

70. Inhaltsstoffe des Blutes

(1. Mitteilung)

Isolierung von Dimethyl-sulfon aus Rinderblut

von L. Ruzicka, M. W. Goldberg und H. Meister.

(2. IV. 40.)

Trotz des grossen Aufschwunges, den die Chemie der Steroide im letzten Jahrzehnt genommen hat, sind wir über den Steroid-Stoffwechsel im tierischen Organismus noch immer sehr ungenügend orientiert. Man kann sich kein experimentell begründetes Bild darüber machen, auf welchem Wege und aus welchen Ausgangsstoffen der Organismus das Cholesterin synthetisiert, und man weiss z. B. auch nicht, ob es sich bei den vielen aus Organextrakten isolierten Steroiden um Zwischenstufen des Cholesterin-Aufbaus oder -Abbaus handelt. Die Beantwortung der angedeuteten Fragen könnte durch eine möglichst vollständige Kenntnis der im Organismus vorkommenden Steroide, bzw. Steroid-Vorstufen, erleichtert werden; die Kenntnisse auf diesem Gebiete sind jedoch zur Zeit noch lückenhaft, trotz vieler Arbeiten, die in der Hauptsache mit der Isolierung der Sexualhormone und der Wirkstoffe der Nebennierenrinde zusammenhängen, so dass ein Bedürfnis nach einer Ergänzung besteht¹⁾.

Die Untersuchung der Inhaltsstoffe des Blutes ist von uns unter diesem Gesichtspunkt begonnen worden. In der vorliegenden Mitteilung möchten wir über ein vorläufiges Nebenergebnis berichten, nämlich die Isolierung von Dimethyl-sulfon aus Rinderblut.

Bei der im experimentellen Teil beschriebenen Rohaufteilung eines Acetonextraktes aus 1000 kg Rinder-Trockenblut²⁾ erhielten wir einen wasserlöslichen Anteil, aus welchem beim Konzentrieren im Vakuum schön ausgebildete Krystalle sublimierten. Sie wurden gesammelt und umkrystallisiert und schmolzen in reinem Zustande bei 110°. Es handelte sich um eine stickstofffreie, dagegen stark schwefelhaltige Substanz, deren Analyse die Bruttoformel $C_2H_6O_2S$ ergab. Die Krystalle waren gut löslich in Wasser, Methylalkohol, Äthylalkohol und Aceton, hingegen weniger gut in Äther; sie liessen sich aus Essigester umkrystallisieren und waren leicht sublimierbar. Die angegebenen Eigenschaften sowie die Beständigkeit gegen Permanganat in wässriger Lösung liessen vermuten, dass es sich um Dimethyl-sulfon ($CH_3-SO_2-CH_3$) handelt. In der Tat wies ein synthetisch hergestelltes Dimethyl-sulfon-Präparat genau die gleichen Eigenschaften auf, und die Mischprobe ergab keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

¹⁾ Vgl. dazu z. B. *G. A. D. Haslewood, Biochem. J.* **33**, 709 (1939).

²⁾ Hergestellt von den *Wilson Laboratories* in Chicago.

Durch Extraktion des erwähnten wasserlöslichen Anteils mit Essigester konnte eine weitere Menge Dimethyl-sulfon erhalten werden, so dass die Gesamtausbeute etwa 3,5 g betrug. Wir müssen es jedoch vorerst offen lassen, ob diese Zahl dem tatsächlichen Gehalt in 1000 kg Rinder-Trockenblut entspricht, da erst festgestellt werden muss, ob nicht bei der Bereitung des Extraktes durch die Flüchtigkeit des Dimethyl-sulfons Verluste entstanden sind.

Das Vorkommen von Dimethyl-sulfon im Rinderblut ist bemerkenswert. Es kann sich kaum um eine zufällige Verunreinigung des Extraktes handeln, da Dimethyl-sulfon ein sehr selten benütztes Präparat ist; auch die Möglichkeit der Bildung aus einem schwefelhaltigen Eiweiss-Fäulnisprodukt, z. B. aus Methyl-mercaptan, bei der Herstellung des Trockenblut-Extraktes, muss als wenig wahrscheinlich bezeichnet werden. Immerhin wird es nötig sein, frisches Rinderblut auf das Vorkommen von Dimethyl-sulfon zu prüfen.

Sulfone sind als Bestandteile der tierischen oder pflanzlichen Substanz noch nicht beobachtet worden. Bei den bisher bekannt gewordenen niedermolekularen schwefelhaltigen Stoffen handelt es sich, neben Schwefelsäure-Derivaten, in der Hauptsache um Verbindungen mit zweiwertigem Schwefel, die Thiol-, Sulfid-, bzw. Disulfid-Gruppen aufweisen. Ihre Zahl ist nicht gross; zu nennen wären insbesondere Cystein bzw. Cystin, Methionin, Glutathion, Ergothionein, Djenkolsäure und Vitamin B₁. Ausserdem ist eine Verbindung mit vierwertigem Schwefel beobachtet worden, das Bis-(β -oxy-äthyl)-sulfoxyd, welches *Reichstein*¹⁾ vor einigen Jahren im Unverseifbaren der fettartigen Anteile eines Nebennieren-Extraktes aufgefunden hat.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

6,9 kg eines Acetonextraktes, hergestellt aus 1000 kg Rinder-Trockenblut, wurden in Portionen von etwa 800 g mit je 4 l reinem Methylalkohol auf dem Wasserbad $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss gekocht, wobei praktisch alles in Lösung ging. Die methylalkoholische Lösung wurde dann über Nacht bei -10° stehen gelassen, wobei ein grosser Teil der Substanz wieder ausfiel. Der Niederschlag wurde in der Kälte rasch abgenutscht und dann nochmals mit 2,8 l Methylalkohol aufgeköcht. Man liess über Nacht bei -10° ausfrieren und nutschte dann den in Methylalkohol unlöslichen Anteil wieder in der Kälte ab. Er besteht im wesentlichen aus fettartigen Substanzen und ziemlich viel Cholesterin.

Die methanolischen Filtrate wurden vereinigt und der Methylalkohol auf dem Dampfbad abdestilliert. Die letzten Reste des Lösungsmittels entfernte man im Vakuum. Die vereinigten Rückstände

¹⁾ Helv. **19**, 41 (1936). Vgl. auch *T. Reichstein* u. *A. Goldschmidt*, Helv. **19**, 401 (1936).

aus allen Methanolauszügen ergaben aus 6,9 kg Blutextrakt 3,4 kg eines dunkelbraunen Öles. Dieses wurde nun in Portionen von etwa 600 g in je 3 l reinem Petroläther (Sdp. 40—70°) gelöst. Ein geringer, in Petroläther unlöslicher Anteil¹⁾ wurde durch Filtration abgetrennt. Die Petrolätherlösungen wurden nun achtmal mit je 600 cm³ 70-proz. Äthylalkohol gut ausgeschüttelt. Zur Erzielung einer klaren Trennung wurde die abgelassene alkoholische Lösung jeweils noch mit ein wenig frischem Petroläther durchgeschüttelt. Aus den vereinigten alkoholischen Auszügen wurde auf dem Dampfbad der Alkohol abdestilliert, wobei eine wässrige Emulsion und ein in Wasser unlösliches Öl zurückblieben. Dieses wässrige Gemenge wurde nun jeweils sechsmal mit je 400 cm³ frisch destilliertem Äther ausgeschüttelt, wobei es vorteilhaft war, zur Beschleunigung der Schichtentrennung nach dem Schütteln etwas Alkohol zuzusetzen.

Die nach der Ätherextraktion zurückbleibenden wässrigen Lösungen wurden vereinigt und bei vermindertem Druck auf dem Wasserbad eingeeengt. Nachdem der grösste Teil des Wassers verdampft war, bildeten sich am oberen, kühleren Teil des Kolbens schöne Krystalle. Diese wurden isoliert und mehrmals aus Essigester-Hexan und dann aus reinem Essigester umkrystallisiert. Smp. 110° korr.

Zur Analyse wurde bei 90° im Wasserstrahlvakuum sublimiert, wobei glasklare, schöne Prismen entstanden, die scharf bei 110° schmolzen.

3,647 mg Subst. gaben 3,40 mg CO₂ und 2,05 mg H₂O

3,313 mg Subst. verbr. bei der Schwefelbest. nach *Pregl* 7,052 cm³ 0,01-n. NaOH

C ₂ H ₆ O ₂ S	Ber. C	25,52	H	6,43	S	34,06%
	Gef. „	25,44	„	6,29	„	34,12%

Die Mischprobe mit synthetisch hergestelltem Dimethyl-sulfon²⁾, das ebenfalls bei 110° korr. schmolz, zeigte keine Schmelzpunktniedrigung.

Beim Einengen der oben erwähnten wässrigen Lösung konnten etwa 1 g Dimethylsulfon als Sublimat erhalten werden. Der fast ganz zur Trockne gebrachte Rückstand der wässrigen Lösung wurde hierauf noch viermal mit je 500 cm³ Essigester ausgekocht. Man liess jeweils die in Essigester unlöslichen Teile sich absetzen, goss dann die braune Essigesterlösung ab, engte sie ein, filtrierte mit ein wenig Tierkohle und liess nach dem Animpfen bei —10° das Dimethyl-sulfon auskrystallisieren. Auf diese Weise konnten noch 2,5 g Dimethyl-sulfon erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug somit etwa 3,5 g.

Die Analysen sind in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *H. Gubser*) von *Th. Hess* ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Vgl. darüber eine spätere Mitteilung.

²⁾ Das Präparat wurde in unserem Institut von *W. Widmer* und *H. Schmid* nach den Angaben von *A. Saytzeff* (*A.* **144**, 148 (1867)) hergestellt, durch Oxydation von Dimethyl-sulfid mit rauchender Salpetersäure bei 100°.