

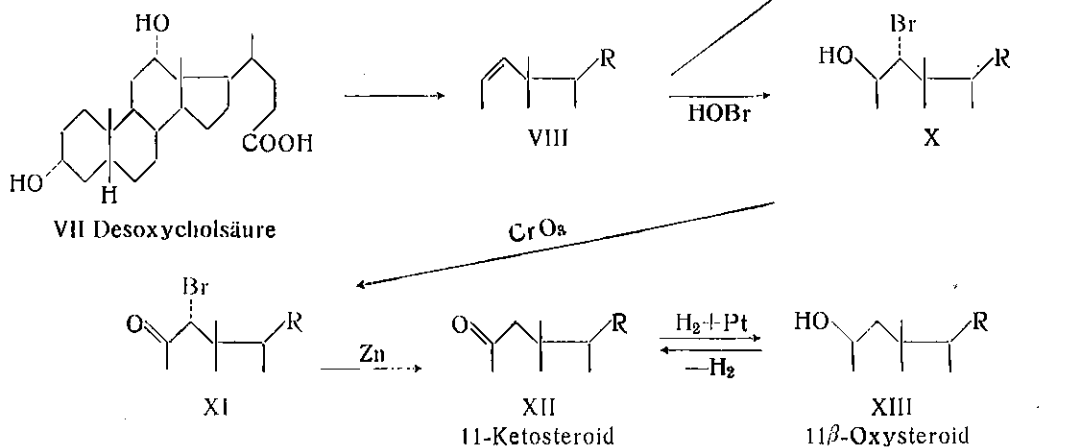
## Chemie der Nebennierenrinden-Hormone

Von T. REICHSTEIN

(Schluß)

### Weitere Teilsynthesen

Wie oben erwähnt, kann Desoxycorticosteron (I) leicht in genügender Menge künstlich bereitet werden, um den Bedarf zu decken. Dies trifft für die weiteren Corticosteroide nicht zu. Es soll weiter unten noch darauf eingegangen werden, warum gerade die künstlich so schwer zugänglichen Stoffe mit starker «Kohlehydratwirkung» (also die in 11-Stellung mit Sauerstoff substituierten Derivate) von Physiologen und Klinikern in letzter Zeit so sehr verlangt wurden. Im folgenden soll kurz die Methode angegeben werden, die wir zuerst zur künstlichen Gewinnung von 11-Oxy- und 11-Keto-steroiden benützt haben. Natürliche Steroide mit Sauerstoff an C-11, die als Ausgangsmaterial hätten verwendet werden können, waren damals nicht mit Sicherheit bekannt. Als Ausgangsmaterial wählten wir daher die Desoxycholsäure (VII) oder ein aus ihr bereitetes geeignetes Derivat<sup>13</sup>. Desoxycholsäure enthält eine HO-Gruppe in 12-Stellung, und es stellte sich somit die Aufgabe, diese in die 11-Stellung zu verschieben<sup>14</sup>. Dies gelang schematisch auf folgendem Wege (vgl. Formeln VII—XIII):



<sup>13</sup> Selbstverständlich sind auch andere 12-Oxysteroiden geeignet, soweit sie als Naturprodukte in genügenden Mengen beschafft werden können.

<sup>14</sup> 12-Oxy- und 12-Keto-corticosteroide wurden auch bereitet, sie erwiesen sich aber biologisch als unwirksam.

<sup>15</sup> Es soll hier nur der originelle Weg von R. B. TURNER, V. R. MATTOX, L. L. ENGEL, B. F. MCKENZIE und E. C. KENDALL, J. Biol. Chem. 166, 345 (1946), hervorgehoben

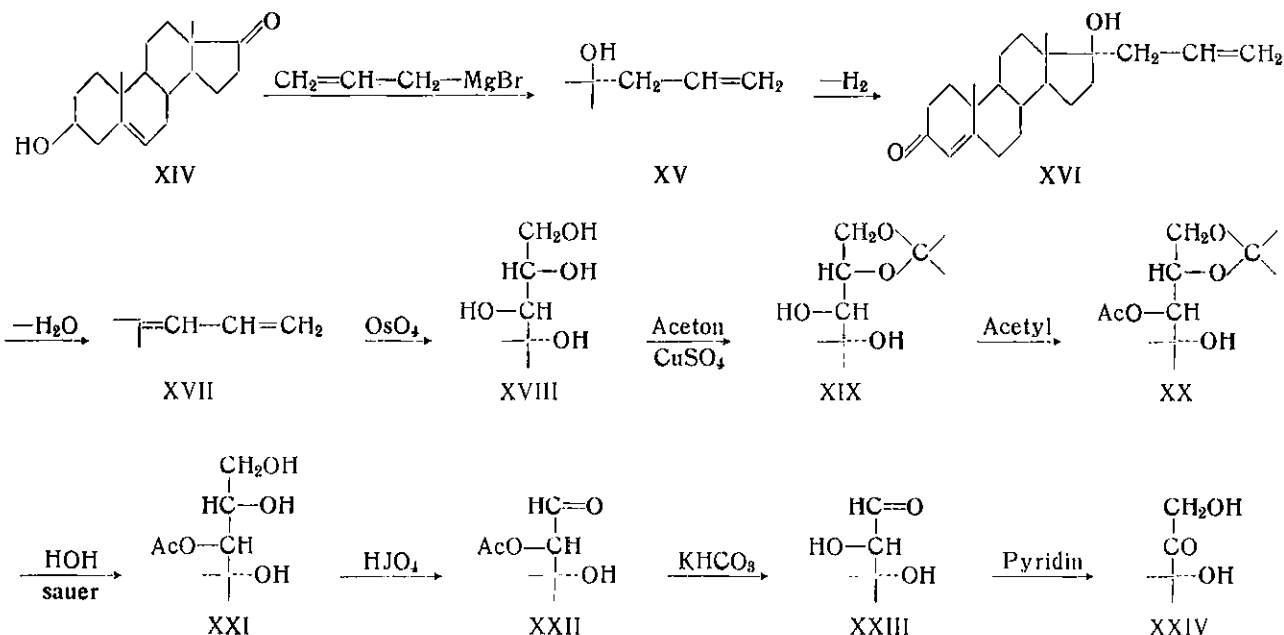
Wasserabspaltung (auf indirektem Wege) führte zum 11,12-ungesättigten Derivat VIII. Dieses lieferte bei der Anlagerung von HOBr das 11-Oxy-12-bromderivat X sowie ein Nebenprodukt IX. X ließ sich leicht zum 12-Brom-11-keton XI oxydieren, dessen labiles Bromatom leicht entfernt werden konnte. Das so erhaltene 11-Keto-derivat XII kann weiter zum 11 $\beta$ -Oxy-derivat (XIII) hydriert werden.

Mit Hilfe dieses Prinzips gelang es, sowohl Dehydrocorticosteron IV wie Corticosteron III teilsynthetisch zu bereiten, doch sind diese Synthesen technisch nicht durchführbar. Etwas andere Methoden, die weitgehend dasselbe Ausgangsmaterial benützen, sind in den USA entwickelt worden<sup>15</sup>.

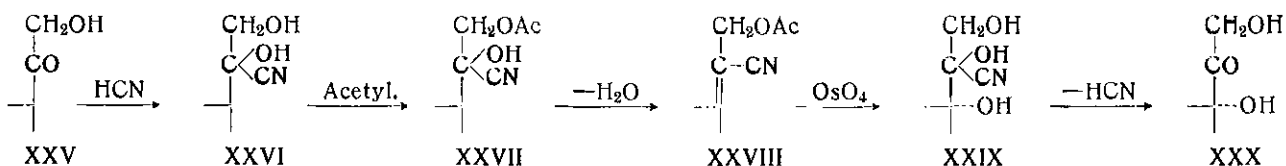
Relativ große Schwierigkeiten bereitet auch der künstliche Aufbau der Dioxyaceton-Seitenkette, als der Vertreter mit HO-Gruppe an C-17. Wir haben dazu zuerst die folgende Methode benützt<sup>16</sup> (vgl. Formeln XIV—XXIV):

werden, der mit relativ guten Ausbeuten verlaufen soll. Die als Zwischenprodukte benützten 3,9-Oxide sind auch aus theoretischen Gründen von Interesse. Ferner die Methode von T. F. GALLAGHER und W. P. LONG, J. Biol. Chem. 162, 521 (1946), weil sie zu den früher unbekanntem 11 $\alpha$ -Oxy-steroiden führt.

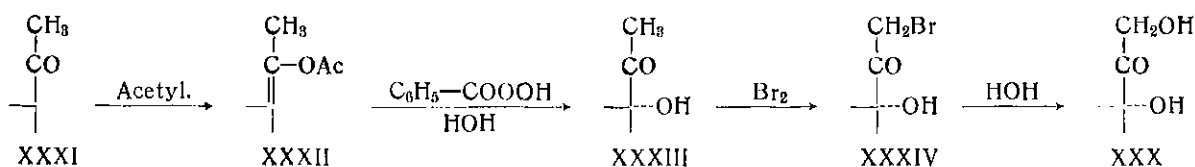
<sup>16</sup> Die drei ersten Stufen bis zum Tetrol XVIII waren bereits von A. BUTENANDT und D. PETERS, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2688 (1938) beschrieben.



und so unter anderem die Substanz S (II) bereitet. Auch diese Methode ist technisch nicht durchführbar. Hingegen ist von SARETT<sup>17</sup> kürzlich ein neuer Weg zum Aufbau der Dioxyaceton-Seitenkette angegeben worden, der bisher der beste zu sein scheint. Er verläuft wie folgt (vgl. Formeln XXV bis XXX):



Ein anderer Weg ist ganz kürzlich von GALLAGHER und Mitarbeitern<sup>18</sup> beschrieben worden (vgl. Formeln XXXI—XXX).



#### Gründe für den besonderen Bedarf an 11-Oxy- und 11-Keto-corticosteroiden

Die künstliche Herstellung der Substanz IV und VI und besonders die von III und V ist also sehr schwierig. — Hingegen haben die Biologen

sich in zunehmendem Maße gerade für diese Stoffe interessiert. Es war mit der begründeten Möglichkeit zu rechnen, daß diese 11-Oxy- und 11-Keto-steroiden sich als sehr wertvolle Mittel zur Bekämpfung von Schock und den Folgen anderer starker Belastungen des Organismus erweisen

könnten. Diese Aussicht sowie gewisse, schon 1940 auftauchende falsche Gerüchte über die kriegsbedingte Verwendung solcher Corticosteroiden in

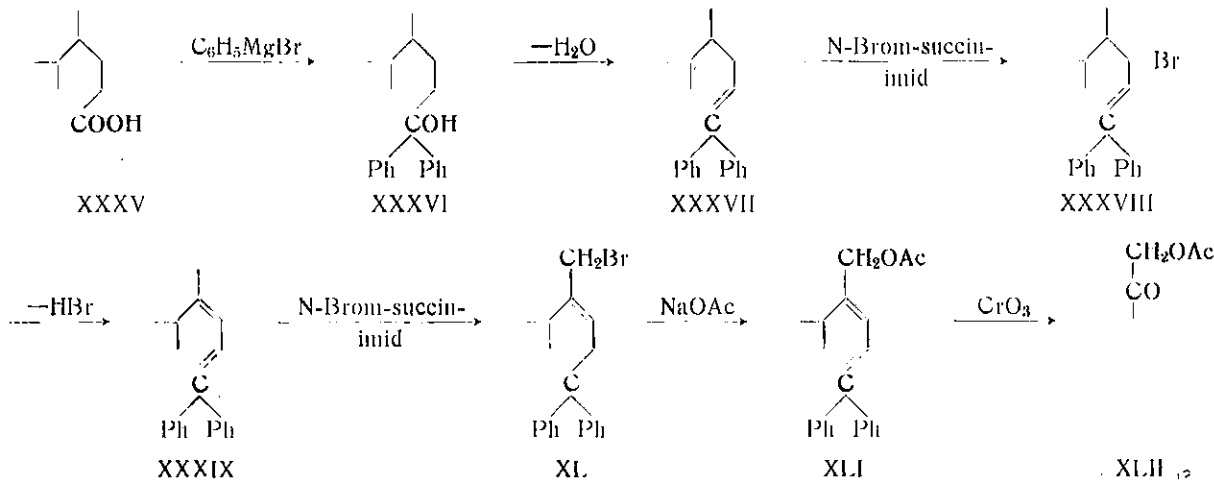
Deutschland<sup>19</sup> haben dazu geführt, daß sich von 1941 an eine größere Anzahl von Forschern in den USA planmäßig und mit ausgiebiger staatlicher Unterstützung während des Krieges mit Versuchen zur Teilsynthese befaßten. Auf die einzelnen Resultate kann hier nicht eingegangen werden. Gewisse

<sup>17</sup> L. H. SARETT, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1454 (1948); 71, 2443 (1949).

<sup>18</sup> B. A. KOEHLIN, D. L. GARMAISE, T. H. KRITCHEVSKY, T. F. GALLAGHER, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3262 (1949).

<sup>19</sup> Sie sollen es unter anderem den deutschen Fliegern ermöglicht haben, in großen Höhen, ohne künstliche Sauerstoffzufuhr, zu operieren und Sturzflüge besser zu überstehen.

Verbesserungen wurden erzielt und L. H. SARETT<sup>20</sup> bei der Firma *Merck & Co., Inc.*, Rahway (USA), gelang es, die Teilsynthese von 11-Dehydro-17-oxy-corticosteron VI durchzuführen. Auch die von ihm verwendete Methode dürfte aber in der ursprünglichen Form kaum technisch brauchbar sein.



Alle bisher beschrittenen Wege zur Teilsynthese von 11-Keto-corticosteroiden gehen von Desoxycholsäure aus. Drei Punkte sind es, welche den Weg lang und mühsam machen:

1. Verlegung der HO-Gruppe von der 12- in die 11-Stellung.
2. Abbau der Seitenkette.
3. Aufbau der spezifischen Ketol-Seitenkette.

Über 1 und 3 ist bereits berichtet worden. Es mag noch erwähnt werden, daß von MEYSTRE und WETTSTEIN<sup>21</sup> in Basel eine sehr elegante Methode entwickelt wurde, um die lange Seitenkette der Gallensäuren in wenigen Stufen direkt in die Ketolseitenkette der Corticosteroide überzuführen<sup>22</sup> (vgl. Formeln XXXV—XLII).

Auch wenn sich die unter 1 und 3 erwähnten Schwierigkeiten mit der Zeit teilweise überwinden lassen, so wird die künstliche Gewinnung von V und VI aus Gallensäuren immer ein langer, zeitraubender und teurer Weg bleiben. Um die genannten Corticosteroide besser zugänglich zu machen, bleiben prinzipiell zwei Möglichkeiten: entweder die Totalsynthese oder die Suche nach besser geeignetem

Ausgangsmaterial, zweckmäßig solchem, das bereits in 11-Stellung mit Sauerstoff substituiert ist. — Beides wird versucht. Über die praktischen Aussichten einer Totalsynthese kann man vorläufig nur spekulieren, sie wird sicher nicht sehr rasch erfolgen. — Am größten scheinen somit die Mög-

lichkeiten zur Auffindung eines besseren Ausgangsmaterials. Sterinderivate finden sich in der Natur besonders in folgenden Stoffgruppen: eigentliche Sterine, Gallensäuren, herzaktive Glykoside und Krötengifte, Saponine und einige Alkaloide. Wir haben seit vielen Jahren besonders in der Gruppe der herzaktiven Glykoside nach passendem Material gesucht. Aus Zeitmangel soll daher nur diese Gruppe besprochen werden.

#### Digitaloide Aglykone als Ausgangsmaterial

Zunächst wurden Methoden entwickelt, die es gestatten, die entsprechenden Aglykone in relativ wenigen Stufen in Corticosteroide überzuführen. Dies soll am Beispiel des Digitoxigenins gezeigt werden<sup>23</sup>. Noch besser ist das in verschiedenen herzaktiven Glykosiden vorkommende Periplogenin (XLVII) für die Umwandlung in Doca geeignet<sup>24</sup> (vgl. Formeln XLIII—I, S. 50).

Immerhin ist es zweifelhaft, ob Digitoxigenin und Periplogenin so billig zugänglich gemacht werden können, um als Ausgangsmaterial für die Fabrikation von Doca, das relativ billige Cholesterin oder gewisse, besonders von R. E. MARKER empfohlene Sapogenine ersetzen zu können. Anders liegen aber die Dinge, wenn es sich darum handelt, ein besseres Ausgangsmaterial für 11-Oxy- oder 11-Keto-corticosteroide zu suchen.

Als wir diese Untersuchungen begannen, waren zwei Aglykone aus pflanzlichen Herzgiften bekannt,

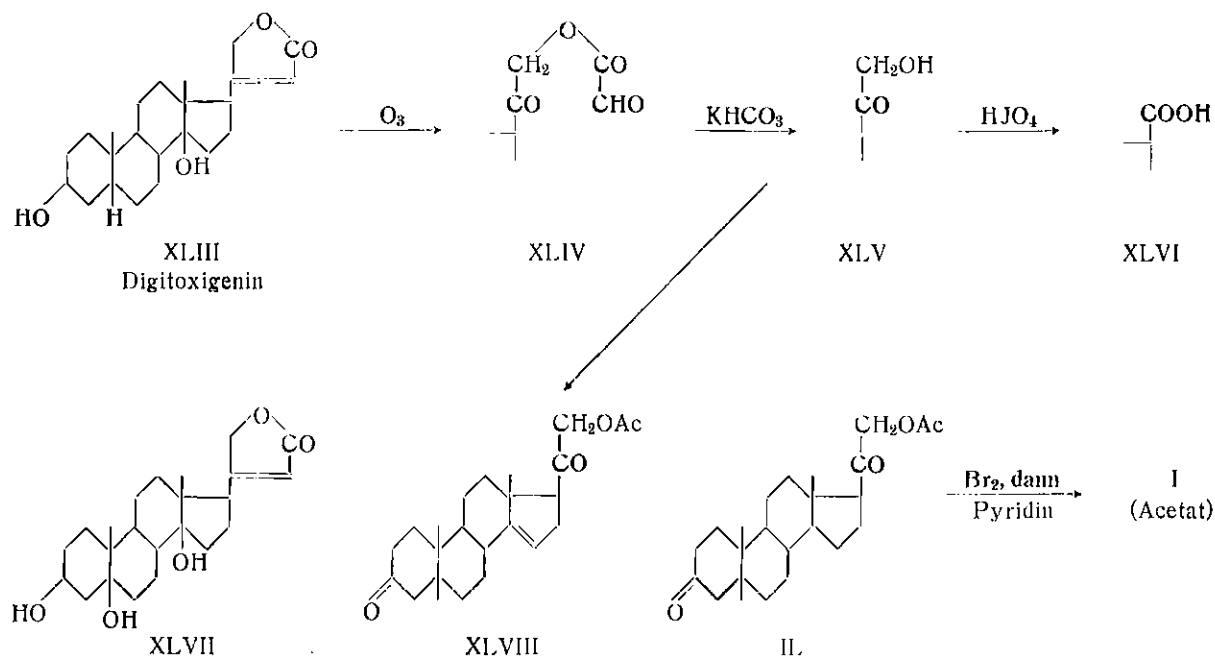
<sup>20</sup> L. H. SARETT, *J. Biol. Chem.* **162**, 601 (1946).

<sup>21</sup> CH. MEYSTRE, A. WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1037 (1947); **31**, 1890 (1948). Siehe auch die früheren Arbeiten von CH. MEYSTRE, H. FREY, A. WETTSTEIN und K. MIESCHER, *Helv. Chim. Acta* **27**, 1815 (1944) sowie CH. MEYSTRE, L. EHMANN, R. NEHER und K. MIESCHER, *Helv. Chim. Acta* **28**, 1252 (1945).

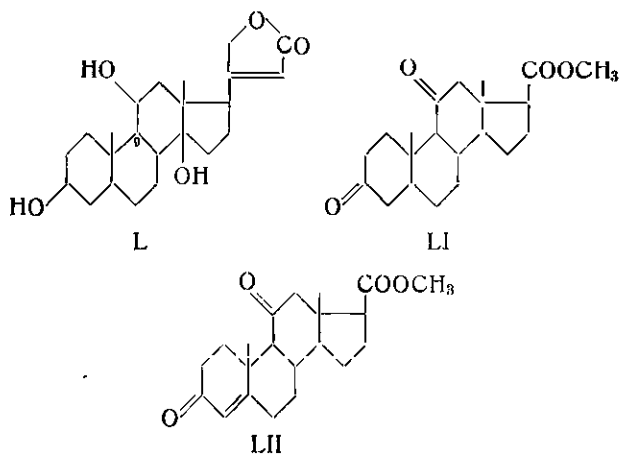
<sup>22</sup> Andere Versuche in dieser Richtung siehe: R. P. JACOBSEN, *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 662 (1944); V. P. HOLLANDER und T. F. GALLAGHER, *J. Biol. Chem.* **162**, 549 (1946); N. G. BRINK, D. M. CLARK und E. S. WALLIS, *J. Biol. Chem.* **162**, 695 (1946).

<sup>23</sup> K. MEYER und T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1508, 1976 (1947).

<sup>24</sup> P. SPEISER und T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta* **30**, 2143 (1947); A. LARDON, *Helv. Chim. Acta* **32**, 1517 (1949).



denen nach TSCHESCHE und BOHLE<sup>25, 26</sup> Formeln vom Typus L<sup>27</sup> mit einer Hydroxylgruppe in 11-Stellung zugeschrieben wurden. Es waren dies Digoxigenin und Sarmentogenin. Die genannten Autoren nehmen an, daß diese zwei Stoffe sich durch Raum-



isomerie an C-9 voneinander unterscheiden. Digoxigenin kommt als Glykosid in den Blättern der *Digitalis lanata* vor, und zwar im C-Digilanid, das von der Firma Sandoz im großen fabriziert wird. Durch die Freundlichkeit von Herrn Prof. A. STOLL erhielten wir schon 1937 fünf Gramm Digoxigenin. Nach Abbau<sup>28</sup> zur Ätiosäure, Entfernung der ter-

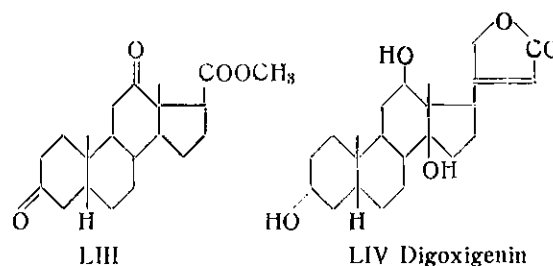
<sup>25</sup> R. TSCHESCHE und K. BOHLE, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 793 (1936).

<sup>26</sup> R. TSCHESCHE und K. BOHLE, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2497 (1936).

<sup>27</sup> Der Lactonring ist in den Originalpublikationen noch als  $\beta, \gamma$ -ungesättigt formuliert.

<sup>28</sup> M. STEIGER und T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 21, 828 (1938).

tiären HO-Gruppe und Dehydrierung der zwei sekundären HO-Gruppen wurde ein Diketo-ätiocholansäure-methylester erhalten. Reduktive Entfernung der zwei Ketogruppen gab den bekannten Ätiocholansäure-methylester, so daß es sich beim Diketoester sicher um ein Derivat der Ätiocholansäure und nicht um ein Stereoisomeres gehandelt hat. Im Diketoester wurde anschließend durch Bromierung und Vorkochen mit Pyridin noch eine Doppelbindung eingeführt. Wäre die Formel L für Digoxigenin richtig gewesen, so hätte der nun entstandene ungesättigte Diketoester die Formel LII besitzen müssen und sollte mit einem Abbauprodukt von Corticosteron, dem diese Formel zukommt, identisch sein. Dies war nicht der Fall. — Kurze Zeit darauf haben HOEHN und MASON<sup>29</sup> Desoxycholsäure (VII) zur Ätiodesoxycholsäure und zum 3,12-Diketo-ätiocholansäure-methylester LIII abgebaut. Dieser Ester erwies sich als identisch<sup>30, 31</sup> mit dem Abba-



<sup>29</sup> W. M. HOEHN und H. L. MASON, J. Amer. Chem. Soc. 60, 1493 (1938).

<sup>30</sup> W. M. HOEHN und H. L. MASON, J. Amer. Chem. Soc. 60, 2824 (1938).

<sup>31</sup> H. L. MASON und W. M. HOEHN, J. Amer. Chem. Soc. 61, 1614 (1939).

produkt aus Digoxigenin, und weitere Untersuchungen zeigten, daß letzterem wahrscheinlich Formel LIV zukommt; es ist mit Sicherheit eine 3,12,14-Trioxo-Verbindung und als Ausgangsmaterial für 11-Oxy-corticosteroide daher nicht viel besser geeignet als die erheblich billigere Desoxycholsäure (VII).

Als letztes Steroid, das möglicherweise ein 11-Oxyderivat darstellen könnte, blieb somit nur noch Sarmentogenin. Dieses Aglykon wurde erstmals von JACOBS und HEIDELBERGER<sup>32</sup> erhalten. Diese Autoren waren damals mit der Untersuchung der Samen von *Strophanthus hispidus* beschäftigt. Solche Samen waren früher im Handel käuflich<sup>33</sup>. Aber mit dem Namen «*semen strophanthi hispidi*» wurden schon damals einfach die aus dem Nigergebiet stammenden *Strophanthus*-Samen bezeichnet, und sie enthielten alle möglichen Verfälschungen. Aus einer solchen Drogencharge isolierten JACOBS und HEIDELBERGER<sup>32</sup> erstmals ein neues Glykosid, das sie aus den unten erwähnten Gründen als Sarmentocymarin bezeichneten. Bei milder saurer Hydrolyse lieferte es das genannte Sarmentogenin als Aglykon. JACOBS und HEIDELBERGER wußten, daß authentische *Strophanthus hispidus*-Samen kein Sarmentocymarin enthalten, daß dieses neue Glykosid somit aus einer Verfälschung stammen mußte. Die botanische Identifizierung aus den Samen allein ist nicht möglich. Maßgebliche Gründe, auf die hier nicht eingegangen werden kann, bewegen sie anzunehmen, daß es sich bei der Stammpflanze um *Strophanthus sarmentosus* P. DC. handelt, was sie veranlaßte, das neue Glykosid als Sarmentocymarin zu bezeichnen. Dasselbe Glykosid wurde später von TSCHESCHE und BOHLE<sup>34</sup> isoliert und genauer untersucht<sup>34</sup>. Als Ausgangsmaterial diente wieder eine Handelsdroge, die als Samen von *Strophanthus hispidus* bezeichnet war. Die nachträgliche botanische Kontrolle erlaubte einzig die Feststellung, daß es sich sicher nicht um *Strophanthus hispidus* gehandelt hat; es wurde als möglich erachtet, daß ein Gemisch von *Strophanthus Preussii* ENGL. et PAX. und *Str. Barteri* FRANCH. vorgelegen hätte.

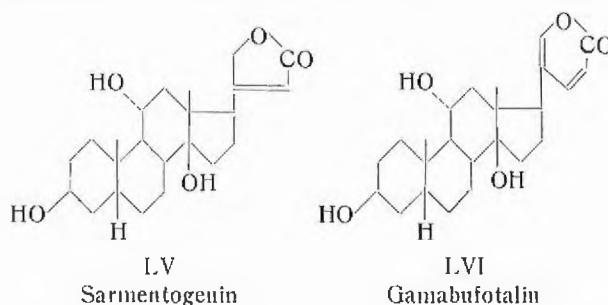
Unter diesen Umständen ist es verständlich, daß wir sehr große Schwierigkeiten hatten, uns geeignetes Ausgangsmaterial zur Gewinnung einer kleinen Menge von Sarmentogenin für die Konstitutions-

<sup>32</sup> W. A. JACOBS und M. HEIDELBERGER, J. Biol. Chem. **81**, 765 (1929).

<sup>33</sup> Diese Ware ist heute nicht mehr käuflich. Vieles spricht dafür, daß sie ursprünglich vom deutschen Drogenhandel auf den Markt gebracht wurde.

<sup>34</sup> TSCHESCHE und BOHLE konnten beweisen, daß es sich beim Sarmentogenin um ein digitaloides Aglykon handelt, und erbrachten gute Gründe für die Möglichkeit, daß es sich um eine 3,11,14-Trioxo-Verbindung handelt. Letztere Annahme war aber nicht bewiesen.

aufklärung zu beschaffen. Die Samen von *Strophanthus hispidus* und mithin die gesuchte Verfälschung waren nicht mehr im Handel, und alle Versuche, sie zu beschaffen, waren zunächst erfolglos. Inzwischen war der Krieg ausgebrochen. — Erneute Bitten führten zufällig zum Ziel. Im Jahre 1940 schenkte uns die Firma AG, vormals B. Siegfried, Zofingen, ihre letzte Reserve, hundert Gramm einer als «*semen strophanthi hispidi*» bezeichneten Handelsdroge. Das Muster erwies sich ausgerechnet als die richtige Verfälschung; Herr Dr. A. KATZ<sup>35</sup> hat sie untersucht und daraus leicht ca. 0,4 g Sarmentocymarin isolieren können; das ist praktisch dieselbe Ausbeute, die JACOBS und HEIDELBERGER erhielten. — Er hat daraus das Sarmentogenin bereitet und durch Abbau einwandfrei zeigen können, daß es die Formel LV besitzt. Es war somit außer den Corti-



costeroiden das erste natürliche Steroid, das mit Sicherheit als 11-Oxy-steroid erkannt war. Erst ganz kürzlich konnte Herr Dr. K. MEYER<sup>36</sup> feststellen, daß das im Hautdrüsensekret chinesischer und japanischer Kröten enthaltene «Gamabufotalin» bis auf den um ein C-Atom reicheren Lactonring genau gleich gebaut ist wie Sarmentogenin und somit die Formel LVI besitzt. — Gamabufotalin dürfte schwerlich in genügend großen Quantitäten zugänglich sein, um als Ausgangsprodukt für die Fabrikation von 11-Oxy- oder 11-Keto-corticosteroiden dienen zu können, für die heute eine so große Nachfrage besteht. Sarmentogenin muß für diesen Zweck daher als ideales Ausgangsmaterial angesehen werden.

Wir haben uns daher schon seit vielen Jahren bemüht, authentische Proben möglichst vieler verschiedener *Strophanthus*-Samen und anderer Glykosiddrogen für eine systematische Untersuchung zu erhalten. Der Krieg verunmöglichte zunächst alle solchen Bemühungen. Erst im Jahre 1946/47 war es uns dank dem Entgegenkommen der Basler Behörden und privater Gönner<sup>37</sup> möglich, eine eigene kleine Expedition nach dem tropischen Westafrika zu senden. Zwei Assistenten der Pharma-

<sup>35</sup> A. KATZ, Helv. Chim. Acta **31**, 993 (1948).

<sup>36</sup> K. MEYER, Helv. Chim. Acta **32**, 1599 (1949).

<sup>37</sup> Siehe J. v. EUW, A. KATZ, J. SCHMUTZ und T. REICHSTEIN, Festschrift CASPARIS, Seite 178 (Zürich 1949).

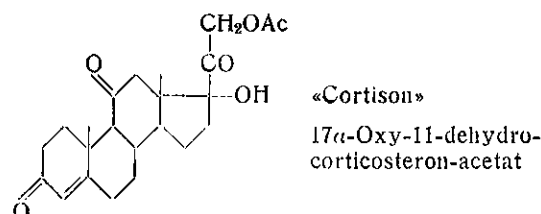
zeitischen Anstalt Basel konnten dort während neun Monaten eine größere Anzahl Medizinalpflanzen sammeln, darunter auch authentische Samen von *Strophanthus hispidus* und *Strophanthus sarmentosus*. Die Samen von *Str. hispidus* gaben, wie nach den Arbeiten von JACOBS und HOFFMANN<sup>39</sup> zu erwarten war, keine Spur Sarmentocymarin (unveröffentlichte Versuche). Aber auch alle von uns untersuchten Proben von *Str. sarmentosus* (wir untersuchten total zwölf authentische Samenproben) gaben kein oder höchstens Spuren von Sarmentocymarin, sondern ein anderes neues Glykosid, das wir «Sarverosid»<sup>37</sup> nennen. Darnach glauben wir, daß *Strophanthus sarmentosus* P.D.C. nicht die Stammpflanze zu Sarmentocymarin darstellt. Wir wußten aber, daß eine solche existieren muß, da sowohl JACOBS und HEIDELBERGER wie auch TSCHESCHE und wir Samenproben hatten, die relativ viel Sarmentocymarin geliefert hatten. — Wir untersuchten weiter alle *Strophanthus*-Arten, von denen wir Proben erhalten konnten, und möchten auch hier allen danken, von denen wir dabei unterstützt wurden. Das Sammeln authentischer reifer *Strophanthus*-Samen einer bestimmten Art ist keine einfache Sache. Ein Beamter einer Forst-Station in den Tropen sagte mit Recht: "That is a job which nobody likes." Trotzdem gelang es uns, bis heute solche Proben von insgesamt etwa 12 verschiedenen Arten in ausreichender Menge zu erhalten. Es sind in der Literatur aber total 42 beschrieben, davon allein in Afrika etwa 30. Die größte Hilfe hatten wir von einem schon sehr lange in Südafrika als katholischer Missionar lebenden Botaniker, Pater Dr. JACOB GERSTNER, der leider Ende September, als er sich auf einer neuen Expedition befand, plötzlich an einer Lungenentzündung im Spital in Lusaka gestorben ist. R. I. P. Aus einigen der von ihm gesammelten Arten konnten tatsächlich merkliche Mengen Sarmentocymarin isoliert werden. In den meisten Fällen war dieses Glykosid aber noch von Sarverosid begleitet, die Aufarbeitung daher schwierig und die Ausbeute schlecht. Aber erst, wenn die wirklich beste Art ermittelt ist, kann an eine Kultur in großem Maßstab gedacht und damit die Fabrikation von Corticosteroiden aus diesem Material aufgenommen werden.

#### Corticosteroide und Gelenkrheumatismus

Zum Schluß soll noch mit einigen Worten auf das plötzlich fast maßlos gesteigerte Interesse an diesen in 11-Stellung mit Sauerstoff substituierten Corticosteroiden eingegangen werden. — Wie oben erwähnt, bestand von Seiten vieler Physiologen und

<sup>39</sup> W. A. JACOBS und A. HOFFMANN, J. Biol. Chem. **79**, 531 (1928).

physiologischen Chemikern schon jahrelang ein sehr großes Interesse an diesen Stoffen, und die Nachfrage allein für wissenschaftliche Versuche konnte in den seltensten Fällen gedeckt werden. — Durch die oben erwähnte, kriegsbedingte staatliche Förderung konnten aber in den USA die chemischen Arbeiten ohne Rücksicht auf die Kosten so weit vorangetrieben werden, daß zuerst (etwa 1946) einige hundert Gramm 11-Dehydro-corticosteron (IV) und im Jahre 1948 eine genügende Menge 11-Dehydro-17-oxy-corticosteron VI<sup>39</sup> bzw. von seinem Acetat LVII fabriziert wurden, um eine vorläufige klinische



Prüfung zu ermöglichen. IV hat nach den bisher erhältlichen Resultaten bei ADDISONscher Krankheit sowie bei Schock, Ermüdungszuständen usw. enttäuscht. Über die Resultate mit dem Acetat von VI, das heute als Cortison (LVII) bezeichnet wird, liegen für die Anwendungen bei den oben genannten Krankheiten wenig Berichte vor. Berechtigtes Aufsehen erregten aber die kürzlichen Befunde von HENCH und Mitarbeitern<sup>40, 41</sup>, wonach es gelang, mit Cortison bei chronischen wie bei akuten Fällen von Gelenkrheumatismus dramatische Erfolge zu erzielen<sup>42</sup>. Während bei den akuten Fällen, soweit dies bisher festgestellt werden konnte, eine wirkliche Heilung eintrat, hat diese bei den chronischen Fällen allerdings nur so lange angehalten, als das Mittel verabreicht wurde. Für die Injektionen waren Dosen von ca. 100 mg täglich notwendig. Durch die lange anhaltende Verabreichung solch hoher Dosen kön-

<sup>39</sup> Dieser Stoff ist erstmals von O. WINTERSTEINER und J. J. PFIFFNER, J. Biol. Chem. **116**, 291 (1936) aus Nebennieren isoliert und als «compound F» bezeichnet, aber als unwirksam angesehen worden. Dies rührt daher, daß diese Autoren für die Prüfung zu kleine Dosen verwendet haben und eine Methode (Hundetst) benützten, bei der gerade dieser Stoff nur eine relativ geringe Wirksamkeit entfaltet. Derselbe Stoff wurde auch von KENDALL sowie vom Referenten aus Nebennieren isoliert. KENDALL nannte ihn «compound E», während wir ihn als «Substanz Fa» bezeichneten. Die erste Teilsynthese stammt, wie oben erwähnt, von SARETT.

<sup>40</sup> P. S. HENCH, E. C. KENDALL, C. H. SLOCUMB und H. F. POLLEY, Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic **24**, 181 (1949).

<sup>41</sup> P. S. HENCH, C. H. SLOCUMB, A. R. BARNES, H. L. SMITH, H. F. POLLEY und E. C. KENDALL, Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic **24**, 277 (1949).

<sup>42</sup> Diese Wirkung konnte, soweit bekannt (außer mit ACTH), mit keinem andern Stoff erzielt werden. Es ist wahrscheinlich, daß 17-Oxy-corticosteron (V) mindestens ebensogut wirksam ist, doch ist dieser Stoff künstlich noch schwerer herstellbar als VI und seine Teilsynthese ist noch nicht gelungen.

nen aber Folgen eintreten, die der CUSHINGSchen Krankheit ähnlich sind. — Ähnliche Erfolge mit mindestens ähnlich großer Gefahr bei langdauernder Applikation konnten auch mit dem adrenocorticotropen Hormon der Hypophyse (ACTH) erzielt werden. Bisher war es nur möglich, relativ wenige Fälle zu behandeln, da für mehr nicht genügend Material hergestellt werden konnte. Daher sind die zahlreichen, von medizinischer Seite oft dringlich geäußerten Wünsche, in naher Zukunft genügende Mengen von Cortison oder ähnlich wirkenden Stoffen<sup>43</sup> für ausgedehnte klinische Versuche und therapeutische Zwecke zu erhalten, sehr begreiflich und berechtigt, aber leider nicht ganz so leicht zu erfüllen.

Die bemerkenswerten Resultate von HENCH und Mitarbeitern sind leider von der Tagespresse der ganzen Welt etwas allzu ausgiebig ausposaunt, breitgeschlagen und teilweise mit phantasievollen Kommentaren versehen worden. Es soll in den USA allein etwa sieben Millionen Arthritiker geben. Wenn jeder davon 100 mg Cortison täglich erhalten soll, so benötigt dies 700 kg pro Tag. Die auf der ganzen Welt anfallende Ochsen-galle soll bestenfalls ausreichen, um einen sehr kleinen Bruchteil des nötigen Ausgangsmaterials für diese Menge zu liefern<sup>44</sup>. — Was liegt näher als große *Strophanthus*-Plantagen anzulegen? — Die Jagd nach *Strophanthus*-Samen hat daher auch sofort von den verschiedensten Seiten aus eingesetzt und galt besonders den Samen von *Strophanthus sarmentosus*, da die Tatsache, daß diese für den genannten Zweck unbrauchbar sind, noch wenig bekannt war. Nicht alle *Strophanthus*-Jäger wollen sich viel Mühe machen. Aber besonders in den USA wird auch ganz großzügig geplant, mit weitgehender finanzieller Unterstützung durch Regierungsstellen<sup>45</sup>. Soweit wir befragt wurden, haben wir versucht, den weniger seriösen Interessenten von unnötigen Bemühungen mit *Strophanthus sarmentosus* abzuraten und die wirklich seriösen auf nützlichere Objekte zu lenken

<sup>43</sup> Es ist bisher noch nicht genügend abgeklärt, ob es einfachere Stoffe gibt als VI, die bei Arthritis dieselbe Wirkung haben (vgl. auch <sup>42</sup> und <sup>43</sup> a).

<sup>43</sup> a Anmerkung bei der Korrektur (2. II. 50): Wirksamkeit wurde inzwischen behauptet für: Pregnenolon (sehr unwahrscheinlich), Substanz S (II), die Kombination von Doca (I-acetat) mit Ascorbinsäure, Glucuron und andere Stoffe. Gesicherte klinische Resultate scheinen aber auch heute noch nicht vorzuliegen.

<sup>44</sup> Die Produktionsmöglichkeiten von adreno-corticotropem Hormon aus Hypophysen sind noch beschränkter.

<sup>45</sup> Für solche und ähnliche Versuche allein sollen 1,3 Millionen Dollar bereitgestellt worden sein.

und eine Koordinierung sowie einen Austausch von wirklich authentischen Samen vorgeschlagen, von denen wir bereits über ein Dutzend besitzen und untersucht haben.

Wir glauben, daß der Allgemeinheit durch einen solchen Austausch am besten gedient wäre und daß sich auf diesem Wege die richtige *Strophanthus*-Art oder vielleicht eine noch besser geeignete Pflanze bald finden ließe; sie sollte dann jedem seriösen Interessenten in gleicher Weise zur Verfügung stehen. Wir hoffen, daß sich in dieser Weise auch die bereits eingetretenen Störungen unserer eigenen Bemühungen zur Beschaffung der uns noch fehlenden Samensorten am besten vermeiden lassen. Jedenfalls sind wir bestrebt, eine möglichst umfassende chemische Untersuchung des *Genus Strophanthus* durchzuführen und auch andere Pflanzen auf Glykoside zu untersuchen. Dies soll weiter ohne Rücksicht auf einen eng begrenzten Zweck geschehen. Trotzdem scheint mir, daß dieser Weg vielleicht nicht der kürzeste, aber doch der sicherste ist, um in absehbarer Zeit ein geeignetes Ausgangsmaterial zu finden, aus dem Cortison in beliebigen Mengen fabriziert werden kann<sup>46</sup>. Daher sind wir bestrebt, diesen Weg zu Ende zu gehen.

Soweit die hier kurz geschilderten Resultate auf Arbeiten unseres Instituts beruhen, sind sie dem Fleiß, dem Interesse und der Mühe meiner Mitarbeiter zu verdanken. Lassen Sie mich daher diesen Dank auch hier gebührend aussprechen, auch wenn ich wegen der Namen auf die genannten Zusammenstellungen und die Originalliteratur verweisen muß.

<sup>46</sup> Von verschiedenen Forschergruppen, besonders in den USA, werden auch andere Pflanzenstoffe, wie Saponine und steroide Alkaloide, auf ihre Eignung zur Überführung in Cortison geprüft.

Nachtrag bei der Korrektur zu Fußnote <sup>4</sup> (S. 22):

Inzwischen erschien eine Arbeit von H. L. MASON (J. Biol. Chem. 182, 131, 1950). Er beschreibt darin die Isolierung kleiner Mengen von 17-Oxy-corticosteron (V) aus Harn von Patienten nach größeren chirurgischen Eingriffen, sowie größerer Mengen desselben Stoffes aus Harn von Patienten mit Gelenkrheumatismus nach Behandlung mit hohen Dosen ACTH. Nach Verabreichung von Cortison (VI-acetat) wurde aus dem Urin etwas VI isoliert und das Vorliegen kleiner Mengen V wahrscheinlich gemacht. Aus dem Harn eines Knaben mit CUSHINGScher Krankheit haben H. L. MASON und R. G. SPRAGUE (J. Biol. Chem. 175, 451, 1948) schon früher relativ viel V isoliert. Über Harn-steroiden, die wahrscheinlich Abbauprodukte von Corticosteroiden darstellen, siehe die letzte Arbeit von S. LIEBERMAN, D. K. FUKUSHIMA und K. DOBRINER (J. Biol. Chem. 182, 299, 1950) und frühere Literatur d. selbst.