

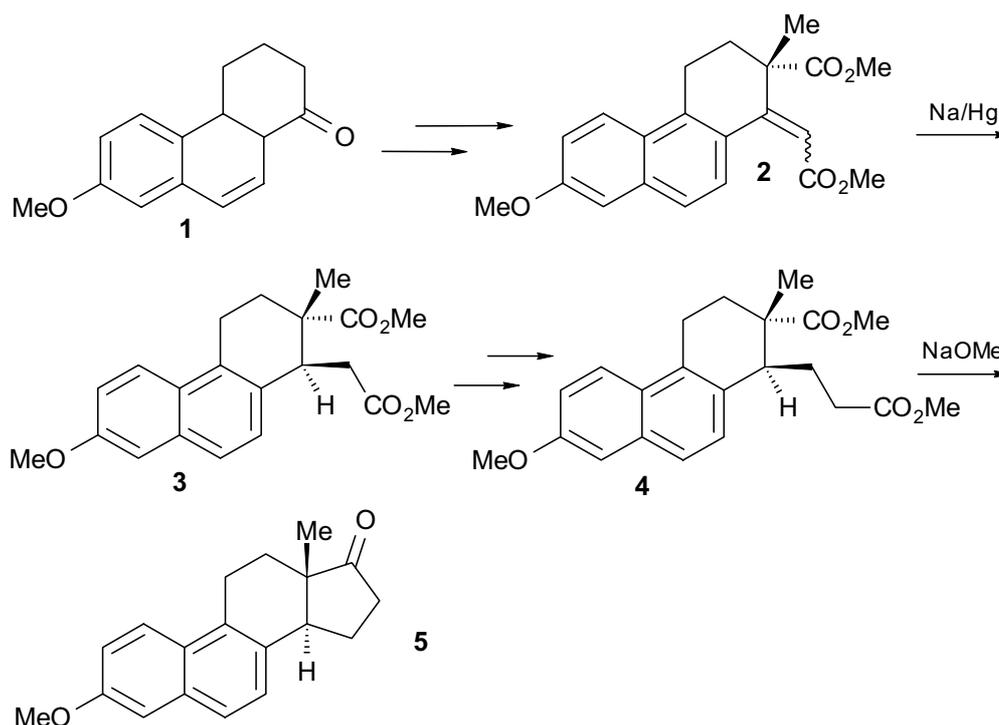
A. Einleitung

Die Steroide stellen eine sehr umfangreiche Gruppe von Naturstoffen und daraus abgeleiteten synthetischen Derivaten dar. Viele Steroide zeigen hohe biologische und physiologische Aktivität und sind deshalb als potentielle Arzneimittel Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung.^[1]

Zu den wichtigsten Gruppen der natürlich vorkommenden Steroide zählen neben den Sterinen, Sexual- und Nebennierenrindenhormone, herzaktive Steroide und die Vitamine der D-Reihe.^[2,3]

Das große Anwendungspotential der Steroide weckte schon früh das Interesse an einer einfachen und effizienten Synthesesequenz zu deren Darstellung.

Mit der Totalsynthese von Equilenin (**5**) durch BACHMANN wurde nicht nur das erste Steroidhormon, sondern auch die erste Steroidverbindung im Labor hergestellt (Schema 1).^[4]

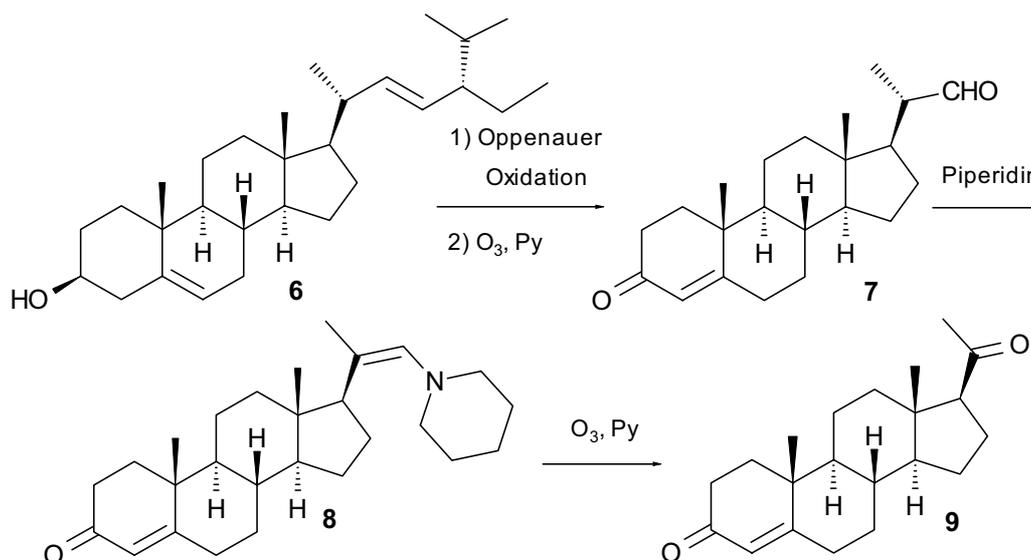


Schema 1. Erste Steroidtotalsynthese (Equilenin **5**) durch BACHMANN.^[4]

Diese Synthese spiegelt das relativ einfache Reaktionen-Repertoire, das dem organisch, präparativ arbeitendem Chemiker dieser Zeit zur Verfügung stand, wieder. Ausgehend vom BUTENANDT-Keton **1** wurde über Enolat-Reaktionen und eine REFORMATSKI-Reaktion das

Intermediat **2** erhalten. Die Homologisierung durch eine ARNDT-EISTERT-Reaktion mit anschließender DIECKMANN-Cyclisierung lieferte das Equilenin (**1**) in racemischer Form.

In vielen Fällen läßt sich eine langwierige Totalsynthese durch den Einsatz von Steroiden aus natürlichen Quellen und deren Funktionalisierung auf wenige Reaktionsschritte beschränken. In einer solchen Partialsynthese wird das industriell wichtige 16-Dehydropregnenolon nach MARKER aus Diosgenin hergestellt. Diosgenin zählt zu den Cardenoliden und läßt sich aus der



Schema 2. Partialsynthese zur Herstellung von Progesteron (**9**).

mexikanischen Discoreapflanze gewinnen.^[5] Das Gestagen Progesteron (**9**) wird ebenfalls durch Partialsynthese ausgehend vom Stigmasterol (**6**) hergestellt.^[5] Dazu wird die aus Sojabohnen extrahierte Ausgangsverbindung nach OPPENAUER oxidiert. Die Doppelbindung der C-17-Seitenkette wird selektiv durch Ozonolyse gespalten, wobei man das Zwischenprodukt **7** erhält, das nach Bildung des Enamins **8** durch erneute Ozonolyse in das als Ausgangssubstanz für die Cortison-Synthese benötigte Progesteron (**9**) überführt wird. Das Produkt wird hier in vier Reaktionsschritten mit 60% Gesamtausbeute erhalten (Schema 2).

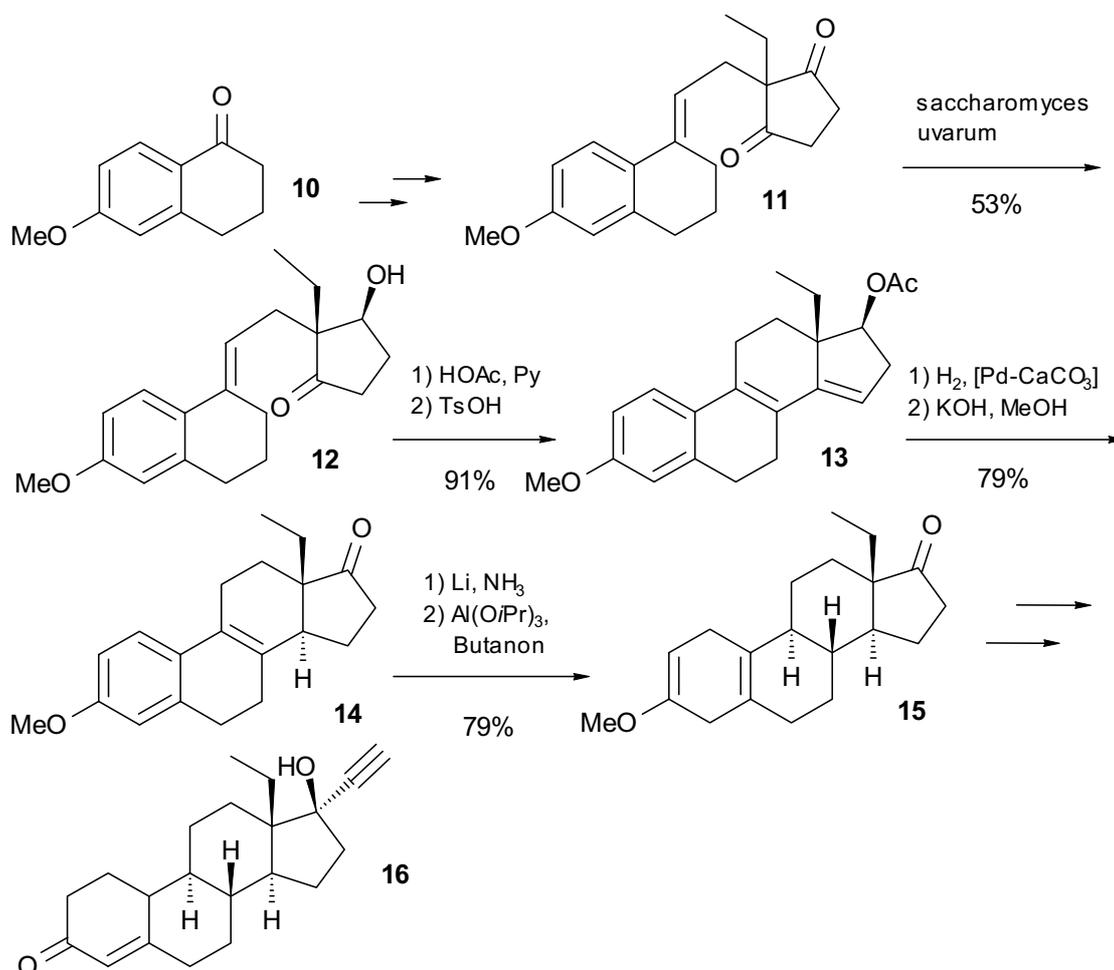
Partialsynthesen sind trotz ihrer Leistungsfähigkeit von den natürlichen Ausgangsverbindungen und damit von deren Qualität und Verfügbarkeit abhängig. Deshalb gab es viele Ansätze Steroide aus einfachen industriell verfügbaren Substanzen in einer Totalsynthese darzustellen.

Eine sehr leistungsfähige Steroidsynthese, die aus diesem Grunde auch zur kommerziellen Darstellung verwendet wird, ist die ursprünglich von dem russischen Chemikers TORGOV

entdeckte Synthese für das weiblichen Sexualhormons Estron (**31**),^[6] mit der man das Steroid-Hormon in racemischer Form erhält.

Als man die Abhängigkeit der biologischen Wirksamkeit von der richtigen Konfiguration der Wirkstoffmoleküle erkannte, verstärkte sich das Verlangen der pharmazeutischen Industrie nach enantioselektiven Synthesen für Wirkstoffe aller Art.^[7] Im Gegensatz zu der Synthese von TORGOV wird heute mit der weiterentwickelten Version von SMITH^[8], RUFER^[9] und LANGECKER^[10] über 18a-Homo-estron das Kontrazeptivum (+)-Norgestrel (**16**) als enantiomerenreine Verbindung hergestellt.

Als Ausgangssubstanz dient das aus Naphthalin leicht zugängliche 6-Methoxy-1-tetralon (**10**). Über eine Variante der MICHAEL-Addition an Allyl-Alkoholen erhält man das TORGOV-Produkt **11** erst einmal als racemisches Gemisch.

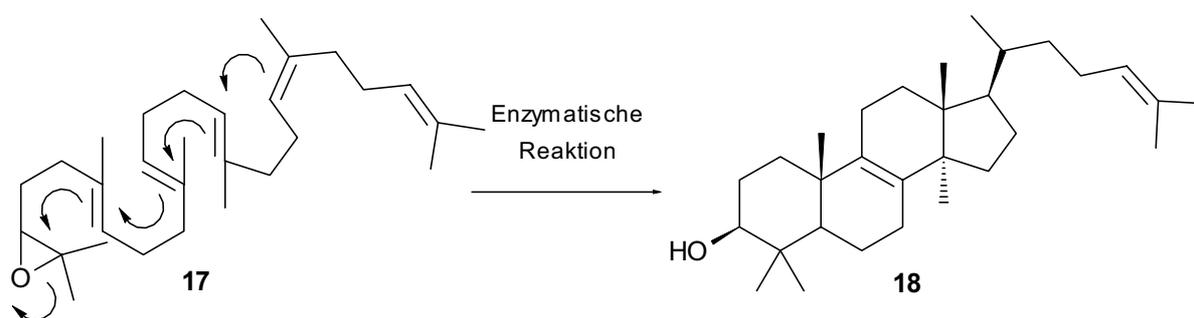


Schema 3. Enantiomerenreines (+)-Norgestrel (**16**) durch asymmetrische Induktion.

Mit der vom Hefepilz *Saccharomyces uvarum* durchgeführten Reduktion gelingt es auf effiziente Weise, Verbindung **12** in enantiomerenreiner Form zu erhalten. Auf den säure-

katalysierten Ringschluß zum Steroidgerüst folgt die diastereoselektive Reduktion der beiden Doppelbindungen im Cyclisierungsprodukt **13** zum Steroidgerüst **15** mit der bereits richtigen Konfiguration des Norgestrels. Ausgehend vom TORGOV-Produkt erreicht man in insgesamt zehn Syntheseschritten das enantiomerenreine (+)-Norgestrel (**16**) mit 16% Gesamtausbeute (Schema 3).

Die klassischen Steroidsynthesen zeichnen sich durch einen stufenweisen Aufbau der einzelnen sechsgliedrigen Ringe aus. Die Natur hingegen gewinnt das tetracyclische Ringsystem der Steroide durch den mehrfachen Ringschluß eines acyclischen Vorläufers, dem Squalenepoxid (**17**) (Schema 4).



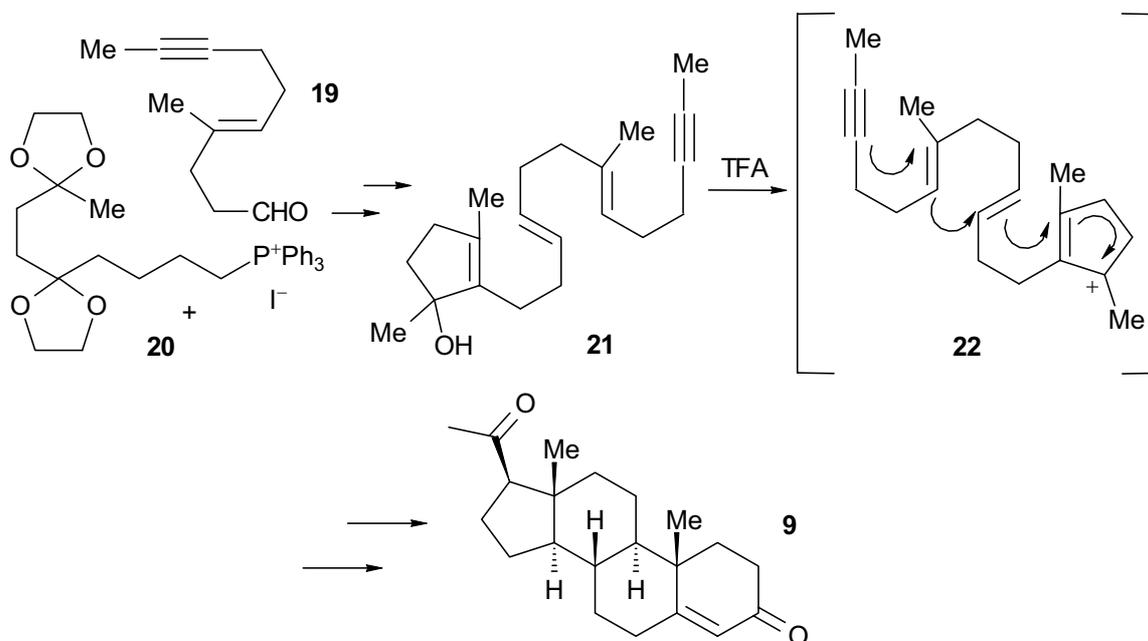
Schema 4. Schlüsselschritt beim biosynthetischen Aufbau des Steroidsystems.

Im tierischen Organismus handelt es sich bei dem natürlichen Cyclisierungsprodukt um das Lanosterol (**18**),^[11] das im Körper als Vorstufe für das Cholesterin dient.

Nach der Aufklärung der Steroidbiosynthese folgten Versuche,^[12] den beeindruckenden natürlichen Cyclisierungsschritt im Rahmen einer Totalsynthese nachzuvollziehen. Ein solcher, der Natur nachempfunderer Ansatz, wurde bei der Progesteronsynthese von JOHNSON^[13] verwendet.

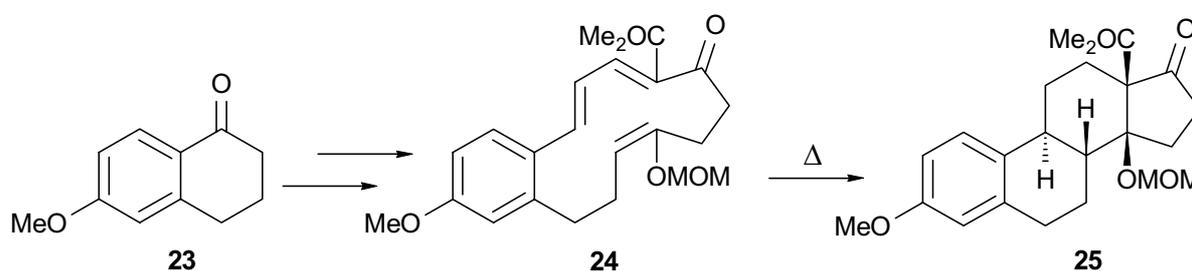
Ausgehend von dem Phosphoniumiodid **20** und dem Aldehyd **19** gelangt man nach vier Syntheseschritten zum acyclischen Carbinol **21**, dessen Behandlung mit Trifluoressigsäure durch Bildung des Carbokations **22** die Cyclisierung initiierte. Anschließende Erweiterung des A-Ringes ergab das (\pm)-Progesteron (**9**) (Schema 5). Die biomimetische Strategie JOHNSONS wurde durch die STORK-ESCHENMOSER-Hypothese unterstützt, die besagt, daß mehrfach ungesättigte Moleküle mit *trans*-konfigurierten Doppelbindungen stereospezifisch zu einem polycyclischen System mit *trans*, *anti*, *trans*-Konfiguration der kondensierten Ringe cyclisieren (Schema 10).^[14]

Der von DESLONGCHAMPS et al.^[15] entwickelte Zugang liefert Steroidgerüste mit einem **C,D-cis**-verknüpften Ringsystem, wie man es von den herzaktiven Cardenoliden her kennt. Bei der Synthese des Estronanalogs **25** von DESLONGCHAMPS et al. wurde das Steroidgerüst durch eine intramolekulare **DIELS-ALDER**-Reaktion aufgebaut, durch die die **B,C,D**-Ringeinheit in einem Schritt aus dem cyclischen Trien **24** aufgebaut (Schema 6).



Schema 5. JOHNSONS Synthese von (±)-Progesteron (**9**).

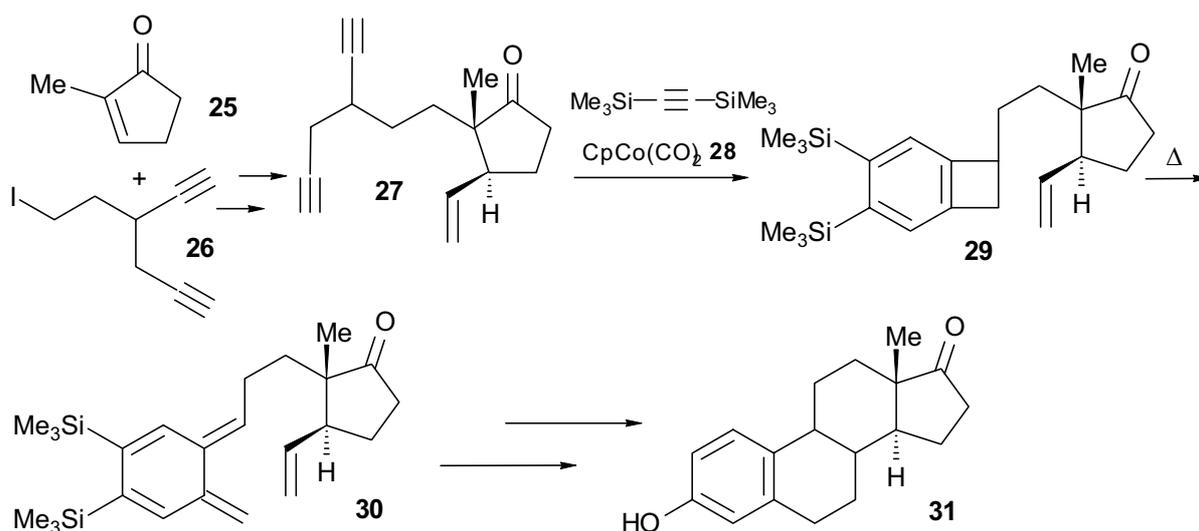
Mit dem Siegeszug der Übergangsmetall-Katalyse durch die präparative organische Chemie begann auch der Einsatz der Übergangsmetallkatalyse in den Steroidsynthesen.^[16]



Schema 6. Aufbau des Steroidgerüsts mit einer intramolekularen **DIELS-ALDER**-Reaktion.^[15]

Ein besonders beeindruckendes Beispiel für die Effizienz, mit der durch den Einsatz von übergangsmetallkatalysierten Reaktionen aus einfachen Ausgangsverbindungen komplexe Strukturen geschaffen werden können, ist die Synthese des Estrons (**31**) von VOLLHARDT.^[17]

Diese Synthese erreichte ausgehend vom 2-Methylcyclopent-2-enon (**25**) in nur fünf Schritten das Estron (**31**) mit 22% Gesamtausbeute. Die Schlüsselschritte der Synthese basieren auf einer cobaltkatalysierten Cyclotrimerisierung von Alkinen mit (η^5 -Cyclopentadienyl)-dicarbonyl-cobalt (**28**)^[18] und einer intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion zum Aufbau des C-Ringes (Schema 7).



Schema 7. Steroidsynthese mit [2+2+2]-Cycloaddition nach VOLLHARDT.

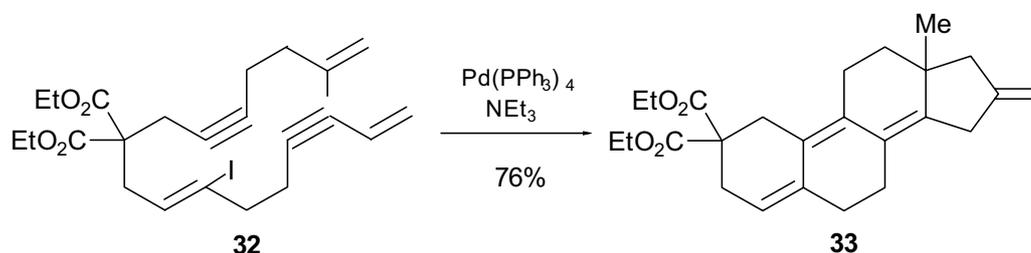
Mit der Entdeckung der HECK-Reaktion^[19] begann der Einsatz von Palladiumkatalysatoren zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Unter HECK-Bedingungen lassen sich vor allem Aryl-, Benzyl-, Allyl-, Alkenyl-, Alkinylhalogenide mit Olefinen unter formeller Substitution eines olefinischen Protons kuppeln.^[20]

Inzwischen gibt es eine Vielzahl von Reaktionen, die ebenfalls Palladium-katalysiert die Bildung von C–C-Bindungen ermöglichen. Es handelt sich dabei unter anderen um die in der organischen Synthesechemie weit verbreitete STILLE-Kupplung^[21] mit Organozinnverbindungen und der SUZUKI-Kupplung^[22] mit Organoborverbindungen. Für die STILLE-Kupplung existiert ein weites Spektrum an Organozinnreagenzien. Es besteht die Möglichkeit, Alkynyl-, Aryl- und Alkylreste an die schon für die HECK-Reaktion beschriebenen Halogenide und Triflate zu kuppeln, wobei hier noch eine Erweiterung des Spektrums auf Säurechloride möglich ist.^[23]

Bemerkenswert ist die große Toleranz der STILLE-Reaktion gegenüber weiteren im Molekül vorhandenen funktionellen Gruppen.^[23] Die SUZUKI-Kupplung verläuft nur unter basischen

Bedingungen. Sie zeichnet sich jedoch ebenfalls durch eine hohe Verträglichkeit gegenüber den meisten funktionellen Gruppen aus.^[20]

Während die Ausbildung der Doppelbindung bei Produkten aus der HECK-Reaktion zumeist *trans*-Selektivität aufweist, werden bei STILLE- und SUZUKI-Kupplung Vinylgruppen unter Retention der Olefingeometrie übertragen, was eine hohe Attraktivität dieser Reaktionen für die Naturstoffsynthese bedeutet.^[20] Aufgrund der Vorzüge der Palladium-katalysierten Kupplungen wurden diese bald zu einem wichtigen Werkzeug in der Naturstoffsynthese. Damit begann auch die erfolgreiche Verwendung, insbesondere auch der HECK-Reaktion, in der Steroidsynthese. Der Palladium-katalysierte Tetracyclisierungsprozeß zum Aufbau des Steroidgrundgerüsts von NEGISHI gehörte ebenfalls dazu (Schema 8).^[24]



Schema 8. Palladium-katalysierter Tetracyclisierungsprozeß von NEGISHI.

Ähnlich der biomimetischen Synthese JOHNSONS wurde der acyclische Vorläufer **32** in nur einem Schritt zum tetracyclischen Steroidgrundgerüst **33** umgesetzt. Anstelle des Carbokations, das JOHNSONS Cyclisierungen einleitete, wurde bei NEGISHIS Ansatz die Reaktion durch die oxidative Addition von Palladium an die C–I-Bindung des Vorläufers gestartet (Schema 8).

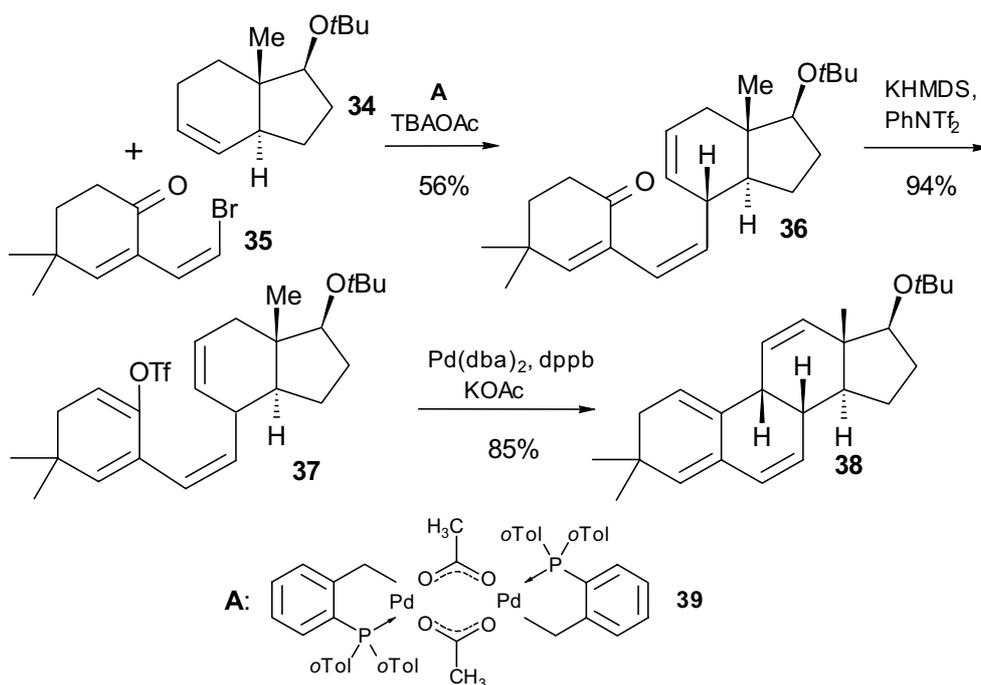
Gleich zwei HECK-Reaktionen verwendet TIETZE in der Synthese von 19-Nor-steroidderivaten.^[25]

Mit der ersten HECK-Reaktion wird der bicyclische Baustein **34** mit dem Alkenylbromid **35** regio- und stereoselektiv verknüpft. Nach Umwandlung der Keto-Gruppe zum Enoltriflat **37** erfolgte der Ringschluß in der zweiten HECK-Reaktion stereoselektiv zum gewünschten Produkt **38** (Schema 9).

Steroide wurden bereits auf vielfältige Weise synthetisiert^[26] und sind zu einem bevorzugten Übungsfeld für die Entwicklung effizienter Methoden der organischen Synthese geworden. Die Vielfalt der Steroidsynthesen spiegelt das beeindruckende Repertoire an chemischen Transformationen wieder, über die die organische Synthese heutzutage verfügt. Neuere Publikationen vermitteln den Eindruck, daß sich kein noch so kompliziert anmutendes Molekül mehr der Totalsynthese entziehen kann. Für jede synthetische Problemstellung gibt es

augenscheinlich einen passenden Werkzeugsatz zu ihrer Lösung. Jedoch stellt sich bei vielen beeindruckenden Totalsynthesen die Frage, ob sich der oft außerordentliche hohe Aufwand rechtfertigt, da hierbei über eine Vielzahl von Schritten das Produkt nur in Ausbeuten von deutlich weniger als einem Prozent erhalten wird. – Kann die zielorientierte Synthese in dieser bisherigen Form den an die moderne organische Synthese gestellten Anforderungen gerecht werden?

Schema 9. Synthese von Steroidanaloga mit zweifacher Anwendung der HECK-Reaktion.

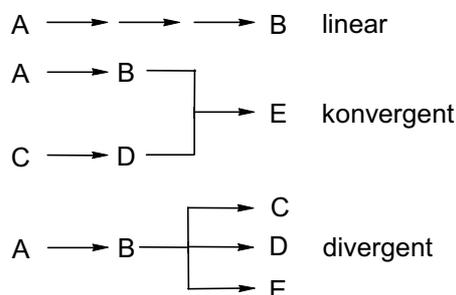


Die moderne Medizin sowie die Agrarforschung haben einen immensen Bedarf an den verschiedensten chemischen Verbindungen, um diese auf ihre Eignung als medizinische oder biologische Wirkstoffe hin zu untersuchen. In vielen Fällen erweisen sich Naturstoff-Leitstrukturen als vorzügliche Ausgangspunkte für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen bestehende oder neue Targets. Dabei zeigt sich, daß einige vom Naturstoff abgewandelte Verbindungen signifikant höhere Aktivitäten bei geringeren Nebenwirkungen besitzen können. Daraus ergibt sich für die Wirkstoffoptimierung, als auch für das bessere Verständnis der biologischen Funktionenweisen der Leitstrukturen, die Notwendigkeit für umfangreiche Bibliotheken mit den Derivaten der Leitstruktur.^[27] In vielen Übersichtsartikeln^[28] sind Erfolge beschrieben worden, die auf der Entdeckung solcher Leitstrukturen beruhen, wobei es auch Beispiele für vollsynthetische Leitstrukturen gibt.^[29]

Oft können die Derivate des Naturstoffes durch Partialsynthesen aus diesem selbst gewonnen werden. Dies setzt jedoch voraus, daß der Naturstoff in ausreichender Menge zur Verfügung steht, was nicht immer gewährleistet ist. Einige synthetische Veränderungen des Naturstoffes sind mit den zur Verfügung stehenden Methoden nicht durchführbar oder so aufwendig, daß sich eine Totalsynthese der Substanz als der effektivere Weg erweist.

Die Bereitstellung dieser zum Aufbau von Wirkstoffbibliotheken benötigten immensen Zahl verschiedener oft, auch gezielt abgewandelter Verbindungen durch Totalsynthesen ist eine große Herausforderung für die moderne organische Synthese. Die streng zielorientierte Synthese verliert dabei gegenüber der diversitätsorientierten Synthese immer mehr an Bedeutung.^[27] Die Bewältigung dieser Aufgabe erfordert die Entwicklung von Synthesen mit einem hohen Maß an Flexibilität und Effizienz. Die verlangte Effektivitätssteigerung kann durch die Entwicklung von sequenziellen Kombinationen bereits etablierter Reaktionen erreicht werden, die einen hohen Anstieg an struktureller Komplexität mit einem Minimum an Syntheseschritten ermöglichen.^[30]

Die geforderte Flexibilität ergibt sich durch die Einbindung von Reaktionen, die verschiedene funktionelle Gruppen besonders gut tolerieren und gleichzeitig unempfindlich sind gegenüber Veränderungen am Kohlenstoffgrundgerüst der Reaktanden.



Schema 10. Unterschiedliche Strategien zur Planung organischer Synthese.

Ein wichtiger Schritt zur Steigerung der Effizienz organischer Synthesen ist die Wahl der richtigen Synthesestrategie.^[31] Bei der Reaktionsplanung organischer Synthesen unterscheidet man traditionell zwei Strategien: lineare und konvergente Synthesen (Schema 10).

Bei der linearen Synthese wird das Zielmolekül in aufeinander folgenden Reaktionschritten aufgebaut. Dies führt besonders bei vielen Syntheseschritten zwangsweise zu niedrigen Gesamtausbeuten. Die darstellbaren Substanzmengen sind durch die Größe der anfänglichen Reaktionsansätze eingeschränkt.

Bei der konvergenten Synthesestrategie dagegen werden verschiedene Zwischenprodukte hergestellt, die in späteren Stadien der Synthese zu größeren Molekülen verknüpft werden.