

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 γ 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 γ angab, früher nach einer anderen Methodik (tägliche Einspritzungen 5 Tage lang) einen weit kleineren Wert (70 γ) 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 γ 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 hat¹⁾, 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 γ angegeben²⁾, während er jetzt eine solche von 150—200 γ als gesichert veröffentlicht³⁾, 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].

nachträglich eine Identität unseres Androsterons mit ihrem Krystallisat folgern, ohne jedoch mit ihrer voranstehenden Abhandlung irgendwelches neues experimentelles Material bekannt zu geben, durch das ihre früheren Befunde ergänzt oder korrigiert würden.

Die Gründe, die uns zur Veröffentlichung der Einheits-Dosis des Androsterons von 150—200 γ veranlaßten, und eine genaue Angabe der experimentellen Auswertungs-Technik sind bereits ausführlich dargelegt worden⁴⁾, und lassen klar erkennen, daß unsere Dosis von 150—200 γ auf keinen Fall direkt mit der Dosis von 500 γ der Italienerinnen verglichen werden kann, wie es in voranstehender Arbeit geschieht.

Abgesehen davon sind die nachstehenden Verschiedenheiten der beiden Krystallisate zu betonen: 1) Das Krystallisat von Frattini und Maino ist physiologisch, außer durch seine Wirksamkeit auf den Kapaunen-Kamm und die Vesiculardrüse von Nagern, durch seine qualitativ gleichartige Wirkung im Allen-Doisy-Test und durch seine prächtige Wachstums-Wirkung auf den Uterus kastrierter Ratten-Weibchen charakterisiert⁵⁾. Die beiden letzten Wirkungen sind aber beim Androsteron nicht beobachtet worden. 2) Ihr Krystallisat schmilzt bei 210⁰, während der Schmelzpunkt des Androsterons bei 178⁰ liegt, was eigentlich schon sicher eine Identität der beiden Stoffe ausschließt. 3) Die Isolierung des Krystallisates von Frattini und Maino beruht auf der Bildung einer Na-Verbindung, was auf einen sauren Charakter hinweist. Nach unseren Arbeiten über die Konstitution unseres Androsterons, die von Ruzicka bestätigt und endgültig gesichert wurde⁶⁾, ist ein gleichartiges Verhalten nicht nur nicht zutage getreten, sondern konstitutionell unmöglich. 4) Das Androsteron besitzt keine dem Krystallisat der Italienerinnen vergleichbare Wasser-Löslichkeit. 5) Frattini und Maino haben, obwohl sie ihr Krystallisat in sehr guter Ausbeute (250 mg aus 300 kg Ausgangsmaterial) erhalten, bis heute noch keine Analysen der Krystalle, geschweige denn solche von Derivaten, oder sonstige chemisch-physikalische Daten ihres Stoffes veröffentlicht, wodurch ein weiterer Vergleich mit dem Androsteron möglich wäre.

Auf Grund des bis heute vorliegenden Tatsachen-Materials kann man sicher sagen, daß eine Identität des Krystallisates von Frattini und Maino mit dem von Butenandt und Tscherning aus Harn isolierten Androsteron unmöglich ist, und hiermit auch der in voranstehender Arbeit erhobene Prioritäts-Anspruch fällt.

Die nähere Charakterisierung des Krystallisates von Frattini und Maino mit dem Schmp. 210⁰ bleibt aber weiterhin von Interesse, da ja bekanntlich neben dem Androsteron bereits mehrere Stoffe beschrieben worden sind, die die physiologischen Eigenschaften eines männlichen Prägungsstoffes besitzen⁷⁾.

⁴⁾ *Ergebn. Physiol.* **35**, 312 [1933]; *Ztschr. physiol. Chem.* **229**, 167 [1934].

⁵⁾ *Arch. Ist. biochim. ital.* **1930**, Nr. 4, Suppl.

⁶⁾ *Helv. chim. Acta* **17**, 1395 [1934].

⁷⁾ *B.* **68**, 353 [1935]; *Naturwiss.* **21**, 286 [1933], **22**, 315 [1934]; *Wien. klin. Wchschr.* **1934**, Nr. 29/30; *Forsch. u. Fortschr.* **1934**, Nr. 2)/22; *Ztschr. angew. Chem.* **47**, 563 [1934].

Bezüglich der von Frattini und Maino angeschnittenen Frage der Priorität für die Isolierung des Follikel-Hormons ist zu bemerken, daß über die etwa gleichzeitige und unabhängige Entdeckung desselben von Doisy und Butenandt heute keinerlei Meinungs-Verschiedenheiten mehr bestehen. Zur Priorität des Corpus-luteum-Hormons muß gesagt werden, daß Slotta, unabhängig von anderen Forschern, dieses rein dargestellt hat, Butenandt und Westphal jedoch dessen Isolierung und chemische Charakterisierung bereits vor ihm veröffentlicht hatten.

140. Fr. Hein und H. Schwedler: Zur α, α' -Dipyridyl-Synthese aus Pyridin und Eisen(III)-chlorid, sowie über einige Dipyridyl-Komplexsalze.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Leipzig.]
(Eingegangen am 14. März 1935.)

Vor mehreren Jahren konnte der eine von uns¹⁾ mit W. Retter aus komplex-chemischen Gedankengängen heraus ein neues Verfahren zur α, α' -Dipyridyl-Darstellung ausfindig machen. Wir haben uns inzwischen bemüht, die Reaktion methodisch weiter auszugestalten, indem wir größere Umsätze durchführten, sowie Reaktionsdauer und Temperatur variierten. Auch Fremdstoff-Zusätze, wie Palladium-Kontakte, wurden, allerdings ohne rechte Erfolge, auf ihre katalytische Wirksamkeit geprüft. Derartige Versuche waren im größeren Maßstabe nur im Autoklaven durchführbar, doch stießen wir dabei auf erhebliche Schwierigkeiten, da das übliche Autoklaven-Material stark durch die bei der Reaktion entstehende Salzsäure angegriffen wurde^{1a)}.

Erst als wir dazu übergegangen waren, einen völlig mit Silber ausgekleideten Autoklaven zu verwenden, ließen sich mit größerer Sicherheit die erforderlichen Versuchs-Reihen durchführen. Dabei war auch dies noch keine reine Freude, denn das Silber wurde von dem Eisen(III)-chlorid merklich angegriffen.

Während diese Versuche liefen, hatte G. Morgan²⁾ in erfreulichem Interesse sich eingehend mit unserer Reaktion befaßt und zur Großausführung sich auch der Autoklav-Umsetzungen bedient. Er hat uns dabei gewissermaßen die organische Kleinarbeit abgenommen und sorgsam ermittelt, was sonst noch an Produkten außer dem α, α' -Dipyridyl entsteht. Hervorzuheben ist unter den Ergebnissen, daß G. Morgan ebenfalls unter allen Umständen als Hauptprodukt das α, α' -Dipyridyl erhält, und daß er daneben noch höhere Kondensationsprodukte, wie Tripyridyl, feststellen konnte, das auch gut definierte Ferro-Komplexsalze liefert. Trotz all seiner, z. T. in sehr großem Umfang durchgeführten Versuche ist es aber G. Morgan nicht gelungen, eine wesentliche Verbesserung unserer ursprünglichen Vorschrift zu bringen. Dies ist uns aber inzwischen möglich gewesen und bietet den Anlaß, nochmals auf die Reaktion zurückzukommen.

¹⁾ B. **61**, 1790 [1928].

^{1a)} Dagegen half auch nicht die Gegenwart HCl-bindender Mittel wie CaO, das getrennt vom Reaktions-Ansatz eingebracht wurde.

²⁾ Journ. chem. Soc. London **1932**, 20; Journ. Ind. chem. Soc. P. C. Ray Commemor. Vol. 1—16 [1933]; C. **1934**, I 223.