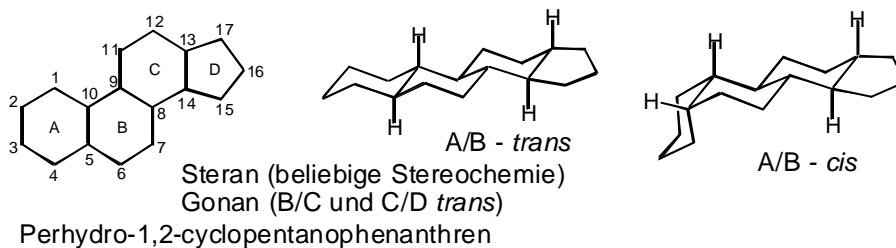


6. Steroide

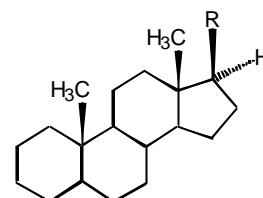
6.1 Struktur, Vorkommen und Nomenklatur

Steroide sind Verbindungen, die das Ringsystem des Cholesterins [= Cholesterol] besitzen und sich nach Zahl der Doppelbindungen, Art, Zahl und Position funktioneller Gruppen, Anzahl der Methylgruppen, der Alkylseitenkette und der Konfiguration von Bindungen unterscheiden. Sie sind üblicherweise fest [griech. *steros* = fest], aufgrund ihrer starren Molekülgestalt besitzen sie gute Kristallisierbarkeit und führen zur Bildung definierter Aggregate mit anderen Molekülen oder zu oligomeren Einschlußverbindungen (6.6 *Gallensäuren*) in Lösung. Spezifische Komplexbildung von Steroiden mit Proteinen ist vor allem für die Hormonwirkung mancher Steroide verantwortlich. Zahlreiche biologisch wichtige Steroidverbindungen kommen im tierischen Organismus, in Pflanzen und Pilzen, in Membranen, als Vitamine, als Gallensäuren (6.6), als Steroidsapogenine (6.7), als herzaktive Substanzen (6.8) und Krötengifte (6.9), als männliche und weibliche Sexualhormone (6.12), als Hormone der Nebennieren (6.13) und als Steroidalkaloide.

Die Struktur aller Steroide leitet sich vom Gonan bzw. Steran ab, einem perhydrierten 1,2-Cyclopentanophenanthren, in der Regel sitzen noch zwei *anguläre Methylgruppen* (C-18, C-19) an C-10 und C-13 und eine Seitenkette an C-17. Die Ringe werden mit A, B, C und D bezeichnet, im tetracyclischen Kohlenwasserstoff *Gonan*, das in der Natur nicht vorkommt, sind die Ringe B und C und die Ringe C und D jeweils *trans*-verknüpft, der entsprechende Kohlenwasserstoff mit beliebiger Stereochemie wird als *Steran* bezeichnet. Die Grundgerüste einiger Steroide sind in Formel 6.1 wiedergegeben.



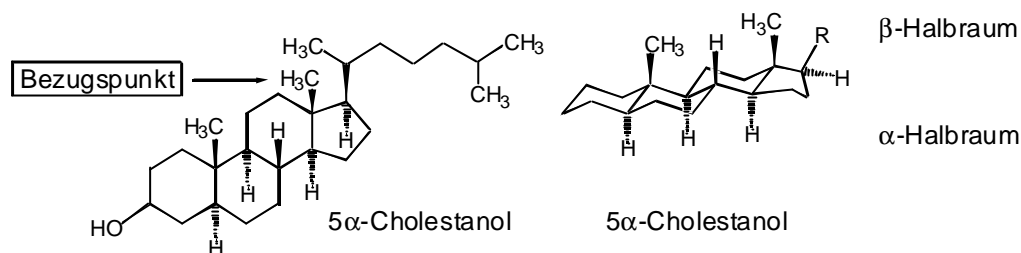
Androstan (Androgene): R = H
 Pregnan (Gestagene, NNR-Hormone): R = C₂H₅
 Cholan (Gallensäuren): R = CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃
 Cholestan (Zoosterine): R = CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂
 Ergostan (Mycosterine): R = CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)₂
 Stigmastan (Phytosterine): R = CH(CH₃)CH₂CH₂CH(C₂H₅)CH(CH₃)₂



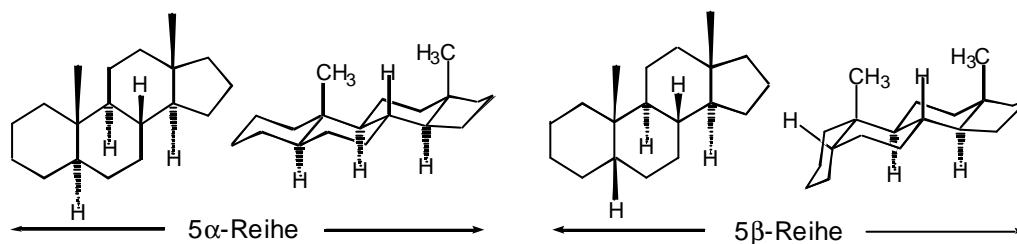
Formel 6-1. Steroidgrundgerüste.

Natürlich vorkommende Steroide weisen entweder *cis*- oder *trans*-Verknüpfungen für die Ringe A und B auf, B und C sind stets *trans*-verknüpft, C und D zeigen meist *trans*-Verknüpfung. Als Bezugspunkt für die

Bezeichnung von *cis,trans*-Isomeren wird die anguläre Methylgruppe an C-13 gewählt, die ebenso wie die C-17-Seitenkette in den natürlichen Steroiden grundsätzlich im Halbraum oberhalb der Ringebene stehen; Substituenten, die sich auf derselben Seite des Ringsystems befinden wie die C-13-Methylgruppe, also oberhalb der Ringebene, nennt man nach L.L. Fieser β -ständig, diejenigen auf der anderen Seite α -ständig. Im Beispiel 5α -Cholestan (der C-5-Wasserstoff ist unterhalb der Papierebene angeordnet) sind alle Ringe *trans*-verknüpft, die Alkylsubstituenten nehmen die β -Position ein.



Je nach Verknüpfung der Ringe unterscheidet man zwischen der *5a-Reihe* (A/B, B/C und C/D *trans*-verknüpft) und *5b-Reihe* (A/B *cis*-, B/C und C/D *trans*-verknüpft) (Tab. 4.1). Viele natürliche Steroide besitzen jedoch in Ring A oder B Doppelbindungen und sind daher mehr oder weniger stark eingeebnet. Die 3-Hydroxygruppe ist meist β -ständig, Verbindungen mit einer 3α -OH-Gruppe (z.B. Gallensäuren) werden als *Epi-Steroide* bezeichnet.



Da ein System anellierter Cyclohexanringe wie das der Steroide bei größtmöglicher Zahl von Sessel-Konformationen thermodynamisch stabil ist, gibt es für jede Position des Steroidgerüsts eine eindeutige Beziehung zwischen konfigurationeller (α oder β) und konformationeller (*a* oder *e*) Orientierung eines Liganden (Tab. 4-2).

Tabelle 6-1. Stellung der Substituenten an den Verknüpfungsstellen der Ringe bei Steroiden und verschiedenen Triterpenen (= Doppelbindung)

Verbindung	5/10 (A/B)	8/9 (B/C)	13/14 (C/D)
Protosterol, Fusidinsäure u.a. Steroidantibiotika	α/β	α/β	α/β
Lanosterin	α/β	=	α/β
pentacyclische Triterpene	α/β	β/α	=
Sterole	=	β/α	β/α
Cholstanol	α/β	β/α	β/α
Koprostanol	β/β	β/α	β/α
Gallensäuren	β/β	β/α	β/α
Steroidhormone	=	β/α	β/α
Steroidsapogenine	β/α , α/β oder	β/α	β/α

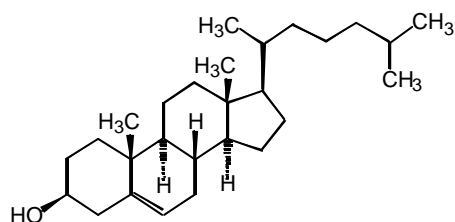
Steroidalkaloide	=		
Cardenolide, Bufadienolide	β/α , α/β oder =	β/α	β/α
Usarigenin	β/β	β/α	β/β
Digitanole	β/α	β/α	β/β
Batrachotoxin	=	β/α	β/β
Ecdysone	β/β	β/α	β/β
	β/β	=	β/α

Fehlende C-Atome werden durch das Präfix *Nor-* angegeben, z.B. *19-Nor-Steroide* für die fehlende Methylgruppe in 10-Stellung, oder *A-Nor-Steroide* für Steroide mit einem fünfgliedrigen Ring A. Das Präfix *Homo-* wie z.B. *D-Homo-* bezeichnet Ringerweiterungen im Ring D, *Seco-* entsprechend Ringspaltungen wie in Vitamin D als *B-Seco-Steroid*.

6.2 Cholesterin

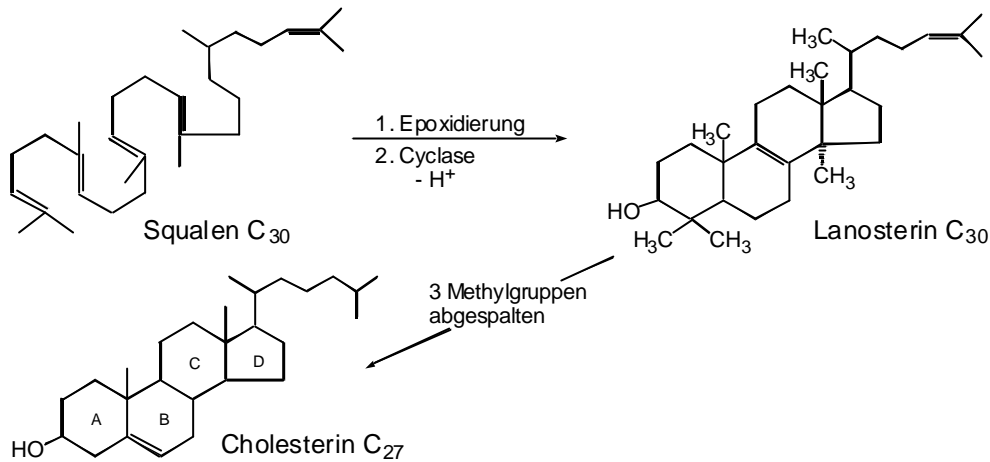
(-)-*Cholesterin* [*Cholesterol*, griech. *chole* = Galle, 5-Cholesten-3 β -ol] ist das wichtigste Steroid der Wirbeltiere, kommt in allen Teilen des tierischen Körpers vor, konzentriert vor allem im Gehirn und Rückenmark. Der menschliche Körper enthält etwa 300 g Cholesterin in freier Form oder als Fettsäureester, 1,4 - 3,3 g werden im menschlichen Blut gefunden. Obwohl es selbst keine nennenswerten physiologischen Aktivitäten besitzt, nimmt es als das Ausgangsmaterial für alle übrigen Steroide im tierischen Organismus eine zentrale Stellung im Steroidstoffwechsel ein.

Cholesterin wird hauptsächlich in Form tierischer Nahrungsmittel aufgenommen, aber auch im Körper synthetisiert. Mit zunehmendem Alter tritt Störung des Cholesterinhaushalts ein, Ablagerung an Arterienwänden führen zur Arterienverkalkung [*Arteriosklerose*]. Es ist Hauptbestandteil der menschlichen Galle, woraus es bereits 1775 von CONRADI isoliert wurde, und wird auch in Ausscheidungen der Haut gefunden. Die meisten Gallensteine bestehen aus Cholesterin und werden auf mangelnden Cholesterinabbau in der Leber zurückgeführt. Cholesterin enthält eine 3- β -OH-Gruppe und eine 5,6-Doppelbindung im B-Ring, wodurch die Möglichkeit der *cis/trans*-Isomerie (A/B) verloren geht und der Cyclohexenring B in einer Halbsesselform vorliegt.



Die Biosynthese des Cholesterins ist mit den Namen K. BLOCH, F. LYNEN, A. ESCHENMOSER, G. POPJAK und J.W. CORNFORTH verbunden; es konnte gezeigt werden, daß alle C-Atome aus Acetat stammen. Durch Kopf-

Kopf-Dimerisierung von Farnesylpyrophosphat entsteht der all-*trans*-Triterpenkohlenwasserstoff *Squalen* und durch Epoxidierung *Squalenoxid*. Cyclisierung führt zu tetracyclischen Methylsterolen, die noch drei Methylgruppen mehr besitzen als die Steroide (vgl. 6.6). Bei den Tieren und Pilzen tritt das *Lanosterin* (Steroid des Wollfetts) als Zwischenprodukt auf. Durch Abspaltung von Methylgruppen und eine Reihe von Hydrierungs-Dehydrierungsschritten entsteht daraus das Cholesterin.



Erst die biogenetische Isoprenregel [L. RUZICKA, 3.1] führte zum Verständnis der Steroid-Biosynthese und der Verwandtschaft von Terpenen und Steroiden. Nimmt man an, daß sich Squalen mit lauter (*E*)-konfigurierten C=C-Bindungen zu einer Konformation wie in Abb. 6-1 faltet, dann führt eine kationisch initiierte, antiperiplanar verlaufende Cyclisierung zu einer Sessel-Boot-Sessel-Boot-Konformation des resultierenden tetracyclischen Kations. Eine Reihe von WAGNER-MEERWEIN-Umlagerungen, die zur Ausbildung des D-Ringes, zu einer 1,2-Hydridverschiebung, zu zwei 1,2-Methylwanderungen sowie zur Eliminierung eines Protons führen, geben das C-Skelett des Lanosterins.

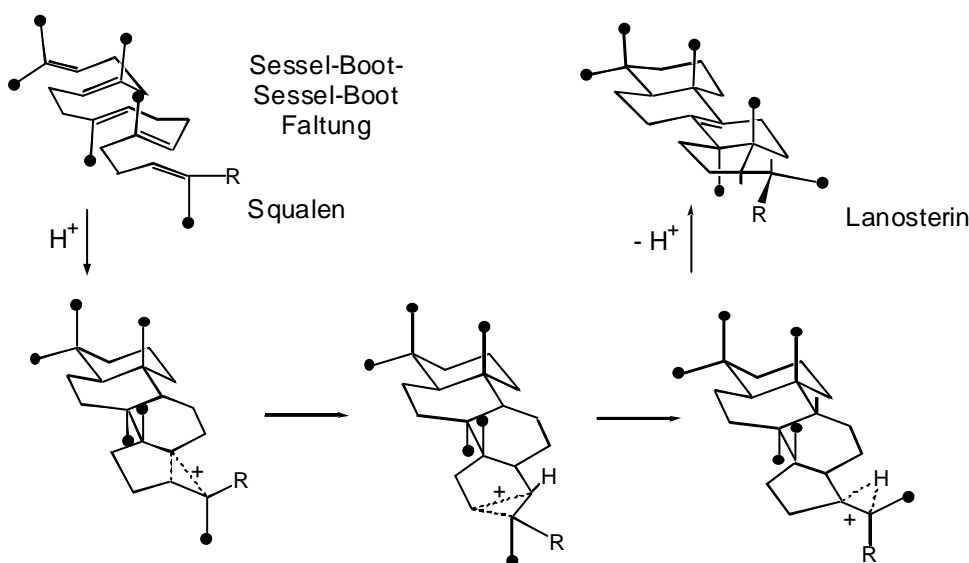
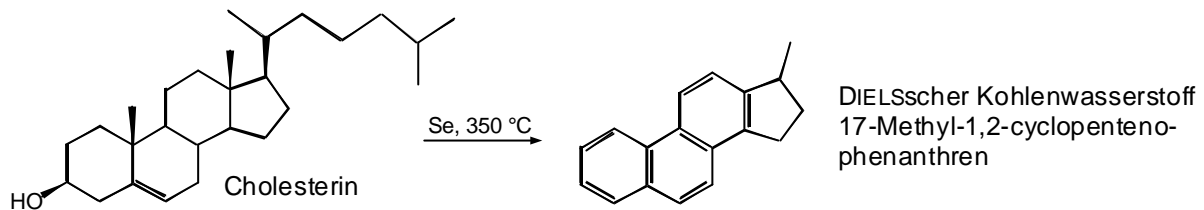


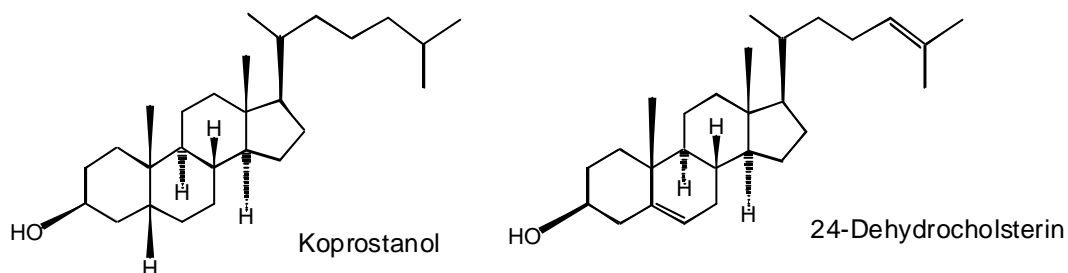
Abbildung 6-1. Reaktionsmechanistische Betrachtung der Squalencyclisierung zu Lanosterin.

Erst nach 80 Jahren Forschung [1932] stand die Strukturformel von Cholesterin fest [ROSENHEIM und H. WIELAND]. Die Klärung der Stereochemie gelang durch Röntgenstrukturanalyse [D. CROWFOOT-HODGKIN, Nobelpreis 1964], NMR-Spektroskopie und chiroptische Methoden (u.a. die Anwendung der Oktantenregel). 1951 gelang die Totalsynthese [ROBINSON und R.B. WOODWARD] von Cholesterin. Vor allem durch Untersuchungen am Cholesterin [DIELS, A. WINDAUS] sowie an den Gallensäuren [H. WIELAND] gelang die Aufklärung des Kohlenstoffgerüsts der Steroide. Die Dehydrierung von Cholesterin mit Selen bei 350 °C gibt unter Abspaltung der Methylgruppen und der Seitenkette den DIELS-Kohlenwasserstoff [früher 17-Methylcyclopenta[a]phenanthren].

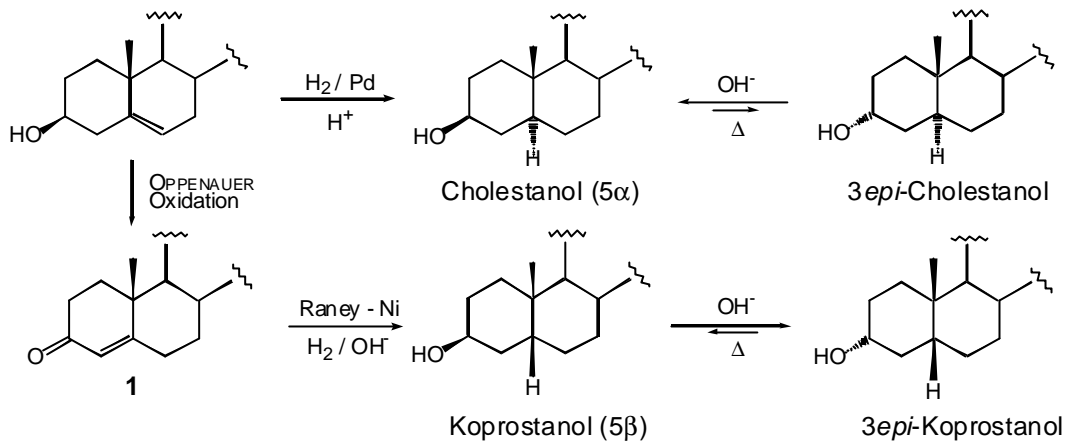


6.3 Zoosterine - Reaktionen der Sterine

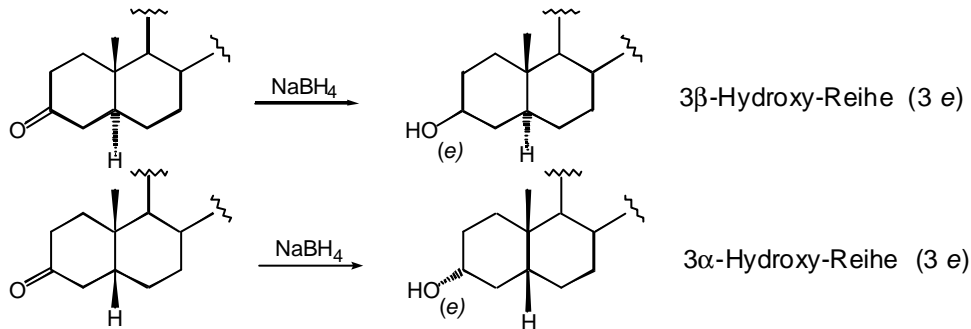
Von den im tierischen Organismus vorkommenden *Zoosterinen* [*Zoosterole*] ist bei den Wirbeltieren [Vertebratae] sicher Cholesterin der wichtigste Vertreter. In den Faeces findet man das 5- β -Stereoisomere des Cholestanols, das von Darmbakterien gebildete *Koprostanol*. Zoosterine werden vor allem aus Wollfett und Fischöl, außerdem aus dem Rückenmark von Rindern und Schweinen gewonnen. Wirbellose [Invertebratae] enthalten noch weitere Sterine wie z.B. das 24-*Dehydrocholesterin* in beträchtlicher Menge.



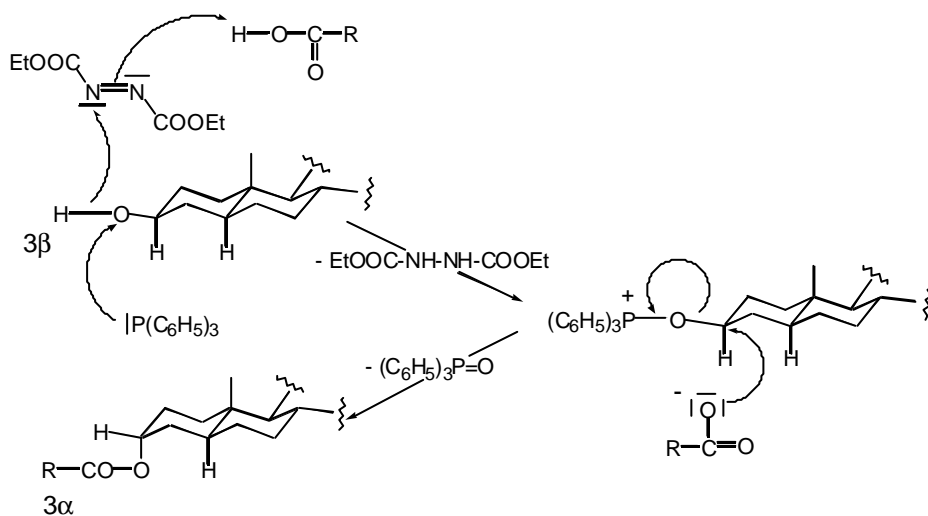
Die Doppelbindung in 5-Stellung im Cholesterin lässt sich katalytisch je nach Bedingungen zu Isomerengemischen hydrieren. Die Reduktion in saurem Medium führt in die 5 α -Reihe, 5 β -Verbindungen dagegen erhält man bei der Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons **1**, das durch OPPENAUER-Oxidation von Cholesterin entsteht. Die epimeren Alkohole Cholestanol und Koprostanol lassen sich durch Erhitzen mit Basen isomerisieren.



In der A/B-*trans*-Reihe ist die 3 β -OH-Verbindung, in der A/B-*cis*-Reihe die 3 α -OH-Verbindung die stabilere. Grund dafür ist die höhere Stabilität der Verbindungen mit äquatorialen Substituenten. Aus den gleichen Gründen entstehen bei der NaBH_4 -Reduktion von 3-Ketosteroiden jeweils die 3-Hydroxyverbindungen mit äquatorialer Stellung der OH-Gruppe.

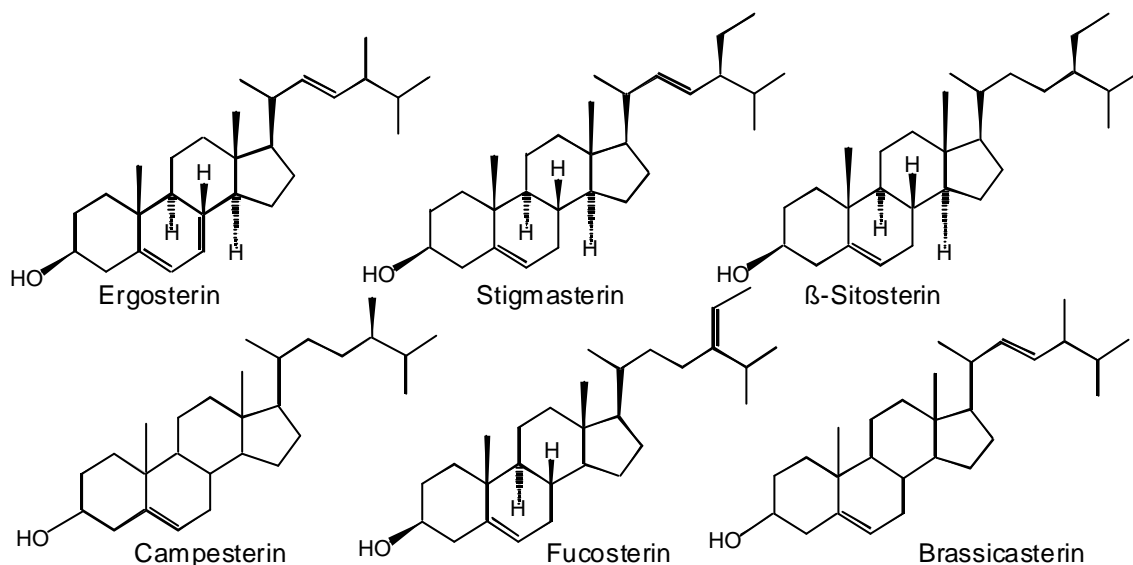


Die thermodynamisch weniger stabilen axialen 3 α -Alkohole bzw. deren Ester (2) in der A/B-*trans*-Serie können durch Inversion der 3 β -Hydroxygruppe mit Diazodicarbonsäureester/Triphenylphosphan und einer Carbonsäure nach MITSUNOBU dargestellt werden.



6.4 Phytosterine

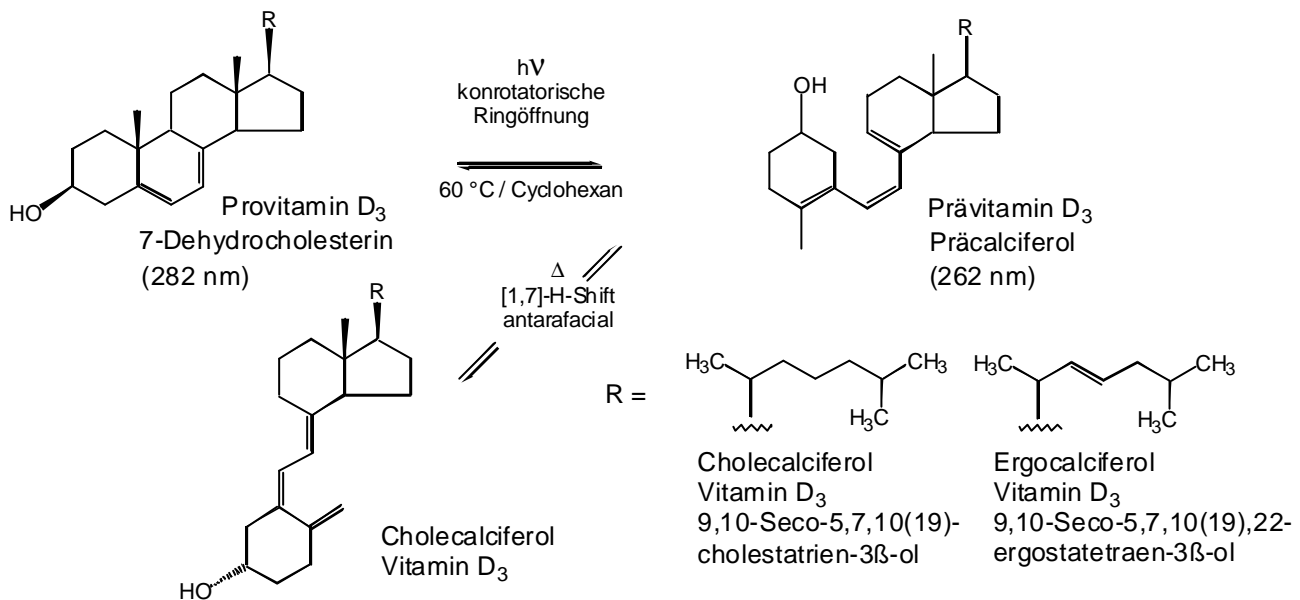
Phytosterine [*Phytosterole*] sind Sterole aus Pflanzen und Mikroorganismen, wobei solche aus niederen Pflanzen wie Algen und Pilzen oft noch als *Mycosterine* bezeichnet werden. Sie besitzen die gegenüber den C₂₇-Zoosterinen eine (Ergostan-Reihe, C₂₈) oder zwei weitere Methylgruppen (Stigmasteran-Reihe, C₂₉) in der C-17-Seitenkette und meist noch weitere Doppelbindungen. (-)-*Ergosterin* [*Ergosterol*, 5,7,22-Ergosta trien-3 β -ol, Provitamin D₂] wurde erstmals aus Mutterkorn isoliert [TANRET, 1989], ist als wichtigstes Mycosterin in vielen Algen, Pilzen, Flechten und fetten Ölen zu finden und ist das Hauptsterin der Hefe, aus der es leicht zu gewinnen ist. *Stigmasterin* [*Stigmasterol*, 5,22-Stigmastadien-3 β -ol] wurde ursprünglich aus der Calabar-Bohne isoliert, wird aber heute aus dem unverseifbaren Anteil von Sojaöl gewonnen. *Sitosterine* sind im Getreide enthalten, *b-Sitosterin* [*b-Sitosterol*, Stigmast-5-en-3 β -ol] im Weizenkeimöl. *Campesterin* [*Campesterol*, 5-Ergosten-3 β -ol] kommt zusammen mit Sitosterin und Stigmasterin als eine der Hauptkomponenten in der Sterinfraktion mehrerer Pflanzen- und Saatöle vor und wurde in Mollusken gefunden. In Algen ist neben Ergosterin noch das *Fucosterin* [*Fucosterol*, 5,24(28)-Stigmastadien-3 β -ol] enthalten, das eine weitere Methylgruppe in der Seitenkette besitzt. *Brassicasterin* [*Brassicasterol*, 5,22-Ergostadien-3-ol] kommt relativ häufig in der Sterinfraktion von Rapssaat- und Senfsaatöl vor.



Phytosterine sind etwa mit 0.3 % in Pflanzenölen zu finden und stellen bei einer Weltproduktion von 40 Mio t Pflanzenölen (1982) ein Rohstoffpotential von etwa 120.000 Jahrestonnen dar. Bei der Zellstoffgewinnung nach dem Sulfitverfahren sind in den Tallölen und Tallölseifen abtrennbare Neutralstoffe, deren Hauptanteil bis zu 50 % Phytosterine sind. Natürliche Phytosterine können selbst als Gemische als Rohstoffe für die Herstellung von Steroidpharmaka genutzt werden. In den siebziger Jahren wurden mikrobiologische Verfahren entwickelt, mit denen sich die unterschiedlichen Seitenketten zu einheitlichen Endprodukten wie Androstendion und Androstadiendion abbauen lassen.

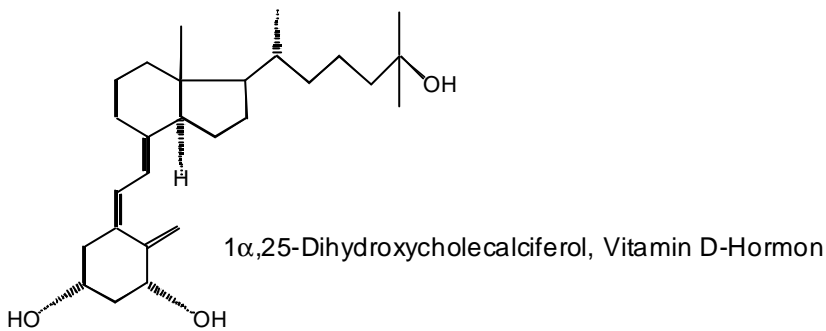
6.5 Vitamin D, Calciferol und Cholecalciferol

Vitamin D ist von der Struktur hier eigentlich kein Steroid, wird aber als Cholesterinabkömmling hier geführt. Man unterscheidet das *Calciferol* [*Vitamin D₂*], das den aktiven Bestandteil von Vitamin D-Präparaten darstellt, und das *Cholecalciferol* [*Vitamin D₃*, auch *Ergocalciferol*], das beim Menschen etwas besser wirkt als *D₂*. Durch UV-Licht werden 5,7-Didehydrosterine [Provitamin D] im Organismus hauptsächlich in Prävitamin D umgewandelt, das durch Erhitzen in Vitamin D übergeht. Das Provitamin des tierischen Organismus ist das 7-Dehydrocholesterin [*Provitamin D₃*, Cholesta-5,7-dien-3 β -ol], das in der Leber aus Cholesterin gebildet wird. Weitere Provitamine sind pflanzliches Ergosterin und andere 5,7-Didehydrosterine. Provitamin D reichert sich in der Fettschicht der Haut an und wird durch UV-Strahlung (Sonnenlicht) durch photochemische electrocyclische Ringöffnung des B-Ringes in das Trien-B-Secosteroid *Prävitamin D* [*Präcalciferole*] umgewandelt. Diese lassen sich thermisch in einer sigmatropen Umlagerung zum eigentlichen Vitamin D (Calciferol) überführen. Aus 7-Dehydrocholesterin entsteht Cholecalciferol (Vitamin D₃), aus Ergosterin das Ergocalciferol (Vitamin D₂). Fischöle (und das, obwohl Fische eigentlich nie mit UV-Licht in Kontakt kommen) und Eigelb sind die besten Quellen für Vitamin D₃, in geringen Mengen findet es sich in Milch und Butter.



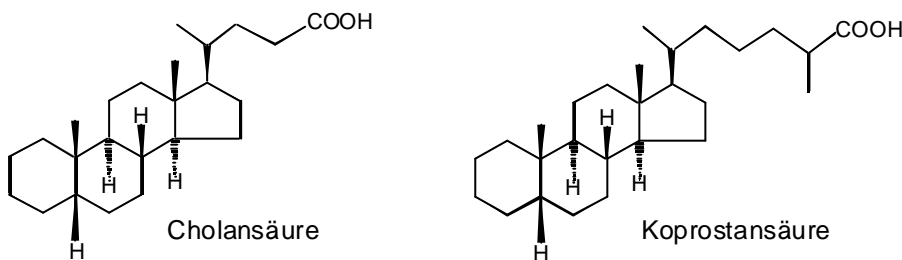
Nach 25-Hydroxylierung in der Leber und 1-Hydroxylierung in der Niere entsteht als Vitamin D₃ die eigentlich aktive Form eines Hormons, das *Vitamin D-Hormon* [*Calcitriol*, *Calcitropes Hormon*, 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol, (1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,25-triol]. Dieses bindet an verschiedene

Rezeptoren und reguliert die Transkription zahlreicher Gene.



6.6 Gallensäuren

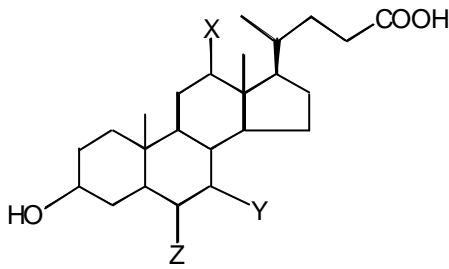
Gallensäuren sind Abbauprodukte der Steroide und besitzen in der C-17-Seitenkette eine Carboxylgruppe, die durch Oxidation in der Leber entsteht. Zusätzlich enthalten sie ein, zwei oder drei Hydroxylfunktionen in 3-, 6-, 7- und/oder 12-Position, die fast ausschließlich α -konfiguriert sind. Stammkörper sind die natürlich nicht vorkommende *Cholansäure* (C₂₄) und die *Koprostansäure* (C₂₇), sehr selten kommen noch C₂₈-Gallensäuren vor. Die Gallensäuren gehören der 5 β -Reihe an, d.h. die Ringe A und B sind *cis*-verknüpft.



Gallensäuren mit ihrem hydrophoben und dem hydrophilen Strukturteil grenzflächenaktiv und zur Mizellenbildung befähigt. Sie spielen bei der Emulgierung und Verdauung von Fetten eine Rolle und erleichtern die Resorption vieler Arzneimittel.

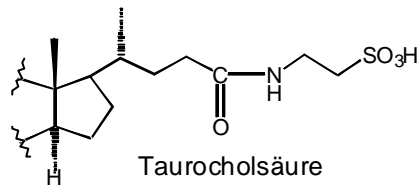
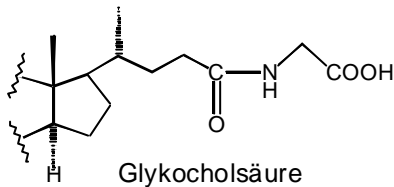
Die Gallensäuren werden mit der Gallenflüssigkeit in den Darm abgegeben, jeder Mensch erzeugt pro Tag ca. 20 g an Gallensäuren. Bei den Säugetieren kommen ausschließlich Cholansäurederivate vor, in der menschlichen Galle überwiegt die *Chenodesoxycholsäure* [3 α ,7 α -Dihydroxy-5 β -cholan-24-säure] neben *Cholsäure* [3 α ,7 α ,12 α -Trihydroxy-5 β -cholan-24-säure] und *Desoxycholsäure* [3 α ,12 α -Dihydroxy-5 β -cholan-24-säure], *Lithocholsäure* [3 α -Hydroxy-5 β -cholan-24-säure] findet man in Spuren. Cholsäure und Desoxycholsäure lassen sich in größeren Mengen aus Ochsen-galle, *Hyodesoxycholsäure* [3 α ,6-Dihydroxy-5 β -cholan-24-säure] aus Schweinegalle isolieren. Chenodesoxycholsäure ist ein Hauptbestandteil der Galle von Gänsen, Hühnern und vielen Säugetieren. Die 7-Hydroxygruppe der *Ursodesoxycholsäure* besitzt gegenüber Chenodesoxycholsäure β -Konfiguration. In der Galle von Amphibien und Reptilien sind C₂₇- und C₂₈-Säuren enthalten. C₂₄-Steroid-carbonsäuren der 5 β -Reihe sind aus kalifornischem Erdöl isoliert worden, so daß zumindest ein Teil des Erdöls

tierischen Ursprungs ist, da eine A/B-*cis*-Verknüpfung des Steroidgerüsts bei Pflanzen bisher nicht gefunden wurde.



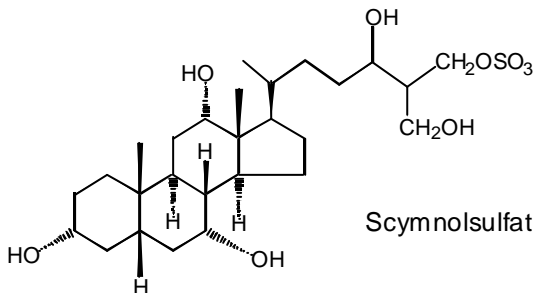
Name	X	Y	Z
Cholsäure	OH	OH	H
Desoxycholsäure	OH	H	H
Lithocholsäure	H	H	H
Chenodesoxycholsäure	H	OH	H
Hyodesoxycholsäure	H	H	OH

Die eigentlichen Gallensäuren liegen als Na-Salze der gepaarten oder konjugierten Gallensäuren vor und werden aus letzteren durch alkalische Hydrolyse erhalten. Sie sind säureamidartig an Glycin $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ als *Glykocholsäure* oder an Taurin $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ als *Taurocholsäure* gebunden, wobei die stark sauren Tauro-Konjugate häufiger sind, lediglich bei einigen pflanzenfressenden Säugetieren überwiegen die Glyko-Konjugate.



Desoxycholsäure bildet mit geradkettigen Fettsäuren oder mit hydrophoben Alkoholen, Estern, Ethern oder Kohlenwasserstoffen *Choleinsäuren*, gut kristallisierende Einschlußverbindungen, die als Salze in verdünnter Lauge unzersetzlich löslich sind. Dabei bilden jeweils 2 Desoxycholsäure-Moleküle einen ca. 0.7 nm langen Kanal, für den Einschluß von einem Molekül Palmitinsäure (Länge ca. 2.4 nm) sind 4 solche Kanalabschnitte und somit 8 Moleküle Gallensäuren erforderlich. Damit fungiert die Desoxycholsäure als Lösungsvermittler für den Transport von Stoffwechselprodukten und Fremdstoffen.

In der Galle von Fischen und Amphibien werden anstelle der konjugierten Gallensäuren Schwefelsäureester von Gallenalkoholen gefunden, z.B. in der Galle von Haifischen (z.B. *Scymus borealis*) und anderen Knorpelfischen das *Scymnolsulfat*.



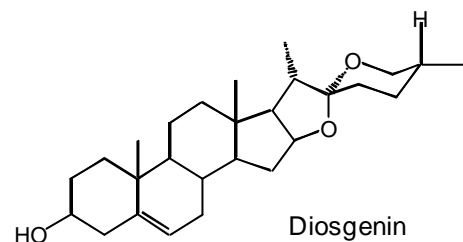
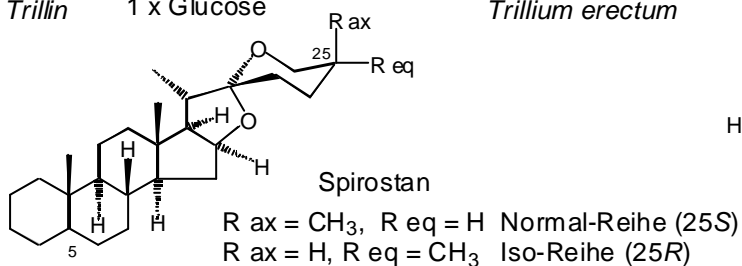
6.7 Steroid-Sapogenine

Zahlreiche *Saponine*, im allgemeinen pflanzliche Glykoside hydrophober Alkohole, die in wässriger Lösung schäumen, geben bei der Hydrolyse als *Sapogenin* (Aglykon) Triterpenalkohole (*Triterpen-Sapogenine*) oder Steroidalkohole, *Steroid-Sapogenine*. Zu den wenigen tierischen *Steroid-Saponinen* zählen die Gifte der Seesterne. Die neutralen Steroid-Saponine sind oral ungiftig, können bei parenteraler Applikation jedoch die Erythrozytenmembran zerstören und die Blutgerinnung hemmen. Sie sind für Fische stark toxisch, weshalb die Eingeborenen Afrikas und Südostasiens saponin hältige Pflanzensäfte für den Fischfang verwenden.

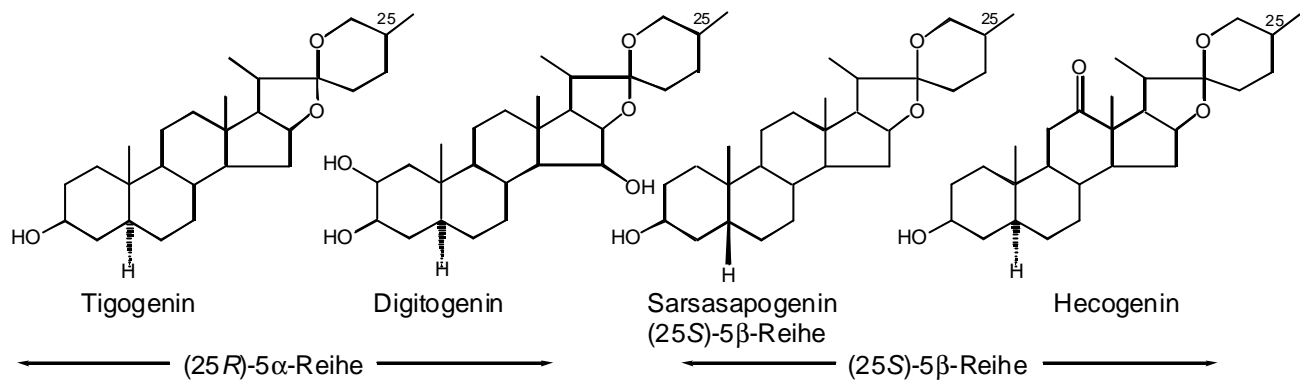
Charakteristisch für die meisten Steroid-Sapogenine ist die Spirostan-Struktur mit der Spiroketal-Einheit. Die Verbindungen gehören der 5α -, 5β - oder Δ^5 -Reihe an, die Methylgruppe an C-25 kann axial ($25S$, *Normal-Reihe*) oder equatorial ($25R$, *Iso-Reihe*) angeordnet sein. Zur Δ^5 -Reihe gehört *Diosgenin* [($25R$)-Spirost-5-en- 3β -ol], das in getrockneten Wurzelknollen tropischer Schlingpflanzen wie der mexikanischen Yamswurzel [*Dioscorea*] und in *Solarium*-Arten sowie in *Trillium erectum* gefunden wird. Es liegt in *Dioscorea* als brechreizerzeugendes Glykosid mit zwei Molekülen Rhamnose und einem Molekül Glucose vor [*Dioscin*]. Das ($25S$)-Diastereomere des Genins heißt *Yamogenin*. Die kartoffelähnlichen Wurzelknollen wildwachsender *Dioscorea*-Arten werden in Mexiko, China, Südafrika und Indien gesammelt. Diosgenin wird technisch als natürliches Ausgangsprodukt für industrielle Partialsynthesen von in Antikonzeptionsmitteln eingesetzten Gestagenen (6.) gewonnen. Bis in die sechziger Jahre deckte Diosgenin als Rohstoff etwa 80 % der Welt-Steroidproduktion ab, von den 1986 eingesetzten 2.300 t Steroiden als Synthese-Ausgangssubstanzen entfielen noch etwa 25 % auf Diosgenin. Je nach dem pflanzlichen Ursprung werden Diosgenin-Glykoside mit verschiedenen Saccharidteilen gefunden:

Dioscin 2 x Rhamnose, 1 x Glucose
Gracillin 1 x Rhamnose, 2 x Glucose
Trillarin 2 x Glucose
Trillin 1 x Glucose

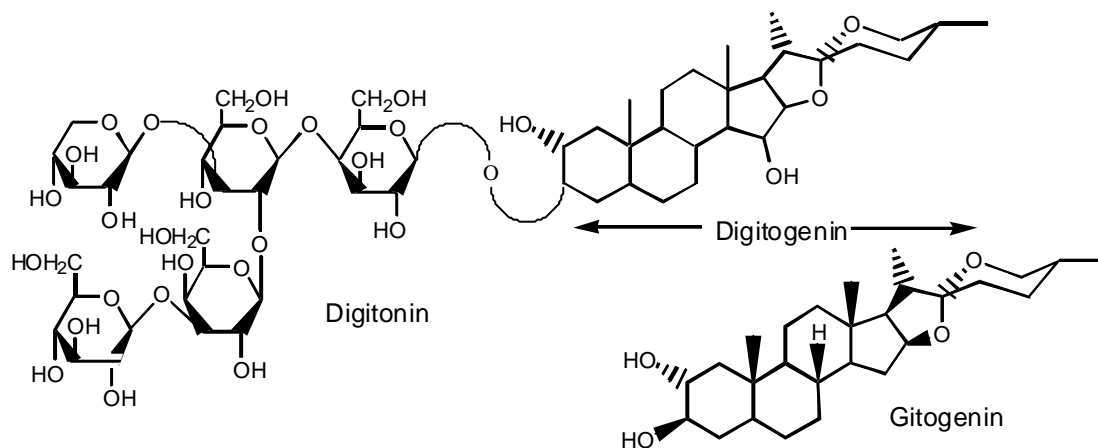
Dioscorea tokoro
Disocorea tokoro
Trillium erectum
Trillium erectum



Tigogenin [($25R$)- 5α -Spirostan- 3β -ol] und *Digitogenin* [($25R$)- 5α -Spirostan- $2\alpha,3\beta,15\beta$ -triol] sind Sapogenine aus den Digitalisglykosiden *Tigonin* bzw. *Digitonin* aus dem Roten und Wolligen Fingerhut [*Digitalis purpurea* und *D. lanata*]. *Sarsasapogenin* [($25S$)- 5β -Spirostan- 3β -ol] entsteht spontan bei der Hydrolyse von *Sarsaparillosid*, einem Glykosid aus Wurzeln der in Mittelamerika heimischen Lianen *Smilax ornata* oder *S. aristolochia*. Das C-25-Isomere ist das *Smilagenin*. In der ostafrikanischen und zentralamerikanischen Sisalagave *Agave sisalana* findet man das *Hecogenin*.



Digitonin [*Digitin*] besteht aus 5 Monosaccharid-Einheiten und dem Aglykon Digitogenin. Es wirkt giftig durch Zerstörung der Erythrocyten (Hämolyse), die Aktivität wird allerdings von Cholesterin und anderen Steroiden mit A/B-*trans*-Verknüpfung aufgehoben. Digitonin bildet in alkoholischer Lösung mit Steroiden mit 3β-konfigurierter OH-Gruppe und A/B-*trans*-Ringverknüpfung schwerlösliche Molekülverbindungen und wird zur quantitativen Bestimmung von Cholesterin verwendet und zur Isolierung und Reinigung von Steroiden eingesetzt. *Gitogenin* [2α,3β-Spirostandiol, *Digin*] ist das Sapogenin des Digitalisglykosids *Gitonin*, dessen Zuckerkomponente aus je einer Glucose und Xylose sowie zwei Molekülen Galactose besteht.



6.8 Herzwirksame Glykoside, Cardenolide

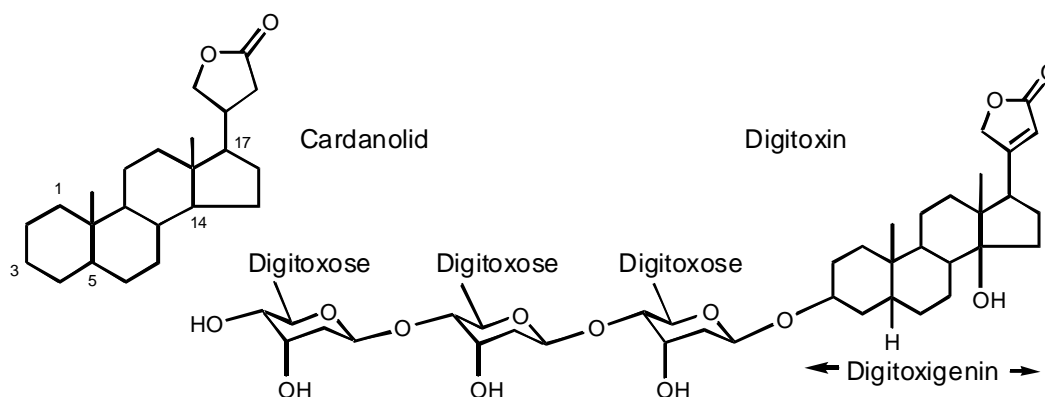
6.8.1 Struktur, Vorkommen und Eigenschaften

Die *herzwirksamen Glykoside* besitzen starke Wirkung auf den Herzmuskel und regen in geringer Menge die Herztätigkeit an [*Cardiotonika*], in größeren Mengen wirken sie toxisch. Diese Substanzen kommen als Glykoside z.B. in verschiedenen Fingerhut-Arten [*Digitalis*], in afrikanischen *Strophanthus*-Arten [Apocynaceae], in Oleander [*Nerium oleander*], im Frühlingssteufelsauge [*Adonis vernalis*] und im Maiglöckchen [*Convallaria majalis*] vor. Ähnliche Aglyka findet man in Wehrsekreten mancher Käfer [Chrysomelidae], die aus den Futterpflanzen stammen, und interessanterweise auch als Inhaltsstoffe der Hautdrüsen von Kröten (4.9 *Bufadienolide*) sowie in der Meerzwiebel [*Urginea (Scilla) maritima*]. Die pharmakologische Wirkung dieser

Verbindungen ist bereits 1.500 v. Chr. erwähnt worden; sie zählen zu den ältesten Heilmitteln, die man kennt. Bereits seit dem Mittelalter ist die Giftigkeit des Roten Fingerhuts, *Digitalis purpurea*, bekannt und seit 200 Jahren wird Digitalis zur Herztherapie verwendet. Die aktiven Prinzipien afrikanischer und südamerikanischer Pfeilgifte besitzen ebenso Strukturen dieses Typs. Diese Steroide verbessern den Wirkungsgrad des Herzens und werden in Form der Glykoside zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt. Problematisch wegen der Toxizität ist die sehr enge therapeutische Breite, dennoch werden Herzglykosidpräparate sehr häufig als Arzneimittel verordnet.

Die Abspaltung der 3-OH-Zuckerreste gelingt durch Hydrolyse unter milden Bedingungen mit verdünnten Säuren, Alkoholzusatz beschleunigt die Reaktion deutlich. Allgemein werden Glykoside mit 2-Desoxyzuckern leichter gespalten als solche mit 2-Hydroxyzuckern. Die Aglyka der Glykoside sind durch einen ungesättigten γ -Lactonring an der C-17- β -Position charakterisiert, der für die Wirksamkeit erforderlich ist. Mit diesem Strukturelement unterscheiden sich die *Cardenolide* von den Bufadienoliden (6.9). Cardenolide, deren Lactonring gesättigt ist, werden als Cardanolide bezeichnet. Die Aglyka selbst sind zwar für die pharmakologische Wirkung verantwortlich, zeigen jedoch aufgrund der raschen Metabolisierung keine nennenswerte Aktivität. Die in 3-Stellung der Steroidgenine gebundenen Zucker verzögern jedoch die Metabolisierung und sind für die Pharmakokinetik dieser Glykoside verantwortlich.

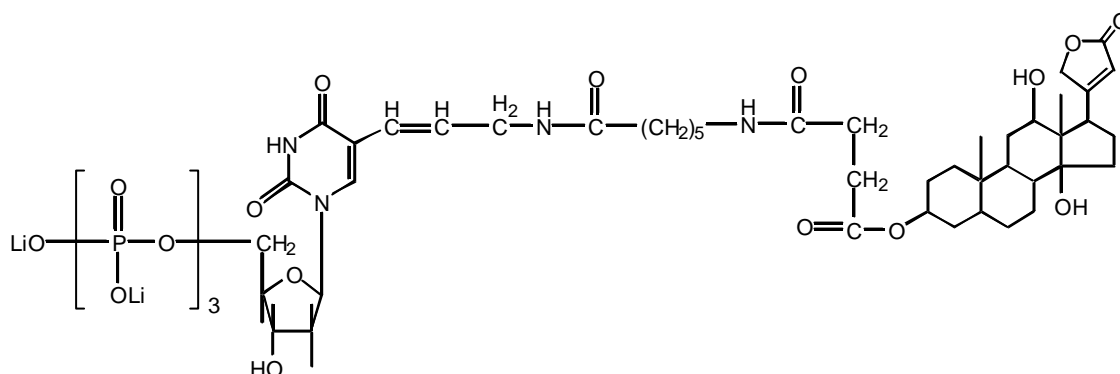
Die Cardenolide besitzen die Struktur des *Cardanolids*, Stammsubstanz ist das *Digitoxigenin* [3 β ,14 β -Dihydroxy-5 β -card-20(22)-enolid], das Genin verschiedener Glykoside (Tab. 6-3). In *Digitoxin* [*Digitalin*] ist es mit einem aus drei Molekülen *Digitoxose* [2,6-Didesoxy-D-ribo-hexose] bestehenden Trisaccharid glykosidisch gebunden.



Digitoxin ist zusammen mit Digoxin das wichtigste therapeutisch genutzte Digitalis-Glykosid und wird allem aus dem Roten Fingerhut *Digitalis purpurea*, dem Wolligen Fingerhut *D. lanata*, dem Großblütigen Fingerhut *D. ambigua* und dem Gelben Fingerhut *D. lutea* [Scrophulaceae] gewonnen. Es ist tödlich giftig, die letale Dosis TDL_0 (Mensch) beträgt 175 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o.

Digoxigenin [$3\beta,12\beta,14\beta$ -Trihydroxy- 5β -card- $20(22)$ -enolid, *Lanadigenin*] ist das Aglykon des Digoxins und des *Lanatosids C*. Es wirkt ebenfalls als tödliches Gift bei intravenöser und parenteraler Applikation (TDL₀ Mensch 100 µg/kg p.o.).

Mit Digoxigenin gelingt eine spezifische Markierung von Nucleinsäuren, Glykokonjugaten und Proteinen und der Nachweis über Antikörper-vermittelte Enzymreaktionen. Für die Markierung werden z.B. Nucleinsäuren enzymatisch über einen Spacer (Formel 6-2) mit dem Steroid verbunden.



Formel 6-2. Digoxigenindesoxyuridintriphosphat.

Cardenolide kommen vor allem in den Pflanzenfamilien der Scrophulariaceen, Liliaceen, Ranunculaceen, Asclepiadaceen und Apocynaceen vor, die einzelnen Genine besitzen gegenüber Digitoxigenin zusätzliche Sauerstofffunktionen. Die Hydroxygruppe in 16-Stellung kann eine Formyl- oder Acetylgruppe tragen. Allen diesen Cardiotonika ist die *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B sowie C und D und eine 14-Hydroxygruppe gemeinsam. Charakteristisch für die glykosidisch gebundenen Zuckerreste der herzwirksamen Cardenolide ist das häufige Auftreten seltener Desoxyzucker.

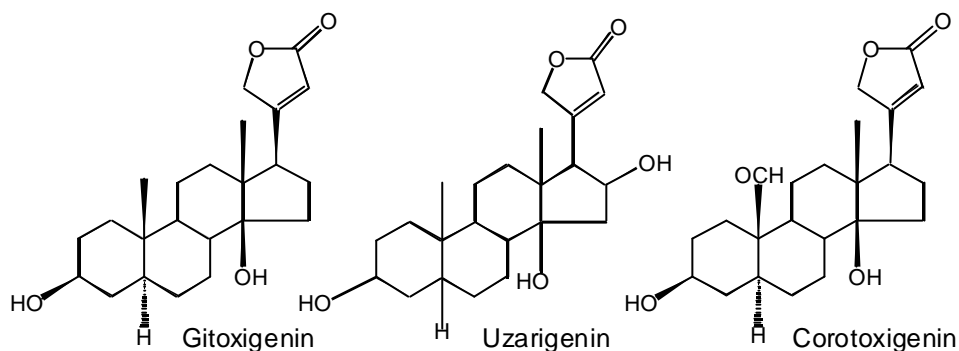
Tabelle 6.3. Herzwirksame Glykoside vom Cardenolid-Typ.

Pflanze	Genin	Glykosid	Zucker
<i>Digitalis purpurea</i>	Digitoxigenin	Purpureaglykosid A	Dig-Dig-Dig-Glc
	Digitoxigenin	Digitoxin	Dig-Dig-Dig
	Gitoxigenin	Purpureaglykosid B	Dig-Dig-Dig-Glc
<i>Digitalis lanata</i>	Digitoxigenin	Lanatosid A	Dig-Dig-AcDig-Glc
	Gitoxigenin	Lanatosid B	Dig-Dig-AcDig-Glc
	Digoxigenin	Deslanosid*	Dig-Dig-Dig-Glc
	Digoxigenin	Digoxin*	Dig-Dig-Dig
<i>Thevetia neriifolia</i>	Digitoxigenin	Thevetin	The-Glc-Glc
	Digitoxigenin		The
<i>Nerium oleander</i>	Oleandrogenin	Neriifolin	Ole
<i>Strophantus kombé</i>	Strophanthidin	k-Strophanthosid	Cym-Glc(β)-Glc(β)
<i>Strophantus gratus</i>	Ouabagenin	Ouabain (= g-Strophanthin)	Rha
<i>Convallaria majalis</i>	Strophanthidin	Convallatoxin	Rha

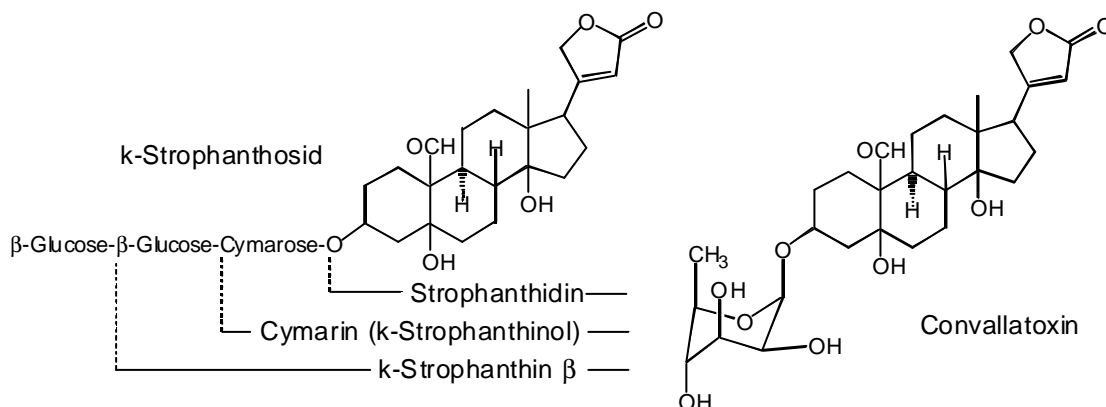
	Strophanthidin	Convallolid	Rha-Glc
	Strophanthidol	Convallotoxol	Rha
<i>Cheiranthus cheiri</i>	Strophanthidol	Cheirotoxin	Lyx
<i>Adonis vernalis</i>	Adonitosenin	Adonitoxin	Rha

Dig = Digitoxose; The = Thevetose; Ole = Oleandrose; Cym = Cymarose; Rha = Rhamnose; Lyx = Lyxose; Glc = Glucose; * Spaltprodukt.

Ein weiterer, wichtiger Vertreter der 5β -Cardenolide ist das *Gitoxigenin* [$3\beta,14\beta,16\beta$ -Trihydroxy- 5β -card-20(22)-enolid], das aus dem Digitalisglykosid *Gitoxin* stammt und eine Hydroxygruppe an C-16 trägt. Verbindungen der 5α -Reihe sind wenig oder kaum herzwirksam. 5α -Derivate sind das *Uzaragenin* und das *Corotoxigenin*, Genine aus Glykosiden aus der südafrikanischen Uzarawurzel [*Gomphocarpus*-Art], aus Samen von Oleander [*N. oleander*] und *Strophantus Boivinii*.

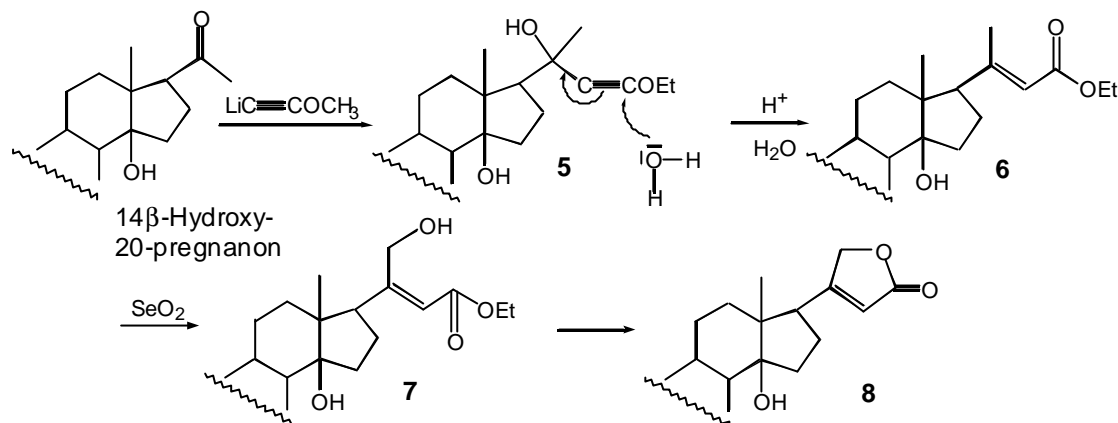


Ein therapeutisch wichtiges Glykosid ist das hauptsächlich in *Strophantus kombé* [Apocynaceae] vorkommende *k-Strophanthosid*. Durch Totalhydrolyse erhält man das Aglykon *Strophanthidin* [$3\beta,5\beta,14\beta$ -Trihydroxy-19-oxo-card-20(22)-enolid, *Corchorin*]. Auf enzymatischem Weg gelingt auch der stufenweise Abbau der Zuckerreste zu *k-Strophanthin b* und *Cymarin* [*k-Strophanthinol a*]. Strophanthin ist das aktive Prinzip der Pfeilgifte aus *Strophanthus*-Samen, 0,07 mg bewirken bei einer 20 g schweren Maus bereits Herzstillstand. Strophanthidin ist außerdem das Aglykon verschiedener Glykoside des Maiglöckchens *Convallaria majalis*. *Convallatoxin* ist ein Rhamnosid des Strophanthidins, *Convallolid* ein Glucosid des Convallatoxins. Beide Verbindungen finden sich in Maiglöckchen und werden gegen Herzinsuffizienz verwendet.

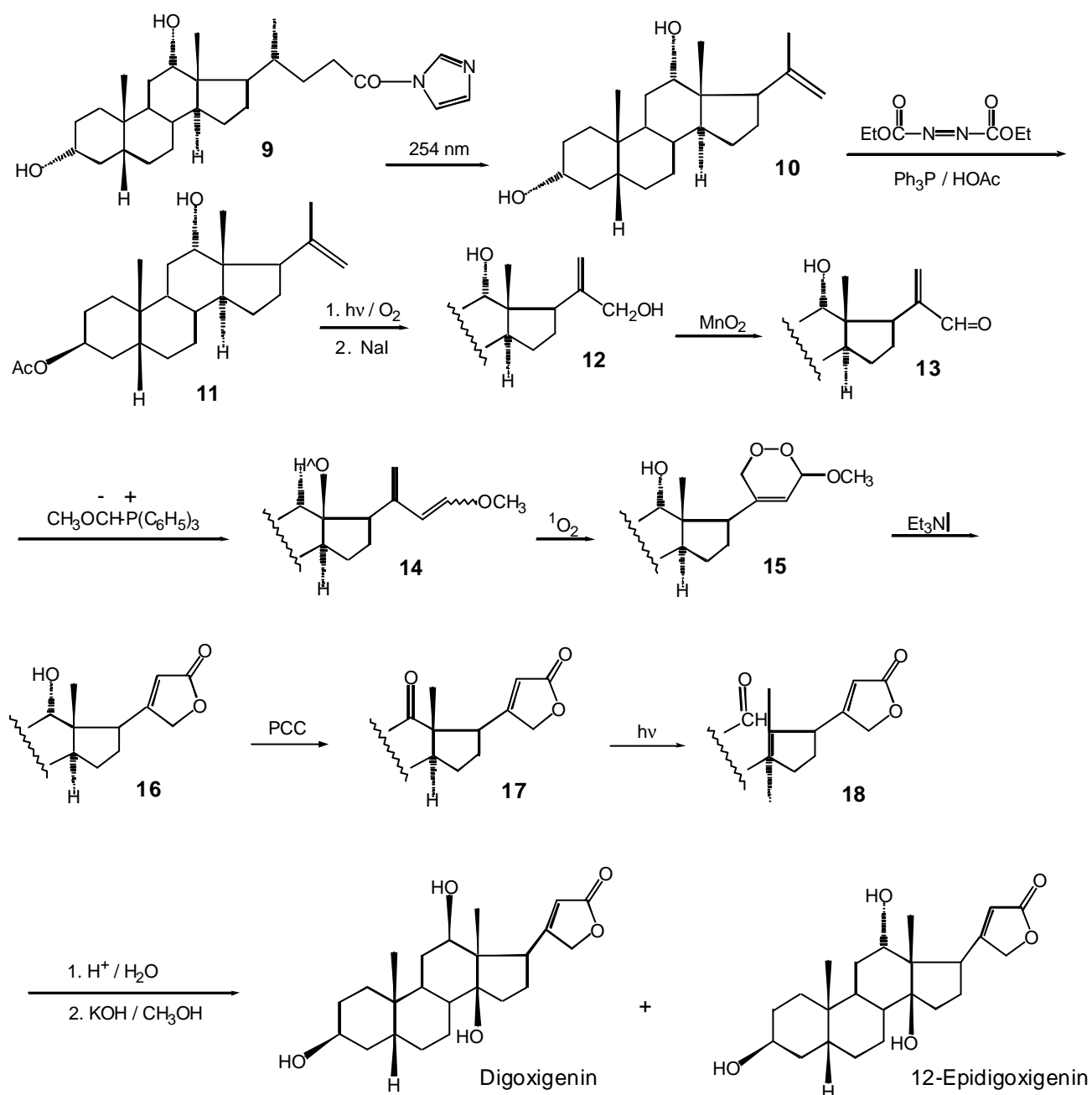


6.8.2 Partialsynthesen von Cardenoliden

Zum Aufbau des 14 β -Lactonringes von Cardenoliden geht man zweckmäßigerweise von 14 β -Hydroxy-20-pregnanon aus, das mit Lithiummethoxyacetylid umgesetzt wird. Saure Isomerisierung von **5** und anschließende Allyloxidation mit SeO₂ ergeben das Cardenolidssystem **8**.



Zur Partialsynthese von Digoxigenin und seinem 12-Epimeren geht man vom Desoxycholsäureimidazolid **9** aus, das durch Bestrahlung (254 nm) nach dem Iwasaki-Verfahren zum 20(22)-Methylenpregnan **10** führt. Die Konfigurationsumkehr an C-3 läßt sich nach Mitsunobu durchführen. Das resultierende Monoacetat **11** wird durch Photooxidation, Hydroperoxid-Reaktion und Reduktion mit NaI zum Allylalkohol **12** umgesetzt. Oxidation zu **13**, Wittig-Reaktion, Umsetzung mit Singulett-Sauerstoff und anschließende Reaktion mit Triethylamin als Base gibt das Cardenolid **16**. Nach PCC-Oxidation wird das entstandene Keton **17** durch Belichtung in den Seco-Aldehyd **18** (NORRISCH-Typ-I-Spaltung) und damit über den "Remote-Oxidations-Prozeß" [P. WELZEL] die 14 β -Hydroxygruppe eingeführt. Es resultieren Digoxogenin und 12-Epidigoxigenin (Formel 4-3).



Formel 6-3. Partialsynthese von Digoxigenin.

6.9 Bufadienolide

Bufadienolide besitzen im Gegensatz zu den Cardenoliden als Strukturmerkmal einen zweifach ungesättigten δ -Lactonring als C-17-Substituent und absorbieren aufgrund des konjugiert-ungesättigten Chromophors bei längeren Wellenlängen (273 nm). Die Ringe A, B, C und D sind *cis*-verknüpft. Sie kommen in den Hautdrüsen der Kröten [Bufonidae] und in *Scilla*-, *Bowiea*- [Liliaceae] und *Helleborus*-Arten [Ranunculaceae] vor. Bei den Bufadienoliden der Kröten unterscheidet man die *Bufogenine* von Bufotoxin, deren 3β -Suberylarginyl-Ester. Beide leiten sich vom *Bufoalin* [$3\beta,14$ -Dihydroxy- $5\beta,14\beta$ -bufa-20,22-dienolid, Tab. 4-4] ab, die einzelnen

Bufadienolide besitzen zusätzliche Sauerstoffgruppen. *Cinobufagin* ist das Haupt-Bufadienolid der ostasiatischen Kröte *Bufo bufo gargarizans*, deren Haut in der chinesischen Medizin zur Behandlung der Wassersucht eingesetzt wird. In der europäischen Kröte *Bufo vulgaris* ist vor allem *Bufotalin* enthalten, die aus der brasilianischen Kröte *Bufo marinus* isolierten Verbindungen *Marinebufagin* und *Resibufogenin* enthalten eine 14,15-Epoxygruppe. Manche Bufogenine wirken stark lokalanästhetisch und wurden bereits im antiken China zur Herztherapie und als Anästhetika verwendet. In der heutigen Medizin jedoch sind sie von pflanzlichen Herzglykosiden verdrängt worden. *Bufotoxin* stellt einen Ester des Suberylarginins mit Bufogenin B dar. Die physiologische Wirksamkeit ähnelt den Bufadienoliden, bemerkenswert hingegen ist seine starke lokalanästhetische Wirkung, die ein Mehrfaches der des Cocains beträgt. Die Krötengifte lassen sich aus den Ohrspeicheldrüsen der Kröten durch Ausdrücken gewinnen.

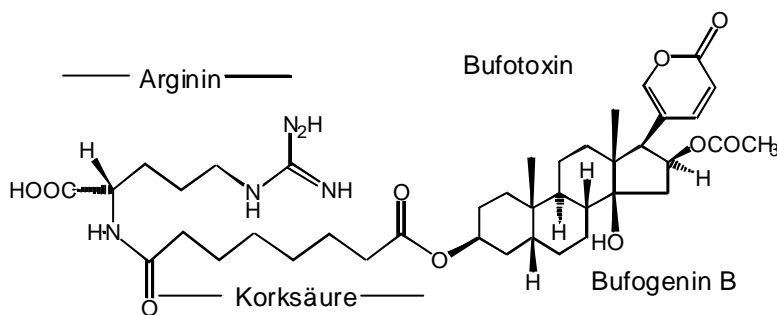
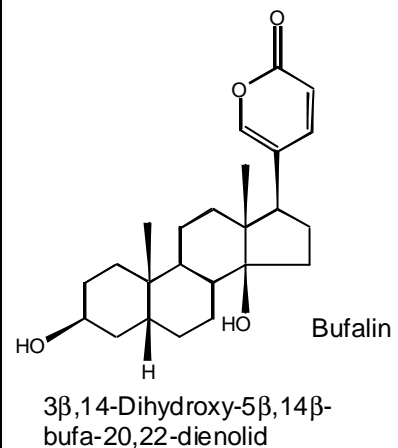


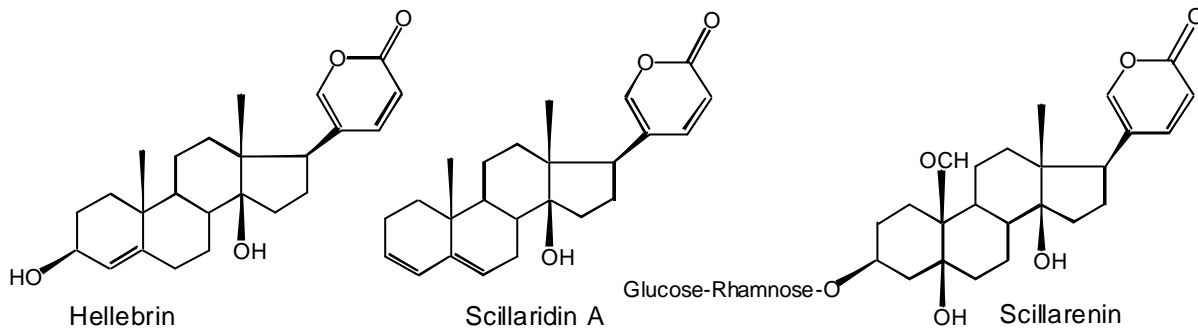
Tabelle 6-4. Sauerstofffunktionen der Bufadienolide der Kröten (Grundkörper = Bufalin)

Name	Substituenten in Stellung				Herkunft
	5	14	15	16	
Bufalin		β -OH		β -OH	<i>Bufo bufo</i>
Bufotalin		β -OH			<i>gargarizans</i>
Marinebufagin	β -OH	$-\beta$ -O- β -			<i>Bufo vulgaris</i>
Resibufogenin		$-\beta$ -O- β -			<i>Bufo marinus</i>
Cinobufagin		$-\beta$ -O- β -		β -OAc	<i>Bufo marinus</i> <i>Bufo bufo</i>



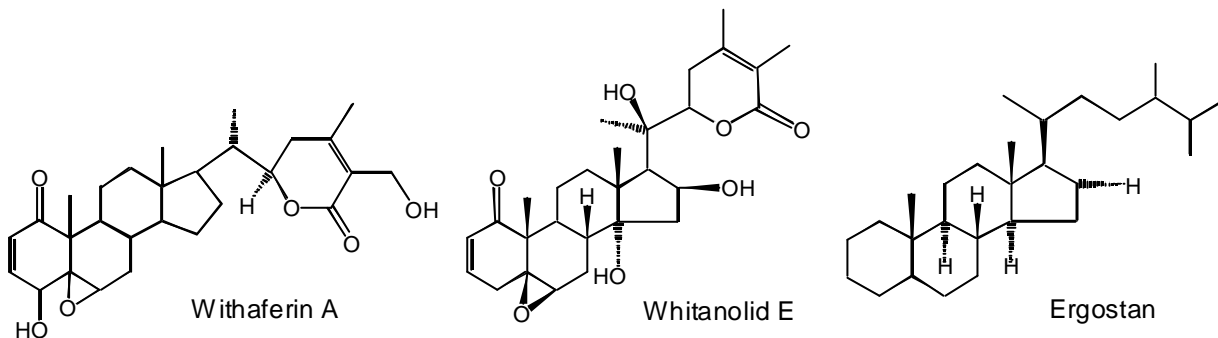
Die pflanzlichen Bufadienolide liegen β -glykosidisch gebunden vor. In der Weißen Meerzwiebel [*Urginea (Scilla) maritima*] kommen je nach der Zuckerkomponente die Glykoside *Proscillaridin A*, *Scillarenin A* und *Glucoscillarenin A* vor. Nur durch enzymatische Hydrolyse ist das Proscillaridin-Genin *Scillarenin* [3 β ,14 β -Dihydroxy-bufa-4,20,22-trienolid] erhältlich. Die säurekatalysierte Hydrolyse ergibt das Anhydroderivat

Scillaridin A. Die Meerzwiebel wurde bereits im Altertum als Arzneimittel verwendet. Das *Hellebrigenin* aus der Christrose [*Helleborus niger*] liegt als Glykosid [*Hellebrin*] vor und ist identisch mit dem Bufotalidin aus den Hautdrüsen der Kröten.



6.10 Withanolide

Mehr als hundert pflanzliche C_{28} -Steroide aus Blättern von *Withania*-, *Dunalia*-, *Datura*- und *Nicandra*-Arten [Solanaceae] werden unter dem Begriff *Withanolide* zusammengefaßt, die sich vom Stammkohlenwasserstoff Ergostan ableiten und ähnlich wie Cardenolide und Bufadienolide einen fünf- oder sechsgliedrigen Lactonring enthalten. Im Gegensatz zu den beiden Steroidgruppen, die überwiegend als Glykoside vorliegen, kommen Withanolide jedoch in freier Form vor. Am längsten bekannt ist *Withaferin A* [(22*R*)-4 β ,27-Dihydroxy-1-oxo-5 β ,6 β -epoxywitha-2,24-dienolid] aus *Withania somnifera* und *Acnistus arborescens*, das bakterio- und tumorhemmende Wirkung besitzt. Weitere Vertreter sind *Withanolid D* und *Withanolid E*.



6.11 Steroidalkaloide

Als *Steroidalkaloide* bezeichnet man stickstoffhaltige Steroide, die vorwiegend als Ester [Esteralkaloide] oder Glykoside [Glykoalkaloide] in höheren Pflanzen, jedoch auch in einigen Tieren gefunden werden. Pflanzliche Steroidalkaloide sind vor allem in Nachtschatten-, Lilien-, Hundsgift- und Buchsbaumgewächsen zu finden, tierische kommen u.a. in Amphibien vor. Einige Steroidalkaloide werden als Ausgangssubstanzen für die Synthese von Steroidhormonen eingesetzt. Struktur und Chemismus dieser Verbindungen werden unter den Alkaloiden abgehandelt.

6.12 Steroid-Sexualhormone

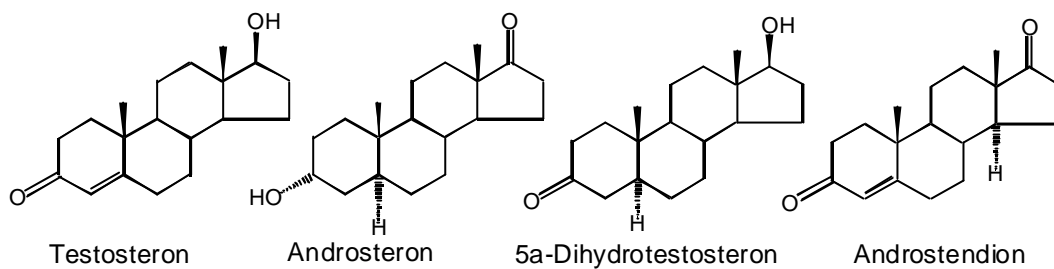
Die *Sexualhormone* [*Keimdrüsenhormone*, *Geschlechtshormone* oder *Sexogene*] sind verantwortlich für die Ausbildung der Geschlechtsorgane, der sekundären Geschlechtsmerkmale und für die Geschlechtsfunktionen des tierischen und menschlichen Organismus. Die Bildung der eigentlichen Sexualhormone, der männlichen Keimdrüsenhormone, Androgene, bzw. der weiblichen Sexualhormone, Estrogene und Gestagene, erfolgt in den Hoden bzw. Ovarien unter der stimulierenden Wirkung der *gonadotropen Hormone* [*Proteohormone*] des Hypophysenvorderlappen [*Biologisch aktive Proteine*] und wahrscheinlich in geringem Umfang auch in der Nebennierenrinde. Die Unterscheidung in männliche und weibliche Sexualhormone ist manchmal, da sie in beiden Geschlechtern auftreten können. Entscheidend für viele Funktionen ist das Verhältnis der einzelnen Hormone zueinander.

Die Steroidhormone leiten sich strukturell vom tetracyclischen Kohlenwasserstoff *Gonan* (vgl. 6.1) ab, die Biosynthese verläuft von Cholesterin ausgehend unter Abbau der C-17-Seitenkette. Je nach Zahl der C-Atome unterscheidet man die C₁₉-Androgene (Androsterinderivate), die C₁₈-Estrogene (Estranderivate) und die C₂₁-Gestagene (Pregnanderivate). Aufgrund ihrer lipophilen Struktur können die Steroidhormone über die Zellmembran in das Zellinnere eindringen und dort mit spezifischen Rezeptoren eine Genexpression, wahrscheinlich über die Proteinsynthese, auslösen.

6.12.1 Androgene, männliche Geschlechtshormone

Die *Androgene* [griech. *andros* = Mann] werden gewöhnlich als männliche Geschlechts- oder Keimdrüsenhormone bezeichnet, selbst wenn sie auch im weiblichen Organismus vorkommen. Ihrer Struktur liegt die des *5 α -Androstans* [früher *Testan*] zugrunde, ein Dimethyl-perhydrocyclopenta[a]phenanthren mit jeweils *trans*-verknüpften Ringen. Zu den wichtigsten Androgenen gehören Testosteron, Androsteron, Dihydrotestosteron und das Androstendion. Sie werden im Sperma, im Blut und Harn gefunden und teils an Glucuronsäuren, an Schwefelsäure oder Eiweiß gebunden ausgeschieden. *Testosteron* [17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on] wird auf Veranlassung der gonadotropen Hormone in den Leydigischen Zellen [*Interstitialzellen*] des Hodens freigesetzt und wurde erstmals 1935 [LAQUEUR] aus Stierhoden isoliert. Für die biologische Wirkung von Testosteron ist die Doppelbindung an C-4 ausschlaggebend, die Wirksamkeit ist etwa 7mal besser als die von Androsteron ohne diese Doppelbindung. Es bewirkt die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale des Mannes, fördert die Entwicklung der Muskulatur und des Knochenaufbaus, das Wachstum von Haaren, Stimmbändern, Penis, Prostata und Samenblase. Testosteron ist unerlässlich für die Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und für die Aufrechterhaltung von Potenz und Libido. Der erwachsene Mann erzeugt ca. 7 mg Testosteron/Tag, im

Organismus der Frau werden etwa 0.3 mg/Tag produziert. *Androsteron* [3 α -Hydroxy-5 α -androstan-17-on] ist das wichtigste Abbau- und Ausscheidungsprodukt des Testosterons, das 1931 als erstes Androgen aus Männerharn isoliert wurde [BUTENANDT und TSCHERNING]. Der Strukturbeweis gelang RUZICKA durch Synthese des Acetates aus Cholesterinacetat. Bei Androsteron sind Keto- und Hydroxyfunktion gegenüber Testosteron vertauscht, außerdem fehlt die Doppelbindung im A-Ring. In der Prostata wird Testosteron durch eine Reduktase zu 5 α -*Dihydrotestosteron*, dem aktiven Androgen der Prostata, reduziert. Östrogene hemmen diese 5 α -Reduktase-Aktivität und werden bei Prostatakarzinomen eingesetzt. *Androstendion* [3,17-Dioxoandro-4-en] ist ebenfalls ein Abbauprodukt der Androgene.

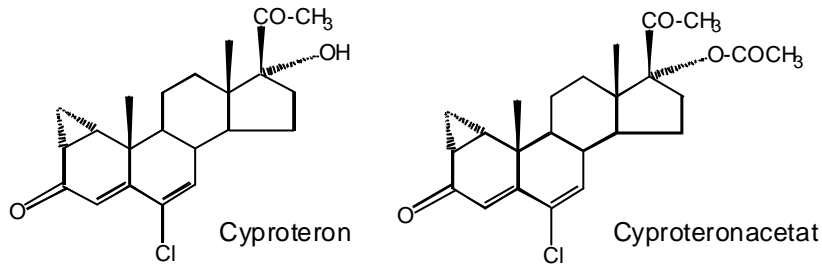


Androgene weisen neben der geschlechtsspezifischen auch anabole Wirksamkeit auf [*anabole Steroide*], d.h. sie fördern den Eiweißaufbau, vergrößern die Muskelmasse, bewirken eine Erhöhung der Stickstoffretention und werden zur Kastrationsbehandlung eingesetzt. So regenerieren sich bei kastrierten männlichen Nagetieren bei Androgentherapie die Samenbläschen. Als Wirksamkeitstest für Androgene diente früher der sog. Hahnenkamm- oder Kapaunentest: Die Androgenzufuhr bewirkt bei kastrierten Hähnen die Vergrößerung des vorher degenerierten Kammes, einem sekundären Geschlechtsmerkmal der Tiere.

Testosteron ist oral unwirksam, intramuskulär werden meist länger wirksame Ester appliziert. Synthetische Abwandlungsprodukte des Testosterons werden zur Entwicklung oral wirksamer Androgene, zur Trennung von androgen und anabol wirksamen Komponenten, zur Entwicklung von Anabolika und zur Auffindung von Substanzen mit *antiandrogener Wirkung* synthetisiert.

Die meisten *Anabolika*, die als aufbauende Mittel zur Muskelentwicklung eingesetzt werden und stark reduzierte androgene Wirksamkeit besitzen, leiten sich strukturell vom Testosteron ab, wie z.B. 19-Nortestosteron, Metandienon oder Stanozalol. Anabole androgene Steroide wurden als Dopingmittel erstmals 1976 verboten und stellen die Gruppe der häufigsten verwendeten Dopingmittel dar. 1984 wurde auch die Anwendung von körpereigenem, jedoch exogen zugeführtem Testosteron verboten. Bei den Olympischen Spielen 1994 in Atlanta wurden massenspektrometrisch innerhalb von 17 Tagen 1.900 Routineproben von Sportlern genommen und analysiert. Anabolika werden außerdem bei Unterernährung und in postoperativer Behandlung verabreicht. Verwandte männlicher Sexualhormone wie z.B. *Cyproteron* [6-Chlor-17 α -hydroxy-1 α ,2 α -cyclopropa[1,2]pregna-4,6-dien-3,20-on] und *Cyproteronacetat* [6-Chlor-17 α -acetoxy-1 α ,2 α -cyclopropa[1,2]pregna-4,6-dien-3,20-on] werden als *Antiandrogene* (Testosteronantagonisten) bei der Behandlung männlicher Hyper-

sexualität bis hin zu triebgestörten Männern [sog. *hormonelle Kastration*], zur Therapie des vorzeitigen Eintritts der Geschlechtsreife [*Pubertas praecox*] und bei Prostatacarcinomen eingesetzt. Weitere Anwendungen sind die Behandlung von Seborrhoe, schweren Formen der Akne und des Hirsutismus, der zu starken Virilisierung (Vermännlichung) der Frau.

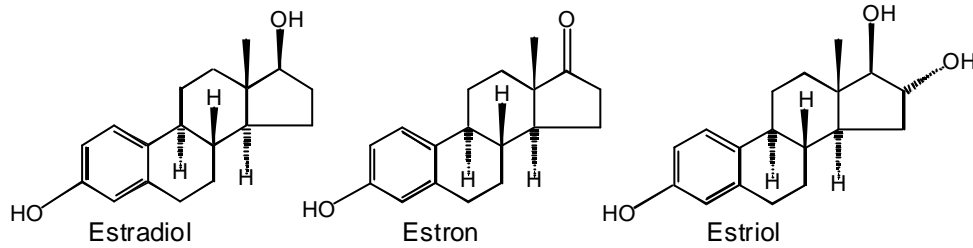


Die Entdeckung, daß trächtige, Ratten bei Cyproteronapplikation scheinbar nur noch weibliche Junge zur Welt brachten, und die folgerichtige Interpretation dieses Befundes als antiandrogenen Effekt zog in der ganzen Welt mit dieser Substanz biologische Untersuchungen an androgenabhängigen Organsystemen nach sich.

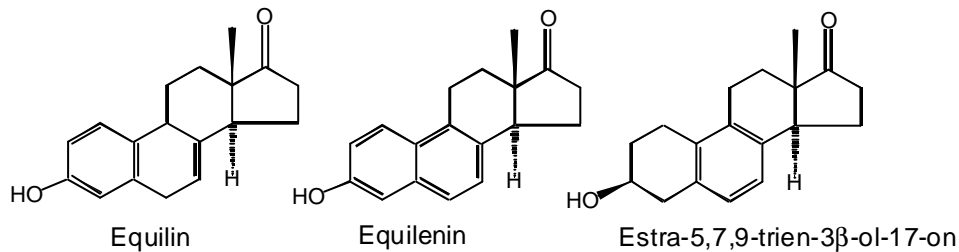
Androstenderivate wie 3α -Hydroxy- 5α -androst-16-en und 3 -Oxo- 5α -androst-16-en scheidet ein sexuell erregter Eber mit seinem Speichel aus, die als Riechstoffe anregend auf das weibliche Tier wirken (Duldungspheromon, vgl. *Pheromone*).

6.12.2 Estrogene, Follikelhormone, weibliche Geschlechtshormone

Estrogene [Östrogene, lat. *oestrus* = Brunst], weibliche Geschlechtshormone, werden nach ihrem Hauptbildungsort auch *Follikelhormone* bezeichnet. Sie sind verantwortlich für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und für die Regulation des ersten Abschnittes des weiblichen Menstruationszyklus. Sie regulieren die Ausschüttung der gonadotropen Hormone und stimulieren die Lipidsynthese. Zu den im menschlichen Organismus zirkulierenden Estrogenen gehören Estradiol, Estron und das Estriol, ein Stoffwechselprodukt mit nur geringer estrogener Aktivität. Charakteristische Strukturmerkmale sind die phenolische C-3-OH-Gruppe und der aromatische A-Ring, der das Fehlen der 10-Methylgruppe bedingt. *Estradiol* [Östradiol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol], das wirksamste Estrogen, wird in den Ovarien, wahrscheinlich in den reifenden Follikeln, und während der Schwangerschaft in der Plazenta produziert und löst die Proliferation des *Endometriums*, der Uterus-Schleimhaut, als erste Phase der Menstruation aus. Gemeinsam mit dem Peptidhormon Relaxin bewirken die Estrogene die Erweiterung des Geburtskanals. Estradiol wird zur Behandlung von Menstruationsbeschwerden und zur Therapie bei klimakterischen Beschwerden verwendet, und nach der Menopause zur Behandlung von Brustkrebs und Osteoporose. Allgemein finden Estrogene therapeutische Anwendung bei Estrogenmangelercheinungen der Frau, wie z.B. bei Sterilität und Frigidität.



Estradiol wurde 1935 aus Ovarien [DOISY] isoliert, drei Jahre vorher wurde es bereits durch Reduktion des Estrons [SCHWENK und HILDEBRANDT, 1932] gewonnen, *Estron* [*Östron*, 3-Hydroxy -estra-1,3,5(10)-trien-17-on] wurde erstmals 1929 aus Schwangerenharn [BUTENANDT, DOISY] isoliert. Spurenweise kommt es wie auch *Estriol* [*Östriol*, Estra-1,3,5(10) -trien-3,16 α ,17 β -triol] in einigen Pflanzen vor (z.B. im Palmkernöl) und wird heute technisch durch Partialsynthese aus Diosgenin, Sitosterin u.a. Steroiden bzw. vollsynthetisch hergestellt. Im Harn werden die Estrogene als etherunlösliche Konjugate mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure (vgl. 5. *Kohlenhydrate*) ausgeschieden. Estriol ist ein Abbauprodukt der eigentlichen Estrogene Estradiol und Estron und kommt mit diesen in Ovarien, Placenta, Schwangeren-Harn und Nebennieren vor. Im Harn trächtiger Stuten wurden außerdem stärker ungesättigte Östrogene wie *Equilin* [3-Hydroxy-estra-1,3,5(10),7-tetraen-17-on], *Equilenin* [3-Hydroxy-estra-1,3,5,7,9-pentaen-17-on] und Estra-5,7,9-trien-3 β -ol-17-on nachgewiesen, im menschlichen Urin tritt Equilenin nur in pathologischen Fällen auf.



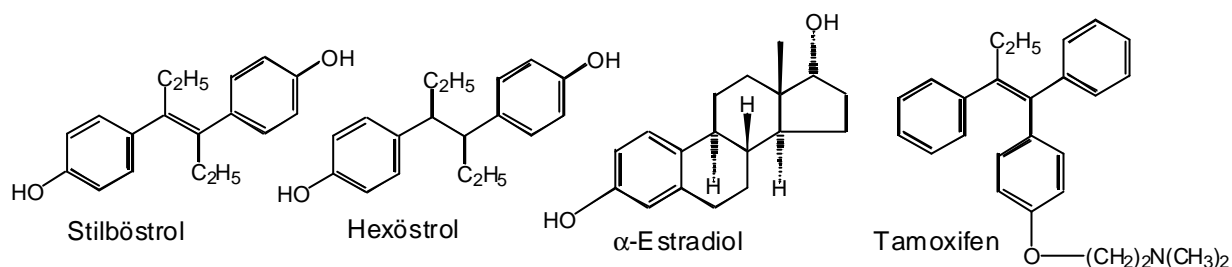
Die Wirkung der Estrogene ist nicht sehr spezifisch, als Voraussetzung für estrogene Wirkung genügt wahrscheinlich die Anwesenheit von zwei Hydroxygruppen in einem bestimmten Abstand im Wirkmolekül. Der gleiche OH-Abstand wie in Estradiol ist auch bei Nicht-Steroid-Verbindungen gegeben, so wird zur Erleichterung von Hormonmangelbeschwerden, zur Bekämpfung von Prostatakrebs und zur Wachstumsanregung von Rindern synthetisches Diethylstilböstrol [*Stilböstrol*] verwendet. *Hexöstrol* ist die entsprechende Verbindung mit der hydrierten Ethylenbindung, Tri-p-anisylchlorethylen [*TACE*] ein im letzten Jahrzehnt eingeführtes Östrogen. Ähnlich sind verschiedene natürlich vorkommende Stilbenderivate wie z.B. Rhaponticin oder manche Isoflavone wie Genistein estrogen wirksam. Estrogene in Futterpflanzen werden für das Auftreten von Fertilitätsstörungen bei Weidetieren verantwortlich gemacht. Estrogen wirksame Verbindungen sind auch im Moor sowie in Ölschiefern [*Ichth-Estron*] enthalten.

Inzwischen kennt man eine ganze Reihe von sowohl nichtsteroiden Syntheschemikalien als auch Naturstoffen, die estrogenähnliche Wirkung besitzen und Einfluß auf das Hormonsystem ausüben. Kommen solche Verbindungen in die Nahrungskette bzw. in die Umwelt, kann es zu Schädigungen der menschlichen Gesundheit

und Veränderungen des Reproduktionsverhaltens von Tieren führen. Viele Pestizide, Herbizide und Fungizide sowie Phenole besitzen unerwünschte bzw. Verdacht auf unerwünschte Estrogenwirkung. Zu den natürlich vorkommenden *Phytoestrogenen* werden z.B. Citral, Cumestrol, Genistein, Quercetin, Tetrahydrocannabinol und Luteolin gezählt, die in einer Vielzahl von Testsystemen estrogene Wirkung zeigten.

Estrogene beeinflussen sowohl die Kurz- als auch Langzeitaktivität des Gehirns und wirken auf Lernen und Gedächtnis. Klinische Studien zeigten eine Korrelation zwischen verbesserter Hirnleistung und dem Estrogenspiegel im Blut. Estrogengaben können damit auch das Risiko einer Alzheimerschen Erkrankung senken.

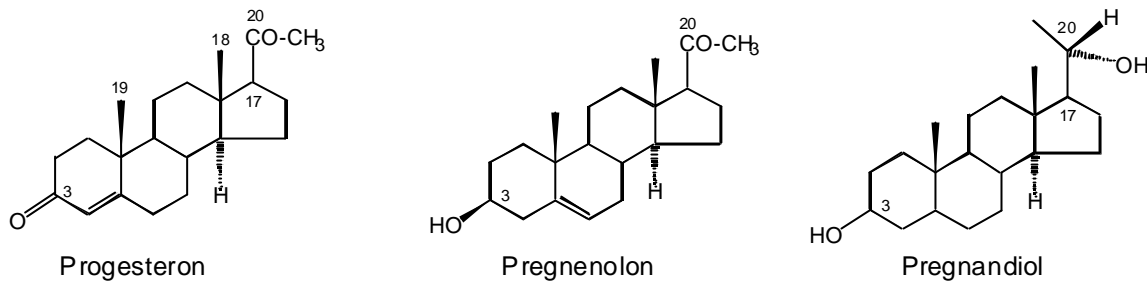
Estrogene werden bei oraler Gabe schlecht resorbiert und außerdem rasch abgebaut, therapeutisch werden daher länger wirksame Ester des Estradiols eingesetzt. Oral gut wirksame Estrogene wurden durch Einführung einer Ethinylgruppe in 17 α -Stellung erhalten und finden Verwendung in Ovulationshemmern (vgl. 4.12.4). Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β ,17 α -triol [*Epi-Estriol*] wirkt als Antagonist, das 17 α -Estradiol [α -Estradiol] hemmt die Sekretion des Hypophysenvorderlappens. Verschieden basisch substituierte Stilben-Derivate wirken als Antiestrogene, dazu gehören *Tamoxifen*, das zur Behandlung von Mammakarzinomen eingesetzt wird.



6.12.3 Gestagene, Schwangerschaftshormone, Gelbkörperhormone

Die *Gestagene*, auch *Schwangerschaftshormone* oder *Gelbkörperhormone* genannt, sind die zweite Gruppe der weiblichen Geschlechtshormone. Sie werden während der Schwangerschaft [*Gravidität*] gebildet und verhindern einen weiteren Eisprung. Als Gestagene, die für die Vorbereitung der Uterusschleimhaut [*Endometrium*] für die Aufnahme des befruchteten Eies verantwortlich sind und deren Abstoßung verhindern, wirken das Progesteron [*Gelbkörperhormon*, *Luteohormon*] und das Pregnenolon. Das wichtigste Schwangerschaftshormon, *Progesteron* [Pregn-4-en-3,20-dion], wird nach der Ovulation vom Gelbkörper [*Corpus luteum*] der Ovarien sezerniert, ein Carotin-hältiges Gewebe, das sich nach dem Eisprung bildet und etwa 2 Wochen bis zu seiner Rückbildung arbeitet. Im Falle einer Schwangerschaft wird das *Corpus luteum* jedoch erst im 4. Schwangerschaftsmonat rückgebildet und die Progesteronproduktion anschließend von der *Placenta* übernommen. Die Progesteron-Bildung wird bei der Frau durch das Peptidhormon Lutotropin gesteuert, bei manchen Tierarten ist Prolactin beteiligt (vgl. 10.). Progesteron wird klinisch zur Verhütung

eines Abortus eingesetzt und zur Regulation bei Zyklusstörungen. Es ist Bestandteil von Ovulationshemmern und findet Anwendung in der tierischen Reproduktion (zur Auslösung der Brunst und zur Zyklussynchronisation in der Tierhaltung). *Pregnenolon* [3β -Hydroxy-pregn-5-en-20-on] entsteht biosynthetisch aus Cholesterin und ist eine Vorstufe des Progesterons und der Androgene. In der Leber wird Progesteron zum *Pregnandiol* [Pregnan-3,20-diol] abgebaut, das als Glucuronid ausgeschieden wird und während der Schwangerschaft aus dem Urin der Frau isoliert werden kann. Verminderte Ausscheidung kann auf eine drohende Fehlgeburt hinweisen.



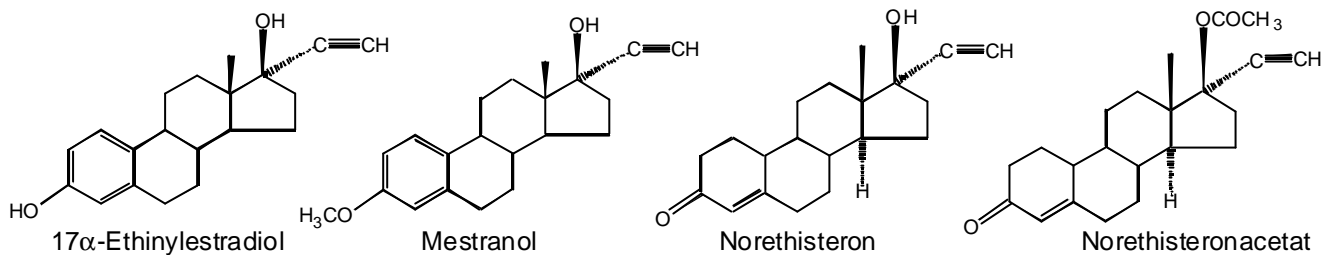
Die Gestagene wirken nach parenteraler Applikation nur kurz und werden bei oraler Applikation nur schlecht resorbiert, Progesteron selbst ist oral appliziert inaktiv. Durch chemische Modifizierung werden geeignete Verbindungen erhalten, die vor allem als Kontrazeptiva (6.12.4) Verwendung finden.

6.12.4 Ovulationshemmer, Kontrazeptiva, Antibabypille

Da die Produktion der gonadotropen Hormone der Hypophyse durch die zirkulierenden Steroide beeinflusst wird, läßt sich durch Estrogen- und Gestagengaben die Ausschüttung bestimmter Proteohormone unterdrücken. Wird die Hypophysentätigkeit gebremst und kein *Zwischenzellstimulierendes Hormon* [*Interstitialzellen stimulierendes Hormon ICSH*] produziert, wird die Ovulation verhindert, man kann eine Pseudoschwangerschaft erzeugen und damit die Befruchtung verhindern [*Kontrazeptiva, Antibabypille*]. Zur Blockierung der Peptidhormonsynthese in der Hypophyse gesellt sich noch die Verdickung und Auflockerung der Gebärmutter Schleimhaut, die zusätzlich das Vordringen der Spermien und die Fruchteinbettung verhindert.

Eine acyclische Dauertherapie führt zur kompletten Ausschaltung der Menstruation, jedoch auch zu unerwünschten Epithelveränderungen und zur Rückbildung von Körperschleimhäuten. Daher wird üblicherweise eine cyclische Behandlung gewählt, d.h. man gibt bzw. entzieht die Hormone in den natürlichen Zeitabständen des Menstruationszyklus. Beim Absetzen des Hormons kommt es damit zur Abstoßung des Endometriums und zu einer Entzugsblutung. Um innerhalb dieses künstlichen Zyklus eine ausreichende Endometrium-Umwandlung zu induzieren und Zwischenblutungen zu vermeiden, werden meist Kombinationspräparate aus Estrogenen und Gestagenen angewandt. "Minipillen" dagegen enthalten nur Gestagene und müssen acyclisch ständig eingenommen werden.

Wegen ihrer raschen Metabolisierung in den Verdauungsorganen wirken diese *Ovulationshemmer* oral nur äußerst schwach. Eine Wirkungssteigerung und verzögerte Metabolisierung weisen die von INHOFFEN und HOHLWEG 1938 eingeführten 17-Ethinylderivate von Estrogenen und Gestagenen auf. 17 α -Ethinyl-estradiol bzw. dessen 3-Methylether *Mestranol* z.B. ist ein hochpotentes Estrogen, das bis heute der estrogene Bestandteil von Ovulationshemmern geblieben ist. Mit 17 α -Ethinyl-testosteron konnte das erste oral wirksame Gelbkörperhormon hergestellt werden. Später gewannen DJERASSI und COLTON 17 α -Ethinyl-19-nortestosterone wie *Norethisteron* [17 α -Ethinyl-19-nortestosteron] und *Norethisteronacetat* [17 α -Ethinyl-19-nortestosteronacetat], die als gestagene Komponenten in Ovulationshemmern klinisch verwendet wurden.



Formel 6-11. Estrogen- und Gestagenkomponenten in Ovulationshemmern.

6.13 Nebennierenrinden-Hormone, Corticoide, Corticosteroide, Cortine

Nebennierenrinden-Hormone [Corticoide, Corticosteroide oder Cortine] werden in der Rinde der Nebennieren [*Cortex glandulae suprarenalis*, NNR], zwei erbsengroßen und lebenswichtigen Organen über den Nieren, unter dem Einfluß des *adrenocorticotropen Hormons* [ACTH, *Corticotropin*] gebildet. Über 30 verschiedene natürliche Nebennierenrinden-Hormone wurden identifiziert, aber nur wenige zeigen ausgeprägte Hormonwirkung, unter denen sich die wirksamen Corticoide Cortison, Cortisol, 11-Dehydrocorticosteron, Corticosteron, Cortexolon und Cortexon befinden, die anderen sind meist Biosynthese-Zwischenstufen oder Abbauprodukte. Corticosteron und Cortisol machen ca. 60-95 % dieser Hormone aus. Cortinmangel führt zur Bronzefärbung der Haut, zu Muskelschwäche und Erhöhung des Harnstoffgehalts im Blut. Bei Ausfall der Nebennieren tritt innerhalb von wenigen Tagen der Tod ein. Cortin-Überfunktion ergibt bei Kindern vorzeitige geschlechtliche Entwicklung. Bei körperlichem oder seelischem Streß ist die Ausschüttung von Nebennieren-Hormonen besonders gesteigert, wobei Adrenalin, Noradrenalin und Cortin ausgeschieden werden. Alle drei Hormone sind lebensnotwendig, die Bildung von Cortin ist jedoch wichtiger, da es nur von den Nebennieren abgegeben wird, während Adrenalin und Noradrenalin auch aus anderen Organen abgegeben werden.

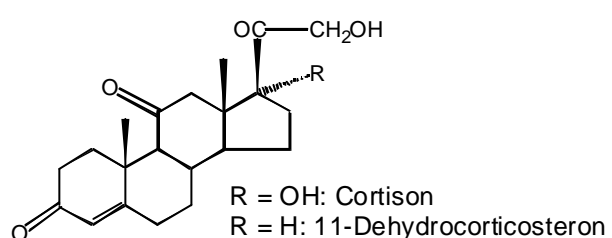
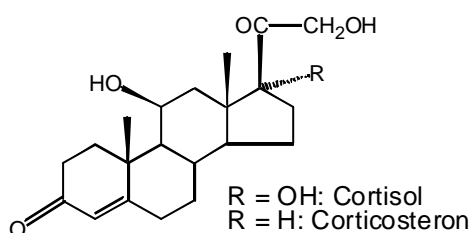
Bei hohen Dosen haben die Corticoide oft andere pharmakologische Eigenschaften, und es tritt die entzündungshemmende und antiallergische Wirkung in den Vordergrund.

Alle Corticoide sind C₂₁-Steroide der Pregnan-Reihe, besitzen eine α,β -ungesättigte Carbonylgruppe im A-Ring und eine Ketolseitenkette in C-17. Je nach Wirkung unterscheidet man Glucocorticoide, für die eine zusätzliche 11-Sauerstoff-Funktion typisch ist, und Mineralocorticoide. Erstere steuern den Kohlenhydrat- und Zuckerstoffwechsel, stimulieren die Glucogenese und erhöhen dadurch den Blutzuckerspiegel, letztere regulieren den Mineralstoffwechsel und Elektrolythaushalt.

Androgen wirken die *Androcorticoide*, zu denen Androstendion, Adrenosteron und Testosteron (vgl. 6.12.1) gehören, die zwar hauptsächlich als Keimdrüsenhormone in den Hoden, aber zum Teil auch in der Nebennieren-Rinde gebildet werden. Weibliche Analoge sind die *Estrocorticoide* (Estrogene).

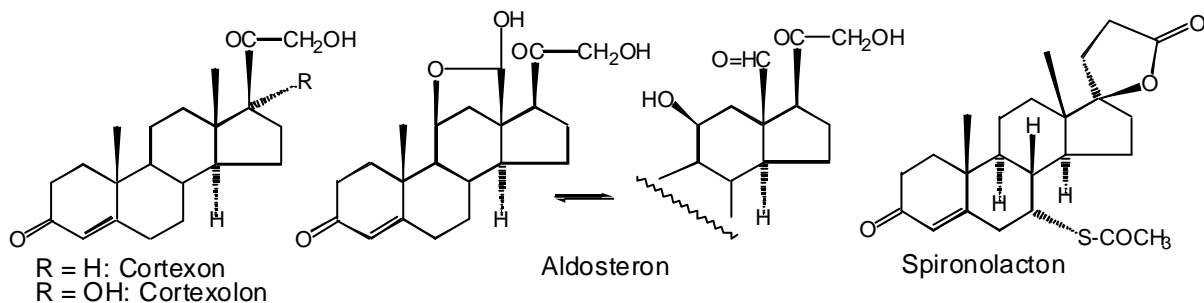
6.13.1 Glucocorticoide

Die *Glucocorticoide* sind vor allem wegen ihrer entzündungshemmenden, antiallergischen, antirheumatischen und immunsuppressiven Wirkung von Bedeutung. Die antiinflammatorische Wirkung der Corticoide wird jetzt in der Therapie zahlreicher Krankheiten wie z.B. Rheumaerkrankungen, Asthma, Hepatitis, Nephrose und verschiedene Blutkrankheiten genutzt. In der Dermatologie sind lokal wirksame Corticoide bei der Behandlung von Hautkrankheiten unentbehrlich. Physiologisch vorkommende Glucocorticoide sind Cortison, Cortisol, Corticosteron und 11-Dehydrocorticosteron. *Cortisol* [11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion, *Hydrocortison*] besitzt die stärkste glucocorticoide Wirkung, *Corticosteron* [11 β ,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion], das in der Nebennieren-Rinde durch zweifache Hydroxylierung aus Progesteron entsteht, und *11-Dehydrocorticosteron* [21-Hydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion] zeigen bereits eine gewisse mineralocorticoide Aktivität. *Cortison* [17 α ,21-Dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion] wird seit über 40 Jahren zur Behandlung gegen Gelenkrheumatismus [*Polyarthritits*] verwendet. Trotz der Nebenwirkungen lassen sich durch gezielte Dosierung und gezielte chemische Modifikation die unerwünschten Wirkungen soweit zurückdrängen, daß die Cortisonbehandlung heute erheblich risikoärmer ist als früher. Es wurde 1935 erstmals von Kendall aus tierischen Nebennierenrinden isoliert, zur Gewinnung von 0.2 g Cortison benötigte man damals die Organe von 20.000 Rindern. Die erste Totalsynthese gelang WOODWARD und SARETT [1949-1952] aus Desoxycholsäure. Später wurde die Struktur des Cortisons vielfach synthetisch modifiziert um Antirheumatica und Antiphlogistica zu erhalten, bei denen gleichzeitig die ungewünschte glucocorticoide und mineralocorticoide Wirkung zurückgedrängt ist.



6.13.2 Mineralocorticoide

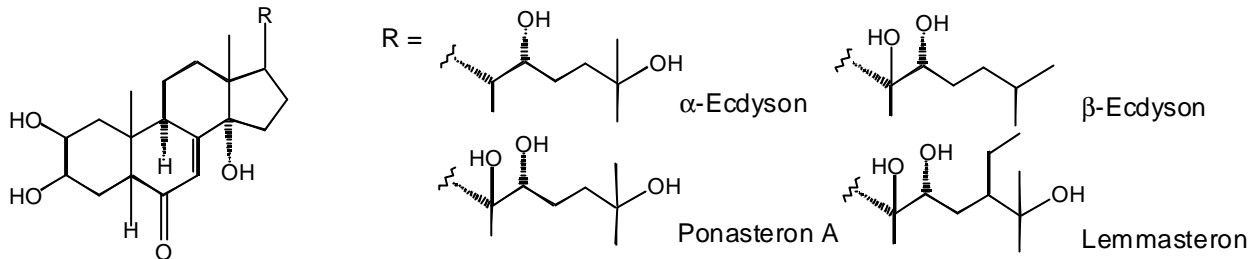
Den *Mineralocorticoiden* fehlt die C-11-Sauerstofffunktion der Glucocorticoide, sie regulieren den Wasser- und Mineralstoffhaushalt des Organismus. Natürlich vorkommende Mineralocorticoide sind die Corticoide *Cortexon* [21-Hydroxy-pregn-4-en-3,20-dion, *Desoxycorticosteron*, *Desoxycorton*] und *Cortexolon* [17 α ,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion], und als wirksamstes Mineralocorticoid das erst 1953 aus Nebennieren-Extrakt isolierte *Aldosteron* [11 β ,21-Dihydroxy-3,20-dioxo-pregn-4-en-18-al]. Aus 1.000 kg Rindernebnieren erhielt man 56 mg Aldosteronacetat [1953]. Aldosteron liegt als Halbacetal im Gleichgewicht mit der tautomeren Hydroxyaldehyd-Form vor. Es beeinflusst das Na⁺/K⁺-Gleichgewicht, eine Aldosteron-Überfunktion führt zu verstärkter Natrium- und damit Wasserretention sowie zu einer daraus resultierenden K⁺-Ausscheidung. Aldosteronmangel hingegen führt zu Natriumverlust. Beim Herzinfarkt und bei Leberzirrhose tritt erhöhte Aldosteron-Ausscheidung auf; im letzteren Falle bewirkt dies eine erhöhte Wasser- und Salzretention. Aldosteron wird als Therapeutikum gegen die Addison'sche Krankheit eingesetzt. Es wird kompetitiv durch das synthetisch gewonnene 17-Spirolacton Spironolacton gehemmt, das bei Hyperaldosteronismus diuretisch wirkt. Cortexonester werden als mineralocorticoide Hormone medizinisch verwendet. Als lähmende Waffe setzen Gelbrandkäfer Cortexon gegen Fische ein. Dabei verfügt ein Käfer über ebensoviel Cortexon, wie in den Nebennieren von 750 Rindern enthalten ist.



6.14 Ecdysone als Hormone in Insekten und Krebsen und als Phytoecdysteroide in Pflanzen

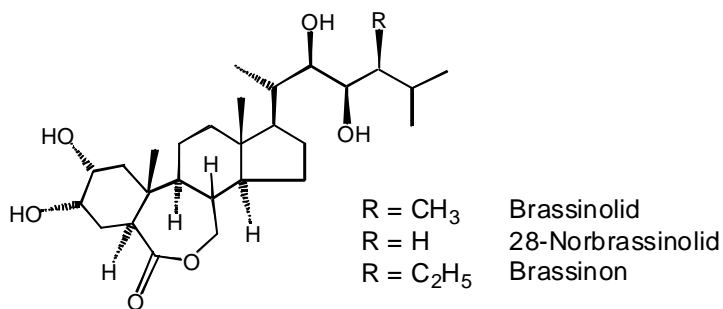
Ecdysone sind eine Klasse von Steroiden mit Hormonwirkung bei Insekten [*Ecdysteroide*]. Sie lösen bei den Insekten Häutungsprozesse aus und sind als Verpuppungs- oder Häutungshormone für die Entwicklung der einzelnen Larvenstadien verantwortlich. Im Gegensatz zu den Juvenilhormonen (9.) steuern sie sowohl die Larven- als auch die Puppenhäutung zum fertigen Insekt [*imago*]. Das erste Häutungshormon α -*Ecdyson* [(22*R*)-2 β ,3 β ,14,22,25-Pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on] wurde von A. BUTENANDT und P. KARLSON 1954 aus den Prothoraxdrüsen von Puppen des Seidenspinners *Bombyx mori* [Bombycidae] isoliert, 25 mg konnten aus 500 kg Puppenmaterial gewonnen werden. Charakteristisch für die Ecdysone ist die 14 α -Hydroxygruppe.

Das etwa doppelt so stark wirksame β -Ecdyson [20-Hydroxyecdysion, *Ecdysteron*] wurde ebenso aus Insekten isoliert und ist identisch mit dem Häutungshormon der Krebse [*Crustecdysion*]. In ca. 1.000mal höheren Konzentrationen wurden Ecdysone in Pflanzen [*Phytoecdysteroide*], vor allem in Farnen, Eiben, Eisenkraut und Fuchsschwanzgewächsen, mit Wirkung als Insektenhormone nachgewiesen. Aus *Conifere podocarpus* wurde das *Ponasteron* isoliert.



6.15 Brassinolide, Pflanzenhormone mit Steroidstruktur

1979 erschien ein Bericht über ein pflanzliches Wachstumshormon, das aus Pollen von Raps [*Brassica napus*] isoliert wurde. Die Konstitution wurde durch Röntgenstrukturanalyse geklärt und die Verbindung Brassinolid bezeichnet. *Brassinolide* sind damit Pflanzenhormone mit Steroidstruktur, die in Konzentrationen von 10 μ g/Pflanze das Pflanzenwachstum fördern. Bemerkenswert sind die 22*R*-Hydroxygruppe und das sieben-gliedrige B-Ring-Lacton, das bisher noch in keinem anderen natürlichen Steroid gefunden worden ist. Auch hier wurden entsprechende Analoga gefunden.



6.16 Partialsynthesen, mikrobiologische Umwandlungen und Totalsynthesen von Steroiden

Während man die herzwirksamen Glykoside überwiegend aus pflanzlichem Material gewinnt, werden Steroidhormone heute ausschließlich partial- oder totalsynthetisch gewonnen. Viele Syntheseabwandlungsprodukte sind aufgrund ihrer stärkeren Wirkung (z.B. Corticoide), ihrer spezifischeren Wirkung (z.B. Anabolika) oder ihrer besseren oralen Wirksamkeit (z.B. 17 α -Ethinyl-derivate) für den therapeutischen Einsatz besser geeignet als die natürlichen Verbindungen.

6.16.1 Partialsynthesen

Für Partialsynthesen dienen meist billige pflanzliche Steroid-Rohstoffe als Ausgangsverbindungen, vor allem das in großer Menge in Mexiko aus *Dioscorea*-Wurzeln isolierte Spiroketal Diosgenin (z.B. Formel 6-8). Wesentlich teurer ist aus dem Rückenmark von Rindern und Schweinen oder dem Wollfett der Schafe gewonnene Cholesterin (z.B. Formel 4-19). Ferner werden Gallensäuren (z.B. Desoxycholsäure, 4.8.2), pflanzliche Saponine (6.7), das Steroidalkaloid Solasidin (aus Sojabohnen oder Zuckerrohrwachs) und die Phytosterine Stigmasterin (Formel 6-5) und Sitosterin (Formel 6-6) eingesetzt. Letzteres kommt außerdem in größerer Menge im Neutralanteil des bei der Papierherstellung anfallenden Tallöls vor.

Tabelle 6-5. Rohstoffquellen für die Partialsynthese von Steroiden

Steroid	Rohstoffquelle
Diosgenin	<i>Dioscorea</i> -Arten (Mexiko)
Solasodin	<i>Solanum marginatum</i> (Äthiopien/Ostafrika)
Hecogenin	<i>Agave sisalana</i> (Kenia)
Stigmasterin und Sitosterin	Sojabohne, Zuckerrohrwachs und Tallöl
Sarsasapogenin	Yucca
Gallensäuren	Rindergalle
Cholesterin	Rückenmark von Rindern, Wollfett von Schafen, Fischöle
Lanosterin	Wollfett von Schafen
Ergosterin	Hefen

Die Seitenkette des Diosgenin läßt sich nach MARKER (6.12.2.1) abbauen und führt zum wichtigen Zwischenprodukt Dehydropregnenolonacetat, das sich zu Progesteron umwandeln läßt. Aus Pregnenolon ist weiters Androstenolonacetat erhältlich (Formel 4-4), ein wichtiges Zwischenprodukt für die Synthese von C₁₉-Steroiden wie z.B. Testosteron (4.12.1.1) und der Estrogensynthese (Formel 4-7). Androstenolon ist auch durch oxidativen Abbau von Cholesterin zugänglich.

6.16.2 Mikrobiologische Umwandlungen

Durch *Mikroorganismen* können Steroide umgewandelt werden durch

- Spaltung oder Verknüpfung von C–C-Bindungen, z.B. mikrobiologischer Abbau der C-17-Seitenkette des Cholesterins zum Androstadeinon (Formel 4-10),
- Einführung, Verschiebung oder Hydrierung von Doppelbindungen, z.B. bei der 1,2-Dehydrierung des Cortisons zu Prednison
- Einführung oder Abspaltung, Oxidation oder Veresterung von Hydroxygruppen, z.B. 11- α -Hydroxylierung von Progesteron durch *Rhizopus nigricans* zur Cortisonsynthese (Formel 4-12), Hydroxylierungen in 16- (α oder β), 17 α - oder 21-Position (Corticoidsynthesen), sowie
- Bildung und Hydrierung von Carbonylgruppen.

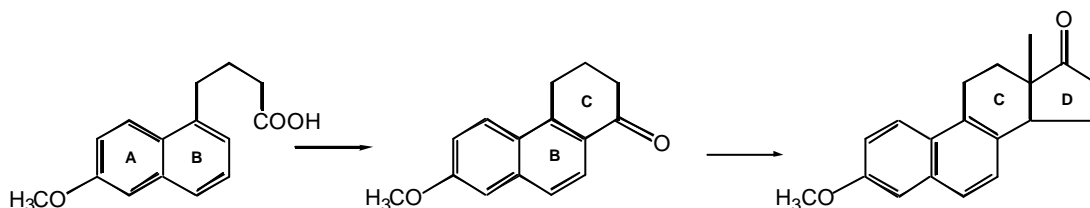
Mikrobiologische Umwandlungen zeichnen sich häufig durch eine hohe Selektivität aus und können in geeigneten Fermentern in großen Mengen angesetzt werden. Zur Durchführung einer mikrobiologischen Synthese wird z.B. das Ausgangsteroid in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst und zur Kulturlösung geeigneter Mikroorganismen zugegeben. Nach erfolgter Umwandlung wird das Steroid mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Industrielle Bedeutung haben vor allem

- Hydroxylierungen in 11- (α oder β , z.B. Formel 4-12), 16 (α oder β), 17 α - oder 21-Stellung (Corticoid synthesen),
- Einführung einer Doppelbindung in 1-Position ($\Delta^{1,4}$ -Diene, Formel 4-8),
- Hydrierung einer Carbonylfunktion zur Hydroxygruppe (4.12.1.1) sowie
- Abspaltung der C-17-Seitenkette (Formel 4-9).

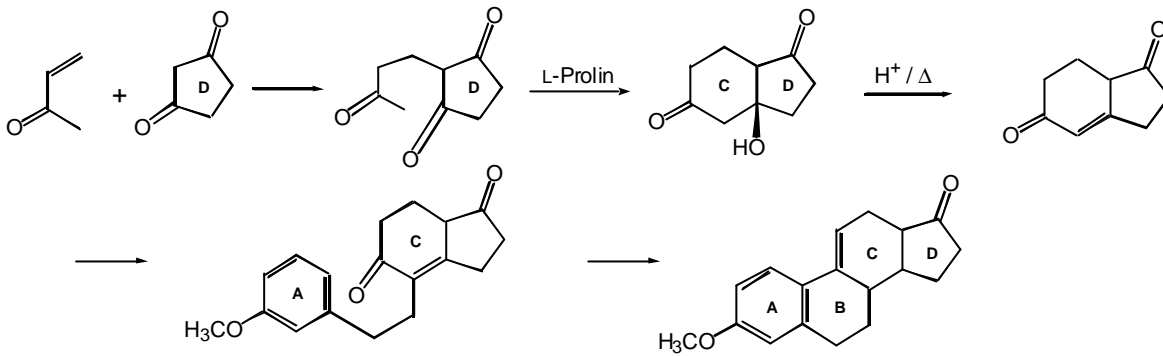
6.16.3 Totalsynthesen

Steigende Preise für Rohstoffe von Partialsynthesen und Fortschritte auf dem Gebiet stereospezifischer Synthesen bewirkten die Entwicklung einer Vielzahl von Steroidtotalsynthesen. Vor allem Östrogene werden zu einem nicht unbeträchtlichen Anteil heute totalsynthetisch gewonnen. Bei diesen Totalsynthesen kann man z.B. von Ein- oder Zweiringsystemen ausgehen und die anderen Ringelemente ankondensieren (z.B. **AB** \rightarrow **ABC** \rightarrow **ABCD**), oder in einer biomimetischen Cyclisierung analog der Squalencyclisierung alle vier Ringe in einem Reaktionsschritt aufgebaut. Im folgenden sollen exemplarisch verschiedene dieser Strategien dargestellt werden.

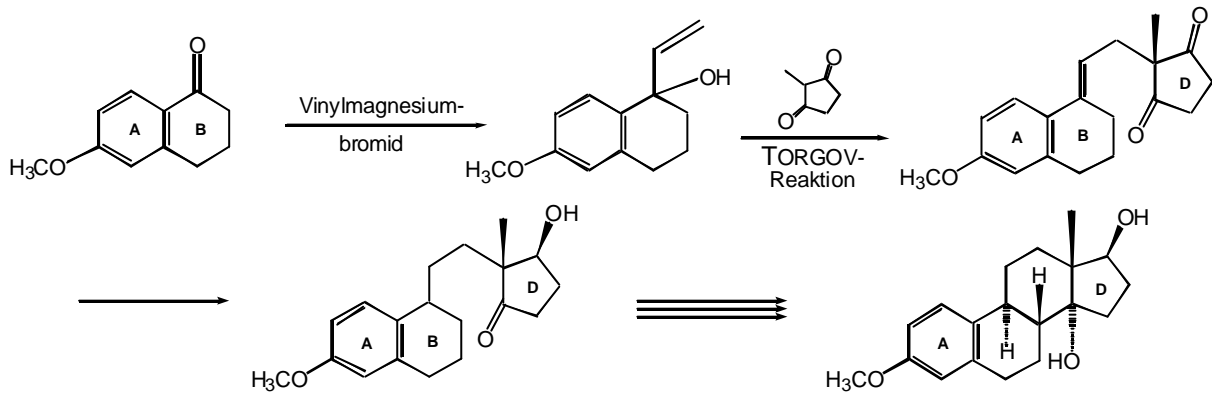
Die erste Totalsynthese eines Steroids war die Synthese des Equilenins von BACHMANN [1939], ausgehend vom Zweiringsystem **AB** und sukzessiver Kondensation von Ring **C** und **D**.



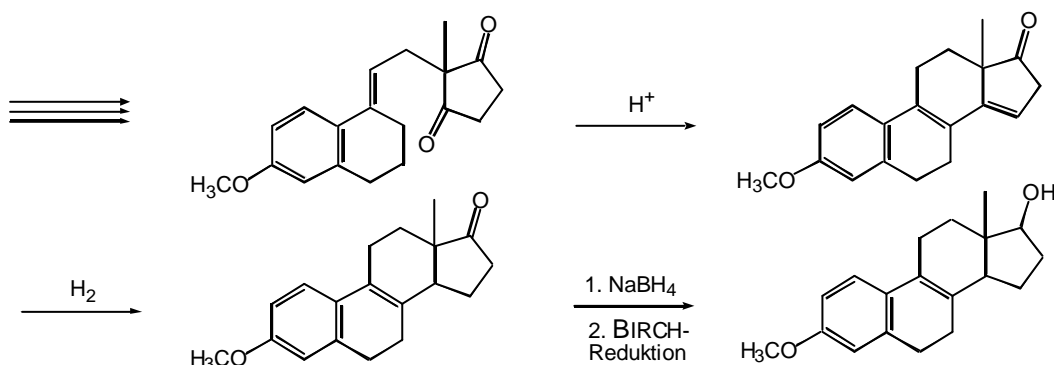
Von 2-Methyl-cyclopenta-1,3-dion als Ring-D-Baustein geht eine Synthese von CRISPIN und WHITEHURST sowie von HUGHES ans SMITH aus. Durch MICHAEL-Addition wird das cyclische Keton an Methylvinylketon angelagert und in Gegenwart von L-Prolin eine asymmetrische Aldolreaktion zum CD-Ringsystem durchgeführt. Alkylierung und Cyclisierung führt zum Steroidgerüst.



Das gleiche Cyclopentadion wird in einer auf TORGOV und WINDHOLZ zurückgehenden Synthese säurekatalysiert auf einen Allylalkohol addiert (TORGOV-Reaktion), der durch Grignardreaktion aus einem 6-Methoxy-1-tetralon als AB-Element entsteht. Mikrobiologische asymmetrische Reduktion bringt die richtige Konfiguration der natürlichen Steroide für die Atome C-13 und C-17, Cyclisierung ein Ausgangsprodukt für die Darstellung von Estrogenen und 19-Nortestosteronen.

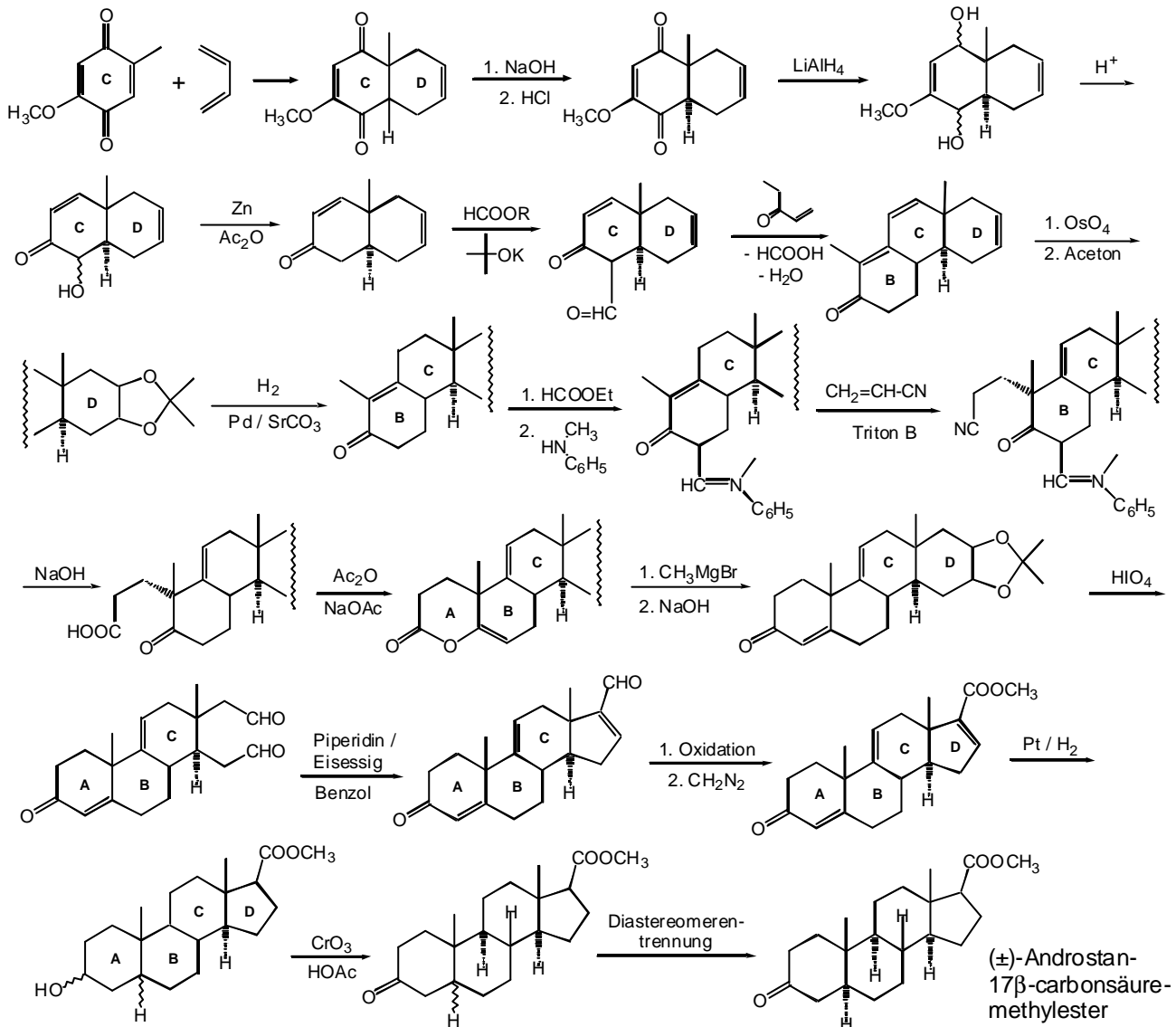


Für die Totalsynthese von Estrogenen ist Estradiolmethylether, der wie oberhalb aus 6-Methoxy-1-tetralon dargestellt wird, das wichtige Zwischenprodukt mit dem Steroidskelett. Entmethylierung gibt Östradiol, OPPENAUER-Oxidation und Ethinylierung Mestranol, Entmethylierung des Estron-3-methylethers gibt Estron, das zu Ethinylestradiol ethinyliert werden kann.



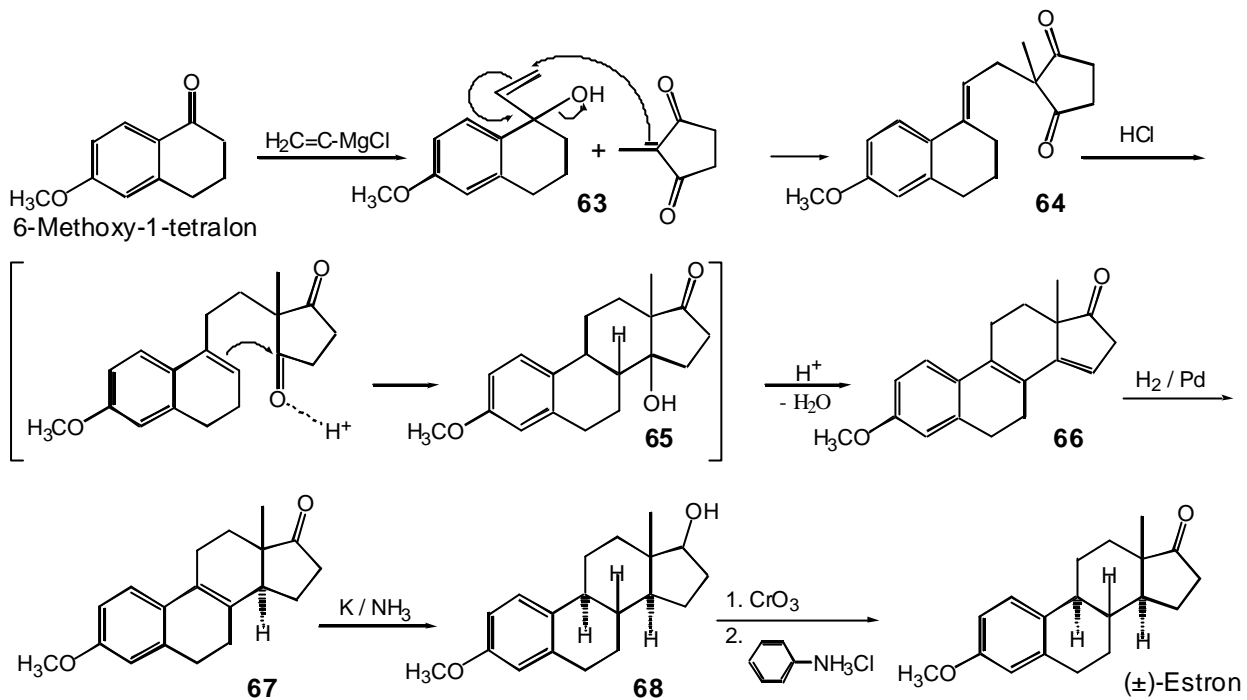
Eine großartige Syntheseleistung unter schrittweisem Aufbau des Ringsystems stellt die WOODWARD-Totalsynthese dar. Diese Methode besitzt allerdings heute nur noch theoretisches Interesse. Ausgehend von der primär entstehenden Androstan-17 β -carbonsäure sind die meisten anderen Steroidderivate zugänglich (Formel 6-13).

Eine moderne diastereoselektive Synthese sei am Beispiel von Estron demonstriert (AB → ABD → ABCD). 6-Methoxy-1-tetralon wird mit Vinylmagnesiumchlorid zum Allylkohol **63** (vgl. TORGOV-Reaktion) umgesetzt. Unter milden Bedingungen kann der D-Ring an das AB-Ringsystem zu **64** angelagert werden. Umsetzung mit HCl/CH₃OH ergibt das Estrogenringskelett **65** als Racemat. Die katalytische Hydrierung wird durch die 18-Methylgruppe gesteuert. Im natürlichen Estron steht C-18 β-ständig (nach vorne) und das 14-H-Atom α-ständig



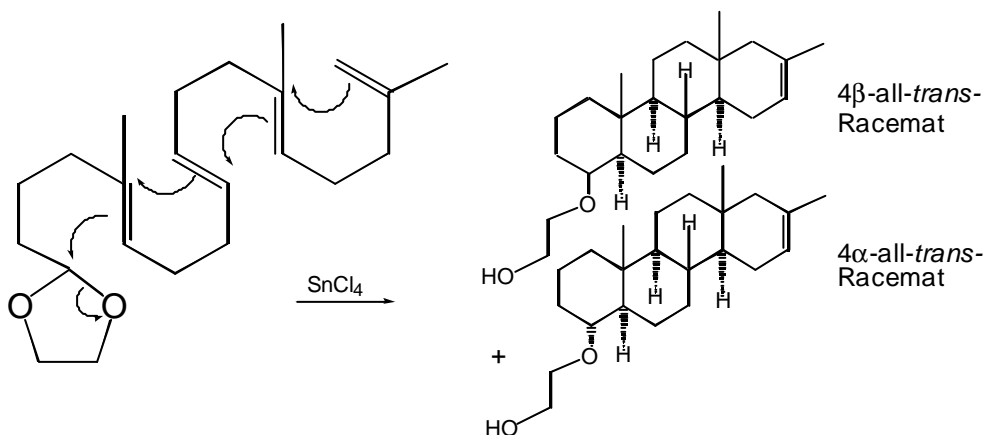
Formel 6-13. Totalsynthese von (±)-Androstan-17β-carbonsäuremethylester

(nach hinten). Die Hydrierung des 18β-Produkts erlaubt nur einen Angriff an der α-Seite, es entsteht die natürliche Konfiguration in **67**. Unter den verwendeten Hydrierbedingungen wird die 8,9-Doppelbindung nicht angegriffen. Die Umsetzung mit Kalium in flüssigem Ammoniak liefert durch Reduktion das thermodynamisch stabilere trans-Produkt **68** (9α, 8β im nativen Estrogen). Gleichzeitig wird das 17-Keton zum 17β-Alkohol reduziert. Oxidation mit CrO₃ und Abspaltung des 3-Methylesters gibt das Estron (Formel 6-14).

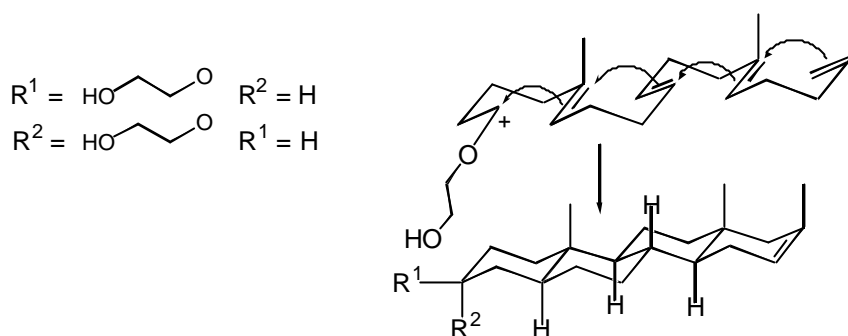


Formel 6-14. Diastereoselektive Estronsynthese.

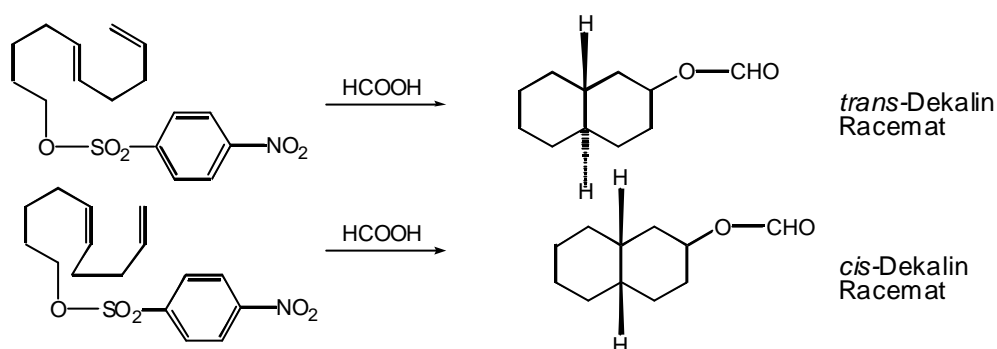
Ein Aufbau des Steroidgerüsts in einer Stufe als biomimetische Cyclisierung in Anlehnung an die Squalencyclisierung liegt den folgenden Synthesen zugrunde. Betrachtet man als Beispiel die Cyclisierung von Squalenoxid, kann man diesen Prozeß als *trans*-antiparallele elektrophile Addition an die olefinische Doppelbindung auffassen. Allerdings bedingt die enzymatische Reaktion eine selektive Protonierung am Epoxid und ebenfalls eine selektive Öffnung dieses Oxirans. Nun gelang unter nichtenzymatischen Bedingungen, geeignete Bedingungen zu finden, in denen aus *all-trans*-Doppelbindungen eine *all-trans*-Cyclisierung stattfindet. Die Umsetzung des Tetraenacetals mit SnCl_4 in Pentan ergibt ein Gemisch von zwei kristallinen tetracyclischen D-Homosteroid-Epimeren, die stereochemisch ausschließlich zur *all-trans*-Reihe gehören. Bei dieser Reaktion bilden sich sieben Asymmetriezentren und trotzdem entstehen nur zwei von 64 möglichen Racematen.



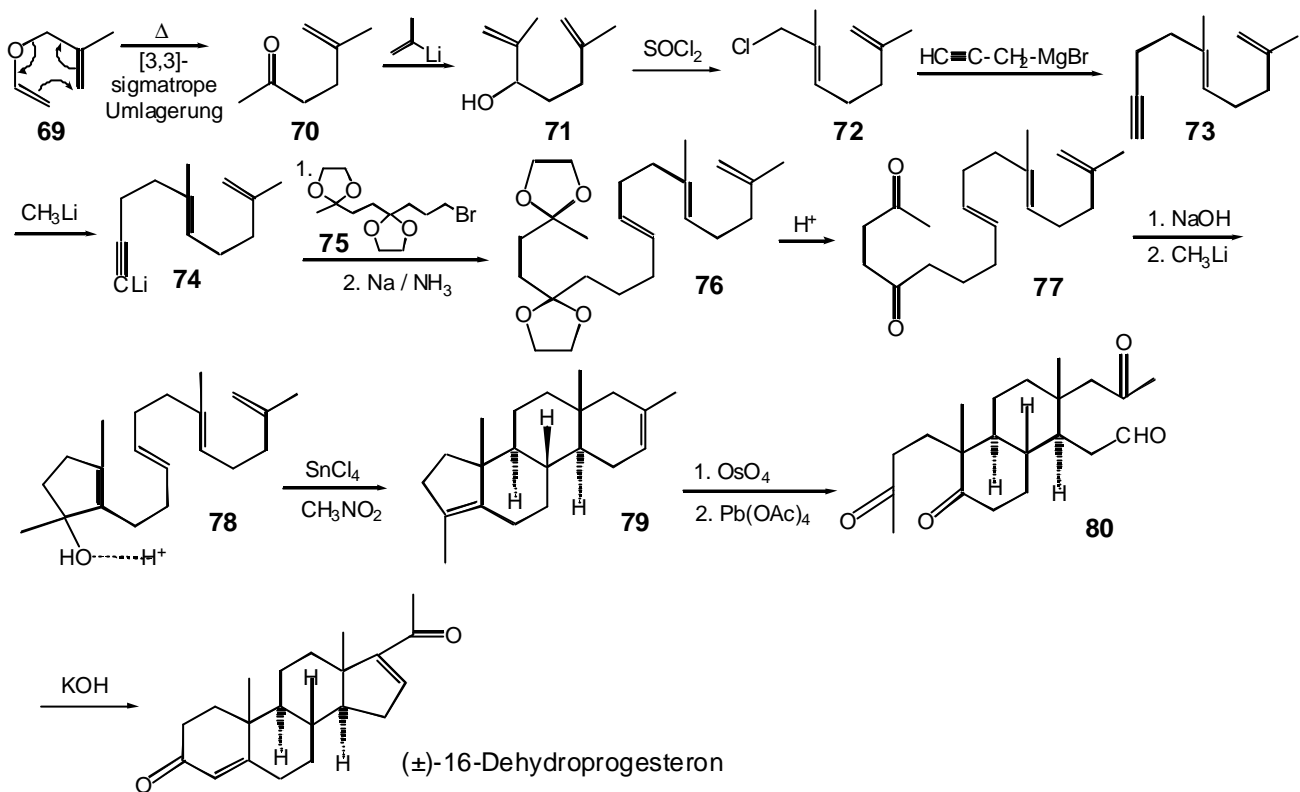
Diese Stereoselektivität wird nach STORK-ESCHENMOSER durch die Annahme erklärt, daß die energetisch bevorzugte Konformation im Übergangszustand die Sesselkonformation ist.



Bei Cyclisierungen zu Dekalin-Derivaten konnte allgemein nachgewiesen werden, daß jeweils aus einer *trans*-Doppelbindung *trans*-Dekalin und aus einer *cis*-Doppelbindung *cis*-Dekalin als racemische Produkte entstehen [JOHNSON].

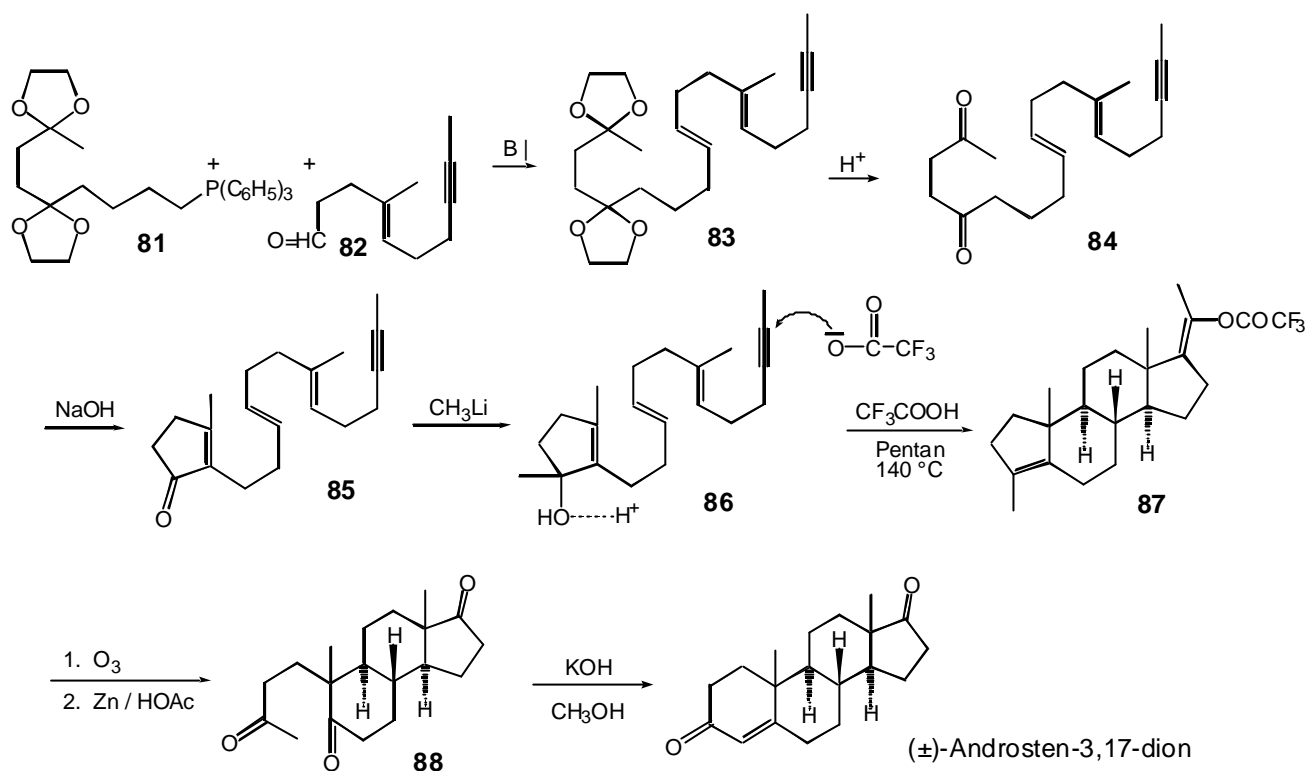


Mit dieser Methode gelingt z.B. die Synthese des (\pm)-Dehydroprogesteron. Der Aufbau des Tetraengerüsts startet mit der Umlagerung eines Vinylallylethers **69** zu einem γ,δ -ungesättigten Aldehyd **70**. Anlagerung von 2-Propenyllithium und Angliederung von Propargylmagnesiumbromid ergibt **73**. Umsetzung mit Methyllithium zum Acetylid führt durch nucleophile Substitution des Bromids **75** und anschließende Abspaltung der Carbonylschutzgruppen zu einem Trien-diketon **77**. Intramolekulare Aldolkondensation ergibt ein Tetraen **78**, das unter den Bedingungen, die oben diskutiert wurden, mit einer Lewissäure zu einem Vierringsystem **79** cyclisiert werden kann. Reaktion mit OsO_4 zum *cis*-Diol und $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Spaltung zur Tetracarbonylverbindung **80** führt nach anschließender Aldolcyclisierung zu *rac*-16-Dehydroprogesteron (Formel 6-15).



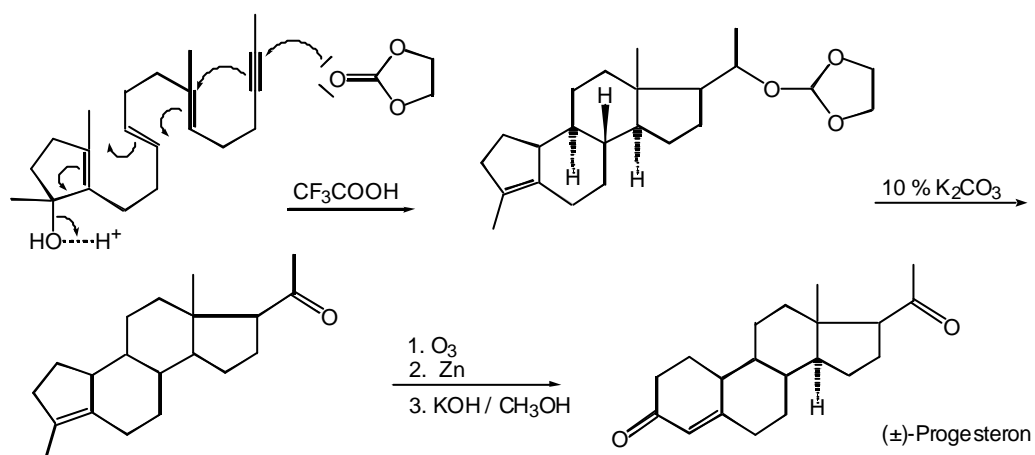
Formel 6-15. Diastereoselektive Synthese von (±)-Dehydroprogesteron.

WITTIG-Olefinierung des Phosphorans **81** mit Aldehyd **82** ergibt das Dienin **83**. Nach Abspaltung der Schutzgruppen, intramolekularer Aldolkondensation und anschließender Addition von Methyllithium resultiert das Zwischenprodukt **86**, aus dem die Darstellung von Progesteron und Androsteron möglich ist. Die Cyclisierung erfolgt durch Abspaltung des tertiären Alkohols und nucleophilen Angriff an der Dreifachbindung mit dem Trifluoracetatanion. Die Cyclisierung mit Trifluoressigsäure ergibt eine all-*trans*-Konfiguration (**87**) unter Ausbildung des fünfgliedrigen Ringes. Die Ozonolyse ergibt Ringspaltung im A-Ring und das 17-Keton **88**, die folgende Aldolkondensation führt zum *rac*-Androsten-3,17-dion.



Formel 6-16. Synthese von (±)-Androsten-3,17-dion.

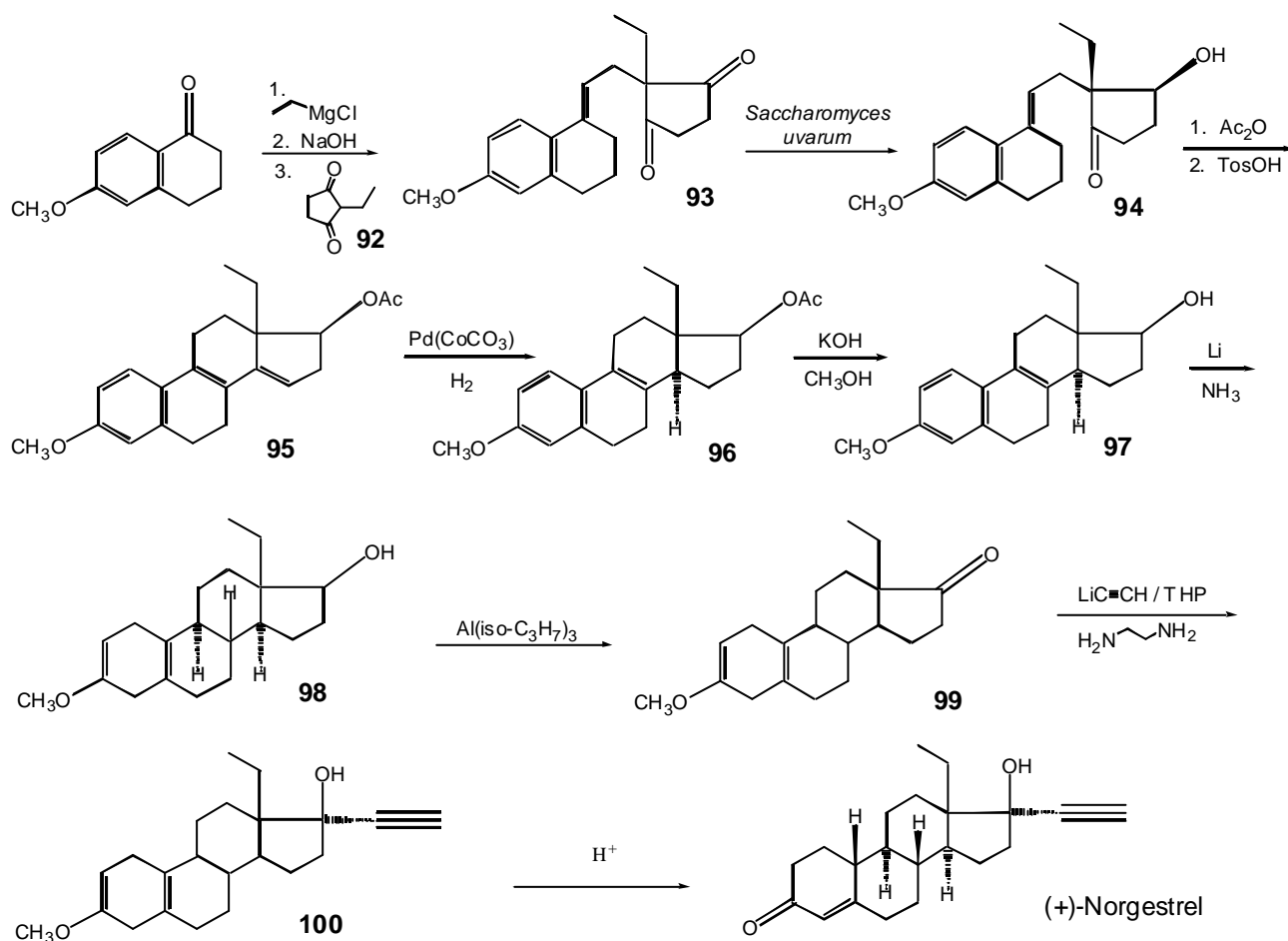
Zum Progesteron gelangt man durch Cyclisierung von **86** mit Trifluoressigsäure und Ethylencarbonat **89** als Nucleophil, wobei nach der Hydrolyse das all-*trans*-Produkt **90** entsteht. Das aus dem Enol resultierende 20-Keton **91** weist zu 67% die thermodynamisch stabilere 17β -Konfiguration auf. Ozonolyse und anschließende basische Cyclisierung liefert *rac*-Progesteron.



Die Problematik für die technische Anwendbarkeit dieser Synthesen ist im Auftreten von Racematen begründet; abgesehen vom Aufwand der Trennungsoptionen selbst ist damit immer auch der Verlust von 50 % Substanz verbunden, was die Wirtschaftlichkeit der Verfahren beeinträchtigt.

Eine der erfolgreichsten enantioselektiven Totalsynthesen ist die von (*R*)(+)-Norgestrel, einem Gestagen, das als Kontrazeptivum (6.12.4) angewandt wird. In diesem Fall wird das erste chirale Zentrum durch eine stereo-

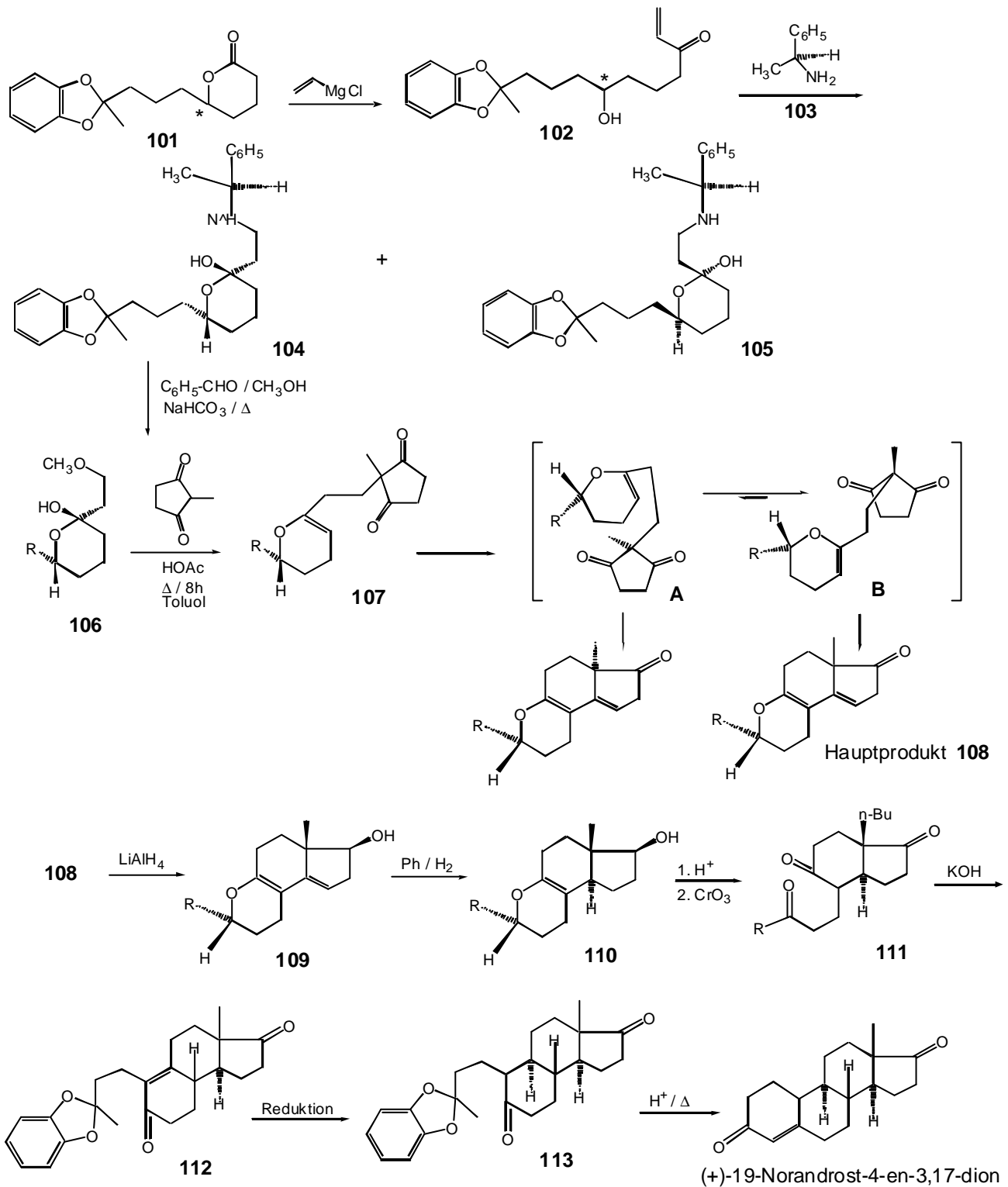
selektive mikrobiologische Reduktion erzeugt. Ausgehend von 6-Methoxy-1-tetralon wird mit Vinylmagnesiumchlorid über den Allylalkohol in einer MICHAEL-Reaktion mit 2-Ethylcyclopentan-1,3-dion **92** ein Zwischenprodukt **93** erhalten, das an C-14 und C-17 zwei prochirale Zentren besitzt. Durch Reduktion der C-17-Ketonfunktion mit *Saccharomyces uvarum*, die sowohl regio- als enantioselektiv verläuft, werden C-13 und C-17 in **94** chiral. Die nach der Acetylierung erfolgende Cyclisierung produziert keine neuen Asymmetriezentren. Hydrierung der 14-Doppelbindung erfolgt von der sterisch weniger gehinderten α -Seite, d.h. die zwei Asymmetriezentren steuern die Einführung eines weiteren asymmetrisch substituierten Kohlenstoffs in **96**. Reduktion mit Lithium in Ammoniak ergibt die thermodynamisch stabilere trans-Verknüpfung ($9\alpha,8\beta$) des B/C-Ringes und BIRCH-Reduktion des aromatischen A-Ringes in **98**. OPPENAUER-Oxidation und Angriff des Lithiumacetyls, ebenfalls von der weniger gehinderten α -Seite, ergeben nach der Spaltung des Methylvinylethers und Isomerisierung der 5(10)-Doppelbindung stereochemisch einheitlich (*R*)(+)-Norgestrel (Formel 6-17).



Formel 6-17. Enantioselektive Synthese von (\pm)-Norgestrel.

Eine andere Methode um enantiomerenreine Produkte zu erhalten, besteht in einer stereoselektiven Cyclisierung. Hierzu muß in der Ausgangsverbindung bereits ein chirales Zentrum vorhanden sein, das die Bildung eines weiteren steuert (Substratkontrolle). Ausgehend von Lacton **101** wird das benötigte chirale Zwischenprodukt

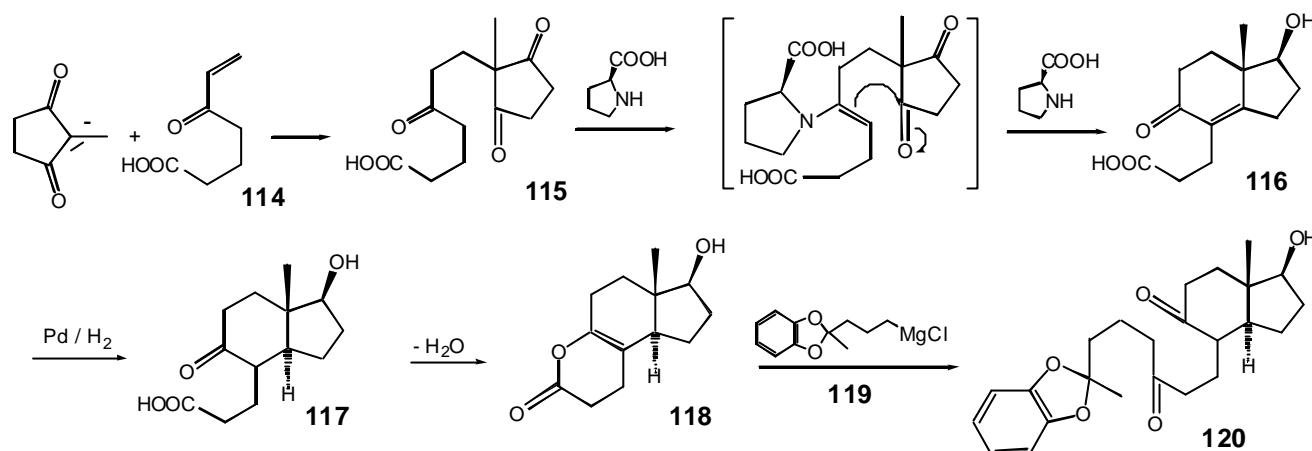
dargestellt. Die Umsetzung mit Vinylmagnesiumchlorid ergibt ein Vinylketon **102**, das anschließend mit (-)-*S*- α -Methylbenzylamin **103** zwei diastereomere Produkte **104** und **105** ergibt, die getrennt werden können. Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe aus **104** ergibt **106**. Ausgehend von **106** wird das Steroidgerüst aufgebaut. Umsetzung mit 2-Methylcyclopentan-1,3-dion ergibt über die nucleophile Substitution des Methylethers und Eliminierung des tertiären Alkohols, die Möglichkeit der Cyclisierung durch Angriff der Enolether-Doppelbindung am Keton in **107**. Von den zwei möglichen Konformationen im Übergangszustand ist **B** die stabilere. In **A** findet eine sterische Wechselwirkung zwischen dem Keton und der Seitenkette am chiralen Zentrum statt. Die Reaktion von **B** bedingt aber, daß die spätere C-18-Methylgruppe nach oben, also β -ständig (in **108**) ist. Die Reduktion von **108** mit LiAlH_4 erfolgt von der sterisch weniger gehinderten α -Seite zum β -Alkohol **109**. Anschließende Hydrierung erfolgt, bedingt durch die β -ständige Methyl- und Hydroxygruppe, von der α -Seite zu **110**. Spaltung des Vinylethers **110** und Oxidation ermöglicht durch eine intramolekulare Aldolkondensation den Aufbau des B-Ringes in **112**. Erneute Hydrierung und sauer katalysierte Abspaltung der Carbonylschutzgruppe mit anschließender Aldolkondensation ergibt das (+)-19-Norandrost-4-en-3,17-dion.



Formel 6-18. Enantioselektive Cyclisierung zu (+)-Norandrosteron-4-en-3,17-dion.

Eine andere enantioselektive Variante des Aufbaus des C-Ringes erfolgt durch Reagenzienkontrolle mit einem chiralen Katalysator. Die Anlagerung von 2-Methylcyclopentan-1,3-dion an das ungesättigte Keton **114** ergibt das Triketon **115**. Dieses wird unter Verwendung von L-Prolin als Hilfsreagenz zu **116** cyclisiert. Der Mechanismus erfolgt über ein Enamin, in dem das chirale Amin einen diastereomeren Übergangszustand mit

einer bestimmten Konformation stabilisiert. Die Hydrierung von **116** wird von der Methylgruppe in α -Stellung gesteuert. Lactonbildung und Umsetzung mit der Grignard-Verbindung **119** ergeben mit **120** ein ähnliches Zwischenprodukt, wie es auch in der vorher beschriebenen Synthese auftritt.



5.18 Literatur

- L.F. FIESER, Steric Course of Reactions of Steroids, *Experientia* 6, 312 (1950). L.F. FIESER und M. FIESER, *Steroide*, Verlag Chemie, Weinheim (1961).
- D.H.R. BARTON und G.A. MORRISON, Conformational Analysis of Steroids and Related Natural Products, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* 19, 165 (1961).
- C. DJERASSI, *Steroid Reactions*, Holden-Day, San Francisco (1963).
- G. ADAM und K. SCHREIBER, Aufbau des Solanidan-Gerüsts durch Hoffmann-Löffler-Freytag-Cyclisierung: Eine neue Synthese des Steroidalkaloids Demissidin, *Tetrahedron* 20, 1719 (1964).
- D.N. KIRK und M.P. HARTSHORN, *Steroid Reaction Mechanisms*. Elsevier, Amsterdam (1968).
- W. TEMPLETON, *An Introduction to the Chemistry of Terpenoids and Steroids*. Butterworth, London (1969).
- A.A. AKHREM und Y.A. TITOV, *Total Steroid Synthesis*. Plenum Press, New York (1970).
- D. ONKEN; *Steroide - Zur Chemie und Anwendung*. Akademie Verlag, Berlin (1971).
- M. ROSENBERG, A.J. AUGGAN, R. BOREV, R. MÜLLER und G. SAUCY, Steroid totalsynthesis, Part VIII, (+)-Estron-en-3,17-dione, *Helv. Chim. Acta* 55, 2663 (1972).
- J. FRIED und J.A. EDWARDS, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Vol. 1 und 2, Van Nostrand Reinhold Comp., New York (1972).
- R.T. BLICKENSTAFF, A.C. GOSH und G.C. WOLF; *Total Synthesis of Steroids*. Vol. 30 von *Organic Chemistry* (Hrsg.: A.T. BLOMQUIST, WASSERMAN), Academic Press, New York (1974).
- G.A. BEAN, *Phytosterols*. *Advanced Lipid Res.* 12, 193-218 (1974).
- C. GRUNWALD, *Plant Sterols*. *Annu. Rev. Plant Physiol.* 26, 209-236 (1975).
- S. IWASAKI, Photochemistry of imidazoles II. C2-C3 cleavage of carboxylic acid chains. A convenient new method for the side chain degradation of bile acids and of lanosterol. *Helv. Chim. Acta* 59, 2753 (1976).

- P.J. SYKES und J.S. WHITEHURST, Steroid Synthesis. Terpenoids Synthesis 6, 276-343 (1976).
- E. SCHRÖDER, L. RUFER und A. SCHMIECHEN, Arzneimittelchemie I bis III, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976).
- W.S. JOHNSON, Biomimetische Cyclisierung von Polyenen, Angew. Chem. 88, 33 (1976).
- K.H. OVERTON, Terpenoids and Steroids. Vol.6 von Specialist Periodical Reports, The Chemical Society, London (1976).
- R. WITZMANN, Schlüssel des Lebens - Die Steuerung biologischer Vorgänge durch Steroide, Molden, Wien (1977).
- E. ONKEN und D. ONKEN, Zur Rohstoffproblematik der Steroidhormonsynthesen, Die Pharmazie 35, 193 (1980).
- O. MITSUNOBU, The use of diethyl-diazodicarboxylate and triphenyl phosphine in synthesis and transformation of natural products, Synthesis 1981, 1.
- P. KARLSON, Vor 50 Jahren: Die endgültige Formulierung des Ringsystems der Sterine und Gallensäuren. Naturwiss. Rundsch. 35, 484-486 (1982).
- P. WELZEL, H. STEIN und T. MILKOVA, Synthese von Digitoxigenin und Digoxigenin aus Desoxycholsäure, Liebigs Ann. Chem. 1982, 2119.
- C. FRANZ und A. JATISANTENR, Pflanzliche Steroid-Rohstoffe. Dtsch. Apoth. Ztg. 123, 1069-1072 (1983).
- G. HABERMEHL und J. KIRSCH, Synthesis of bivittoside C-genine, Tetrahedron Lett. 24, 2981 (1983).
- J. ENGEL, Zur Chemie herzwirksamer Glykoside, Chemiker 6, 195 (1984).
- H. DANIELSSON und J. SJOEVALL, Sterols and Bile Acids. Vol. 12 von New Comprehensive Biochemistry. Elsevier, Amsterdam (1985).
- B. WOLTERS, Steroidhormone, Synthesen mit Hilfe von Mikroorganismen, Dtsch. Apoth. Ztg. 125, 643-648 (1985).
- P. WELZEL, H. STEIN, W. HOPPE, A. HILTMANN, K. HOBERT, U. HEDTMANN und T. MILKOVA, Synthese von biologisch aktiven Steroiden aus Steroidrohstoffen, Izv. Khimiya 20, 48 (1987).
- V.K. MOUDGIL, Recent Advances in Steroid Hormone Action, Walter de Gruyter, Berlin (1987).
- K.S. SCHWARZ, Industrielle Steroidsynthesen - Beispiele für die Hochveredlung mittels chemischer und mikrobiologischer Technologien, Wissenschaftl. Zeitschrift, TH-Leuna-Merseburg 29, 444 (1987).
- F.J. ZEELLEN, Medicinal Chemistry of Steroids, Elsevier, Amsterdam (1990).
- E.E. BAULIEU und P.A. KELLY, Hormones, Hermann, Paris (1990).
- E. MUTSCHLER, Arzneimittelwirkungen, Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 6. Auflage (1991).