

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEgeben von der GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

82. JAHRGANG 1970

HEFT 9

SEITE 331—366

Moderne Probleme der Steroide

Von Rudolf Wiechert^[*]

Herrn Professor R. Tschesche zum 65. Geburtstag gewidmet

Der Aufsatz befaßt sich in der Hauptsache mit den jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der kontrazeptiven, antiandrogenen und herzaktiven Steroide sowie der steroidalen Insekten-Metamorphosehormone. Auf die biologischen Wirkungen dieser Steroide wird ebenso eingegangen wie auf die derzeitigen Rohstoffquellen.

1. Einleitung

Unter den Naturstoffen ist keine Gruppe von Verbindungen jemals mit mehr Aufwand an Zeit und Arbeitskraft von den verschiedensten Naturwissenschaftlern bearbeitet worden als die der Steroide.

Ihre Geschichte ist reich an wissenschaftlichen Höhepunkten, wie der Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese der Sexualhormone in den dreißiger Jahren und der segensreichen Entdeckung der antiarthritischen und entzündungshemmenden Wirkungen der Nebennierenrinden-Hormone.

Die Mannigfaltigkeit biologischer Wirkungen der Steroide sowie ihre Potenzierungen und Differenzierungen durch chemische Modifikationen haben nicht ihresgleichen unter den Naturstoffen.

Als extremes Beispiel für die Vielseitigkeit der Wirkungen sei erwähnt, daß das männliche Sexualhormon Testosteron^[1] und mehrere Pregnan-Derivate^[2-4] in erstaunlichen Mengen als Wirksubstanz im Prothorakal-Wehrdrüsensekret einiger Wasserkäfer gefunden wurden.

Der vorliegende Aufsatz soll einen Einblick in die jüngsten Entwicklungen und in einige auf ihre Lösung wartende Probleme geben. Wertung und Auswahl der Themen sind natürlich subjektiv. So ist zum Beispiel die Benutzung der Steroide als Exerzierfeld für mechanistische und sterische Betrachtungen oder bei der Entwicklung neuerer physikalischer Methoden nicht referiert.

2. Rohstoffquellen

Als Rohstoff für die weitaus größte Menge aller produzierten Steroide dient heute das Diosgenin (1). Die Erschließung dieses Naturstoffes, der in den Wurzeln mehrerer *Dioscorea*-Arten vorkommt, ist *R. E. Marker*^[5] zu verdanken. Die z. B. in Mexico, Guatemala, Indien, China und Südafrika wild wachsenden Pflanzen enthalten in den getrockneten Wurzeln ca. 5–6 % Diosgenin.

Über das 3β -Hydroxy-5,16-pregnadien-20-on (2) und das 3β -Hydroxy-5-androsten-17-on (3) als Relais-Substanzen sind aus dem Diosgenin letztlich nahezu alle therapeutisch verwendeten Steroide im technischen Maßstab erhältlich^[6].

Eine begrenzte Bedeutung als Rohstoff hat das Stigmasterin aus Soja-Sterinen zur Synthese von Cortico-Steroiden.

[5] Siehe dazu *L. Fieser u. M. Fieser: Steroide*. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.

[6] *N. Applezweig: Steroid Drugs*. McGraw-Hill, New York 1962.

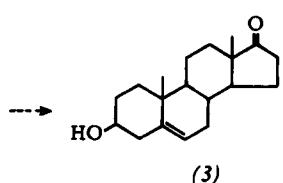
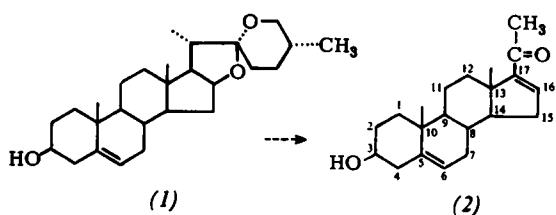
[*] Priv.-Doz. Dr. R. Wiechert
Hauptlaboratorium der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[1] *H. Schildknecht, H. Birringer u. U. Maschwitz*, Angew. Chem. 79, 579 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 558 (1967).

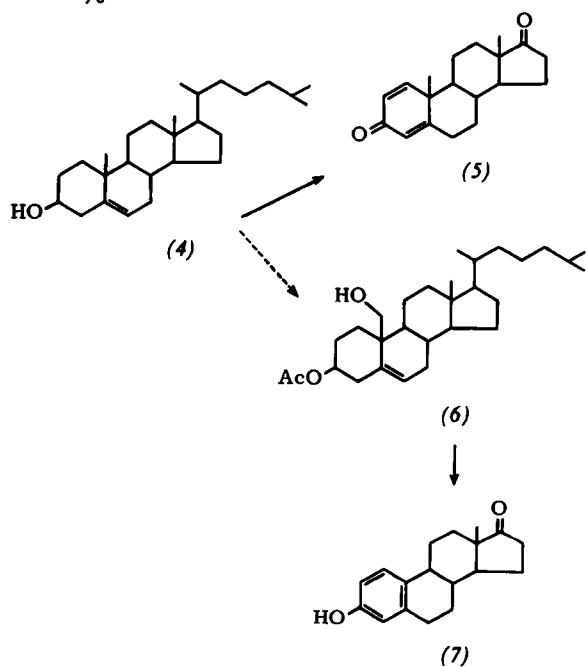
[2] *H. Schildknecht u. H. Dotz*, Angew. Chem. 79, 902 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 881 (1967).

[3] *H. Schildknecht u. W. König*, Angew. Chem. 80, 45 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 62 (1968).

[4] *H. Schildknecht, H. Tachezi u. U. Maschwitz*, Naturwissenschaften 56, 37 (1969).



Durch die Entwicklung neuer mikrobiologischer Verfahren könnten das Cholesterin (4) oder das β -Sito-sterin für die Zukunft als Rohstoffe, speziell zur Synthese von 19-Nor-Steroiden, wieder interessant werden. Während der früher praktizierte oxidative chemische Abbau der C-17-Seitenkette nur mit geringen Ausbeuten möglich war, gelang der mikrobiologische Abbau zu 17-Ketonen mit Ausbeuten von teilweise mehr als 70 %.



Mit Kulturen von *Mycobacterium phlei* unter Zusatz von Nickelsulfat konnte eine niederländische Arbeitsgruppe das Cholesterin (4) unter gleichzeitiger Oxidation, Doppelbindungsisomerisierung und Dehydrierung an C-1 und C-2 zum 1,4-Dien-3,17-dion (5) abbauen [7].

Direkt in Östron (7) überführten Sih et al. [8] mit einem aus Erdproben isolierten Mikroorganismus (CSA-10) 19-Hydroxy-cholesterin-3-acetat (6). (6) ist in nur drei Schritten aus Cholesterin zugänglich [9].

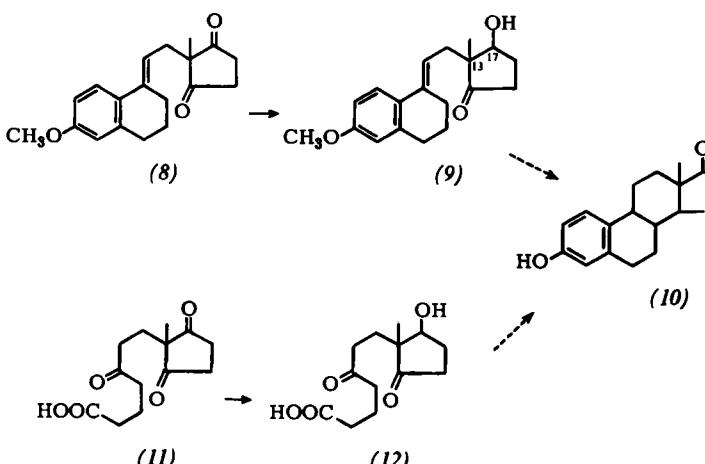
[7] J. de Flines u. W. F. van der Waard, Brit. Pat. 1113887 (1968), Koninklijke Nederlandsche Gist en Spiritusfabrik, Delft.

[8] Ch. J. Sih, S. S. Lee, Y. Y. Tsong, K. C. Wang u. F. N. Chang, J. Amer. chem. Soc. 87, 2765 (1965).

[9] J. Kalvoda, K. Heusler, H. Ueberwasser, G. Aner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 46, 1361 (1963).

Die Fortschritte der Stereochemie, besonders das Erkennen des stereoelektronischen Prinzips bei Additionen an Carbonyl- und Olefin-Doppelbindungen und der Bedeutung der Energie von Zwischenzuständen, sowie das Abschätzen der Zugänglichkeit von Reaktionszentren, führten letztlich zur Entwicklung von industriell verwertbaren Östron-Total-Synthesen in den Arbeitsgruppen um Velluz [10, 11], H. Smith [12–14] sowie Anachenko und Torgov [15–17].

Wirtschaftlich konkurrenzfähig mit den Partial-Synthesen, ausgehend von pflanzlichem oder tierischem Material, wurden Steroid-Total-Synthesen durch erfolgreiche Verwendung enzymatischer asymmetrischer Reduktionen.



Gibian et al. [18, 19] gelang im prochiralen Diketon (8) die enzymatische Reduktion einer Ketogruppe zur Verbindung (9), in der die späteren Asymmetriezentren C-13 und C-17 bereits die gleiche Konfiguration wie die natürlichen Steroide haben. Bei Verwendung von *Saccharomyces uvarum* (CBS 1508) ergab diese Reduktion eine Ausbeute von 75 %.

Ein anderes prochirales Zwischenprodukt, das Triketon (11), lässt sich mit *Rhizopus arrhizus* Fischer in

[10] L. Velluz, G. Nominé u. J. Mathieu, Angew. Chem. 72, 725 (1960).

[11] L. Velluz, J. Vallis u. G. Nominé, Angew. Chem. 77, 185 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 181 (1965).

[12] G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall u. H. Smith, J. chem. Soc. (London) 1963, 5072.

[13] H. Smith, G. A. Hughes u. B. J. McLoughlin, Experientia 19, 177 (1963).

[14] H. Smith, G. A. Hughes, G. H. Douglas, D. Hartley, B. J. McLoughlin, J. B. Siddall, G. R. Wendt, G. C. Buzby jr., D. R. Herbst, K. W. Leding, J. R. McMerarion, T. W. Pattison, J. Suida, J. Tokolics, R. A. Edgren, A. B. A. Jansen, B. Gadsby, D. H. R. Watson u. P. C. Phillips, Experientia 19, 394 (1961).

[15] S. N. Anachenko u. J. V. Torgov, Doklady Akad. Nauk SSSR 127, 553 (1959).

[16] S. N. Anachenko u. J. V. Torgov, Tetrahedron Letters 1963, 1553.

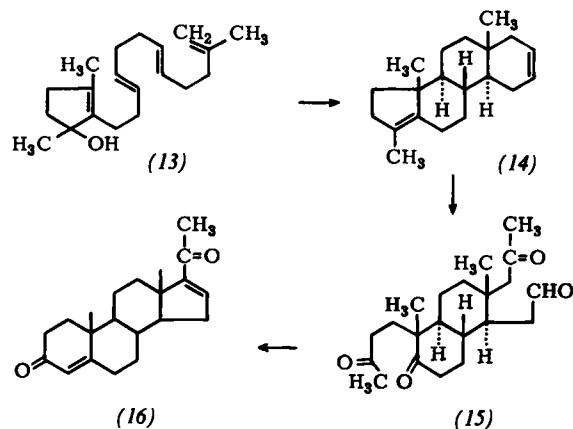
[17] A. V. Zagnarychev, S. N. Anachenko u. J. V. Torgov, Tetrahedron Letters 1964, 171.

[18] H. Gibian, K. Kieslich, H. J. Koch, H. Kosmol, C. Rüfer, E. Schröder u. R. Vössing, Tetrahedron Letters 1966, 2321.

[19] H. Kosmol, K. Kieslich, R. Vössing, H. J. Koch, K. Petzold u. H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. 701, 198 (1967).

ähnlicher Weise stereoselektiv enzymatisch zu (12) reduzieren [20].

Einen völlig neuen Gesichtspunkt bietet eine kürzlich von Johnson et al. [21] mitgeteilte Total-Synthese des rac. 16,17-Didehydro-progesterons (16), deren Schlüsselreaktion eine nicht enzymatische biogeneseartige Olefin-Cyclisierung unter stereospezifischer Bildung von fünf Asymmetriezentren ist.



Das Tetraenol (13) cyclisiert durch Einwirkung von Trifluoressigsäure bei -78°C stereospezifisch zum tetracyclischen Dien (14), welches dann durch Oxidation mit Osmiumtetroxid und doppelten alkalischen Ringschluß des intermediären Triketoaldehyds (15) in (16) übergeht.

Durch den ständig wachsenden Bedarf an Steroiden und die begrenzten Mengen natürlicher Rohstoffe kann man für die Zukunft eine zunehmende Bedeutung der Total-Synthesen erwarten. Ein Vorteil ist daneben ihre große Variationsbreite bei der Darstellung neuer Steroide.

3. Kontrazeptive Steroide

Das letzte Jahrzehnt brachte durch die bahnbrechenden Arbeiten von Pincus [22] die Anwendung von Steroiden zur Fertilitätskontrolle.

Die gesellschaftspolitischen und biologischen Konsequenzen der hormonellen Kontrazeption gehören zu den meist diskutierten Themen unserer Zeit. Nach Mohr [23] ist die Existenz des Menschen zur Zeit durch drei Faktoren am meisten gefährdet: Ideologien, atomare oder mikrobielle Kriege und Bevölkerungsexplosion. Mit den beiden ersten Gefahren sollte die politische Vernunft fertig werden können. Die Geburtenkontrolle bietet vielleicht einen Ausweg aus den Gefahren, die die ungeheure Vermehrung der Erdbevölkerung schon in den nächsten Jahrzehnten mit sich bringen wird.

Die Möglichkeit zur hormonellen Geburtenregelung wurde überraschend schnell von der weiblichen Bevölkerung aufgegriffen. In der Bundesrepublik Deutschland benutzt heute etwa jede siebente gebärfähige Frau steroidale Kontrazeptiva.

[20] P. Bellet, G. Nominé u. J. Mathieu, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 263, 88 (1966).

[21] W. J. Johnson, M. F. Semmelhack, M. U. S. Sultanbawa u. L. A. Dolak, J. Amer. chem. Soc. 90, 2994 (1968).

[22] G. Pincus: The Control of Fertility. Academic Press, New York 1965.

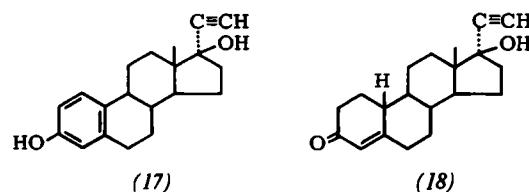
[23] H. Mohr: Wissenschaft und menschliche Existenz. Verlag Rombach, Freiburg 1967.

Als Wirkungsweise der verwendeten Steroide wird eine Verhinderung der Eireifung und des Eisprungs durch Herabsetzung der Sekretion einer Reihe übergeordneter Proteohormone angenommen [24]. Durch die Gabe gestagener und östrogener Hormone werden Hypothalamus und Hypophyse gebremst. Dadurch tritt eine Ovulationshemmung ein.

Die Steroide werden überwiegend als Mischung beider Komponenten vom 5.–24. Cyclustag verabreicht. Eine andere Darreichungsform, die sich an die natürlichen rhythmischen Bildungsbedingungen der Hormone anlehnt, ist die Sequential-Therapie. Vom 5. bis zum 19. Cyclustag gibt man hier nur Östrogene und dann vom 19.–24. Tag die Kombination von Gestagenen und Östrogenen. Bei beiden Methoden folgt auf die anschließende Einnahmepause die menstruationsartige Abbruchblutung.

Da die natürlichen Ovulationshemmer, nämlich die Östrogene (Östron, Östradiol, Östriol), und auch das körpereigene Gestagen Progesteron oral appliziert inaktiv sind, war die Entwicklung oral wirksamer Verbindungen notwendig.

Als östrogene Komponente werden z. Zt. ausschließlich das 17α -Äthinyloestradiol (17) [25] oder dessen 3-Methyläther verwendet.



In der überwiegenden Mehrzahl der Präparate ist das Gestagen ein 17α -Äthynyl-17-hydroxy-19-nor-Steroid. Über die interessante chemische Geschichte der ersten Verbindung dieses Typs, des 17α -Äthynyl-17-hydroxy-19-nor-4-androsten-3-ons (18) [26], hat Djerassi [27] kürzlich berichtet.

Die Entwicklung begann bereits 1938 mit den Äthinylierungen der 17-Ketogruppe durch Inhoffen et al. [25] und der ersten Synthese eines 19-Nor-Progesterons durch Ehrenstein 1944 [28].

Klinisch bewährte Variationen der Verbindung (2) wurden gewonnen durch Verlegung der C-4–C-5-Doppelbindung in die 5(10)-Stellung zu (19) [29], Acetylierung der 17-Hydroxygruppe zu (20) [30] und Einführung zusätzlicher Doppelbindungen in 9- und 11-Stellung zu (21) [31] sowie einer Methylgruppe in 18-Stellung zu (22) [14].

[24] J. Haller: Ovulationshemmung durch Hormone. Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.

[25] H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg u. A. Serini, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1024 (1938).

[26] C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz u. F. Sondheimer, J. Amer. chem. Soc. 76, 4092 (1954).

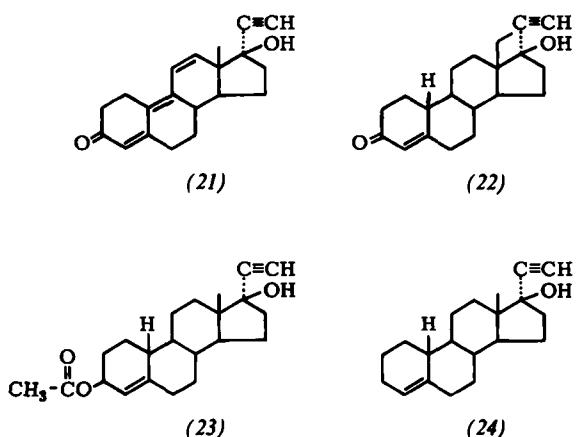
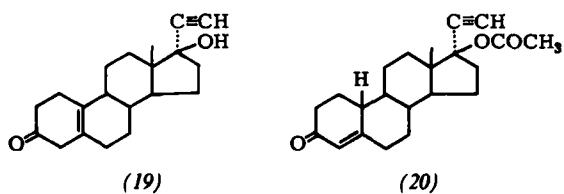
[27] C. Djerassi, Science (Washington) 151, 1055 (1966).

[28] M. Ehrenstein, J. org. Chemistry 9, 435 (1944).

[29] F. B. Colton, US-Pat. 2725389 (1955), Searle; Chem. Abstr. 50, 9454c (1956).

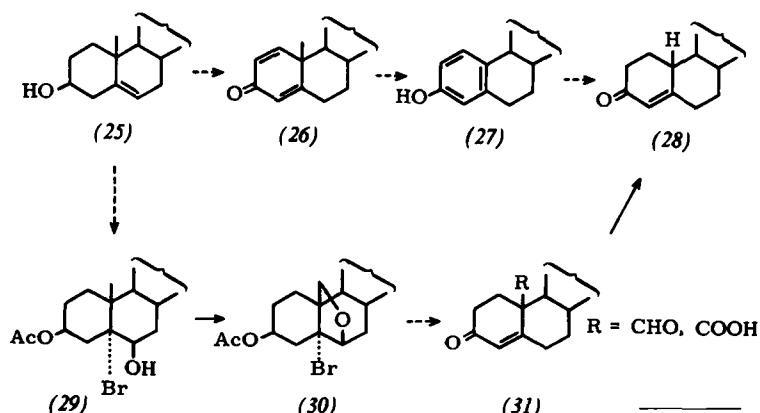
[30] O. Engelfried, E. Kaspar, A. Popper u. M. Schenck, DBP 1017166 (1957), Schering AG; Chem. Zbl. 1959, 2232.

[31] L. Velluz, J. Mathieu u. G. Nominé, Tetrahedron, Suppl. 8 405 (1966).



Weitere Veränderungen am A-Ring ergaben die 3β -Acetoxy-4-en- (23) [32] und die 3-Desoxy-4-en-Verbindungen (24) [33]. Die Steroide (21) und (22) wurden totalsynthetisch hergestellt.

Bei der Synthese von 19-Nor-Steroideen aus Verbindungen tierischen oder pflanzlichen Ursprungs ist das zentrale Problem, die Eliminierung der Methylgruppe an C-10, heute auch technisch befriedigend gelöst.



Außer der thermischen radikalischen Aromatisierung [34, 35] von 1,4-Dien-3-onen (26) kennt man seit 1963 eine bei niedrigen Temperaturen ablaufende ionische Aromatisierung mit Lithium in Biphenyl-Lösung [36]. Aus (27) entstehen dann über 3-Methoxy-2,5(10)-dien-Verbindungen durch Birch-Reduktion 19-Nor-4-en- sowie 5(10)-En-3-one (28) [37, 38].

[32] P. D. Klimstra, US-Pat. 3176013 (1965) entspricht Belg. Pat. 650922; Chem. Abstr. 62, 14776h (1965).

[33] M. S. de Winter, C. M. Siegmann u. S. A. Szpilfogel, Chem. and Ind. 1959, 905.

[34] H. H. Inhoffen, Angew. Chem. 53, 471 (1940).

[35] H. H. Inhoffen u. G. Zühdorf, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1911 (1941).

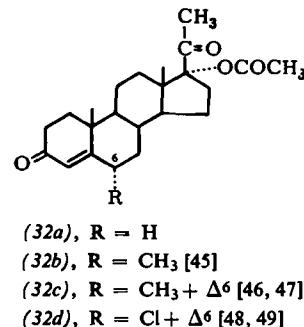
[36] H. L. Dryden, G. M. Webber u. J. J. Wieczorek, J. Amer. chem. Soc. 86, 742 (1964).

[37] A. J. Birch, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 4, 69 (1950).

[38] A. L. Wilds u. N. A. Nelson, J. Amer. chem. Soc. 75, 5366 (1953).

Ein zweiter praktisch brauchbarer Syntheseweg zu 19-Nor-Steroideen (28) ist die Eliminierung der Methylgruppe an C-10 [39, 40] nach Oxidation zur Formyl- oder Carboxygruppe [(31) \rightarrow (28)].

Die Schlüsselreaktion bei dieser mehrstufigen skizzierten Sequenz von (25) über (29), (30) und (31) zu (28) ist eine 1,3-diaxiale „Funktionalisierung“ der nichtaktivierten angulären Methylgruppe über intermediäre 6β -Sauerstoffradikale [(29) \rightarrow (30)] [41], die man durch Nitrit-Photolyse [42], Hypojodit-Reaktion [43] oder direkte Oxidation mit Bleitetraacetat [44] erzeugt.



Die zweite Gruppe heute zur Fertilitätskontrolle in Kombinationen mit Östrogenen verwendeter gestagener Steroide, die 17 α -Acetoxy-progesterone (32a) bis (32d), stehen dem Progesteron strukturell sehr viel näher als die 19-Nor-17 α -äthynyl-Verbindungen (18) bis (24).

[39] H. Hagiwana, S. Noguchi u. M. Nishikawa, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 8, 84 (1960).

[40] T. B. Windholz u. M. Windholz, Angew. Chem. 76, 249 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 353 (1964).

[41] K. Heusler u. J. Kalvoda, Angew. Chem. 76, 518 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 525 (1964).

[42] D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller u. M. M. Pechet, J. Amer. chem. Soc. 82, 2640 (1960).

[43] J. Kalvoda, K. Heusler, H. Ueberwasser, G. Aner u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 46, 1361 (1963).

[44] A. Bowers, R. Villotti, J. A. Edwards, E. Denot u. O. Halpern, J. Amer. chem. Soc. 84, 3204 (1962).

[45] J. C. Babcock, E. S. Gutsell, M. E. Herr, J. A. Hogg, J. C. Stucki, L. E. Barnes u. W. E. Dulin, J. Amer. chem. Soc. 80, 2904 (1958).

[46] H. J. Ringold, J. P. Rülas, E. Batres u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 81, 3712 (1959).

[47] B. Ellis, D. N. Kirk, V. Petrow, B. Waterhouse u. D. M. Williamson, J. chem. Soc. (London) 1960, 2828.

[48] H. J. Ringold, E. Batres, A. Bowers, J. Edwards u. J. Zderic, J. Amer. chem. Soc. 81, 3485 (1959).

[49] K. Brückner, B. Hampel u. U. Johnson, Chem. Ber. 94, 1225 (1961).

Die Entwicklung dieser Verbindungen geht zurück auf die Beobachtung von *Junkmann* [50], daß aus dem progestativ unwirksamen 17 α -Hydroxyprogesteron durch Veresterung zu (32a) ein subcutan und oral stark aktives Gestagen wird.

Nicht in allen Fällen wirken die Gestagen/Östrogen-Kombinationen antikonzeptionell über eine Ovulationshemmung. Nach Untersuchungen von *Goldzieher* et al. [51] wurde bei Frauen in etwa 7 % der Cyclen die Ovulation nicht unterdrückt.

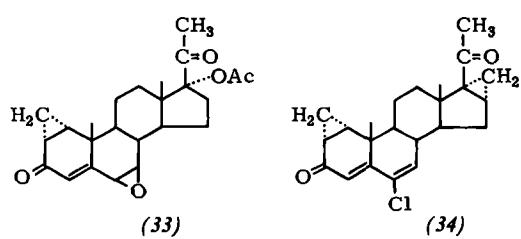
Mit der Verbindung (32d) konnte ohne Östrogen-Zusatz bei täglicher oraler Gabe von 0.5 mg ein nahezu voller Fertilitätschutz erreicht werden, und zwar unter Aufrechterhaltung der Ovulation [52-55].

Dieses neue Wirkprinzip der Gestagene kommt wahrscheinlich durch eine Veränderung des Cervical-Schleimes und eine Behinderung des Penetrationsvermögens der Spermien zu stande. Man kann erwarten, daß die zukünftigen Arbeiten auf dem Gebiet der Antikonzepte sich weniger mit der Synthese und Untersuchung neuer, stärker oder länger wirksamer ovulationshemmender Steroide befassen werden, sondern daß vielmehr Untersuchungen anderer Wirkungsweisen im Vordergrund stehen werden. Man wird mit immer diffizileren Methoden u. a. versuchen, Einblicke in den Spermientransport, die Sperma-Kapazitation, den Eitransport und die Implantation zu gewinnen.

Andeutungen, daß man das biologische Spektrum, speziell von Progesteron-Derivaten, durch chemische Modifikationen differenzieren kann, demonstriert Tabelle 1. Die Differenzierung der Partialwirkungen in

Tabelle 1. Relative orale komplett Ovulationshemmung (Tubeninspektion an Ratten) und relative orale progestative Wirkung (Clauberg-Test an Kaninchen).

| Verb. | rel. Ovulations-hemmung | rel. gestagene Wirkung |
|-------|-------------------------|------------------------|
| (18) | 1 | 1 |
| (32d) | 1 | 35 |
| (33) | 1 | 130 |
| (34) | 10 | 0.04 |



beide Richtungen ist recht instruktiv erkennbar am 6,7 β -Epoxid (33) [56] und am 1 α ,2 α ; 16 α ,17 α -Dimethylen-Steroid (34) [57].

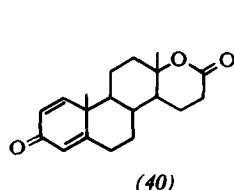
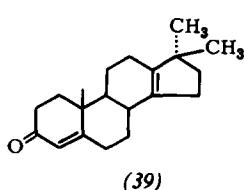
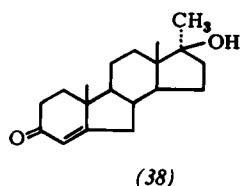
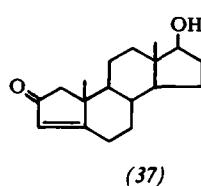
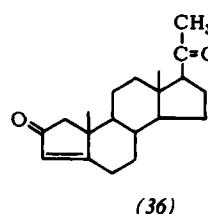
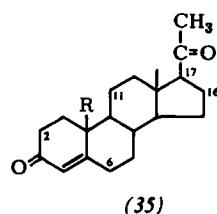
4. Antiandrogene Steroide

Bereits seit 1938 weiß man, daß Wirkungen androgener Hormone durch Östrogene beeinflußt werden [58]. Allerdings kommt diese Wirkung indirekt über eine Gonadotropin-Hemmung zustande.

Als Antiandrogene sollen Verbindungen verstanden werden, die direkt am Rezeptor alle Organe oder Organsysteme beeinflussen, die in irgendeiner Weise funktionell oder morphologisch androgen-abhängig sind [59]. Sie haben also keinen Einfluß auf die Biosynthese des Testosterons.

Bei der systematischen Suche nach antiandrogenen Substanzen fand man in den letzten Jahren diese Wirkung an den verschiedensten Steroid-Typen. Die untersuchten antiandrogenen Steroide gehören überwiegend der Androstan- und Pregnan-Reihe an.

Aus der Pregnan-Reihe zeigten antiandrogene Wirkungen z. B. Progesteron (35a) [60-62], dessen Methyl-, Hydroxy- sowie Halogensubstitutions-Produkte in 2-,



- (35a), R = CH₃
 (35b), R = CH₃ + 2 α -CH₃, 11 = O
 (35c), R = CH₃ + 11 β -OH, 21-F
 (35d), R = CH₃ + 11 α -OH
 (35e), R = CH₃ + 17-OH
 (35f), R = CH₃ + 16 α -CH₃, 21-OH
 (35g), R = CH₃ + Δ ⁶-6-Cl, 17-OAc
 (35h), R = CH₃ + Δ ⁶-6-CH₃, 17-OAc
 (35i), R = H

- [58] V. Regnier, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales 127, 519 (1938).
 [59] F. Neumann, Sympos. for Methods on Drug Evaluation, Mailand 1965, S. 548, North Holland Publ., Amsterdam.
 [60] R. J. Dorfmann, Methods Hormone Res. 2, 315 (1962).
 [61] R. J. Dorfmann, Acta endocrinol. 41, 268 (1962).
 [62] R. J. Dorfmann, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 441 (1962).

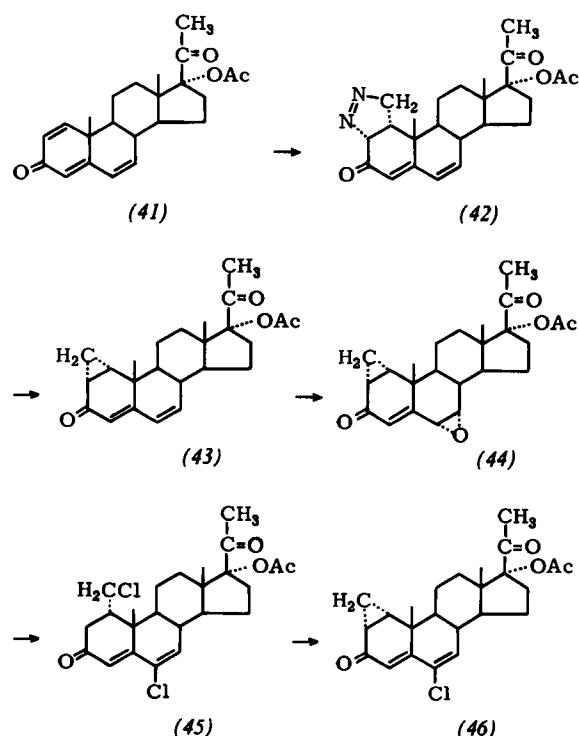
- [50] K. Junkmann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 223, 244 (1954).
 [51] J. W. Goldzieher, L. E. Moses u. U. L. T. Ellis, J. Amer. med. Assoc. 180, 359 (1962).
 [52] H. W. Rudel u. J. Martinez-Manautou, Proc. II. int. Congr. Hormonal Steroids, Mailand, Int. Congr. Ser. Nr. 132; Excerpta Med. Foundation 1967, 884.
 [53] J. Martinez-Manautou, J. Giner-Velasquez u. H. Rudel, Fertil. Steril. 18, 57 (1967).
 [54] J. Martinez-Manautou, J. Giner-Velasquez, V. Cortes-Gallegos, R. Aznar, B. Rojas, A. Guitierrez-Najar u. H. W. Rudel, British med. J. 5554, 730 (1967).
 [55] J. Zanartu, G. Rodriguez-Moore, M. Popkin, O. Salas u. R. Guerrero, British med. J. 5600, 263 (1968).
 [56] H. Laurent, G. Schulz u. R. Wiechert, Chem. Ber., im Druck.
 [57] R. Wiechert u. F. Neumann, Brit. Pat. 1095958 (1968), Schering AG.

6-, 11-, 16-, 17- und 21-Stellung (35b)–(35h) [60–65] sowie das 19-Nor-Progesteron (35i) [63] und das A-Nor-Progesteron (36) [63, 66].

Aktive Androstan-Abkömmlinge sind Verbindungen vom Typ des A-Nor-Testosterons (37) [66–68], der B-Nor- (38) [69, 70] und 18-Nor-Verbindungen (39) [63, 71] sowie D-Ring-Lactone (40) [63, 72].

Hamada, Neumann und Junkmann [73] fanden 1963 durch zufällige Beobachtung intrauteriner Feminisierungserscheinungen im Tierexperiment ein neues, außerordentlich starkes Antiandrogen. Mit dieser Substanz behandelte trächtige Ratten brachten scheinbar nur noch weibliche Jungen zur Welt. Die Ausbildung der männlichen Organanlagen war verhindert worden.

Diese Verbindung, das 6-Chlor-1 α ,2 α -methylene-17-acetoxy-4,6-pregnadien-3,20-dion (46) (Cyproteron-acetat), war mit dem Ziel der Entwicklung von Gelbkörper-Hormonen synthetisiert worden [74, 75].



[63] R. J. Dorfmann, Steroids 2, 185 (1963).

[64] W. W. Byrnes, R. O. Stafford u. K. J. Olson, Proc. exp. Biol. Med. 82, 243 (1953).

[65] E. L. Jones u. L. Woodbury, J. invest. Dermatol. 43, 165 (1964).

[66] L. J. Lerner, Recent Progr. Hormone Res. 20, 435 (1964).

[67] L. J. Lerner, Steroids 6, 215 (1965).

[68] L. J. Lerner, Steroids 6, 223 (1965).

[69] H. L. Saunders, K. Holden u. J. Kerwin, Steroids 3, 687 (1964).

[70] H. L. Saunders u. J. F. Kerwin, Proc. II. int. Congr. Hormonal Steroids, Mailand 1967, 599.

[71] A. Segaloff u. R. B. Gabbard, Steroids 4, 433 (1964).

[72] L. J. Lerner, A. Bianchi u. A. Borman, Cancer 13, 1201 (1960).

[73] H. Hamada, F. Neumann u. K. Junkmann, Acta endocrinol. 44, 380 (1963).

[74] R. Wiechert, DBP 1158966 (1961), Schering AG; Chem. Abstr. 59, 722h (1963).

[75] R. Wiechert u. F. Neumann, Arzneimittelforsch. 15, 244 (1965).

Die Synthese des Antiandogens geht aus vom Trien-dion (41) [76]. Durch 1,3-dipolare Addition von Diazomethan entsteht stereoselektiv durch α -Seitenangriff der C-1–C-2-Doppelbindung das 1-Pyrazolin (42). Die thermische oder durch Lewis-Säuren katalysierte Spaltung von (42) ergibt die 1 α ,2 α -Methylen-Verbindung (43) [77], die auch durch direkte Methylenierung [78] des Trienon-Systems (41) mit Dimethyloxosulfonium-methyliid [79] entsteht. Wegen einer Nebenreaktion der α -Acetoxy-Keton-Seitenkette muß (41) jedoch intermediär verseift werden [80]. Eine stereoselektive Epoxidierung mit Peroxysäuren bildet aus (43) das 6 α ,7 α -Epoxid (44).

Durch Einwirkung von Chlorwasserstoff in Eisessig auf (44) wird durch diaxiale Epoxidöffnung und Wasserabspaltung unter gleichzeitiger Öffnung des 1 α ,2 α -Dreiringes (45) gewonnen. Nach kurzer Basenbehandlung geht (45) schließlich in (46) über.

Aus der Vielzahl der später untersuchten Verbindungen mit ähnlicher Struktur wie Cyproteron-acetat sind in Tabelle 2 – zur Veranschaulichung rein empirischer Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung – die antiandrogenen aktivsten Steroide aufgeführt. Zur völligen Hemmung der Wirkungen exogenen Testosteron-propionates auf Samenblase und Prostata an Ratten ist die 30-fache und auf den Kükenkamm die 10-fache

Tabelle 2. Relative antiandrogene Wirkung [81] von Derivaten des Cyproteronacetats (46) gegen die Wirkung von Testosteron-propionat bei subcutaner Applikation an der Ratte.

| | rel. antiandrogene Wirkung | Lit. |
|--|----------------------------|----------|
| Änderung gegenüber (46) | 1 | [75] |
| –4-H + 4-Cl | 1 | [82] |
| –1 α ,2 α -CH ₂ + 1-H + 2-H | 0.3 | [83, 84] |
| –1 α ,2 α -CH ₂ + 1 α -CH ₃ + 2-H | 0.3 | [85] |
| –3-O + 3-OH + 3-H | 0.9 | [86] |
| –6-Cl + 6-H | 0.6 | [77] |
| –17-OAc + 17-OH | 0.5 | [74] |
| D-Ring-Homo-Umlagerung wie in (46a) | 0.7 | [87] |

[76] W. Hiersemann, E. Kaspar u. U. Kerb, US-Pat. 2962510 (1960); Chem. Abstr. 56, 14373f (1962).

[77] R. Wiechert u. E. Kaspar, Chem. Ber. 93, 1710 (1960).

[78] H.-G. Lehmann, DBP 1183500 (1962); Chem. Abstr. 62, 6540 (1965).

[79] E. J. Corey u. M. Chaykovsky, J. Amer. chem. Soc. 84, 867 (1962).

[80] H.-G. Lehmann, Angew. Chem. 77, 808 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 783 (1965).

[81] R. Wiechert, H. Steinbeck, W. Elger u. F. Neumann, Arzneimittelforsch. 17, 1103 (1967).

[82] R. Wiechert, Experientia 24, 767 (1968).

[83] H.-J. Ringold, E. Bates, A. Bowers, J. Edwards u. J. Zderic, J. Amer. chem. Soc. 81, 3485 (1959).

[84] K. Brückner, B. Hampel u. U. Johnson, Chem. Ber. 94, 1295 (1961).

[85] R. Wiechert, unveröffentlicht.

[86] R. Wiechert u. F. Neumann, Belg. Pat. 690011 (1967), Schering AG.

[87] J. Hader, F. Neumann u. R. Wiechert, Belg. Pat. 690965 (1967), Schering AG.

Menge vom Antagonisten Cyproteron-acetat erforderlich.

Der Austausch des 6-Chlor-Substituenten gegen Fluor oder die Änderung der Stereochemie des dreigliedrigen Ringes zur 1β , 2β -Methylengruppe führen in (46) bereits zum völligen Verlust der antiandrogenen Wirkung.

Die ersten Beobachtungen von *Hamada*, *Neumann* und *Junkmann* [73] und ihre folgerichtige Interpretation als Antiandrogen-Effekt waren das Stimulans für eine Serie biologischer und klinischer Untersuchungen mit neuen Antagonisten.

Zum erstenmal konnte man mit dem Cyproteron-acetat Testosteron-Wirkungen gezielt ausschalten, und zwar ohne Beeinträchtigung anderer Faktoren, die für die Sexualdifferenzierung wichtig sind [88].

Untersuchungen an männlichen Foeten brachten wichtige Erkenntnisse zur entscheidenden frühzeitigen Rolle des Testosterons bei der Entwicklung des Genitaltraktes [88–92] und des Sexualzentrums im Gehirn [93–98].

Auch in die Milchdrüsendifferenzierung ließen sich durch Behandlung gravider Tiere mit Antiandrogenen Einblicke gewinnen. Normalerweise entwickeln sich bei männlichen Ratten und Mäusen keine Brustwarzen. Feminisierte männliche Tiere hatten jedoch Brustwarzen, die von denen weiblicher Tiere nicht zu unterscheiden waren [99–101].

An erwachsenen Tieren ließen sich durch Testosteron induzierte zentrale Vorgänge, z.B. an männlichen Tie-

[88] *W. Elger*, Arch. Anatom. microscop. Morphol. experiment. 55, 658 (1966).

[89] *F. Neumann*, *W. Elger* u. *M. Kramer*, Endocrinology 78, 628 (1966).

[90] *F. Neumann*, Proc. int. Sympos., Mailand 1965.

[91] *F. Neumann*, *R. v. Berswordt-Wallrabe*, *W. Elger*, *H. Steinbeck* u. *J. D. Hahn*, Excerpta Med. int. Congr., im Druck.

[92] *F. Neumann*, *W. Elger* u. *H. Steinbeck*, J. Reproduct. Fertil., im Druck.

[93] *F. Neumann* u. *W. Elger*, Ghent. Excerpta Med. int. Congr., Ser. Nr. 101, 168 (1965).

[94] *F. Neumann* u. *W. Elger*, 5. Acta Endocrinologica Congress, Hamburg 1965; Acta endocrinol., Suppl. 100, 174 (1965).

[95] *F. Neumann* u. *W. Elger*, Endocrinologie 50, 209 (1966).

[96] *F. Neumann* u. *M. Kramer*, Excerpta Med. int. Congr., Ser. Nr. 132, 932 (1967).

[97] *F. Neumann*, *W. Elger* u. *R. v. Berswordt-Wallrabe*, Excerpta Med. int. Congr., Ser. Nr. 111, S. 276 (1966).

[98] *F. Neumann*, *J. D. Hahn* u. *M. Kramer*, Acta endocrinol. 54, 227 (1967).

[99] *F. Neumann* u. *W. Elger*, J. Endocrinology 36, 347 (1966).

[100] *F. Neumann*, *W. Elger* u. *R. v. Berswordt-Wallrabe*, J. Endocrinology 36, 353 (1966).

[101] *W. Elger* u. *F. Neumann*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 123, 637 (1966).

[102] *F. Neumann* u. *R. v. Berswordt-Wallrabe*, J. Endocrinology 35, 363 (1966).

[103] *F. Neumann*, *W. Elger*, *R. v. Berswordt-Wallrabe* u. *M. Kramer*, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmakol. 255, 236 (1966).

[104] *F. Neumann*, *H. Steinbeck*, *W. Elger* u. *R. v. Berswordt-Wallrabe*, Acta endocrinol. 57, 639 (1968).

[105] *F. Neumann* u. *R. v. Berswordt-Wallrabe*, Excerpta Med. int. Congr., Ser. Nr. 133, 129 (1967).

[106] *F. Neumann*, *W. Elger* u. *R. v. Berswordt-Wallrabe*, Acta endocrinol. 52, 63 (1966).

ren Hodenfunktionen [102–104] und an weiblichen Tieren die Ovulation [105, 106], inhibieren.

Aktivität und Größe der Talgdrüsen hängen bei Mensch [107, 108] und Tier [109, 110] von Androgenen ab. Mit den Antihormonen gelang die Aufhebung des Testosteron-Effektes auf die Talgdrüsen [111]. Auf den Abbildungen 1a und 1b kann man deutlich die Atrophie der Talgdrüsen durch die Behandlung mit Cyproteron-acetat erkennen.

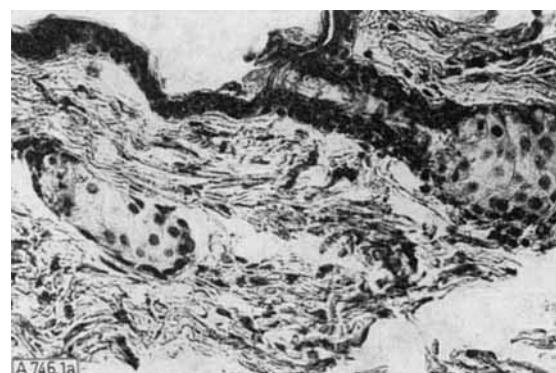


Abb. 1a. Hautschnitt, intakte männliche Maus, unbehandelt (Vergrößerung 300-fach).

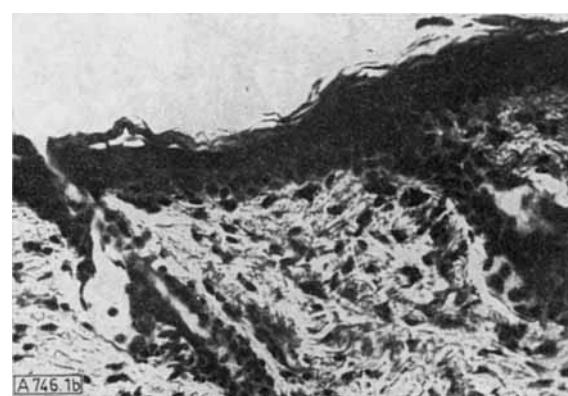


Abb. 1b. Hautschnitt, intakte männliche Maus, behandelt: jeden 2. Tag über 4 Wochen mit 1 mg Cyproteron-acetat (i.m.) (Vergrößerung 300-fach).

Da das Testosteron vermutlich eine wesentliche Teilursache der Akne ist, sollte sich diese Hautkrankheit mit Antiandrogenen günstig beeinflussen lassen [112–114].

Als weitere interessante klinische Anwendungsmöglichkeit zeichnet sich die Beeinflussung der Libido triebgestörter Männer, z.B. Sexualverbrecher, ab [115–117].

[107] *J. S. Strauß* u. *P. E. Pochi*, Recent Progr. Hormone Res. 19, 385 (1963).

[108] *P. E. Pochi*, *J. S. Strauß* u. *H. Miscon*, J. invest. Dermatol. 39, 475 (1962).

[109] *F. J. Ebling*, Endocrinology 15, 297 (1957).

[110] *C. Lapière*, *C. R. Séances Soc. Biol. Filiales* 167, 1302 (1953).

[111] *F. Neumann* u. *W. Elger*, J. invest. Dermatol. 46, 561 (1966).

[112] *K. Winkler*, Aestet. Med. 16, 315 (1967).

[113] *K. Winkler*, Ann. Dermatol. Syphiligraphie (Paris) 95, 147 (1968).

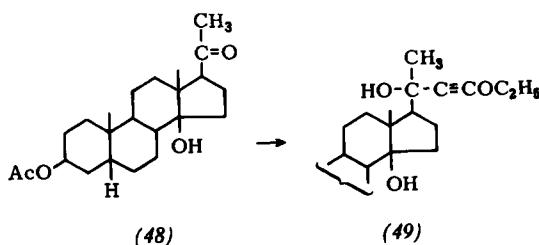
[114] *K. Winkler*, Arch. klin. exp. Dermatol. 233, 296 (1968).

[115] *U. Laschet* u. *L. Laschet*, Klin. Wschr. 45, 324 (1967).

[116] *U. Laschet*, *L. Laschet*, *H. R. Fetzner*, *H. U. Gläsel*, *G. Mall* u. *M. Naab*, Acta endocrinol., Suppl. 119, 54 (1967).

[117] *F. Ott* u. *H. Hoffet*, Schweiz. med. Wschr. 98, 1812 (1968).

Bedeutungsvoll könnten außerdem Untersuchungen zur Hemmung des teilweise androgenabhängigen Wachstums von Prostatacarzinomen durch Anti-andogene werden [118, 119].

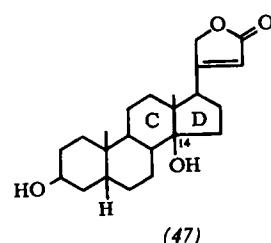


5. Herzaktive Steroide

Seit fast 200 Jahren werden Steroid-Glykoside aus mehreren Digitalis-Arten zur Therapie der Herz-Insuffizienz verwendet. Pflanzenextrakte konnte man in den letzten Jahren mehr und mehr durch einheitliche Reinglykoside ersetzen.

Die geschichtliche Entwicklung dieses Gebietes, die Beiträge verschiedenster Laboratorien und die biologische Wirkungsweise dieser Stoffklasse sind u.a. von *Tschesche* [120], *Fieser* [5] sowie *Haede* und *Lindner* [121] beschrieben worden. Die Chemie der Zuckerreste findet man zusammengefaßt in Artikeln von *Zorbach* [122] und *Reichstein* [123].

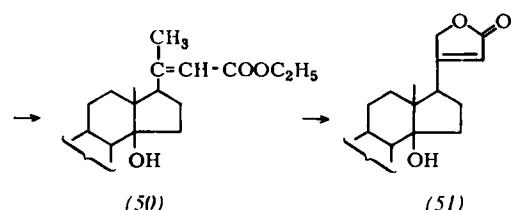
Die schwierigsten Probleme bei der Synthese des Steroid-Anteils der Digitalis-Inhaltsstoffe, z.B. des Digitoxigenins (47), aus leicht zugänglichen Steroiden liegen bei der Darstellung der 14-Hydroxy-CD-*cis*-17 β -butenolid-Struktur.



Die 14 β -Hydroxygruppe ist leicht abspaltbar. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß die 17 β -Seitenkette in CD-*cis*-verknüpften Steroiden thermodynamisch instabiler ist als die 17 α -Seitenkette. Weiterhin finden wegen der sterischen Anordnung zwischen der 17 β -Seitenkette und der 14 β -Hydroxygruppe häufig unerwünschte Nebenreaktionen statt.

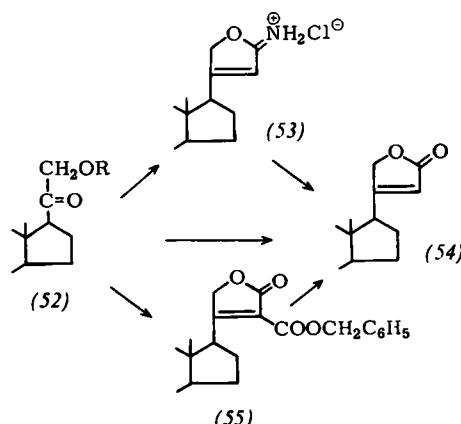
Nach den grundlegenden synthetischen Arbeiten der Arbeitskreise um *Plattner*, *Reichstein*, *Ruzicka* und *Elderfield* in den vierziger Jahren gelang *Danieli*, *Mazur* und *Sondheimer* [124] 1962 eine elegante Digitoxigenin-Synthese aus dem 20-Oxo-pregnan-Derivat (48).

Aus dem Äthoxy-acetylenalkohol (49) entstand durch milde saure Behandlung die Verbindung (50), die mit



Selendioxid in siedendem Benzol zum Butenolid (51) reagierte.

Durch die Möglichkeit der mikrobiologischen Hydroxylierung in 14 α -, 15 α - oder 15 β -Stellung sind 14 β -Hydroxy-Steroide leichter zugänglich geworden [125].



- (a), R = OCOCH₃
- (b), R = H
- (c), R = OCOCH₂-COOCH₂C₆H₅
- (d), R = OCOCH₂-P⁺(C₆H₅)₃Br⁻
- (e), R = OCOCH₂-PO(OC₂H₅)₂

Den Partial-Formeln (52)–(55) sind weitere Butenolid-Synthesen ausgehend von der Corticosteron-Seitenkette zu entnehmen.

Aus (52a) gewann man (54) durch Horner-Olefinition mit dem Diäthyl-cyanmethyl-phosphat über das Iminolacton [126]. Ausgehend von (52b) konnten *Fritsch*, *Stache* und *Ruschig* [127] den Butenolid-Ring direkt mit Diäthyl-methoxy-carbonylmethyl-phosphat erhalten.

Die gleichen Autoren synthetisierten (54) über (55) aus (52c) durch intramolekulare Cyclisierung [128, 129].

Die dazu notwendige Aktivierung der kondensierenden Methylengruppe kann auch durch Phosphonatest- oder Phosphoniumsalz-Gruppen erreicht werden. So gewann man in

[125] F. Sondheimer, Chem. in Britain 1, 454 (1965), dort zit. Lit.

[126] G. R. Petit u. J. P. Yardley, Chem. and Ind. 1966, 533.

[127] W. Fritsch, U. Stache u. H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. 699, 195 (1966).

[128] W. Fritsch u. H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. 655, 39 (1962).

[129] W. Fritsch, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit u. H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. 721, 168 (1969).

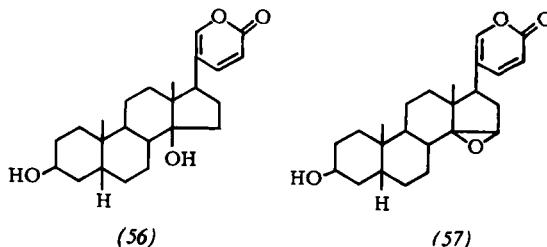
- [118] J. Geller, G. Vazakas, B. Fruchtmann, H. Newman, K. Kakao u. A. Loh, Surgery, Gynecol. Obstr. 127, 749 (1968).
- [119] W. W. Scott u. H. K. A. Schirmer, Trans. Amer. Assoc. genitourin. Surgery 58, 54 (1966).
- [120] R. Tschesche in *Lettré-Tschesche-Inhoffen*: Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe. Enke-Verlag, Stuttgart 1954, Bd. 1.
- [121] W. Haede u. E. Lindner in *Ehrhard-Ruschig*: Arzneimittel. Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1968, Bd. 1.
- [122] W. W. Zorbach u. K. V. Bhat, Advances of Carbohydrate Chem. 21, 273 (1966).
- [123] T. Reichstein, Naturwissenschaften 54, 53 (1967).
- [124] N. Danieli, Y. Mazur u. F. Sondheimer, J. Amer. chem. Soc. 84, 875 (1962).

Ausbeuten bis zu 50% aus (52d) oder (52e) direkt den Butenolid-Ring^[130].

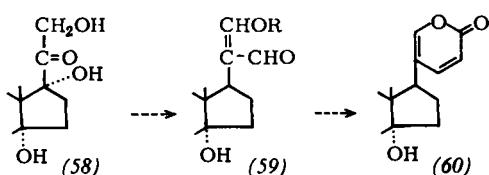
Eine weitere Cardenolid-Synthese beruht auf der Überführbarkeit von 17β -Furyl-Steroiden in Cardenolide^[131].

Die zweite Gruppe herzaktiver Steroide sind die in Krötensekreten und Pflanzen vorkommenden Bufadienolide. Diese Verbindungen haben als Strukturmerkmale in 17β -Stellung einen α -Pyron-Ring und in 14β -Stellung eine Hydroxygruppe oder ein $14\beta,15\beta$ -Epoxid.

Als erste natürliche Bufadienolide konnten Sondheimer et al. [132] das Bufalin (56) und das Resibufalin (57) synthetisieren.



Ausgehend von einem gut zugänglichen $14\alpha,17\alpha,21$ -Trihydroxy-20-on (58) wurde die α -Pyron-Struktur (60) in einer vielstufigen interessanten Synthese letztlich durch Reformatsky-Reaktion eines enolisierten β -Dialdehyds (59) mit Bromessigsäuremethylester gewonnen.



Während in der Synthese der herzaktiven Steroide große Fortschritte zu verzeichnen sind, ist die Therapie mit diesen Verbindungen kaum weitergekommen.

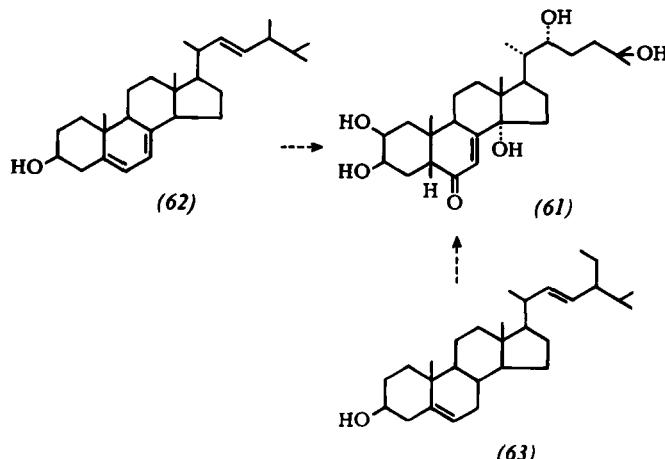
Der Spielraum zwischen der notwendigen therapeutischen Dosis und der Toxizität ist extrem eng und erschwert die Anwendung. Die nahezu zweihundertjährige Anwendung und Nutzung dieser Steroide zeigt jedoch deren Wert als bis jetzt unersetzbliche Medikamente. Inwieweit strukturelle Modifizierungen — ähnlich wie bei den Steroid-Hormonen — die biologischen Wirkungen der natürlichen Herz-Steroide grundlegend oder vorteilhaft verändern, ist abzuwarten.

Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang an Cardenoliden beobachtete cytotoxische Wirkungen [133-137].

- [130] *H.-G. Lehmann* u. *R. Wiechert*, *Angew. Chem.* **80**, 317 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 300 (1968).
 - [131] *R. Deghenghi*, *J. org. Chemistry* **31**, 2427 (1966).
 - [132] *F. Sondheimer*, *W. McCrae* u. *W. G. Sahnod*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 1228 (1969).
 - [133] *J. E. Pike*, *J. E. Grady*, *J. S. Evans* u. *C. G. Smith*, *J. med. Chem.* **7**, 348 (1964).
 - [134] *S. M. Kupchan*, *R. J. Hemingway* u. *R. W. Doskotch*, *J. med. Chem.* **7**, 803 (1964).
 - [135] *S. M. Kupchan*, *J. R. Knox*, *J. E. Kelsey* u. *J. A. S. Renault*, *Science* **146**, 1685 (1964).
 - [136] *R. B. Kelly*, *E. G. Daniels* u. *L. B. Spaulding*, *J. med. Chem.* **8**, 547 (1965).
 - [137] *S. M. Kupchan*, *M. Mokcstoff*, *R. S. Sandhu* u. *L. E. Hokin*, *J. med. Chem.* **10**, 1025 (1967).

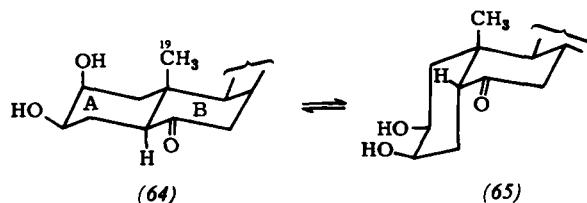
6. Steroidale Metamorphose-Hormone

1954 konnten *Butenandt* und *Karlson* [138] das für Häutungen in der Insektenentwicklung verantwortliche Hormon, dem sie den Namen Ecdyson gaben, aus Seidenspinner-Puppen kristallin isolieren. Neun Jahre später erkannte man die Steroid-Struktur des Ecdysons [139], und wiederum zwei Jahre danach ergab eine Röntgenstrukturanalyse seine vollständige Struktur [140] als $22R,3\beta,3\beta,14\alpha,22,25$ -Pentahydroxy- 5β -cholest-7-en-6-on (61).



Bereits 1966 wurden zwei voneinander unabhängige vielstufige Synthesen des Häutungshormons bekannt, die vom Ergosterin (62) [141-144] und vom Stigmaterin (63) [145, 146] ausgehen.

Voraussetzung der Synthesen war die aus Modellberechnungen postulierte und dann bewiesene Überführbarkeit von $2\beta,3\beta$ -Dihydroxy-6-oxo-AB-*trans*-Steroiden (64) in AB-*cis*-6-Ketone (65).



Die bevorzugte stabile AB-Ring-Verknüpfung von 6-Oxo-Steroiden ist die *trans*-Verknüpfung. Die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen der 2 β -Hydroxy-

- [138] *A. Butenandt u. P. Karlson, Z. Naturforsch. 9b, 389 (1954).*
 - [139] *P. Karlson, H. Hoffmeister, W. Hoppe u. F. Huber, Liebig Ann. Chem. 662, 1 (1963).*
 - [140] *R. Huber u. W. Hoppe, Chem. Ber. 98, 2403 (1965).*
 - [141] *U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann u. G. Waldvogel, Tetrahedron Letters 1966, 1387.*
 - [142] *R. Wiechert, U. Kerb, P. Hocks, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann u. G. Waldvogel, Helv. chim. Acta 49, 1581 (1966).*
 - [143] *A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, U. Kerb, P. Hocks u. R. Wiechert, Helv. chim. Acta 49, 1591 (1966).*
 - [144] *U. Kerb, G. Schulz, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann u. G. Waldvogel, Helv. chim. Acta 49, 1601 (1966).*
 - [145] *J. B. Siddall, J. P. Marshall, A. Bowers, A. D. Cross, J. A. Edwards u. J. H. Fried, J. Amer. chem. Soc. 88, 379 (1966).*
 - [146] *J. B. Siddall, A. D. Cross u. J. H. Fried, J. Amer. chem. Soc. 88, 862 (1966).*

gruppe und der 19-Methylgruppe in (64) begünstigt die Gleichgewichtsverschiebung zur *cis*-Reihe (65).

Ein zweites Insektenhäutungshormon, das auch Häutungen bei Krebsen auslöst, ist das 20-Hydroxyecdysone (Crust-Ecdysone). Es ist aus Insekten^[147-150] und Seekrebsen^[151] isolierbar und inzwischen auch synthetisch zugänglich^[152, 153]. Aus dem Tabakhornwurm (*Protoparce sexta*) konnte schließlich noch ein 20,26-Dihydroxyecdysone isoliert werden^[154].

Eine noch anhaltende Welle von Publikationen brachte die überraschende erste Isolierung von ecdysone-ähnlichen Verbindungen, den Ponasteronen aus *Podocarpus nakii*, einer Coniferen-Art, durch Nakanishi et al.^[155] mit sich. Auch das Ecdysone^[156, 157] und das 20-Hydroxyecdysone^[156-161] hat man im Pflanzenreich gefunden. In Tabelle 3 sind zur Veranschaulichung der Vielfalt die Strukturen und Namen weiterer bis jetzt aus den Blättern, dem Holz oder den Wurzeln von Podocarpaceen, Taxaceen, Polypodaceen, Amarantaceen und Verbenaceen isolierter Steroide aufgeführt, die in Struktur und Wirkung den natürlichen Häutungshormonen gleich oder ähnlich sind.

Die Seitenkette an C-17 des Ecdysons kann in Grenzen variiert werden, ohne daß die Häutungshormon-Aktivität verloren geht.

In Tabelle 4 sind einige unter gleichen Bedingungen im Calliphora-Test^[147] erhaltene Ergebnisse zusammengestellt, aus denen man Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung entnehmen kann.

[147] P. Karlson, Vitamins and Hormones 14, 227 (1956).

[148] P. Hocks u. R. Wiechert, Tetrahedron Letters 1966, 2989.

[149] H. Hoffmeister u. H. F. Grützmacher, Tetrahedron Letters 1966, 4017.

[150] J. N. Kaplanis, M. J. Thompson, R. T. Yamamoto, W. E. Robbins u. S. J. Louloudes, Steroids 8, 605 (1966).

[151] F. Hampshire u. D. H. S. Horn, Chem. Commun. 1966, 37.

[152] G. Hüppi u. J. B. Siddall, J. Amer. chem. Soc. 89, 6790 (1967).

[153] U. Kerb, R. Wiechert, A. Furlenmeier u. A. Fürst, Tetrahedron Letters 1968, 4277.

[154] M. J. Thompson, J. N. Kaplanis, W. E. Robbins u. R. T. Yamamoto, Chem. Commun. 1967, 650.

[155] K. Nakanishi, M. Koreeda, S. Sasaki, M. L. Chang u. H. Y. Hsu, Chem. Commun. 1966, 915.

[156] J. N. Kaplanis, M. J. Thompson, W. E. Robbins u. B. M. Bryce, Science (Washington) 157, 1436 (1967).

[157] G. Heinrich u. H. Hoffmeister, Experientia 23, 995 (1967).

[158] M. N. Galbraith u. D. H. S. Horn, Chem. Commun. 1966, 904.

[159] H. Rimpler u. G. Schulz, Tetrahedron Letters 1967, 2033.

[160] H. Hoffmeister u. G. Heinrich, Naturwissenschaften 54, 471 (1967).

[161] J. Jizba, V. Herout u. F. Sorm, Tetrahedron Letters 1967, 1689.

[162] J. Jizba, V. Herout u. F. Sorm, Tetrahedron Letters 1967, 5139.

[163] G. Heinrich u. H. Hoffmeister, Tetrahedron Letters 1968, 6063.

[164] H. Moriyama u. K. Nakanishi, Tetrahedron Letters 1968, 1111.

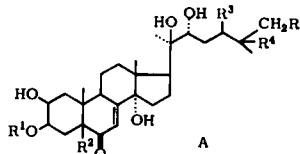
[165] G. Hüppi u. B. Siddall, Tetrahedron Letters 1968, 1113.

[166] T. Takemoto, S. Arihara u. H. Hikino, Tetrahedron Letters 1968, 4199.

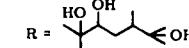
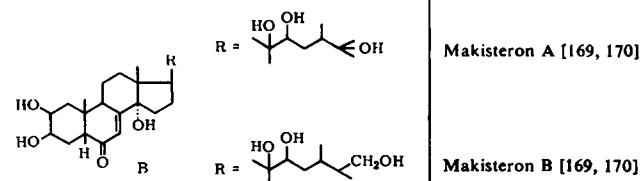
[167] T. Takemoto, Y. Hikino, S. Arihara u. H. Hikino, Tetrahedron Letters 1968, 2475.

[168] T. Takemoto, S. Arihara, Y. Hikino u. H. Hikino, Tetrahedron Letters 1968, 375.

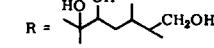
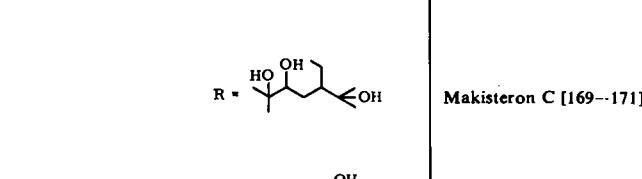
Tabelle 3. Pflanzliche Steroide mit ecdysone-ähnlicher Wirkung [a].



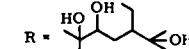
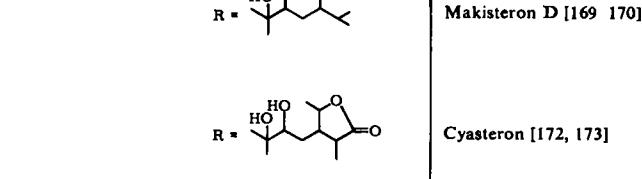
| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| H | | OH | H | H | Polypodin B [162, 163] |
| H | | H | H | H | Ponasteron A [155, 164-166] |
| H | | H | H | OH | Inokosteron [167] |
| H | | H | OH | H | Pterosteron [168] |
| C ₆ H ₁₀ O ₅ | | H | H | H | Ponasterosid A [166] |



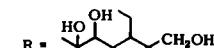
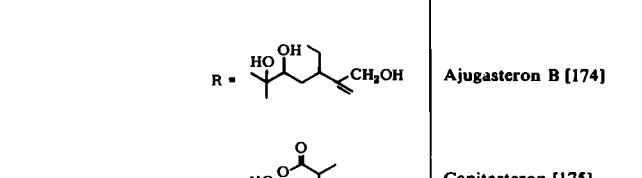
Makisteron A [169, 170]



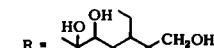
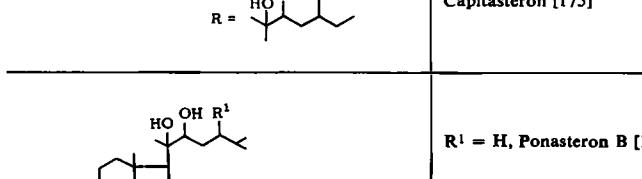
Makisteron B [169, 170]



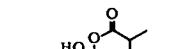
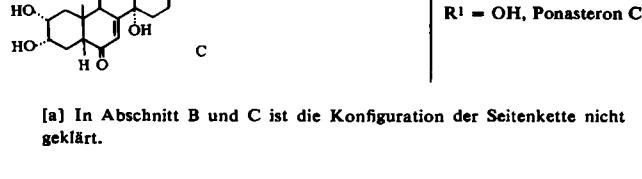
Makisteron C [169-171]



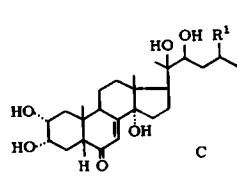
Cyasteron [172, 173]



Ajugasteron B [174]



Capitasteron [175]



R¹ = H, Ponasteron B [176]

R¹ = OH, Ponasteron C [176]

[a] In Abschnitt B und C ist die Konfiguration der Seitenkette nicht geklärt.

[169] S. Imai, M. Mori, S. Fujioka, E. Murata, M. Goto u. K. Nakanishi, Tetrahedron Letters 1968, 3883.

[170] S. Imai, S. Fujioka, E. Murata, Y. Sasakawa u. K. Nakanishi, Tetrahedron Letters 1968, 3887.

[171] T. Takemoto, Y. Hikino, T. Arai u. H. Hikino, Tetrahedron Letters 1968, 4061.

[172] T. Takemoto, Y. Hikino, K. Nomoto u. H. Hikino, Tetrahedron Letters 1967, 3191.

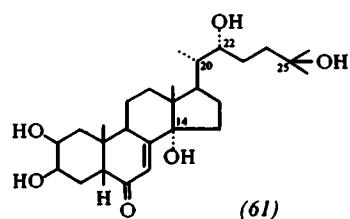
[173] H. Hikino, Y. Hikino, N. Nomoto u. T. Takemoto, Tetrahedron Letters 24, 4895 (1968).

[174] S. Imai, Chem. Commun. 1969, 82.

[175] T. Takemoto, K. Nomoto, Y. Hikino u. H. Hikino, Tetrahedron Letters 1968, 4929.

[176] K. Nakanishi u. M. Koreeda, Tetrahedron Letters 1968, 1105.

Tabelle 4. Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung bei Derivaten des Ecdysons (61). Im Calliphora-Test wurden 0.05 µg (61) zur Verpuppung einer Larve benötigt.



| Änderung gegenüber (61) | rel. Aktivität (%) | Änderung gegenüber (61) | rel. Aktivität (%) |
|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | 125-170 | | inaktiv |
| | 25 | | inaktiv |
| | 15 | | inaktiv |
| | 70 | | inaktiv |
| | 20 | | inaktiv |

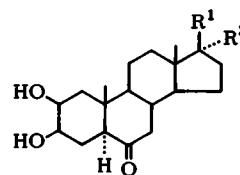
Beachtenswert ist die Bedeutung der 14α -Hydroxygruppe und die Hochwirksamkeit der Verbindung auch mit unsubstituierter Cholesterin-Seitenkette, während eine Änderung der Stereochemie in der Seitenkette oder deren Verkürzung oder Herausnahme praktisch zur Inaktivierung führt.

Eine totale Veränderung der Wirkungen dieser Stoffklasse tritt bei einer Umkehr der AB-Ringverknüpfung in die *trans*-Reihe ein. Gewisse ecdyson-antagonistische Wirkungen in Form einer Hemmung der postecdysalen Häutung und Sklerotisierung der Larven-Cuticula wurden u.a. an einigen 2,3-Dihydroxy-6-oxo- 5α -Steroiden der Pregnan- (66a), (66b) und Cholestan-Reihe [177, 178] (66c)-(66e) beobachtet.

[177] J. Hora, L. Läbler, A. Kasal, V. Černý, F. Šorm u. K. Slama, Steroids 8, 887 (1966).

[178] H. Velgova, L. Läbler u. V. Černý, Collect. czechoslov. chem. Commun. 33, 242 (1968).

Die analog substituierten Steroide der Androstan-Reihe (66f), (66g) [179] zeigten toxische Effekte auf das letzte Larven-Stadium von *Pyrrhocoris Cysterus* L. Von der Verbindung (66f) wird darüberhinaus über Sterilisations-Wirkungen an der Hausfliege berichtet.



(66a), $R^1 = COCH_3$, $R^2 = H$

(66b), $R^1 = CH(\beta-OH)-CH_3$, $R^2 = H$

(66c), $R^1 = CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$, $R^2 = H$

(66d), $R^1 = CH(CH_3)-trans-CH=CH-CH(\beta-F)-CH(CH_3)_2$, $R^2 = H$

(66e), $R^1 = C(CH_3)(\alpha-OH)-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$, $R^2 = H$

(66f), $R^1 + R^2 = O$

(66g), $R^1 = OH$, $R^2 = H$

Über die Entomologie hinausgehend und von genereller Bedeutung sind die Untersuchungen zur Rolle des Ecdysons in der Protein-Synthese. Experimentell bewiesen werden konnten steigernde und auslösende Einflüsse des Ecdysons auf DNA- und RNA-Synthesen [180-183]. Karlson [184] leitete aus der mit Clever [185] gefundenen direkten Aktivierung bestimmter Genorte durch Ecdyson eine allgemeine Hypothese über die Wirkungsweise der Hormone ab.

Durch das Häutungshormon konnte man weiterhin einen dosisabhängigen vermehrten Einbau von ^{14}C -Leucin in das Protein von Säugetier-Lebern beobachten [186]. An Mäusen zeigten einige ecdyson-ähnliche Steroide protein-anabole Effekte [187, 188].

Mit der Möglichkeit, Häutungshormone jetzt unbeschränkt über Synthesen oder aus Pflanzen zu erhalten, ist für diese interessante Stoffklasse eine breite Basis für biologische Untersuchungen gegeben, z.B. im Pflanzenschutz, in pharmakologischer Richtung oder für fundamentale Wachstumsprozesse an Warmblütern.

[179] L. Labler, K. Slama u. F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. 33, 2226 (1968).

[180] V. B. Wigglesworth, J. exp. Biology 40, 231 (1963).

[181] P. P. Dukes, G. E. Sekeris u. W. Schmidt, Biochim. biophysica Acta 123, 126 (1966).

[182] G. R. Wyatt u. B. Linzen, Biochim. biophysica Acta 103, 588 (1963).

[183] C. M. Williams, Science (Washington) 148, 670 (1965).

[184] P. Karlson, Dtsch. med. Wschr. 86, 668 (1961).

[185] U. Clever u. P. Karlson, Exp. Cell Res. 20, 625 (1960).

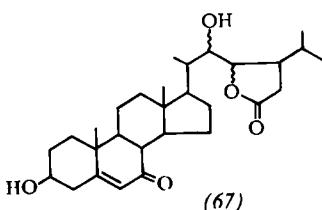
[186] W. J. Burdette u. R. L. Coda, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 112, 216 (1963).

[187] S. Okui, T. Okata, M. Uchiyama, T. Takemoto, H. Hikino, S. Ogawa u. N. Nishimoto, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 16, 384 (1968).

[188] T. Takemoto, S. Arihara, Y. Hikino u. H. Hikino, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 16, 762 (1968).

7. Neuartige Steroide

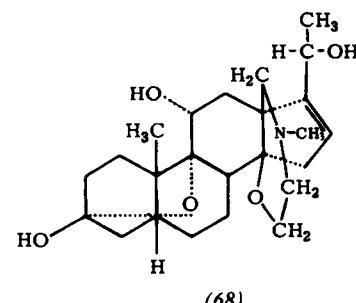
Aus Kulturen des Wasserpilzes *Achlya bisexualis* isolierten *McMorris* und *Barksdale* 1967 [189] eine kristalline Substanz, die in der männlichen Pflanze das Wachstum von Zellfäden oder haarähnlichen Auswachsen an Stellen hervorruft, an denen sich die Fortpflanzungszellen entwickeln. Sie leitet also in dieser Spezies die sexuelle Reproduktion ein. Dieses pflanzliche Sexualhormon, das die Autoren *Antheridiol* nannten, hat die Struktur des Steroidlactons (67) [190].



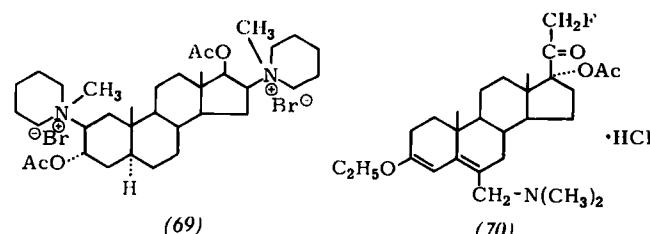
Inzwischen ist die Synthese des Antheridiols aus dem Stigmasterin gelungen^[191]. Damit sind die Möglichkeiten für eine breite Untersuchung dieses interessanten Steroids gegeben.

Die im Westen Columbiens lebenden Choló-Indianer benutzen zur Jagd das Gift des Kokoá-Frosches (*Phyllobates aurotaenia*). Aus dem Sekret, das die Tiere beim Erhitzen abgeben, konnten Witkop et al. mehrere Gifte, die Batrachotoxine, isolieren^[192]. Diese Verbindungen sind die stärksten bekannten Cardiotoxine. Sie wirken nach Lähmungen und Krämpfen innerhalb von Minuten tödlich.

Ein Artefakt der Batrachotoxine ist das Batrachotoxin A (68), das in der Toxicität immerhin noch dem Strychnin gleichkommt. Die Röntgenstrukturanalyse [193] zeigte für (68) die angegebene ungewöhnliche



Konstitution eines Steroid-Alkaloids. Interessante synthetische Neuentwicklungen auf dem Steroid-Gebiet sind die bisquaternäre Piperidinium-Verbindung (69) und das 21-Fluor-6-dimethylaminomethyl-17 α -acetoxy-progesteron-Derivat (70).



Die Verbindung (69) verursacht am Menschen in geringen Dosen eine neuromuskuläre Blockade, die sich mit Neostigmin wieder aufheben lässt [194]. Die Autoren ordnen die Wirkung dem curareartigen Typ zu.

Eine bemerkenswerte, dem Codein überlegene und nicht durch Morphin-Antagonisten aufhebbare analgetische Wirkung zeigte das Steroid (70) bei Tierversuchen [195].

Für die Überlassung der biologischen Ergebnisse in den Tabellen 1, 2 und 4 gilt mein Dank den Herren Dr. H. Steinbeck und Dr. A. Jäger (Schering AG).

eingegangen am 14. Juli 1969 [A 7461]

[194] *W. L. M. Baird* u. *A. M. Raid*, Brit. J. Anaesthesia 39, 775 (1967).

[189] T. C. McMorris u. A. W. Barksdale, *Nature (London)* 215, 320 (1967).

[190] *G. P. Arsenault, K. Biemann, A. W. Barksdale u. T. C. McMorris*, J. Amer. chem. Soc. 90, 5635 (1968).

[191] J. A. Edwards, J. S. Mills, J. Sundeen u. J. H. Fried, J. Amer. chem. Soc. 91, 1248 (1969).

[192] *J. W. Daly, B. Witkop, P. Bommer u. K. Biemann, J. Amer. chem. Soc.* **87**, 124 (1965).

[193] *T. Tokuyama, J. Dayly, B. Witkop, J. L. Karte u. J. Karte, J. Amer. chem. Soc. 90, 1917 (1968)*