

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

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

(Eingegangen am 27. August 1934.)

Im Juli-Heft der vorliegenden Zeitschrift veröffentlichten wir die erste Mitteilung über die Reindarstellung der Hormone aus dem Corpus luteum, die wir Luteosteron C und Luteosteron D nennen¹⁾. Wir wiesen darauf hin, daß diese beiden Stoffe die Forderungen des Corner-Testes in Gestalt der typischen Schein-Schwangerschaft erfüllen, wenn man sie im richtigen Verhältnis zusammen verabfolgt. An anderer Stelle²⁾ haben wir weiter die physiologische Wirkung von Luteosteron C und D beschrieben, wenn sie einzeln, bzw. zusammen injiziert werden. Hierzu ist noch zu sagen:

Luteosteron C (Schmp. 128⁰) ruft, allein injiziert, eine starke Hyperämie des Kaninchen-Uterus hervor, die je nach den angewandten Dosen vom helleren bis zum dunklen Rot wechseln kann. Mikroskopisch zeigt die Schleimhaut bei Anwendung von Dosen bis zu 1 mg keinerlei Umwandlung im Sinne einer Schein-Schwangerschaft, jedoch entsteht ein brunst-ähnliches Bild mit starker Gefäß-Erweiterung, ähnlich wie es nach Überdosierung von Follikel-Hormon auftritt.

Luteosteron D (Schmp. 120—121⁰), rein und allein verabfolgt, bewirkt eine Umwandlung der Schleimhaut zum Bilde der Schein-Schwangerschaft. Die hierfür nötige Dosis beträgt im Corner-Test 1.2 mg, während 0.4 mg noch einen deutlichen Effekt erkennen lassen. Die hyperämisierende Wirkung ist jedoch am Uterus bei allen Dosen nur schwach angedeutet. Allerdings stellen schon 0.9 mg Luteosteron D eine Co.E. dar, wenn man ganz geringe Mengen Follikel-Hormon (10 M.E. täglich) mitinjiziert.

Luteosteron C und D zusammen geben schon in Dosen von 0.5 mg den positiven Corner-Test, wobei sowohl die Hyperämie wie die Schleimhaut-Umwandlung zu finden ist, und zwar, wenn man Gemische von 60—70 % Luteosteron C mit 40—30 % Luteosteron D verabfolgt. Wir stellen fest, daß damit die tiefste Dosis ermittelt ist, die je für „das“ Schwangerschafts-Hormon erreicht wurde. Sie entspricht im Test am infantilen Kaninchen (Clauberg-Test) gemäß dem, was wir an anderer Stelle ausführten²⁾, einer Menge von etwa 0.12 mg.

Wie in unserer ersten Veröffentlichung mitgeteilt¹⁾, sind die Corpus-luteum-Hormone Ketone und lassen sich durch Umsetzung der Hormon-Öle mit Keto-Reagenzien und vorsichtige Spaltung der Reaktionsprodukte gewinnen. Durch behutsame Krystallisation aus wäßrigem Alkohol ist es möglich, die physiologisch unwirksamen Luteosteroone A und B¹⁾ abzuscheiden. Aus den Mutterlaugen dieser Ketone krystallisieren oft schon die Hormone Luteosteron C und D.

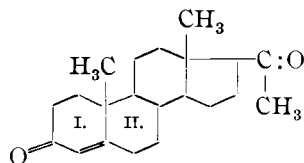
Durch vielmaliges Umkrystallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln kann eine Trennung von C und D erreicht werden. Der Schmelzpunkt des Luteosterons D ist von uns zu 118—119⁰ (korr.)¹⁾ angegeben worden; noch öfter umgelöste Präparate schmelzen bei 120—121⁰. Luteosteron D ist dem Luteosteron C isomer; denn es gelang, durch Erhitzen auf 120⁰ und ge-

¹⁾ K. H. Slotta, H. Ruschig u. E. Fels, B. **67**, 1270 [1934].

²⁾ E. Fels, K. H. Slotta u. H. Ruschig, Klin. Wchschr. **13**, 1207 [1934].

schicktes Impfen D in C überzuführen. Die langleisten-förmigen D-Krystalle (s. Bild 2 Anm. 1) zersprangen in gedrungene Prismen, die sich als reines C mit dem Schmp. 128° (Bild 1 Anm. 1) erwiesen. Diese Umwandlung gelingt selten in der festen Phase, in der flüssigen ist sie immer zu erreichen. Beide Hormone sind Diketone, geben ein Dioxim und nehmen bei der katalytischen Hydrierung 3 Mole Wasserstoff auf, indem 1 Mol zur Reduktion einer Doppelbindung, die beiden anderen zur Überführung der vorliegenden Carbonyl- in sekundäre Alkohol-Gruppen dienen. Die einzige von uns bisher in Luteosteron C und D nachgewiesene Doppelbindung muß sich in α,β -Stellung zu einer Carbonylgruppe befinden, da nur α,β -ungesättigte Ketone, wie Cholestenon, das charakteristische Absorptionsspektrum bei $240\text{ m}\mu$ zu zeigen pflegen³⁾. Die röntgenographische Untersuchung, die von Luteosteron C schon vor $1\frac{1}{2}$ Jahren von A. Neuhaus ausgeführt worden ist⁴⁾, läßt auf das Skelett der Sterine schließen, wie es im Follikel-Hormon vorliegt. Auf Grund vorstehender Ergebnisse und der bereits angegebenen¹⁾ Bruttoformel $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ erteilen wir²⁾ dem Luteosteron C und Luteosteron D folgende arbeits-hypothetische Formel:

Wir sehen den Unterschied zwischen C und D unter Berücksichtigung der Argumente von Neuhaus⁵⁾ in der Stellung der Ringe I und II, und zwar in dem Sinne, daß D die *cis*-, C die *trans*-Form darstellt. Eine Untersuchung der anderen, in der erwähnten Veröffentlichung⁵⁾ aufgezeigten Möglichkeiten ist in Angriff genommen.



Im letzten Heft dieser Zeitschrift nehmen Butenandt und Westphal⁶⁾ zu unseren früheren Ausführungen Stellung und sehen darin nur „eine Bestätigung“ eines Teiles ihrer vor medizinischen Gesellschaften in Wiesbaden und Wien vorgetragenen Ergebnisse. Dazu sei folgendes gesagt:

I. Die Referate von Butenandts Vorträgen waren, wie er selbst bestätigt, so „lücken- und fehlerhaft“ und durch Druckfehler entstellt (Formel $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ verdruckt in $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$), daß keine der grundlegenden Tatsachen, die wir erstmalig am 4. Juli in dieser Zeitschrift¹⁾ veröffentlicht haben, daraus ersichtlich war. Butenandts Ergebnisse sind erst durch sein Autoreferat⁷⁾ am 27. Juli „bekannt“ geworden. Von einer „Bestätigung“ seiner Ergebnisse durch uns kann also gar keine Rede sein.

II. Butenandt und Westphal geben an, daß sie das Diketon mit dem Schmp. 128° , das zweifellos mit unserem Luteosteron C identisch ist, im März 1934 erhalten haben. Hierzu sei bemerkt, daß die Luteosterone A und C schon in der Dissertation des einen von uns (Ruschig), die im Januar 1933 der hiesigen philosophischen Fakultät vorlag, als isoliert und kristallographisch untersucht erwähnt sind. Mit den damals (Ende 1932) von Luteosteron C zur Anwendung gebrachten Mengen bis zu 1 mg hatten wir nur starke Hyperämie des Uterus, sowie einen gewissen Schleimhaut-Aufbau, aber keine Schein-Schwan-

³⁾ W. Menschick, I. Page u. K. Bossert, A. **495**, 225 [1932]; C. **1932**, II 1182.

⁴⁾ A. Neuhaus, Ztschr. Kristallogr. **89**, Heft 1 (Anm.) [1934].

⁵⁾ A. Neuhaus, B. **67**, 1627 [1934].

⁶⁾ A. Butenandt u. U. Westphal, B. **67**, 1440 [1934].

⁷⁾ A. Butenandt, Wiener Klin. Wchschr. **47**, 934 [1934].

gerschaft erreicht. Wir nehmen gern zur Kenntnis, daß Luteosteron C in so hohen Dosen, wie sie Butenandt anwendet (0.75 mg beim infantilen Kaninchen, d. s. 2.5—3 mg im Corner-Test) die drüsige Umwandlung der Schleimhaut bewirkt. Eine Veröffentlichung der Dissertation konnte einmal aus äußeren Gründen noch nicht erfolgen, zum anderen war es uns schon damals klar, daß mit der Auffindung dieses Ketons das Corpus-luteum-Problem nicht gelöst war, und wir wollten die Literatur mit unfertigen Ergebnissen verschonen.

III. Auch jetzt noch scheint es Butenandt entgangen zu sein, daß wir die beiden Wirkstoffe chemisch und krystallographisch charakterisiert haben¹⁾. Wir erhielten Luteosteron D mit C zusammen in geringen Mengen schon im Sommer 1933, nachdem die Umsetzung mit Keto-Reagenzien von uns gefunden worden war. Der eine von uns (Slotta) hat in einem Vortrage vor der hiesigen Pharmazeutischen Gesellschaft Derivate eines Gemisches dieser beiden Hormone gezeigt⁸⁾, was leider, genau wie Butenands Ergebnisse in Wiesbaden, nicht vollständig referiert worden ist.

IV. Was Luteosteron D betrifft (Butenandts Diketon, Schmp. 120 bis 121°), so schreiben Butenandt und Westphal selbst⁶⁾: „Einige Wochen nach unserer Wiesbadener Publikation isolierten wir einen dritten einheitlichen Stoff (Schmp. 120—121°)“. Es ist festzustellen, daß in dem Butenandtschen Autoreferat über seinen Vortrag in Wien⁷⁾ die hierauf bezügliche Stelle folgendermaßen lautet: „Anmerkung bei der Korrektur: In der Zwischenzeit wurde ein dritter einheitlicher Stoff vom Schmp. 120—121° gewonnen.“ Daraus geht eindeutig hervor, daß Butenandt dieser Stoff zurzeit seines Wiener Vortrages noch unbekannt war, und daß somit 1) wir Luteosteron D als erste beschrieben haben¹⁾, 2) die biologischen Wirkungen sowohl von Luteosteron C wie Luteosteron D von uns charakterisiert wurden, 3) das Zusammenwirken der Luteosteroone C und D, der interessanteste und biologisch wesentlichste Punkt auf dem gesamten Gebiet, von uns entdeckt worden ist, 4) mit diesen beiden Hormonen von uns eine Dosis erreicht worden ist, die rund nur den sechsten Teil der Butenandtschen Dosis beträgt und 5) wir damit als erste „das“ Schwangerschafts-Hormon aus dem Corpus luteum isoliert, charakterisiert und diese Entdeckung mitgeteilt haben.

⁸⁾ Standesztg. Dtsch. Apotheker, 12. Jahrg., Teil 2, die Deutsche Pharmazeutische Gesellsch. 1, 7 (22. 9. 33).