

2) Das Öl wurde in verd. Ammoniak gelöst und die Lösung mit einigen Tropfen Eisenchlorid versetzt; dann wurde Luft eingeleitet, bis die Lösung keine Mercaptosäure-Reaktion mehr gab (Rotfärbung mit Eisenchlorid und Ammoniak). Beim Zusatz von Schwefelsäure wurde die α -Dithio-diisobuttersäure ausgefällt, die C-Säure mit Äther extrahiert und aus Wasser umkrystallisiert.

Die Ausbeuten an C-Säure sind bei beiden Synthesen gering: Aus 50 g α -Brom-ester wurden nur 1.5–2 g C-Säure erhalten.

0.1127 g Sbst.: 11.30 ccm 0.0967-n. NaOH. — 0.1281 g Sbst.: 0.1442 g BaSO₄.

C₈H₁₄O₄S (206.2). Ber. Äquiv.-Gew. 103.1, S 15.55.

Gef. „ „ 103.1, „ 15.46.

K₁ (25°) = 1.4 × 10⁻⁴, K₁ (18°) = 1.4 × 10⁻⁴, K₂ (18°) = 7.9 × 10⁻⁶.

Die C-Säure gibt bei der Oxydation mit Wasserstoffsperoxyd in Aceton die entsprechende Thionylsäure, die durch Waschen mit Äther gereinigt wurde. Schmp. 128° (unter lebhafter Gasentwicklung); in Wasser sehr leicht löslich.

0.1006 g Sbst.: 8.63 ccm 0.1050-n. NaOH.

C₈H₁₄O₅S (222.2). Ber. Äquiv.-Gew. 111.1. Gef. Äquiv.-Gew. 111.1.

K₁ (18°) = 1.6 × 10⁻³, K₂ (18°) = 1.0 × 10⁻⁴.

Sowohl die C-Säure selbst, als auch die Thionylsäure, gab bei Oxydation mit Brom in Wasser die Sulfonsäure vom Schmp. 141° (Ber. Äquiv.-Gew. 119.1; gef. 119.2).

Eine mit Salzsäure versetzte Lösung der Thionylsäure gab beim Erwärmen auf dem Wasserbade einen in Wasser schwerlöslichen Körper. Dies zeigt, daß die Thionylsäure gegen heiße Salzsäure unbeständig ist. Wir haben aber die eintretende Veränderung nicht näher studiert, da wir nur eine geringe Menge der Thionylsäure zur Verfügung hatten.

Lund, Chem. Institut d. Universität, Mai 1934.

247. K. H. Slotta, H. Ruschig und E. Fels: Reindarstellung der Hormone aus dem Corpus luteum. (Vorläuf. Mitteil.)

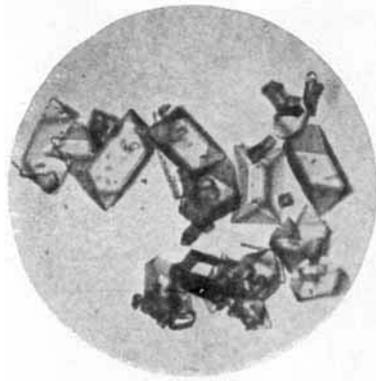
Krystallographische Untersuchungen von A. Neuhäus.

[Aus d. Chem. Institut u. d. Frauen-Klinik d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 16. Juni 1934.)

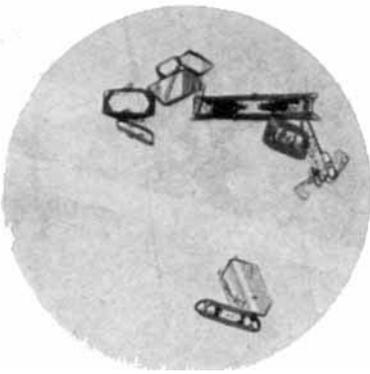
Unsere Arbeiten über die Substanzen, die in der Gelbkörper-Drüse enthalten sind, und über die wir erstmalig 1930¹⁾ berichteten, führten u. a. zu folgenden Ergebnissen: Der Übergang der Uterus-Schleimhaut des Kaninchens aus der Proliferations- in die Sekretions-Phase und die Erhaltung der Schwangerschaft bzw. der Aufbau der prägraviden Phase des Uterus beim Menschen ist — ganz abgesehen vom Follikel-Hormon — das Ergebnis des Zusammenwirkens mehrerer, im Corpus luteum (C.I.) gebildeter Substanzen. Es gelang uns, diese Komponenten voneinander zu trennen. Man erhält in dem für die Auswertung des Schwangerschafts-Hormons

¹⁾ E. Fels u. K. H. Slotta, The Proceedings of the Second International Congress for Sex Research, London 1930, S. 361.



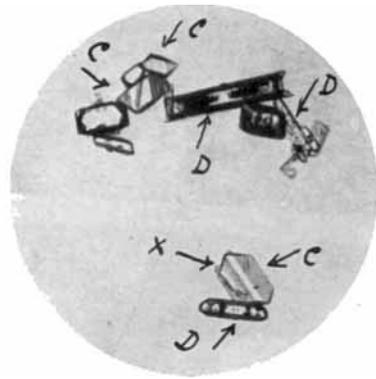
Abbild. 1.

Luteosteron C, Vergrößerung 300-fach.



Abbild. 2.

Luteosteron C und Luteosteron D, physiologisch voll wirksames Präparat,
Vergrößerung 175-fach.



Abbild. 2.

allgemein anerkannten Ancel-Bouin-Test mit der einen Komponente nur eine Hyperämie des Uterus; die gewünschte volle Wirkung in Gestalt der typischen Schein-Schwangerschaft wird erst erreicht, wenn man die hormonalen Komponenten im richtigen Verhältnis zusammen verabfolgt. Wir haben jedenfalls mit solchen Gemischen schon in Bruchteilen der Mengen, die einzeln noch vollständig negativ waren, im Ancel-Bouin-Test stark positive Erfolge erzielt. Es ist dafür gleichgültig, ob man den erwähnten Test in der von Corner oder von Clauberg angegebenen Form benutzt; nur stellt im letzteren Falle schon der 4. bis 5. Teil der Hormon-Gesamtmenge eine Kaninchen-Einheit (K.-E.) dar.

Die zur Hervorbringung der typischen Schein-Schwangerschaft nötigen chemischen Individuen, die C.-1.-Hormone, sind Ketone. Wenn man daher weit vorgereinigte C.-1.-Öle oder die aus ihnen erhältlichen, aktiven kristallinen Produkte mit Keto-Reagenzien umsetzt, so erhält man Gemische von Phenyl-hydrazonen, Oximen oder anderen entsprechenden Derivaten. Diese bestehen aber nur zum Teil aus den Umsetzungsprodukten der eigentlichen Hormone, denn neben den wirksamen, sind im C. 1. auch noch andere Ketone enthalten.

So wurde als ständiger Begleiter als erstes²⁾ ein Keton aus dem C. 1. isoliert, das — jedenfalls nach unseren bisherigen Erfahrungen — ebenso wie Pregnandiol physiologisch unwirksam ist. Diese von uns „Luteosteron A“ benannte Substanz ist farblos und schmilzt bei 185—186° (korrr.).

Mikro-krystallographische Untersuchung³⁾: Krystalsystem: rhombisch; Habitus: kurze, flache, beiderseits zugespitzte Leisten, deren Langachse als b-Achse, deren Breite als a und deren Dicke als c gewählt wurde. Flächenbestand: {001} (tracht-beherrschend), {hko} und {hol}. Optik: Zweiachsig-positiv; Achsenwinkel $2V_D = 40^\circ \pm 2^\circ$ (gemessen) bzw. $39^\circ 46'$ (berechnet); $\alpha = 1.559 \pm 0.002$; $\beta = 1.566 \pm 0.002$; $\gamma = 1.622 \pm 0.002$ (Einbettungs-Methode). Achsen-Ebene senkrecht zur (positiven) Längszone; γ = parallel der c-Achse, β parallel b und α parallel a; Dispersion wurde nicht beobachtet.

2.766 mg Sbst.: 8.040 mg CO₂, 2.580 mg H₂O u. 0.005 mg Rckst. (Sch.⁴⁾ 25. 11. 32). — 3.581 mg Sbst.: 10.395 mg CO₂, 3.380 mg H₂O (Sch. 12. 9. 33). — 1.473 mg Sbst.: 4.255 mg CO₂, 1.390 mg H₂O (Bo. 12. 1. 34). — 0.100 mg Sbst. in 1.570 mg Campher: 7.8° Depr. (Sch. 25. 11. 32). — 0.107 mg Sbst. in 2.068 mg Campher: 6.5° Depr. (Sch. 12. 9. 33). — 0.182 mg Sbst. in 2.100 mg Campher: 10.9° Depr. (Sch. 12. 9. 33).

C₂₀H₃₂O₂. Ber. C 78.88, H 10.60, M.-G. 304.

C₂₁H₃₄O₂. Ber. C 79.18, H 10.77, M.-G. 318.

Gef. „ 79.28, 79.17, 78.78, „ 10.44, 10.50, 10.56, „ 327, 318, 318.

Ein zweites, physiologisch nicht wirksames Keton aus dem C. 1., das dem Luteosteron A sehr nahe steht, nennen wir „Luteosteron B“. Es ist krystallographisch wie folgt charakterisiert³⁾: optisch positiv; wahrscheinlich rhombisch; Achsenwinkel $2H_D$ (in Wasser) = $67^\circ \pm 2.5$. Seine

²⁾ Dissertation H. Ruschig, Breslau, Januar 1933.

³⁾ Die krystallographisch-optischen Untersuchungen wurden seit Ende 1932 von Hrn. Priv.-Doz. Dr. A. Neuhaus vom hiesigen Mineralogischen Institut ausgeführt. Seine Hilfe war für die Weiterarbeit auf dem sehr komplizierten Gebiete von wesentlicher Bedeutung. Er ist mit der röntgenographischen und mineralogischen Untersuchung der gesamten Reihe weiter beschäftigt.

⁴⁾ Die angegebenen Analysen verdanken wir den HHrn. Priv.-Doz. M. Boetius (Bo.), Dresden, und Dr. A. Schoeller (Sch.), Berlin.

enge strukturelle Verwandtschaft mit Luteosteron A erweist sich dadurch, daß es auf ihm streng parallel fortwächst.

Das Absorptions-Spektrum von Luteo-steron A und B zeigt im Gegensatz zu dem des Follikel-Hormons kein charakteristisches Maximum zwischen 200 und 300 $\mu\mu^5$).

Als erstes hormonal wirksames Keton stellten wir einen Stoff rein dar, den wir „Luteosteron C“ nennen. Allein und vollkommen rein verabreicht ruft Luteo-steron C makroskopisch eine starke Hyperämie des Uterus hervor, so wie man sie nach Verabfolgung von Follikel-Hormon sieht; aber im Gegensatz zur Wirkung des letzteren fehlt hier die Hypertrophie der Uterus-Hörner. Mikroskopisch entsteht an der Schleimhaut ein brunst-ähnliches Bild mit starker Gefäßerweiterung⁵). Luteo-steron C ist vollkommen farblos und schmilzt nach vielmaligem Umkrystallisieren bei 127–128° (korr.).

Mikro-krystallographische Untersuchung³): Krystallsystem: rhombisch; Habitus: vergl. Abbild. 1 und 2; die Langachse der gedrungenen Prismen wurde als c-Achse, von den restlichen üblicherweise die längere (vergl. Abbild. 2, s. bei x) als b und die kürzere als a gewählt. [Diese Aufstellung wurde wegen der nahen krystallographischen Verwandtschaft zu der von mir bei Vergleichs-Untersuchungen vor Jahresfrist neu aufgefundenen und untersuchten stabilen rhombischen Modifikation des Follikel-Hormons gewählt (Näheres folgt in Kürze).] Flächenbestand: {hko} (tracht-beherrschend) {okl} und (selten) {loo} (Näheres folgt demnächst in einer mineralogischen Zeitschrift). Optik: Zweiachsig-positiv; Achsenwinkel $2V_D = 35.5^\circ \pm 1.5^\circ$ (gemessen); $\alpha = 1.542 \pm 0.003$; $\beta = 1.554 \pm 0.003$; $\gamma = 1.674$ (berechnet aus α , β und V); Achsen-Ebene parallel (010); 1. Mittellinie = γ = parallel der a-Achse, β parallel b, α parallel c; Dispersion $q > v$ (schwach).

2.349 mg Sbst.: 6.904 mg CO₂, 2.000 mg H₂O (Bo. 4) 14. 12. 33).

C₂₀H₂₈O₂. Ber. C 79.94, H 9.40.

C₂₁H₃₀O₂. Ber. C 80.19, H 9.62.

Gef. „ 80.16, „ 9.53.

Auf Grund der weiteren analytischen und röntgenographischen Untersuchungen, des chemischen Verhaltens und verschiedener Derivate des Luteosterons C erscheint seine Strukturformel fast geklärt.

Nun enthält das Roh-krystallinat von Luteo-steron C meist noch gewisse Mengen mindestens eines weiteren krystallinen Ketons. Diese „Verunreinigungen“ bedingen aber erst die volle Wirksamkeit solcher Präparate im Ance1-Bouin-Test und rufen, je nach ihrer Menge, eine Schmelzpunkts-Depression von 2–10° hervor⁶). Ein solches, mehrmals umgelöstes, aber noch hormonal voll wirksames Präparat vom Schmp. 118–120° (korr.) ergab folgende Werte:

1.138 mg Sbst.: 3.331 mg CO₂, 0.982 mg H₂O (Bo. 11. 10. 33).

Gef. C 79.83, H 9.66.

⁵) Diese Messungen wurden im Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, ausgeführt; wir danken Hrn. Prof. R. Kuhn für sein freundliches Entgegenkommen.

⁶) Auf dem 46. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin erwähnte interessanterweise auch A. Butenandt ein Krystallinat, das die Wirkung „des“ C.-1.-Hormons hätte, und dem er mit Recht Diketon-Eigenschaften zusprach. *Medizin. Welt* 8, 665 [1934].

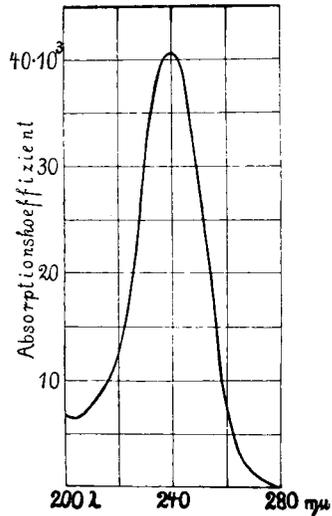
Durch Verbesserung der Gewinnungsmethoden gelang es uns im letzten Jahre, erheblich größere Mengen solcher Präparate herzustellen, die trotz vielmaligen Umkrystallisierens ihre volle physiologische Wirksamkeit behielten. Ihr Schmelzpunkt liegt zwischen $118-126^{\circ}$ und ist als Misch-Schmelzpunkt zweier äußerst ähnlicher Substanzen, des Luteo-sterons C, das oben beschrieben ist, und eines weiteren „Luteo-sterons D“ zu deuten. Dieses physiologisch aktive Krystallgemisch zeigt ein charakteristisches Absorptions-Maximum bei $240 \mu\mu$ (s. Kurve⁵⁾), während beim Follikel-Hormon ein ähnliches Maximum der Absorption bei $280-285 \mu\mu$ liegt.

Luteo-steron D schmilzt rein bei $118-119^{\circ}$ (korr.).

Mikro - krystallographische Untersuchung³⁾: Krystallsystem: sehr wahrscheinlich rhombisch (möglicherweise leicht monoklin). Habitus: kurz- bis langleistenförmige Krystalle mit Sanduhrstruktur (Sektoren-Wachstum); Endflächen selten (vgl. Abbild. 2). Wählt man die Längszone als b-Achse und die in Abbild. 2 parallel der Bildebene liegende Fläche als (001), so ergibt sich folgender Flächenbestand: {hol} und {oor} (tracht-beherrschend) {hko} seltener, {oro} sehr selten. Optik: Zweiachsig-positiv; Achsen-Winkel $2H_D$ (in Wasser) = $83^{\circ} \pm 2^{\circ}$. Achsen-Ebene parallel (100); $\gamma = 1$. Mittellinie = parallel der c-Achse, $\beta =$ parallel a, α parallel b; Dispersion $\rho > \nu$ (sehr schwach).

Mit allem Vorbehalt, der bei der Reindarstellung physiologisch aktiver Naturstoffe aus Drüsen immer und auf dem Gebiete des Schwangerschafts-Hormons ganz besonders geboten ist, möchten wir sagen, daß uns mit der Isolierung von Luteo-steron C und Luteo-steron D die Entdeckung der für die hormonale Wirksamkeit des Corpus luteum wesentlichen Hormone gelungen ist. In einer Reihe von Arbeiten werden wir jetzt ausführlich über die Herstellung hochwirksamer Präparate aus C. l., Umsetzungen und Konstitution der Hormone und ihrer Begleiter, sowie über die Zusammenhänge der Luteo-sterone untereinander und mit anderen Sterin-Derivaten berichten.

Wir danken der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und der I.-G. Farbenindustrie A.-G. für die großzügige Unterstützung unserer Untersuchungen.



Luteo-steron C und D in abs. Alkohol
($d = 0.114$ cm, $c = 18.31 \times 10^{-4}$ Mol/Liter)