

A sexualis hormonok elnyelési szinképéről.

Írta: Dr. BUGYI BALÁZS.

1. Bevezetés.

A vitaminok és hormonok igen reactioképes, chemiaileg instabilis, biológiaileg hatékony szervek vegyületek. A szervezetben ezek az anyagok lényeges átalakuláson mennek át. Intermediär anyagcseréjük során számos olyan közti termék keletkezik, amelynek biológiai hatása eltérő. Megoldandó chemiai feladat a szervezetben létrejött közti termékek szerkezetének és az átalakulás mechanizmusának meghatározása. Felmerül biológiai kérdés pedig, hogy az intermediär termékek közül melyik milyen biológiai hatást fejt ki.

Butenandt, Ruzicka, Schoeller, Dávid és mások a sexualis hormonok nagy számát izolálták és synthetisálták. Vizsgálataik óta a sexualis hormonok chemiája mindjobban praeparativ chemiai irányban halad. A feladat minél nagyobb sexualis hormonhatással bíró vegyületek előállítására.

A sexualis hormonok elnyelési szinképére vonatkozó adatok sok tekintetben ellenmondanak egymásnak. Ezért Kiss Professzor Úr ösztönzésére és irányítása mellett felvettem az eddig kristályosan izolált és megszerezhető sexualis hormonok elnyelési szinképét.

A kereskedelmi készítmények vizsgálata is szükséges volt, minthogy Zondek (1) szerint lehetséges, hogy azokban eddig nem izolált hormon is jelen van.

2. Kísérleti eljárás mód.

Az elnyelési szinképeket a Zeiss féle „Spektrograph für Chemiker“-rel vettem fel. A kísérleti eljárás módját illetően utalok Kiss és Gerendás (2) dolgozataira. A sexualis hormonok elnyelési szinképét körülbelül $5 \cdot 10^{-4}$ mol. concentratioju abs. alkoholos oldatokban vettem fel. Mivel vízben ezek az anyagok

alig oldódnak Pedersen-Bjergaard és Schou (3) módszerét követve 1 %-os alkoholos oldatban határoztam meg a hormonok elnyelési színeképét. Normál benzinben a folliculin és a testostéron alig oldódik, így ezeknek a színeképét az említett oldószerben nem vehettem fel.

A molaris extinctio (ϵ) értéket a Beer-Lambert féle törvény alapján $E = \log I_0/I = 1/cd$ számítottam ki, ahol c az oldott anyag molaris concentratioját, d az oldat rétegvastagságát cm-ben, I_0 a gyengítetlen, míg I a gyengített fény intenzitását jelenti. Kereskedelmi készítményeknél, mivel a praeparatumban foglalt vegyület töménysége ismeretlen, ezért $E = \log I_0/I \cdot 1/d$ képlettel számoltam.

3. Kísérleti adatok ismertetése.

A sexualis hormonok elnevezése nem egységes. E tekintetben utalok Zondek (4) dolgozatára. Egyöntetűség kedvéért Lettré és Inhoffen (5) elnevezését használom, míg zárójelben megadom az illető szerző által használt nevet is.

A sexualis hormonok három csoportra oszthatók: *a)* petefészek hormonja, *b)* sárga test hormonja, *c)* here hormonja. Saját kísérleti adataimat az irodalmi adatokkal egybevetve az említett sorrendben tárgyalom.

E helyen is hálásan köszönöm Schoeller, Westphal és Callow professzor uraknak, továbbá a Boeringer, Chinoin, Egger, I. G. Farbanindustrie, Henning, Hoffmann és La Roche, Richter és Schering-Kahlbaum gyógyszergyáraknak, hogy a vizsgálatokhoz szükséges anyagokat rendelkezésemre bocsátották.

a) A petefészek hormonja (folliculin csoport).

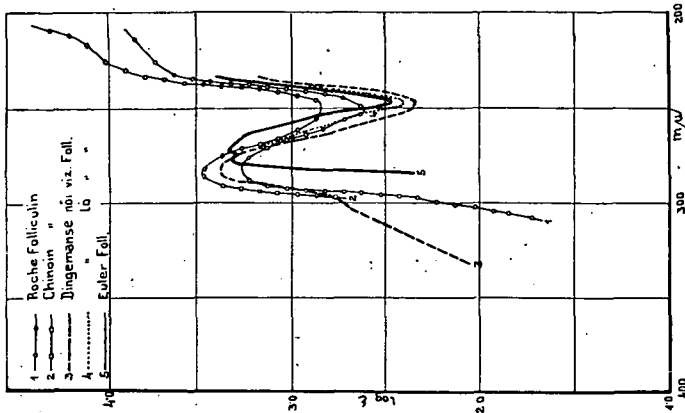
Butenandt és Störmer (6) a petefészek hormonjának izolálása során nyert közti termékek elnyelési színeképét meghatározták. E termékek bomlékonysága az oka valószínűleg annak, hogy eredményeiket reprodukálni nem tudták. Szerintük abs. alkoholos oldatban a folliculin absorptios maximuma 284 $m\mu$ -nál fekszik.

Dingemans, Kober, Reerink és van Wijk (7) által terhes női és lóvizeletből izolált folliculin (menformon) absorptios

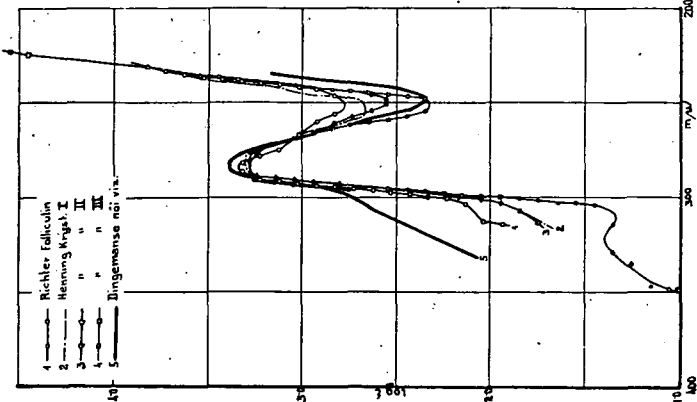
maximuma 284 $m\mu$ -nál, minimuma 250 $m\mu$ -nál fekszik Bute-
 nandt és Störmer adatainak megfelelően.

Euler, Burström, Pulkki és Hellström (8), továbbá Morton
 (9) szerint abs.-alkoholos oldatban a folliculinak 278 és 289
 $m\mu$ -nál kettős absorptios maximuma van. A minimum 249 $m\mu$ -
 nál fekszik.

A fentiek szerint az egyes szerzők adatai között a mérési



1. ábra.



2. ábra.

módszer hibahatárait meghaladó eltérések mutatkoznak. Az
 egyes szerzők által izolált folliculinok biológiai sajátágaikban
 szintén lényegesen különböznek. E tény érthető, ha feltételez-
 zük, hogy az egyes kutatók által vizsgált anyagok nem voltak
 azonosak. A folliculin nagy fontosságára való tekintettel szük-
 ségesnek látszott, hogy különböző helyekről származó folliculin
 készítmények elnyelési színeképét meghatározzam.

Így felvettem a Chinoin, Hoffmann és La Roche, Richter, továbbá a Henning gyár follicularis hormonkészítményeinek elnyelési színeképét abs. alkoholos oldatban. Butenandt és Störmer, továbbá Dingemans, Kober, Reerink és van Wijk adataival egybehangzóan az általam vizsgált folliculin készítmények elnyelési sávja 284 $m\mu$ -nál, a minimuma 250. $m\mu$ -nál fekszik, (1. és 2. rajz).

A kristályos folliculin készítmények elnyelési görbéje abs. alkoholos oldatban 284 $m\mu$ -tól 293 $m\mu$ -ig együtt halad. 293 $m\mu$ -tól kezdve a vörös felé az egyes folliculinok között lényeges eltérés mutatkozik. Irodalmi adatok a színekép ezen területére nézve nincsenek. A Chinoin, a Hoffmann és La Roche gyár

1. sz. táblázat.

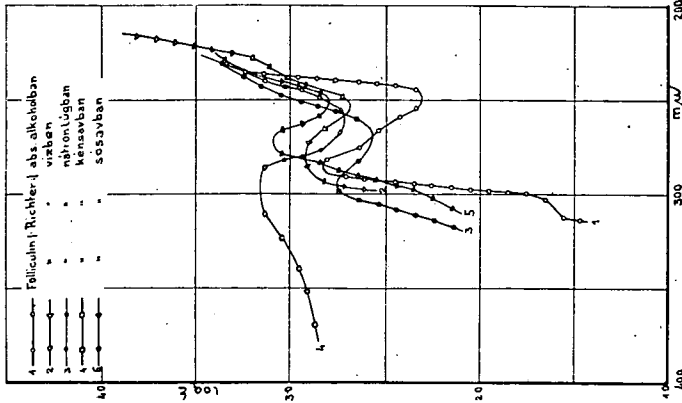
	Max $m\mu$ -ban:	log ϵ max (284.0 $m\mu$ -nál):	log ϵ max (265):	log ϵ min (250):
Euler, Hellström folliculin	278; 289	2.20	3.27	2.46
Dingemans női viz „	284	3.39	2.77	2.34
Dingemans ló viz „	284	3.39	2.95	2.43
Chinoin „	284	3.46	3.05	2.83
Henning I. „	284	3.30	3.00	2.66
Henning II. „	284	3.30	2.95	2.55
Henning III. „	284	3.29	2.95	2.33
Hoffman és La Roche folliculin	284	3.26	3.02	2.62
Richter folliculin	284	3.34	3.04	2.78

készítményeinek elnyelési görbéje a vörös felé síma lefutású. A Richter gyár folliculinjánál továbbá az I. és II. számú Henning féle praeparatumnál 290 $m\mu$. körül az extinctio görbének kis kipuposodása észlelhető. A III. számú Henning féle készítmény pedig 320 $m\mu$ -nál kifejezett absorptio maximummal bír.

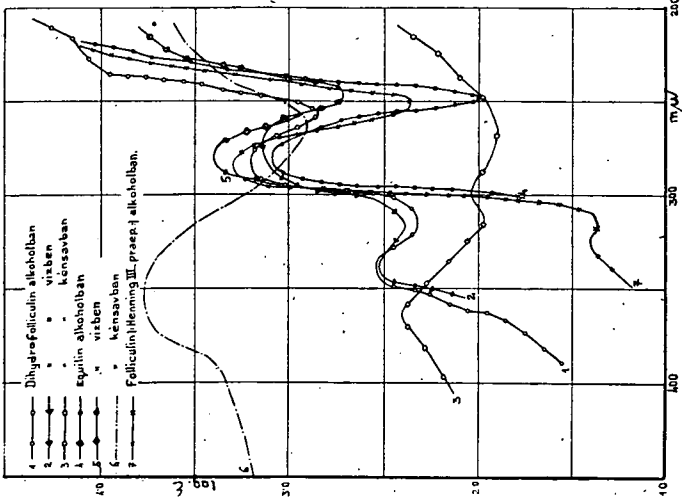
Dingemans, Kober, Reerink és van Wijk a terhes női és lóvizeletből izolált folliculin készítmények elnyelési színeképének a 284 és 250 $m\mu$, közötti részén kis eltérést találtak. Az általam vizsgált folliculin készítmények közül a Richter és az I. sz. Henning féle, továbbá a Hoffmann és La Roche féle praeparatum az említett szerzők által lóvizeletből izolált folliculin színeképét adják. A Chinoin és a II. és III. sz. Henning féle praeparatumok elnyelési görbéje a terhes női vizeletből izolált készítményekhez hasonlóan 284 és 250 $m\mu$. közötti szakaszon síma

lefutású. A Dingemanse, Kober, Reerink és van Wijk által észlelt eltérés a terhes női és lóvizeletből izolált folliculinok elnyelési színe között az általam vizsgált készítményeknél is mutatkozik. (1. sz. táblázat).

Euler és munkatársai szerint vizes oldatban a folliculin abszorptios maximuma 280 m μ -nál, a minimum 250 m μ -nál



3. ábra.



4. ábra.

van. Híg alkoholos oldatban Pedersen-Bjergaard és Schou, továbbá Callow (10) az abszorptios maximumot 276 m μ -nál, a minimumot 252 m μ -nál találták. 1 %-os alkoholos oldatban az előbbiekkal azonos eredményhez jutottam. (3. sz. rajz).

Pedersen-Bjergaard és Schou, továbbá Callow lúgban a folliculin elnyelési sávjának 300 m μ -ra való eltolódását észlel-

ték. Saját méréseim szerint is 5,0 mol. nátronlúgban az absorptios maximum 300 $m\mu$ -ra tolódik el. Bár a sáveltolódás Callow szerint a lúgmennyiséggel nem arányos, mégis bizonyos lúgmennyiséget megkíván.

Pedersen-Bjerggaard és Schou, továbbá Callow híg savban a folliculin elnyelési színeképét változatlanak találták. Tömény sósavban az absorptios maximum 274 $m\mu$ -ra tolódik el.

A folliculin alkoholos oldatához tömény kénsavat öntve az elegy kezdetben élénk rózsaszínű, majd lassan zöldbe megy át, miközben sárgászöld színben fluoreszkál. Ezt Kober (11) is észlelte. A színváltozásnál a folliculin nem bomlik el, mert vízzel és alkohollal való hígításnál a szín eltűnik. Az absorptios maximum alakjának megtartása mellett erősen a vörös felé (298 $m\mu$) tolódik el. A minimum 261 $m\mu$ -nál fekszik. (3. sz. rajz).

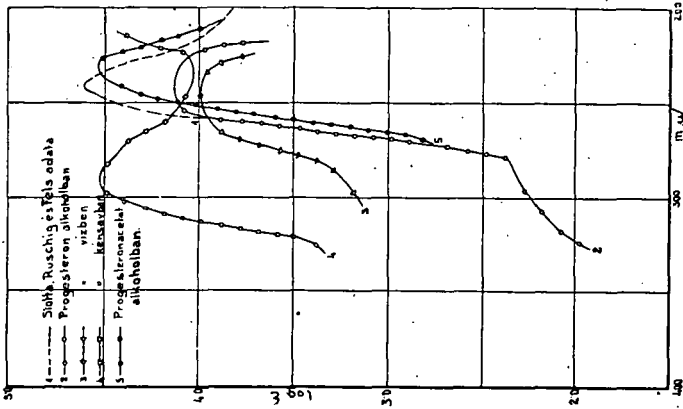
A folliculin (keto-hydroxyoestrin) két hydrogen atom felvételével secunder alkohollá alakul át. Callow (11) híg alkoholos oldatban a dihydrofolliculin elnyelési színeképét a folliculin-nal azonosnak találta. A Richter féle dihydrofolliculin (oestrodial) absorptios maximumai 280 és 340 $m\mu$ -nál fekszenek, míg a minimumok 255 és 310 $m\mu$ -nál vannak. Callow 200 és 300 $m\mu$ közötti színeképterületen dolgozva a 340 $m\mu$ -nál fekvő elnyelési sávot nem észlelhette.

Híg alkoholos oldatban a dihydrofolliculin elnyelési színeképe (absorptios maximumok 278 és 340 $m\mu$, minimumok 315 és 253 $m\mu$ -nál) nagyon hasonló az abs. alkoholos oldatban felvetthez. Tömény kénsavban az absorptios maximuma 365 $m\mu$ -nál fekszik. Ezenkívül egy kis extinctioju sáv van 300 $m\mu$ körül. (4. sz. rajz). Nátron lúgban Callow szerint úgy a folliculin, mint a dihydrofolliculin absorptios maximuma a vörös felé (300 $m\mu$) tolódik el.

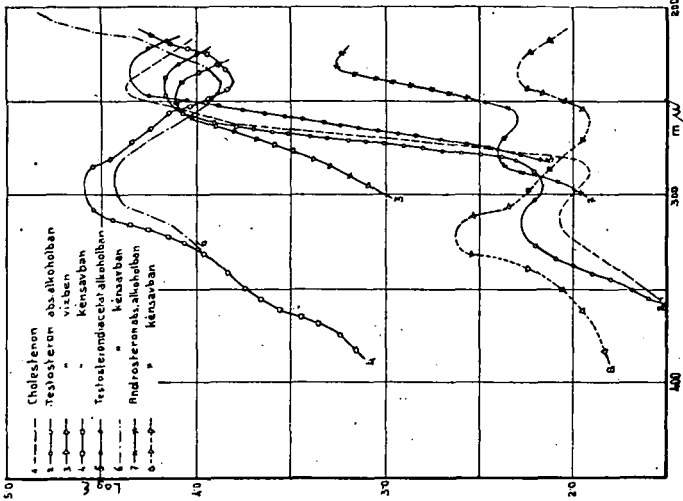
A folliculinba egy kettős kötést bevive az equilint és a hippulint kapjuk. E két vegyület közötti eltérés a kettős kötés helyzetében van. Hippulin nem állott rendelkezésemre. A Hoffmann és La Roche gyár equilinjének abs. alkoholos oldatban 284 $m\mu$ -nál van az absorptios maximuma és 250 $m\mu$ -nál a minimuma. Az elnyelési színekép abs. alkoholos oldatban a folliculinéval közel azonos. Az elnyelési görbe 250 és 284 $m\mu$ kö-

zötti szakasza a Dingemanse, Kober, Reerink és van Wijk (7) által a ló vizeletből izolált folliculinéval megegyezik.

Az equilin híg alkoholos oldatában az elnyelési sáv 271 $m\mu$ -nál, a minimum 248 $m\mu$ -nál fekszik. (4. sz. rajz). Tömény kénsavban 350 $m\mu$. körül lapos maximuma adódik, míg az absorptios minimum 262 $m\mu$ -nál fekszik.



5. ábra.



6. ábra.

b) A sárga test hormonja (progesteron csoport).

Fränkel állapította meg a sárga test belső elválasztási tevékenységét. Butenandt, Westphal és Hohlweg (12), Hartmann és Wettstein (13), Allen és Wintersteiner (14), végül Slotta, Ruschig és Fels (15) csaknem egyidejűleg különböző módon.

isolálták a sárga test hormonját, amelyet rövidesen synthetisál-
niok is sikerült.

Slotta, Ruschig és Fels (15) a sárga testből négy sterin-
természetű vegyületet izoláltak. A két biológiailag nem haté-
kony anyag (Luteosteron A. és B.) 200 és 300 $m\mu$. között nem
mutat jellemző absorptiót. A két biológiailag hatékony készít-
mény (Luteosteron C. és D.) abs. alkoholos oldatban 240 $m\mu$.-
nál teljesen azonos éles maximumot ad. E hormon nagy bio-
lógiai fontosságára való tekintettel szükségesnek látszott, hogy
elnyelési színeképét újra felvegyem és ezzel Slotta, Ruschig
és Fels adatait ellenőrizzem.

A Schoeller professzor úr által rendelkezésemre bocsátott
sárga test hormon absorptios maximuma normál benzinben 232
 $m\mu$.-nál fekszik. A progesteron (proluton) absorptios maxi-
muma abs. alkoholos oldatban Slotta és munkatársai adataival
egyezően 240 $m\mu$.-nál fekszik. 320 $m\mu$.-nál az elnyelési görbé-
nek kipuposodása van. Az extinctios görbe alakját tekintve is
megegyezik Slotta, Ruschig és Fels által észlelttel, ϵ - értékeit
azonban túl magasnak kell tartani. Híg alkoholos oldatban a
progesteron absorptios maximuma 255 $m\mu$.-nál fekszik. (5. sz.
rajz).

Westphal (16) a progesteront acetylezve progesteronenol-
acetatot készített. Az általa rendelkezésemre bocsátott anyag
abs. alkoholos oldatban a progesteronéhoz nagyon hasonló el-
nyelési színeképet adott. Az absorptios maximum helye van csu-
pán az ϵ értékek egyidejű emelkedésével 5 $m\mu$.-nal a rövidebb
hullámhossz felé eltolva.

c) *A here hormonja (férfi sexualis hormon csoport).*

Butenandt izolált egy férfi sexualis hormonhatású vegyü-
letet, az androsteront. A Schoeller professzor urtól kapott
androsteron absorptios maximumai abs. alkoholos oldatban 277
és 228 $m\mu$.-nál fekszenek, míg a minimuma 258 $m\mu$.-nál van.
Tömény kénsavban az elnyelési sávok 320 és 233 $m\mu$.-nál fe-
kcszenek. (6. sz. rajz).

Dávid (17) izolált heréből egy biológiailag nagy hatékony-
ságú férfi sexualis hormont, a testosteront. Abs. alkoholos ol-
datban e vegyület elnyelési színeképét a cholestenonéhoz ha-

sonlónak találta. A színeképet azonban nem közölte, továbbá a hasonlóság mértékét sem adja meg, ami szükségessé tette a testosteron elnyelési színeképének újra való felvételét.

A Schoeller professzor urtól kapott testosteronnak abs. alkoholos oldatban két elnyelési sávja van: egy gyengébb 315 $m\mu$ -nál és egy magas extincioju 245 $m\mu$ -nál. Heilbron, Morton és Sexton (18), továbbá Menschick, Page és Bossert (19) a cholesterolon absorptios maximumait 315 és 245 $m\mu$ -nál találták. Az elnyelési sávok helyzete tehát a cholesterolnál és a testosteronnál megegyezik. Az extincios értékek a cholesterolénál eltérnek ugyan, de a mutatkozó különbség alig haladja meg az egyes szerzők által a cholesterolon színeképénél észlelt eltéréseket.

A testosteron absorptios maximuma híg alkoholos oldatban az abs. alkoholos oldathoz képest 9 $m\mu$ -nál a hosszabb hullámhossz felé van eltolva. (6. sz. rajz). Tömény kénsavban az absorptios maximum 279 $m\mu$ -nál fekszik, gyenge mellékmaximuma van 345 $m\mu$ -nál. Az absorptios minimumok 235 és 336 $m\mu$ -nál fekszenek.

Westphal (16) a testoteronat acetylezve a testoteronacetatot állította elő. A Westphal professzor úr által rendelkezésemre bocsátott vegyület abs. alkoholos oldatban a testoteronal azonos színeképet ad. Az absorptios maximum 245 $m\mu$ -nál fekszik. Tömény kénsavban az absorptios maximum 290 $m\mu$ -nál, a minimum 240 $m\mu$ -nál van. (6. sz. rajz). A progesteron és a férfi sexualis hormonok csoportjából tömény kénsavban egy sem fluorescál.

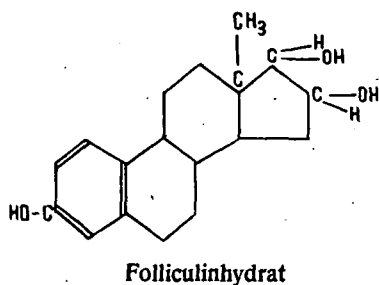
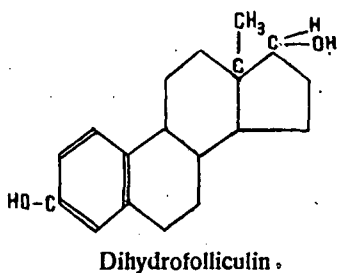
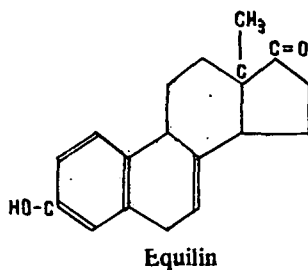
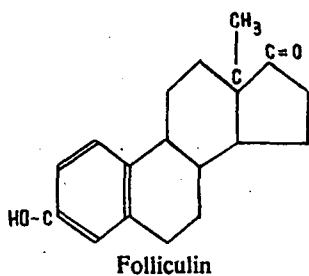
4. Szerkezeti kérdések.

Egy vegyület elnyelési színeképét a molekula felépítésében szereplő elemek, azok kötés módja, végül azok egymással szemben elfoglalt helyzete szabják meg. A sexualis hormonokban a következő kötésféleségek fordulnak elő: C—C, C—H, C—OH; C=O és C=C. Az aethylen kötés a carbonyl gyökhöz képest konjugált helyzetben is előfordul.

A C—C és C—H kötéseknel az elektronok elrendeződése a nemes gázokéhoz nagyon hasonló, így az elektronugrások csak nagy energiafelvétel esetén következnek be. Carr és

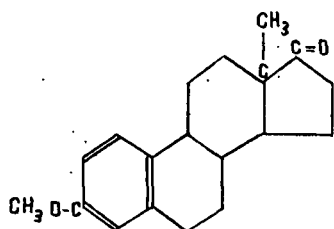
Stücklen (20) folypát optikájú spektrógráf-fal vacuumban dolgozva a C—C és C—H kötéseknek megfelelő elnyelési sávokat a Schumann-ultraibolya területén megtalálták.

A carbonyl-gyök ibolyántúli elnyelési színeképevel először Baly és Dasch foglalkoztak. Henri és Bielecki (21), minthogy Baly és Dasch eredményei nem megbízhatók, a ketonok elnyelési színeképe újra meghatározták. Scheibe és munkatársai (22) az ultraibolyában, Shelow (23) az infravörösben meghatározták a ketonok elnyelési színeképe és azt függetlenül a nem chromophor természetű gyökök minőségétől és számától megközelítőleg azonosnak találták.

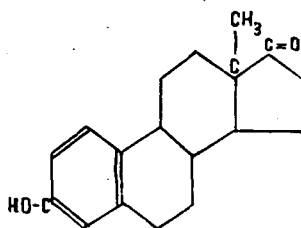
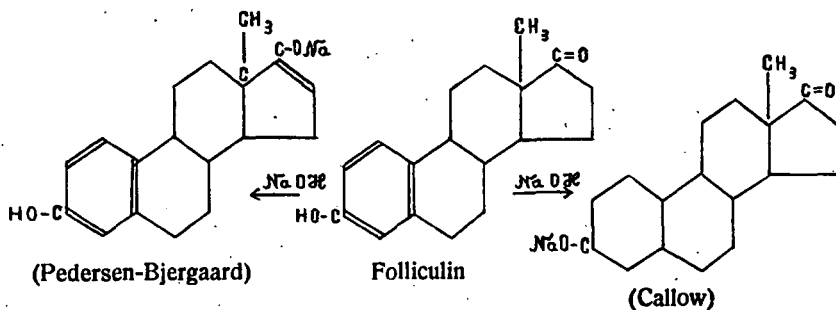


Eutenandt (6) szerint a folliculin ketohydroxyoestrin. Az általam vizsgált összes kristályos folliculinok abs. alkoholos oldatban 284 m μ -nál a ketonokra jellemző elnyelési sávot adják. (1. sz. táblázat). Dingemans, Kober, Reerink és van Wijk (7) által a lóvizeletből izolált folliculin extinctio maxima 265 m μ -nál van, míg a terhes női vizeletből izolált folliculin elnyelési görbéje a 284—250 m μ . közötti szakaszon síma le-

futású. Az általam vizsgált kristályos folliculin készítmények közül egyesek alkoholos oldatban szintén mutatják e. kidomborodást és ezzel Dingemans, Kober, Reerink és van Wijk adatait megerősítik. A 265 $m\mu$ -nál maximumot mutató készítmények molaris extincioja 284 $m\mu$ -nál az átlagnál valamivel kisebb. E tény arra vall, hogy a lóvizeletből izolált folliculinban legalább két anyag van. Az egyik lenne a folliculin, amelynek elnyelési sávja 284 $m\mu$ -nál fekszik, a második a 265 $m\mu$ -nál absorptios maximumot mutató, egyenlőre ismeretlen szennyezés. A színképelemzésen kívül további vizsgálatok szükségesek



Folliculinmethylethere

 α, β telítetlen folliculin

(Pedersen-Bjergaard)

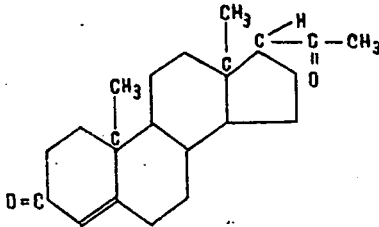
Folliculin

(Callow)

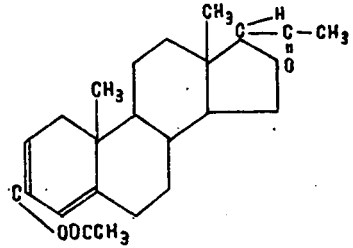
annak eldöntésére, hogy e szennyezés csak az equidák vizeletéből izolált folliculinban fordul-e elő.

A kristályos folliculinok alkoholos oldataiban 320 $m\mu$ -nál mellékmaximum lép fel. (1. és 2. rajz). Abs. alkoholban az α, β , telítetlen ketonok adnak 320 $m\mu$ -nál elnyelési sávot. Ezen absorptios maximum fellépte a folliculinnál arra mutat, hogy az levegőn lassan oxydálódik, amikor is két hydrogen atom le-

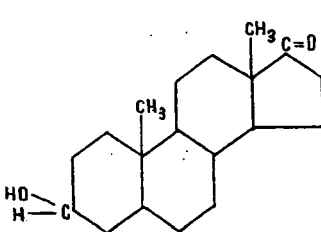
adása kapcsán a carbonyl gyökhöz konjugált helyzetben egy aethylen kötés lép fel. Kereskedelmi készítményekben az α , β , telítetlen ketonoknak 320 és 250 $m\mu$ -nál fekvő jellegzetes sáv-



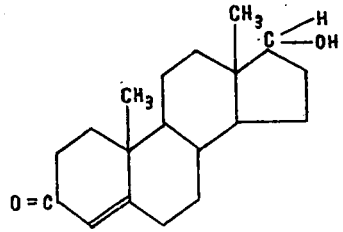
Progesteron



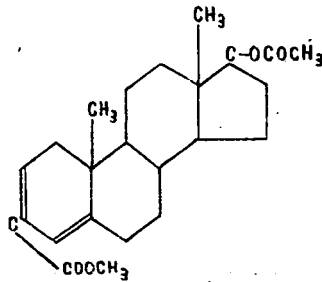
Progesteronacetat



Androsteron



Testosteron



Testosteron-diacetat

jait rendszerint megtalálni. Az Övosan csak e sávokat adja, míg a folliculin absorptios maxima 280 $m\mu$ -nál hiányzik. (7. sz. rajz). Úgy látszik, hogy a Richter gyár kristályos folliculinhoz oldáskor valamely oxydáló hatású anyagot tesz, ami a folliculin egy részét telítetlen ketonná oxydálja.

A kristályos folliculinban és a kereskedelmi készítményekben azok elnyelési színeképre vonatkozó vizsgálatok tanúsága szerint változó koncentracióban három vegyület fordulna elő: *a*) folliculin (ketohydroxyoestrin elnyelési sáv 284 $m\mu$ -nál), *b*) az α , β telítetlen keton (absorptios maximumok 320 és 240 $m\mu$ -nál), *c*) a lóvizeletben lévő folliculin szennyezése (absorptios maximum 265 $m\mu$). Az utóbbi anyag vegyi szerkezete nem ismert.

A folliculin elnyelési színeképre vonatkozó adatokból kitűnik, hogy az Euler, Burström, Pulkki és Hellström, továbbá a Morton által észlelt elnyelési sávok a Butenandt és Störmer, továbbá Dingemanse, Kober, Reerink és van Wijk, valamint saját adataimmal nem egyeznek meg és így ezen vegyületet a folliculintól eltérő anyagnak kell tartani.

A folliculinnál egy aethylen kötéssel többet tartalmaznak az equilin és a hippulin. Abs. alkoholos oldatban az equilin absorptios maximuma ép úgy mint a folliculinnál 284 $m\mu$ -nál fekszik. Ezenkívül a mol. extinctio értéke sem tér el lényegesen a folliculintól. A C=O gyökhöz konjugált helyzetű kettős kötés esetén 320 és 240 $m\mu$ -nál kellene az elnyelési sávoknak fellépniök, a közelben fekvő izolált aethylen kötések pedig hyperchrom hatással járnak. Így az equilin kettős kötése messze kell, hogy legyen a carbonyl gyöktől. Az elnyelési színekép alapján az alábbi képlet látszik indokoltnak. Hogy a hippulinbani a kettős kötés milyen helyzetű, illetve hogy az általam vizsgált α , β telítetlen follicularis keton a hippulinal azonos-e, miután a hippulin elnyelési színeképét nem ismerjük, nem dönthető el.

A folliculin a ketongyökét reducálva azt secunder alcoholá, dihydrofoliculin (oestrodial) alakítjuk át. A dihydrofoliculin absorptios maximumai 280 és 320 $m\mu$ -nál fekszenek. A 340 $m\mu$ -nál fekvő sávot adó chromophor szerkezetéről csak a színekélelemzés segítségével felvilágosítást nyerni nem lehet. A 280 $m\mu$ -nál fekvő absorptios maximum tipikus ketonsáv, viszont a dihydrofoliculin az eddigi vizsgálatok szerint nem tartalmaz carbonyl gyököt. Pedersen-Bjergaard és Schou (3) szerint a folliculin keto-enol átrendeződésre nagyon hajlamos. A dihydrofoliculinnál 280 $m\mu$ -nál megjelenő absorptios sáv szerint intramolekuláris átrendeződés tényleg végbemegy.

Butenandt előállította a folliculinhydratot (oestrotriol), amelynek absorptios maximuma Callow (10) szerint a folliculinnal és a dihydrofolliculinnal egyezően 280 $m\mu$ -nál fekszik. E vegyület sem tartalmaz carbonyl gyököt. Mivel a ketonokra jellemző elnyelési sávot mégis adja, a folliculinhydrat a két szomszédos szén atomhoz kapcsolódó hydroxyl gyökök vízvesztése folytán részben folliculinná alakul át. Callow szerint a folliculin methylaethere a folliculinnal azonos színképet ad.

A folliculin elnyelési színképe, lúg hatására lényegesen megváltozik, amit Pedersen-Bjergaard és Schou szerint a folliculin intramolekularis átrendeződésével kapcsolatos enolsó képződés idézne elő. Rădulescu (24) szerint ily átrendeződés, hasonló színképváltozással, naphyacennél megy végbe. Ilyen átrendeződéseket Fries és Klöstermann, továbbá Hantzsh is észleltek.

Callow az elnyelési színkép megváltoztatását az előbbiekkel ellentétben a folliculin phenolos hydroxylján végbemenő phenolat képződésre vezeti vissza. Callow elgondolásának helyessége mellett szól az a tény, hogy a dihydrofolliculin (oestrodial) és a folliculinhydrat (oestrotriol) bár nem tartalmaznak carbonyl gyököt, e színképváltozást szintén adják.

Callow a folliculin methyl aetherét előállítva a phenolos hydroxylt megkötötte. Az a tény, hogy e vegyület elnyelési színképe lúgban nem változik meg, szintén arra vall, hogy szabad hydroxyl esetén a sóképződéssel kapcsolatosan jön létre a színkép megváltozása.

Callow adatai azonban nem döntenek el a kérdést. Abs. alkoholcs oldatban a dihydrofolliculin és a folliculinhydrat 280 $m\mu$ -nál fekvő elnyelési sávjai valószínűleg ketonsávok. A dihydrofolliculinból intramolekuláris átrendeződés kapcsán keton (folliculin) képződik. A folliculinhydrat (oestrotriol) pedig egy molekula víz leadása kapcsán szintén folliculinná alakul. A dihydrofolliculin és a folliculinhydratnak nátron lúgban a folliculinhoz hasonló viselkedése előre várható volt. Az a tény, hogy a folliculin methylaethere lúgban nem változtathatja meg az elnyelési színképét, nem döntheti el a kérdést, mert a folliculin nagy intramolekuláris labilitása folytán lehetséges, hogy a methylaether készítése közben Callow nemcsak a phenolos hydroxylon kapott methylaethert, hanem esetleg a tautomer

enolon is. E származék változatlanul maradhat híg lúgban is. Mikroégetési és egyéb adatok hiányában e kérdés nem dönthető el. Az elmondottak úgy Pedersen-Bjergaard és Schou, mint Callow felfogásával szemben óvatosságra intenek.

Tömény sósavban a folliculin elnyelési sávja 284 $m\mu$ -ról 274 $m\mu$ -ra tolódik el. Scheibe, May és Fischer (26) szerint a ketonsáv sósavban, széntetrachloridban és chloroformban az alkoholos oldatokhoz képest közelebbről nem ismert okból 6 $m\mu$ -nyit tolódik el a rövidebb hullámhossz felé. Abs. alkoholban 284 $m\mu$ -nál van a sáv és így az eltolódás 10 $m\mu$, viszont 1 %-os alkoholban csak 5 $m\mu$.

A sexualis hormonok a fentebb említetteken kívül még a C—OH gyököt és aethylen kötést tartalmaznak. Bielecki és Henri (21), továbbá Lüthy (27) szerint az aethylen kötés sávja a Schumann ibolya határán van. A hydroxyl gyök elnyelési sávját Scheibe és Grimm (28) 186 $m\mu$ -nál, tehát szintén a Schumann-ibolya területén, találták meg. A rendelkezésemre álló spektrophograph-fal e színeképterületen nem dolgozhattam.

A carbonyl gyökhöz konjugált helyzetben lévő aethylen kötésnek az ibolyántúli részben két jellemző elnyelési sávja van, amelyek abs. olkoholban 315,5 és 234,5 $m\mu$ -nál fekszenek. E két maximum Bielecki és Henri (21) szerint oly módon jönne létre, hogy az aethylen kötés sávja a Schuman ibolya határáról 234 $m\mu$ -ra és a 284 $m\mu$ -nál fekvő ketonsáv 313,4 $m\mu$ -ra tolódna. Ezen eltolódás az aethylen kötésnek és a carbonyl gyöknek egymásra gyakorolt lazító hatásától eredne. Bielecki és Henri elgondolását nagy mértékben alátámasztja az a tény, hogy az eltolódás mértéke, frequentiában kifejezve, mindkét sávra nézve ugyanaz.

Scheibe, Rössler és Backenköhler (22), továbbá Scheibe, May és Fischer (26) Henri és Bielecki felfogását nem tartják eléggé megalapozottnak és szerintük nem valószínű e két sáv párhuzamos eltolódása. Menschick, Page és Bossert (19) az α , β telítetlen ketont egységes chromophorként fogják fel. Ma már kétségtelen, hogy a 313 és 234 $m\mu$ -nál fekvő kettős elnyelési sáv az α , β telítetlen keton sajátos sávjaiként fogható fel, illetve továbbmenőleg e két sáv α , β telítetlen keton szerkezet mellett szól. E felfogás bizonyítása Menschick, Page és Bossert (19) dolgozatában található.

Dávid a heréből biológiailag igen hatékony anyagot, a testosteront, kiisolálva abban egy hydroxyl és egy carbonyl gyököt tudott kimutatni. A mikroégetés adatai alapján fel kellett tételeznie egy kettős kötést, amelyet azonban a benzopersavas meghatározással kimutatni nem tudott. Az a tény, hogy a testosteron elnyelési színeképe a cholesteronéhoz hasonlít nemcsak az aethylenkötés létezését igazolta, hanem egyben annak helyzetét is megadta.

Windaus a cholesteront β , γ telítetlen ketonnak hitte. Menschick, Page és Bossert elnyelési színekép vizsgálatai mutatták meg, hogy a cholesteron α - β telítetlen keton.

Dávid kizárólag az elnyelési színekép adatai alapján mondotta ki, hogy a testosteron α , β telítetlen keton. Feltévesését Butenandt, és Hanisch, továbbá Ruzicka és Wettstein teljes mértékben igazolták. Az elnyelési színekép méréseim Dávid adatait megerősítik.

A progesteron elnyelési színeképét abs. alkoholos oldatban Slotta, Ruschig és Fels (15) határozták meg. Ők a progesteronnal azonos cis és trans vegyületet (Luteosteron C. és D.) vizsgáltak és az α , β telítetlen ketonok egyik jellemző sávját meghatározták (240 $m\mu$). A kisebb extincioju sávot 320 $m\mu$ -nál azonban nem észlelték. A 320 $m\mu$ -nál talált mellékmaximum alapján a progesteron, más eljárásmodok eredményeivel egyhangzóan, α , β telítetlen keton. Az a körülmény, hogy úgy a testosteron, mint a progesteron 320 $m\mu$ -nál fekvő elnyelési sávja jóval alacsonyabb, mint a cholesteronnál, ugyanakkor a 240 $m\mu$ körüli sáv extencios értékei jól megegyeznek, arra mutat, hogy az α , β telítetlen ketonok szerkezetét illetően Henri és Bielecki felfogása helyesebb, mint Scheibe és munkatársaié.

A testosteron és a progesteronban jelenlévő chromophor tehát aethylen kötést a carbonyl gyökhöz konjugált helyzetben tartalmazó keton. A chromophor azonossága folytán a sárga test és a here hormonnak az elnyelési színekép alapján való megkülönböztetése nem lehetséges.

Szerves savakkal végbemenő esterképződés az elnyelési színeképet rendszerint nem változtatja meg. Gräfe adatai szerint legfeljebb 5 $m\mu$ -nyit tolódik el a sáv az ibolya felé. A progesteronacetat Gräfe adataival egyezően 5 $m\mu$ -nyi eltolódást

szerved a rövidebb hullámhossz felé, míg a testosterondiacetat és a testosteron elnyelési színe közel azonos.

A szerves vegyületek tetemes része tömény kénsav hatására színessé válik (halochromia) Scheibe, May és Fischer (26) szerint α , β telítetlen ketonokhoz tömény kénsavat adva a hosszabb hullámhossznál fekvő (320 $m\mu$.) elnyelési sáv eltűnik, a rövidebb hullámhossznál fekvő (240 $m\mu$.) sáv pedig a vörös felé, esetleg egészen a látható határáig tolódik el. Skraup és Freundlich (29) szerint a halochromia jelensége csak konjugált helyzetű telítetlen ketonoknál lép fel és a színek változás a Scheibe és munkatársai által észlelttel azonos.

A testosteron és a progesteron α , β telítetlen keton, amelyek elnyelési színe tömény kénsavban Scheibe és munkatársai, továbbá Skraup és Freundlich adataival teljesen meg egyezően változik meg.

A folliculin, az equilin elnyelési színe tömény kénsavban nem mutatja a Scheibe, May és Fischer által észlelt változást. Rădulescu (24) szerint a carbonyl gyökön molekula vegyület keletkezik. Wolf (30) szerint az acetone halochromiáját $C=O \cdot SO_2$ komplex vegyület adná. A folliculin tömény kénsavas oldatában valószínűleg Wolf elgondolásának megfelelő komplex jön létre.

A dihydrofolliculinak tömény kénsavban 365 $m\mu$ -nál van absorptios maximuma, ezen kívül egy kis extinctio maximum található 300 $m\mu$ -nál. Feltehető, hogy a 365 $m\mu$ -nál fekvő absorptios maximum a 340 $m\mu$ -nál fekvő elnyelési sáv eltolódása folytán jött létre. A 280 $m\mu$ -nak megfelelő elnyelési sáv a vörös felé 300 $m\mu$ -ra tolódva egészen alacsony extinctio értékkel szintén jelen van. Míg abs. alkoholos oldatban a 280 $m\mu$ -nál fekvő elnyelési sáv a magasabb, addig tömény kénsavban a 340 $m\mu$ -ról 365 $m\mu$ -ra tolódott elnyelési sáv dominál. Feltehető, hogy a 280 $m\mu$ -nál elnyelési sávval bíró keton alak van alkoholban és vízben túlsúlyban, viszont kénsavban fordított a helyzet. E kérdés csak elnyelési színek vizsgálatokkal biztosan nem dönthető el.

5. Quantitatív methodikai kérdések.

A sexualis hormonokat biológiai hatásaik alapján fedezték fel. Ezen élettani hatásokat használják fel a hormonok qualitativ és quantitativ meghatározására. Annak eldöntésére, hogy valamely vegyületnek van e sexualis harmonhatása e módszerek pótolhatatlanok, mennyileges megállapításokra azonban csak egészen ritka esetekben alkalmasak. Allen és Doisy a rágsálók oestrusának felismerésével nagyon jól alkalmazható módszert teremtettek. Zondek (1) szerint e módszernek számos hibalehetősége van. Zimmermann (31) a folliculin meghatározására a kreatinin kimutatására szoggáló Jaffé féle nem specificus reactiot használja. Kober (11) a folliculin oldathoz tömény kénsavat és phenolsulfosavat adott, a keletkező vörös szín alapján a folliculint colorimetriásan határozta meg.

Sárga test hormon mennyileges meghatározása a folliculinál is nehezebb feladat. Allen vizsgálatai szerint a folliculin a progesteront biológiai hatásában akadályozza. Noha az általa használt Clauberg-Allen Test ezen antagonismus figyelembe vételével készült, a módszerrel kapott eredmények csupán relatívok. Így a sárga test progesteron tartalmának mennyileges meghatározására egyelőre megfelelő eljárás módunk nincs. Erre vall az egyes szerzők ez irányu vizsgálatainál mutatkozó jelentős eltérés.

Pézaré a férfi sexualis hormonokat qualitative (andro- és testosterone) a kappanok taréjának megnövekedése alapján határozza meg. Gallagher és Koch a kakastaréj próbát az említett vegyületek mennyileges meghatározására alkalmas módszerré dolgozták ki.

Az Allen-Clauberg és Gallagher-Koch féle eljárás módok quantitativ szempontból nem kielégítők. Velük csak azért dolgozunk, mert egyelőre jobb módszerünk még nincsen.

Szürt ibolyántúli fényben a folliculin oldathoz tömény kénsavat adva 0,001 γ -ig bezárólag élénk sárgászöld fluorescentia jelentkezik. Az említettnél alacsonyabb concentratióra lemenni a kénsav saját zavaró fluorescentiája miatt nem lehet. E fluorescentia jelenségen alapuló quantitativ eljárás mód kidolgozására vonatkozó vizsgálatok most vannak folyamatban. Erre

vonatkozó kísérletek eredményeiről Kocsissal közös dolgozatban máshol számolunk be.

Mivel a sexualis hormonoknak az ultraibolyában jellemző elnyelési sávjaik vannak, egy ismeretlen töménységű sexualis hormonoldat elnyelési színeképét meghatározva a kérdéses vegyület molaris extinciójának ismeretében az oldat hormon tartalma az $E = \epsilon c$ képlet alapján kiszámítható. A sexualis hormonokkal közel rokon D. vitaminnál Fuchs és Beck (32), Töpelmann és Schuchknecht (33) dolgoztak ki ez alapon megfelelő módszereket. Miután a kereskedelmi készítmények sexualis hormon tartalmának kvantitatív vizsgálata nagyon meghaladná dolgozatom keretét, erről egy későbbi külön dolgozatban számolok be.

A sexualis hormonok biológiai hatását a jövőben is a biológiai módszerek adják meg. A kvantitatív spectralanalysis pedig a készítmények hormontartalmát mennyilegesen határozná meg. A két eljárás mód egymást nem zárja ki, hanem egymást kölcsönösen kiegészíti.

6. Kereskedelmi készítmények.

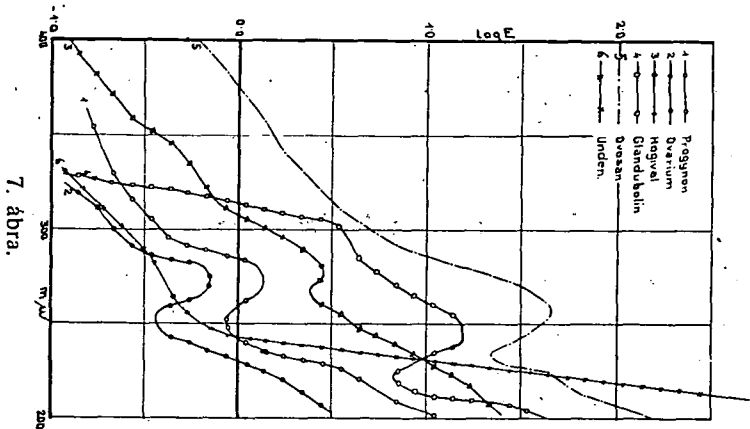
Berthold és Brown-Séquard a 19. században fedezték fel biológiai hatásaik alapján a sexualis hormonokat. Felfedezésüket sokáig kételkedéssel fogadták. Köhler (1915) a szervkivonatokkal elért therápiás eredményeket részben autosuggestiora, részben nem specificus fehérje hatásra vezeti vissza. Halban, Esch a szervkivonatok biológiai hatékonyságát nagyon is kétségesnek tartják. Zondek (1) egyazon gyár által petefészek, here és sárga test kivonatokként forgalomba hozott gyári készítmények biológiai hatását teljesen azonosnak találta. Zondek (1919) mindezek alapján hangsúlyozza, hogy az akkori gyári készítményeknél a biológiai hatás inkább attól függött, hogy melyik gyár hozza forgalomba a készítményt, mint attól, hogy melyik szerv kivonata.

A sexualis hormonok izolálása és synthetisálása újra az experimentális és gyógyító orvostudomány előterébe állította a sexualis hormonokkal összefüggő kérdéseket. Anyagi nehézségek miatt a biológiai vizsgálatok túlnyomó részét még ma is nem a kristályos hormonokkal, hanem a kereskedelmi készít-

ményekkel, amelyek rendszerint szervkivonatok, végzik. Az egyes szerzők adatai között mutatkozó lényeges eltérések esetleg onnan erednek, hogy e készítmények talán nem minden esetben tartalmazták a megadott hormon feleséget. Így szükséges volt a magyar gyógyszergyárak által forgalomba hozott készítményeknek megvizsgálása is. E vizsgálat főbb eredményeiről egy korábbi dolgozatomban már beszámoltam (34).

a) *Petefészek hormon tartalmazó készítmények.*

A folliculin vízben való csekély oldékonyságára való tekintettel a koncentráltabb folliculin készítményeknél a hormon olíva olajban van oldva. Az olíva olaj igen erős saját fényel-

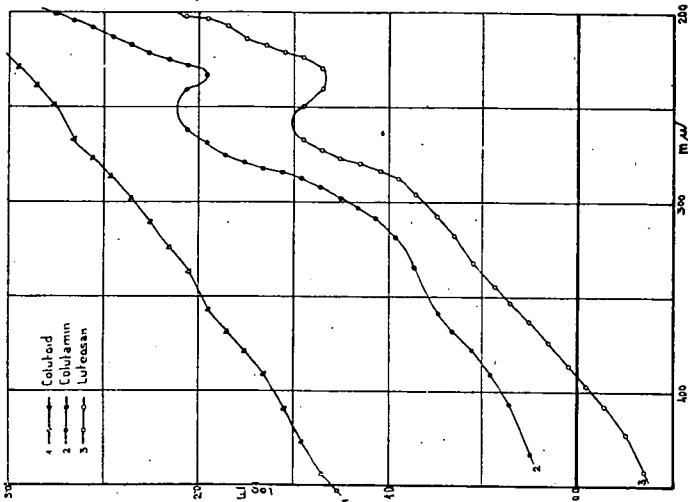


nyelése zavar. Ezért ezen olajos készítmények vizsgálatával egyelőre nem foglalkoztam. Meghatároztam a következő vizes folliculin készítmények elnyelési színeképét: Ovosan és Hogival (Chinoin), Extr. Ovarii (Egger), Unden (I. G. Farbenindustrie), Glandubolin (Richter), és végül a Progynon (Schering-Kahlbaum).

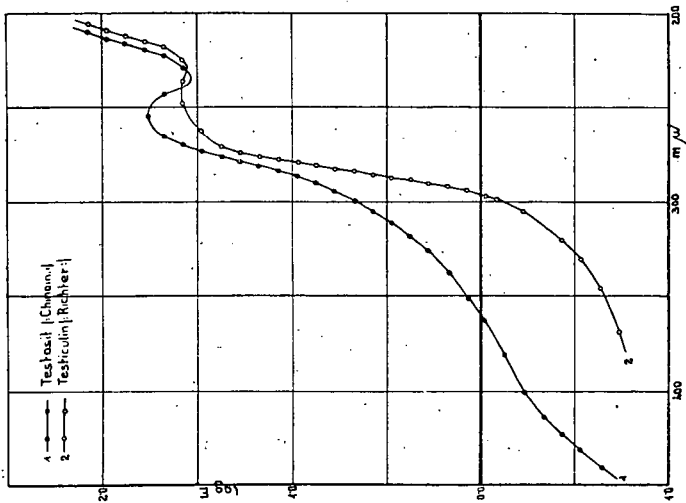
A Progynon és az Ovarium absorptios maximuma 276 $m\mu$ -nál fekszik. Ezen kívül 360 és 224 $m\mu$ -nál észlelni még mellékmaximumokat. (1. sz. rajz). A Hogival elnyelési színeképe az előbbiekhöz nagyon hasonlít, azonban az absorptios maximuma kissé a vörös felé (278 $m\mu$) van eltolva. Mellékmaximumai 336 és 222 $m\mu$ -nál fekszenek.

Az Ovarium és a Progynon, továbbá a kristályos follicu-

lin híg alkoholos oldatának az elnyelési színeképe teljesen meg-
egyeznek. A Hogivalnál észlelt kisérték eltolódás valószínűleg
a praeparatumhoz hozzátett konzerváló szer hatására jön létre.
Tehát e három készítmény a kristályos folliculinnal azonos
hormont tartalmaz.



8. ábra.



9. ábra.

A Glandubolin elnyelési színeképe az előzőktől lényegesen
eltér. Apsorptios maximuma 240 m μ -nál, a mellékmaximum
310 m μ -nál, a minimum 211 m μ -nál van. A többi follicularis
hormonkészítménytől való eltérés miatt meghatároztam a Gland-

dubolinban oldásra kerülő kristályos anyagot is, amely a többi kristályos folliculinnal azonos.

Az Ovosan absorptios maximuma 257 $m\mu$ -nál, mellék-maximuma 2279 $m\mu$ -nál fekszik. Az Ovosan és a Glandubolin az α , β telítetlen ketonokra jellemző sávokat adják. Ennek oka valószínűleg az, hogy a folliculin akár a konzerváló szer hatására (Glandubolin) akár magában a szervezetben (Ovosan) két hydrogen atom lehasadásával α , β telítetlen ketonná oxydálódik.

A folliculinnak már kristályos állapotban kizárólag a levegőn való állás hatására végbemenő α , β telítetlen ketonná való oxydatioja természetesen oldatban még könnyebben végbemegy. A Progynon, Extr, Ovarii és a Hogival az α , β telítetlen keton sajátos sávjait szintén mutatják, csakhogy a Glandubolinnál és az Ovosannál lényegesen kisebb mértékben. Valószínűleg a szervezetben a bevitt folliculin dehydrogenisatioja szintén végbemegy, sőt ezen fokot meg is haladja.

A Glandubolinnal elért therápiás eredmények arra mutatnak, hogy talán mindegy, hogy magát a folliculint vagy pedig ezen α , β telítetlen folliculint alkalmazzuk e a gyógyászatban. E kérdés eldöntésére további biológiai vizsgálatok szükségesek.

Az I. G. Farbenindustrie nagy hatékonyságú folliculin készítménye, az Uden. elnyelési színeke lényegesen eltér az előbb ismertetett anyagokétól. A lapos felszálló ágon 274 $m\mu$ -nál kis kidomborodás van.

A folliculin a fent említettek szerint a szervezetben eléggé gyorsan eloxydálódik. A therápiás hatás tartósabbá tételére legújabban a folliculin substitutios termékeit hozzák forgalomba. Így a Schering-Kahlbaum a folliculin benzoosavas esterét állítja elő. Az I. G. Farbenindustrie úgy látszik, hogy a folliculinnak a carbonyl gyökén hajt valamely átalakítást végre, amelynek a készítmény intensivebb és tartósabb hatását köszöni. A 274 $m\mu$ -nál mutatkozó kis extinctiojú sáv a folliculin substitutios termékének folliculinná való vissza alakulásától származhat.

A folliculin a szervezetben Brunelli (35) szerint fehérjéhez van kötve. Gallott és Roussel (36) csak lúgos hydrolysis után észlelték a terhes vizeletben tömény kénsav hatására a sárgászöld szín felléptét. Chevallier, Cornil és Verdollin (37) a folliculinra jellemző elnyelési sávot (280 $m\mu$. körül) csak a terhes

vizelet híg lúggal való hydrolysis után észlelték. A folliculin eszerint a szervezetben nem szabad állapotban van jelen és így a mesterségesen substituált készítmények therápiás hatása az élettani viszonyoknak esetleg jobban megfelel, mint a tiszta folliculin készítményké.

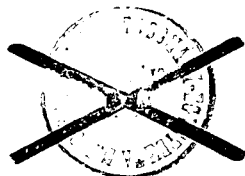
A kereskedelmi folliculin készítmények a színeképelemzés szerint három csoportra oszthatók: 1. Progynon, Extr. Ovarii és Hogival (a kristályos folliculinnal azonos hormon), 2. Glandubolin és Ovosan (a folliculinnak valószínűleg oxydatios termékei) és 3. az Unden.

b) A sárga test hormont tartalmazó kereskedelmi készítmények.

A magyar gyógyszergyárak három sárga test hormont tartalmazó készítményt hoznak forgalomba: Colutamin és Colutoid (Richter) és a Luteosan (Chinoin). A Colutoid oliva olajos oldatban van forgalomban. Kérésemre a Richter gyár a Colutoidot alkoholos oldatban bocsátotta rendelkezésemre. 200 és 450 m μ . között fokozatosan felszálló ágot kapunk, melynek 240 és 320 m μ . körül kis kidomborodása van. Slotta, Ruschig és Fels (15) szerint a Luteosteron A. és B. színeképének felelhetne meg a felszálló ág, míg a két kidomborodás a Luteosteron C. és D.-től (progesteron) eredhet.

A Colutamin és a Luteosan vizes oldatok, amelyek mind-egyikénél a kristályos progesteron híg alkoholos oldatával meg-egyezően 255 m μ .-nál van az absorptios maximum. Az ex-tinctios értékek közötti eltérés concentratio különbségre veze-tendő vissza (8. sz. rajz).

A Colutamin és a Luteosan színeképük alapján a kristályos progesteronnal azonos hormont tartalmaznak. Ezen megállapítás azért érdekes, mert míg a Luteosanban nincs fehérje, addig a Colutamin a gyári megadás szerint, fehérjét tartalmaz. A benne foglalt fehérje úgy látszik, hogy nem a progesteron aethylen kötéséhez kapcsolódik. A progesteronenolacetat elnye-lési sávja a progesteronhoz képest 5 m μ .-nyit tolódott el az ibolya felé. Minthogy a Colutamin elnyelési sávja a Luteosan, illetve a progesteronéhoz képest kis mértékben bár, az ibolya felé van eltolva, lehetséges, hogy a Colutaminban a fehérje mint



progesteron-nolester van jelen. A progesteron carbonyl gyökén erősebb változás nem történhetik, mert akkor új sáv lépne fel.

A Colutaminban hatszor annyi progesteron van, mint a Luteosanban, ami azzal magyarázható, hogy a fehérjékhez kapcsolt progesteronnak vízben való oldékonysága nagy mértékben nő. Természetesen a Colutamin hatszoros progesteron tartalma nem jelent szükségszerűleg hatszoros biológiai hatékonyságot is a Luteosanhoz képest. Lehetséges, hogy a progesteronnak a fehérjéhez kötött volta annak biológiai hatását is csökkenti. E kérdés csak biológiai kísérletekkel volna eldönthető.

Brunelli (35) szerint a szervezetben a fehérje a folliculinál szemben hord-tevékenységet (Vehikel-functio) fejt ki. Úgy látszik, hogy e jelenség a progesteronnal szemben is fennáll. A fehérjék esetleges anaphylactogen hatása miatt a szervkivonatokat a gyógyszergyárak fehérjetelenítették. A fehérjék kicsapása az említett fehérje-hormon kapcsolódás folytán a sexualis hormonokat is eltávolíthatja az oldatból. Abderhalden javaslatára a szervkivonatokat, fehérjétől való mentesítés céljából, tryptikus lebontásnak vetették alá. Az ily módon nyert készítmények azonban Zondek vizsgálatai szerint nem mutattak sexualis hormon hatást. Így, vagy maga a sexualis hormon is elbomlik a trypsin hatására, vagy a sexualis hormon a fehérje lebontása következtében csekély oldékonysága miatt kicsapódik. Köhler, Esch, stb. elgondolását, hogy a proteinek a sexualis hormonok biológiai hatásában szerepet játszanak, oly alakban fenntarthatjuk, hogy a fehérjék a sexualis hormonokkal szemben hordtevékenységet fejtenek ki és így azok biológiai hatását bizonyos fokig esetleg megváltoztatják.

c) *Here hormont tartalmazó készítmények.*

A magyar gyógyszergyárak here hormonkészítményeinek a Testositnak (Chinoin) és az Extr. Testiculinak (Richter) elnyelési sávja a testoszonon híg alkoholos oldatának megfelelően 254 m μ -nál fekszik. Az Extr. Testiculi absorptios minimuma 229 m μ -nál, a Testosité 235 m μ -nál van. A Testositnál kissé a vörös felé van eltolva az absorptios maximum valószínűleg a készítményben lévő konzerválószernek a színekpre gyakorolt befolyásának megfelelően. A Testosit és az Extr. Testiculi

a színképelemzés szerint tehát a kristályos testosteronnal azonos hormont tartalmaznak (9. sz. rajz).

A kereskedelmi készítmények az elnyelési színképvizsgálatok alapján tényleg a megadott hormonokat tartalmazzák. Így Zondek (1919) azon megállapítása, hogy nagyon is kérdéses a szervisolatumok sexualis hormontartalma az általam vizsgált készítményekre nem érvényes.

Dolgozatom a m. kir. Ferencz József Tudományegyetem általános és szervesetlen vegytani intézetében készült.

A tanítvány legmélyebb tiszteletével és hálájával mondok köszönetet e helyen is az intézet igazgatójának, Dr. Kiss Árpád egyetemi tanár urnak, hogy a kérdés kitűzésével, a vizsgálatok állandó irányításával, továbbá intézete felszerelésének rendelkezésemre bocsátásával munkám sikeres elvégzését lehetővé tette.

Über die Absorptionsspektren der Sexualhormone.

von Dr. BLASIUS BUGYI.

Es wurden die Extinctionskurven einiger kristallinisch dargestellten Sexualhormone in verschiedenen Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur aufgenommen. Das Folliculin der Fabriken Chinoïn, Richter, Hoffmann und La Roche, ferner die drei Follikelhormonpräparate der Fabrik Henning weisen — im Einklang mit den Beobachtungen von Butenandt und Störmér, bzw. Dingemans, Kober, Reerink und van Wijk — in absoluter alkoholischer Lösung bei 284 $m\mu$. ein Absorptionsmaximum und 250 $m\mu$. ein Absorptionsminimum auf. Die von v. Euler, Burström, Pulkki und Hellström, bzw. Morton untersuchten Verbindungen sind mit den von uns untersuchten Substanzen nicht identisch.

Die kristallisierten Folliculinpräparate stellen auf Grund ihrer Absorptionsspektren ein Gemisch folgender drei Verbindungen dar: 1. Folliculin (Keto-hydroxyoestrin, Absorptionsmaximum bei 284 $m\mu$.), 2. ein α , β ungesättigtes Keton (Absorptionsmaxima bei 240 und 320 $m\mu$.) 3. und eine Verbindung unbekannter chemischen Struktur (Absorptionsmaximum 265 $m\mu$.), welche bei dem, aus dem Harn der Equide isolierten, Folliculin als Beimengung auftritt.

Von den von uns untersuchten Folliculinhaltigen Handelspräparaten enthalten das Hogival (Chinoin), Extr. Ovarii (Egger) und das Progynon (Schering-Kahlbaum) ein, mit dem kristallisierten Folliculin identisches Hormon.

Das Folliculin scheint unter Luftenwirkung zu einem α, β ungesättigten Keton dehydriert zu werden, welches als erstes Zwischenprodukt der Oxydation des Folliculins aufgefasst werden kann. Die biologische Aktivität dieser Verbindung ist der des Folliculins höchstwahrscheinlich sehr nahestehend. Dieses α, β ungesättigte Keton ist im Glandubolin (Richter) und Ovosan (Chinoin) enthalten. Das Unden (I. G. Farbenindustrie) kann als ein an der Carbonylgruppe verändertes, biologisch hochwirksames Umwandlungsprodukt des Folliculins aufgefasst werden.

Das Dihydrofolliculin weist bei 280 und 340 $m\mu$. Absorptionsbanden auf. Die bei 280 $m\mu$. beobachtete Absorptionsbande des Dihydrofolliculins (Oestrodiol) und des Follikelhormonhydrates ist auf die durch Tautomerisation entstandene Ketoform der genannten Verbindungen zurückzuführen. Die Veränderung des Absorptionsspektrums in alkalischer Lösung ist durch die Enolsalzbildung bedingt. In Salzsäure wird die Absorptionsbande des Folliculins schwach nach Violette verschoben.

Folliculin, Dihydrofolliculin und Equilin weisen unter Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure im filtrierten Ultravioletten Licht eine gelblichgrüne Fluoreszenz auf. Diese Erscheinung kann zu der quantitativen Bestimmung der Folliculin-derivate herangezogen werden. In konzentrierter Schwefelsäure wird das Absorptionsspektrum des Folliculins verändert. (Figuren 3. und 4.).

Das Absorptionsspektrum des Progesterons stimmt mit den Angaben von Slotta, Ruschig und Fels (15) überein. Das Colutamin (Richter) und das Luteosan (Chinoin) enthalten eine, mit dem kristallisierten Progesteron identische Substanz. Das Colutoid (Richter) besteht wahrscheinlich aus Luteosteron A. und B., enthält aber auch ein wenig Progesteron.

Das Testosteron liefert, gemäss der Beobachtungen von Dávid (17), ein dem Cholestenon sehr ähnliches Absorptionsspektrum. (Figur 4.) Das Absorptionsspektrum des Androste-

rons ähnelt gewissermassen dem des Testosterons. Das Testosit (Chinoïn) und das Extr. Testiculi (Richter) enthalten ein, mit dem kristallisierten Testosteron identisches Hormon.

Da das Chromophor des Testosterons, Progesterons und des Ovosans die den allen gemeinsame Carbonylgruppe und die zur Ketogruppe α -ständige Aethylenbindung enthalten, konnte die grosse Aehnlichkeit der Absorptionsspektren vorausgesagt werden.

Das Absorptionsspektrum vom Progesteronacetat und Testosterondiacetat zeigen im Vergleich zu den Ausgangsstoffen fast keine Verschiebung.

Die Absorptionsspektren des Progesterons und des Testosterons werden in konzentrierter Schwefelsäure analog anderer α , β ungesättigter Ketone verändert.

Die Absorptionsspektralanalyse ermöglicht die quantitative Bestimmung der Sexualhormone.

Herrn Professoren Schoeller, Callow und Westphal, ferner den Fabriken Boeringer, Chinoïn, Egger, Hoffmann und La Roche, Henning, I. G. Farbenindustrie, Richter, Schering-Kahlbaum sei um die freundliche Überlassung der untersuchten wertvollen Stoffe auch an dieser Stelle innigst gedankt.

Irodalom.

1. *B. Zondek*: Die Hormone des Ovariums und der Hypophysenvorderlappen. Berlin, J. Springer, 1931.
2. *Á. v. Kiss és M. Gerendás*: Acta chem. min. phys. Univ. Seged, 4, (1935) 272 és 5, (1937) 153.
3. *K. Pedersen-Bjergaard és S. A. Schou*: Quart. Journ. Pharm, 8, (1935) 669.
4. *B. Zondek*: Naturw. 21, (1933) 33.
5. *H. Lettré és H. H. Inhoffen*: Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Stuttgart, F. Enke, 1936.
6. *A. Butenandt és I. Störmer*: Z. physiol. Chem. 191, (1930) 143 és 208, (1932), 129.
7. *E. Dingemans, S. Kober, E. H. Reerink és A. v. Wijk*: Biochem. Z. 240, (1931) 265.
8. *H. v. Euler, D. Burström, R. Pulkki és H. Hellström*: Arkiv f. Kemi. 11, (1932) 5.

9. R. A. Morton: The Application of absorptionspectra to the study of vitamins and hormones.
10. R. K. Callow: The Biochem. Journ. 30, (1936) 906.
11. S Kober: Biochem. Z. 239, (1931) 209.
12. A. Butenandt, U. Westphal és W. Hohlweg: Z. physiol. Chem 227, (1934) 84.
13. U. Hartmann és A. Wettstein: Helv. chem. Acta, 17, (1934) 878.
14. W. M. Allen és O. Wintersteiner: Science, 80, (1934) 190 és Journ. Biol. Chem., 107, (1934) 84.
15. K. H. Slotta, H. Ruschig és E. Fels: Ber. dtsch. Chem. Ges. 67, (1934) 1270, 1624.
16. U. Westphal: Naturw. 24, (1936) 696.
17. K. Dávid: Acta brevia Neerlandica. 5, (1936) No: 5/6.
18. I. M. Heilbron, R. A. Morton és W. A. Sexton: Journ. Chem. Soc. (1928) 47.
19. W. Menschick, I. H. Page és K. Bossert: Liebigs Ann. 495, (1932) 225.
20. E. P. Carr és H. Stücklen: Z. phys. chem. (B) 25, (1934) 57.
21. V. Henri és J. Bielecki: Ber. dtsch. Chem. Ges. 46, (1913) 47, (1914) 1690.
22. G. Scheibe, G. Rössler és F. Backenköhler: Ber. dtsch. Chem. Ges. 58, (1925) 586. G. Scheibe, R. Römer és G. Rössler: Ber. dtsch. Chem. Ges. 59, (1926) 2617. G. Scheibe, F. Backenköhler és A. Rosenberg: Ber. dtsch. Chem. Ges. 59, (1926) 2623. G. Scheibe, E. Felger és G. Rössler: Ber. dtsch. Chem. Ges. 60, (1927) 1406. G. Scheibe: Z. Elektrochem. 34, (1928) 498.
23. E. Shelow: Bull. Basic. Research. Inst. 3, (1931) 175.
24. D. Rădulescu: Z. phys. Chem. (B) 5, (1929) 30.
25. A. Ley: Z. phys. chem. 233, (1920) 405.
26. G. Scheibe, F. May és H. Fischer: Ber. dtsch. chem. Ges. 57, (1924) 1330.
27. A. Lütty: Z. phys. chem. 107, (1923) 285.
28. G. Scheibe és F. Grimm: Z. Elektrochem. 31, (1925) 474.
29. S. Skraup és L. Freundlich: Liebigs Ann. 431, (1923) 243.
30. K. L. Wolf: Z. phys. chem. (B) 3, (1929) 128.
31. W. Zimmermann: Z. physiol. Chem. 233, (1935) 257.
32. L. Fuchs és Z. Beck: Pharmazeutische Presse 1933.
33. H. Töpelmann és W. Schucknecht: Z. Vitaminforschung. 4, (1935) 111.
34. B. Bugyi: Z. ges. exp. Med. sajtó alatt.
35. B. Brunelli: Arch. intern. pharmacodyn. 49, (1935) 262.
36. G. Gallott és G. Rousell: Compt. rend. Soc. Biol. 119, (1935) 4249.
37. A. Chevallier, L. Cornil és J. Verdollin: Bull. acad. méd. 114, (1935) 171.