

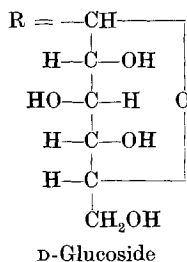
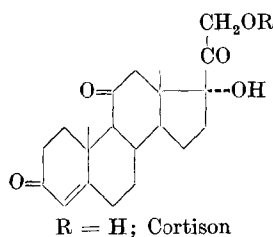
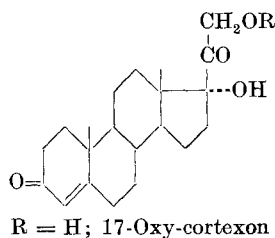
282. Über Steroide.

108. Mitteilung¹⁾.**D-Glucoside von Cortison und von 17-Oxy-cortexon
(11-Desoxy-cortison)**

von Ch. Meystre und K. Miescher.

(12. X. 51.)

Die Möglichkeiten zur therapeutischen Anwendung eines Hormones erhöhen sich stark bei dessen Überführung einerseits in protrahiert wirkende Formen, anderseits in wasserlösliche Derivate mit möglichst voll erhaltener Wirksamkeit. In der Reihe der wichtigsten Nebennierenrinden-Hormone ist kürzlich über die Darstellung von Estern mit protrahierter Wirkung²⁾ berichtet worden, während wir von den interessanten wasserlöslichen Glucosiden dieser Hormone vor längerer Zeit lediglich diejenigen des Cortexons (11-Desoxy-corticosteron)³⁾ beschrieben haben. Im folgenden wird nun auch die Herstellung der D-Glucoside des Cortisons (11-Dehydro-17-oxy-corticosteron; *Kendall's Compound E*) und des 17-Oxy-cortexons (17-Oxy-11-desoxy-corticosterons; *Reichstein's Substanz S*) mitgeteilt.



¹⁾ 107. Mitt., s. *Helv.* **34**, 2278 (1951).

²⁾ P. Wieland, J. Heer, J. Schmidlin & K. Miescher, *Helv.* **34**, 354 (1951).

³⁾ Ch. Meystre & K. Miescher, *Helv.* **27**, 231 (1944). Zur biologischen Wirkung vgl. R. Meier, *Helv. physiol. acta* **1**, C 63—C 64 (1944), und R. Meier, H. Gysel & R. Müller, *Schw. Med. Wschr.* **74**, 93 (1944).

Die beiden relativ empfindlichen freien Corticosteroide setzten wir gemäss dem klassischen Verfahren von *Königs & Knorr*¹⁾ mit Acetobrom-D-glucose und Silbercarbonat (oder Silberoxyd) in einem indifferenten Lösungsmittel um, wobei wir aber nach unserem früheren Vorschlag²⁾ das bei der Reaktion gebildete Wasser fortwährend mit dem Lösungsmittel als azeotropes Gemisch abdestillierten. Diese Methode, die sich schon bei der Herstellung von Zucker-Derivaten der verschiedensten Steroide als sehr günstig erwiesen hat²⁻⁷⁾, führte auch im vorliegenden Fall zum Erfolg, doch sind die Ausbeuten hier niedriger als normalerweise bei beständigeren Derivaten.

Die bei der Umsetzung zuerst gewonnenen Glucosid-tetraacetate des Cortisons und des 17-Oxy-cortexons konnten nicht kristallin erhalten werden. Hingegen fielen nach erfolgter Alkoholat-Spaltung die beiden freien Glucoside als mikrokristalline Pulver aus. Beim Reacetylieren der letzteren wurden wiederum die amorphen Tetraacetate erhalten.

Das reine D-Glucosid des 17-Oxy-cortexons schmolz bei 236—243° und dasjenige des Cortisons bei 249—251°.

Im allgemeinen entstehen nach der hier angewandten Methode β -D-Glucoside und nur in Ausnahmefällen α -D-Glucoside⁸⁾. Die Art der Verknüpfung zwischen dem D-Glucose-Rest und den beiden Corticosteroiden suchten wir mit Hilfe der Regel von *W. Klein*⁹⁾ zu ermitteln. Darnach ist die molekulare Drehung eines Glucosids etwa gleich der Summe der molekularen Drehungen des Aglucons und des entsprechenden Methylglucosids. Zum Vergleich zogen wir auch das Cortexon und sein Glucosid heran. Unsere Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Leider konnten die Drehungen der drei Aglucone und ihrer Glucoside nicht in demselben Lösungsmittel bestimmt werden. Wie aus der Tabelle hervorgeht, weisen die Glucoside des Cortisons und des Cortexons die erwartete β -Form auf, während auffälligerweise dem Glucosid des 17-Oxy-cortexons die α -Form zuzukommen scheint.

Die approximativen Löslichkeiten in Wasser der genannten Aglucone und ihrer Glucoside sind aus Tabelle 2 zu entnehmen.

Bei der Überführung der Aglucone in die beiden neuen Glucoside erhöht sich somit die Wasserlöslichkeit wie beim Cortexon auf annähernd den 5- bis 10fachen Wert.

¹⁾ *W. Königs & E. Knorr*, Sitzungsbericht Bayr. Akad. Wiss. München, **30**, 103 (1900); *B.* **34**, 957 (1901).

²⁾ *Loc. cit. Anm. 3)* S. 2286.

³⁾ *Ch. Meystre & K. Miescher*, *Helv.* **27**, 1153 (1944).

⁴⁾ *K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1541 (1950).

⁵⁾ *E. Steinegger & A. Katz*, *Pharm. acta Helv.* **22**, 1 (1947).

⁶⁾ *P. Casparis, E. Kühni & E. Leinzinger*, *Pharm. acta Helv.* **24**, 145 (1949).

⁷⁾ *K. Reyle & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, (1952), Privatmitteilung von Hrn. Prof. *Reichstein*; die Arbeit erscheint demnächst.

⁸⁾ *K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1541 (1950).

⁹⁾ Siehe ⁸⁾, Anmerkung ⁴⁾ auf Seite 1543.

Tabelle 1.

		$[\alpha]_D$	$[M]_D$ gef.	Glucoside $[M]_D$ ber.	
				α A + a	β A + b
a	α -Methyl-D-glucosid	+158° (W)	+306°		
b	β -Methyl-D-glucosid	- 32° (W)	- 62°		
c	Cortexon	+178° (Ä)	+587°		
d	17-Oxy-cortexon (S)	+132° (D)	+457°		
e	Cortison ¹⁾	+209° (Ä)	+752°		
f	Cortexon-D-glucosid	+109° (M)	+536°	+ 893°	+525°
g	17-Oxy-cortexon-D-glucosid (S)	+149° (W)	+773°	+ 763°	+395°
h	Cortison-d-glucosid	+131° (W)	+681°	+1058°	+690°

Ä = Äthanol; D = Dioxan; M = Methanol; W = Wasser; A = Aglucon.

Tabelle 2.

(Prozentuale Löslichkeiten in Wasser.)

Temperatur	Cortexon ²⁾		17-Oxy-cortexon		Cortison	
	frei	Glucosid	frei	Glucosid	frei	Glucosid
98°	0,135	2,5	0,01	0,13	0,2	2
20—25°	0,012	0,1	<0,01	0,03	0,1	0,6

Die Spaltung des 17-Oxy-cortexons mit Salzsäure in Methanol gab kristallisiertes 17-Oxy-cortexon, diejenige des Cortison-glucosids hingegen nur amorphe Spaltprodukte.

Über die biologischen Prüfungsergebnisse soll später berichtet werden.

Experimenteller Teil³⁾.

α -D-Glucosid-tetraacetat des 17-Oxy-cortexons (Substanz S von Reichstein): 1,2 g 17-Oxy-cortexon löste man in 20 cm³ abs. Dioxan und verdünnte die noch warme Lösung mit 200 cm³ abs. Tetrachlorkohlenstoff. Die Lösung wurde zusammen mit 3,8 g trockenem Silbercarbonat in einen Destillierkolben von 500 cm³ Inhalt gebracht. Man destillierte zuerst 100 cm³ des Lösungsmittels ab und tropfte dann unter weiterem langsamem Abdestillieren und unter Rühren eine Lösung von 3,5 g Acetobromglucose in 100 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zu. Hierauf wurde das Gemisch noch 20 Min. unter langsamem Abdestillieren gekocht. Nun nutschte man die Silbersalze ab, wusch sie mit Aceton und dampfte das erhaltene Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand (5 g) kristallisierte nicht⁴⁾.

α -D-Glucosid des 17-Oxy-cortexons: Das rohe Glucosid-tetraacetat löste man in 50 cm³ abs. Methanol, versetzte die Lösung mit 4 cm³ einer ca. 2-n. Barium-methylat-

¹⁾ O. Wintersteiner & J. J. Pfiffner, J. Biol. Chem. **116**, 291 (1936).

²⁾ K. Miescher, W. H. Fischer & Ch. Meystre, Helv. **25**, 40 (1942).

³⁾ Alle Schmelzpunkte wurden nach Kofler thermoelektrisch unter dem Mikroskop bestimmt und sind somit korrigiert.

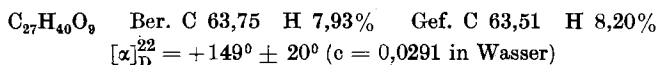
⁴⁾ Über Versuch zur Reacetylierung des kristallinen freien Glucosids siehe Ende des experimentellen Teils.

Lösung und liess 24 Std. bei 20° stehen¹). Dann wurde die trübe Lösung mit der berechneten Menge n. Schwefelsäure versetzt und durch eine trockene Natriumsulfat-Schicht abgenutscht. Das Filtrat dampfte man im Vakuum ein und löste den Rückstand in 50 cm³ Äthanol und 400 cm³ Wasser. Diese Lösung wurde mit einem Chloroform-Äthanol-Gemisch (2:1) ausgeschüttelt, bis die eingedampften Extrakte keinen Rückstand mehr hinterliessen. Die gesamten getrockneten und eingedampften Extrakte gaben aus Aceton mit wenig Methanol 200 mg Kristalle des 17-Oxy-cortexon-glucosids vom Smp. 224—230°.

Die eingedampften Mutterlaugen wurden mit Wasser versetzt und mit Essigester mehrere Male ausgeschüttelt. Hierauf zog man die wässrige Lösung mehrere Male mit einem Chloroform-Äthanol-Gemisch (2:1) aus, trocknete die Extrakte und dampfte sie ein. Die so erhaltenen 600 mg Rückstand gaben aus Aceton und wenig Methanol weitere 160 mg des 17-Oxy-cortexon-glucosids vom Smp. 230—238°. Nach Waschen der Essigester-Lösungen mit 2-n. Soda-Lösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielten wir neben 390 mg Neutralteil noch 230 mg Säuren; doch konnten aus den dicken Ölen keine Kristalle gewonnen werden.

Das gesamte kristalline 17-Oxy-cortexon-glucosid wurde in einem Chloroform-Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung behandelte man mit wenig Kohle, filtrierte sie und engte sie stark ein. Beim Verdünnen mit Aceton resultierten 216 mg reines mikrokristallines Glucosid vom Smp. 236—243°. Daneben erhielt man 60 mg mit einem Smp. 235—243° (sintert ab ca. 232°). Ausbeute: 15,6% der Theorie.

Für die Analyse trocknete man die reinsten Kristalle eine Std. bei 150° im Hochvakuum.



Spaltung des Glucosids: 20 mg des kristallisierten Glucosids kochte man drei Std. in 40 cm³ Methanol und 4 cm³ 2-n. Salzsäure. Die Lösung wurde durch Zugabe von Calciumcarbonat neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingengt. Den mit etwas Wasser verdünnten Rückstand schüttelte man mit einem Äther-Chloroform-Gemisch (4:1) aus, wusch die Äther-Chloroform-Lösungen mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand gab beim Befeuchten mit wenig Äther-Aceton-Gemisch Kristalle vom Smp. 188—209°. Mischprobe mit 17-Oxy-cortexon vom Smp. 202—211°. Smp. 188—211° ohne Depression. Mit konz. Schwefelsäure entstand die charakteristische Rotfärbung.

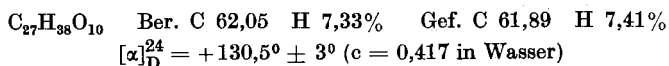
β -D-Glucosid-tetraacetat des Cortisons: 1,25 g Cortison und 3,64 g Silbercarbonat versetzte man mit 200 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und destillierte 100 cm³ des Lösungsmittels ab. In die weiter langsam abdestillierende Flüssigkeit tropfte man eine Lösung von 3,5 g Acetobromglucose in 100 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Hierauf kochte man das Gemisch noch 20 Min. weiter, nutschte dann die Silbersalze ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Aus den 4,46 g Rückstand konnten trotz chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd keine Kristalle erhalten werden.

β -D-Glucosid des Cortisons: Das rohe Glucosid-tetra-acetat löste man in 50 cm³ abs. Methanol, versetzte die Lösung mit 4 cm³ einer ca. 2-n. Bariummethyolat-Lösung und liess 24 Std. bei 20° stehen²). Die erhaltene Suspension versetzte man mit der berechneten Menge n. Schwefelsäure und nutschte sie durch eine trockene Natriumsulfat-Schicht ab. Die Lösung wurde etwas eingengt, mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und hierauf mehrere Male mit einem Chloroform-Äthanol-Gemisch (2:1) ausgeschüttelt, bis die eingedampften Extrakte keinen Rückstand mehr hinterliessen. Die gesamten eingedampften Extrakte (1,1 g) gaben aus Methanol 325 mg (19,2% der Th.) Cortison-glucosid. Es schmolz zuerst bei 150—160° unter Blasenentwicklung. Bei etwa 200° kristallisierte die Masse wieder, um dann bei 240—250° definitiv zu schmelzen. Nach noch-

¹) Dabei soll die Lösung stets deutlich phenolphthalein-alkalisch reagieren; wenn dies nicht mehr der Fall ist, muss noch eine weitere gemessene Menge Barium-methyolat-Lösung zugesetzt werden, um die Verseifung zu beenden.

²) Siehe 17-Oxy-cortexon-glucosid, Fussnote ³), S. 2286.

maliger Kristallisation aus Methanol entstand ausschliesslich die höher schmelzende Form vom Smp. 249—251°. Diese war in Methanol fast unlöslich und liess sich erst durch Lösen in viel Äthanol und Einengen nochmals umkristallisieren. Der Schmelzpunkt blieb dabei unverändert. Zur Analyse trocknete man das Glucosid eine Std. bei 150° im Hochvakuum.



Eine befriedigende Spaltung des Cortison-glucosids mit Salzsäure in Methanol konnte nicht durchgeführt werden.

Glucosid-tetraacetate des Cortisons und des 17-Oxy-cortexons aus den freien Glucosiden: Wir versuchten, aus den kristallisierten freien Glucosiden des Cortisons und des 17-Oxy-cortexons die kristallisierten Acetate zu gewinnen. Die Acetylierung wurde mit Pyridin-Acetanhydrid-Gemisch bei 20° ausgeführt. Nach 24 Std. wurde eingedampft, in Äther-Chloroform-Gemisch (2:1) aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Wir erhielten aber in beiden Fällen wiederum nicht kristallisierbare amorphe Pulver.

Die Analysen und Drehungsbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Die D-Glucoside von Cortison und von 17-Oxy-cortexon (11-Desoxo-cortison, Reichstein's Substanz S) wurden nach einer von uns früher ausgearbeiteten Methode hergestellt. Aus dem Vergleich der molekularen Drehungswerte von Aglucon und Glucosid geht hervor, dass das Glucosid des Cortisons β -glucosidische Verknüpfung besitzt, wie übrigens auch dasjenige des Cortexons, während auffälligerweise dem Glucosid des 17-Oxy-cortexons die α -Form zukommt. Alle drei Glucoside zeigen gegenüber den Ausgangs-Hormonen eine um etwa das 5- bis 10fache erhöhte Wasserlöslichkeit.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

283. Über Distyrylpyrylium- und Distyrylpyridiniumsalze

von R. Wizinger und K. Wagner.

(13. X. 51.)

Im D.R.P. 622 211 (1930)¹⁾ wurde der Agfa ein Verfahren geschützt „zur Herstellung photographisch wirksamer Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Pyridinammoniumsalze, die zwei kondensationsfähige Methylengruppen im Kern enthalten mit aromatischen Aldehyden, die einen basischen oder einen negativen Substituenten enthalten, in solchen Mengenverhältnissen kondensiert,

¹⁾ Frdl. XXI, 806.