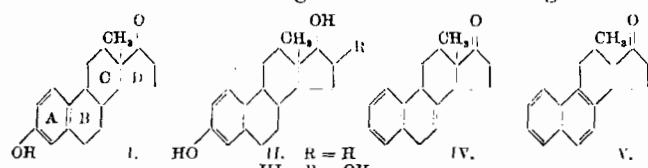


## Über synthetische Östrogene\*)

Von Prof. Dr. F. v. WESSELY

II. Chem. Universitätslaboratorium Wien

**A**n dem Sexualzyklus der Frau und der weiblichen Tiere sind die gonadotropen Hormone der Hypophyse und die beiden Gonadenhormone, das Follikelhormon, das auch östrogenes, d. h. brunsterzeugendes Hormon genannt wird, und das Hormon des Corpus luteum, des Gelbkörpers, beteiligt. Während wir über den chemischen Bau der gonadotropen Hormone wegen ihrer Eiweißnatur nur ganz unvollkommen unterrichtet sind, haben die Untersuchungen der letzten Jahre, an denen deutsche Forscher — es sei hier vor allem *Butenandt* genannt — hervorragend beteiligt waren, die Chemie der anderen weiblichen Sexualhormone weitgehend zum Abschluß gebracht (1).



Wir kennen heute fünf natürlich vorkommende Östrogene: Östron I, Östradiol II, Östriol III, Equilin IV und Equilenin V. Von Hormonen mit Corpus-luteum-Wirkung wurde bis heute nur ein natürlich vorkommender Vertreter aufgefunden, das Progesteron. Alle diese Hormone gehören gleich den androgenen, d. i. männlichen Prägungsstoffen, und den Hormonen der Nebenniere (Cortin) zu den Steroiden.

Entweder nach der ersten Aufklärung des Konstitutionsbildes, manchmal auch im engen Zusammenhang gleichzeitig mit der Konstitutionsbestimmung, wurden Versuche zur Synthese dieser Hormone angestellt, die aus praktischen und theoretischen Gründen wichtig sind. Für eine umfassende Therapie sind manche der genannten Hormone aus ihrem natürlichen Vorkommen in viel zu kleinen Mengen und zu schwierig zugänglich. Während man nun beim Progesteron, den androgenen Hormonen und in beschränktem Umfang auch bei den Cortinpräparaten durch Partialsynthese aus Sterinen eine leichtere Zugänglichkeit und damit Verbilligung der Präparate erreichen konnte, ist eine derartige Synthese bei den natürlichen Östrogenen nicht möglich gewesen. Die Aromatisierung des Ringes A des Steroidskeletts — ein Charakteristikum der natürlichen Follikelhormone — bietet auch heute noch nicht überwundene Schwierigkeiten. Die Versuche zahlreicher Forscher zur Totalsynthese der Östrogene (2) haben gegenwärtig theoretische, aber kaum praktische Bedeutung. Daß überhaupt eine praktische Verwendung der natürlichen Östrogene möglich war, verdankt man dem Umstand, daß diese zum Unterschied von den anderen Steroidhormonen ziemlich reichlich natürlich vorkommen. Besonders das Östron läßt sich z. B. aus Pferdeharn nicht zu schwierig gewinnen. Trotz allem ist der Preis recht hoch — er liegt in gleicher Höhe wie der des Progesterons und Testosterons — und stand einer allgemeineren Anwendung des Hormons im Wege.

In theoretischer Hinsicht können synthetische Versuche Material zur Frage nach der Spezifität der Wirkung beibringen, die u. U. für die Frage nach dem Mechanismus der betreffenden biologischen Reaktion von Bedeutung sein können. Bisher hat sich ergeben, daß die androgene und die Corpus-luteum-Wirkung auf einen mehr oder weniger engen Kreis von Steroidverbindungen beschränkt ist; immerhin ist es möglich, daß zukünftige Forschungen mit anderen Stoffklassen zu einer Änderung unserer Anschauungen führen. Anders liegen schon heute die Verhältnisse bei den östrogenen Stoffen. Bei ihnen haben ausgedehnte Versuche gezeigt, daß eine große Anzahl verschiedener Verbindungen, die chemisch den Steroiden recht ferne stehen, die gleichen physiologischen Wirkungen hervorrufen kann.

**Inhalt:** Übersicht über die verschiedenen synthetischen Östrogene. — Tierphysiologische Untersuchungen mit den wirksamsten synthetischen Präparaten. — Medizinische Verwendung.

### I. Übersicht über die verschiedenen synthetischen Östrogene.

Im folgenden werden nur die synthetischen Östrogene behandelt, die chemisch nicht zu den Steroiden gehören. Aus dem heute vorliegenden umfangreichen Material — es wurden bisher gegen 100 Verbindungen mit östrogener Wirkung gefunden, die nicht zu den Steroiden gehören — soll nur eine Auswahl getroffen werden. Es soll der Weg aufgezeigt werden, auf dem man zu den hochwirksamen Präparaten gelangte. Dabei werden auch die Schwierigkeiten deutlich werden, heute schon klare Beziehungen zwischen der physiologischen Wirkung und der chemischen Struktur aufzustellen.

Beeindruckt von der Tatsache, daß die zuerst als reine Stoffe bekanntgewordenen Follikelhormone Steroide waren, untersuchte ein englischer Arbeitskreis um J. W. Cook u. E. C. Dodds zunächst synthetische Verbindungen mit kondensierten Ringsystemen. Die Tabellen 1—3 enthalten auszugsweise die Ergebnisse. Die östrogene Wirkung wurde, wenn nicht anders angegeben, mit dem *Allen-Doisy*-Test an der Ratte geprüft.

Tabelle 1. (3).

Substanz	Dosis in mg	Wirksamkeit in % der eingesetzten Tiere
1-Methyl-phenanthren	100	0
1,9-Dimethyl-phenanthren	100	60
1,2-Cyclopentenophenanthren	100	0
1,2-Benzpyren	100	30
5,6-Cyclopenteno-1,2-benzanthracen	100	30
1-Keto-1,2,3,4-tetrahydronanthren	100	100
9-Methyl-1-keto-1,2,3,4-tetrahydronanthren	100	0
4-Keto-1,2,3,4-tetrahydronanthren	100	0

Die Aktivität dieser Verbindungen ist also recht gering. Stärker aktive Verbindungen konnten die gleichen englischen Forscher in bestimmten Verbindungen vom Typ der 9,10-Dialkyl-Derivate des 9,10-Dioxy-1,2,5,6-dibenz-9,10-dihydroanthracens auffinden:

Tabelle 2. (4).

Substanz	Dosis in mg	Wirksamkeit in % der eingesetzten Tiere
R = CH <sub>3</sub>	100	0
R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	100
R = n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1	100
R = n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,1	60
R = n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	0,05	50
R = i-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	0,5	100
R = Allyl	0,25	70
R = n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	100	0
R = n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	0,1	50
R = n-C <sub>14</sub> H <sub>31</sub>	100	0
R = Cyclopentyl	1	100
R = n-Hexyl	0,5	60
R = Cyclohexyl	100	0
R = Benzyl	10	0
	10	60

Das Maximum der Wirkung liegt in dieser Reihe bei der Di-n-propyl-Verbindung. Es fällt die starke Aktivitätssteigerung auf, die beim Übergang vom Amyl- zum Cyclopentyl-Derivat eintritt. Ein ähnlicher Effekt ist beim Hexyl-Derivat nicht zu beobachten. Auch der Unterschied in der Aktivität des Benzyl- und Phenyl-Derivates — letzteres ist mit der gleichen Dosis unwirksam — ist bemerkenswert.

Bei ähnlich gebauten Derivaten des Chrysens, die in Tab. 3 (4) enthalten sind, findet man wieder ganz andere Substituenten wirksam.

\*) Vorgesehen als Vortrag auf der 52. Hauptversammlung des VDCh in Salzburg, gehalten zur Vortragsveranstaltung des VDCh in München am 10. Februar 1940.

Tabelle 3.

Alle bisher angeführten Verbindungen enthielten noch das Phenanthrenskelett. Daß dieses nicht für die östrogene Wirkung nötig ist, zeigte sich zuerst beim 1-Keto-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-anthracen. Diese Verbindung ist allerdings nur imstande, Proöstrus zu erzeugen.

Diole ähnlicher Struktur wie die in Tab. 2 enthaltenen wurden auch dargestellt aus Anthrachinon, Phenanthrenchinon, 1,2-Benzanthrachinon und den Tetrahydroderivaten des 1,2- und 2,3-Benzanthrachinons (4). Nur das Phenyl-Derivat aus 1,2-Benzanthrachinon war mit 100 mg zu 50% aktiv.

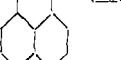
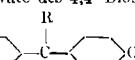
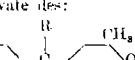
Mit den höher aktiven der bisher erwähnten Verbindungen wurden auch physiologische Versuche angestellt, die ergaben, daß diese Stoffe nicht nur die vaginalen Schleimhautveränderungen hervorzurufen imstande sind, sondern auch in anderen Wirkungen Östron ersetzen können. Auch der Uterus zeigte die typischen Veränderungen, wie sie nach Östronbehandlung zu erreichen sind, in anderen Versuchen konnte bei infantilen Mäusen Frühreife und bei Kapaunen eine Feminisierung des Federkleides erzielt werden (5).

Auch mehrere der durch fortgesetzte Verabfolgung von Östron hervorgerufenen pathologischen Effekte und andere konnten mit den synthetischen Verbindungen hervorgerufen werden (6).

Für eine praktische Verwendbarkeit waren aber diese Stoffe noch immer zu teuer, besonders wenn man ihre dem Östron gegenüber schwächere Wirkung in Betracht zieht. Untersuchungen der letzten Jahre schufen auch in dieser Beziehung einen Wandel.

1937 fanden Dodds u. Lawson (7) auch an einfacheren Verbindungen mit nicht kondensierten Ringen östrogenen Aktivität. Tab. 4 enthält nur einen kurzen Auszug aus dem viel umfangreicheren Material, unter dem sich zur Mehrzahl allerdings inaktive Verbindungen befinden.

Tabelle 4.

Substanz	Dosis in mg	% Wirksamkeit
	10	100
1,2-Dioxy-1,2-di-a-naphthyl-acenaphthen .....	1	20
Diphenylcarbinol .....	100	0
Diphenyl- $\alpha$ -naphthyl-carbinol .....	100	100
Diphenyl- $\beta$ -naphthyl-carbinol .....	100	0
Derivate des Diphenylmethans:		
4-Oxy-diphenylmethan .....	100	0
3,3'-Dioxy-diphenylmethan .....	100	40
4,4'-Dioxy-diphenylmethan .....	100	100
Derivate des 4,4'-Dioxy-diphenylmethans:		
	100	100
R = R1 = OH .....	100	100
R = R1 = C2H5 .....	100	100
R = H R' = C6H5 .....	100	100
10	20	
Derivate des:		
	100	100
R = CH3 R' = C2H5 .....	100	100
4,4'-Dioxy-benzophenon .....	100	80
4,4'-Dioxy-diphenyl .....	100	100
2,2'-Dioxy-diphenyl .....	100	0
3,3'-Dioxy-diphenyl .....	100	0
2-Oxy- $\alpha$ , $\beta$ -diphenyl-äthan .....	100	0
4-Oxy- $\alpha$ , $\beta$ -diphenyl-äthan .....	100	0
4,4'-Dioxy- $\alpha$ , $\beta$ -diphenyl-äthan .....	100	100
4,4'-Dioxy- $\alpha$ , $\gamma$ -diphenyl-propan (8) .....	100	100
4,4'-Dioxy- $\alpha$ , $\epsilon$ -diphenyl-pentan (8) .....	100	100
Phloretin .....	100	100

Bei der Betrachtung der einfacheren Verbindungen dieser Tabelle ist zu ersehen, daß die Stoffe gleicher Struktur am wirksamsten sind, die zwei phenolische Hydroxylgruppen in *p*-Stellung zu der Ringverknüpfungsstelle enthalten.

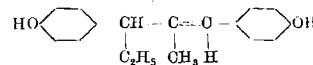
Für die weitere Entwicklung der synthetischen Östrogene war es wesentlich, daß *Dodds* u. *Lawson* (7) in gewissen Stilben- und Toluol-Derivaten wirksame Stoffe gefunden haben (Tab. 5).

Tabelle 5

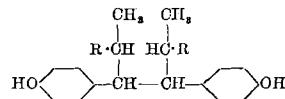
Substanz	Dosis in mg	% Wirksamkeit
Stilben	25	100
2-Oxy-stilben	100	0
4-Oxy-stilben	10	100
	5	40
4,4'-Dioxy-stilben oder „Stilbostrol“ genannt	10	100
	5	80
Triphenyläthylen	10	100
	5	50
Tolan	100	0
1,4-Dioxy-tolan	10	100
	5	80

Auch in der Reihe dieser Stoffe tritt der Einfluß von Zahl und Stellung der phenolischen Hydroxylgruppen hervor.

Mit 100 mg war auch ein einfaches Phenol-Derivat, das p-Propenyl-phenol (Anol) voll wirksam, während das entsprechende p-Allyl-phenol mit der gleichen Dosis unwirksam ist (7). Das Anol wurde von *Dodds* u. Mitarb. durch Entmethylierung von Anethol mit alkoholischem Kali dargestellt; dabei entsteht ein ganz besonders hochwirksames Nebenprodukt (9), dessen Konstitution zunächst unbekannt blieb. Die Engländer äußerten die Vermutung, daß es sich um ein Polymerisationsprodukt des Anols handeln könne. Mit dem Dianol der Konstitution



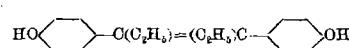
konnte die fragliche Substanz nicht identisch sein, denn dieses wurde, wenn auch in nicht kristallisierter Form, von *Dodds* u. Mitarb. (10) dargestellt und war nur mit 100  $\gamma$  zu 100% aktiv. Die erwähnte aktive Beimengung des Anols mußte aber eine höhere Aktivität zeigen. *Serini* u. *Steinrück* (11) haben sich daraufhin etwas näher mit diesem hochaktiven Produkt befaßt. Sie führten die Entmethylierung des Anethols zum Unterschied von den englischen Autoren mit *Grignardschem Reagens* nach *Späth* (12) durch. Neben Anol erhielten sie östrogen wirksame höhernmolekulare Nebenprodukte, denen sie die allgemeine Struktur



gaben. Diese Substanzen sollen also entstehen durch Zusammentritt von 2 Mol p-Propenyl-phenol unter gleichzeitiger Anlagerung von zwei Alkylgruppen, deren Art von der Natur der verwandten *Grignard*-Verbindung abhängt. Da die Aktivität dieser Stoffe nicht besonders hoch war, schien auch durch diese Untersuchungen die Frage noch nicht gelöst.

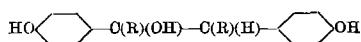
Durch diese Ergebnisse war aber die Richtung, in der sich die weiteren Versuche bewegen mußten, vorgezeichnet. Es erschien möglich, durch Veränderung des Stilb-östrolmoleküls zu noch wirksameren Stoffen zu kommen. Wir hatten bei der Prüfung von Stilbenen, die an den Stilbenkohlenstoffatomen substituiert waren und die wir schon früher im Rahmen der Konstitutionsaufklärung des Equols (13) dargestellt hatten, eine beträchtliche östrogenen Aktivität festgestellt. Ferner war auch die Konstitution des hochaktiven Stoffes aufzuklären, der bei der Entmethylierung des Anethols auftritt, und dessen Synthese durchzuführen.

Die erste Veröffentlichung über hochaktive Stilbenverbindungen war eine gemeinsame Arbeit von *E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson u. R. Robinson* (14), in der über die Synthese des sog. „Diäthylstilböstrols“ (hinfest als D. St. bezeichnet) der Formel



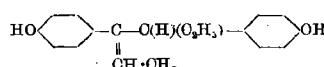
berichtet wurde. Bei dieser Verbindung handelt es sich, wie aus den später zu besprechenden physiologischen und klinischen Versuchen hervorgeht, um einen Stoff, der den natürlichen Östrogenen völlig gleichwertig ist. Die

englischen Forscher haben bald darauf die Änderung der Wirksamkeit untersucht, die durch Variierung der Substituenten an den Stilbenkohlenstoffatomen eintritt (15). Verkürzung oder Verlängerung der aliphatischen Reste bewirkt eine Schwächung der Wirksamkeit; das Maximum der Wirkung liegt bei der Diäthyl-Verbindung. Diese Folgerung dürfte grundsätzlich richtig sein, den angegebenen Zahlen kommt aber keine quantitative Bedeutung zu, weshalb hier auf eine Wiedergabe verzichtet wird. Zur Darstellung der substituierten Stilbostrol wird aus den Carbinolen der allgemeinen Formel:



Wasser abgespalten. Wenn bei dieser Reaktion, wie es die englischen Autoren annehmen, nur Stilbene entstehen, so müssen in dem Reaktionsprodukt bei Ausschließung sekundärer Umwandlungen gleiche Teile der cis- und trans-Stilbene enthalten sein. Es sind nun nicht alle untersuchten Produkte in einheitlicher kristallisierte Form erhalten worden, sondern manche wurden nur durch Destillation gereinigt und in amorphem Zustand gewonnen. In solchen Produkten mißt man also — alleinige Stilbenbildung bei der Dehydratisierung der Carbinole vorausgesetzt — die Aktivität eines Gemisches von cis- und trans-Stilben, während bei den in einheitlicher kristallisierte Form untersuchten Stoffen eine reine geometrische Form des Stilbens auf ihre Aktivität geprüft wird.

Es kommt aber noch eine weitere Komplikation hinzu. Wir (16) konnten bei der Wasserabspaltung aus dem Carbinol, das dem Diäthylstilbostrol zugrunde liegt, feststellen, daß dabei auch die beiden cis-trans-isomeren Hexen-Verbindungen der Formel:



entstehen. In den von den englischen Forschern untersuchten nicht kristallisierten Stoffen liegt also ein Gemisch von 4 verschiedenen Verbindungen vor, die sich, wie später ausgeführt wird, in ihrer Aktivität beträchtlich unterscheiden.

In dem Diäthylstilbostrol liegt sicher die Stilbenverbindung vor, denn bei der Ozonisierung erhält man p-Oxy- propiophenon. Unsicher ist aber, ob es sich um die cis- oder die trans-Verbindung handelt. Auf Grund von Stabilitätsbetrachtungen ist letzteres sehr wahrscheinlich (20, 21). Sichergestellt ist diese Frage aber noch nicht. Neuere Versuche haben nämlich ergeben (19), daß u. U. die cis-Verbindung die thermodynamisch stabilere sein kann.

Beim D. St. wurde die Entscheidung dieser Frage durch Dipolmessungen angestrebt, die aber noch zu keinem Ergebnis führten. Besonders deshalb nicht, da es uns nicht gelang, das geometrisch isomere D. St. rein zu erhalten. Die Angabe der englischen Forscher (20) über die Darstellung des cis-D. St. besteht nach unseren Versuchen nicht zu Recht. Soweit Messungen der biologischen Aktivität unreiner Fraktionen, in welchen das cis-Isomere angereichert ist, Anspruch auf Gültigkeit haben, scheint diesem eine wesentlich niedrigere Aktivität zuzukommen. Auch bei anderen biologischen Reaktionen hat man Unterschiede in der Wirksamkeit der geometrischen Isomeren festgestellt. So bewirkt cis-Zimtsäure im Gegensatz zur trans-Verbindung Zellstreckung (17). Besonders eindrucksvolle Beispiele für verschiedene biologische Wirkung geometrischer Isomerer finden sich bei den von Kuhn u. Moewus untersuchten Kopulationsstoffen der verschiedenen Arten von Chlamydomonas (18).

Daß die geometrische Isomerie auch bei der östrogenen Wirkung von großer Bedeutung ist, zeigt sich in aller Schärfe bei den von uns (15) untersuchten cis-trans-isomeren Hexen-Verbindungen:

Tabelle 6.

Substanz	Dosis in $\gamma$	% Wirksamkeit
$\text{HO} \left\langle \text{C}_6\text{H}_4 \right\rangle \text{C}(\text{H})(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}(\text{H})(\text{C}_2\text{H}_5) \left\langle \text{C}_6\text{H}_4 \right\rangle \text{OH}$	300	100
Schmp. 143,5	100	schw. Reizwirkung
	30	0
	10	100
Schmp. 158	5	Reizwirkung
	2,5	0

Die aktivere Hexen-Verbindung zeigt ungefähr ein Drittel der Wirksamkeit des D. St. Gegenwärtig läßt sich nicht angeben, wie die beiden geometrisch isomeren Formeln auf die beiden Verbindungen aufzuteilen sind. Außerdem enthalten diese beiden Verbindungen noch je ein asymmetrisches C-Atom (\*); es ist noch zu klären, ob den Antipoden eine verschiedene biologische Aktivität zukommt. Von Interesse ist die Tatsache, daß sich nach unseren Versuchen die beiden Hexen-Verbindungen mit einer Spur Jod z. B. in Chloroformlösung in das D. St. umwandeln lassen. Bei beiden Isomeren zeigt sich bei dieser Umwandlung kein ausgeprägter Unterschied in der Geschwindigkeit der Einstellung des Gleichgewichtes und in dessen Lage. Man kann deshalb nicht annehmen, daß die Hexen-Verbindungen an sich unwirksam sind und ihre nachgewiesene biologische Aktivität nur einer im Organismus erfolgenden Umwandlung in das D. St. verdanken.

Den eben genannten Hexen-Verbindungen stehen andere hochwirksame Verbindungen nahe, die Dodds u. Mitarb. (15) beschrieben haben:

Substanz	Dosis in mg	% Wirksamkeit
$\text{HO} \left\langle \text{C}_6\text{H}_4 \right\rangle \text{C}(\text{O}(\text{H})(\text{R}))-\text{O}(\text{H})(\text{R}) \left\langle \text{C}_6\text{H}_4 \right\rangle \text{OH}$	10	100
1. R = H	1	Spur
2. R = OH	0,0005	100
	0,0004	70
3. R = $\text{O}_2\text{H}_2$	0,01	100
	0,002	0

Nach unseren Versuchen liegt die Aktivität von 2 etwas niedriger, als die Engländer finden.

Von Verbindungen der obigen Konstitution gibt es 3 Isomere: trans, trans; cis, cis; trans, cis. Welchem Typ die beschriebenen Stoffe angehören, ist nicht bekannt. Wenn sie in ihrem räumlichen Bau übereinstimmen (wahrscheinlich trans, trans-Konfiguration), wäre das Maximum der Wirkung bei dem Hexadien-Derivat.

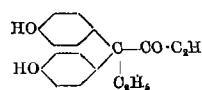
Die Doppelbindungen in dem aliphatischen Teil des Moleküls sind für die hohe östrogene Aktivität nicht maßgebend. Das ergibt sich aus der Untersuchung anderer Verbindungen, die teils von uns, teils auch von den Engländern dargestellt wurden (21, 22).

Tabelle 8.

Substanz	Dosis in $\gamma$	% Wirksamkeit
1. $\text{O}_2\text{H}_2$	2	100
$\text{O}_2\text{H}_2 \cdot \text{O} \left\langle \text{C}_6\text{H}_4 \right\rangle \text{C}=\text{C}(\text{O}_2\text{H}_2) \left\langle \text{C}_6\text{H}_4 \right\rangle \text{O} \cdot \text{OOCCH}_3$	1	100
	0,5	66
2. R = $\text{COCH}_3$ (23)	2	100
	1	100
	0,5	66
3. R = H	4	50
	2	0
4. R = $\text{OOCCH}_3$	25	100
	15	66
5. R = H	50	100
	25	66
6. Schmp. 186° Mesoform?	2	100
	0,5	66
7. Schmp. 130° Racemform?	100	100
	50	33
8. $\text{HO} \left\langle \text{C}_6\text{H}_4 \right\rangle \text{C}(\text{OH})(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}(\text{H})(\text{C}_2\text{H}_5) \left\langle \text{C}_6\text{H}_4 \right\rangle \text{OH}$	100	100
	10	80

Man findet also auch unter diesen Stoffen Verbindungen [2., 6.], die in ihrer Wirkung dem D. St. [1.] nicht nachstehen.

Die Konfiguration des Oxydes [3.] ist noch nicht bekannt. Bei dieser Verbindung fällt der Unterschied in der Wirkung der freien und der acetylierten Verbindung auf. Vielleicht hat das seinen Grund in der sich bei chemischen Versuchen offenbarenden verschiedenen Stabilität. Das freie Oxyd lagert sich unter verschiedenen Bedingungen leicht in das unwirksame Pinakolin

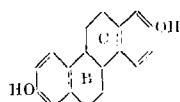


um (21). Bei den beiden Hexan-Derivaten [6., 7.] zeigt sich deutlich der bedeutende Einfluß sterischer Verhältnisse. Die Zuweisung dieser Verbindungen auf Racem- und Mesokonfiguration wurde von uns vorläufig auf Grund der Hydrierungsresultate am D. St. einerseits und der beiden geometrisch isomeren Dimethylstilbene andererseits vorgenommen (21). Diese Ergebnisse sind noch sicherzustellen durch Spaltungsversuche an den beiden Hexan-Verbindungen.

Auch der sterische Bau des Carbinols [5.] (es sind 2 Racemformen möglich) und des von den englischen Forschern untersuchten Pinakons [8.] (Racem- oder Mesoform) ist noch nicht bekannt.

Die Mesoform des Hexan-Derivates ist, wie *Campbell, Dodds u. Lawson* (22) gefunden haben, identisch mit dem bei der Entmethylierung des Anethols entstehenden hochaktiven Stoff.

Im Zusammenhang mit den zum Schluß angeführten Stoffen ist der Befund (20) von Interesse, daß das Dioxyhexahydrochrysene der untenstehenden Formel erst mit 1 mg volle Aktivität besitzt.



In dieser Verbindung sind die beiden Tetralinkerie, so wie man es heute bei den Steroiden für die Ringe B und C annimmt, in trans-Stellung verknüpft. Sie steht also rein räumlich betrachtet dem Östron viel näher als die anderen höher wirksamen Stoffe, von denen früher die Rede war. Von den englischen Forschern wird nämlich sehr oft auf die räumliche Ähnlichkeit des trans-Diäthylstilbostrols mit dem Östradiol hingewiesen, ohne daß sie ausdrücklich angeben, so die gleichartige Wirkung erklären zu wollen. Dies dürfte auch nach dem zuletzt angeführten Beispiel nicht in befriedigender Weise möglich sein.

## II. Tierphysiologische Untersuchungen mit den wirksamsten synthetischen Präparaten.

Die Besprechung der tierphysiologischen Untersuchungen wird sich auf das am besten erforschte D. St. beschränken.

In der Wirkung auf die Genitalsphäre (Einfluß auf Vagina, Uterus, Mammae, Paarungsreaktion usw.) hat sich kein Unterschied gegen die natürlichen Östrogene ergeben. Aber auch bei den bisher untersuchten Fernwirkungen zeigten sich keine grundsätzlichen Unterschiede. Die vaginalen Veränderungen (Keratisierungen) wurden vor allem im Hinblick auf die relative Wirkungsstärke der synthetischen Präparate im Vergleich zu den natürlichen Östrogenen vielfach untersucht (20, 21, 24, 25, 26). Die von verschiedenen Autoren erhaltenen Werte sind nicht streng vergleichbar. Denn diese sind einerseits abhängig von der Tierart, von der Art und Ausführung des Testes, von dem verwandten Lösungsmittel und der Applikationsart. Beim *Allen-Doisy-Test*, an der Ratte ausgeführt (einmalige subcutane Injektion einer öligen Lösung), erweist sich das D. St. als 3—5 mal so wirksam wie das Östron; vom Östradiol weicht es in der Wirkungsstärke nicht viel ab. Die Dauer der östrogenen Wirkung ist bei nicht zu hohen Dosen nicht länger als beim Östron und geht über die physiologische Dauer nicht hinaus. Bekanntlich ist eine erwünschte verlängerte Wirkung mit Östradiolbenzoat zu erzielen. Eine protrahierte Wirkung erreicht man auch beim D. St. durch Verwendung bestimmter Ester. *Dodds u. Mitarb.* (20) haben eine Reihe von Estern auf ihre Wirkung hin untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 9 enthalten.

Tabelle 9.

Substanz	Dosis in γ	Durchschnittl. Dauer des Ostrus in Tagen
Diäthylstilbostrol	10	5
Diäthylstilbostrol-diacetat	10	21
Diäthylstilbostrol-dipropionat	10	52
Diäthylstilbostrol-di-n-butyrat	10	10
Diäthylstilbostrol-di-j-butyrat	10	4
Diäthylstilbostrol-di-bezoat	10	0

Die am längsten wirkende Verbindung ist also bisher das Dipropionat, zum Unterschied vom Östradiol ist das Di benzoat des D. St. schlecht wirksam. Bei kleinen Dosen und subcutaner Verabreichung ist die Wirkungsdauer des Dipropionats die 2—3fache des unveresterten D. St. Hinsichtlich

der Dauerwirkung kommt zuerst das Dipropionat, dann das Diacetat des D. St., dann folgt das Östradiolbenzoat (24).

Sehr wichtig ist die wesentlich stärkere Wirkung des D. St. und seiner Ester bei oraler Verabreichung. Sie sind dem Östron um das 20fache, dem Östradiol um das 5—6fache überlegen. Nur ist auch bei den beiden Estern bei Verabreichung in den Magen die Wirkungsdauer bei kleinen Dosen nicht wesentlich länger als die des D. St., Östradiolbenzoats oder Östrons.

D. St. wirkt auf die infantile Vagina in gleicher Weise wie Östron (26).

Bei der Prüfung des Einflusses von D. St. auf den Uterus ergab sich ebenfalls eine qualitativ genaue Übereinstimmung. Es bewirkt bei der kastrierten oder infantilen Maus, der Ratte, dem Kaninchen und dem Affen (24, 25, 27, 28, 29) Wachstum des Endometriums und Ausbildung der Proliferationsphase, die dann durch Progesteron in die Sekretionsphase übergeht. In quantitativer Hinsicht scheinen dabei das D. St. und seine Ester gleich wirksam zu sein; dem Östron sind sie um das 5fache überlegen.

Beim infantilen männlichen oder weiblichen Meerschweinchen bewirkt sowohl Injektion (24, 27) als auch Auftröpfen einer verdünnten Lösung auf die Zitzen beim *Nipple-Test* (30) deren Vergrößerung. Der Effekt ist qualitativ völlig gleich dem mit Östron zu erzielenden, was sich auch beim Meerschweinchen im Auftreten der typischen Schwangerschaftspigmentierung (Dunkelfärbung der Brustwarzen und der Warzenhöfe) zeigt (30). Auch bei anderen Tieren wurde die entsprechende Wirkung des D. St. auf die Brustdrüsen beobachtet (25, 27, 31).

Beim Affen verursacht D. St. die Ausbildung des Sexualpelzes (29) und bewirkt beim Kapaun gleichwie Östron Feminisierung des Federkleides (27).

Ebensowenig wie Östron hat es einen Einfluß auf den atrophenischen Kapaunenkamm.

An Hühnereiern konnte D. St. während der Brutperiode eine ungefähr gleiche Geschlechtsbeeinflussung wie Östradiolbenzoat hervorrufen. Es wurden bei vergleichenden Versuchen 82 bzw. 84% Hennen und keine Hähne erbrütet (32).

Von Interesse sind die Rückwirkungen des D. St. auf die Hypophyse. Es bewirkt wie Östron eine Rückbildung der Kastrationshypophyse (25, 33). Man (25, 34) hat gefunden, daß es die gonadotrope Aktivität des Hypophysen-Vorderlappens herabsetzt. Nach *Guldberg* sinkt der Gehalt des Kastratenharnes an gonadotropem Hormon nach Injektion von D. St. ab. *Folley u. Watson* (39) haben festgestellt, daß das D. St. in gleicher Weise wie Östron die Wirkung des Prolacitins (Lactationshormon des Hypophysen-Vorderlappens) auf die Kropfdrüse der Taube hemmt. Unter dem Einfluß von D. St. erfolgt auch ein vorübergehender Anstieg des Phosphatasegehaltes der Kuhmilch unter gleichzeitiger Zunahme des Gehaltes an fettigen und nichtfettigen Stoffen. Auch in diesen Erscheinungen verhält sich das D. St. dem Östron sehr ähnlich. Eine Beeinflussung der Hypophyse ergibt sich auch durch die Auslösung des Verschiebungseffektes der nächsten Menstruation und durch die Beeinflussung der Lactation, die man ähnlich wie beim Östron auch beim D. St. in klinischen Versuchen beobachtet hat. Ferner geben *Dodds u. Mitarb.* (27) an, bei der weiblichen Ratte durch hohe Dosen von D. St. Milchbildung hervorgerufen zu haben.

Nach den Ergebnissen *Mühlbocks* (35) wirken die natürlichen Östrogene und Progesteron gegen das androgene Hormon antagonistisch. Spritzt man einem Kapaun gleichzeitig Testosteron und die genannten Hormone ein, so tritt kein Kammwachstum ein. Das gleiche wird beobachtet, wenn man an Stelle der natürlichen weiblichen Hormone D. St. verwendet. Ein Unterschied zeigt sich, wenn man die Präparate nicht spritzt, sondern auf den Kamm schmiert. Bei dieser Ausführungsform der Versuche tritt mit D. St. keine antagonistische Reaktion ein. Die Differenz dürfte wohl auf eine verschiedene Resorbierbarkeit zurückzuführen sein. Sie erlaubt vielleicht, die Art einer unbekannten östrogenen Substanz festzustellen.

Früher schon wurde gefunden, daß bei verlängerter Zufuhr höherer Dosen der natürlichen Östrogene bei Ratten und

Kücken Zwergeunuchen entstehen und daß außerdem hochgradige Lipämie, Verfettung der inneren Organe und hochgradige Calcämie zu beobachten ist. Die gleichen Erscheinungen werden auch vom D. St. hervorgerufen (36).

Bei den zuletzt genannten Erscheinungen handelt es sich wegen der recht hohen Dosen, die zu ihrer Hervorrufung nötig sind, schon um toxische Wirkungen, deren Untersuchung im Hinblick auf die klinische Verwendbarkeit des D. St. große Bedeutung zukommt. *Kreitmair u. Sieckmann* (24) haben die Wirkung von weit über dem Normalen liegenden Dosen von D. St. an Mäusen geprüft. Von einer Dosis von 0,5—1 mg/g Tier gehen sie im Laufe eines Zeitraumes von 10—16 Tagen unter uncharakteristischen Symptomen zugrunde. Bei der Sektion sind bei den männlichen Tieren deutlich antimaskuline Wirkungen festzustellen. Man sieht eine starke Verkleinerung der Samenblasen, ähnlich wie nach einer Kastration, sowie eine Schrumpfung des Hodens und Nebenhodens. Bei den weiblichen Tieren sind bestimmte krankhafte Veränderungen des Uterus festzustellen. Gewebsveränderungen, die auf eine krebsige Entartung schließen ließen, wurden von der Mehrzahl der Autoren nicht beobachtet (24, 37, 45, 47<sup>1</sup>). Bei Verabreichung mit der Magensonde an Mäuse tritt nach 2,5—5 mg/g Tier Lähmung und Tod ein. Die Genitalorgane der männlichen und weiblichen Tiere, die nach den hohen oralen Dosen eingingen, zeigen die gleichen Veränderungen, wie sie bei subcutaner Injektion des D. St. oben geschildert wurden. Lokale Reizerscheinungen im Magen und Darm wurden nicht beobachtet. Toxische Schädigungen der Leber und Nebenniere bei hohen Dosen und langer Applikationsdauer an Ratten hat *Löser* (37) beschrieben. Die Toxizität des D. St. wurde auch an höheren Tieren geprüft, mit dem Ergebnis, daß dieser Stoff als praktisch ungiftig zu bezeichnen ist (24, 25). Ein Befund von *Parkes, Dodds u. Noble* erscheint noch wichtig. Sie fanden, daß D. St. gleichwie Östron bei bestimmten Tieren zu einer Verhinderung der Implantation des Eies und zu einer frühzeitigen Unterbrechung der Schwangerschaft Anlaß geben kann (38). Die Schilddrüse infantiler Ratten, die mit hohen Dosen D. St. behandelt wurden, weist ebenfalls gewisse krankhafte Veränderungen auf. Zum Unterschied von den körpereigenen Östrogenen soll das D. St. vom Uterus aus nicht auf die Schilddrüse einwirken (37). Beim Hund bewirken nach *Arnold* große Mengen von natürlichen Östrogenen (Östradiolbenzoat) eine vollkommene Aufhebung der Blutneubildung. Mit denselben Dosen von D. St. kann die gleiche Erscheinung hervorgerufen werden (40).

Von großem Interesse ist auch der Einfluß des D. St. auf die periphere Blutversorgung. Durch Ergotamin-Injektionen am Rattenschwanz auftretende Durchblutungsstörungen, die bis zu Nekrosen führen können, lassen sich nach neueren Versuchen durch Vorbehandlung mit Östradiolbenzoat, bei Männchen durch eine solche mit Testosteronpropionat verhindern und die sonst auftretenden Nekrosen zur Rückbildung bringen. Bei nichtkastrierten Tieren ist also die Schutzwirkung weitgehend geschlechtsspezifisch bestimmt; bei kastrierten war das nicht der Fall. Auch das D. St. und seine Ester schützen nach den Arbeiten von *Cobet u. Mitarb.* (41) ohne geschlechtsspezifische Ausrichtung männliche und weibliche, unkastrierte und kastrierte Ratten gegen die nach Ergotamingabe zu erwartenden Schwanznekrosen. Dem Organismus zugeführtes D. St. wird im Harn teilweise wieder ausgeschieden. Die Ausscheidung beginnt bei Mensch und Tier nach wenigen Stunden (60). Im Gegensatz zu Östron wird nur ein kleiner Teil im Organismus inaktiviert. In dieser Beziehung erinnert es an die Hormonester, mit denen es auch noch gemeinsam hat, daß sich an der Injektionsstelle ein Depot bildet, von dem aus es langsam absorbiert wird. Von den Hormonestern unterscheidet sich das D. St. durch die Tatsache, daß große Mengen unveränderter Substanz in den Exkreten (Urin) ausgeschieden werden (61). Die Tatsache, daß der Organismus nicht imstande ist, größere Mengen von D. St. zu inaktivieren, ist vielleicht zur Erklärung seiner bei Anwendung größerer Mengen beobachteten toxischen Wirkungen heranzuziehen.

Das D. St. wirkt also nach den bisherigen Ergebnissen qualitativ gleich den natürlichen Östro-

<sup>1</sup>) Vgl. dagegen *C. F. Geschickter*, der über Mammacarcinome bei normalen Ratten sowohl mit den nat. Östrogenen als auch mit D. St. berichtet. *The Relationship of Estrogens to Mammary Cancer*: Vortrag auf dem 3. Int. Krebskongreß, Atlantik City N. Y., 11. September 1939.

genen, übertrifft diese aber vielfach in quantitativer Beziehung. Toxische Wirkungen wurden bisher nur bei hohen Dosen und langer Applikationszeit beobachtet.

### III. Medizinische Verwendung.

Im folgenden soll noch kurz von der bisherigen klinischen Verwendung des D. St. die Rede sein. Meist wird heute mit dem Dipropionat gearbeitet, aber auch vielfach mit dem freien D. St. oder dessen Diacetat.

Das Anwendungsgebiet liegt in der Gynäkologie und allen anderen bisher der Follikelhormontherapie vorbehaltenen Indikationen der inneren Medizin und Dermatologie. Auch bei der Frau über das D. St. und seine Ester in der Genitalsphäre die gleichen Wirkungen aus wie die natürlichen Östrogene. Es vermag die Uterusschleimhaut aufzubauen und das Wachstum des atrophischen Uterus anzuregen. Dies gelang in zahlreichen Fällen bei Frauen mit fehlenden oder funktionslosen Ovarien (42, 43). Eine gleiche proliferative Wirkung übt das D. St. auch auf das Myometrium und die Scheidenschleimhaut (43) aus. Es stellt wieder das normale Aussehen der Vulva und Vagina her, wenn diese durch das Fehlen der körpereigenen Östrogene im Klimakterium atrophisch geworden sind.

Dementsprechend werden die Präparate bei allen auf Unterfunktion der Ovarien bedingten Krankheitserscheinungen mit Erfolg verwendet. Indikationsgebiete sind also: Amenorrhoe (29, 43, 44, 45, 47, 48, 49), Hypomenorrhoe (46), Dysmenorrhoe (44). Erfolge hat man auch erzielt bei Endometritis (50), Pruritus vulvae (43, 45, 51), Kraurosis vulvae (47) und Colpitis senilis mit Fluor (47). Ferner wurde berichtet über günstige Behandlungserfolge bei ovarieller Insuffizienz nach der Schwangerschaft (46) und bei Dysparenie (50), bei primärer Wehenschwäche äußerten die synthetischen Präparate keinen Einfluß auf die Wehentätigkeit (52). Bei allen klimakterischen Beschwerden, auch bei den schwersten Erscheinungen, z. B. den klimakterischen Arthritiden, hat das D. St. günstige Behandlungserfolge zu verzeichnen.

Fälle von Acne vulgaris und Erythrocytosis wurden mit eindeutigem Erfolg behandelt (44).

Seine Rückwirkungen auf die Hypophyse werden klinisch benutzt bei der Beseitigung schmerzhafter Stauungen und Schwellungen der Brustdrüsen (53), beim Abstillen (43, 47, 48, 53, 54) und bei der Verschiebung der nächsten Menstruation (43). Drohende Mastitis kann, wenn nicht immer verhindert, so doch zumindest wesentlich erleichtert werden (47, 53).

Im Zusammenhang mit früher erwähnten experimentellen Untersuchungen (41) sind von *Cobet u. Mitarb.* (55) auch klinische Versuche über die Einwirkung von D. St. auf solche Krankheitsfälle angestellt worden, die durch Störung der örtlichen Durchblutung verursacht sind. So wurden Erfolge erzielt bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, bei Störungen der Coronardurchblutung, bei Blutumlaufstörungen in den Involutionsjahren und besonders bei chronischen Arthritiden.

Von großem Interesse ist ein Befund von *Schittenhelm*, der beobachtete, daß D. St. bei Hyperthyreosen den Grundumsatz herabsetzt und den Jodspiegel im Blut senkt. Dasselbe trat ein bei Hypogenitalismus (56).

Es wird heute von allen Klinikern bestätigt, daß das D. St. alle wesentlichen Wirkungen der natürlichen Östrogene hervorrufen kann. Eine wichtige Frage, die noch zur Diskussion steht, ist die nach eventuell auftretenden Schädigungen. Endgültig kann dazu noch nicht Stellung genommen werden, da die Meinung der Kliniker noch keine einheitliche ist. Im Rahmen dieses Berichtes soll also nur auf die diese Frage betreffende medizinische Literatur verwiesen werden (37, 43, 47, 48, 49, 51, 54, 57; vgl. auch Zbl. Gynäkol. 1939, S. 2453—2454, 2496—2499).

Der viel niedrigere Preis eröffnet dem D. St. auch in der Veterinärmedizin ein weites Anwendungsgebiet. Es sind in der letzten Zeit die ersten Arbeiten erschienen, die über günstige Behandlungserfolge berichten (58).

Durch die tierphysiologischen und klinischen Untersuchungen ist es also absolut sichergestellt, daß es bei den

östrogenen Stoffen mehrere Strukturen gibt, die den gleichen Mechanismus auslösen können. Wie weit die gewonnenen Ergebnisse sich fruchtbringend auf die Herstellung billigerer Ersatzpräparate anderer Hormone auswirken werden, müssen weitere Versuche zeigen.

In bezug auf die theoretischen Fragen, die mit den synthetischen Östrogenen aufgeworfen wurden, wissen wir heute noch viel zu wenig, als daß hier darauf eingegangen werden müßte. Wir befinden uns hier in einer ähnlichen Lage wie bei anderen unspezifischen physiologischen Reaktionen. Es sei hier nur an die pflanzliche Zellstreckung, an die Unspezifität der Vitamin-E- und gewisser Organisatorwirkungen (61) erinnert.

In allen diesen Fällen kann man die gleichartige Wirkung chemisch verschiedener Stoffe bis jetzt nicht befriedigend erklären. In diese Frage weiter einzudringen, muß einer engen Zusammenarbeit des Biologen und Chemikers vorbehalten bleiben.

Eingeg. 29. Januar 1940. [A. 12].

#### Schrifttum.

(1) Zusammenfassende Darstellung: *G. F. Marrian*, Ergeb. d. Vitamin- u. Hormonforschung, Bd. I [1938]. — (2) *E. Dane*, diese Ztschr. 52, 655 [1939]. — (3) *J. W. Cook*, *E. C. Dodds*, *L. H. Hewett*, *W. Lawson*, Proc. Roy. Soc., London, Ser. B 114, 272 [1934]. — (4) *J. W. Cook*, *E. C. Dodds*, *W. Lawson*, ebenda 121, 133 [1936]. — (5) *J. W. Cook*, *E. C. Dodds*, *A. W. Greenwood*, ebenda 114, 286 [1934]. — (6) *H. Burrows*, *J. Pathobacteriology* 42, 161 [1935]; Wirkungen auf die Kastratenhypophyse, *J. M. Wolfe*, Amer. J. Physiol. 115, 3 [1936]. — (7) *E. C. Dodds*, *W. Lawson*, Proc. Roy. Soc., London, Ser. B 125, 222 [1938]. — (8) *R. M. Kunz*, *Helv. chim. Acta* 22, 939 [1939]. — (9) *E. C. Dodds*, *W. Lawson*, Nature, London 139, 627, 1068 [1937]. — (10) *R. Campbell*, *E. C. Dodds*, *W. Lawson*, ebenda 141, 78 [1938]. — (11) *A. Serini*, *K. Steinrück*, *Naturwiss.* 25, 682 [1937]. — (12) *E. Späth*, *Mh. Chem.* 35, 319 [1914]. — (13) *F. v. Wessely*, *H. Hirschel*, *G. Schlegl-Petival*, *F. Prillinger*, ebenda 71, 215 [1938]. — (14) *E. C. Dodds*, *L. Golberg*, *W. Lawson*, *Sir R. Robinson*, Nature, London 141, 247 [1938]. — (15) *E. C. Dodds*, *L. Golberg*, *W. Lawson*, *Sir R. Robinson*, ebenda 142, 34 [1938]. — (16) *F. v. Wessely*, *A. Kleedorfer*, *Naturwiss.* 27, 567 [1939]. — (17) *J. B. Koepfli*, *K. V. Thimann*, *F. W. Went*, *J. biol. Chemistry* 122, 763 [1938]. — (18) *R. Kuhn*, diese Ztschr. 53, 1 [1940]. — (19) *L. Ebert*, *R. Biell*, *Z. physik. Chem. Abt. A* 152, 451 [1931]. — (20) *E. C. Dodds*, *L. Golberg*, *W. Lawson*, *Sir R. Robinson*, Proc. Roy. Soc., London, Abt. B 127, 140 [1939]. — (21) *E. Kerschbaum*, *A. Kleedorfer*, *F. Prillinger*, *F. v. Wessely*, *E. Zajic*, *Naturwiss.* 27, 131 [1939]. — (22) *R. Campbell*, *E. C. Dodds*, *W. Lawson*, Nature, London 142, 1121 [1938]. — (23) Auch in klinischen Versuchen hat sich dieses Präparat gut bewährt. — (24) *Kreimair*, *Steckmann*, *Klin. Wschr.* 18, 156 [1939]. — (25) *Grab*, *Münch. med. Wschr.* 1939, 496. — (26) *J. Freud*, *Acta brevia neerland.* 9, 11 [1939]. — (27) *E. C. Dodds*, *W. Lawson*, *R. L. Noble*, *Lancet* 234, 1889 [1938]. — (28) *A. Palmer*, *S. Zuckermann*, ebenda 236, 933 [1939]. — (29) *P. M. F. Bishop*, *M. Boycott*, *S. Zuckermann*, ebenda 236, 5 [1939]. — (30) *F. Fierz*, *Helv. chim. Acta* 22, 1001 [1939]. — (31) *E. Jacobsen*, *S. Spaarup Christensen*, *Acta pathol. microbiol. scand.* 16, 359 [1939]. — (32) *J. H. Gaarenstroom*, *Acta brevia neerland.* 9, 13 [1939]. — (33) *E. Jacobsen*, *Endokrinologie* 21, 20 [1938]. — (34) *R. L. Noble*, *Lancet* 235, 192 [1938]. — (35) *O. Mühlböck*, *Acta brevia neerland.* 9, 7 [1939]; *Nature*, London 143, 160 [1938]. — (36) *B. Zondek*, *L. Marz*, ebenda 143, 378 [1939]. — (37) *A. Löser*, *Klin. Wschr.* 18, 346 [1939]; *P. Gumbrecht*, *A. Löser*, *Klin. Wschr.* 18, 1195 [1939]. — (38) *A. S. Parkes*, *E. C. Dodds*, *R. L. Noble*, *Brit. med. J.* 2, 557 [1938]; vgl. auch *Hachmeister*, *Zbl. Gynäkol.* 1939, 2857. — (39) *Folley*, *Watson*, *Lancet* 235, 423 [1938]. — (40) *O. Arnold*, *Klin. Wschr.* 18, 891 [1939]; *R. Tislowitz*, *Acta brevia neerland.* 9, 15 [1939]; u. a. — (41) *R. Cobet*, *M. Ratschow*, *M. L. Streckner*, *Klin. Wschr.* 18, 278 [1939]. — (42) *Engelhardt*, *Wien. klin. Wschr.* 1938, 1356; *Gulberg*, *Zbl. Gynäkol.* 1938, 2584. — (43) *Buschbeck*, *Hauskecht*, *Klin. Wschr.* 18, 160 [1939]. — (44) *Wolfram*, *W. Kühnau*, *Arch. Dermatologie Syphilis* 179, 322 [1939]. — (45) *Ehrhardt*, *Schäfer*, *Münch. med. Wschr.* 1939, 261. — (46) *Tischner*, *Klin. Wschr.* 18, 808 [1939]. — (47) *Evelbauer*, *Münch. med. Wschr.* 1939, 1128. — (48) *Lümburg*, *Zbl. Gynäkologie* 1939, 1910. — (49) *Büttner*, ebenda 1939, 1918. — (50) *Briühl*, *Münch. med. Wschr.* 1939, 582. — (51) *J. Varango*, *Lancet* 238, 296 [1938]; *Presse med.* 1939, 725; *P. M. F. Bishop*, *Lancet* 238, 354 [1939]; *W. R. Winterton*, ebenda 236, 416 [1939]; *Ephraim Shorr*, *Frank H. Robinson*, *George N. Papanicolaou*, *J. Amer. med. Assoc.* 113, 2312 [1939]; *C. L. Buxton*, *Earl T. Engle*, ebenda 113, 2318 [1939]; *Cyril M. Bryde*, *H. Freedman*, *Ellen Loeffel*, ebenda 113, 2320 [1939]. — (52) *Tietze*, *Z. Geburtsh. u. Frauenheilkunde* 1939, 486. — (53) *Lindemann*, *Zbl. Gynäkol.* 1939, 719. — (54) *T. Antoine*, ebenda 1939, 1899. — (55) *R. Cobet*, *M. Ratschow*, *Klin. Wschr.* 18, 347 [1939]. — (56) *Schittenhelm*, *Med. Klinik* 1939, 1357. — (57) *Preiseker*, *Zbl. Gynäkol.* 1939, 1904. — (58) *Maser*, *Tierärztli. Rdsch.* 1939, Heft 42; *Urey*, ebenda 1940, 16. — (59) *P. Caffier*, *E. Sirry Oestrayalp*, *Zbl. Gynäkol.* 1939, 1218. — (60) *B. Zondek*, *F. Sulman*, *Nature*, London 144, 596 [1939]; vgl. auch *S. W. Stroud*, ebenda 144, 243 [1939]. — (61) *A. Kühn*, *diese Ztschr.* 52, 309 [1939].

## Zur Entstehung des Erdöls (Auszug\*)

Von Doz. Dr. ALFRED TREIBS, Inst. f. organ. Chemie der T. H. München

Die vorliegende kritische Stellungnahme zu den Theorien über Erdölentstehung ist im Anschluß an die Auffindung von Porphyrinen der Chlorophyll- und Häminreihe in zahlreichen Erdölen, Ölschiefern und Kohlen entstanden<sup>1)</sup>. Sie bringt den Versuch einer Zusammenstellung der Grundlagen einer künftigen Erdöltheorie.

Bisher sind die meisten Erklärungsversuche von einseitig chemischen oder geologischen Gesichtspunkten aus angestellt worden, ohne gegenseitige Berücksichtigung fundamentaler Erkenntnisse der Nachbardisziplin. Zu berücksichtigen ist eine Reihe von Wissenschaften: Geologie, Mineralogie, Petrographie, Chemie, Physik, Biologie, die über sehr verschiedene Methoden und Beweisverfahren verfügen. Ein hypothetischer chemischer Reaktionsmechanismus muß zum mindesten auf geologisch sicherer Voraussetzung fußen und umgekehrt. Am Beispiel der Carbidtheorie sei das erläutert.

Die einzige Grundlage dazu war die Tatsache, daß man durch Säurebehandlung von Eisen carbiden Kohlenwasserstoffe erhielt. Das Vorkommen von Eisen carbiden in größerer Menge im Erdkern war eine spekulative Annahme und ist es auch heute noch. Der Versuch, sich eine Vorstellung zu schaffen, wie Wasser an den heißen Erdkern herankommen soll, wie die Reaktionsprodukte, die unter diesen Bedingungen auch chemisch wieder völlig spekulativ sind, heraustreten und sich sammeln sollen, bietet chemisch, physikalisch und geologisch unlösbare Schwierigkeiten. Diese Theorie, die vielleicht früher einmal Anregungen gab, aber längst der Geschichte angehört, wird heute noch über Gebühr oft zitiert.

Welche phantastischen Entgleisungen die Fachliteratur belasten, sei durch einige Zitate belegt<sup>2)</sup>.

\* Die ausführliche Arbeit erscheint als „Beitrag zu der Zeitschrift des Vereins Deutscher Chemiker Nr. 37“ und hat einen Umfang von 10 Seiten. Bei Vorausbestellung bis zum 8. Juni 1940 Sonderpreis von RM. 1,80 statt RM. 2,40. Zu beziehen durch den Verlag Chemie, Berlin W 35, Woyschstraße 37. — Bestellschein im Anzeigen teil.

<sup>1)</sup> S. A. Treibs, diese Ztschr. 49, 682 [1936].  
<sup>2)</sup> J. Jeffery, Kosmische Entstehung von Erdöl, Chem. Ztbl. 1933, I, 3026. — Krusch, Die Entstehung des Erdöls, verwandter Kohlenwasserstoffe und gewisser Kohlevorkommen, Chem. Ztbl. 1931, II, 1086; 1930, I, 3743. „Die vom Vf. untersuchte Kohle der Witwatersrandkonglomerate ist weder pflanzlichen noch tierischen Ursprungs, sondern als Reduktionsprodukt von Kohlenwasserstoffen mit FeS und Au aufzufassen.“ — v. Tuy, Parker, Außerirdische Kohlenwasserstoffe, Chem. Ztbl. 1935, II, 3405. „Ferner nehmen diese Autoren an, daß die unregelmäßige Verschiebung der roten Flecken des Jupiters durch die Wanderung von Insekt aus festen Kohlenwasserstoffen in einem Meer von flüssigen Kohlenwasserstoffen, welches so groß wie die Jupiteroberfläche ist, zurückzuführen ist. Vf. ziehen den Analogieschluß ... usw.“ Die Beispiele ließen sich leicht vermehren.

Oft hat man in chemischen Modellreaktionen aus einem denkbaren Ausgangsmaterial „Oel“ gewonnen und behauptet, damit das Fundament einer Erdöltheorie gelegt zu haben. In Wirklichkeit sind chemische Modellversuche nur für spezielle Fragestellungen möglich und ihre Deutung ist schwierig, es sind ihr enge Grenzen gezogen, sobald man die geologischen Grundtatsachen berücksichtigt. Andererseits sind die aus geologischen Tatsachen gefolgerten Umwandlungen von organischen Stoffen und Ölen oft in unzulässiger Weise ohne Berücksichtigung des chemischen Erfahrungsschatzes angenommen worden.

Erdöl ist an marine Sedimente gebunden und steht mit Kohlen und Ölschiefern nicht in Zusammenhang. Rezente Ablagerungen, die mit guten Gründen als Ausgangsmaterial künftiger Lager gelten, beobachtet man u. a. im Schwarzen Meer; sie bestehen aus Sapropel, das vorwiegend von pflanzlichem und tierischem Plankton herführt, das im O<sub>2</sub>-freien, H<sub>2</sub>S-vergifteten Wasser abgelagert wird. Der Gehalt an organischem Material kann sehr hoch sein, in Sedimenten des Schwarzen Meeres bis zu 35 %. Strittig ist die untere Grenze an organischer Substanz, die zur Ausbildung von Öllagerstätten führen kann. „Eine Theorie der Erdölbildung hat den Übergang dieser pflanzlichen und tierischen Substanz in Öl zu erklären sowie dessen weitere Umwandlung verständlich zu machen.“

Die organischen Hauptbaustoffe der Organismen sind Kohlenhydrate, Eiweiße, Fette; pflanzliche bestehen überwiegend aus Kohlenhydraten, tierische aus Eiweißstoffen; die Fette treten, von Ausnahmen abgesehen, sehr zurück. Die chemischen Möglichkeiten der Mineralisierung organischer Substanz lassen sich sehr wohl abschätzen.

Die Zusammensetzung der meisten Erdöle bewegt sich in den Grenzen:

$$C=82-87\%, H=11-14\%, O+N+S=1-5\%$$

nähert sich also dem Wert für (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>:

$$C=85,7\%, H=14,3\%$$

Den Ausdruck (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> kann man als ungefähren statistischen Formelausdruck für Erdöl in der folgenden Betrachtung benutzen.