

Chemie der Nebennierenrinden-Hormone

Von T. REICHSTEIN

Vorgetragen an der 129. Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft, Section Biologie médicale, Lausanne, 4. September 1949; sowie etwas erweitert in der Basler Chemischen Gesellschaft am 1. Dezember 1949

Im folgenden soll versucht werden, eine kurze Übersicht über die Chemie der Nebennierenrinden-Hormone zu geben¹. Es ist nicht ganz leicht zu definieren, was ein Rindenhormon überhaupt ist, darum sollen zuerst die drei wichtigsten biologischen Tatsachen aufgezählt werden, auf die sich die folgenden chemischen Arbeiten gestützt haben.

Grundlegende biologische Beobachtungen

1. Die Nebennieren sind lebenswichtige Organe für Mensch und Tier. Totale beidseitige Zerstörung, Atrophie oder künstliche Entfernung führt normalerweise zum Tode. — Für den Menschen ist dies durch die klassischen Untersuchungen von ADDISON (1855) festgestellt worden. Die ersten Tierexperimente wurden von BROWN-SÉQUARD (1856) beschrieben, aber noch mit mangelhafter Operationstechnik durchgeführt. Daher wurden seine Resultate teilweise mit Recht umstritten, sind aber seither mit verbesserter Operationstechnik voll bestätigt worden. Die Überlebenszeit bei Ratten beträgt unter standardisierten Bedingungen ungefähr fünf Tage, sie ist sehr stark von der Diät abhängig.

2. Jede Nebenniere ist bekanntlich ein Doppelorgan, besteht aus Mark und Rinde, die auch entwicklungsgeschichtlich ganz verschiedenen Bezir-

ken entstammen. Durch Tierexperimente konnte gezeigt werden, daß die lebenserhaltende Funktion ausschließlich mit der Rinde verknüpft ist. Wenn bei der Operation die *Medullae* beider Nebennieren völlig entfernt werden, aber genügend Rindengewebe zurückgelassen wird, so bleiben die Tiere am Leben.

3. Wie von ROGOFF und STEWART (1928), von HARTMANN und BROWNELL (1930) sowie besonders von SWINGLE und PFIFFNER (1930) gezeigt wurde, gelingt es, aus Rindengewebe Extrakte zu bereiten, die bei täglicher Injektion nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten vermögen und die meisten Ausfallserscheinungen beheben können.

Damit war bewiesen, daß die lebenserhaltende Funktion der Rinde auf der Produktion eines stofflichen Agens (Hormon oder Hormongemisch) beruht. Dies gab gleichzeitig als praktisch wichtigstes Resultat die Möglichkeit zur Fabrikation solcher Extrakte, sowohl für klinische Zwecke wie für chemische Untersuchungen. Die letzteren wurden hauptsächlich in den drei folgenden Laboratorien durchgeführt:

1. O. WINTERSTEINER, J. J. PFIFFNER, damals Columbia University, New York;
2. E. C. KENDALL und Mitarbeitern, Mayo Clinic, Rochester (Minnesota);
3. Vom Referenten und Mitarbeitern, ETH Zürich und Universität Basel.

Auf die verschiedenen Schwierigkeiten dieser Untersuchungen und gewisse anfängliche Widersprüche bei den biologischen Befunden kann ich hier nicht näher eingehen und gebe Ihnen gleich das Resultat.

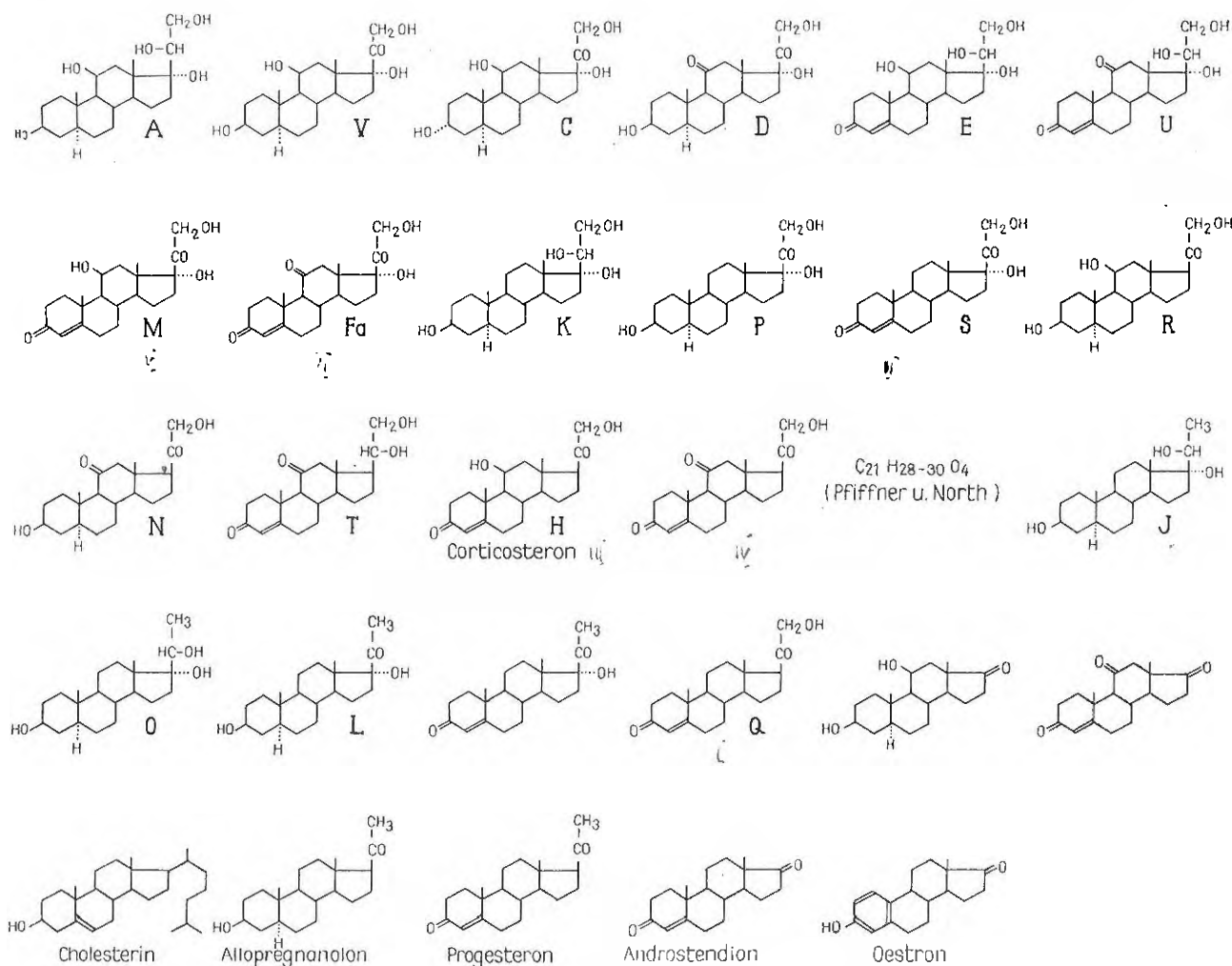
Wirksame Stoffe

Die Untersuchungen der genannten Extrakte haben ergeben, daß die wirksamen Stoffe in Fraktionen enthalten sind, die ein sehr kompliziertes Gemisch von Sterinderivaten enthalten. Bisher wurden die folgenden 29 Sterinderivate aus Nebennieren isoliert²:

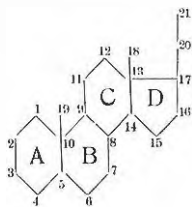
² Zur Zeit der Abfassung der Artikel 1a, 1c und 1e sind gewisse stereochemische Einzelheiten der Corticosteroide noch nicht sicher abgeklärt gewesen. Daher ist die räumliche Gruppierung an C-17 dort falsch formuliert. Alle Corticosteroide tragen die Seitenketten in «normaler» 17 β -Stellung. Diejenigen, die an C-17 eine HO-Gruppe enthalten, sind daher als 17 α -Oxy-derivate zu

¹ Dieses etwas erweiterte Vortragsreferat soll keine erschöpfende Übersicht und keine Bibliographie sein. Es wird besonders über die Arbeiten im Laboratorium des Referenten berichtet. Für eine weitere Orientierung können außer den Originalarbeiten die folgenden Zusammenstellungen dienen:

- a) T. REICHSTEIN in L. RUZICKA und W. STEPP, Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung, Leipzig, I, 334 (1938);
- b) K. MIESCHER, Angew. Chem. **51**, 551 (1938);
- c) T. REICHSTEIN in E. ABDERHALDEN, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Berlin und Wien, Abt. V, Teil B, 1367 (1938);
- d) F. S. SPRING, Annual Reports Chem. Soc. **40**, 147 (1943);
- e) T. REICHSTEIN and C. W. SHOPPEE in R. S. HARRIS and K. V. THUMMEN, Vitamins and Hormones, Academic Press Inc., New York, Vol. I, 345 (1943);
- f) M. H. KUIZENGA and F. R. MOULTON, The Chemistry and Physiology of Hormones, Science Press, Washington 1944, p. 37;
- g) R. D. H. HEARD, The Hormones, Academic Press Inc., New York, Vol. I, 549 (1948).



Die Buchstabenbezeichnungen dieser Tabelle entsprechen den vom Referenten verwendeten System. — Die zwei anderen Forschergruppen haben teilweise dieselben Stoffe isoliert und oft andere Buchstaben-Bezeichnungen verwendet (vgl. die Zusammenstellungen). Die Formulierung des räumlichen Baus entspricht der heute gebräuchlichen Schreibweise. Für die Anordnung der Substituenten an C-20 wurde der Vorschlag von FIESER und FIESER³ benützt. Für die Bezifferung des Pregnans (und der Sterine im allgemeinen) gilt folgende Konvention:



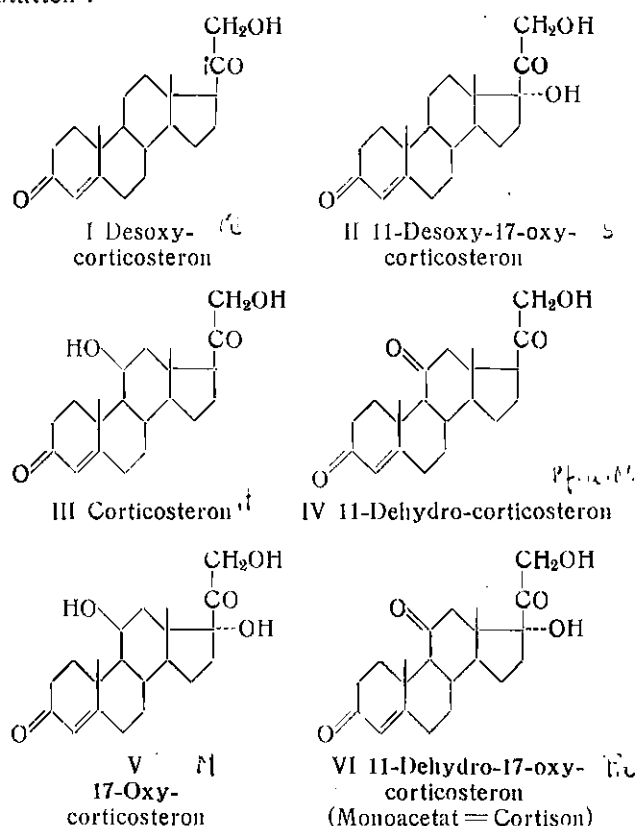
formulieren. Wenn eine HO-Gruppe in 11-Stellung anwesend ist, so nimmt sie räumlich 11 β -Stellung ein, was damals noch nicht sicher war, aber richtig formuliert wurde. HEARD¹⁸ benützt aber für die räumliche Stellung der Substituenten an C-11 und C-17 bereits die heute anerkannte Schreibweise, nur die Anordnung an C-20 ist bei ihm noch willkürlich.

³ L. F. FIESER und M. FIESER, *Experientia* 4, 285 (1948).

Von diesen 29 Stoffen waren fünf bereits bekannt; es sind dies die folgenden, die in der Formeltabelle auf der untersten Reihe figurieren: Cholesterin, Progesteron, Allopregnanolon, Oestron und Androstendion. Die anderen 24 sind bisher nur aus Nebennieren isoliert worden⁴. Es ist sehr wohl möglich, daß noch einige andere verwandte Stoffe in Nebennierenextrakten vorhanden sind, deren Isolierung bisher nicht gelungen ist, und daß sie teilweise in den am Schluß verbleibenden amorphen Mutterlaugen enthalten sind. Hingegen darf wohl als wesentliches gelten, daß die genannten Steroide im wesentlichen für die biologische Wirksamkeit der Nebennierenextrakte verantwortlich sind. Dabei ist aber noch zu bemerken, daß nicht alle der genannten 29 Steroide biologisch genau geprüft wurden, da nicht von allen genügende Mengen dazu erhältlich waren. Dagegen ließ sich, wie Sie bereits aus der Formeltabelle entnehmen können, die chemische Konstitution aller dieser Stoffe (außer dem Keton C₂₁H₂₈₋₃₀O₄ von PFIFFNER und NORTH) eindeutig

⁴ Einige scheinen auch im Harn vorzukommen. Gesicherte Resultate fehlen aber noch und es ist kaum zweifelhaft, daß sie auch aus den Nebennieren stammen.

beweisen⁵ und ein großer Teil ist auch durch Teilsynthese⁶ zugänglich geworden. Soweit dies durch direkte biologische Prüfung festgestellt und durch Prüfung an synthetischen Modellsubstanzen bestätigt werden konnte, besitzen von den 29 isolierten Steroiden nur die folgenden sechs Vertreter eine «Cortin-Wirkung» in dem Sinne, daß sie nebennierenlose Tiere unter standardisierten Bedingungen am Leben zu erhalten vermögen und auch einzelne oder mehrere Ausfallerscheinungen zu beheben gestatten⁷:



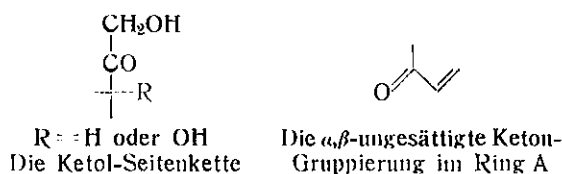
Wie Sie daraus entnehmen können, scheinen zwei Gruppierungen am Pregnangerüst⁸ für die Wirkung unerlässlich zu sein. Es sind dies:

⁵ Die relativ rasche Aufklärung der chemischen Konstitution aller dieser Stoffe ist weitgehend dem Umstand zuzuschreiben, daß kurz zuvor die Konstitution des Cholesterins und der Gallensäuren weitgehend abgeklärt werden konnte. Dies verdanken wir besonders den grundlegenden Arbeiten von WIELAND und WINDAUS und ihren Schülern sowie den Anregungen von ROSENHEIM und KING. Eine weitere große Erleichterung brachte der von RUZICKA und Mitarbeitern aufgefundene Weg zur Bereitung von Androstenon-derivaten durch oxydativen Abbau der Sterine.

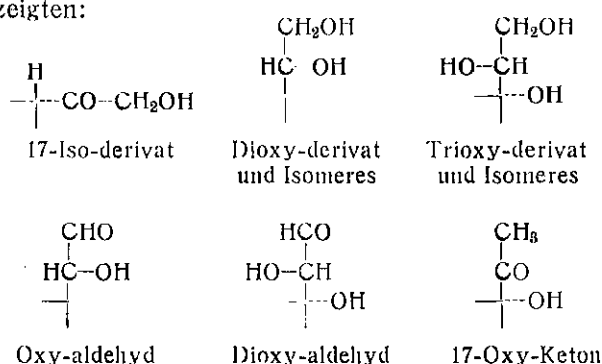
⁶ Unter Teilsynthese versteht man die künstliche Gewinnung solcher Corticosteroide aus Cholesterin, Gallensäuren, Glykosiden oder anderen Naturprodukten. Die Totalsynthese, also die künstliche Herstellung aus den Elementen, ist bisher noch bei keinem Corticosteroid durchgeführt.

⁷ Im folgenden kurz als «Cortin-Wirkung» bezeichnet.

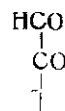
⁸ Pregnan ist der Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{36}$, der ent-



Dabei ist wiederum zu sagen, daß sich in Zukunft möglicherweise auch noch andere Stoffe als wirksam erweisen könnten, die bisher noch nicht ausreichend biologisch geprüft werden konnten. Soweit geprüft, waren aber die im Ring A gesättigten Steroide auch mit richtiger Ketolseitenkette unwirksam. Umgekehrt konnte an den natürlichen Vertretern sowie auch an teilsynthetisch bereiteten Modellen festgestellt werden, daß bei richtiger Gruppierung im Ring A die Vertreter mit folgenden Seitenketten keine merkliche «Cortin-Wirkung» zeigten:



Als wirksam erwies sich jedoch der Ketoaldehyd



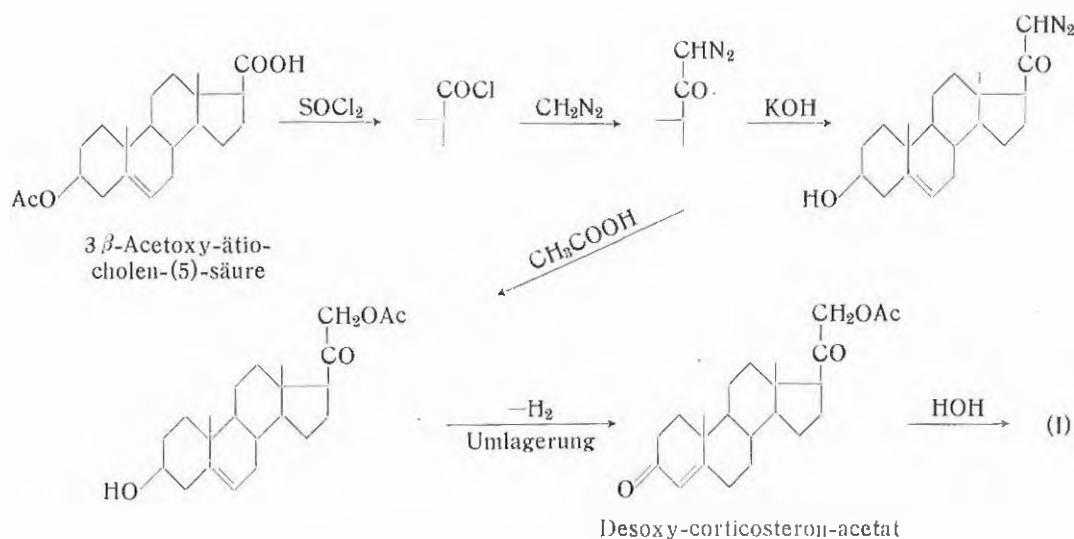
Teilsynthesen

Der einfachste Stoff, der eindeutige Cortin-Wirkung besitzt, ist Desoxycorticosteron (I). Er ist bisher biologisch und klinisch am besten untersucht, da er sich relativ leicht künstlich gewinnen läßt und den einzigen Vertreter dieser Stoffgruppe darstellt, der schon längere Zeit in technischem Maßstab fabriziert und daher klinisch verwendet werden kann⁹. In folgenden Formeln wird unsere erste Teilsynthese des Desoxycorticosterons bzw. seines Acetates wiedergegeben. Sie ist auch heute technisch die wichtigste, obwohl auch andere Verfahren existieren. Das benötigte Ausgangsmaterial wird durch Abbau von Cholesterin gewonnen¹⁰.

steht, wenn in obigen Formeln die Doppelbindung durch Wasserstoff abgesättigt und alle Sauerstoffreste durch Wasserstoff ersetzt werden.

⁹ Für therapeutische Zwecke wird meistens das Acetat verwendet.

¹⁰ I kann auch aus gewissen Sapogeninen gewonnen werden.



Die fünf anderen aktiven Corticosteroide II–VI unterscheiden sich von I durch zusätzliche Oxy- oder Oxo-Gruppen in 11- oder 17-Stellung, was auch auf die biologische Wirksamkeit von starkem Einfluß ist. Alle diese Stoffe sind durch Teilsynthese zugänglich, außer dem 17-Oxy-cortico-steron (V). Hingegen sind diese Synthesen heute noch so mühsam und kostspielig, daß noch keiner der genannten Stoffe in technischem Maßstab fabriziert und damit klinisch verwendet werden kann. Die genannten Stoffe II–VI sind bisher somit nur im Tierexperiment und bestenfalls in wenigen klinischen Versuchen geprüft worden. Trotzdem ist das Resultat von erheblichem Interesse. Es zeigte sich nämlich, daß die verschiedenen Corticosteroide auf die verschiedenen spezifischen Ausfallerscheinungen der Adrenalektomie in quantitativer Hinsicht recht unterschiedlich einwirken. — In folgender Tabelle sind einige typische Folgen der Adrenalektomie zusammengestellt:

Folgen der Adrenalektomie:

- Tod des Versuchstieres;
- Erhöhung des Rest-N im Blut;
- Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, besonders:
 - Retention und erhöhte Empfindlichkeit gegen K,
 - Verlust von Na, Cl und Wasser;
- Adynamic (Muskelschwäche);
- Störung des Kohlehydrat-Stoffwechsels;
- verminderte Resistenz gegen Schock, Kälte, Intoxikationen usw.

In der Tabelle (Seite 25) wird grob schematisch die Wirksamkeit der sechs aktiven Corticosteroide auf die einzelnen Ausfallerscheinungen dargestellt. Zum Vergleich wird auch noch Progesteron ange-

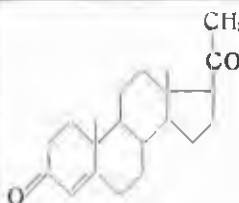
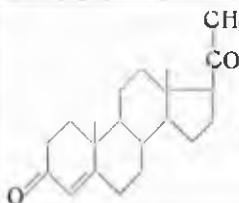
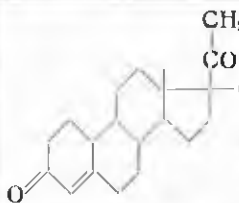
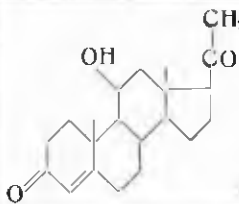
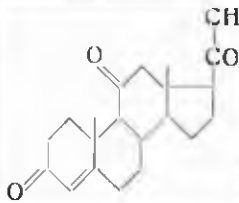
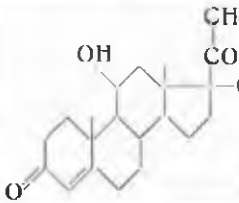
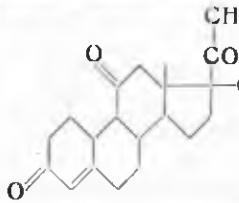
führt sowie die sogenannte «amorphe Fraktion»¹¹. Dabei bedeutet ++++ sehr starke und 0 keine nachweisbare Wirksamkeit¹².

Sicher ist, daß Desoxycorticosteron (I) bei den Lebenserhaltungstesten sowie auf den Elektrolyt- und H₂O-Haushalt am stärksten einwirkt. Es besitzt jedoch nur geringe, manchmal überhaupt keine nachweisbare Wirkung bei den Testmethoden, die sicher oder höchstwahrscheinlich mit dem Kohlehydratstoffwechsel im Zusammenhang stehen (INGLES Test, Anti-Insulin-Test, Deponierung von Leberglykogen usw.). Für die sogenannte Kohlehydratwirkung scheint offenbar die Sauerstoff-Substitution in 11-Stellung sehr wichtig zu sein, sie wird weiter verstärkt durch eine HO-Gruppe an C-17. Soweit geprüft, scheinen die 11-Oxy-steroiden jeweils etwas stärker zu wirken als die entsprechenden 11-Keto-steroiden, der Unterschied ist aber nicht sehr groß, was praktisch wichtig ist, denn die künstliche Bereitung von III und V ist noch viel schwieriger als diejenige von IV und VI. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es bei den sechs natürlichen Corticosteroiden zwei Extreme in bezug auf die Art der Wirkung gibt. Am einen Ende der Reihe steht Desoxycorticosteron (I), auf dem anderen die zwei Stoffe V und VI. I wirkt sehr stark auf den Elektrolythaushalt und wenig auf den Kohlehydratstoffwechsel, V und VI verhalten sich umgekehrt. III und IV stehen etwa dazwischen. II ist wenig untersucht, scheint aber in der Wirkung dem I näher zu stehen.

¹¹ Amorphe Fraktion = Restgemisch, nach Abtrennung aller kristallisierbaren Anteile, soweit dies eben möglich ist. Die von den verschiedenen Autoren beschriebenen amorphen Fraktionen stellen daher verschiedenartiges Material dar.

¹² Bezüglich der Einzelheiten und quantitativen Unterschiede muß auf die Originalliteratur verwiesen werden.

Vergleich der biologischen Wirksamkeit bei verschiedenen Testmethoden

Formel	Gruppe	Relative H ₂ O-Löslichkeit	Überlebens-test Ratte	Hunde-test	Na und Cl Retention Hunde normal	Eversede-Fremery-Test	Ingles Test	Diabetogene Wirkung	Anti-Insulin-Test	Clau-berg-Test
	C ₂₁ O ₂	fast 0	+	?	+	0	0	0	0	++++
	C ₂₁ O ₃	+	++++	+++	++++	++++	+	0	0	+
	C ₂₁ O ₄	++	++ (Acetat)	?	?	++ (Acetat)	++ (Acetat)	?	0 (Acetat)	?
	C ₂₁ O ₄	++	++	++	++	++	+++	++	++	0
	C ₂₁ O ₄	++	++	++	?	?	+++	++	?	0
	C ₂₁ O ₅	+++	+	+	----- (Excr.)	+	++++	?	+++	0
	C ₂₁ O ₅	+++	+	+	----- (Excr.)	+	++++	++	+++	0
«Amorphe Fraktion»	C ₂₁ O ₅ (?)	+++	+++++ (Kuizenga, Cartland)	+++++ (Kendall)	+	+++ (Reichstein)	++ (Kendall)	±	?	?

(Schluß folgt)