

6. Über Steroide.

(33. Mitteilung ¹⁾).

Über Glucoside des Desoxy-corticosterons

von K. Miescher, W. H. Fischer und Ch. Meystre.

(25. XII. 41.)

Im Rahmen der Untersuchungen unseres Laboratoriums zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit der Steroide durch Glucosidbildung²⁾ stellten wir auch Zuckerderivate des Desoxy-corticosterons dar. Unsere Ergebnisse sind bisher nur in der Patentliteratur niedergelegt³⁾. Da aber soeben von W. S. Johnson⁴⁾ die Herstellung des Tetraacetyl- β -glucosids des Desoxy-corticosterons beschrieben und eine ausführlichere Publikation angekündigt wird, möchten wir hier kurz auf unsere eigenen Versuche zurückkommen.

Wie Johnson selbst angibt, findet er für das Tetraacetat des β -Glucosids nahezu denselben Schmelzpunkt, wie er im Beispiel des englischen Patentes angegeben ist. Er bedient sich auch derselben Darstellungsweise, indem er Desoxy-corticosteron und Acetobromglucose in organischer Lösung in Gegenwart von Silberoxyd umsetzt. Die von ihm erzielte Ausbeute beträgt jedoch nur 10—14 %. Wie wir gefunden haben, rührt dies vermutlich daher, dass das Silberoxyd das Desoxy-corticosteron teilweise zur 3-Keto- Δ^4 -cholensäure oxydiert, die erstmals von M. Steiger und T. Reichstein⁵⁾ beschrieben worden ist. Diese verunreinigt das Reaktionsprodukt und erschwert dessen Isolierung. Man schüttelt daher zweckmässig nach beendeter Reaktion kurz mit verdünnter Lauge aus. Besonders empfiehlt sich aber die Verwendung von Silbercarbonat an Stelle von Silberoxyd. In der Tat entstehen dann nur noch Spuren alkalilöslicher Produkte. Die Isolierung des Tetraacetats bereitet keine Schwierigkeiten und die Ausbeute erreicht etwa das Doppelte der von Johnson angegebenen. Unverändertes Desoxy-corticosteron wird nahezu quantitativ zurückgewonnen.

¹⁾ 32. Mitt. siehe Helv. **24**, 332E (1941).

²⁾ K. Miescher und W. H. Fischer, Helv. **21**, 336 (1938); K. Miescher, Ch. Meystre und J. Heer, Helv. **24**, 988 (1941).

³⁾ Schweizer Patentanmeldungen der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel vom 23. 2. 38 und 23. 1. 39, britische Patentschrift 525 307 (C. **1940**, I. 2032).

⁴⁾ W. S. Johnson, Am. Soc. **63**, 3238 (1941). Der amerikanische Autor geht von der Hypothese aus, das genuine Hormon der Nebennierenrinde könne evtl. ein Glycosid einer Verbindung vom Corticosterontypus darstellen; siehe hiezu auch Zwemmer, Löwenstein und Pinas, Endocrinology **27**, 145 (1940).

⁵⁾ M. Steiger und T. Reichstein, Helv. **20**, 1051 (1937).

Das freie β -Glucosid des Desoxy-corticosterons kann durch Verseifung des Tetraacetats mit milden Mitteln, wie Kaliumcarbonat in methanolischer Lösung, erhalten werden. Es schmilzt nicht ganz scharf bei 190—195°.

Die Wasserlöslichkeit des Desoxy-corticosterons beträgt bei 18° 0,12 ‰. Durch die Einführung des Glucoserestes wird sie um das 10fache, auf 1,2‰ gesteigert. Bei Siedehitze ist eine nochmalige Erhöhung der Löslichkeit um das 20fache auf 2,5‰ zu beobachten. Beim Abkühlen krystallisiert das Glucosid wieder aus.

Die von Herrn Dr. E. Tschopp ausgeführte biologische Prüfung zeigte, dass das freie β -Glucosid des Desoxy-corticosterons in 1-pro-milliger wässriger Lösung täglich zweimal in Dosen von 0,25 mg subkutan verabreicht, nebnierenlose Ratten am Leben zu erhalten vermag. Möglicherweise ist die Minimaldosis noch geringer. Damit liegt zum erstenmal ein wasserlösliches Derivat des Desoxy-corticosterons mit voll erhaltener Wirkung vor. Über weitere Versuche in dieser Richtung werden wir später berichten.

Experimenteller Teil ¹⁾.

Tetraacetyl- β -glucosid des Desoxy-corticosterons.

Zu einer Lösung von 4 g gut getrocknetem Desoxy-cortico-steron in einigen cm³ absolutem Benzol gab man 100 cm³ absoluten Äther und 8 g reine Acetobrom-glucose. Die klare Lösung wurde nun mit 8 g frisch bereitetem, völlig trockenem Silbercarbonat versetzt und in einem mit Calciumchloridrohr versehenen Gefäß 24 Stunden bei 20° energisch geschüttelt.

Zur Abtrennung der Silbersalze filtrierte man das Gemisch durch ein mit fein krystallisiertem, trockenem Natriumsulfat gefülltes Rohr und wusch mit Aceton nach. Die vereinigten klaren Lösungen wurden auf ein kleines Volumen eingengt und das restliche Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den öligen Rückstand löste man in Äther und wusch die ätherische Lösung rasch mit einem Gemisch von 2-n. Natron-lauge und Eis und hierauf dreimal mit Wasser. Nun trocknete man die Lösung mit Natriumsulfat und engte sie auf ca. 30 cm³ ein. Das Tetraacetyl- β -glucosid des Desoxy-corticosterons schied sich langsam in Form eines fein krystallinen Pulvers aus. Letzteres ist in Äther fast vollständig unlöslich und liess sich durch Lösen in wenig Aceton, Einengen der Lösung und Zusatz von Äther umkrystallisieren. Das analysenreine Produkt schmilzt bei 175—176°. Die Ausbeute betrug etwa 2 g.

5,980 mg Subst. gaben 13,95 mg CO₂ und 4,00 mg H₂O

C₃₅H₄₈O₁₂ Ber. C 63,62 H 7,32%

Gef. „ 63,62 „ 7,48%

$[\alpha]_D^{20} = + 80^\circ \pm 0,8^\circ$ (c = 1,300 in Aceton)

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Aus den ätherischen Mutterlaugen des Tetraacetyl-glucosids fiel beim Einengen unverändertes Desoxy-corticosteron allmählich aus. Dabei liess sich mehr als 90 % des nicht in Reaktion getretenen Desoxy-corticosterons zurückgewinnen.

Beim Ansäuern der alkalischen Waschlösung entstand nur eine unbedeutende Trübung. Wurde die Umsetzung jedoch mit Silberoxyd ausgeführt, so schied sich eine Säure ab. Sie wurde abfiltriert, getrocknet und aus Benzol-Hexan umkrystallisiert. Sie schmolz bei 236—242° und erwies sich mit 3-Keto-ätio-cholensäure identisch, wie der Mischschmelzpunkt mit einer von A. Wettstein auf andere Weise gewonnenen Probe zeigte. Zur Entfernung der Säure genügt schon die Behandlung mit Sodalösung; durch die Lauge werden aber noch weitere störende Verunreinigungen entfernt.

β -Glucosid des Desoxy-corticosterons.

Eine methanolische Lösung von 2 g Tetraacetyl- β -glucosid des Desoxy-corticosterons wurde mit einer Lösung von 0,96 g Kaliumcarbonat (2,3 Mol) in Methanol-Wasser versetzt. Man liess 14 Stunden bei 20° stehen, engte die hellgelbe klare Lösung bei 20° im Vakuum auf ein kleines Volumen ein, versetzte mit etwas Wasser, schüttelte mit Chloroform einige Male aus, trocknete mit Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Den öligen Rückstand löste man in Aceton. Beim Abkühlen krystallisierte das Desoxy-corticosteron- β -glucosid langsam aus. Nun löste man das weisse Pulver in heissem Wasser. Beim Abkühlen fiel das Glucosid in verfilzten Krystallen langsam sehr rein aus. Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt betrug 190—195°. Die Ausbeute erreichte 1,42 g und war somit nahezu quantitativ.

3,636 mg Subst. gaben 8,75 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O

C₂₇H₄₀O₈ Ber. C 65,82 H 8,18%

Gef. „ 65,63 „ 8,22%

$[\alpha]_D^{20} = +109^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,074 in Methanol)

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.