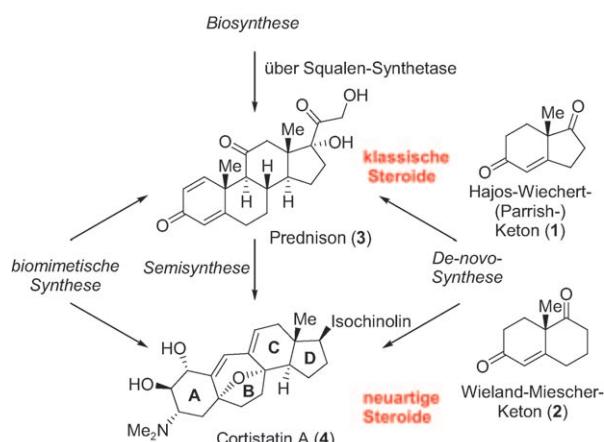


Highlights der Steroidchemie: chemische Totalsynthese versus Semisynthese**

Carl F. Nising* und Stefan Bräse*

Cortistatin A · Naturstoffe · Semisynthesen ·
Steroide · Totalsynthesen

Naturstoffe mit Steroidgerüst spielen wegen ihrer einzigartigen Struktur- und Wirkungsvielfalt traditionell eine wichtige Rolle in der medizinischen Chemie.^[1] Im Zusammenhang mit der Entdeckung der Steroide als hormonelle Wirkstoffe in der Mitte des letzten Jahrhunderts erlebte auch die Steroidchemie eine Blütezeit. Auch heute noch werden die meisten pharmazeutisch verwendeten Steroide durch Modifizierung von Naturstoffen hergestellt (Semisynthese);^[2] einige der wichtigsten Strategien zur Totalsynthese von Steroiden werden in Schema 1 kurz zusammengefasst.



Schema 1. Wichtige Strategien zur Steroidsynthese.

Die zunächst entwickelten, auf Ringanellierungsstrategien basierenden De-novo-Synthesen ausgehend von universellen Bausteinen wie dem gezeigten Hajos-Wiechert-(Parish-)Keton (1) und dem Wieland-Miescher-Keton (2) erwiesen sich als sehr erfolgreich und eröffneten den (auch in-

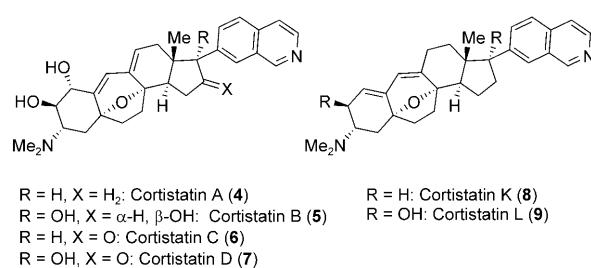
dustriell anwendbaren!) Zugang zu wichtigen klassischen Steroidhormonen wie Cortison, Cholesterin oder Prednison (3).^[3] Noch beeindruckender waren jedoch die in der Folge entwickelten biomimetischen Steroidsynthesen, die wesentlich durch die Arbeiten zum stereochemischen Verlauf von Polyolefin-Ringschlusskaskaden (Stork, Eschenmoser et al.) vorangetrieben wurden.^[4] Basierend auf diesen Voraarbeiten gelang schließlich Johnson et al. die wegweisende biomimetische Totalsynthese von Progesteron.^[5] Während die Bedeutung der Steroide in der Medizin ungebrochen ist, verringerte sich die Zahl der Totalsynthesearbeiten über Steroide in den letzten Jahren deutlich.^[6a] Abgesehen von einigen wichtigen Ausnahmen,^[6b,c] diente das Steroidgerüst vor allem zur Entwicklung neuer Synthesestrategien, z. B. Dominoreaktionen,^[6d] wobei hier jedoch zumeist die üblichen Gonan-Strukturen präparativ erschlossen wurden. Vor diesem Hintergrund umso bemerkenswerter sind nun mehrere aktuelle Total- und Semisynthesen des Steroids Cortistatin A (4).^[7]

Bei der Gruppe der Cortistatine handelt es sich um Steroide marinen Ursprungs vom 9-(10,19)-abeo-Androstan-Typ, wobei Cortistatin A die stärkste biologische Aktivität aller Vertreter aufweist (Schema 2).^[7] Grundlage der biologischen Aktivität ist die starke antiangiogenetische Wirkung, d. h. die Hemmung der Entstehung kapillarer Blutgefäße und somit der Versorgung des umliegenden Gewebes. Da dieser Prozess in engem Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern, besonders der Tumorgenese, steht, kommt den Cortistatinen eine besondere Bedeutung als potenzielle Wirkstoffe zu. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die starke antiproliferative und hochselektive Wirkung ($IC_{50} = 1.8 \text{ nm}$) gegen humane Endothelzellen (HUVEC-Zellen), ein Modellsystem für antiangiogenetische Wirkung.

[*] Dr. C. F. Nising
Bayer CropScience AG
Alfred-Nobel-Straße 50, 40789 Monheim am Rhein (Deutschland)
Fax: (+49) 2173-38-3926
E-Mail: carlfriedrich.nising@bayercropscience.com

Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie, Universität Karlsruhe (TH)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49) 721-608-8581
E-Mail: braese@ioc.uka.de

[**] Wir danken Dr. Moritz Biskup für wertvolle Kommentare.



Schema 2. Cortistatine A–D, K, L (4–9).

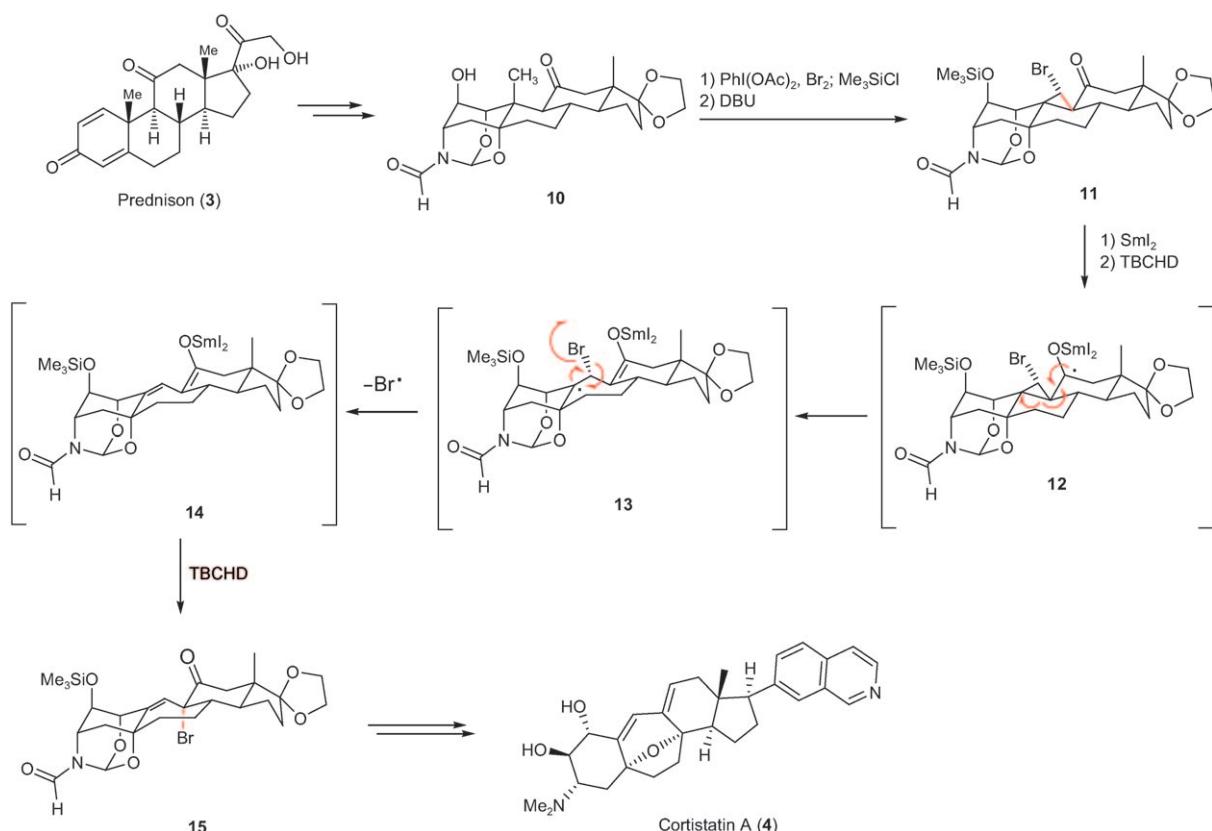
Aus präparativer Sicht liegt die Herausforderung vor allem im überbrückten siebgliedrigen B-Ring, der vom gebräuchten Gonan-System abweicht. Bei ihrer Retrosynthese entschied sich die Gruppe um Baran für einen semisynthetischen Ansatz: Die Synthese von Cortistatin A beginnt mit einer mehrstufigen Modifizierung des Prednisons, die zum Intermediat **10** führt (Schema 3).^[8a] Der Vorteil dieser Strategie liegt zum einen am wohlfeil zugänglichen Startmaterial **3**, zum anderen am bereits vorhandenen Grundgerüst mit korrekter Konfiguration der C- und D-Ring-Verknüpfung. Die nun folgende entscheidende Ringerweiterung nutzt die schon von Barton in seinen klassischen Arbeiten (Barton-Reaktion) verwendete regiospezifische Funktionalisierung der angulären Methylgruppe.^[8b] Interessanterweise konnte hierbei unter Verwendung von *in situ* generiertem Acetoxyhypobromid als Oxidationsmittel eine erstaunlich selektive Bisbromierung der Methylgruppe erreicht werden, die vermutlich durch die benachbarte freie Alkoholfunktion gesteuert wird. Eine Dehydrobromierung unter α -Alkylierung der nahe stehenden Carbonylgruppe^[8c] ergab einen zusätzlichen dreigliedrigen Ring, der radikalisch mit dem Kagan-Reagens Samariumdiiodid unter Ringerweiterung des B-Ringes über die Radikale **12** und **13** zum Siebenring geöffnet wird. Abgeschlossen werden konnte diese Reaktionssequenz durch Auffangen des resultierenden Enolats **14** mithilfe von 2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexadienon (TBCHD) als Bromquelle. Dieser Schlüsselreaktion folgten nun weitere Schritte zur Fertigstellung von Cortistatin A. Die Baran-Gruppe konnte somit die Totalsynthese von Cortistatin A in nur 21 Stufen ausgehend von Prednison abschließen, was die Effi-

zienz von Semisynthesen unter Nutzung verfügbarer Gerüste eindrucksvoll demonstriert.

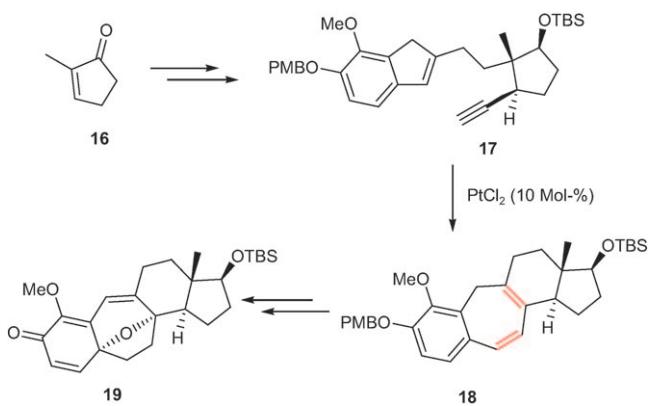
Kürzlich gelang einer weiteren kalifornischen Gruppe, Sarpong und Mitarbeitern, ein direkter De-novo-Zugang zum pentacyclischen Ringsystem des Cortistatin-Gerüsts (Schema 4).^[9a] Die Schlüsselreaktion ist eine Platin-katalysierte^[9b] intramolekulare Cycloisomerisierung eines Indens **17** mit einer Ethinylgruppe unter Ringerweiterung und Aufbau des C-Ringes (**17** \rightarrow **18**, Schema 4). Die Gruppe konnte auch in vier weiteren Stufen die überbrückende Oxa-Funktion der Cortistatine aufbauen, und es bleibt abzuwarten, ob in Kürze auch die Totalsynthese basierend auf dieser Strategie fertig gestellt wird. Der Baustein **17** wurde übrigens durch eine Sequenz aus dem Keton **16** hergestellt und nicht wie häufig aus dem Keton **1**.

Einer dritten Gruppe, namentlich um Nicolaou und Chen, gelang ebenfalls eine Totalsynthese von Cortistatin A, und zwar über eine gänzlich andere Route (17 Stufen von **1** bis **21**, Schema 5).^[10] Anders als bei den anderen Arbeiten wird hier der erweiterte B-Ring durch eine Domino-Oxa-Michael-Addol-Reaktion^[11] aufgebaut (**20** \rightarrow **21**, Schema 5). Durch Einführen der Isochinolin-Seitenkette (Suzuki-Kupplung) sowie Funktionalisierung des A-Rings konnte das Intermediat **21** schließlich in 12 weiteren Stufen in Cortistatin A (**4**) überführt werden.

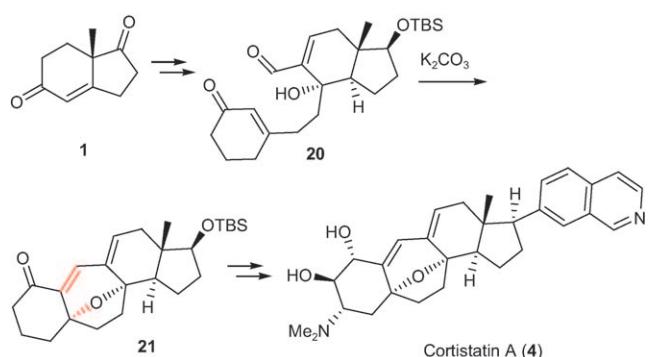
Die vierte Synthese, von Yamashita et al., beruht auf einem völlig anderen Zugang, nämlich der Überbrückung eines Cyclopenta[c]xanthens **23** (Schema 6).^[12a] Auch hier wird der C/D-Ring aus dem Keton **1** aufgebaut (10 Stufen von **1** bis **22**). Durch Knoevenagel-Kondensation von **22** mit Cyclo-



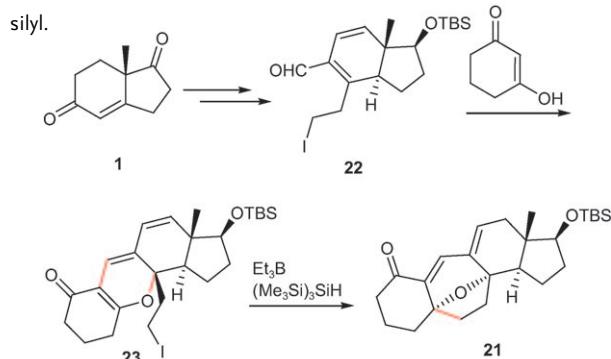
Schema 3. Semisynthese von Cortistatin A (**4**) nach Baran und Mitarbeitern. DBU = Diazabicycloundecen.^[8a]



Schema 4. Synthese des Cortistatin-Grundgerüsts **19** nach Sarpong und Mitarbeitern.^[9a] PMB = *p*-Methoxybenzyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



Schema 5. Synthese von Cortistatin A nach Nicolaou, Chen und Mitarbeitern.^[10]



Schema 6. Synthese des Cortistatin-Grundgerüsts nach Yamashita et al.^[12a]

hexan-1,3-dion wird die Vorstufe einer Elektrocyclisierung generiert, die direkt das Pyran **23** liefert. Im Unterschied zu den anderen Synthesen wird nun der zentrale siebgengliedrige B-Ring durch Cyclisierung der Ethyliodidgruppe in **23** nachträglich installiert. Da **21** dem von Nicolaou, Chen et al. genutzten Intermediat **21** entspricht (Schema 5),^[12b] liegt hier eine Formalsynthese von Cortistatin A vor.

Die hier vorgestellten Arbeiten eröffnen effiziente Zugänge zu den Cortistatinen, auf deren Grundlage nun die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen möglich sein sollte. Erste Studien hierzu sind bereits im Gange.^[13] „Steroidchemie – Quo vadis?“ möchte man sich nach den

letzten Dekaden fragen; die neuen Ergebnisse lassen nun den Schluss zu, dass auch auf diesem scheinbar etablierten Gebiet noch einige Nuggets vergraben sind.

Online veröffentlicht am 9. Oktober 2008

- [1] a) J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1342–1349; b) C. Djerassi, *Steroids* **1984**, *43*, 351–361, zit. Lit.
- [2] Ein aktuelles Beispiel: J. E. Cabaj, D. Kairys, T. R. Benson, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 378–388.
- [3] a) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4057; b) R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223–4251; c) R. A. Michel, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675–681; d) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497. e) Die asymmetrischen Synthesen der Ketone **1** und **2** waren die ersten praktikablen Prolin-Katalysen und sind Vorbild einer sehr aktuellen Forschungsrichtung geworden.
- [4] a) G. Stork, A. W. J. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068–5077; b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890–1904.
- [5] a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332–4334; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorenson, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, 83–94.
- [6] a) Analyse der Ergebnisse einer SciFinder-Recherche nach den Suchbegriffen „steroid“ und „total synthesis“; b) K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8865–8869; c) L. Kürti, R.-J. Chein, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9031–9038; d) L. F. Tietze, S. Petersen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1827–1830.
- [7] a) S. Aoki, Y. Watanabe, M. Sanagawa, A. Setiawan, N. Kotoku, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3148–3149; b) Y. Watanabe, S. Aoki, D. Tanabe, A. Setiawan, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4074–4079; c) S. Aoki, Y. Watanabe, D. Tanabe, A. Setiawan, M. Arai, M. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4485–4488; d) Synthese und Nomenklatur von *abeo*-Steroiden: G. Snatzke, W. Nising, *Justus Liebig Ann. Chem.* **1968**, *715*, 187–195; e) G. Snatzke, A. Nisar, *Justus Liebig Ann. Chem.* **1965**, *683*, 159–174. f) Bei den Cortistatinen handelt es sich auch um B(9a)-Homo-19-norpregnane oder *abeo*-Pregnane: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/steroid/3S07.html>.
- [8] a) R. A. Shenvi, C. A. Guerrero, J. Shi, C. C. Li, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7241–7243; b) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2640–2641; c) H. Wehrli, M. S. Heller, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 2162–2173.
- [9] a) E. M. Simmons, A. R. Hardin, X. Guo, R. Sarpong, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6752–6755; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6650–6653; b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.
- [10] K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, X.-S. Peng, D. Polet, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7420–7423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7310–7313.
- [11] C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218–1228.
- [12] a) S. Yamashita, K. Iso, M. Hirama, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3413–3415. b) Die Drehwerte sind zwar sehr unterschiedlich, wurden aber auch in unterschiedlichen Lösungsmitteln gemessen. Die sonstigen spektroskopischen Daten stimmen im Rahmen der Messgenauigkeit überein.
- [13] S. Aoki, Y. Watanabe, D. Tanabe, M. Arai, H. Suna, K. Miyamoto, H. Tsujibo, K. Tsujikawa, H. Yamamoto, M. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6758–6762.