

**138. B. Frattini und M. M. Maino: Zur Priorität der Darstellung des männlichen Sexual-Hormons.**

[Aus d. Istituto Biochimico Italiano, Milano.]

(Eingegangen am 18. Februar 1935.)

Im September 1930, auf der Jahres-Versammlung der Soc. Ital. di Biol. Sperim. in Bozen, machten wir eine vorläufige Mitteilung<sup>1)</sup> über die Krystallisation des männlichen Sexual-Hormons, die von uns zum ersten Male durch eine Methode erreicht worden war, die in den Grundzügen der von uns zur Krystallisation des weiblichen Hormons benutzten entsprach.

Einige Monate später (Dezember 1930) wurde über diese, die Darstellung des männlichen Hormons betreffenden Arbeiten ausführlich berichtet<sup>2)</sup>. Hier wurde auch die von uns zur Reindarstellung des Hormons benutzte Methode eingehend beschrieben, wobei Mikro-photographien der erhaltenen Krystalle (die denen des Östrins sehr ähnlich sind) veröffentlicht wurden.

Unsere Arbeit hatte eine rein physiologische Richtung; darum gaben wir nur eine kurze Beschreibung der physikalisch-chemischen Eigenschaften des krystallisierten Hormons (dabei wurde die Abwesenheit von N hervorgehoben). Jedenfalls wurde festgestellt, daß es zum ersten Male gelungen war, ein krystallisiertes Präparat des männlichen Hormons zu erhalten, dessen physiologische Wirkung mittels des üblichen Testes geprüft worden war. Auf die morphologische Verwandtschaft dieses Hormons mit dem Östrin wurde hingewiesen, wobei auch über die Wirkung beider Hormone auf das heterologe Geschlecht berichtet wurde.

November 1931 erschien eine Arbeit von Prof. Butenandt<sup>3)</sup> über die Krystallisation des männlichen Hormons: hier ging der Verfasser von männlichem Harn aus, und durch eine eingehende chemische Erforschung des Hormons wurde unsere Angabe bestätigt, daß es sich um eine N-freie Verbindung handelte. Auch eine angenäherte chemische Formel wurde aufgestellt.

In dieser Arbeit zitierte der Verfasser alle früheren Veröffentlichungen, nur die unserige nicht. Er mußte sie aber gekannt haben, da sein Mitarbeiter W. Schoeller uns einige Monate vorher um Separatabdrucke gebeten und dabei geschrieben hatte, daß es ihm und Butenandt noch nicht gelungen war, das krystallisierte Hormon zu erhalten.

Sobald wir von der Arbeit Butenandts Kenntnis hatten, sandten wir daher der Zeitschrift *Angewandte Chemie* eine Berichtigung<sup>4)</sup>, um unsere Priorität bezüglich der Krystallisation des männlichen Hormons geltend zu machen. In diesem Aufsatz sind unsere Forschungen kurz zusammengefaßt, die Mikro-photographien der Krystalle angegeben, und es ist hinzugefügt, daß das von uns erhaltene Hormon im Hochvakuum zwischen 80° und 100° destilliert und eine Hahnen-Einheit in 500  $\gamma$  enthält. In seiner anschließenden Erwiderung äußerte Butenandt, daß unser Hormon wegen der physikalisch-chemischen Eigenschaften (z. B. der Wasser-Löslichkeit, die er bestritt) und wegen der großen Verschiedenheit der Hahnen-Einheit (die von ihm erhaltene Substanz enthielt eine Hahnen-Einheit in 0.1  $\gamma$ !) nicht mit dem von ihm erhaltenen identisch sein könne. In einer Tabelle waren die bei den Versuchen benutzten Dosen (Maximaldosen 0.3  $\gamma$ ), nebst den pro-

1) Arch. Ist. biochim. ital. **1930**, Nr. 1.

2) Arch. Ist. biochim. ital. **1930**, Nr. 4, Suppl.

3) Ztschr. angew. Chem. **44**, 905 [1931].

4) Angew. Chem. **45**, 324 [1932].

zentualen Entwicklungs-Werten der Kämme angeführt. Diesen Wirksamkeits-Unterschied von 1:5000 durch die verschiedenartige Auswertungs-Technik zu erklären, lehnte er entschieden ab.

Nach mehreren Erwiderungen beiderseits brachen wir die Diskussion ab, da sowohl Butenandt als auch wir auf dem früher Gesagten bestanden: es blieb somit festgestellt, daß für uns die Hahnen-Einheit des männlichen Hormons ungefähr 500  $\gamma$ , für Butenandt aber 0.1  $\gamma$  betrug.

Eine neuere Veröffentlichung Butenandts<sup>5)</sup> zwingt uns aber, auf diese Frage zurückzukommen, da nun Daten angeführt werden, die zu den früher von dem Verfasser angegebenen im Widerspruch stehen, mit unseren aber im Einklang sind und deren Richtigkeit bestätigen, somit auch unseren Prioritäts-Anspruch in der Darstellung des reinen männlichen Sexual-Hormons rechtfertigen.

Wir können nicht darauf verzichten, in dieser Frage endgültig Klarheit zu schaffen, und müssen darum die Aufmerksamkeit auf den Widerspruch lenken, der zwischen den früheren und den neueren Angaben Butenandts zum Ausdruck kommt

In der ersten Arbeit (1931) und in den uns erteilten Erwiderungen (1932) hat Butenandt das Gewicht der Hahnen-Einheit für sein krystallisiertes Hormon mit 0.1  $\gamma$  festgestellt. In der neuen Veröffentlichung aber werden als Hahnen-Einheit seines Androsterons 150—200  $\gamma$  angegeben. Dieser Angabe gemäß ist der Wirksamkeits-Unterschied zwischen seinem und unserem Hormon von 1:5000 auf 1:2.5 zurückgegangen, eine Differenz, die mit der angewandten Technik erklärbar ist, während das Verhältnis zwischen der älteren und der neuen Einheit Butenandts 1:2000 beträgt.

Butenandt erwähnt aber in dieser Arbeit keineswegs die früher (1931) von ihm angegebenen Daten, gibt somit keine Erklärung für den außerordentlichen Unterschied der Werte der Hahnen-Einheit. Wahrscheinlich hat er das in anderen, uns nicht bekannt gewordenen Arbeiten getan; denn es ist nicht anzunehmen, daß man über eine so große Differenz hinweggeht, umso mehr, als der früher angegebene Wert von 0.1  $\gamma$  biologisch unwahrscheinlich ist. Es ist nämlich schwer anzunehmen, daß die Test-Einheit für das männliche und das weibliche Hormon von derselben Größenordnung (0.1  $\gamma$ ) sei, da das Test-Tier im ersten Falle ein Kapaun (2 kg Körpergewicht), im zweiten aber eine Maus (8 g) ist und es sich im ersten Falle um einen 20-proz. Zuwachs der Kammgröße, im zweiten um eine vorübergehende epitheliale Wucherung und Desquamation handelt.

Jedenfalls haben wir ein Interesse, festzustellen, daß sowohl nach den neueren Angaben Butenandts als auch nach denen von Ruzicka, der als erster das männliche Hormon synthetisch erhalten hat, die Hahnen-Einheit die von uns 1930 angegebene Größenordnung besitzt, und daß demzufolge die Aktivität der von uns damals gewonnenen Substanz vollkommen der später von Butenandt und der synthetisch von Ruzicka erhaltenen entspricht.

Die erwähnten Autoren haben nämlich sowohl für das synthetisch als auch für das aus Harn erhaltene Hormon die Hahnen-Einheit zu 200  $\gamma$  festgestellt. Wir haben 1930 für unser Hormon-Präparat den Wert 500  $\gamma$  angegeben.

<sup>5)</sup> Wien. klin. Wchschr. 47, 897, 934.

Das Verhältnis beider Werte ist 1 : 2.5, was durch die verschiedene Auswertungs-Technik erklärlich ist. Denn Butenandt und Ruzicka haben als Hahnen-Einheit einen 20-proz. Zuwachs der Kamm-Oberfläche angenommen (festgestellt durch planimetrische Messung des photographisch erhaltenen Kamm-Schattens), während wir unsere Einheit auf Grund eines in 10 Tagen erhaltenen 40—50-proz. Zuwachses nach der ursprünglichen Funkschen Technik (Längen-Zuwachs von 10 mm in 10 Tagen bei täglicher Injektion) bestimmt haben. Neuere, nach Ruzickas Technik angestellte Versuche haben uns überzeugt, daß auch für unser Hormon die aktive Dosis auf 200  $\gamma$  herabgesetzt werden kann. Daß die angewandte Methodik den Einheitswert stark beeinflussen kann, ist auch durch die Tatsache bewiesen, daß Ruzicka, der mit Butenandts Technik seine Einheit zu 200  $\gamma$  angab, früher nach einer anderen Methodik (tägliche Einspritzungen 5 Tage lang) einen weit kleineren Wert (70  $\gamma$ ) festgestellt hatte.

Es ist anzunehmen, daß mit Butenandts Technik für das synthetisch dargestellte, für das aus dem Harn erhaltene und für unser aus Stier-Hoden gewonnenes Hormon die Einheit ungefähr 200  $\gamma$  beträgt. Dieser Wert beweist endgültig, daß das von uns 1930 dargestellte Hormon dem von Butenandt erhaltenen entsprach, für das aber damals eine Aktivität angegeben worden war, die 2000-mal so groß war, wie sie in Wirklichkeit ist.

Demzufolge bestehen wir noch einmal darauf, daß die Priorität der Isolierung des männlichen Sexual-Hormons uns zukommt, da wir es in krystallisierter Form zum ersten Male 1930 dargestellt haben, genau so gut wie die Priorität für das Follikel-Hormon Doisy, Thayer und Veler, und die der Gewinnung des Corpus-luteum-Hormons Slotta und Mitarbeitern zuzuschreiben ist.

---

### 139. K. Tscherning: Bemerkungen zu voranstehender Arbeit von Frattini und Maino.

(Eingegangen am 19. März 1935.)

In Anbetracht dessen, daß Hr. Prof. Dr. A. Butenandt zur Zeit im Ausland weilt, möchte ich als dessen Schüler und Mitarbeiter nicht versäumen, zu dieser Mitteilung der beiden Italienerinnen sofort vorläufig Stellung zu nehmen.

Obwohl Butenandt bereits im Jahre 1932 die Unmöglichkeit einer Identität unseres aus Harn isolierten Androsterons mit dem Krystallisat von Frattini und Maino klargelegt hat<sup>1)</sup>, suchen die beiden Forscherinnen erneut einen Prioritäts-Anspruch für die erste Reindarstellung eines männlichen Sexualhormons (Androsteron) damit zu begründen, daß sie sagen: Butenandt hat 1931 die Einheitsdosis seines Hormons zu 0.1  $\gamma$  angegeben<sup>2)</sup>, während er jetzt eine solche von 150—200  $\gamma$  als gesichert veröffentlicht<sup>3)</sup>, womit das Verhältnis zur Einheitsdosis ihres Krystallisates von 1 : 5000 auf 1 : 2.5 sich verändert habe. Daraus möchten Frattini und Maino nunmehr

1) *Angew. Chem.* **45**, 325 [1932].

2) *Ztschr. angew. Chem.* **44**, 905 [1931].

3) *Ztschr. physiol. Chem.* **229**, 167 [1934].