

Über den Temperatureinfluß bei der Strahlenoxydation von Ferrosulfat

Bestrahlungsversuche an Modellsubstanzen unter genau definierten Bedingungen bieten die Möglichkeit, über die Primärorgänge bei der biologischen Strahlenwirkung verbindliche Aufschlüsse zu erhalten. Die wichtigste Frage¹ ist heute wohl die, ob der Strahleneinfluß direkt auf das reaktionsfähige System erfolgt, oder ob eine indirekte Strahlenwirkung, etwa über das Dispersionsmittel, angenommen werden muß. Zahlreiche experimentelle Beobachtungen sprechen für die zweite Möglichkeit. So ist besonders die Konzentrationsunabhängigkeit des radiochemischen Umsatzes und dessen linearer Verlauf mit der Strahlendosis, wie er z. B. von H. FRICKE und St. MORSE² mit Röntgenstrahlen und von uns³ mit Radiumstrahlen an Ferrosulfatlösungen gefunden wurde, oder auch der Verlauf der Strahlenhydrolyse einfacher Halogenbenzolverbindungen⁴ nur durch einen indirekten Strahleneffekt über das Lösungsmittel, in den vorliegenden Fällen über das Wasser, zu verstehen.

Ein solcher indirekter Strahleneinfluß setzt aber eine Energiewanderung im bestrahlten System von den durch die Strahlung primär veränderten H_2O -Molekülen zu den reaktionsfähigen Substanzen (Fe^{++} -Ion, C_6H_5Cl -Molekül) voraus. Dieser Energietransport erfolgt verlustlos über relativ sehr große Abstände (etwa 100 H_2O -Moleküle linear).

Wir haben versucht, die Energieübertragung in bestrahlten Systemen experimentell zu prüfen. Erfolgt diese elektronisch (nach Art der Leuchtporphore), so ist sie von äußeren Faktoren weitgehend unabhängig, erfolgt sie aber durch Diffusion, so muß sie von der Temperatur beherrscht werden. Mit H_2SO_4 angesäuerte Ferrosulfatlösungen von etwa m/500-Konzentration (genau 0,00182 Mol/l) wurden in verschlossenen Gefäßen durch eine koaxial angeordnete zylindrische Radiummoulage von außen durch die Glaswand hindurch bestrahlt und die Strahlenoxydation durch Titration mit m/500 KMnO₄ gemessen. Die Bestrahlungen geschahen einerseits in einem Kühlschrank bei 4° C, andererseits zum Teil simultan in einem Brutschrank bei 40° C resp. 54° C. Gleichzeitig wurden je drei unbestrahlte Proben bei den entsprechenden Temperaturen resp. bei Zimmertemperatur während der Bestrahlungsdauer stehengelassen und mittitriert. Bei der ganzen Versuchsreihe wurde Wert auf möglichst hohe Genauigkeit gelegt. So beträgt der mittlere Fehler der Ferrobestimmung von 33 unbestrahlten Proben (je 5 cm³ $FeSO_4$ -Lösung) nur 0,12%, die maximale Abweichung des Einzelwertes 1,3% vom Mittelwert. Schließlich wurden einige Bestrahlungsversuche mit gefrorenen $FeSO_4$ -Lösungen (in festem CO_2) durchgeführt.

Die Versuchsresultate sind in Fig. 1 dargestellt. Es ergeben sich die folgenden Befunde: Bis zur vollständigen Oxydation verläuft der Umsatz der aufgewendeten Strahlenmenge vollständig proportional. Mit einem Versuchsfehler von im Mittel unter 1% liegen alle Meßpunkte bei den verschiedenen Temperaturen von 4° C, 40° C und 54° C bis zur vollständigen Oxydation der Lösung auf derselben Geraden. Es besteht demnach bei der verwendeten Konzentration von etwa

m/500 $FeSO_4$ keine Temperaturabhängigkeit der Strahlenoxydation. In fester Phase findet keine sicher meßbare Strahlenoxydation statt. Für die Strahlenmenge von 1 mgh (Milligrammstunde) entsprechend etwa 10 r (int. Röntgen) bei der verwendeten Anordnung, werden im Mittel $48,5 \cdot 10^{12} Fe^{++}$ -Ionen pro cm³ oxydiert.

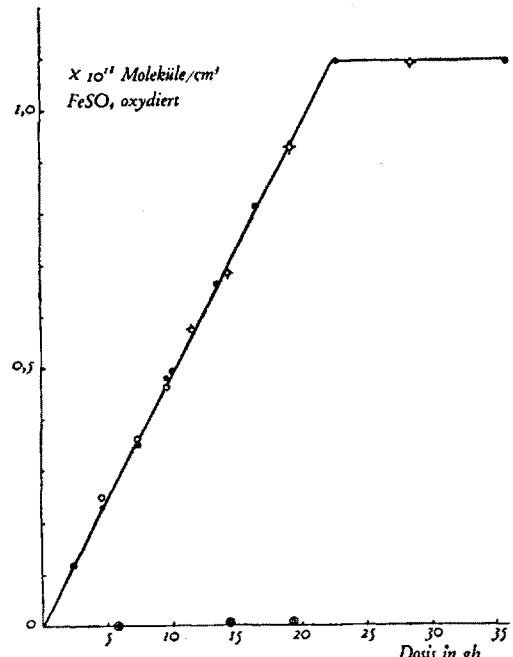
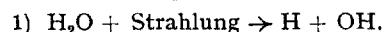


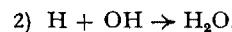
Fig. 1. Verlauf der Strahlenoxydation von Ferrosulfat in 0,00182-molarer Lösung bei verschiedenen Bestrahlungstemperaturen. Volle Kreise: 4° C, leere Kreise: 40° C, Kreise mit Kreuzen: 54° C. Doppelkreise: Bestrahlung in fester Phase (festes CO_2).

Aus den Versuchsergebnissen folgt, daß die Strahlenreaktion an die freie Beweglichkeit der Moleküle gebunden ist. Der Strahleneinfluß ist indirekt und findet über eine Veränderung des Lösungsmittels H_2O statt. Alle im gesamten System gebildeten Ionen tragen in gleicher Weise und mit der im Mittel gleichen Wahrscheinlichkeit zur Strahlenwirkung bei. Es werden für jedes durch die Strahlung in der Lösung gebildete Ion etwa 3 Ferroionen oxydiert. Die Reaktion ist unabhängig von der Konzentration der reaktionsfähigen Substanz. Bis zu Restkonzentrationen von weniger als m/5000 bleibt der Umsatz sicher linear und in flüssiger Phase vollständig unabhängig von der Reaktionstemperatur. Der Energietransport verläuft also in einem Temperaturintervall von 50° C bis zu Distanzen von etwa 65 H_2O -Molekülen, linear gemessen, mit derselben Wahrscheinlichkeit.

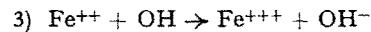
In der kürzlich von J. WEISS¹ angegebenen Theorie der indirekten Strahlenwirkung bei wässrigen Lösungen wird als primäre Strahlenreaktion die Bildung von freien Radikalen angenommen:



Dieser Bildung wirkt entgegen die Rekombination:



Die Oxydation von Fe^{++} -Ion müßte nach der Gleichung



vonstatten gehen. Es erscheint nun nicht ganz einfach,

¹ J. WEISS, Nature 153, 748 (1944); 157, 584 (1946).

² H. FRICKE und St. MORSE, Amer. J. Röntg. 18, 426, 430 (1927).

³ A. LIECHTI, W. MINDER und F. WEGMÜLLER, Radiol. Clin. 15, 167 (1945).

⁴ W. MINDER, Radiol. Clin. 15, 30 (1946).

unsere Befunde mit den drei angegebenen Gleichungen in Übereinstimmung zu bringen. Dazu müssten alle drei Vorgänge entweder temperaturunabhängig sein, oder aber einen praktisch gleichen Temperaturkoeffizienten aufweisen, oder der Vorgang 3) müsste gegenüber dem Vorgang 2) so stark bevorzugt sein, daß letzterer überhaupt vernachlässigt werden dürfte. Schließlich müssten auf jeden in der Lösung durch die Strahlung bewirkten physikalischen Primärprozeß (Primärionisation) im Mittel etwa 3 H₂O-Moleküle in freie Radikale gespalten werden, da die Ionenausbeute der Reaktion ziemlich genau 3 ist.

Es steht nach unseren Befunden außer Zweifel, daß die freie Beweglichkeit der Moleküle (Diffusion) die weitaus wichtigste Voraussetzung für den Energie-transport und damit für das Eintreten der Strahlenreaktion an unserem Objekt darstellt. Durch Untersuchungen an bedeutend verdünnteren Lösungen könnte festgestellt werden, ob die Wahrscheinlichkeit der Energieleitung durch eine Veränderung der Temperatur beeinflußt werden kann. Bei den von uns bisher verwendeten Konzentrationen ist das nicht der Fall. Diese Wahrscheinlichkeit ist hier offenbar immer noch sehr angenähert = 1. Elektronischer Energietransport erscheint deshalb sehr unwahrscheinlich, weil dieser ein geordnetes Molekülsystem (Kristall) voraussetzt, und die Reaktion gerade in fester Phase vollständig ausbleibt. Die Versuche werden fortgesetzt.

W. MINDER und A. LIECHTI †

Institut der Bernischen Radiumstiftung und Röntgeninstitut der Universität Bern, den 26. August 1946.

Summary

Oxidation of ferric sulphate in a concentration of about 0,002 mols per litre by means of γ - and β -radiations shows no dependence from temperature between 4 and 54 degrees Celsius. Frozen solutions are not oxidized by radiations. Therefore reaction is only possible, when water molecules have free movement. The probability of energy-conduction for the used concentration is not changed by rising temperature for 50 degrees.

Steroid Thiazolidines, their possible Biochemical Significance¹

The observation made in this laboratory that certain steroids react with cysteine to produce thiazolidines is noteworthy because of the possible role structures of this type may have in the biochemical action of the steroid hormones. The formation of steroid thiazolidines suggests a mechanism by which steroids may react with enzymes and other proteins.

SCHUBERT² has already described the formation of thiazolidines from the reaction of cysteine with various aldehydes such as formaldehyde, butyraldehyde, chloral, benzaldehyde, furfural and phenyl glyoxal. RATNER and CLARKE³ studied extensively the kinetics of the formation and the properties of thiazolidine-4-carboxylic acid, the product resulting from the condensation of

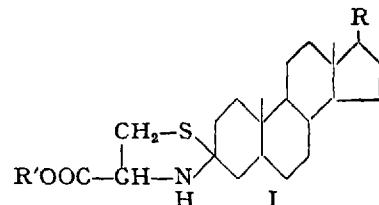
¹ The author gratefully acknowledges the assistance of the Jane Coffin Childs Memorial Fund for Medical Research, the Commonwealth Fund, the Whiting Foundation, Alfred P. Sloan, Jr., Research Fund, the Baird Foundation, and the Pardee Foundation.

² M. P. SCHUBERT, J. biol. Chem. 111, 671 (1935); 114, 341 (1936); 121, 539 (1937); 130, 601 (1939).

³ S. RATNER and H. T. CLARKE, J. amer. chem. Soc. 59, 200 (1937).

formaldehyde and cysteine. More recently, it has been announced¹ that the four penicillins are substituted thiazolidines.

In this laboratory we have observed that steroids possessing a carbonyl group at the 3-position react under a variety of conditions with cysteine or ethyl cysteinate to yield spiro (steroid) thiazolidines (I).



The steroid thiazolidines, like their simpler analogues, are stable in ammonia and saturated sodium bicarbonate solution. They are slowly decomposed by a saturated solution of sodium carbonate or sodium hydroxide. They are oxidized by mild oxidants such as iodine and potassium ferricyanide to form cystine and to regenerate the original ketone. They are high-melting solids, insoluble in water, and soluble with difficulty in organic solvents. Hence, they probably exist as dipolar ions. The ethyl esters are easily soluble in non-polar solvents and have lower melting points.

The following saturated 3-ketosteroids were condensed with cysteine or with ethyl cysteinate to form thiazolidines: cholestanone-3 (R=C₈H₁₇); androstanedione-3,17 (R=O); pregnanediol-3,20 (R=CO-CH₃); androstanol-17 α -one-3 (R=...OH); and its 17 isomer, androstanol-17 β -one-3 (R=-OH). No steroid examined with ketone groups on carbon atoms other than 3 has as yet been condensed with cysteine. The 17-ketosteroids tested are dehydroisoandrosterone, androsterone acetate and estrone. The 20-ketones: Δ^5 -pregnenol-3 β -one-20, and the ketols, Δ^5 -pregnenediol-3 β ,21-one-20 and its 21-acetoxy derivative likewise did not react, nor did methyl 3-acetoxy-12-ketocholanate.

The 3-ketosteroids which are unsaturated in the 4-5 position did not react with cysteine or ethyl cysteinate. Although a variety of conditions has been employed, condensation with the following unsaturated steroid ketones has not yet been accomplished: cholestenone, testosterone, its propionate and its benzoate, vinyltestosterone, ethynodiol-2-testosterone, Δ^4 -androstenedione-3,17, progesterone, and desoxycorticosterone. This failure was unexpected and led to the study of several simple model compounds. The results reveal that the α , β -unsaturated carbonyl compounds are irregular in their behavior. Mesityl oxide, phrone, benzalacetone, furfuralacetophenone, as well as acetophenone², ω -hydroxyacetophenone, benzophenone, and benzoin did not react under the conditions employed. On the other hand, crystalline products were obtained from the α , β -unsaturated compounds cinnamaldehyde, benzalacetophenone and acrylophenone. The structure of the products has not yet been determined. Despite the fact that cyclohexanone reacts readily with cysteine or ethyl cysteinate, the α , β -unsaturated cyclohexenone derivative, isophorone (Δ^2 -3,5,5-trimethyl cyclohexenone) did not yield a product with these substances, nor could any condensation be demonstrated spectroscopically.

¹ Science 102, 627 (1945).

² M. P. SCHUBERT, J. biol. Chem. 111, 671 (1935); 114, 341 (1936); 121, 539 (1937); 130, 601 (1939).