

# ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

64. Jahrgang · Nr. 5 · Seite 121-148 · 7. März 1952

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

## Die Totalsynthese der natürlichen Steroide

Von Dr. A. MONDON, Kiel

Chemisches Institut der Universität Kiel

In neuester Zeit wurden zwei Verfahren zum Aufbau natürlicher Steroidverbindungen entwickelt. Der Arbeitskreis um R. Robinson hat frühere Arbeiten fortgesetzt und aus dem tricyclischen Reichschen Diketon durch Anbau des Fünfringes das Androsteron erhalten. R. B. Woodward und Mitarb. haben neue Wege beschritten. Durch moderne Arbeitsmethoden wird der Aufbau eines Steroid-Ringsystems mit der natürlichen Verknüpfung der Kohlenstoffatome möglich. Die Anwendung des neuen Verfahrens wird an der Synthese des Cholesterins und des Cortisons gezeigt.

Schon vor vielen Jahren hat sich Windaus<sup>1)</sup> in seinem Nobel-Vortrag in Stockholm zu dem Problem der Steroid-Synthese geäußert. Im Hinblick auf die von ihm entwickelte Formel des Cholesterins sagte er: „Die Synthese eines solchen Stoffes erscheint dem Chemiker außerordentlich schwer, und ich habe bisher nicht gewagt sie zu versuchen, da ein Erfolg sehr unwahrscheinlich ist“. Damals war das Grundgerüst dieser Stoffklasse noch nicht richtig erkannt. Erst 1932 wurde die noch heute gültige Strukturformel für das Cholesterin gefunden und damit die Grundlage für die synthetische Bearbeitung geschaffen.

Die enorme Entwicklung auf dem Gebiet der Steroide, die, auf den klassischen Arbeiten von Windaus und Wieland fußend, in den 30iger Jahren einsetzte und bis in die heutige Zeit angedauert hat, spiegelt sich natürlich aufs deutlichste in den Versuchen zur Synthese dieser Stoffe. Der Wert der älteren Arbeiten, die das Problem als solches nicht zu fördern vermochten, liegt in der Bereicherung unserer synthetischen Methoden. Erst nachdem die sterischen Verhältnisse dieser kompliziert gebauten Verbindungen geklärt waren, konnte auf dieser erweiterten Grundlage eine erfolgreiche Arbeit einsetzen.

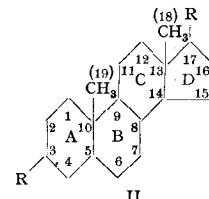
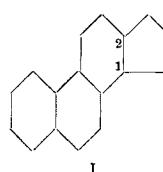
Vor wenigen Monaten ist, nun fast gleichzeitig aus den Arbeitskreisen um R. B. Woodward<sup>2)</sup> in USA und um R. Robinson<sup>3)</sup> in England, über die Totalsynthese natürlicher Steroide berichtet worden.

### Einige Grundbegriffe der Steroidchemie

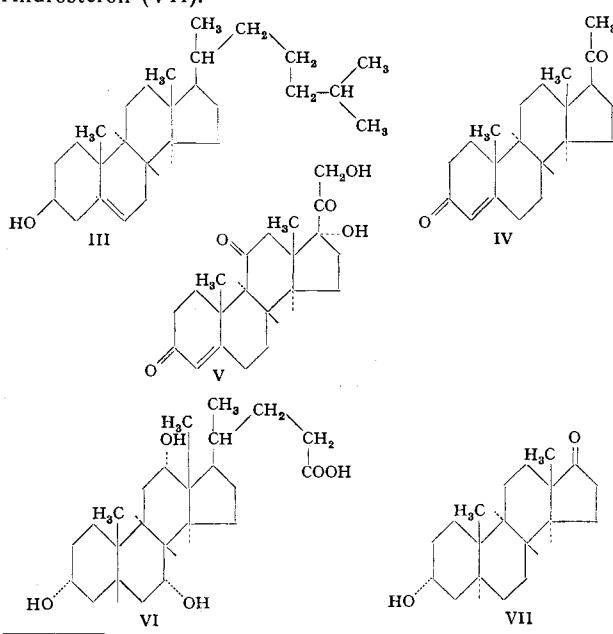
Das Ringsystem leitet sich vom 1,2-Cyclopentano-perhydrophenanthren ab, welches in der vereinfachten Schreibweise (I) wiedergegeben ist. Es erhält seine besondere Note durch zwei anguläre Methyl-Gruppen an den C-Atomen 10 und 13 und den Substituenten an den C-Atomen 3 und 17 (II). Die eigenartige Bezeichnung des Ringsystems ist historisch begründet. Die einzelnen Ringglieder werden mit den Buchstaben A, B, C und D bezeichnet.

Bei allen natürlichen Steroiden ist das C-Atom 3 Träger einer Sauerstoff-Funktion, die entweder als Hydroxyl-Gruppe, wie im Cholesterin (III), oder als Carbonyl-Gruppe, wie im Progesteron (IV), ausgebildet ist. Im Zusammenhang mit dieser Funktion steht häufig eine Doppelbin-

dung, die im Falle einer Hydroxyl-Gruppe vom C-Atom 5 ausgeht, im Falle einer Carbonyl-Gruppe in die  $\alpha$ ,  $\beta$ -Stellung zu dieser verschoben ist.



Das C-Atom 17 kann mit verschiedenartigen Resten verbunden sein, die für die einzelnen Steroid-Familien charakteristisch sind. Es genügt, hier einige Beispiele anzuführen<sup>4)</sup>: Das Cholesterin (III), als Vertreter der Sterin-Reihe, hat eine verzweigte Seitenkette von 8 C-Atomen; diese ist bei den Gallensäuren verkürzt und trägt am Ende eine Carboxyl-Gruppe, als Beispiel sei die Cholsäure (VI) genannt. In der Reihe der Sexualhormone ist die Seitenkette noch weiter verkürzt, wie beim Progesteron (IV), oder sie ist durch eine Carbonyl-Gruppe ersetzt, wie im Androsteron (VII).



<sup>1)</sup> Windaus: Nobel-Vortrag, Stockholm 1929, Imprimerie Royale, P. A. Norstedt & Fils.

<sup>2)</sup> Woodward, Sondheimer, Taub, Heusler u. McLamore, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2403 [1951].

<sup>3)</sup> Cardwell, Cornforth, Duff, Holtermann u. Robinson, Chem. a. Ind. 1951, 389.

<sup>4)</sup> Ausführl. Zusammenfassung: Fieser u. Fieser: Natural Products Related to Phenanthrene, 3. Aufl., New York 1949.

Zu den allgemein gültigen Merkmalen des Ringsystems treten besondere, die sich auf die Substituenten an anderen Kohlenstoff-Atomen als den bisher genannten beziehen. Als Beispiele seien nur die Cholsäure (VI) mit zusätzlichen Hydroxyl-Gruppen an den C-Atomen 7 und 12 genannt und aus der Gruppe der Nebennierenrindenhormone das Cortison (V) mit einer Carbonyl-Gruppe am C-Atom 11. Diese Verbindung hat in den letzten Jahren wegen ihrer spezifischen Wirkung bei rheumatischer Arthritis große Beachtung gefunden.

Zum strukturellen Erfassen eines kompliziert gebauten Naturstoffes muß als Ergänzung die Kenntnis vom räumlichen Aufbau treten. Die Stereochemie der natürlichen Steroide ist heute in allen wesentlichen Punkten geklärt<sup>5)</sup>. Es sollen hier nur die Tatsachen angeführt werden, die zum Verständnis der synthetischen Arbeiten notwendig sind.

Für die Verknüpfung der Ringe A, B, C und D ist die Methyl-Gruppe am C-Atom 10 als Bezugspunkt festgelegt worden. Sie ist aus der Zeichenebene hervorstehend zu denken und wird mit voll ausgezogener Bindung geschrieben; im Gegensatz dazu werden die hinter der Zeichenebene liegenden Bindungen punktiert geschrieben. Da bei der Verknüpfung von vier Ringen, wie sie im Steroid-System zusammengefügt sind, 6 C-Atome asymmetrisch werden, ist theoretisch eine große Zahl von Isomeren möglich. Glücklicherweise sind bei den Naturstoffen nur drei Grundformen anzutreffen, von denen hier die beiden wichtigsten besprochen seien; sie lassen sich durch zwei Regeln beschreiben:

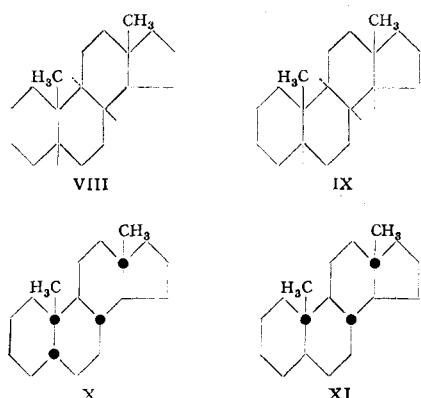
1) Die Ringe A und B können cis- oder trans-Verknüpfung besitzen, die Ringe B und C sowie C und D haben stets trans-Verknüpfung.

2) Die Methyl-Gruppen an den C-Atomen 10 und 13 und das Wasserstoff-Atom am C-Atom 8 stehen in cis-Stellung.

Durch die zweite Regel wird die Lage der drei Ringverknüpfungen zueinander bestimmt.

Da die Gallensäuren, wie die Cholsäure (VI), eine cis-Verknüpfung der Ringe A und B besitzen, hat der zugrunde liegende Kohlenwasserstoff (VIII) den Namen „Ätiocholan“ erhalten, während der entsprechende Kohlenwasserstoff mit der trans-Verknüpfung der Ringe A und B (IX) als „Äti-o-allo-cholan“ oder auch „Androstan“ bezeichnet wird, da das Androsteron (VII) dieser sterischen Reihe angehört.

Um den räumlichen Bau eines polycyclischen Ringsystems deutlich hervorzuheben, werden nach einem Vorschlag von Ruzicka die C-Atome der Ringverknüpfungen, die eine aus der Zeichenebene hervorstehende Bindung haben, durch einen Punkt markiert. An die Stelle der Formeln (VIII) und (IX) treten die sehr übersichtlichen Raumformeln (X) und (XI).



<sup>5)</sup> Heusner, diese Ztschr. 63, 59 [1951].

Tritt in das Ringsystem an beliebiger Stelle außerhalb der Ringverknüpfungen ein Substituent ein, so entsteht ein neues Asymmetriezentrum. Die beiden möglichen Formen werden nach einem Vorschlag von Fieser mit  $\alpha$  und  $\beta$  bezeichnet. Das Cholesterin (III) besitzt z. B. eine 3-( $\beta$ )-Hydroxyl-Gruppe, die vor der Zeichenebene liegend mit ausgezogener Bindung geschrieben wird, während das Androsteron (VII) am C-Atom 3  $\alpha$ -Konfiguration hat. Die Seitenkette am C-Atom 17 ist bei allen natürlichen Steroiden  $\beta$ -ständig.

### Die synthetische Aufgabe

Die Synthese eines Steroids erscheint nur dann sinnvoll, wenn sie die natürliche Form aufzubauen vermag, da nach unseren bisherigen Erfahrungen nur diese physiologisch wirksam ist.

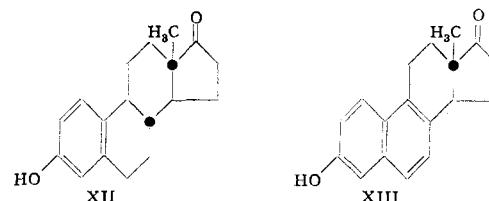
Die Aufgabe einer Synthese liegt daher zunächst in der Entwicklung von Methoden, die den strukturellen Aufbau der Verbindung überhaupt ermöglichen. Darüber hinaus sind die sterischen Verhältnisse zu berücksichtigen, da von den synthetischen Produkten nur die brauchbar sind, die in ihrem räumlichen Bau den Naturstoffen entsprechen.

Der Weg der klassischen Synthese führt zu Isomergemischen, die häufig nur durch schwierige und zeitraubende Operationen getrennt werden können. Eine Zuordnung hinsichtlich der sterischen Verhältnisse der Isomeren ist dabei meistens nicht möglich. Erst nach weiteren Reaktionsstufen, die wieder über Isomergemische führen, können schließlich Verbindungen isoliert werden, die, nach Spaltung in die optisch aktiven Komponenten, zu einem Vergleich mit dem Naturstoff geeignet sind. Eine solche Synthese ist sehr verlustreich und äußerst mühevoll, müssen doch im ungünstigen Falle alle Isomeren dargestellt werden, um schließlich zu der einzigen brauchbaren natürlichen Form zu gelangen. Es ist daher verständlich, daß die Totalsynthese eines Steroids, wie z. B. des Cholesterins (III), das mit 8 Asymmetrizentren theoretisch in 256 Isomeren auftreten kann, lange Zeit als ein aussichtloses Beginnen beurteilt werden mußte.

In den letzten Jahren haben sich nun unsere Kenntnisse über den sterischen Ablauf chemischer Reaktionen ständig vermehrt, und wir sind heute in günstigen Fällen in der Lage, durch die Wahl der Methode sofort zu sterisch einheitlichen Formen zu gelangen. Ist der räumliche Bau des Naturstoffs genau bekannt, so läßt sich die synthetische Arbeit durch selektiven Aufbau über sterisch wohldefinierte Verbindungen in die gewünschte Richtung lenken. Diese Möglichkeit hat Woodward bei seiner Steroid-Synthese mit großem Erfolg angewendet.

### Die Synthese des Equilenins und Östrons

Zu der großen Familie der Steroide gehören auch einige Verbindungen aus der Gruppe der östrogenen Hormone, wie z. B. das Östron (XII) und das Equilenin (XIII), deren Bau den hydrierten Steroiden weitgehend entspricht, bei denen aber durch Aromatisierung der Ringe A, bzw. A



und B die Zahl der Isomeren wesentlich vermindert ist. Natürlich sind diese Verbindungen zuerst synthetisch bearbeitet worden.

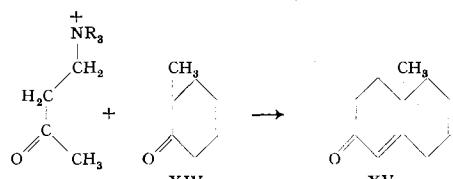
Das Equilenin (XIII) mit nur 4 Isomeren wurde schon 1939 von *Bachmann*<sup>6)</sup> und 1945 auf einem anderen Wege von *W. S. Johnson*<sup>7)</sup> durch Totalsynthese erhalten. 1948 gelang *Miescher*<sup>8)</sup> die erste Totalsynthese des Östrons (XII), der eine zweite von *W. S. Johnson*<sup>9)</sup> 1950 folgte. Von den 8 möglichen Racematen des Östrons sind bisher 7 isoliert.

Die genannten Verbindungen scheiden jedoch als Zwischenstufen für den Aufbau der voll hydrierten Steroide aus, da eine nachträgliche Einführung der angulären Methyl-Gruppe am C-Atom 10 bis heute nicht möglich erscheint.

### Die Synthese von Robinson

Zum Aufbau alicyclischer Ringsysteme hat *Robinson* neue Wege eingeschlagen. Das bekannteste Verfahren ist der Ringschluß nach *Robinson-Mannich*, dessen Grundlagen auf eine Arbeit von *du Feu, McQuillin* und *Robinson*<sup>10)</sup> aus dem Jahre 1937 zurückgehen. Dieses Verfahren ist bis heute außerordentlich fruchtbar gewesen und soll darum beschrieben werden.

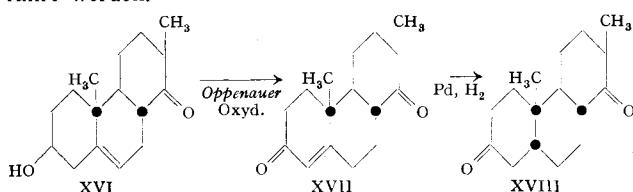
Ein cyclisches Keton, wie z. B. 2-Methyl-cyclohexanon (XIV), wird in Gegenwart von Natriummethylat mit einer quartären Mannich-Base umgesetzt. Unter intermediärer Bildung eines Vinylketons, das man daher vorteilhaft auch direkt verwenden kann, wird durch *Michaeli*-Addition und Ringschluß das bicyclische Keton (XV) erhalten:



In einer einfachen Operation ist der Teilbezirk einer Steroid-Moleköl entstanden, wie der Vergleich mit den Ringen A und B des Progesterons (IV) zeigt.

*Robinson* hat seine Arbeiten zur Synthese der Steroide auf eine sehr breite Basis gestellt. Den Aufbau des Ring- systems hat er von verschiedenen Seiten in Angriff genommen, z. B. mit den Ringen A-B oder C-D beginnend. Auf diesen Wegen ist er nicht zum Ziel gelangt, dagegen führte der dritte Weg, der von den mittleren Ringgliedern B-C ausgeht, unter Anbau der Ringe A und D zum Erfolg.

Ein sehr glücklicher Umstand kam den synthetischen Arbeiten zustatten. 1940 hatten *Köster* und *Logemann*<sup>11)</sup> einen tricyclischen Ketoalkohol (XVI) als Abbauprodukt aus dem Cholesterin isoliert und später wurde von *Reich*<sup>12)</sup> ein tricyclisches Diketon (XVIII) als Abbauprodukt einer Verbindung der Gallensäuren-Reihe erhalten. Der *Köster-Logemann* Ketoalkohol kann nach *Oppenauer* zu dem  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Diketon (XVII) oxydiert und durch anschließende Hydrierung in das *Reichsche* Diketon übergeführt werden.



<sup>6)</sup> *Bachmann, Cole u. Wilds, J. Amer. Chem. Soc.* 61, 974 [1939]; 62, 824 [1940].

<sup>7)</sup> *Johnson, Petersen u. Gutsche, ebenda* 67, 2274 [1945]; 69, 2942 [1947].

<sup>8)</sup> *Anner u. Miescher, Experientia* 4, 25 [1948].

<sup>9)</sup> *Johnson, Banerjee, Schneider u. Gutsche, J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1426 [1950].

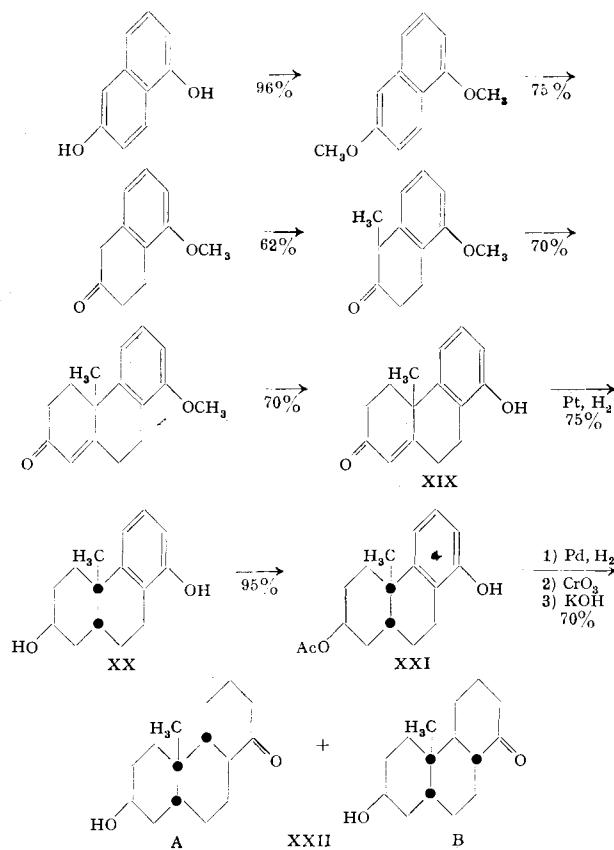
<sup>10)</sup> *J. Chem. Soc. [London]* 1937, 53.

<sup>11)</sup> *Ber. dtsch. chem. Ges.* 73, 298 [1940].

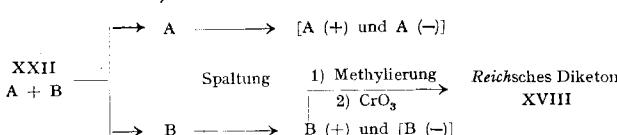
<sup>12)</sup> *Helv. Chim. Acta* 28, 892 [1945].

Diese tricyclischen Abbauprodukte sind mit den Naturstoffen sterisch identisch, so daß erstmalig die Möglichkeit bestand, eine relativ einfach gebaute, sterisch richtige Verbindung mit synthetischen Produkten zu vergleichen.

1946 haben *Conforth* und *Robinson*<sup>13)</sup> die Synthese eines tricyclischen Ketoalkohols beschrieben, der als Isomerengemisch (XXII) erhalten wurde. Die einzelnen Stufen der Synthese, die durchweg mit guten Ausbeuten verlaufen, sind dem Formelschema zu entnehmen. Bemerkenswert ist die Hydrierungsstufe (XIX)  $\rightarrow$  (XX) bei der nur eine sterische Form entsteht, während die folgende Hydrierungsstufe (XXI)  $\rightarrow$  (XXII) zu einem Gemisch von Isomeren führt, deren räumlicher Bau durch die Formen A und B wiedergegeben ist.



Die Auftrennung des Isomerengemisches (XXII) A + B über die Bernsteinsäure-halbester und vor allem die Spaltung der Racemate gestaltete sich äußerst schwierig. Nachdem die Aufgabe aber gelöst war, konnten die optisch aktiven Komponenten durch Methylierung und Oxydation in die entsprechenden Diketone übergeführt werden. Erst das Diketon, das aus der zuletzt untersuchten Form B (+) erhalten wurde, war mit dem *Reichschen* Diketon identisch.

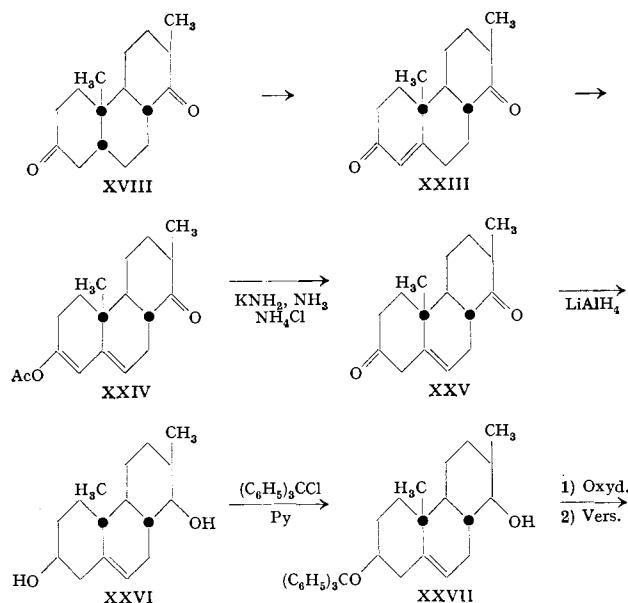


Nachdem *Conforth* und *Robinson*<sup>14)</sup> die Synthese des *Reichschen* Diketons gelungen war, bestand die Hoffnung, daß die Angliederung des noch fehlenden Ringes D keine unüberwindlichen Schwierigkeiten bereiten würde. Diese Annahme hat sich bestätigt, denn vor wenigen Monaten erschien eine vorläufige kurze Mitteilung über die Totalsynthese des *Androsterons*<sup>8)</sup>.

<sup>13)</sup> *J. Chem. Soc. [London]* 1946, 676.

<sup>14)</sup> *ebenda* 1949, 1855.

Das *Reichsche Diketon* (XVIII) ist wegen seiner beiden Carbonyl-Gruppen nicht unmittelbar zum Anbau des Ringes D geeignet. Es mußte zunächst ein Weg gefunden werden, um die Carbonyl-Gruppe im Ring A auszuschalten. Im Hinblick auf die geplante Synthese des Cholesterins war die Umwandlung in den Ketoalkohol (XVI)



von *Köster* und *Logemann* wünschenswert. Analog zu bekannten Verfahren aus der Steroidchemie konnte dieser Weg ohne Schwierigkeit begangen werden. Ausgehend von dem  $\Delta^4$ -Diketon (XXIII), das *Miescher*<sup>15)</sup> aus der Verbindung (XVIII) schon dargestellt hatte, wird über das Enolacetat (XXIV) nach dem Verfahren von *Birch*<sup>16)</sup> das  $\Delta^5$ -Diketon (XXV)

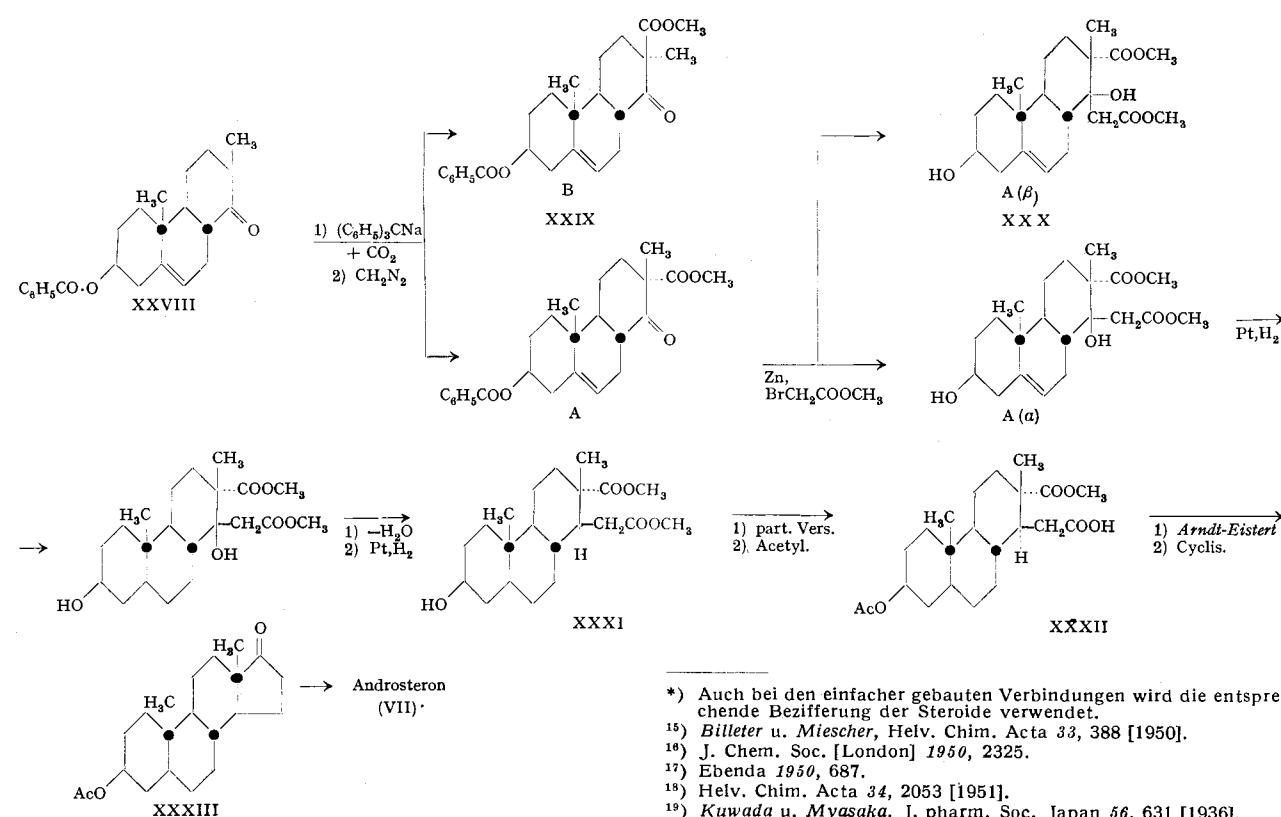
erhalten. Die anschließende Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid führt, wie *Shoppee*<sup>17)</sup> schon an einem größeren Versuchsmaterial gezeigt hat, häufig zu bestimmten sterischen Formen, im vorliegenden Falle ausschließlich zur 3 (β)-Konfiguration\*) (XXVI). Durch partielle Verätherung der sterisch ungehinderten Hydroxyl-Gruppe (XXVI), Oxydation nach *Oppenauer* und Verseifung entsteht der gewünschte Ketoalkohol (XVI).

Zur Angliederung des Fünfringes an den Ketoalkohol (XVI) hat *Robinson* einen Weg gewählt, bei dem mit Sicherheit Zwischenprodukte mit natürlicher Konfiguration erhalten werden mußten. Dieses Ziel war nur durch sorgfältige Isomerentrennungen in den folgenden Reaktionsstufen zu erreichen.

Auch *Billeter* und *Miescher*<sup>18)</sup> haben aus dem Acetat des *Köster-Logemann* Ketoalkohols auf einem mehr direkten Wege das Ringsystem der Steroide aufgebaut. Ihre Cyclisierungsprodukte besitzen jedoch alle die unnatürliche Konfiguration am C-Atom 13.

*Robinson* wandelt das Benzoat (XXVIII) zunächst in das β-Ketoester-Gemisch (XXIX) um, aus dem durch chromatographische Trennung die Isomeren A und B erhalten werden. Das Isomere A wird nach *Reformatsky* zu dem β-Oxyester-Gemisch (XXX) umgesetzt, das wiederum in die Isomeren A (α) und A (β) getrennt wird. Nach der Hydrierung der Doppelbindung, Wasserabspaltung und erneuter Hydrierung wird aus der A (α)-Form der Dimethylester der Ätio-allo-biliansäure (XXXI) isoliert und in allen Eigenschaften mit dem entsprechenden natürlichen Abbauprodukt aus dem Cholesterin<sup>19)</sup> identisch befunden. Rückschließend konnte so die natürliche Konfiguration für die Isomeren (XXIX) A und (XXX) A (α) bewiesen werden.

Die letzten Stufen verlaufen nach bekannten Verfahren. Durch partielle Verseifung und Acetylierung entsteht die Verbindung (XXXII), die nach *Arndt-Eistert* in die Homosäure verwandelt und durch nachfolgende Pyrolyse des



\*) Auch bei den einfacher gebauten Verbindungen wird die entsprechende Bezifferung der Steroide verwendet.

<sup>15)</sup> *Billeter* u. *Miescher*, *Helv. Chim. Acta* 33, 388 [1950].

<sup>16)</sup> *J. Chem. Soc. [London]* 1950, 2325.

<sup>17)</sup> *Eibenda* 1950, 687.

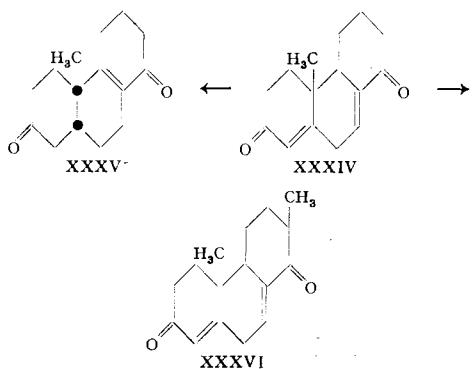
<sup>18)</sup> *Helv. Chim. Acta* 34, 2053 [1951].

<sup>19)</sup> *Kuwada* u. *Myasaka*, *J. pharm. Soc. Japan* 56, 631 [1936].

Acetat-anhydriids zum *Epi*-androsteronacetat (XXXIII) cyclisiert wird. Die Umwandlung in das Androsteron (VII) gelingt über das entsprechende Chlorid durch *Waldensche Umkehrung*.

Der Weg der hier geschilderten Totalsynthese eines natürlichen Steroids zeigt eindringlich, wie durch meisterhafte Beherrschung der synthetischen Methoden, im Verein mit einer ausgezeichneten experimentellen Technik, schwierigste Probleme erfolgreich gelöst werden können. Ob das Verfahren, das über mehr als 30 Stufen mit schwierigen Trennungen führt, zu einer praktischen Synthese brauchbar ist, wird erst nach der Veröffentlichung aller experimentellen Unterlagen beurteilt werden können.

Auch *Wilds*<sup>20)</sup> ist kürzlich die Synthese eines tricyclischen Diketons (XXXIV) gelungen. Diese Verbindung ist vom Dihydro-resorcin ausgehend in vier Stufen zugänglich. Durch Hydrierung, bzw. Methylierung werden die Diketone (XXXV) und (XXXVI) erhalten. Es ist zu vermuten, daß auch von diesen Ketonen aus der Aufbau von Steroiden gelingen wird.



### Die Synthese von Woodward

Die große Bedeutung der Forschungen auf dem Gebiet der Nebennierenrindenhormone, die 1950 in der Verleihung des *Nobel*-Preises an *Hench*, *Kendall* und *Reichstein* ihren Ausdruck fand, hat die synthetischen Arbeiten auf dem Steroid-Gebiet außerordentlich intensiviert. Das beherrschende Problem war der Aufbau der wichtigen Steroide vom Typ des Cortisons mit einer Carbonyl-Gruppe am C-Atom 11.

Der einzige gangbare Weg schien in der Umwandlung von natürlichen Steroiden zu liegen, und die Zahl der Arbeiten, die diese Richtung verfolgen, ist noch ständig im Wachsen.

Ein wichtiges Ziel chemischer Forschung wird aber immer die Synthese sein, durch die kostbare Naturstoffe in beliebiger Menge zugänglich werden. *R. B. Woodward* hat daher 1949 die Synthese der Steroide erneut in Angriff genommen. Noch ehe die letzten Arbeiten von *Robinson* und seinen Mitarbeitern veröffentlicht worden waren, berichtete *Woodward* in London<sup>21)</sup> über die Totalsynthese eines hydrierten Steroidsystems mit natürlicher Anordnung der Kohlenstoffatome. Diese Arbeiten haben nicht nur in der wissenschaftlichen Welt, sondern auch in der Öffentlichkeit großes Aufsehen erregt.

### A. Die Synthese des 3-Keto- $\Delta^4,9^{(11)},10$ -ätiol-cholatrien-säure-methylesters

*Woodward*, *Sondheimer* und *Taub*<sup>22)</sup> gehen bei ihrer Synthese von der Ringkombination C-D aus. Nach einem Verfahren von *Orchin* und *Butz*<sup>23)</sup> wird Butadien mit 5-

Methoxy-toluchinon zu dem bicyclischen System (XXXVI) kondensiert, das als Dien-Addukt eine *cis*-Verknüpfung der Ringe besitzt. Der Ring D des Steroid-Systems liegt also zunächst als Sechsring mit einer Doppelbindung vor. Die Umlagerung in die *trans*-Verbindung (XXXVII) gelingt, unter Erhaltung der Enoläther-Gruppierung, durch Ansäuern einer Lösung in basischem Dioxan-Wasser-Gemisch unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen. Die Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid führt zum Glykol (XXXVIII) und die anschließende Verseifung unter gleichzeitiger Abspaltung von Wasser zu dem Ketoalkohol (XXXIX), dessen Hydroxylgruppe nach Acetylierung mit Zink-Staub entfernt wird. Das Endprodukt dieser Reaktionsfolge ist das ungesättigte, bicyclische *trans*-Keton (XL).

Das Keton (XL) reagiert als Oxymethylen-Verbindung (XL1) unter *Michael*-Addition mit Vinyläthylketon zu dem Kondensationsprodukt (XLII), das in basischem Dioxan unter Abspaltung der Formyl-Gruppe den Ring zum tricyclischen Keton (XLIII) schließt. Diese Anwendung des *Robinson*-Ringschlusses auf Oxymethylenketone stammt von *Shunk* und *Wilds*<sup>23)</sup>. Bei der Angliederung des Ringes B entsteht ausschließlich die richtige Konfiguration, bei der das Wasserstoff-Atom am C-Atom 8 und die Methyl-Gruppe am C-Atom 10 in *cis*-Stellung stehen.

Die Anlagerung von Hydroxyl-Gruppen an die isolierte Doppelbindung des Ketons (XLIII) mit Osmiumtetroxyd führt zu einem Gemisch stereoisomerer Glykole (XLIV). Das Isomere A, das als Hauptprodukt anfällt, wird durch Behandlung mit Aceton und anschließende Hydrierung mit Palladium in das Acetonid (XLV) umgewandelt. Zur Angliederung des Ringes A ist es notwendig, die Methylen-Gruppe, die der Carbonyl-Gruppe benachbart ist, zu blockieren. Dies gelingt am besten nach einem Verfahren von *Birch* und *Robinson*<sup>24)</sup> über das Methyl-anilino-methylen-Derivat (XLVI), aus dem sich die Methylen-Gruppe, nach Addition von Acrylnitril, unter gleichzeitiger Verseifung der Nitrit-Gruppe leicht wieder regenerieren läßt. Das Kondensationsprodukt (XLVII) entsteht hier in 2 isomeren Formen  $\alpha$  und  $\beta$ . Das ölige  $\beta$ -Isomere wird nach der Methode von *Turner*<sup>25)</sup> in das Enol-lakton (XLVIII) und nach dem eleganten Verfahren von *Fujimoto*<sup>26)</sup> in das Racemat eines D-Homo-steroids (XLIX) übergeführt. Wird das kristallisierte  $\alpha$ -Isomere in der gleichen Weise umgesetzt, so erhält man die analoge Verbindung mit der unnatürlichen Konfiguration am C-Atom 10. Durch Aufspaltung der Acetonid-Gruppierung der Verbindung (XLIX) mit Perjodsäure bildet sich zunächst der Di-aldehyd (L), der durch Erhitzen in Dioxan-Wasser zu dem ungesättigten Aldehyd (LI) cyclisiert wird, der schließlich durch Oxydation und Veresterung in den *d,L*-3-Keto- $\Delta^4,9^{(11)},16$ -ätiol-cholatriensäure-methylester (LII) umgewandelt wird.

Der Weg der *Woodwardschen* Synthese ist von einer bewundernswerten Klarheit. Stufe um Stufe werden die Ringe in der sterisch richtigen Weise aneinander gefügt. Nur in der letzten Stufe ist, bei der Angliederung des Ringes A, die Trennung eines Isomeren-Gemisches erforderlich. Das Endprodukt der Synthese, das in weniger als 20 Stufen erreicht wird, ist das Racemat eines natürlichen Steroids mit nur 4 asymmetrischen Kohlenstoffatomen.

<sup>20)</sup> *Wilds*, *Ralls*, *Wildman* u. *McCaleb*, J. Amer. Chem. Soc. 72, 5794 [1950].

<sup>21)</sup> Centenary Lecture Chemical Soc., London, 26. April 1951.

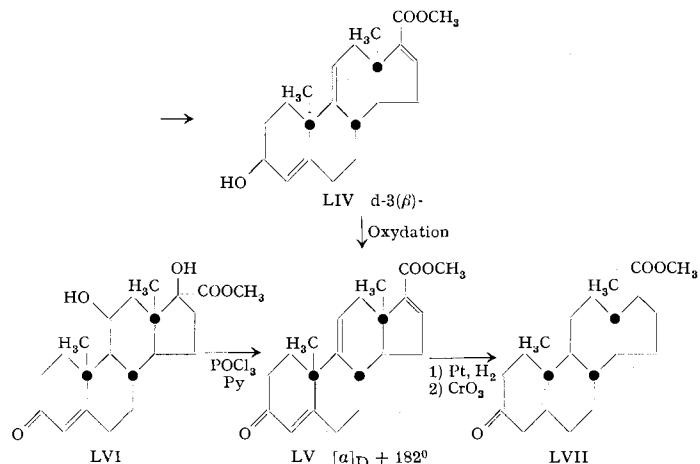
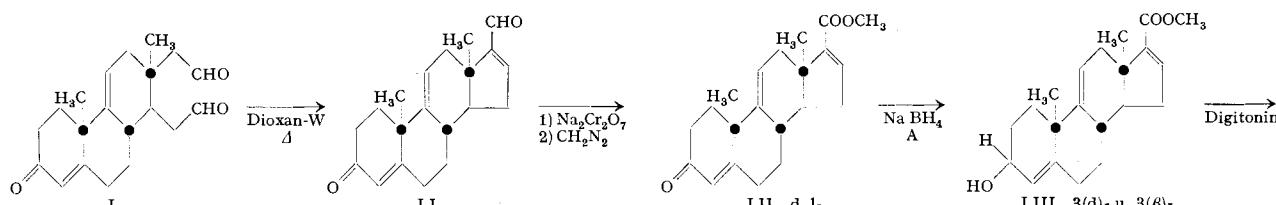
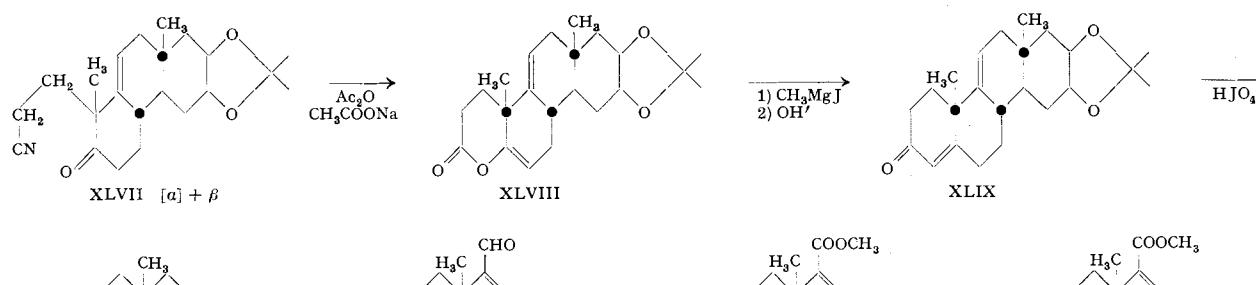
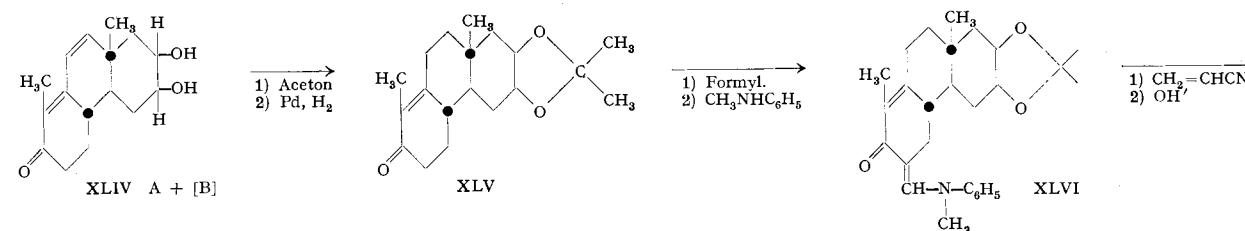
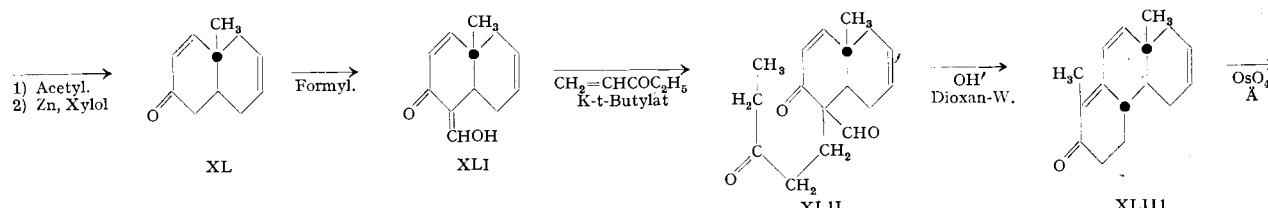
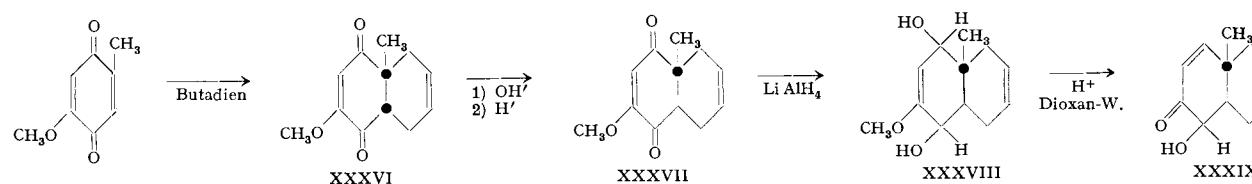
<sup>22)</sup> J. Org. Chemistry 8, 509 [1943].

<sup>23)</sup> J. Amer. Chem. Soc. 71, 3946 [1949].

<sup>24)</sup> J. Chem. Soc. [London] 1944, 501.

<sup>25)</sup> J. Amer. Chem. Soc. 72, 579 [1950].

<sup>26)</sup> Ebenda 73, 1856 [1951].



Die Spaltung des Racemats in die optisch aktiven Komponenten hat Woodward<sup>27)</sup> auf eine sehr elegante Weise ermöglicht. Aus Arbeiten von Windaus<sup>28)</sup> war bekannt, daß das Digitonin, ein Steroidsapogenin aus *Digitalis purpurea*, zur Spaltung von Terpenalkoholen geeignet ist, und daß es weiter die Eigenschaft besitzt, mit 3'-Oxy-steroiden unlösliche Komplexe zu bilden.

Das Racemat (LII) wird durch selektive Reduktion der Carbonyl-Gruppe mit Natriumborhydrid in ein Gemisch der 3-( $\alpha$ )- und 3-( $\beta$ )-Oxyester (LIII) übergeführt, das mit Digitonin getrennt und unter Anreicherung des d-3-( $\beta$ )-Oxyesters (LIV) gespalten wird. Durch Oxydation nach Oppenauer wird der reine, optisch aktive d-3-Keto- $\Delta^4$ , 9(11), 16-äthio-cholatriensäure-methylester (LV) erhalten. Ein authentisches Präparat ist aus einer früher von Reichstein<sup>29)</sup> beschriebenen Verbindung (LVI) zugänglich. Der Vergleich der beiden Präparate zeigt völlige Übereinstimmung in den Schmelzpunkten, der Drehung und den Ultrarot- und Röntgenspektren. Mit der Synthese der Verbindung (LV) wurde der Anschluß an die Reihe der natürlichen Steroide vollzogen.

Die katalytische Hydrierung des optisch aktiven Ketoesters (LV) mit Platin in Eisessig und nachfolgende Oxy-

dation mit Chromsäure führt zu einem Gemisch, aus dem der reine 3-Keto-äthio-allo-cholansäure-methylester (LVII) isoliert wurde, der ebenfalls mit authentischem Material identisch war.

Über den Ketoester (LVII) sind eine Reihe wichtiger Hormone nach bekannten Verfahren zugänglich, von denen hier das Desoxy-corticosteron, das Progesteron, das Androsteron und das Testosteron genannt seien.

Damit sind aber die Möglichkeiten dieser genial angelegten Synthese nicht erschöpft.

<sup>27)</sup> Woodward, Sondheimer u. Taub, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 [1951].

<sup>28)</sup> Windaus, Klännhardt u. Weinhold, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 126, 308 [1923].

<sup>29)</sup> Steiger u. Reichstein, Helv. Chim. Acta 20, 1040 [1937].

## B. Die Synthese des Cholesterins

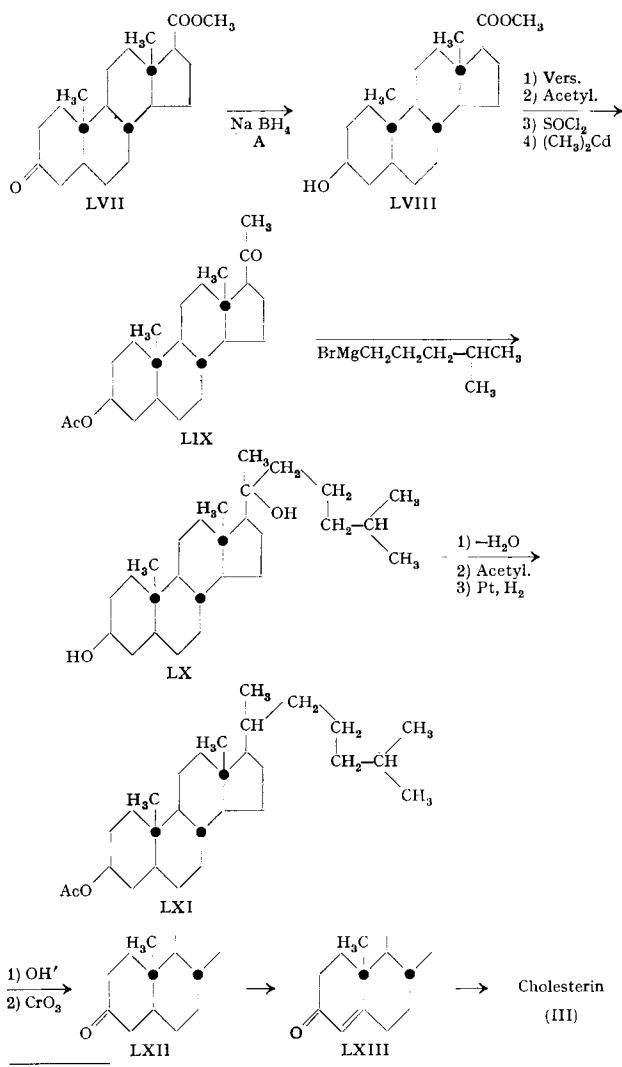
Unter der Fülle der Steroid-Verbindungen, die im tierischen Organismus gefunden wurden, ist an erster Stelle das Cholesterin zu nennen. Es ist in allen Zellen vorhanden, besonders reich in der Gehirn- und Nervensubstanz; in den Gallensteinen trifft man es als pathologisches Ablagerungsprodukt häufig fast rein an.

Im Organismus wird das Cholesterin in einer bisher noch unbekannten Reaktionsfolge aus kleinen Bausteinen zusammengefügt, und man vermutet, daß die Essigsäure, bzw. eine bisher noch recht unerforschte „aktive Form“ derselben, das Ausgangsmaterial bildet; durch Versuche mit radioaktiver Essigsäure ist diese Theorie experimentell gestützt.

Aus Untersuchungen mit radioaktivem Cholesterin kann gefolgert werden, daß es die Muttersubstanz der Gallensäuren und Sexualhormone ist und wir dürfen annehmen, daß dem Cholesterin eine zentrale Stellung im gesamten Steroid-Stoffwechsel zukommt.

Unter diesen Gesichtspunkten ist es verständlich, daß Woodward gerade dieses Steroid gewählt hat, um die Leistungsfähigkeit seiner Synthese zu prüfen.

Zum Aufbau des Cholesterins<sup>30</sup>) wird der oben beschriebene 3-Keto-ätiö-allocholansäure-methylester (LVII) mit Natriumborhydrid reduziert und der rohe 3 (β)-Oxyester (LVIII) über das Digitonid gereinigt. Man überführt es in das Acetoxy-keton (LIX) nach üblichen Methoden, und die weiteren Stufen zum 20-Oxycholestanol-3 (LX) und



<sup>80</sup>) Woodward, Sonheimer u. Taub, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3548 [1951].

zum Cholestanol-3-acetat (LXI) verlaufen analog zu einem Verfahren von *Butenandt*<sup>31</sup>). Schließlich wird über das Cholestanon-3 (LXII) nach *Rosenkranz* und *Djerassi*<sup>32</sup>) das  $\Delta^4$ -Cholestenon-3 (LXIII) gewonnen und dieses nach dem schon erwähnten Verfahren von *Birch*<sup>17</sup>), oder nach *Dauben* und *Eastham*<sup>33</sup>), in das Cholesterin (III) verwandelt.

Die Totalsynthese des Cholesterins hat in erster Linie wissenschaftliche Bedeutung, praktisch wird man diesen Stoff auch weiterhin aus Organmaterial isolieren.

Wesentlich anders liegen diese Verhältnisse aber bei der Totalsynthese des Cortisons.

### C. Die Synthese des Cortisons

Unter den lebenswichtigen Hormonen der Nebennierenrinde wurde 1936 eine Verbindung gefunden, die heute unter dem Namen Cortison allgemein bekannt ist. Die Isolierung gelang zu gleicher Zeit in den Arbeitskreisen um Reichstein<sup>34)</sup>, Wintersteiner<sup>35)</sup> und Kendall<sup>36)</sup>.

Die biologische Erforschung des Hormons wurde im Jahre 1948 an der Mayo-Klinik in Rochester in Angriff genommen, nachdem auf Grund einer Partialsynthese aus Desoxycholsäure, die Sarett<sup>37)</sup> 1946 entwickelt hatte, genügend Material für klinische Untersuchungen angesammelt war. Schon im folgenden Jahre veröffentlichten Hench und Kendall<sup>38)</sup> ihre Aufsehen erregenden Arbeiten über die Wirkung des Cortisons bei rheumatischen Erkrankungen. Leider waren der Anwendung dieses neuen Heilmittels durch die sehr schwierige Beschaffung engste Grenzen gezogen. Aus dieser Situation heraus wurden jedoch alle Kräfte mobilisiert, um diesen Mangel zu beseitigen. In den vergangenen 2 Jahren ist von den Steroid-Chemikern eine ungeheure Arbeitsleistung vollbracht worden, als deren Krönung die Totalsynthese des Cortisons von Woodward<sup>39)</sup> gelten kann.

Der Weg zum Cortison geht von dem oben beschriebenen  $d$ -3-Keto- $\Delta^4,9(11),16$ -äthio-cholatriensäure-methylester (LV) aus. Durch katalytische Hydrierung mit Palladium werden die Doppelbindungen in den Ringen A und D abgesättigt, während diejenige im Ring C stehen bleibt. Das Hydrierungsprodukt (LXIV) ist ein Gemisch, das zu gleichen Teilen aus dem 3-Keto- $\Delta^9(11)$ -äthio-cholansäureester A und der entsprechenden Allo-Verbindung B besteht. Das Isomerengemisch wird direkt mit Natriumborhydrid in Alkohol reduziert. Nach den schon genannten Arbeiten von *Shoppee*<sup>17</sup>) entsteht aus dem Äthiocholansäureester A das 3 ( $\alpha$ )-Oxy- und aus der Allo-Verbindung B das 3 ( $\beta$ )-Oxy-Derivat als Gemisch (LXV). Aus dem Gemisch wird das 3 ( $\beta$ )-Isomere mit Digitonin ausgefällt und das 3 ( $\alpha$ )-Isomere in die Acetyl-Verbindung (LXVI) übergeführt, die mit dem 3 ( $\alpha$ )-Acetoxy- $\Delta^9(11)$ -äthiocholansäure-methylester von *Reichstein*<sup>40</sup>) identisch ist. Von hier aus sind die weiteren Schritte bis zum Cortison durch bekannte Partialsynthesen in der Reihe der natürlichen Steroide vorgezeichnet.

Die Carbonyl-Gruppe am C-Atom 11 wird nach der eleganten Methode von *Heymann und Fieser*<sup>41</sup> eingeführt, die aus der Acetyl-Verbindung (LXVI) den 3,11-Diketoester

<sup>31)</sup> Butenandt u. Cobler, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 234, 218 [1935].

<sup>32</sup>) Rosenkranz, Mancera, Gatica u. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. 72, 4077 [1950].  
<sup>33</sup>) Ebenda 72, 2305 [1950].

<sup>33</sup>) Ebenda 72, 2305 [1950].

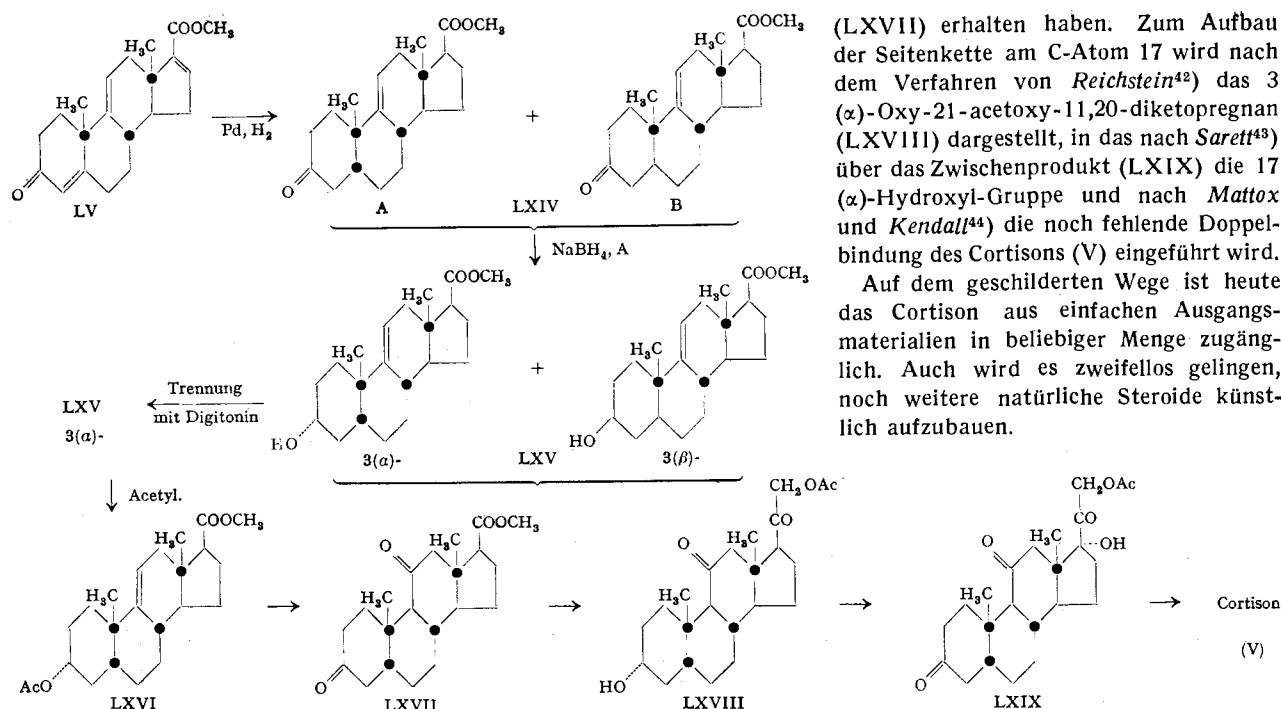
<sup>35) Mason, Meyers u. Kendall, J. bio.</sup>

<sup>36)</sup> Wintersteiner u. Pfiffner, ebenda 116, 291 [1936].  
<sup>37)</sup> Ebenda 162, 601 [1946].

<sup>38</sup>) Ebendu 162, 601 [1940].  
 J. Amer. Medical Ass. 1949, 1294; Brit. Medical J. 1, 812 u. 2, 2421 [1949].  
<sup>39</sup>) Woodward, Sonheimer u. Taub, J. Amer. Chem. Soc. 73, 4057 [1951].

<sup>40</sup> Lardon u. Reichstein, Helv. Chim. Acta 28, 1420 [1945].  
<sup>41</sup> J. Amer. Chem. Soc. 73, 4054 [1951].

1. *Scutellaria* (Labiatae) *Scutellaria galericulata* L.



<sup>42</sup>) Lardon u. Reichstein, Helv. Chim. Acta 26, 705 [1943] u. v. Euv,

Lardon u. Reichstein, ebenda 27, 1287 [1944].

<sup>43</sup>) J. Amer. Chem. Soc. 70, 1454 [1948]; 71, 2443 [1949].

<sup>44</sup>) Mattox u. Kendall, J. biol. Chemistry 188, 287 [1951].

(LXVII) erhalten haben. Zum Aufbau der Seitenkette am C-Atom 17 wird nach dem Verfahren von *Reichstein*<sup>42</sup>) das 3 (α)-Oxy-21-acetoxy-11,20-diketopregnан (LXVIII) dargestellt, in das nach *Sarett*<sup>43</sup>) über das Zwischenprodukt (LXIX) die 17 (α)-Hydroxyl-Gruppe und nach *Mattox* und *Kendall*<sup>44</sup>) die noch fehlende Doppelbindung des Cortisons (V) eingeführt wird.

Auf dem geschilderten Wege ist heute das Cortison aus einfachen Ausgangsmaterialien in beliebiger Menge zugänglich. Auch wird es zweifellos gelingen, noch weitere natürliche Steroide künstlich aufzubauen.

Eingeg. am 2. Januar 1952

[A 409]

## Verfahrensschutz oder Stoffschatz bei chemischen Erfindungen

Von Senatspräsident Dipl.-Chem. Dr. H. DERSIN, München

Für chemische Erfindungen ist in Deutschland nach dem geltenden Patentgesetz nur der Schutz auf das Herstellungsverfahren zulässig, während in USA, England, Frankreich usw. auch der auf chemischem Wege hergestellte Stoff an sich, unabhängig von einem bestimmten Herstellungsverfahren, geschützt wird. Die Gründe, die für und gegen eine Gesetzesänderung in Deutschland, d. h. die Einführung des absoluten Stoffschatzes für chemische Erzeugnisse, Nahrungs- und Arzneimittel sprechen, werden erörtert.

Bekanntlich unterscheiden sich die Patentgesetze der verschiedenen Staaten gerade in den wichtigsten Fragen sehr wesentlich. Dies bereitet dem Erfinder, der Patentschutz für seine Erfindung in den wichtigsten Kulturstaa-ten sucht, große Schwierigkeiten und hohe Kosten, da die Beschreibung der Erfindung und die Abfassung der Patentansprüche jeweils den Bestimmungen des betreffenden Landes entsprechend umgearbeitet werden müssen. Besonders schwierig ist die Lage auf dem Gebiete der chemischen Erfindungen, da manche Länder, z. B. USA, Großbritannien, Frankreich, Italien usw., den Schutz für Stoffe, die auf chemischem Wege hergestellt sind, zulassen, während andere Länder, wie Deutschland, die Niederlande, Norwegen, Österreich, die Schweiz, Polen, Japan usw., durch gesetzliche Ausnahmebestimmungen den Schutz nur auf bestimmte Verfahren zur Herstellung der Stoffe beschränkt haben. Für den Schutz von Arzneimitteln, Nahrungs- und Genußmitteln gelten wieder andere Bestimmungen.

Die Frage, auf welcher Grundlage eine Vereinheitlichung der Patentgesetzbestimmungen der Kulturstaa-ten gerade auf dem Gebiete der Chemie zum Vorteil der Erfinder möglich ist, hat in letzter Zeit vielfach die daran interessierten Kreise beschäftigt. So wurde die Frage des „Stoffschatzes für chemische Erfindungen“ im Sommer vorigen Jahres auf der Tagung des Patentausschusses des Europarates dis-

kutiert, wobei von 14 Ländern sich 13 für den Stoffschatz aussprachen und Deutschland sich der Stimme enthielt. Mit dem gleichen Thema beschäftigte sich im August vorigen Jahres eine Tagung des Patentrechtsausschusses der Deutschen Vereinigung für gewerblichen Rechtsschutz und Urheberrecht in Wetzlar und die Fachgruppe für gewerblichen Rechtsschutz der Gesellschaft Deutscher Chemiker im September v. Jahres in Köln. Auf beiden Tagungen wurden Vorträge für und wider den Stoffschatz gehalten<sup>1)</sup>.

Die Frage der Patentierbarkeit chemischer Erzeugnisse wird auch den Kongreß der Internationalen Vereinigung für Gewerblichen Rechtsschutz beschäftigen, der im Juni 1952 in Wien stattfinden soll. Auf diesem Kongreß werden möglicherweise Beschlüsse gefaßt werden, die gemäß einem Antrag der Nordamerikanischen Vereinigung für Gewerblichen Rechtsschutz zur Änderung des Unionsvertrages führen können. Da dadurch Änderungen der gesetzlichen Bestimmungen der einzelnen Länder erforderlich werden

<sup>1)</sup> Vorträge von Dr. I. Willems, Krefeld, Rechtsanwalt Dr. R. Weidlich, Baden-Baden, und der Patentanwälte Dr. Köhler und Dr. Poschenrieder, München, auf der Wetzlarer Tagung, ferner Vorträge von Dr. Beil, Frankfurt a. M., Patentanwalt Dr. von Kreisler, Köln, und Dr. A. Vogt, Darmstadt, auf der Chemikertagung, Köln (s. diese Ztschr. 63, 498 [1951]). Die Vorträge, sowie ein Diskussionsreferat von Rechtsanwalt Moser von Filsbeck sind in „Gewerb. Rechtsschutz u. Urheberrecht“, 1951, Seite 525—568 abgedruckt. Vgl. ferner Chem.-Ing.-Technik, 23, 530 [1951]. — In der Bezirksgruppe Bayern der Dtsch. Ver. f. Gewerb. Rechtsschutz sprach im Oktober 1951 Patentanwalt Dr. Sturm über das gleiche Thema. Referat im Mitteilungsblatt der Dtsch. Ver. f. Gewerb. Rechtsschutz, 1951, S. 82.