. 3). Selon R. MEIER¹, la grandeur et le nombre des cristaux doivent se trouver dans un rapport déterminé pour assurer l'effet optimum. Tout en renonçant à entrer dans le détail des

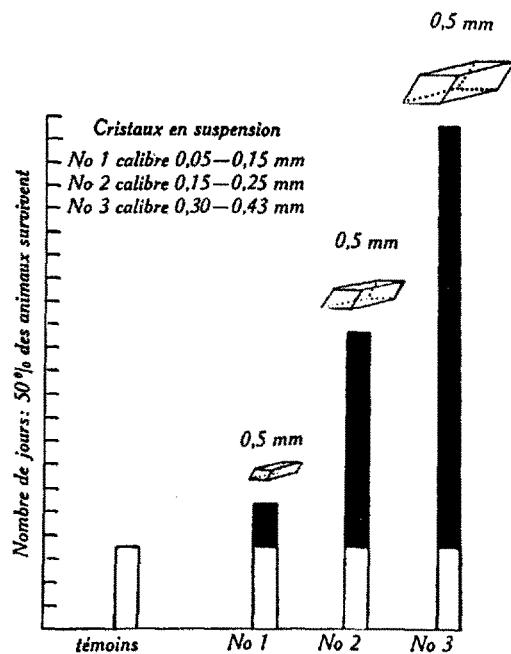


Fig. 3. Suspension de cristaux de Percortène. Rapport de la durée d'action avec le calibre des cristaux. Rats surrénalectomisés: dose unique de 5 mg.

(En ordonnées: un trait = 2 jours)

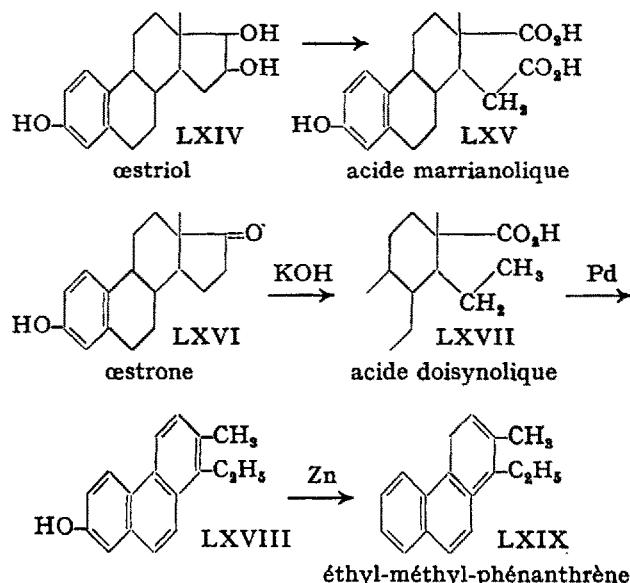
utilisations cliniques des différentes formes d'application des hormones, nous rappelons à ce propos les nombreux travaux de JOËL, de KOLLER, NEUWEILER, SAURER, VON WATTENWYL, WENNER et d'autres, réalisés surtout dans des cliniques gynécologiques, telles que celles de Bâle, de Zurich et de Berne.

12^o Les acides doisynoliques œstrogènes

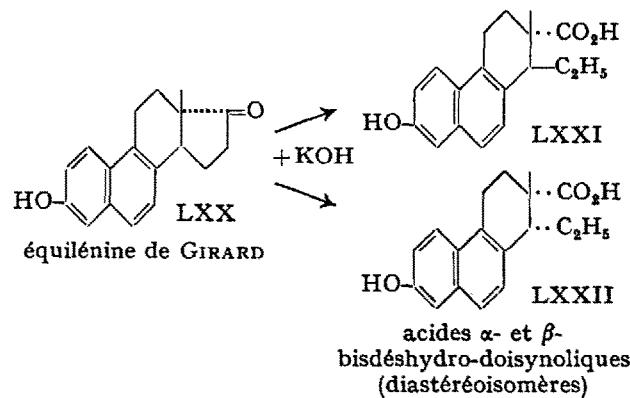
Pour terminer, nous exposerons brièvement les travaux qui ont particulièrement occupé nos laboratoires au cours de ces dernières années. En 1929 DOISY ainsi que BUTENANDT découvraient l'œstrone et MARIAN l'œstriol en 1930. Pour en établir la constitution, on essayait aussitôt d'ouvrir le cycle pentagonal oxygéné. C'est ainsi que par oxydation de l'œstriol (LXIV) MARIAN² obtenait un acide dicarboxylique (LXV) que nous avons appelé acide marrianolique; DOISY³

pour sa part, parvenait par fusion alcaline de l'œstrone (LXVI) à un acide monocarboxylique, dont la constitution resta inconnue. Une forte action œstrogène, même par voie buccale, était d'abord affirmée, puis niée⁴.

Nous avons repris l'étude de cet acide auquel nous avons donné le nom d'acide doisynolique². Il se révèle en effet, contrairement à l'acide dicarboxylique, doué de propriétés œstrogènes très intenses. HEER⁵ en établit la constitution (LXVII) en le transformant en éthyl-1-méthyl-2-phénanthrène (LXIX) par déshydrogénération, décarboxylation et réduction à la poudre de zinc.



HOHLWEG et INHOFFEN⁴ appliquant dès 1937 le procédé de DOISY à l'équilénine (LXX), découverte par GIRARD dans l'urine de la jument gravide, obtiennent un acide brut, également actif par voie buccale, auquel toutefois ils attribuent une constitution erronée.



¹ R. MEIER, P. GASCHE et H. FREY, Schweiz. med. Wschr. 76, 107 (1946).

² G. F. MARIAN et G. HASLEWOOD, J. Soc. chem. Ind. 51 II, 279 T (1932). — Voir aussi D. W. MACCORQUODALE, S. A. THAYER et E. A. DOISY, J. biol. Chem. 99, 327 (1933).

³ D. W. MACCORQUODALE, L. LEWIN, S. A. THAYER et E. A. DOISY, J. biol. Chem. 101, 753 (1934). — Voir aussi: H. A. WEIDLICH, Thèse, Göttingen 1934.

⁴ S. A. THAYER, D. W. MACCORQUODALE et E. A. DOISY, J. Pharmacol. exp. Therap. 59, 48 (1937).

⁵ K. MIESCHER, Helv. chim. acta 27, 1727 (1944).

⁶ J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 156 (1945).

⁷ Schering AG., Berlin (W. HOHLWEG et H. H. INHOFFEN), DRP. 705862 (1937) et DRP. 719572 (1939).

HEER¹ montra qu'en réalité la fusion à la potasse caustique de l'équilénine mène à deux acides monocarboxyliques α et β (LXXI et LXXII) diastéréoisomères. L'isomère dextrogyre est inefficace, alors que le lévogyre s'est révélé extrêmement actif sur le rat. En fait il l'est 25 fois plus que le produit brut de HOHLWEG et INHOFFEN, qui n'en contenait que quelques pour-cent.

Il est surprenant de constater que l'activité de notre acide bisdéhydro-doisynolique (voir le tableau 2) se manifeste aussi bien par voie buccale que par voie parentérale². En outre son action plus durable que celle des hormones connues permet, dans les tests usuels, de renoncer aux applications répétées.

Le fait que l'acide bisdéhydro-doisynolique, dérivé de l'équilénine, peut être préparé par synthèse totale est particulièrement important. La belle synthèse de l'équilénine de BACHMANN, chimiste d'origine suisse fixé aux Etats-Unis, nous avait apporté une contribution préliminaire très précieuse.

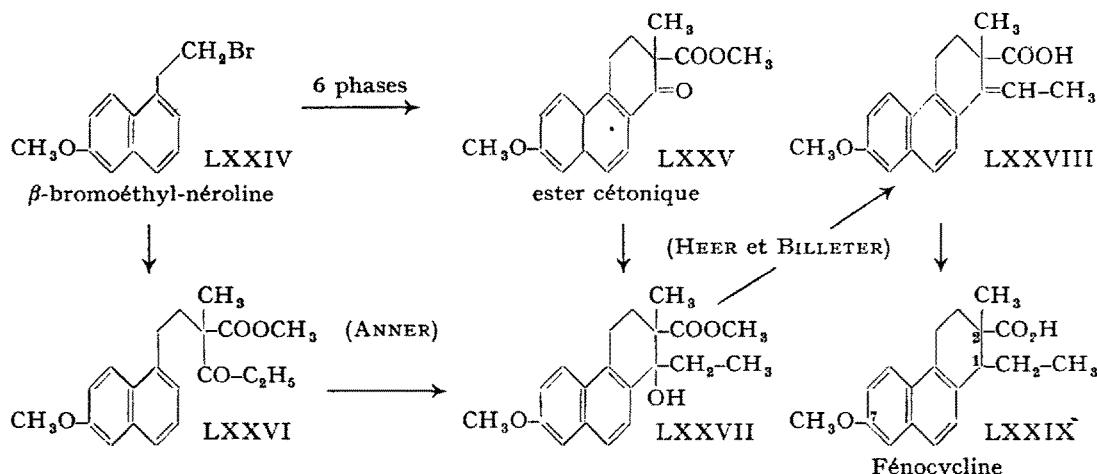
Notre synthèse part comme celle de BACHMANN de l'ester cétonique LXXV et aboutit en 3 réactions à l'éther méthylique de l'acide bisdéhydro-doisynolique (LXXIX), dont on coupe facilement le groupe méthoxyle. Réalisée par HEER et BILLETER³ elle nécessite 9 échelons à compter depuis la β -bromoéthyl-néroline (LXXIV), produit initial de la préparation de

le racème actif au moyen des esters menthyliques des 2 antipodes dont l'un est identique à l'acide actif, si l'on veut «naturel», dérivé de l'équilénine.

Tableau 2
Seuils d'action dans le test de l'œstre (ratte)

	voie sous-cutanée	voie buccale
Acide <i>n</i> -bisdéhydro-doisynolique lévogyre (sel de Na) ...	γ 0,05-0,07	γ 0,05-0,07
Acide <i>n</i> -bisdéhydro-doisynolique racémique (sel de Na) ...	0,1 -0,15	0,1 -0,15
Éther méthylique (Fénocycline, sel de Na)	0,1 -0,15	0,1-0,2
Ester méthylique	0,3	0,3-0,5
Acide <i>iso</i> -bisdéhydro-doisynolique racémique, (sel de Na) .	> 100	—
Acide doisynolique (dérivé de l'œstrone ou de l'œstradiol) .	0,7-1,0	1,5
Œstrone	0,7 ¹	20-30
Œstradiol	0,3-0,4 ¹	20-30
Diéthyl-stilboestrol	0,3-0,4 ¹	0,7-1,0

ANNER, BILLETER et HEER² ont préparé un grand nombre d'homologues et d'analogues de l'acide bisdéhydro-doisynolique. L'activité œstrogène d'aucun d'entre eux ne dépasse celle de «l'acide naturel», bien que celle de quelques-uns s'en approche. La forte



LXXIX, tandis qu'ANNER⁴ ramène le chemin de LXXIV à LXXIX à 4 étapes seulement.

On obtient l'acide actif sous forme d'un racème, possédant la moitié de l'activité de l'acide lévogyre que donne l'équilénine. ROMETSCH⁵ réussit à séparer

¹ J. HEER, J. R. BILLETER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 991 (1945).

² E. TSCHOPP, Schweiz. med. Wschr. 74, 1310 (1944). — R. WENNER et C. A. JOËL, Exper. 1, 23, 68 (1945). — E. TSCHOPP, Actes Soc. helv. Sci. nat., 125e session ann. 207 (1945).

³ J. HEER, J. R. BILLETER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 1342 (1945).

⁴ G. ANNER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 586 (1946).

⁵ R. ROMETSCH et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29 (1946) (sous presse).

activité de certains éthers méthyliques en position 7 est frappante. L'éther méthylique de l'acide *n*-bisdéhydro-doisynolique racémique (LXXIX) vient d'être introduit en thérapeutique sous le nom de «Fénocycline».

L'activité très intense de la Fénocycline par voie buccale permet à TSCHOPP³ de déterminer sa répar-

¹ Doses appliquées par moitiés en 2 jours consécutifs. Les autres doses ont été administrées en 1 fois.

² J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 28, 1506 (1945). — G. ANNER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 586 (1946). — J. R. BILLETER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29, 859 (1946). — G. ANNER, J. HEER et K. MIESCHER, Helv. chim. acta 29 (1946) (sous presse).

³ E. TSCHOPP, Helv. physiol. et pharmacol. acta 4, 271 (1946).

tition dans le corps en ajoutant à la nourriture de rats châtrés les organes d'animaux préalablement traités. Il est intéressant de remarquer qu'indépendamment du mode d'administration, la concentration est la plus forte dans la paroi intestinale et qu'elle diminue de la façon suivante: foie, utérus¹, muscles, cœur, graisse, peau, rate, cerveau.

13^o De l'action des hormones

Le vieux problème des relations de la constitution et de l'action nous place toujours encore devant les mêmes inconnues. La permanence de propriétés œstrogènes malgré des substituants aussi variés que les groupements cétophénoliques, oxyphénoliques ou dioxy-phénoliques des hormones naturelles, que les groupements diphénoliques des composés du genre du stilboestrol ou que les groupements phénol-carboxyliques ou carboxyliques seulement des acides de la série doisynolique a de quoi surprendre, quand on songe, qu'une petite modification stérique peut suffir à faire disparaître toute activité. Il se pourrait que certaines conditions d'ordre spatial, telles que la disposition réciproque ou la distance des substituants, soient plus déterminantes que leur nature même.

Mais pourquoi les hormones mâles sont-elles tellement plus difficiles à contrefaire que les hormones femelles? Nous l'ignorons. Peut-être l'étonnante diversité des stéroïdes — on en a identifié près de 90 dans les organismes animaux — nous aidera-t-elle à résoudre ces problèmes.

Pour illustrer l'action spécifique de certains corps naturels E. FISCHER a proposé l'image si parlante de la clef qui doit correspondre au trou de la serrure. S'il importait jusqu'à maintenant de trouver les clefs, les divers principes agissants, l'avenir mettra de plus en plus l'accent sur la variété des serrures, c'est-à-dire sur les tissus et leurs cellules, en étudiant les causes de leurs réactions spécifiques.

L'influence de la testostérone par exemple ne s'exerce pas sur les vésicules séminales et la prostate seulement, mais sur bien d'autres organes et s'étend jusqu'au psychisme, dominant ainsi la totalité du caractère masculin. Comment se fait-il qu'une clef si semblable, l'œstrone par exemple, ouvre des serrures si différentes, nous ne saurons y répondre.

Pour la première fois VERZÁR² à Bâle parvint à rendre compréhensible le mécanisme de l'action d'une hormone. Il conclut de multiples expériences que les hormones cortico-surrénales interviennent dans des processus métaboliques où des esters phosphoriques

¹ R. MEIER et E. TSCHOPP, Exper. 2, 141 (1946). — Voir aussi P. et R. DAUDEL, M. BERGER, Ng. Ph. BUU-HÔI et A. LACASSAGNE, Exper. 2, 107 (1946).

² Voir F. VERZÁR, Schweiz. med. Wschr. 74, 253 (1944). Voir aussi F. VERZÁR, Die Funktion der Nebennierenrinde, B. Schwabe & Co., Editeurs, Bâle 1939.

entrent en jeu. Ces hormones activeraient en particulier la phosphorylation du glycogène dans le muscle, grâce à leur groupe cétolique peut-être¹, qui agirait comme transmetteur d'acide phosphorique. La théorie de VERZÁR a l'avantage d'embrasser les divers troubles des métabolismes du sodium et du potassium, de l'économie de l'eau, de la résorption, du transport des graisses ainsi que l'adynamie.

Son intérêt réside dans le fait qu'elle considère la désoxy-corticostérone comme un activateur (de la phosphatase?) et qu'elle rapproche ainsi cette hormone des vitamines et des ferments.

Du reste des questions semblables se posent aussi bien en endocrinologie qu'en génétique. On y connaît tout une série d'inducteurs et de déterminants, sous l'influence desquels les tissus s'organisent comme par enchantement et d'une manière parfaitement harmonieuse². Leur réponse spécifique et coordonnée à toutes sortes d'activateurs soulève des problèmes dont la solution définitive exigera le travail et le génie de toute une époque.

Summary

(1) Before the war, Switzerland was already one of the most important centers of research on steroid hormones (Zurich and Basle). Since then progress in several fields has been made here.

(2) Of the homologues and analogs of the hormones especially the D-homo-hormones, 21-methyl-progesterone, several dehydro-progesterones and an epimere of estriol showed activity.

(3) Extraction experiments led to the isolation, amongst others, of testosterone from horses' testicles and of pregnenolone from hogs' testicles.

(4) From the testicles of hogs two Δ^{18} -3-hydroxy-androstenes were isolated. In their odorous properties and also chemically they are closely related to the natural sex perfume cibetone.

(5) Colour reactions of the steroids, for instance for pseudo-androstene, led to new outlooks on the theoretical connection between structure and colour.

(6) Work on the adrenal hormones reached another high-point with the partial synthesis of corticosterone and dehydro-corticosterone from bile acids.

(7) A new degradation method of the bile acids, involving a di-ene stage, facilitated the synthesis of the adrenal hormones and led to a new progesterone synthesis.

(8) The β -position of the side chain in natural steroids was proven.

(9) The previous synthesis of desoxy-corticosterone made the synthetic preparation of the cardiac aglucones possible.

(10) By applying an improved method for preparing glucosides, desoxy-corticosterone glucoside was obtained,

¹ M. STEIGER et T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 20, 1170 (1937).

² Voir F. E. LEHMANN, Einführung in die physiologische Embryologie, Editions Birkhäuser, Bâle 1945, 6me partie, p. 363 sqq., et J. BRACHET, Embryologie chimique, Masson et Cie, Editeurs, Paris, et Editions Desoer, Liège.

which can bring immediate relief to cases of high adrenal insufficiency.

(11) The effect of hormones depends largely on the way of their administration. Newly introduced biological units allow exact quantitative comparison of the "output of activity" and the "efficiency coefficient". The application of hormones (peroral, perlingual, or subcutaneous as crystal suspensions) was successfully studied.

(12) The alkali fusion of estrogens such as estrone and equilenine yielded doisynolic acid and bisdehydro-doisynolic acid of high estrogene activity, also when applied perorally. The elucidation of their structure led to the total synthesis of bisdehydro-doisynolic acid.

(13) The question of specificity of active substances leads to the problem of the specific reactivity of definite cell groups. The cortical hormones seem to play the role of promoters.

Position Effect and the Theory of the Corpuscular Gene

By RICHARD B. GOLDSCHMIDT, Berkeley

Position Effect versus Classical Theory of the Gene

It is our considered opinion that a single explanation must embrace position effect and point-mutation, an explanation which must take care of all the basic facts of both phenomena, viz.:

(1) The fact that the production of chromosome rearrangements by radiation follows the same dosage law as the production of point-mutation.

(2) The fact that in such experiments with X-rays (not neutrons) the seriation is found: two hits (or more) give large rearrangements with at least two distant breaks; one hit may produce small rearrangements or point-mutations. Ultraviolet radiation produces almost exclusively point-mutation though it also produces breaks (only the former radiations are supposed to act via ionization).

(3) The fact that the phenotype of a position effect is the same or nearly the same (multiple allele) as that of one or more point-mutants in a nearby region of the chromosome.

(4) The fact that position effects and point-mutants of the same region act as alleles.

(5) The fact that all types of mutant action are known also as position effect, i.e., dominance, recessiveness, homozygous lethality, modifier action, dominance modification, multiple allelism and subjection to selection in the case of invisible effect.

(6) The fact that in certain regions position effect may be overlapping between two loci of point-mutation.

(7) The fact that, in properly studied cases, a point-mutant is located in a small chromosome segment within which rearrangement breaks give the position effect, though in some cases it is claimed that only one definite interval between two bands can produce the effect.

(8) The fact that sometimes breaks within a proper region do not produce position effects.

(9) The fact that sometimes the position effect is found with breaks very distant from the locus.

(10) The fact that the last feature seems characteristic for those rearrangements with a second break in the heterochromatin, and that other special effects of heterochromatic neighborhood (mottling) are known.

It is obvious that the simplest and most logical interpretation of points 1 to 5 is the assumption that point-mutants are also position effects, i.e., invisible rearrangements within a so-called locus, the smallest visible size of which is a single band in a salivary chromosome. Actually, MULLER and PROKOFIEVA (1935) had considered this interpretation but had rejected it because they thought that evolution needs the old concept of the gene (see below). The present author has since repeatedly tried to show that such an interpretation of mutation is unavoidable. The facts mentioned as points 6 to 10 require, in addition, the assumption that the properties attributed to a corpuscular gene or gene molecule are actually those of small chromosome segments which function differently when the order of their architecture is changed, i.e., visible change of order = position effect, invisible change of order = point-mutation. Furthermore, the existence of such an architectural mutant effect neither presupposes nor proves the existence of a not mutated gene in the same segment. (Most geneticists speak loosely of the demonstration of a gene, when only a mutant locus has been found.)

Let us discuss briefly these points. It might be stated first that there has been much misunderstanding of our conclusions. There is, of course, no doubt that the chromosome has a serial structure and that localized changes of this structure, the mutant loci, can be located by the cross-over method. There is no doubt either that these localized conditions of change can be handled descriptively as separate units, the mutant