

177. 60 Jahre Steroid-Chemie in *Helvetica Chimica Acta*

von Jaroslav Kalvoda

Forschungslaboratorien der Division Pharma, Ciba-Geigy AG, 4002 Basel

1. Einleitung. – Die Steroide haben die Entwicklung der organischen Chemie in diesem Jahrhundert massgeblich beeinflusst. Schon die Strukturaufklärung der relativ einfach gebauten Sterine und Gallensäuren hat die Naturstoff-Chemie um neue Methoden und Konzepte bereichert. Anfangs der 30er Jahre hat die Erforschung der Sexualhormone nicht nur die beteiligten Chemiker und Biologen, sondern auch breitere Kreise der Naturwissenschaftler fasziniert. Die spätere Isolierung und Strukturaufklärung der Nebennierenrindenhormone, der Corticosteroide, und deren Einführung in die Therapie standen als wichtige Meilensteine auf dem Wege der damals jungen Medizinalchemie. Hier wurde zum ersten Mal gezeigt, dass molekulare Modifizierungen und Strukturmanipulationen (vgl. z. B. die erste Einführung eines F-Atoms in die Stellung 9 der Corticosteroide durch *J. Fried*) zu neuen Verbindungen führen können, welche die natürlichen Analoga bezüglich biologischer Wirksamkeit um mehr als 3 Zehnerpotenzen übertreffen und eine nur insgeheim erhoffte Selektivität aufweisen. Die Entwicklung der oralen Kontrazeptiva auf der Basis von steroidalen Ovulationshemmern (*G. Pincus*) löste bekanntlich in den 60er Jahren eine wahre medizinische, psychologische, weltanschauliche, ja sogar politische Revolution aus, die das Bild unserer Gesellschaft noch heute mitformt. Man darf beim Rückblick aber auch die neueren Beiträge, z. B. auf dem Gebiet der Metaboliten des Vitamin D, die für die Zukunft ein vielversprechendes pharmakologisches Potential besitzen, nicht vergessen. Jahrzehntlang stellte zusätzlich das relativ starre Steroid-Gerüst, das im Laborjargon den Namen 'Affenfelsen' erhalten hat, einen wahrlich idealen Übungsplatz für das Überprüfen der Realisierbarkeit neuer Reaktionen, der Gültigkeit stereochemischer (Konformationsanalyse von *D. H. R. Barton*), stereoelektronischer und biosynthetischer Konzepte und für die Erarbeitung neuer analytischer und spektroskopischer Methoden dar.

Obwohl auf dem verwandten Gebiet der Terpene bereits in den ersten Jahrgängen der *Helvetica Chimica Acta* wichtige Beiträge publiziert wurden¹⁾, sind die Steroide, abgesehen von der Veröffentlichung von **Leopold Ruzicka** aus dem Jahre 1927 (s. *Fig. 1*) [1], die sich kritisch mit den bisherigen Arbeiten der Laboratorien von *Wieland* und *Butenandt* auf diesem Gebiet auseinandersetzt, im wesentlichen erst Anfang der 30er Jahre in Zürich auf ein wachsendes Interesse gestossen. 1933 fängt die stürmische Entwicklung der Steroid-Chemie an der ETH an. *Ruzickas* Institut hat sich von dann an fast vierzig Jahre lang mit der Chemie der Steroide beschäftigt. Es stellte einen Kristallisationspunkt dar, auf den das Entstehen von vier weiteren Steroid-Forschungszentren (an der Universität Basel, bei *Ciba*, *F. Hoffmann-La Roche* und *Sandoz*) zurückzuführen ist, deren

¹⁾ Vgl. *G. Ohloff*: '75 Jahre Riechstoff- und Aroma-Chemie im Spiegel der *Helvetica Chimica Acta*', *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1341 und 2041.



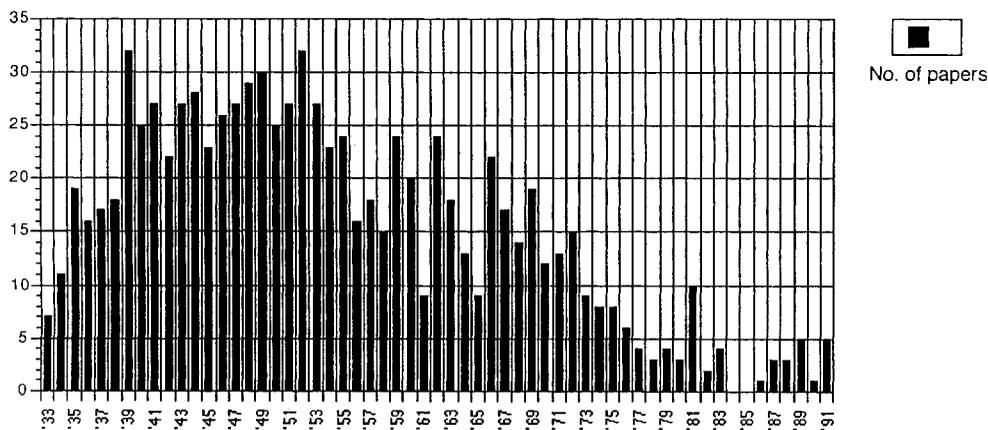
Labor von Ruzicka in den 30er Jahren
(in der Mitte der oberen Reihe: *M. W. Goldberg, L. Ruzicka und T. Reichstein*)

Forscher direkt oder indirekt in Verbindung zu Zürich standen und später die Stafette übernahmen. Obwohl viele grundlegende Arbeiten an den beiden Hochschulen ihren Anfang nahmen, spielte dabei die sehr enge Zusammenarbeit mit der Industrie in Basel eine äusserst wichtige Rolle. Sie stellte ein charakteristisches Merkmal für die Situation in der Schweiz und für das Gebiet der Steroide dar und ist aufs engste mit diesem goldenen Zeitalter der Naturstoff-Chemie verbunden. Sie stimulierte die Forschungs- und Entwicklungstätigkeit besonders in der Industrie, die gleichzeitig zur Aufnahme von gemeinsamen Projekten mit anderen international tätigen Firmen im Ausland (vgl. u. a. die langjährige Zusammenarbeit der ehem. *Ciba* auf dem Gebiete der Hormone mit *N. V. Organon* in Oss und auf dem Corticosteroid-Gebiet mit *Syntex* und *Merck & Co.* in Rahway N.J. sowie von *F. Hoffmann-La Roche* mit *Schering AG* in Berlin) führte. Ein nicht zu vernachlässigender Teil von mehreren hundert Steroid-Patent-Anmeldungen der ehem. *Ciba*, die den grossen Arbeitseinsatz auf diesem Gebiet widerspiegeln, weist Erfinder aus der Hochschule und aus der Industrie auf.

Der grösste Teil der in den letzten 60 Jahren in der Schweiz durchgeführten Steroid-Arbeiten wurde in den *HCA* veröffentlicht. So entwickelte sich die Zeitschrift u. a. zu einem der führenden Publikationsorgane auf diesem Gebiet. Obwohl ursprünglich Deutschland (*A. Windaus, H. Wieland, R. Willstätter, A. Butenandt*) und nach dem Zweiten Weltkrieg die USA (und Mexiko) (*L. Sarett, R. Hirshman, G. Rosenkranz, C. Djerassi, F. Colton, A. Zaffaroni, L. und M. Fieser, R. Marker* usw.) wie auch GB (*R. Robinson, E. R. H. Jones, D. H. R. Barton*) wohl eine führende Rolle spielten, gehören die in den *HCA* publizierten Untersuchungen der oben erwähnten fünf Laboratorien zu den wegweisenden Arbeiten der gesamten Zeitperiode.

Die insgesamt mehr als 1000 in den *HCA* veröffentlichten Steroid-Arbeiten wurden von den in einigen Fällen mehrere Generationen vertretenden Autoren in diversen 'Reihen', wie z. B. 'Polyterpene und Polyterpenoide' (ETH), 'Über Steroide und Sexualhor-

mone' (ETH), 'Photochemische Reaktionen' (ETH), 'Glycoside und Aglycone' (Universität Basel), 'Über Gallensäuren und verwandte Stoffe' (Universität Basel), 'Bestandteile der NNR und verwandter Stoffe' (*Reichstein*), 'Über Krötengifte' (Universität Basel), 'Steroide' (Universität Basel), 'Über Steroide' (*Ciba/Ciba-Geigy*), 'Über Herzglycoside' (*Sandoz*) usw., zusammengefasst.



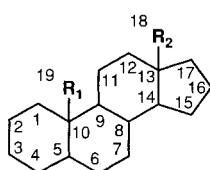
Verteilung der in den HCA veröffentlichten Steroid-Arbeiten, 1933–1991

Die obige graphische Darstellung zeigt die ungefähre Verteilung der Steroid-Arbeiten während der Zeitspanne von 1933 bis 1991. Ihr können besonders Hinweise auf die Intensität der Forschungsanstrengungen Ende der 30er und Mitte der 50er Jahre, als pro Heft mindestens 3–4 Steroid-Arbeiten erschienen sind, entnommen werden.

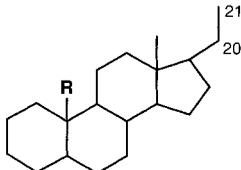
Es ist offenkundig, dass eine auch nur partielle Erfassung des veröffentlichten Materials den Rahmen des vorliegenden Beitrages weitgehend sprengen würde. Sie soll deshalb auch nicht das Ziel dieser Übersicht sein, die lediglich einige *subjektiv* ausgewählte Arbeiten kurz beleuchten und in einen allgemeinen Zusammenhang stellen will. Dabei mussten viele Beiträge, die mit gleichem Recht wie die anderen diskussionswürdig wären, unerwähnt bleiben. Ferner konzentriert sich der vorliegende Artikel auf Steroide im engeren Sinne des Wortes und auf die sich von diesen ableitenden Strukturen. Das sehr wichtige und umfangreiche Gebiet der Glycoside und Aglykone, wie auch das der nahe verwandten pentacyclischen Triterpene wurden ebenfalls ausgeklammert. Sie werden an anderer Stelle (vgl. Beiträge von *Ch. Tamm* bzw. *W. D. Woggon* zu dieser Serie) eingehend besprochen.

2. Teilgebiete. – 2.1. *Nomenklatur und C-Atom-Numerierung der Steroide.* Im *Schema 1* sind die wichtigsten Steroid-Gerüste zusammengestellt und mit dem Namen und der entsprechenden C-Atom-Numerierung versehen. Die Steroid-Chemiker haben sich seit jeher mit der Benennung ihrer Verbindungen intensiv beschäftigt. Nachdem die Struktur und Konfiguration der meisten in der Natur vorkommenden Steroide grösstenteils abge-

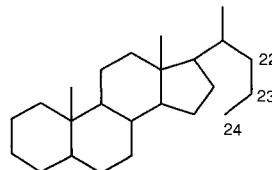
klärt waren, wurde am 1. Juni 1950, anlässlich einer Tagung der *Ciba Foundation* in London, die auf der in *Schema 1* angegebenen Serie von Trivialnamen basierende Nomenklatur allgemein angenommen und 1951 auch in den *HCA* (1951, 34, 1689) publiziert.



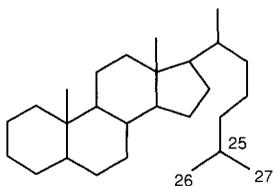
- 1 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3 =$ Androstan
 2 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_3 =$ Oestran
 3 $R^1 = R^2 = \text{H} =$ Testan



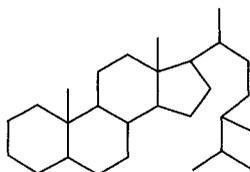
- 4 $R = \text{CH}_3 =$ Pregnan
 5 $R = \text{H} =$ 19-Norpregnan



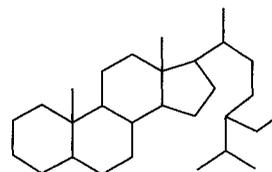
6 Cholan



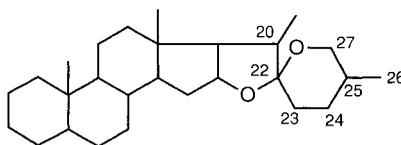
7 Cholestan



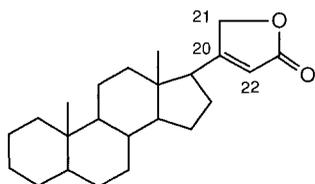
8 Ergostan



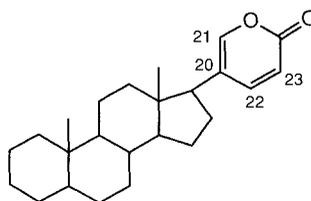
9 Sitostan



10 Spirostan



11 Cardenolid



12 Bufadienolid

2.2. *Sterine und Gallensäuren.* Die bereits erwähnte Publikation von *Ruzicka* und *Rudolph* (Fig. 1) [1] kann als Ausgangspunkt der Steroid-Forschung in der Schweiz angesehen werden. In diesem Artikel setzten sich die Autoren kritisch mit dem Stand der Strukturaufklärung von Gallensäuren und Sterinen auseinander und wiesen auf die Probleme hin, die durch die kurz zuvor von *H. Wieland* vorgeschlagene Strukturformel A

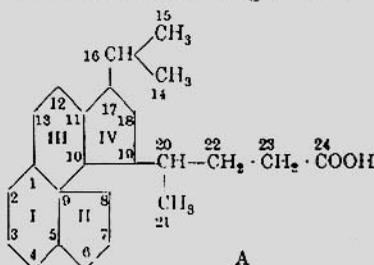
Fig. 1

Zur Kenntnis der Gallensäuren

von **L. Ruzicka** und **E. A. Rudolph**.

(1. XI. 27.)

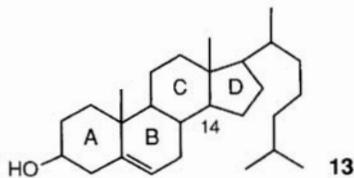
Durch die letzten Untersuchungen von *H. Wieland*, *O. Schlichting* und *R. Jacobi*¹⁾ konnte mit gewisser Wahrscheinlichkeit für die Gallensäuren das Kohlenstoffgerüst entsprechend der Formel **A** aufgestellt werden. Auf Grund der zahlreichen schönen und mühsamen Arbeiten von *Wieland* und *Windaus* kann man folgende Punkte in dieser Formel



als ziemlich sicherstehend²⁾ betrachten: 1. die Gliederzahl der vier Ringe; 2. die Art der Aneinanderkettung der Ringe I, II und III; 3. der Bau der Seitenkette, die mit dem Kohlenstoffatom 20 beginnt; 4. die Bindung dieser Seitenkette an einem der Ringkohlenstoffatome 17, 18 oder 19; 5. neben dem Bindungsort dieser Seitenkette muss sich eine Methylengruppe als Ringglied befinden; 6. als Bindungsort für die noch nicht aufgeklärten drei Kohlenstoffatome (oben 14, 15 und 16 vorläufig als Isopropylgruppe formuliert) kommt nur der Ring IV in Betracht; 7. die Verbindung des Ringes III mit dem Ring IV im Sinne der obigen Formel ist zwar recht wahrscheinlich, aber doch noch nicht einwandfrei bewiesen. Es kommen jedenfalls für die Verknüpfung nur die Atome 10 und 11 des Ringes III in Betracht.

für die Gallensäuren entstanden. Ein unlösbares Problem stellte das im Widerspruch zu den publizierten Abbau-Reaktionen stehende Resultat der Dehydrierung von Cholesterin mit Palladium-Kohle, bei der *O. Diels* und *W. Gädke* als Produkt Chrysen nachweisen konnten.

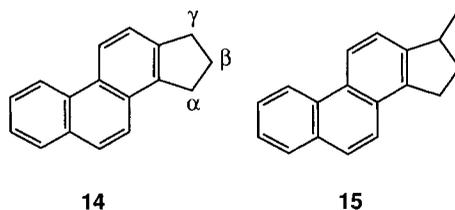
Nachdem aufgrund der ersten Röntgen-Untersuchungen von *J. D. Bernal* die Dimensionen des Cholesterin-Moleküls bestimmt wurden, folgten im Herbst 1932 nahezu gleichzeitig aus zwei Laboratorien (*Rosenheim, King* und *Wieland, Dane*) Vorschläge, die der heute akzeptierten Struktur von Cholesterin (**13**) entsprechen. *Ruzicka* und *Thomann*



[2] unterzogen auch diesen Vorschlag einer rigorosen Analyse. Sie konzentrierten sich besonders auf die Fragen ‘... welche Gründe führten zur Annahme eines fünfgliedrigen Ringes D und der Methylgruppe am Ringkohlenstoffatom 13? ...’.

Das Resultat der Analyse und der durchgeführten Se-Dehydrierung der Cholatriensäure (bei Temperaturen bis zu 360°), bei der *kein* Chrysen nachgewiesen werden konnte, sprachen nicht gegen die Struktur 13. Da jedoch die zur Verfügung stehenden Argumente nicht als Beweis im strengen Sinne angesehen werden konnten, musste die Frage nach der Richtigkeit der vorgeschlagenen Struktur offengelassen werden.

In einer nächsten Arbeit, an der auch *M. W. Goldberg* beteiligt war [3], wurde neben Cholsäure und Cholesterin auch Ergosterin mit Se dehydriert. Wiederum konnte dabei, im Gegensatz zu den Arbeiten von *Diels*, keine Bildung von Chrysen beobachtet werden. Die Isolierung eines bereits von *Diels* unter den Dehydrierungsprodukten gefundenen Kohlenwasserstoffes, dem man die Struktur eines Methylcyclopentanophenanthrens zuschrieb, stellte einen weiteren Hinweis auf das Vorliegen eines fünfgliedrigen



Ringes D in Cholesterin und in den Gallensäuren dar. Die Grundverbindung 14 sowie zwei Derivate mit Me-Gruppen in α - bzw. β -Position, nicht jedoch die Verbindung 15, wurden anschliessend synthetisiert [4]. Eine endgültige Erklärung der Dehydrierungsdiskrepanzen zusammen mit dem Vorschlag eines Mechanismus der Dehydrierung wurde einige Monate später gegeben (*Fig. 2*) [5].

Fig. 2

21. Polyterpene und Polyterpenoide LXXXVI²⁾.

Über die Dehydrierung von Cholesterin, Ergosterin, Cholsäure und Phytosterinen

von L. Ruzicka, G. Thomann, E. Brandenberger, M. Furter und M. W. Goldberg.

(4. I. 34.)

Arbeiten auf dem Gebiete der Triterpene³⁾, wo wir auf Grund von Dehydrierungsprodukten einen ersten Einblick in den Bau des Kohlenstoffgerüsts zu gewinnen suchten, veranlassten uns, einige von *Diels* und Mitarbeitern beschriebene Dehydrierungen auf dem Sterin- und Gallensäuregebiet nachzuarbeiten und diese Versuche weiter auszudehnen. Unsere Resultate wichen dabei in manchen Punkten von den *Diels*'schen ab, was uns zu einer Erörterung und

¹⁾ B. 27, 1114 (1894).

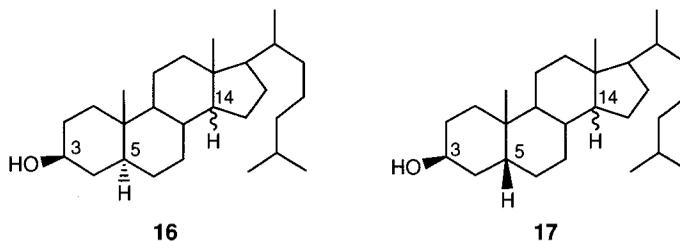
²⁾ LXXXV. Mitt. Helv. 16, 842 (1933).

³⁾ Vgl. z. B. unsere letzte Mitteilung auf diesem Gebiete, Helv. 16, 314 (1933).

Der Unterschied zwischen unseren früheren Beobachtungen und denen von *Diels* und *Karstens* findet somit eine vollständige Erklärung. Die von *Diels* und *Karstens* beobachtete, ziemlich glatte Chrysenbildung beruht wohl auf der Anwendung einer höheren Dehydrierungstemperatur, als der von diesen Autoren angegebenen, wobei als wesentlicher Faktor der Umstand mitwirkt, dass unser bei 275° schmelzende Kohlenwasserstoff bei einer Dehydrierungstemperatur von etwa 420° (im Bade) nicht gebildet oder aber zerstört wird, und somit erst die Isolierung des Chrysen auch aus einer geringeren Menge Cholsäure ermöglicht wird. Ausserdem ist bei 420° die gebildete Menge Chrysen wesentlich grösser als bei 360°.

Fig. 2
(Forts.)

Ein anderes wichtiges, noch nicht endgültig gelöstes Problem stellte die Konfiguration von Cholestan (16) und Koprostan (17) dar. Die Verknüpfung der Ringe A und B in den beiden isomeren Verbindungen wurde von *Windaus* aufgrund der Spannungstheorie und



der Interpretation des Verhaltens von Abbau-Produkten mit fünfgliedrigem Ring A abgeleitet. Durch die Bestimmung der spezifischen Gewichte der entsprechenden Ketone und Kohlenwasserstoffe und deren Vergleich mit den Werten aus der Reihe der stereoisomeren β -Decalone bzw. Decaline, haben *Ruzicka* und Mitarbeiter [6] diese Annahme experimentell bestätigen können. Die Verknüpfung der Ringe C/D musste jedoch noch weiterhin offen bleiben.

Die Interpretation der Ergebnisse der Hydrierung von Cholestanon und Koprostanon stellten ein Jahr später (*Fig. 3*) [7] einen wesentlichen Beitrag zur Kenntnis der räumlichen Lage der OH-Gruppe bei den Sterinen dar. Dass die Autoren nicht nur fremden, sondern auch eigenen Behauptungen gegenüber kritisch eingestellt waren, zeigt das folgende Zitat aus der obigen Arbeit: '... *Wir sind uns der Schwäche dieser Argumentierung wohl bewusst und möchten diese nur als den ersten Versuch einer fast vollständigen Stereochemie des Steringerüsts betrachtet wissen* ...' In den späteren Arbeiten des Zürcher Laboratoriums [8] [9] sind durch die Verknüpfung von Cholesterin mit Sitosterin und von Lithocholsäure mit Epikoprostanol und Androsteron (*via* oxidativen Abbau der

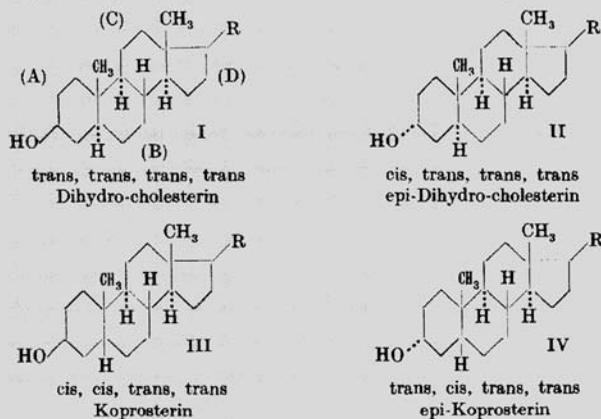
Fig. 3

155. Polyterpene und Polyterpenoide XCI¹⁾
Zur präparativen Herstellung des Koprosterins, epi-Koprosterins und
epi-Dihydro-cholesterins. Beitrag zur Kenntnis der räumlichen Lage
der Hydroxylgruppe bei den Sterinen

von L. Ruzicka, H. Brüngger, E. Eichenberger und Jules Meyer.

(31. VIII. 34.)

Man sieht also, dass es gewisse Ähnlichkeiten zwischen I—III bzw. II—IV einerseits, aber auch solche zwischen I—IV bzw. II—III andererseits, gibt. Eine befriedigende Erklärung dafür geben uns folgende sterische Formeln dieser vier hydrierten Sterine, die sich ableiten aus unseren Betrachtungen¹⁾ über den räumlichen Bau des Ringsystems des Cholestans und des Allo-cholestans (Pseudo-cholestan, Koprostan). Die Stereochemie der Verbindungsstelle zwischen



Seitenketten in hydrierten Produkten) die Konfiguration der OH-Gruppe an C(3) aller damals bekannten Steroid-Verbindungen endgültig geklärt worden.

2.3. *Stereochemie.* Die Stereochemie spielte, wie aus den obigen Argumentationen ersichtlich, bereits im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung der Sterine und Gallensäuren eine wichtige Rolle. Allerdings nahm der Stellenwert der stereochemischen Aspekte, ob es sich dabei um die Bestimmung der relativen oder absoluten Konfiguration oder um Gesetzmässigkeiten, die den stereochemischen oder stereoelektronischen Ablauf neuer Reaktionen betrafen, handelte, in den späteren Jahren immer mehr zu. Die Anwendung neuer physikalisch-chemischer Methoden, insbesondere aber der Beginn des NMR-Zeitalters und der Röntgen-Strukturanalyse, haben die Arbeiten über die Konfiguration der Steroide massgebend geprägt. In diesem Zusammenhang sei bereits an dieser Stelle auf den wichtigen Beitrag von R. F. Zürcher (Fig. 4) [10] [11] hingewiesen, dem es in Weiterentwicklung des Konzeptes von Shoolery [12], Cox [13] und Slomp [14] gelungen ist, die strenge Additivität der Einflüsse (der Stellung im Gerüst und der Konfiguration)

171. Protonenresonanzspektroskopie und Steroidstruktur I. Das C-19-Methylsignal in Funktion der Substituenten

von R. F. Zürcher

(6. VI. 61)

Klassierung der Spektren und Tabelle der zusätzlichen chemischen Verschiebungen. – Die 160 untersuchten Steroide wurden in zwei Hauptgruppen eingeteilt, die sich in der Konfiguration an C-5 unterscheiden:

A) die 5α -H-Steroide I (Ringe A und B *trans* verknüpft).

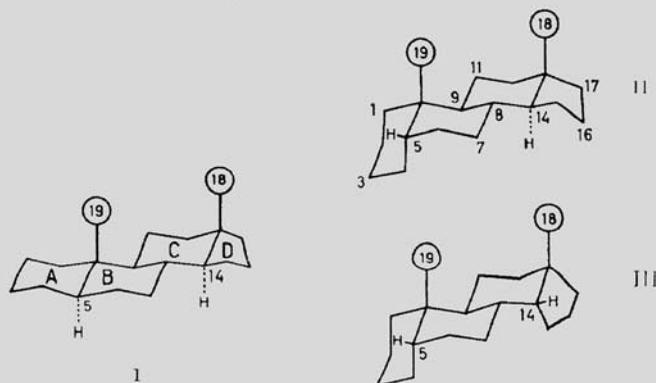
B) die 5β -H-Steroide II und III (Ringe A und B *cis* verknüpft).

Die Gruppe B) wurde in zwei Untergruppen, entsprechend der Konfiguration an C-14 eingeteilt, nämlich:

B) a) die 5β -H- 14α -H-Steroide II (Ringe C und D *trans* verknüpft).

B) b) die 5β -H- 14β -H-Steroide III (Ringe C und D *cis* verknüpft).

Diese Unterteilung in zwei Hauptgruppen erfolgte, weil, wie vorauszusehen war, bereits die C-19-Methylsignale der zwei Grundkörper – 5α - und 5β -Androstan – verschiedene chemische Verschiebungen aufweisen. Der Unterschied dürfte hauptsächlich von der anisotropen Suszeptibilität der C–C-Bindungen herrühren¹⁰⁾, die entsprechend den verschiedenen Konfigurationen unterschiedliche Zusatzfelder am Ort



der 19-Wasserstoffatome erzeugen. Ausgangspunkt für die nachfolgende Ausgleichsrechnung bildeten die chemischen Verschiebungen der 19-Wasserstoffatome des 5α - und des 5β -Androstans:

5α -Androstan 46,5 Hz (0,775 ppm)

5β -Androstan 55,5 Hz (0,925 ppm).

der Substituenten und (C=C)-Bindungen zu bestätigen und ‘... die Berechnung der chemischen Verschiebung der C-19 und C-18 Methylgruppen auf quantitative Basis zu stellen ...’. Dadurch wurde es möglich, die Lage der Signale im ^1H -NMR-Spektrum zur Strukturaufklärung neuer Steroide und zur Beantwortung diverser stereochemischer Fragen zu verwenden. Dieses Prinzip der ‘selfconsistent chemical shift values’ wurde später u. a. von

Gsell und *Tamm* [15] auf Bufadienolide und in den Laboratorien der *F. Hoffmann-La Roche* [16] auf $9\beta,10\alpha$ -Steroide übertragen.

Weder die Methoden der klassischen organischen Chemie noch die von *D.H.R. Barton* in der Konformationsanalyse²⁾ erkannten Prinzipien gestatteten eine eindeutige Abklärung wichtiger stereochemischer Fragestellungen.

Als ein besonders schönes Beispiel kann die aufgrund sauberer Interpretation experimenteller Befunde erkannte *Fürst-Plattner*-Regel über die diaxiale Öffnung von Steroid-epoxiden angesehen werden. So konnten die beiden Autoren (*Fig. 5*) [18] u. a. die im

Fig. 5

38. Über Steroide und Sexualhormone.
160. Mitteilung¹⁾.
**2 α , 3 α - und 2 β , 3 β -Oxido-cholestane; Konfiguration
der 2-Oxy-cholestane**
von **A. Fürst** und **Pl. A. Plattner**.
(21. XII. 48.)

Zusammenfassung.

Es wurde die Konfiguration der beiden 2,3-Cholesten-oxyde und der beiden 2-Oxy-cholestane bestimmt. Unter den Acetaten von Epi-cholestanol, Cholestanol, 2 α -Oxy-cholestan und 2 β -Oxy-cholestan erwies sich dasjenige des letztgenannten Alkohols als am schwersten verseifbar, was mit Modellbetrachtungen übereinstimmt.

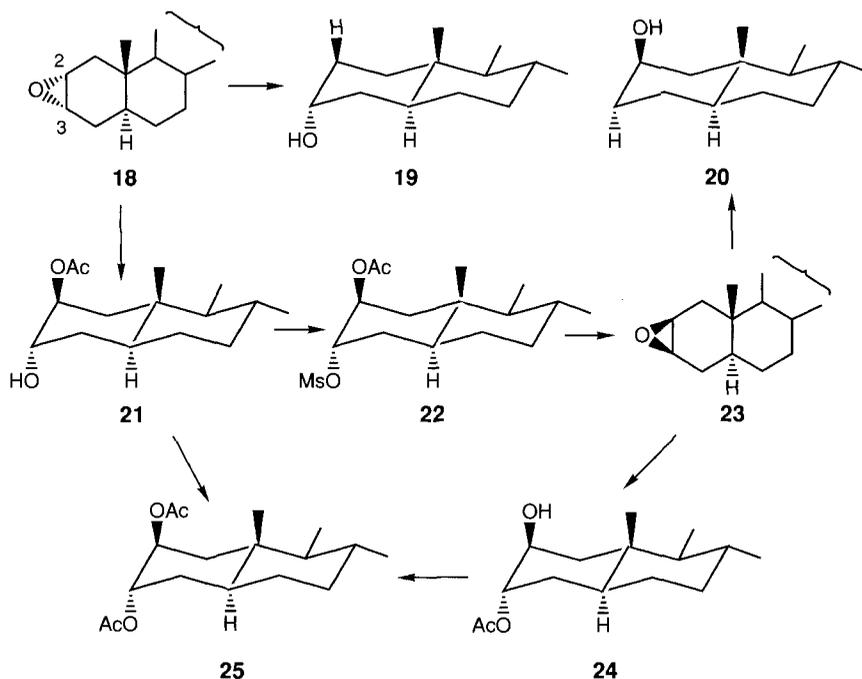
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

Schema 1 angeführten acylolytischen Spaltungen wie auch die Reduktion von Epoxiden auf eine rationale Basis stellen und die Konfiguration der 2-Hydroxy- und später [19] die der 4-Hydroxycholestan-Derivate sichern.

Eine wichtige Etappe der Vervollständigung unserer Kenntnisse über die Konstitution der Steroide stellt deren konfigurative Verknüpfung mit anderen Naturstoffen und die Bestimmung der absoluten Konfiguration dieser Verbindungsklasse dar, die in den 50er Jahren in den Laboratorien von *Oskar Jeger* und *H. Heusser* an der ETH-Zürich intensiv erforscht wurde. Eine entscheidende Rolle spielten dabei Dicarbonsäuren vom Typ **Xa** (= **27**), die zum ersten Mal durch Abbau von Ergosterin D (**28**) in optisch aktiver Form [20] ($[\alpha]_D = +12,6^\circ$) erhalten und mit dem früher synthetisierten Racemat identifi-

²⁾ Vgl. u. a. [17].

Schema 1



ziert wurden (Fig. 6). Zur selben Dicarbonsäure gelangte man durch stufenweisen Abbau der Abietinsäure (26) (Fig. 7) [21]. Die ebenfalls als Abbauprodukt anfallende *cis*-Dicarbonsäure XV (= 30) stellte die Relais-Verbindung bei der Verknüpfung der Morphin-Alkaloide (29) mit Terpenen und Steroiden (28) und somit schliesslich bei der endgültigen Festlegung deren absoluter Konfiguration dar [22] (Schema 2).

Bestimmungen der absoluten Konfiguration der Steroide wurden von verschiedenen Seiten angegangen. So versuchten dies *S. Bergström* [23] sowie *S. Bergström*, *A. Lardon* und *T. Reichstein* [24] und *M. Viscontini* und *P. Miglioretto* [25] durch Abbau von

236. Über Steroide und Sexualhormone.

196. Mitteilung¹).

Über die experimentelle Verknüpfung der Steroide mit Di- und Triterpenen I.

Abbau des Ergosterins zur *trans* (+)-1-Methyl-1-carboxy-cyclohexyl-(2)-essigsäure (Xa)

von *H. Heusser*, *E. Beriger*, *R. Anliker*, *O. Jeger* und *L. Ruzicka*.

(13. X. 53.)

Fig. 6

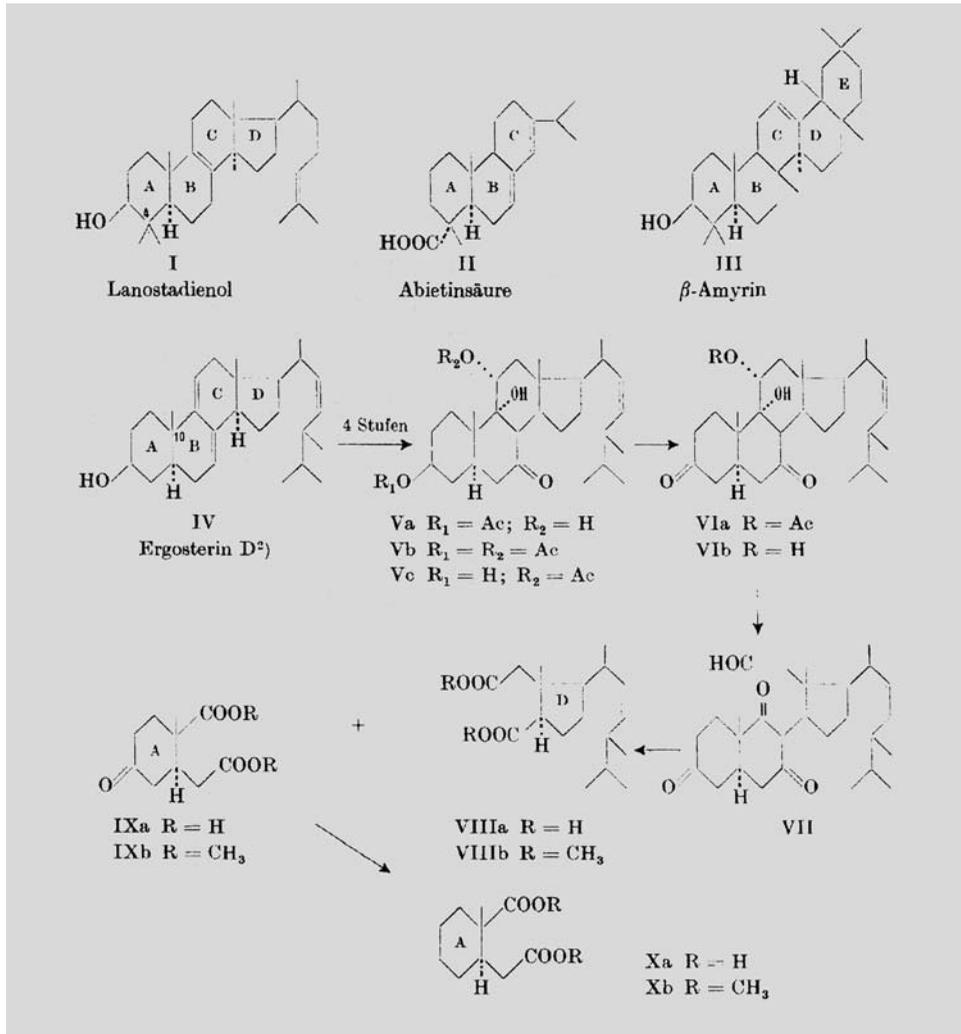
Fig. 6
(Forts.)

Fig. 7

222. Zur Kenntnis der Triterpene.

189. Mitteilung¹⁾.

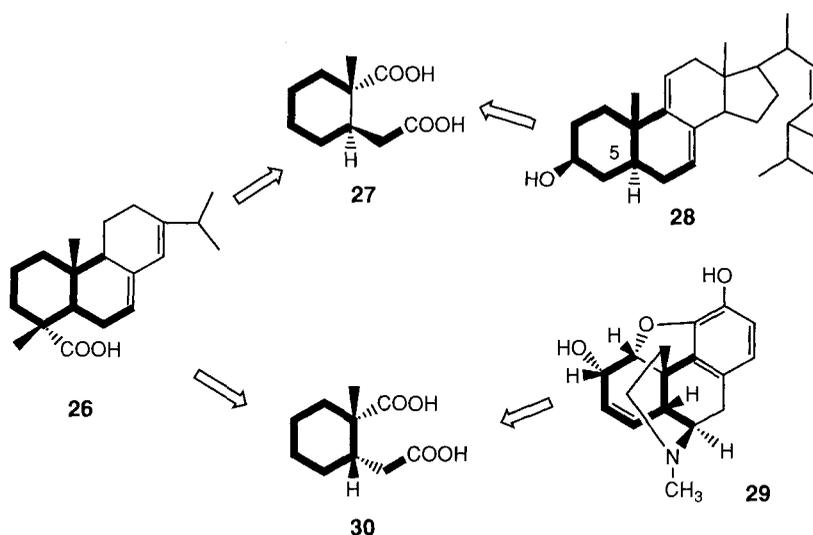
Über die experimentelle Verknüpfung der Steroide mit Di- und Triterpenen II²⁾

von D. Arigoni³⁾, J. Kalvoda, H. Heusser, O. Jeger und L. Ruzicka.

(12. X. 55.)

Durch diese direkte Verknüpfung der Abietinsäure (IV) mit dem Ergosterin D (XVI), sowie durch die eingangs erwähnten, experimentell festgelegten Beziehungen zwischen Lanosterin (I), Manool (II) und Cholesterin (III), ist die stereochemische Identität des als Bezugssystem dienenden, asymmetrischen Kohlenstoffatoms 10 der Steroide mit dem entsprechenden Kohlenstoffatom der cyclischen Di- und Triterpene endgültig gesichert. Die Übereinstimmung der absoluten Konfiguration von C-10 bei Steroiden und Triterpenen, die erstmals von *W. Klyne*³⁾ auf Grund von molekularen Drehungsverschiebungen und von *V. Prelog*⁴⁾ anhand des Verlaufes von asymmetrischen Synthesen abgeleitet wurde, ist im Hinblick auf die Biogenese von Sterinen und Triterpenen von Interesse.

Fig. 7
(Forts.)



Schema 2

Calciferol-methyl-ether zur β -Methoxyadipinsäure. Anders gingen *Vladimir Prelog* und Mitarbeiter (*Fig. 8*) [26] [27] vor.

Die Anwendung der asymmetrischen Synthese (Veresterung der sekundären Alkohole mit Phenylglyoxylsäure, Umsetzung der Keto-ester mit MeMgI, Verseifung und Bestimmung der optischen Drehung der gebildeten Atrolactinsäure) gestattete die Be-

**41. Untersuchungen über asymmetrische Synthesen III.
Über die Anwendung der asymmetrischen Synthese
zur Konfigurationsbestimmung bei Triterpenen und Steroiden**

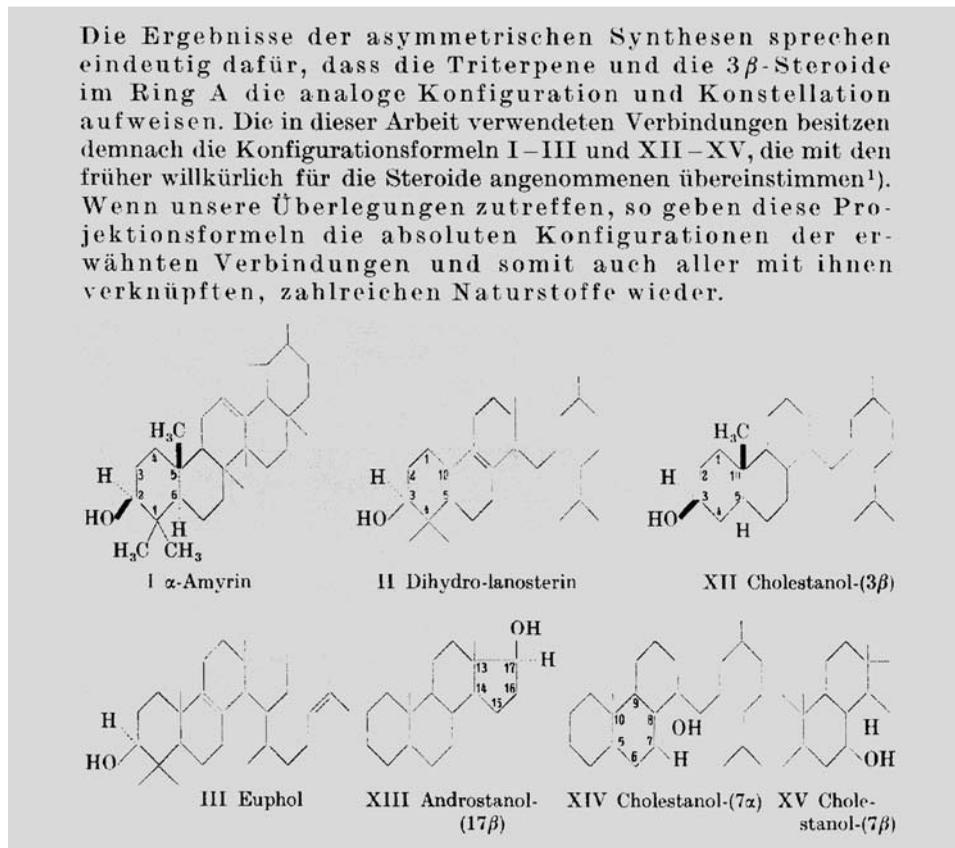
von *W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger und V. Prelog.*

(15. XII. 52.)

Fig. 8

stimmung der absoluten Konfiguration der OH-Gruppen an C(7 α), C(7 β) und C(17 β) und in einer nächsten Arbeit auch an C(20) der Seitenkette. Die Konfiguration an C(3) von Cholestanol konnte indirekt abgeleitet werden (s. Fig. 9).

Fig. 9



Die Steroide wurden in Zürich schliesslich auch direkt mit Citronellal und somit auch mit dem Standard des Glycerinaldehyds [28] verknüpft, dessen absolute Konfiguration zwei Jahre zuvor von *Bijvoet* [29] mittels *Röntgen*-Analyse festgelegt wurde (Fig. 10) [30].

Fig. 10

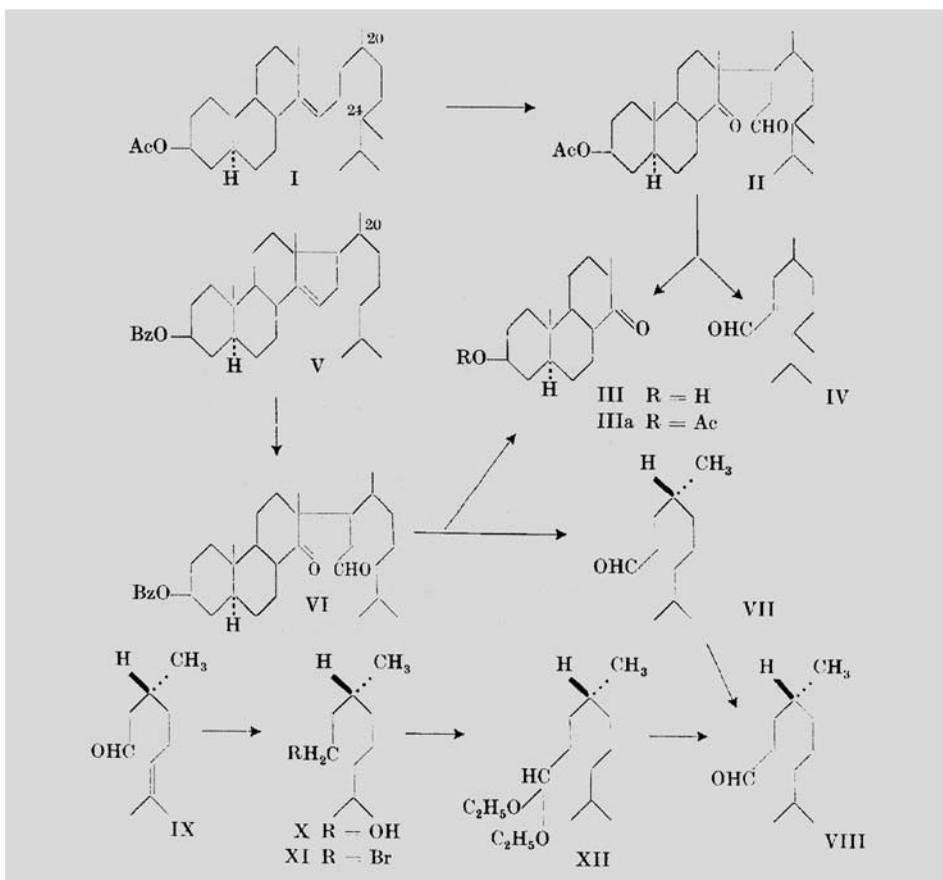
66. Über Steroide und Sexualhormone.

199. Mitteilung²).

Über die direkte konfigurative Verknüpfung der Steroide mit dem Citronellal, ein Beitrag zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Steroide

von B. Riniker, D. Arigoni und O. Jeger.

(25. I. 54.)


 Fig. 10
 (Forts.)

Der durch *retro-Michael*-Spaltung von VI und anschliessende Hydrierung erhaltene Aldehyd VII war mit dem aus Citronellal IX hergestelltem Produkt identisch.

‘... Diese Versuche stellen eine eindeutige konfigurative Verknüpfung der Steroide mit *D*-(+)-Glycerinaldehyd durch direkte Umwandlung dar. Daraus ergibt sich, dass die gebräuchlichen Projektionsformeln der Steroide in jeder Beziehung korrekt sind und ihre absolute Konfiguration wiedergeben. ...’

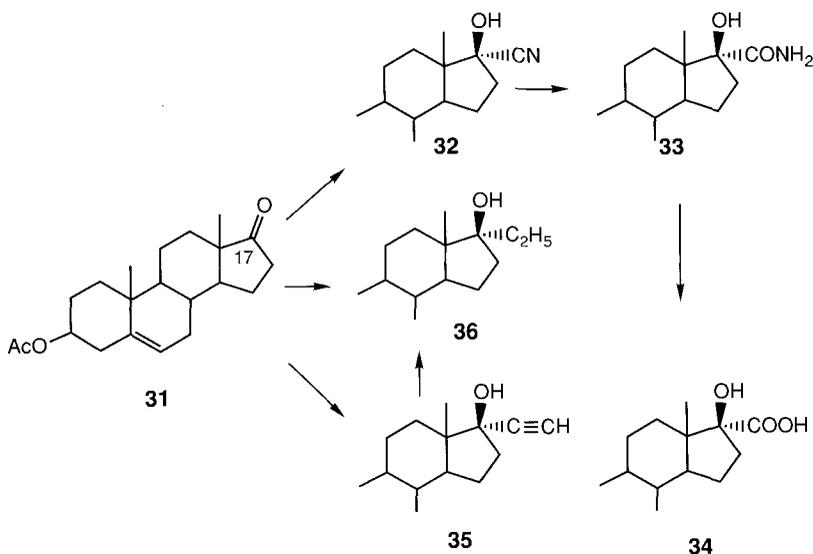
Durch eine elegante Interpretation der von Sorkin und Reichstein zehn Jahre zuvor mitgeteilten Resultate (die Epimerisierung eines 20,12 β -Lactons) mit Hilfe der Konformationsanalyse wurde die konfigurative Verknüpfung der Seitenkette mit dem tetracyclischen Grundgerüst der Steroide ebenfalls festgelegt [31].

2.4. *Neue Methoden und Reaktionen.* Im Zusammenhang mit Konstitutionsaufklärung und Synthesen von diversen Steroiden ist im Verlaufe eines halben Jahrhunderts eine grosse Anzahl von theoretisch und präparativ interessanten Verfahren konzipiert und entwickelt worden. Eine Auswahl dieser in den *HCA* veröffentlichten Reaktionen,

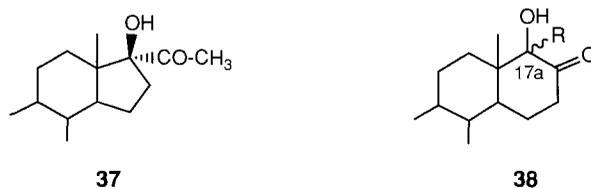
die in vielen Fällen auch das allgemeine Armamentarium des organischen Chemikers bereichert haben, wird nachfolgend kurz präsentiert.

Bereits in den Anfängen der Steroidhormon-Forschung stellte sich das Problem des Aufbaus von natürlichen und neuartigen synthetischen Verbindungen, die in Stellung 17 des Androstan-Gerüsts eine spezifische Seitenkette aufweisen. *K. Miescher* und *A. Wettstein* haben ausgehend von 'Dehydro-epi-androsteron' (**31**) die ersten Schritte in dieser Richtung unternommen [32] (vgl. *Schema 3*). Die aus **35** zugänglichen α -Ketole

Schema 3



vom Typ **37** wurden unter basischen oder sauren Bedingungen in D-Homoandrostane **38** umgelagert. Der Mechanismus dieser Reaktion ist von *C. W. Shoppee* und *D. A. Prins* in Basel untersucht und aufgeklärt worden [33].



Neben dem in *Ruzickas* Labor [34] und in der *Ciba AG* eingehend untersuchten oxidativen Abbau der Sterin-Seitenkette war der Abbau der Gallensäuren zu Methylketonen mit Pregnan-Gerüst von besonderem Interesse. Der ursprünglich von *Ph. Barbier* und *R. Locquin* (1913) empfohlene und von *H. Wielands* Gruppe [35] mit wenig Erfolg versuchte Weg wurde in den Laboratorien der *Ciba AG* untersucht und zu einem technischen Verfahren, dem *Barbier-Wieland-Meystre-Miescher-Abbau*, entwickelt (*Fig. 11*) [36–38].

Fig. 11

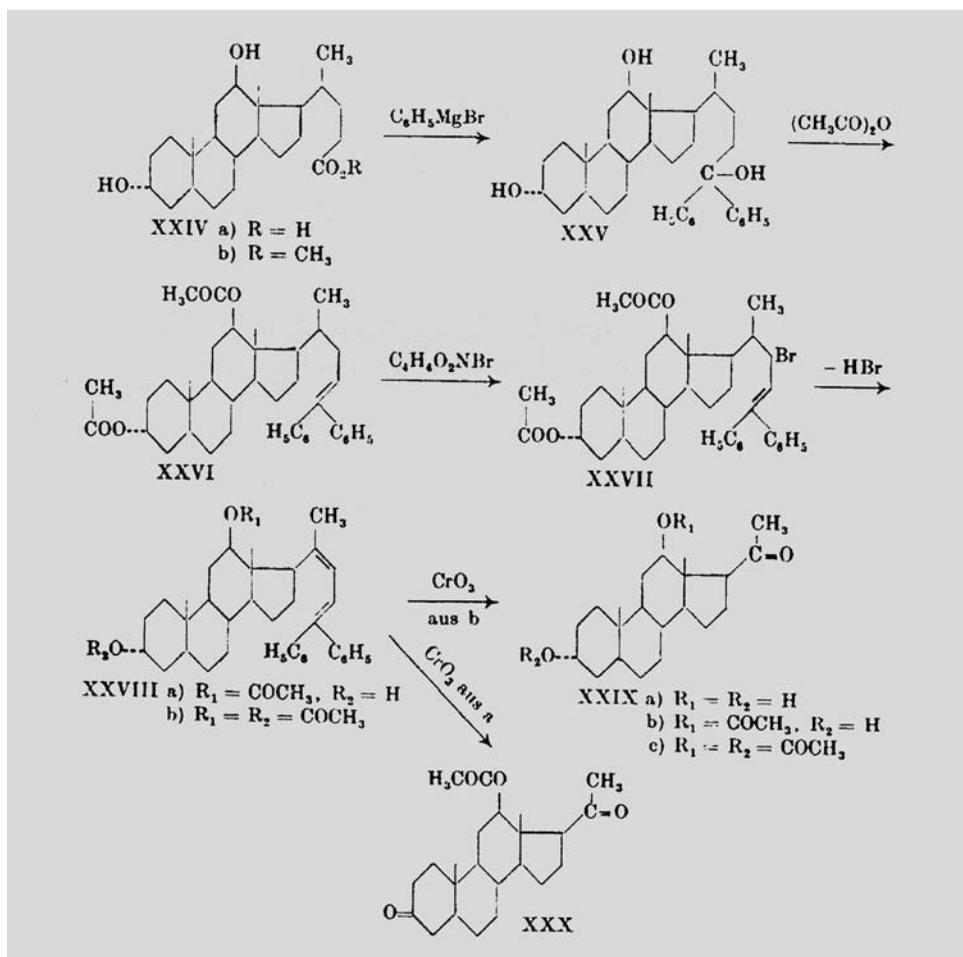
215. Über Steroide.

(39. Mitteilung¹⁾).

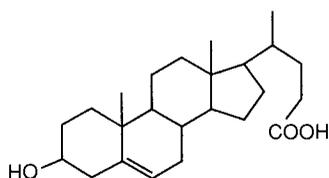
Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe

von **Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher.**

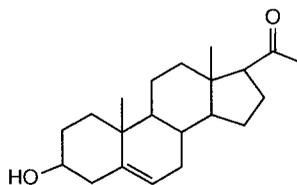
(27. X. 44.)



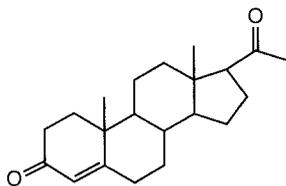
Einen besonderen Vorteil der Reaktionssequenz stellt die Allylbromierung mit NBS dar, die später durch Bestrahlung wesentlich verbessert wurde. Ohne Isolierung der Zwischenstufen wurde schliesslich das Methylketon (in einer anderen Reihe) in einer Gesamtausbeute von 39,3% erhalten [38]. Dieser einfache Abbau gestattete auch die Überführung von Δ^5 -3 β -Hydroxycholensäure (39) in Pregnenolon (40) und schliesslich in



39

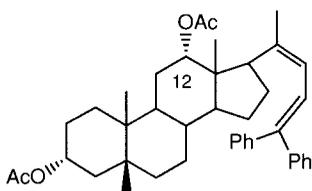


40

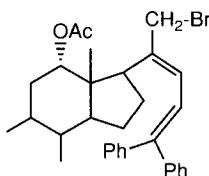


41

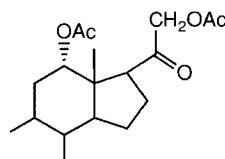
Progesteron (**41**) [39]. Durch Einschaltung einer zusätzlichen Allylbromierung auf der Stufe des Diphenylcholadiens **42** können auch Produkte mit einer Ketol-Seitenkette vom Typ **44** direkt hergestellt werden [40].



42

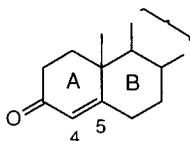


43

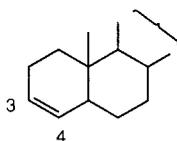


44

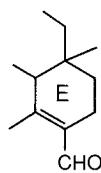
Eine präparativ interessante allgemeine Reaktion wurde von *Lardelli* und *Jeger* bei der Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen nach *Wolff-Kishner* beobachtet [41] (vgl. auch [42] [43]). In vielen Fällen wird im Verlaufe der Umsetzung mit Hydrazin die (C=C)-Bindung zum ursprünglich die Carbonyl-Gruppe tragenden C-Atom verschoben (vgl. **46** bzw. **48**).



45

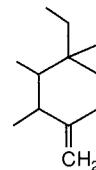


46



47

(Heterolupeol)



48

(Taraxasten)

Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung von Lanosterin (s. S. 2419) wurde von Heusser, Jeger und Mitarbeitern (Fig. 12) [44] und später in Zusammenarbeit mit der

Fig. 12

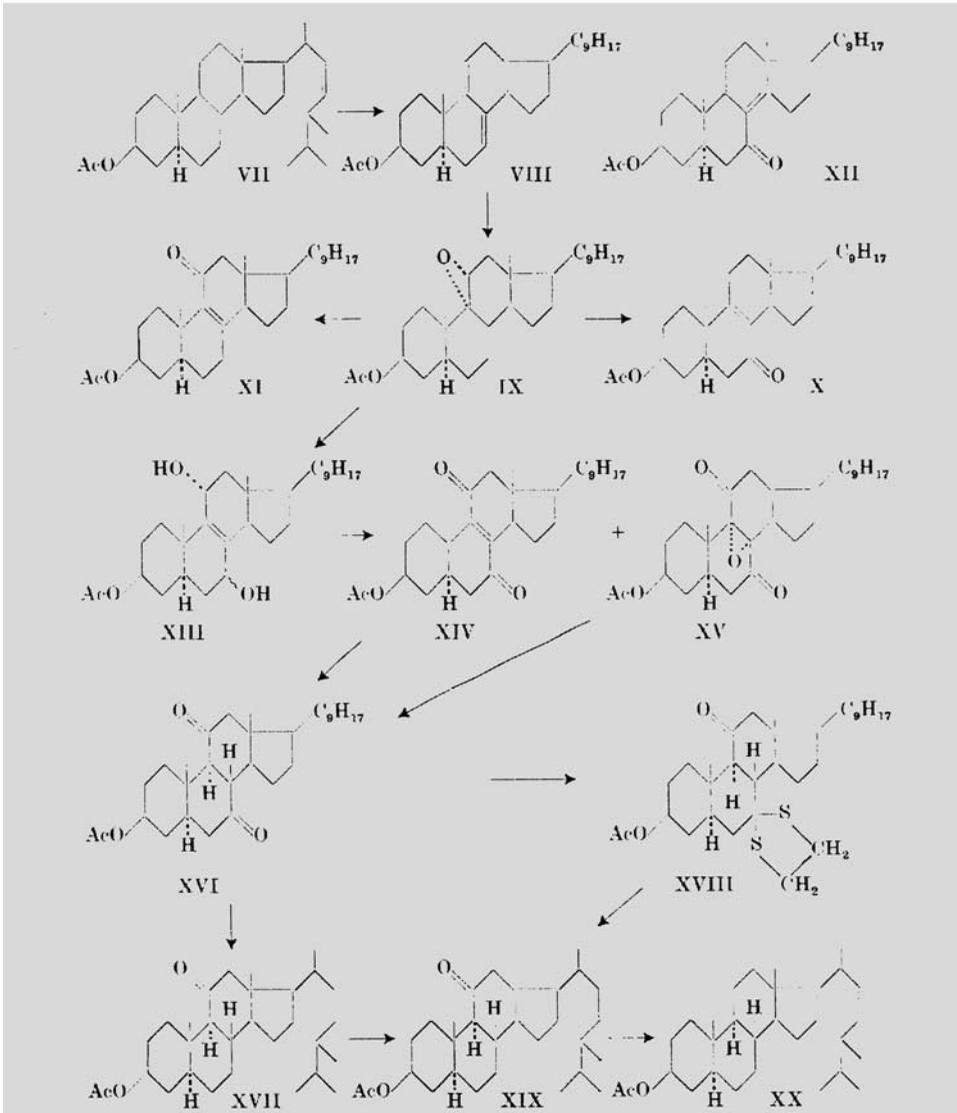
256. Über Steroide und Sexualhormone.

176. Mitteilung¹⁾.

Ein neuer Weg zur Synthese von 11-Keto-Steroiden

von H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach und O. Jeger.

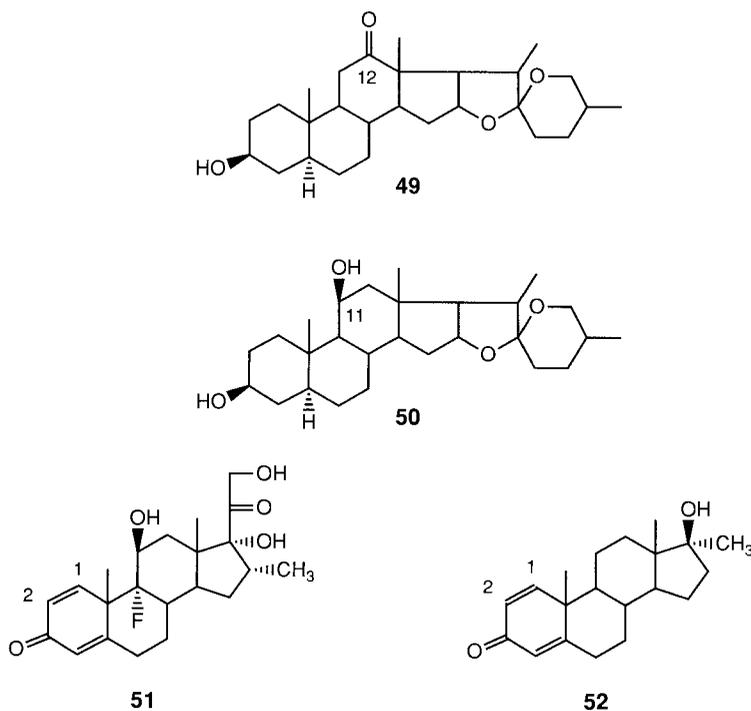
(15. VIII. 51.)



Ciba AG [45] [46] ein einfacher, präparativ ergiebiger und allgemein anwendbarer Zugang zur Synthese von 11-Oxo-Steroiden aus an C(11) nichtoxygenierten Verbindungen ausgeübt.

‘... während der neuen Synthese (wird) zuerst die Asymmetrie an den Ringverknüpfungsstellen 8 und 9 aufgehoben und nachher gleichzeitig wieder eingeführt, wobei in sterisch einheitlicher Reaktion die richtigen Konfigurationen an den Ringverknüpfungsstellen (C-8 und C-9) ausgebildet werden ...’.

Ein anderer Zugang zu 11-Hydroxy-Steroiden und somit auch zu Corticosteroiden (z. B. zu **51**) erarbeiteten *J. Schmidlin* und *A. Wettstein* [47]. Es handelt sich um ein Verfahren, bei dem ausgehend von der Spirostan-Verbindung Hecogenin (**49**) die (C=O)-Gruppe von C(12) zu C(11) verschoben wird (**50**).



In der Reihe der Corticosteroide (vgl. z. B. **51**) und der oralen Anabolika (vgl. **52**) zeigte es sich, dass die Einführung einer zusätzlichen (C=C)-Bindung an C(1), C(2) des Gerüsts mit einem Anstieg der erwünschten biologischen Aktivität und Verbesserung der Selektivität dieser Präparate verbunden ist. Neben der mikrobiologischen Dehydrierung [48] [49] ist in Basel eine einstufige chemische Methode zur Herstellung von $\Delta^{1,4}$ -3-Oxo-Steroiden entwickelt worden [50]. Diese besteht in der Behandlung von Δ^1 -3-Oxo- bzw. von Δ^1 -3-Oxo-Verbindungen mit Selen-dioxid in *tert*-Alkoholen. Dabei kann in Anwesenheit freier tertiärer, sekundärer (11 β) und sogar primärer (an C(21)) OH-Gruppen

pen sowie der 11-Oxo-Gruppe gearbeitet werden. Diese gleichzeitig und unabhängig auch von Forschern der holländischen Firma *Organon* entwickelte Methode erlaubte z. B. die Produktion von Dexamethason (**51**) und *Dianabol*[®] (**52**) im technischen Maßstab.

Eines neueren Datums ist die von **Albert Eschenmoser** konzipierte und in Zusammenarbeit mit den Laboratorien von *Firmenich & Cie* und *Ciba AG* entwickelte ‘Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung’ [51] [52]. Die Methode eröffnete u. a. den Zugang zu neuartigen Seco-Steroiden (z. B. stellen Produkte der Reaktionssequenz VII – ohne die Acetal-Gruppe an C(3) – interessante Enzym-Hemmer dar).

Einführung von F-Atomen in Steroide ist seit der bereits erwähnten, frühen Beobachtung von *J. Fried* immer von Interesse gewesen. Andererseits sind Methoden, die eine regioselective Dehydratisierung von Alkoholen gestatten, vom präparativen Standpunkt wichtig. Die von *M. Biollaz* untersuchte Einwirkung von (Dialkylamino)schwefel-trifluoriden (DAST-Verbindungen) auf 11 β -Hydroxy-Steroide stellt eine milde Methode dar, die je nach Struktur des Ausgangsstoffes selektiv die eine oder die andere Reaktion in hoher Ausbeute bewirken kann [53].

Eine Klasse von Reaktionen, die von allgemeinem Interesse sind, aber besonders in der Steroid-Chemie mit Erfolg angewandt wurden, stellen intramolekulare Radikal-Reaktionen dar.

220. Die Synthese von Acetylen-carbonyl-Verbindungen durch Fragmentierung von α, β -Epoxy-ketonen mit *p*-Toluolsulfonylhydrazin

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von **J. Schreiber**²⁾, **Dorothee Felix**²⁾ und **A. Eschenmoser**²⁾;
M. Winter³⁾, **F. Gautschi**³⁾, **K. H. Schulte-Elte**³⁾, **E. Sundt**³⁾ und **G. Ohloff**³⁾;
J. Kalvoda⁴⁾, **H. Kaufmann**⁴⁾, **P. Wieland**⁴⁾ und **G. Anner**⁴⁾

(23. IX. 67)

Fig. 13

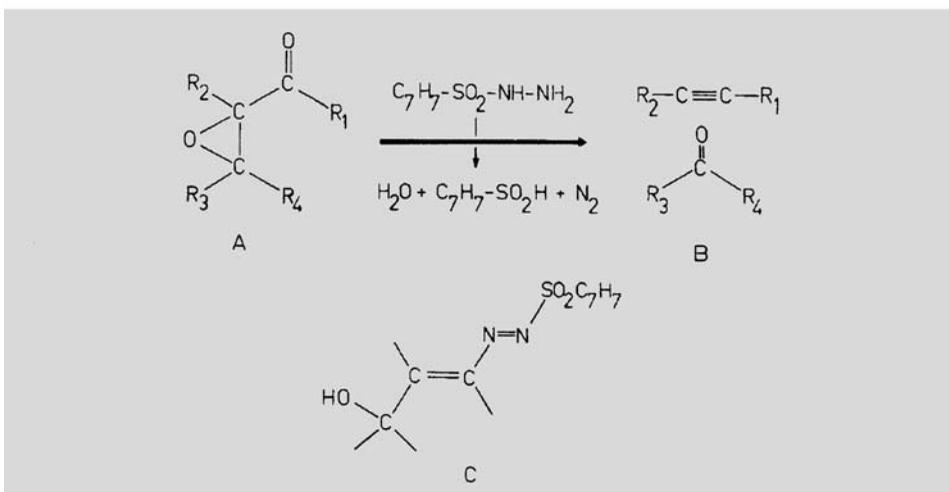
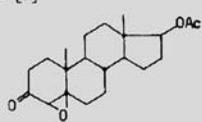
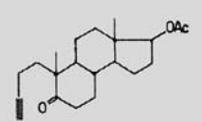
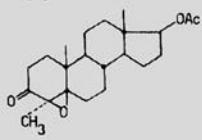
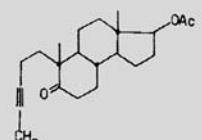
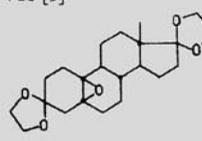
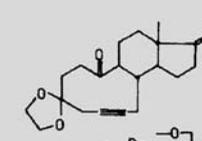
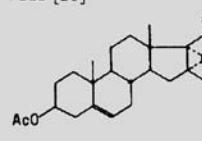
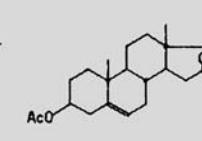
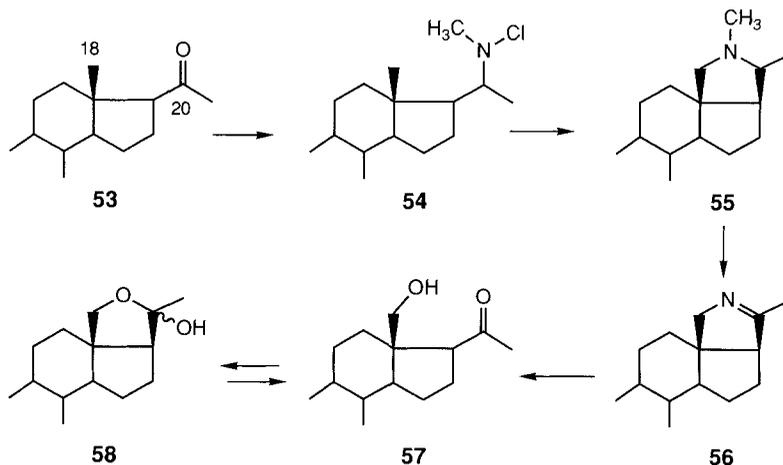


Fig. 13
(Forts.)

Edukte	Produkte	Reaktionsbedingungen	Ausb. %
I [3] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (1:1) 1,07 T 20 Std. (-18°)/1 Std. (RT)	83
II [4] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (1:1) 1,07 T 18 Std. (-18°)/1 Std. (RT)	84
VII [9]  (In der Formel fehlt das Carbonyl-O-Atom an C-6)	 a: R =  b: R = O	C ₂ H ₅ OH 1,08 T 40 Std. (RT)	80 a:b ca. 1:1
VIII [10] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (1:1) 1,07 T 18 Std. (-18°)/1 Std. (RT)	63

Im Zusammenhang mit der Suche nach einer Partialsynthese von Aldosteron (s.S. 2404) postulierte *Jeger* Ende der fünfziger Jahre intramolekulare Reaktionen, die eine Art 'transannularer' Funktionalisierung im klassischen Sinne nichtaktivierter Zentren (z. B. tertiärer Me-Gruppen) ermöglichen sollten. In den nachfolgenden Jahren wurden mehrere derartige, durch freie Radikale initiierte Reaktionssequenzen u. a. an der ETH-Zürich, in der *Ciba AG* in Basel und in den Laboratorien von *D. H. R. Barton* aufgefunden.

Ein derartiger Prozess, die *Hofmann-Löffler-Freytag*-Reaktion, welche die Herstellung von Pyrrolidinen, ausgehend von *N*-Chloroaminen gestattet, war bereits seit vielen Jahren bekannt [54] [55]. Der erste erfolgreiche Versuch ihrer Anwendung in der Steroid-Chemie führte in Zürich zur Synthese von Alkaloiden vom *Conessin*-Typ (**55**; *Schema 4*), ausgehend von Ketonen mit der Teil-Formel **53** (z. B. *Pregnenolon*). Unabhängig haben *E. J. Corey* und *W. R. Hertler* denselben Weg eingeschlagen. Beide Arbeiten wurden gleichzeitig im *J. Am. Chem. Soc.* veröffentlicht [56] [57]. Der Abbau von *Conessin* (**55**) über *Pyrrolin 56* erlaubte die erste Partialsynthese von 18-Hydroxyprogesteron (**57**) [58].



Von besonderem Interesse war die von *M. Lj. Mihailović* in aliphatischen Verbindungen beobachtete und zusammen mit *Duilio Arigoni* formulierte Blei(IV)-acetat (BTA)-Reaktion von einwertigen Alkoholen (*Mihailović-Arigoni-Jeger-Reaktion*). Es handelt sich um eine allgemein anwendbare Methode, bei der unter Einwirkung von BTA auf einwertige Alkohole in apolarem Medium (z. B. in Benzol) in hoher Ausbeute Tetrahydrofuran-Derivate gebildet werden. Die erste Übertragung dieser Reaktion auf Steroide erfolgte 1959 in *Jegers* Laboratorium (*Fig. 14*) [59] und regte einen Wettlauf um deren

Fig. 14

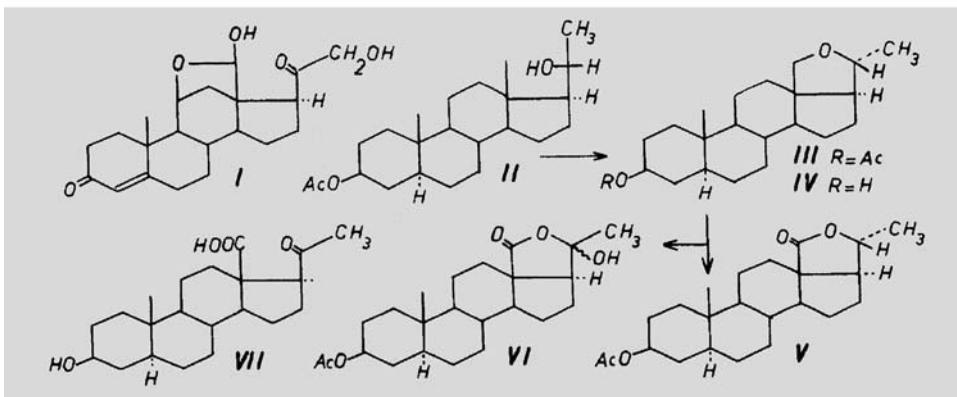
112. Über Steroide und Sexualhormone

211. Mitteilung¹⁾

Direkte Einführung einer Sauerstofffunktion in die Methylgruppe C-18 im intakten Steroidgerüst

von *G. Cainelli*, *M. Lj. Mihailović*^{1a)}, *D. Arigoni* und *O. Jeger*

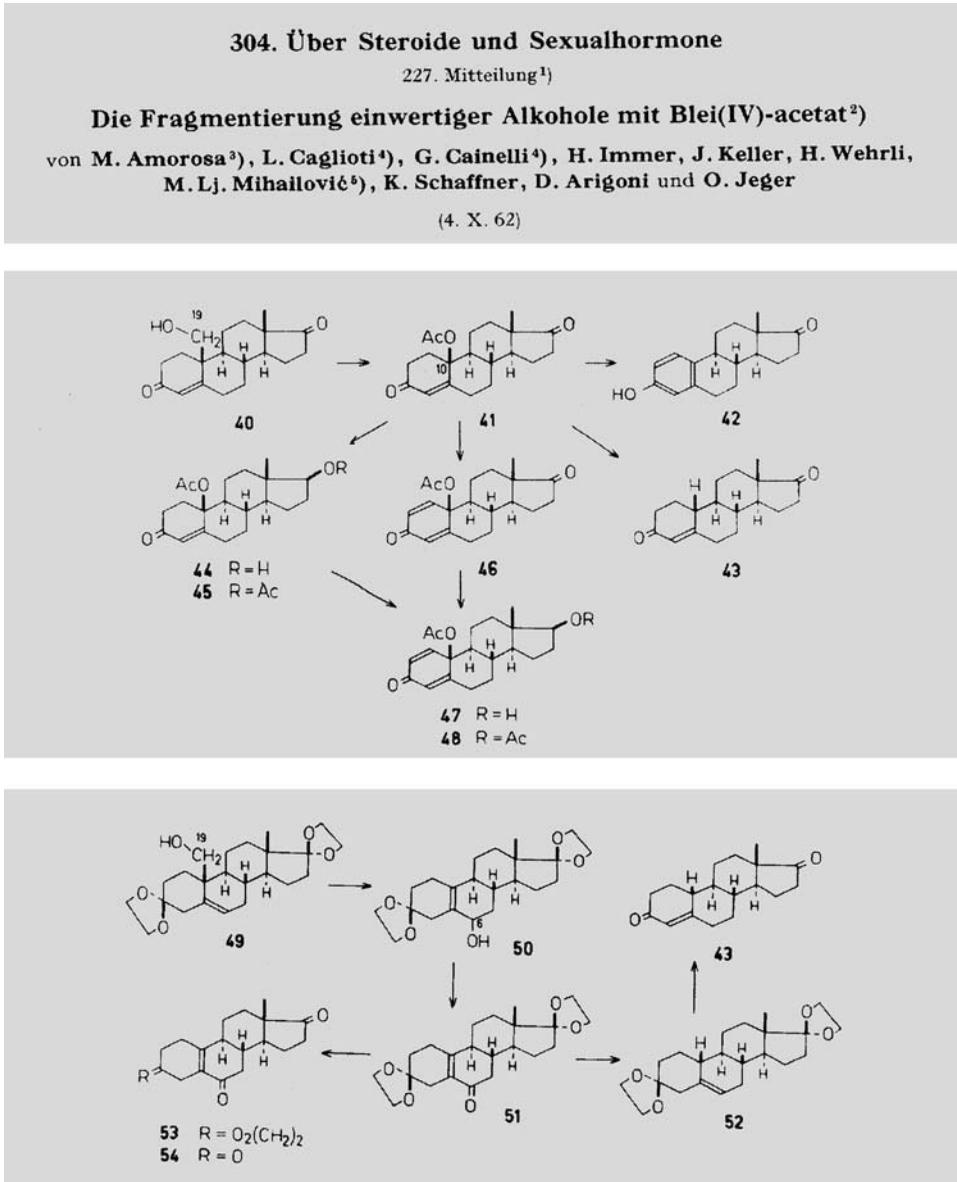
(23. III. 59)



Anwendung zur Lösung verschiedener anstehender synthetischer Probleme (z. B. der Synthese von Aldosteron und von 19-Norsteroiden) an.

Einen interessanten Aspekt stellt die in einigen Fällen als Hauptreaktion auftretende Fragmentierung dar, die u. a. zur Entwicklung einer sehr praktischen Partialsynthese von Östron (**42**) und von 19-Norsteroiden (**43**) ausgehend von 19-Hydroxy-Verbindungen vom Typ **40** führte (Fig. 15) [60].

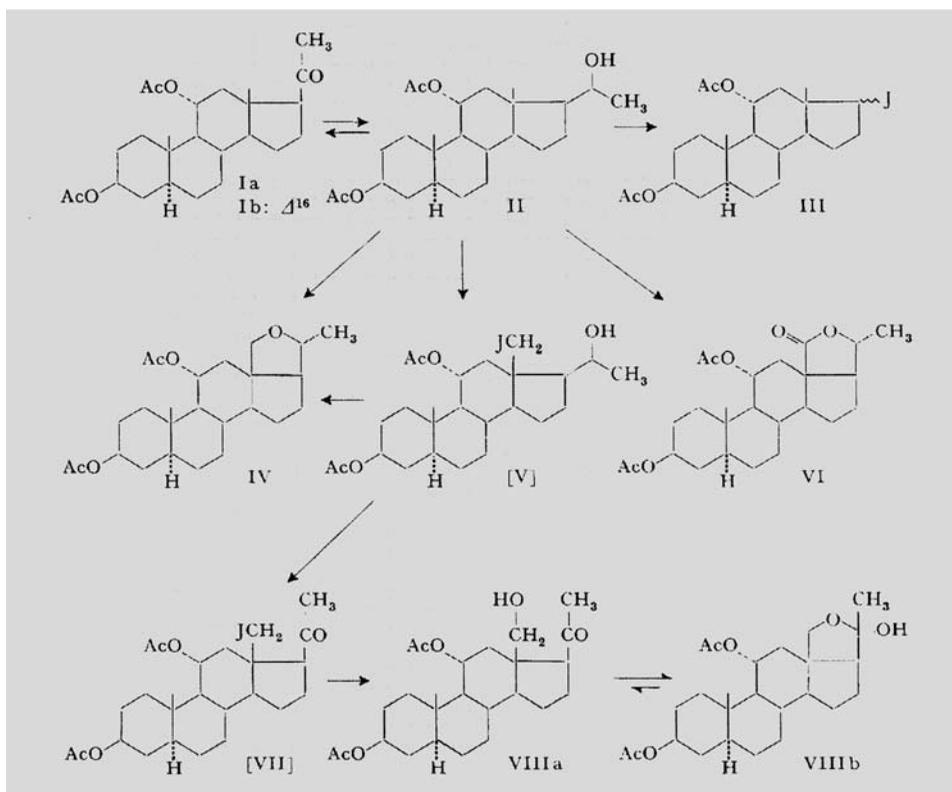
Fig. 15



Eine Variante der BTA-Reaktion wurde in den Laboratorien der *Ciba AG* von *Ch. Meystre et al.* entwickelt. Es handelt sich um die sog. Hypiodit-Reaktion (HR) [61] (*Fig. 16*) [62].

Fig. 16

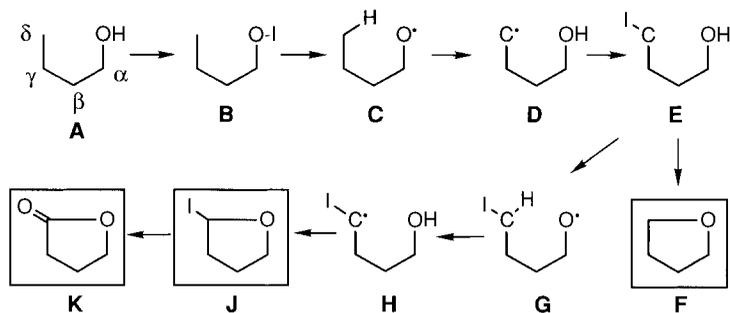
156. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen II¹⁾
Über die Herstellung 18-oxygenerter Pregnanverbindungen²⁾
 Über Steroide, 187. Mitteilung³⁾
 von **Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland,**
G. Anner und A. Wettstein
 (18. IV. 62)



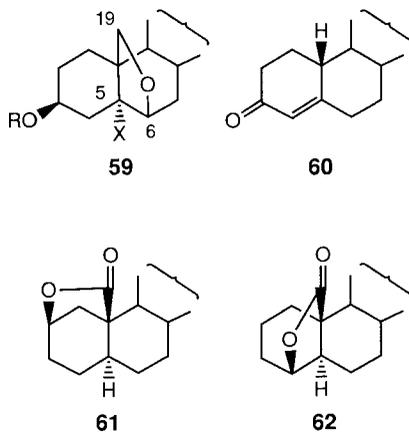
Bei der Behandlung von Alkoholen A mit AgOAc oder Hg(OAc)_2 und I_2 und besonders vorteilhaft mit Pb(OAc)_4 und I_2 in apolaren Lösungsmitteln wie Cyclohexan oder halogenierten Kohlenwasserstoffen unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht (500/1000-W-Lampe) entstehen *via* Abstraktion eines δ -ständigen H-Atoms durch ein intermediär gebildetes O-Radikal (vgl. C), je nach räumlicher Anordnung der beteiligten Zentren

und je nach Reaktionsbedingungen, Produkte einer einfachen (Iodhydrin (**E**)), Tetrahydrofuran (**F**), einer doppelten (Hemiacetale, Iod-ether (**J**)) oder einer formell dreifachen Substitution (Lacton (**K**)) [63] (Schema 5).

Schema 5



Die Anwendung der HR führte ausgehend von 20-Hydroxy-Steroiden zu einer verbesserten Synthese von Aldosteron [62] und von 6β -Hydroxy-Verbindungen zu $6\beta,19$ -Epoxy-Derivaten **59** [64], die wichtige Zwischenprodukte der Synthese von 19-Norsteroiden (**60**) darstellen. 2β - und 4β -Hydroxy-Steroide liefern unter den Bedingungen der HR



Lactone vom Typ **61** bzw. **62** (Fig. 17) [65]. Die Entstehung von Tetrahydrofuranen (einfache Substitution) oder Lactonen (doppelte/dreifache Substitution) kann aufgrund der bevorzugten Konformation der intermediär gebildeten CH_2I -Gruppe (vgl. Fig. 2, 4 bzw. 5) vorausgesagt werden. Bezüglich der Hypoiodit-Reaktion von 11β -Hydroxy-Steroiden vgl. [66].

290. Reaktionen von Steroid-Hypoioditen IV¹⁾ 2)
Über den Verlauf intramolekularer Substitutionsreaktionen,
insbesondere bei 2 β - und 4 β -Hydroxysteroiden

Über Steroide, 192. Mitteilung³⁾

von **K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner und A. Wettstein**

(5. X. 62)

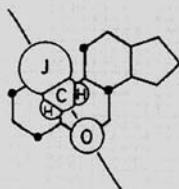


Fig. 2
6 β ,19-Jodhydrin

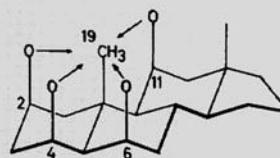


Fig. 3

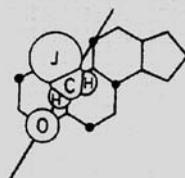


Fig. 4
4 β ,19-Jodhydrin

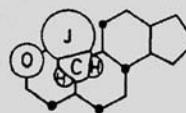


Fig. 5
2 β ,19-Jodhydrin

(Projektionen des Stereoidgerüsts in axialer Richtung von der β -Seite her)

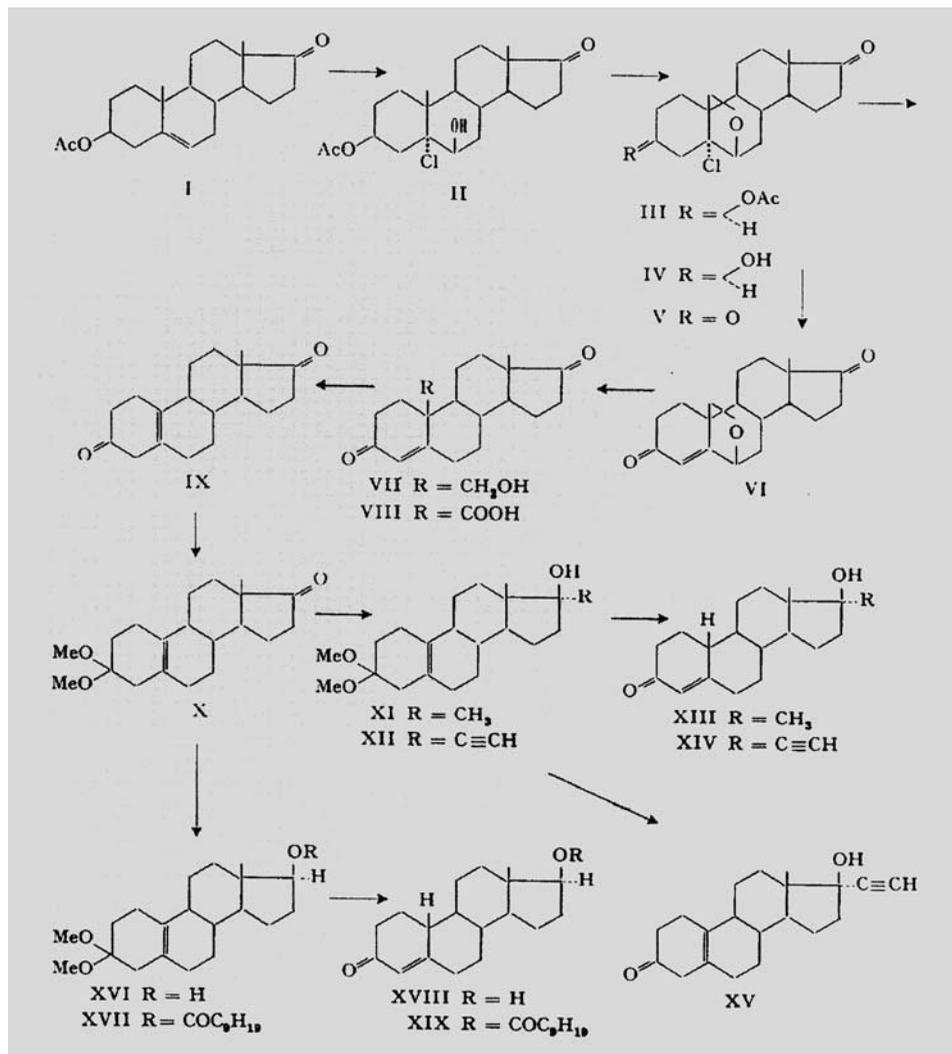
Eine wichtige praktische Anwendung der HR stellt, wie oben erwähnt, die Synthese von 19-Norsteroiden dar (Fig. 18) [67] [68]. Ausgehend von Halogenhydrinen vom Typ II werden mit Hilfe der HR in hoher Ausbeute (bis über 80%) α -Halogen-ether III und aus diesen die Δ^4 -3-Ketone VI hergestellt. Durch Reduktion [69] wird die (C(6)–O)-Bindung gespalten, und über die entsprechende 19-Säure VIII entstehen dann die 19-Nor-Verbindungen IX, XIII, XIV, XVIII und XV. Auf ähnlichem Wege werden auch die entsprechenden 19-Norpregnane erhalten [70] [71].

34. 19-Norsteroide II¹⁾. Ein einfaches Herstellungsverfahren
für 19-Norandrostan-Derivate

Über Steroide, 193. Mitteilung²⁾

von **H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland,**
G. Anner und A. Wettstein

(7. XII. 62)

Fig. 18
(Forts.)

Die Übertragung der HR auf Cyanhydrine (vgl. A in Fig. 19) führte zur 'Oxidativen Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung' [72], bei der es anstelle der zu erwartenden Bildung von Tetrahydrofuran-Derivaten (einfache oder doppelte Substitution) oder der bei aliphatischen tertiären Alkoholen oft beobachteten Fragmentierung, zu einer 1,4-Verschiebung der CN-Gruppe und somit zu einer formellen Homologisierung des nichtaktivierten δ -ständigen C-atoms (konkret, die C(18)H₃-Gruppe) kam (vgl. B in Fig. 19). Der intramolekulare Charakter der neuen Reaktion wurde durch Kreuzversuche mit ¹⁴C-markierten Verbindungen bestätigt [73] [74].

36. Eine neuartige radikalinduzierte intramolekulare Gruppenübertragung¹⁾. Synthese von 18-Cyan-corticosteroiden

Über Steroide, 225. Mitteilung²⁾

von **J. Kalvoda** und **L. Botta**

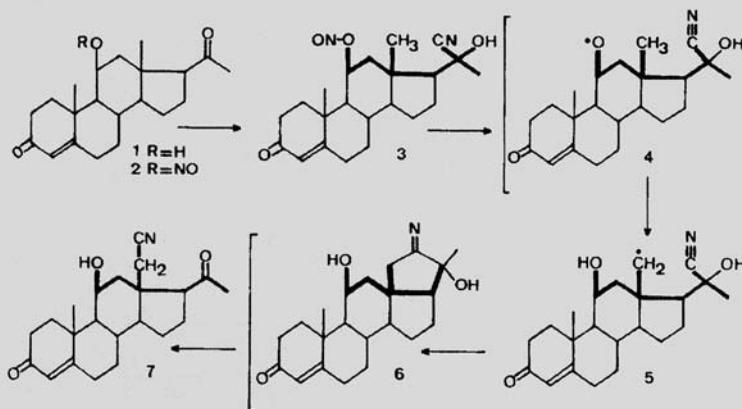
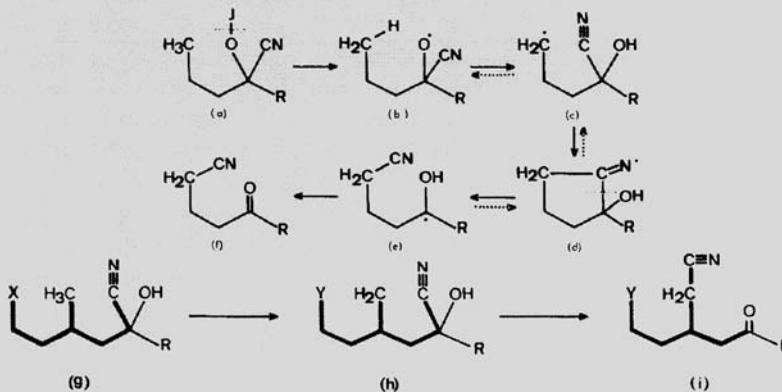
Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika, *CIBA-GEIGY AG*, Basel

Herrn Prof. Dr. A. Wettstein zum 65. Geburtstag gewidmet

(12. I. 72)

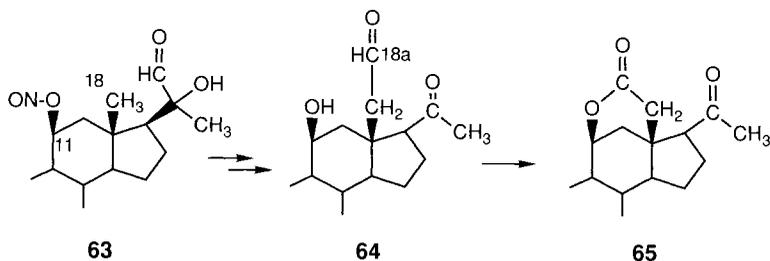


In Analogie zum allgemeinen Mechanismus der Hypojodit-Reaktion und auf Grund von Kreuzversuchen mit ¹⁴C-markierten Verbindungen wurde für die Umlagerung folgender Reaktionsablauf vorgeschlagen:

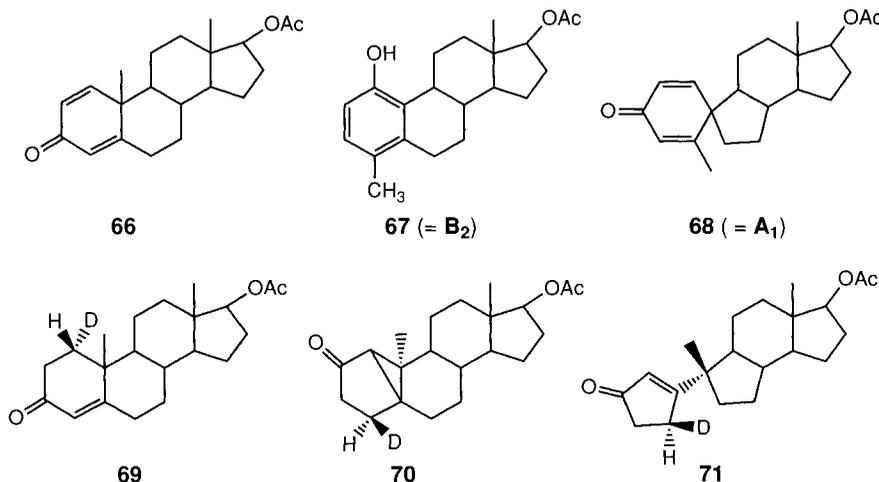


Der postulierte Mechanismus (*Fig. 19*) konnte durch experimentelle Überprüfung der Sequenz **g**–**i**, bei der das für den Reaktionsablauf als wesentlich angesehene C-Radial **c** (= **H** in *Schema 5*) auf einem alternativen Wege – durch Photolyse des 11β -*O*-Nitroso-Derivates **3** – erzeugt wurde, bewiesen werden. Beim Ersatz des Nitrils in **A** durch eine Aldehyd-Gruppe (= **63**) konnte nach demselben Mechanismus auch diese funktionelle Gruppe von C(20) nach C(18) verschoben werden (\rightarrow **64**) [75] (*Schema 6*).

Schema 6



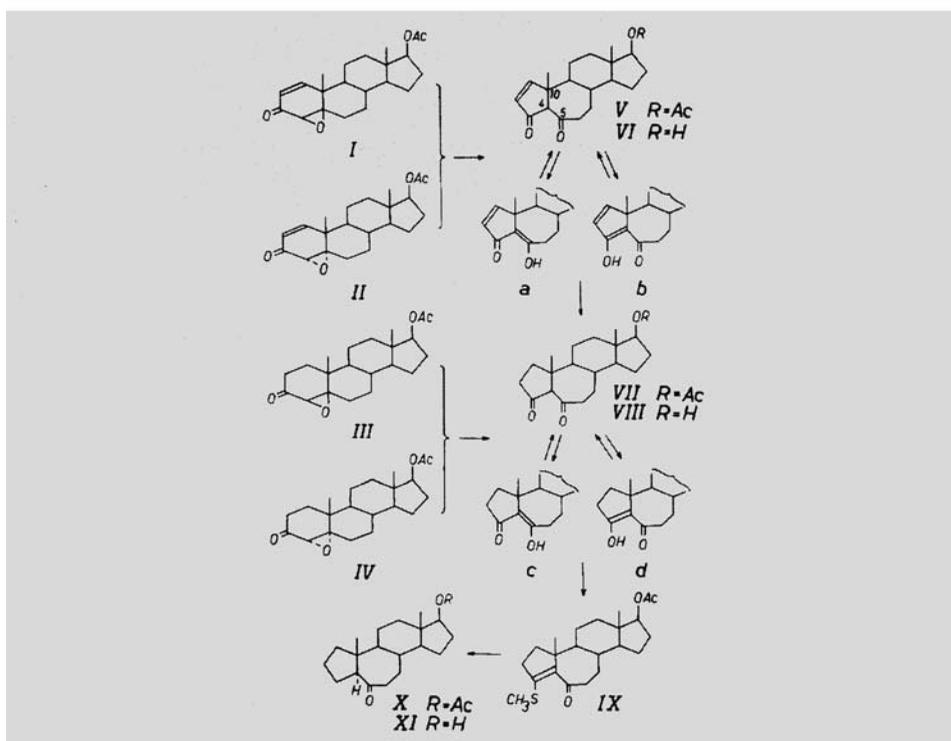
Schliesslich möchte ich noch photochemische Umwandlungen von Steroiden erwähnen, die in der Schweiz ebenfalls im Labor von *Jeger* in den 50er Jahren ihren Anfang nahmen und da von *K. Schaffner* und *H. Wehrli* weiterverfolgt wurden. Die ersten Untersuchungen über das photochemische Verhalten von gekreuzt konjugierten Steroid-Diketonen führte man in Zürich im Anschluss an die Experimente in der Sesquiterpen-Reihe (Santonin) [76] durch. Die Bestrahlung von 1-Dehydrotestosteron-acetat (**66**) lieferte ein Gemisch von vier phenolischen und vier ketonischen Verbindungen, wobei **67** und **68** als Hauptprodukte auftraten [77]. *J. Bellus*, *R. D. Kearns* und *K. Schaffner* untersuchten später den Mechanismus der beobachteten Umlagerungen [78] und bestätigten aufgrund von Sensibilisierungs- und Quenching-Experimenten, dass die Reaktion über einen Triplet-Zustand abläuft. Durch Verwendung von deuteriertem Ausgangsmaterial konnte auch der Vorgang der Photoisomerisierung von einfach ungesättigten Ketonen, wie Testosteron-acetat (**69**), zum Cyclopropyl-keton **70** und Cyclopentenon **71** erklärt werden.



Von besonderem Interesse war jedoch die Bestrahlung von 4,5-Epoxy-3-oxo-Steroiden (I–IV, Fig. 20) [79], bei der in präparativ sehr befriedigender Ausbeute 10(5→4)-

Fig. 20

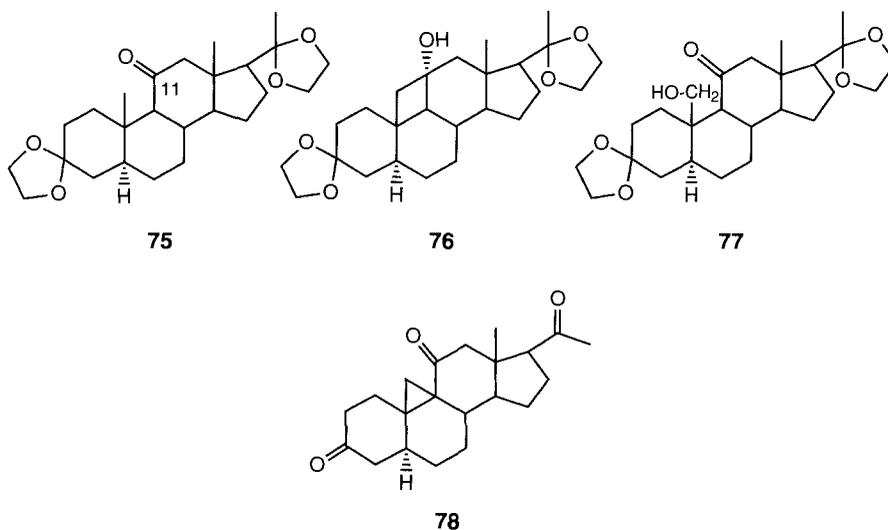
118. Photochemische Reaktionen
 13. Mitteilung¹⁾
Zur photochemischen Umlagerung von 3-Oxo-4,5-oxido-Steroiden
in 10(5→4)-abeo-Steroide
 (Vorläufige Mitteilung)
 von **C. Lehmann, K. Schaffner und O. Jeger**
 (20. III. 62)



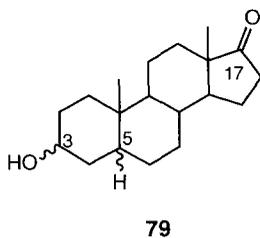
abeo-Steroide V und VII gebildet werden (vgl. auch S. 2428). Bei der Bestrahlung des vinylogen Epoxy-ketons 72 mit monochromatischem Licht der Wellenlänge 253,7 nm entsteht neben dem 3,7-Diketon 73, das B-Nortestosteron (74) [80].

der Bestrahlung von **I** entsteht hauptsächlich das gewünschte Cyclobutanol **II**, das nach Dehydratisierung zu **XXII** mit $\text{OsO}_4/\text{IO}_4^-$ in den Ketoaldehyd **XXII** übergeführt werden konnte.

Die Übertragung dieser Reaktion auf 11-Oxo-Steroide vom Typ **75** führte zu 11 β ,19-Cyclo-Verbindungen (vgl. **76**), die ihrerseits ideale Ausgangsstoffe für 19-Hydroxy-Verbindungen wie **77** und 9 β ,19-Cyclo-Steroide **78** darstellen [82].

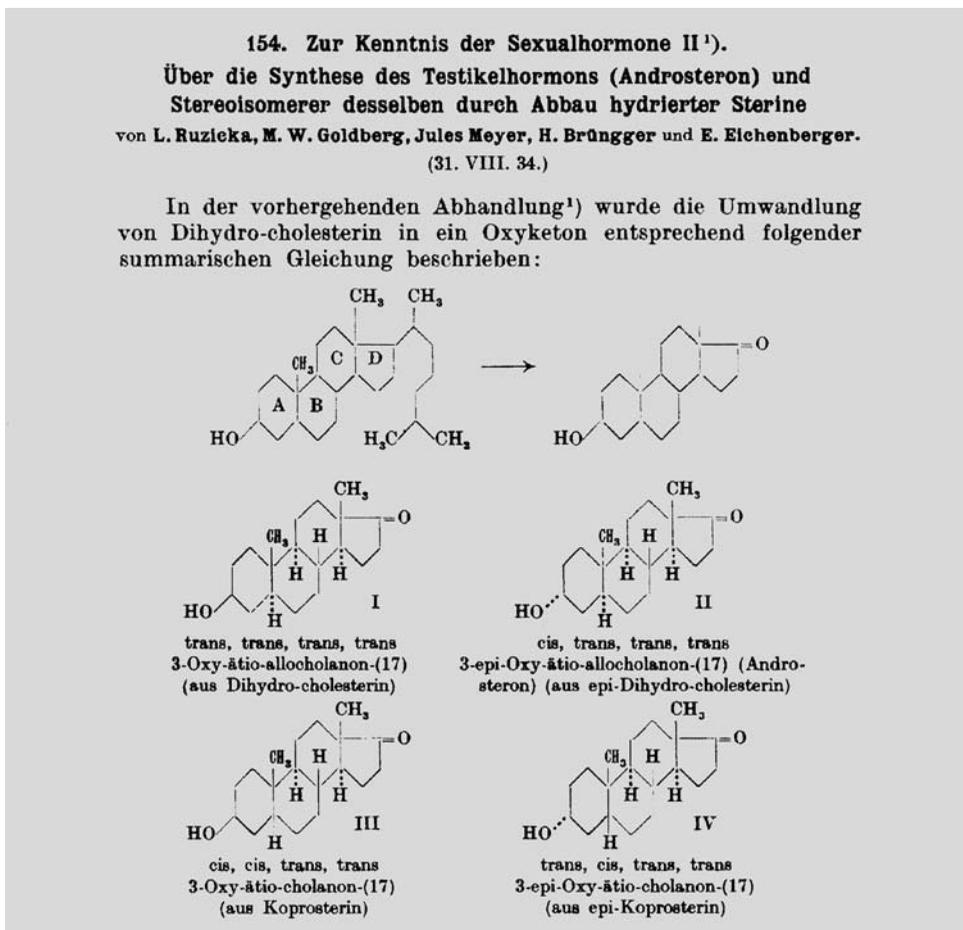


2.5. Steroid-Hormone. 2.5.1. Androgene. Anfangs der 30er Jahre war die Struktur der Sterine und Gallensäuren weitgehend abgeklärt (s. oben). Die Zeit war somit reif, sich umfassend auch mit den Sexualhormonen zu beschäftigen. Einer der Pioniere auf diesem Gebiet war *Adolf Butenandt*, dem auch die Isolierung von Östron und vom ersten männlichen Sexualhormon Androsteron gelang. Er hat die Strukturformel für Östron und Progesteron abgeleitet und durch seine Publikationen seinen langjährigen Rivalen *Ruzicka*, mit dem er schliesslich den *Nobel-Preis* teilte, zur Bearbeitung dieses Gebietes angeregt. *Ruzicka* nahm an, dass *Butenandts* 'Testikelhormon' [83], ein Hydroxy-keton der Bruttoformel $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$ oder $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$, ein einfaches Derivat eines Sterins darstellt, und dass ihm somit die Struktur eines der vier isomeren '3-Oxy-ätiocolan-17-one' (vgl. **79**)



zukommen dürfte. Die Synthese dieser Verbindungen wurde von ihm gleichzeitig zwecks Abklärung der Konfiguration an C(3) und C(5) der Sterine und Gallensäuren in Angriff genommen [84]. Obwohl die Chance, auf diesem Wege das gesetzte Ziel zu erreichen, sehr klein war, gelang es *Ruzickas* Gruppe (*Fig. 22*) [85] dennoch durch oxidativen Abbau der Seitenketten der *O*-Acetyl-Derivate von Dihydrocholesterin, Epidihydrocholesterin, Ko-

Fig. 22



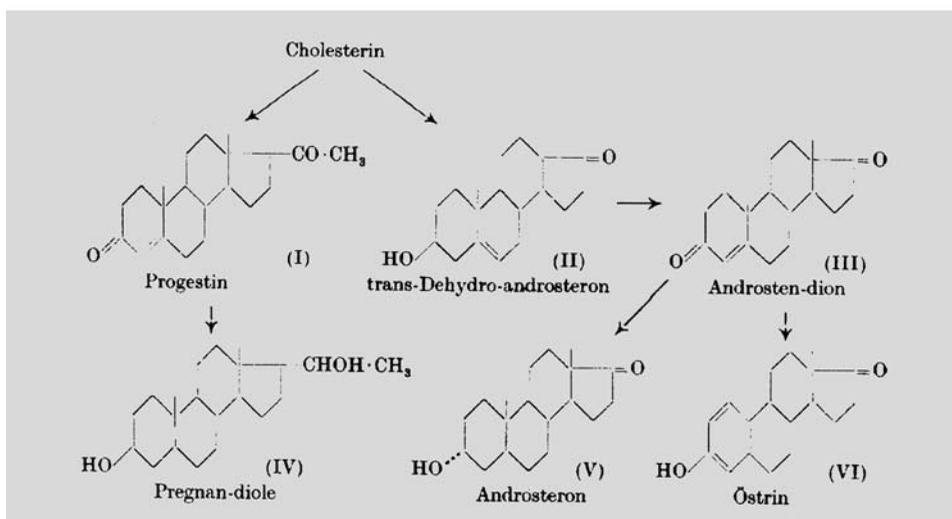
Zusatz am 20. IX. Inzwischen wurden auch Mischschmelzpunkte bestimmt, deren Ausführung wir Herrn Prof. *Butenandt* verdanken. Er fand unter gleichen Bedingungen für unser Oxyketon II den Schmelzpunkt 180–181°, für sein Androsteron 179–180° und die Mischprobe 179–181°. Die Acetate ergaben völlige Übereinstimmung, beide zeigten einen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 162–163°.

prosterin und Epikoprosterin mittels Chromsäure die vier Hydroxy-ketone I–IV rein zu isolieren. Somit war die Struktur von Androsteron auf einfachem Wege bewiesen worden.

Durch Übertragung des gleichen Oxidationsverfahrens auf das durch Bromierung der Δ^5 -(C=C)-Bindung geschützte Cholesteryl-acetat gelang es *Ruzicka* und *Wettstein* [86], das von *Butenandt* und *Dannenbaum* aus Männerharn in kleinen Mengen ebenfalls isolierte ‘*trans*-Dehydroandrosteron’ (II, *Fig. 23*) und durch anschliessende Oxidation

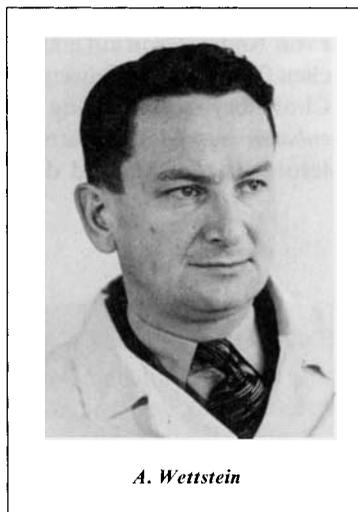
120. Sexualhormone V³).
Künstliche Herstellung des männlichen Sexualhormons *trans*-
Dehydro-androsteron und des Androsten-3,17-dions
 von *L. Ruzicka* und *A. Wettstein*.
 (1 VI. 35.)

Fig. 23



von II auch das 4-Androsten-3,17-dion (III) herzustellen. In derselben Arbeit wurde auch das Konzept der Biogenese der Sexualhormone aus Cholesterin zum ersten Mal präsentiert. Mit dieser erfolgreichen Synthese nahm die langjährige, für beide Seiten sehr fruchtbare Zusammenarbeit zwischen *Ruzicka* und der Gesellschaft für chemische Industrie Basel (der späteren *Ciba AG*) auf dem Gebiete der Steroide ihren Anfang.

In einer nächsten Arbeit berichteten *Ruzicka* und *Wettstein* über die Herstellung eines hochaktiven, formellen Reduktionsproduktes von Androsten-3,17-dion, des kurz zuvor von der Gruppe *E. Laqueur* [87] aus Stierenhoden isolierten Testosterons (*Fig. 24*) [88].



Die Wichtigkeit dieses Beitrages wurde von den Autoren mit den folgenden Worten hervorgehoben:

‘... Es kann mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgesagt werden, dass in Testosteron wohl das wichtigste männliche Sexualhormon vorliegt, das allein die im Kapaunen- und Rattentest zutagetretende Wirkung von Testikelkonzentraten qualitativ und quantitativ erklärt ... Durch vorliegende Arbeit wird nicht nur die Konstitution des Testosterons sichergestellt, sondern dieses genuine ... äusserst kostbare Testikelhormon zugleich zu einer auf künstlichem Wege gut zugänglichen Verbindung gemacht ...’

Gleichzeitig wurde erneut auf mögliche biogenetische Zusammenhänge hingewiesen.

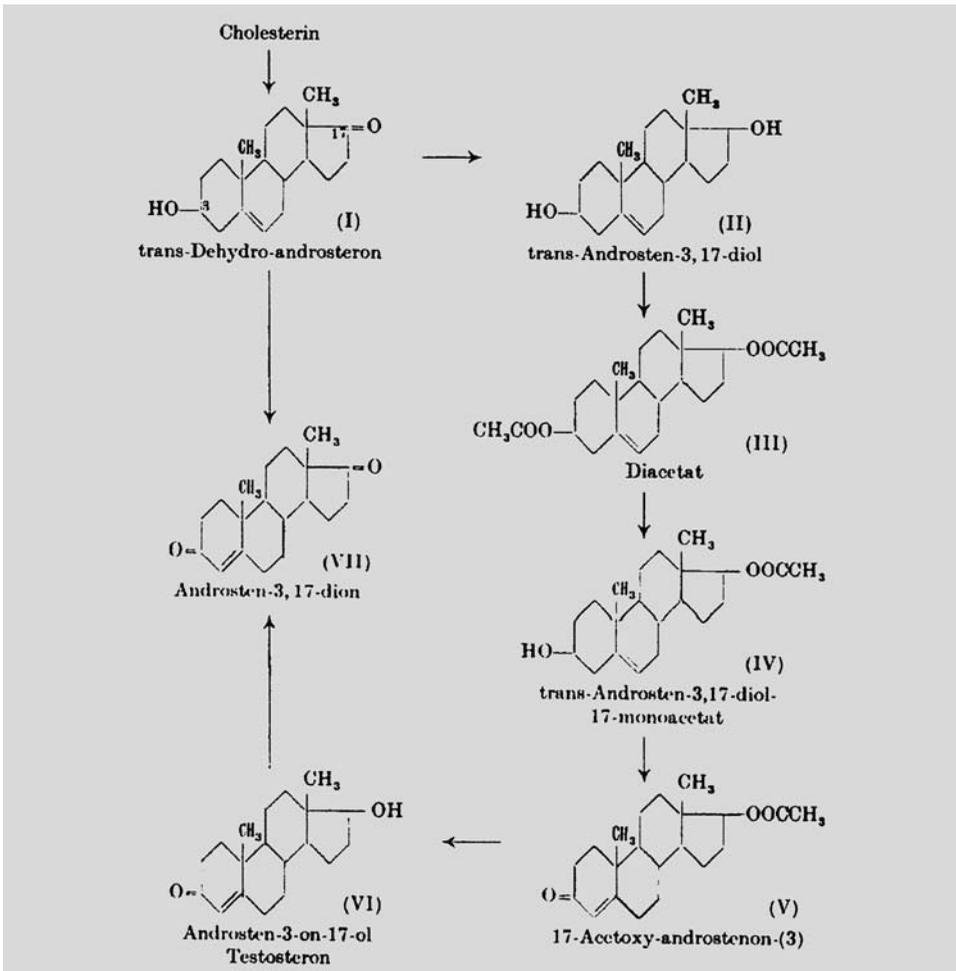
In Fortsetzung der Arbeiten auf dem Androgen-Gebiet wurden in Zürich u. a. Verbindungen mit einer tertiären OH-Gruppe an C(17), wie das p. o. hochaktive 17 α -Methyl-(**80**), und das 17 α -Ethyltestosteron (**81**) [89] sowie das 17 α -Ethinyl- (**82**) [90] und 17 α -Vinyltestosteron (**83**) [91] synthetisiert.

Einen unerwartet grossen Anstieg der androgenen Wirkung brachte die Veresterung von Testosteron [92]. Besonders hohe Aktivität besass Testosteron-propionat, das unter dem Namen *Perandren*[®] in den Handel kam. *‘... Es sei noch hervorgehoben, dass in den Estern ... die bisher im Rattentest aktivsten männlichen Hormone vorliegen. ...’*

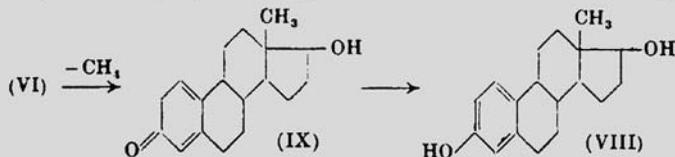
Fig. 24

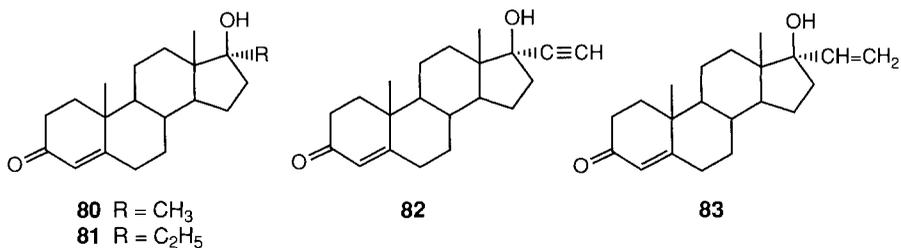
161. Sexualhormone VII¹⁾.
Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons
Testosteron (Androsten-3-on-17-ol)²⁾
 von L. Ruzicka und A. Wettstein.
 (31. VIII. 35.)

Fig. 24
(Forts.)



Wir haben vor kurzem erstmals auf die vermutliche zentrale Stellung des Androsten-dions bei der Entstehung der weiblichen (Ovarial-) und männlichen Sexualhormone im Organismus hingewiesen. Es stellt sich jetzt heraus, dass sich die physiologisch wirksamsten Vertreter beider Gruppen, das Ovarialhormon Oestradiol (VIII) und das Testikelhormon Testosteron nur durch CH_4 voneinander unterscheiden. Testosteron könnte somit über das Zwischenprodukt (IX) im Organismus in Oestradiol übergehen:





Eine saubere Abklärung der Konfiguration an C(3) und C(17) der Androgene gelang *Ruzicka* und Mitarbeitern durch Analyse der Verseifungsgeschwindigkeiten mit Hilfe der damals neuen *Stuart*-Kalottenmodelle (Fig. 25) [93].

Fig. 25

65. Über Steroide und Sexualhormone

(42. Mitteilung)¹⁾

Zur Stereochemie epimerer steroider Alkohole mit einem Hydroxyl in den Stellungen 3 oder 17

von L. Ruzicka, M. Furter und M. W. Goldberg.

(31. III. 38.)

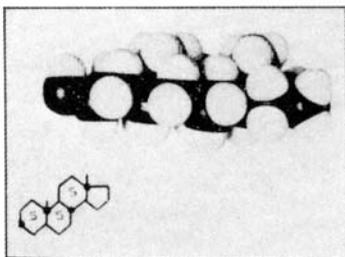


Fig. 1.
Cholestanol
(OH frei)

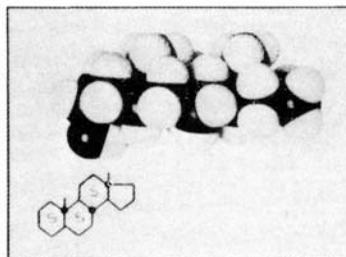


Fig. 2.
epi-Cholestanol
(OH gehindert)

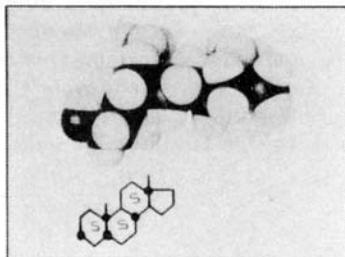


Fig. 3.
Koprostanol
(OH gehindert)

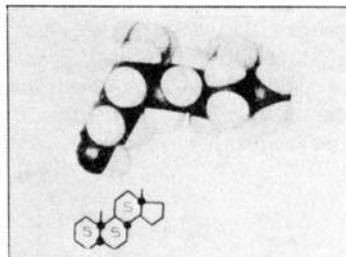
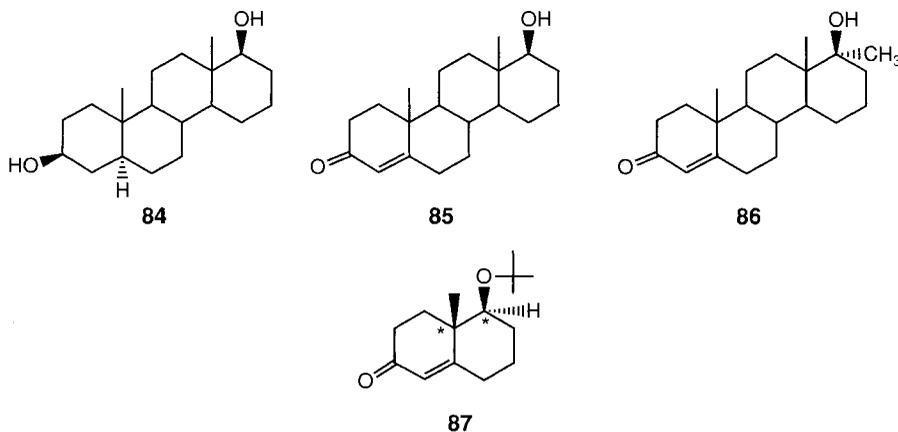


Fig. 4.
epi-Koprostanol
(OH frei)

Bei der Betrachtung der Modelle ergibt sich ausserdem, vielleicht noch deutlicher als man es aus den Abbildungen entnehmen kann, dass die Hydroxyle bei den Fig. 2 und 3 durch die ganze Umgebung der Molekel stärker abgeschirmt sind als bei den Fig. 1 und 2. Man kommt so zu einem modellmässigen Ausdruck für die beobachtete sterische Behinderung bei der Verseifung der von uns untersuchten Ester von *epi*-Cholestanol und Koprostanol. Dieser überraschende und anschauliche Zusammenhang zwischen den räumlichen Verhältnissen der Modelle und der beobachteten Reaktionsfähigkeit kann als Stütze für die grosse Wahrscheinlichkeit unserer sterischen Formulierung des Ringes A der Sterine betrachtet werden.

Fig. 25
(Forts.)

Eine Weiterentwicklung auf dem Gebiete der Androgene führte u. a. zur Synthese von D-Homo-Derivaten, wie D-Homodihydrotestosteron (**84**) [94], D-Homotestosteron (**85**) [95] und 17α -Methyl-D-homotestosteron (**86**) [96]. Die Aktivität der letzteren Verbindung bei s. c. Gabe ist mit derjenigen von Testosteron vergleichbar. *Per os* ist das Präparat jedoch dem 17α -Methyltestosteron unterlegen. Schliesslich sei noch die Totalsynthese von (+)-D-Homo-19-nortestosteron ausgehend vom optisch aktiven Syntheseblock **87** [97] erwähnt.



Insgesamt gesehen stellen die in den *HCA* publizierten Arbeiten auf diesem Teilgebiet einen wesentlichen Beitrag zur Chemie und zur Struktur-Aktivität-Beziehung der Androgene dar. Die Zusammenhänge in der Reihe der Sexualhormone wurden 1936 von *Ruzicka* in einem Übersichtsartikel eingehend diskutiert [98].

2.5.2. *Gestagene*. Die von *Corner* und *Allen* [99] beschriebenen biologischen Testverfahren ermöglichten es diesen Autoren bereits im Jahre 1929 die Wirkung eines Rohextraktes aus Schweine-*Corpora lutea* am Kaninchen-Uterus quantitativ auszuwerten und '... durch fortdauernde biologische Kontrolle den Weg zur Anreicherung und Reinigung des von ihnen 'Progestin' genannten Hormons zu eröffnen ...' (Fig. 26) [100]. Erst 1934 gelang

Fig. 26

99. Ein kristallisiertes Hormon aus Corpus luteum.

(Vorläufige Mitteilung)

von **M. Hartmann** und **A. Wettstein**.

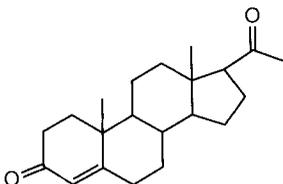
(1. VI. 34)

Zur Darstellung eines Hormon-Dioxims liessen wir auf ein kristallines Präparat, aus Substanzmangel allerdings nicht vom höchsten Schmelzpunkt, in wässrig-alkoholischer Lösung Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat in der Hitze einwirken. Beim Abkühlen kristallisierte aus der Reaktionslösung ein Produkt, das nach dreimaliger, um völlig reines Dioxim zu erhalten, verlustreicher Umkristallisation aus absolutem und wässrigem Alkohol als völlig farblose, mikrokristalline Substanz erhalten wurde, die nach vorheriger Bräunung und unter Zersetzung bei ca. 240° (korr.) schmolz.

3,840 mg Subst. gaben 10,270 mg CO₂ und 3,285 mg H₂O3,560 mg Subst. gaben 0,254 cm³ N₂ (21°, 726 mm)C₂₁H₃₃(NOH)₂ Ber. C 72,77 H 9,90 N 8,09%C₂₁H₃₀(NOH)₂ Ber. „ 73,20 „ 9,37 „ 8,14%(C₂₂H₃₄(NOH)₂ Ber. „ 73,27 „ 10,07 „ 7,78%

Gef. „ 72,94 „ 9,57 „ 7,91%

es jedoch vier verschiedenen Gruppen (*M. Hartmann* und *A. Wettstein* [101], *A. Butenandt* [102], *K. H. Slotta*, *H. Ruschig* und *E. Fels* [103] und *W. M. Allen* und *O. Wintersteiner* [104]) das Progesteron (**88**) bzw. dessen Dioxim rein, in kristalliner Form zu erhalten.

**88**

Das von den Schweizer Forschern beschriebene Präparat hat sich als ein Gemisch von Progesteron und vom entsprechenden Metaboliten mit einer OH-Gruppe an C(20) erwiesen. Beim ebenfalls beschriebenen Dioxim handelte es sich jedoch, wie *Slotta et al.* zeigen konnten [105], tatsächlich um das Derivat von Progesteron. Die Prioritäten in diesem einmaligen Kopf-an-Kopf-Rennen, in dem oft nur Tage entscheidend waren, sind von *Hartmann* und *Wettstein* [106] in ihrer Antwort auf *Slottas* Bemerkungen [104] in der Tabelle in *Fig. 27* zusammengestellt worden.

Fig. 27

149. Bemerkungen zu vorstehender Arbeit von K. A. Slotta, H. Ruschig und E. Fels, sowie zu einer Arbeit von A. Butenandt und U. Westphal¹⁾von **M. Hartmann** und **A. Wettstein**.

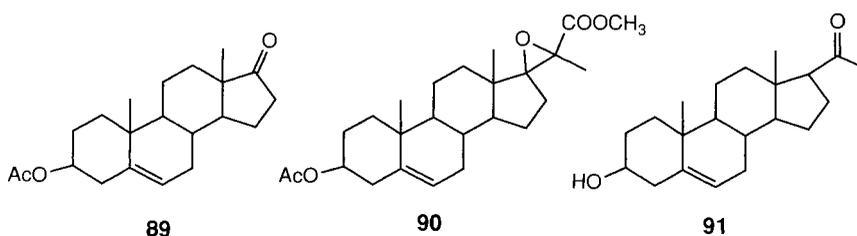
(31. VIII. 34.)

Fig. 27
(Forts.)

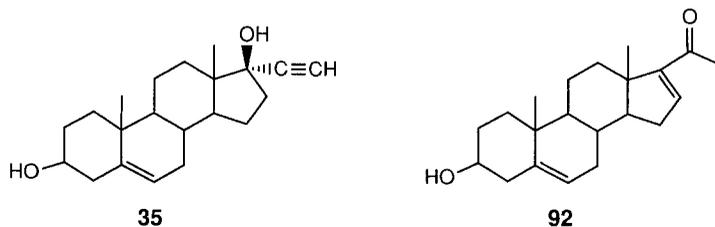
Autoren	Literaturstelle	Datum	Hormone Formel	Hormon-Derivate		
				Art	Formel des Grundkörpers	
*E. Fels und Slotta	Zbl. Gynäk. 55, 2765, s. a. Klin. Wochschr. und Arch. Gynäk.	1931	—	—	—	erstmalige Erwähnung von Kristallen ohne weitere Angaben.
W. M. Allen	J. biol. Chem. 98, 591	1932	—	—	—	Erwähnung von Kristallen. Keine Charakterisierung.
H. L. Fevold und Hisaw	Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 29, 620	1932	—	—	—	
*A. Butenandt	Verschiedene Referate s. Helv. 17, 878, Anm. 3.	1934	—	—	—	Erwähnung der Ketonnatur. Keine weitere Charakterisierung.
*A. Butenandt	Med. Klinik, 30, 854 (1934)	22. VI.	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ ¹⁾	—	—	
M. Hartmann und Wettstein	Helv. 17, 878 (1934)	1. VII.	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ ²⁾	Dioxim	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ oder C ₂₁ H ₂₆ O ₂ ²⁾	—
K. H. Slotta, Ruschig und Fels	Ber. 67, 1270 (1934)	4. VII.	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ oder C ₂₁ H ₂₆ O ₂	—	—	—
A. Butenandt	Winer klin. Wochschr. 47, 936 (1934)	27. VII.	do.	Dioxim	C ₂₁ H ₂₆ O ₂ oder C ₂₀ H ₂₆ O ₂	—
A. Butenandt	Forsch. u. Fortschr. 10, 277 (1934)	1. VIII.	do.	..	do.	—
A. Butenandt und Westphal	Ber. 67, 1440 (1934)	8. VIII.	C ₂₁ H ₂₆ O ₂	..	C ₂₁ H ₂₆ O ₂	—
E. Fels, Slotta und Ruschig	Klin. Wochschr. 13, 1207 (1934)	25. VIII.	..	—	—	—

* — Vortragsreferate, ausgenommen Autoreferate. ¹⁾ Nach Butenandt ein Druckfehler. ²⁾ Präparat nicht einheitlich. Dioxim völlig rein.

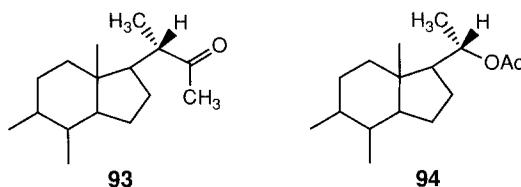
Die erste Synthese von Progesteron gelang der Gruppe von Butenandt [107] durch Abbau von 3β-Hydroxy-bis-norcholensäure. Die Basler Gruppe hat sich ebenfalls intensiv mit dieser Problematik beschäftigt und erarbeitete in den folgenden Jahren diverse Synthese-Varianten. So haben Miescher und Kägi [108] unter Anwendung der Darzens-Methode ausgehend von 'trans-Dehydroandrosteron' (89), über den Glycidester 90 und Pregnenolon (91), Progesteron synthetisiert. Einen ergiebigeren Zugangsweg haben



Goldberg und Aeschbacher [109] erschlossen. An die Carbonyl-Gruppe von 89 wurde Acetylen angelagert und die (C=C)-Bindung im entstandenen Carbinol 35, unter gleichzeitiger Bildung einer Δ¹⁶-(C=C)-Bindung, durch Behandlung mit dem 'Hg-Salz von Acetamid' zum Methyl-keton 92 hydratisiert. Durch nacheinander folgende selektive Hydrierung und Oppenauer-Oxidation wurde Progesteron erhalten.



Eine interessante Alternative stellte der Abbau des 5,6-Dibromo-22-Ketons der Teil-Formel **93** mittels Persäure zu **94** und anschliessende Debromierung und Oxidation dar [110]. Die Totalausbeute dieser Sequenz, ausgehend von 3-Hydroxy-bis-norcholensäure, betrug 40%! Im Zusammenhang mit dem Persäure-Abbau wurde von *Wieland* und *Miescher* erstmals darauf hingewiesen, dass die *Baeyer-Villiger-Oxidation* unter Erhaltung der Konfiguration ablaufen muss [110].



Der *Barbier-Wieland-Meystre-Miescher*-Abbau [36–38] von Δ^5 -3 β -Hydroxycholen-säure (**39**) zu Pregnenolon (**91**) ist bereits im *Kap. 2.4* beschrieben worden. Über die Herstellung von 16-Methylprogesteron und im Zusammenhang damit über ein allgemeines Verfahren zur Einführung einer Me-Gruppe an C(16) von Pregnan-Verbindungen wurde von *Wettstein* berichtet (*Fig. 28*) [111].

Fig. 28

214. Über Steroide.

(38. Mitteilung¹⁾).

Zur Herstellung von 16-Methylprogesteron und verwandten Verbindungen

von **A. Wettstein**.

(27. X. 44.)

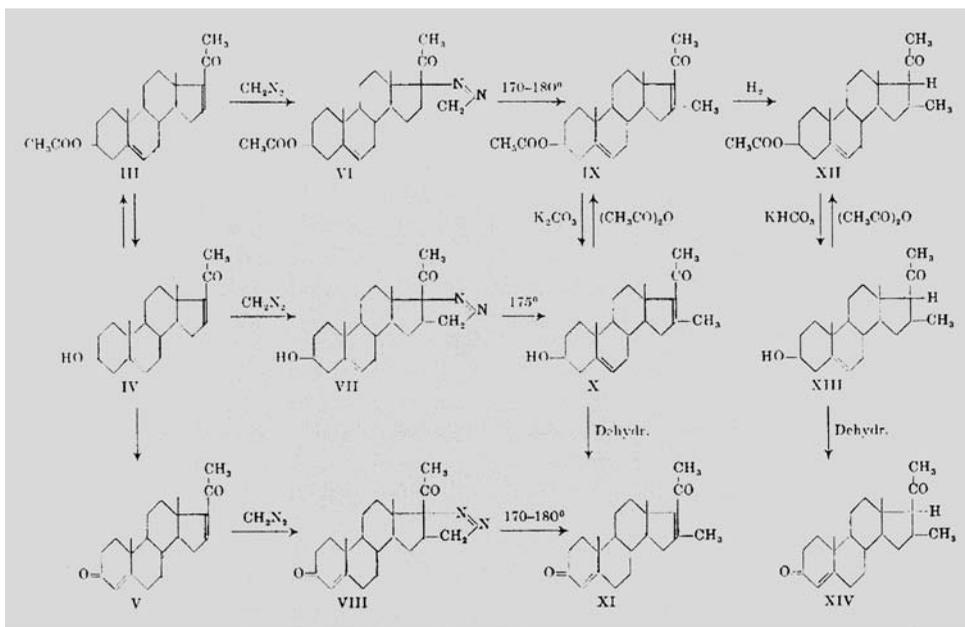


Fig. 28
(Forts.)

Vom Standpunkt der Struktur-Aktivität-Beziehungen in der Reihe der Gestagene war die Einführung einer (C=C)-Bindung an C(11) von Progesteron durch *Reichstein* [112] [113] und später durch die *Ciba*-Gruppe (*Fig. 29*) [114] von besonderem Interesse. Das

196. Über Steroide.

81. Mitteilung¹⁾.

Über 11-Dehydro-progesteron, das wirksamste Gestagen²⁾³⁾

von Ch. Meystre, E. Tschopp und A. Wettstein.

(S. VII. 48.)

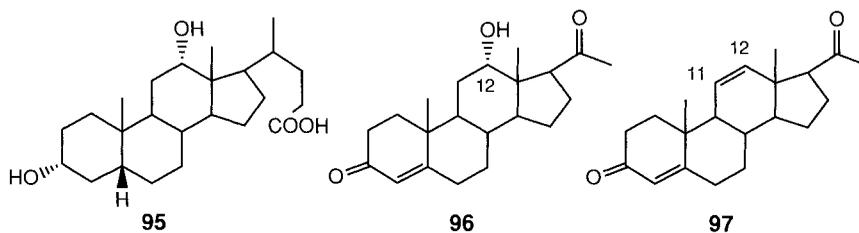
Fig. 29

Zusammenfassung.

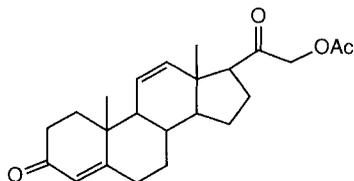
Der neue und einfache Abbauweg der Gallensäuren-Seitenkette zur Methylketonstufe nach dem N-Brom-succinimid-Verfahren führte uns, ausgehend von Desoxycholsäure, zum 12 α -Acetoxy-pregnan-3,20-dion. Daraus wurde nach einem modifizierten Verfahren erstmals eine ausreichende Menge von 11-Dehydro-progesteron hergestellt.

11-Dehydro-progesteron zeigte am Kaninchen unter unseren Versuchsbedingungen eine 3 mal stärkere progestative Wirkung als das natürliche Hormon Progesteron und erwies sich damit als das wirksamste bekannte Gestagen.

aus Desoxycholsäure (**95**) in zehn Stufen zugängliche 12α -Hydroxyprogesteron (**96**) konnte über das entsprechende Tosylat in guter Ausbeute ins gewünschte hochaktive (s. oben) 11 -Dehydroprogesteron (**97**) übergeführt werden.



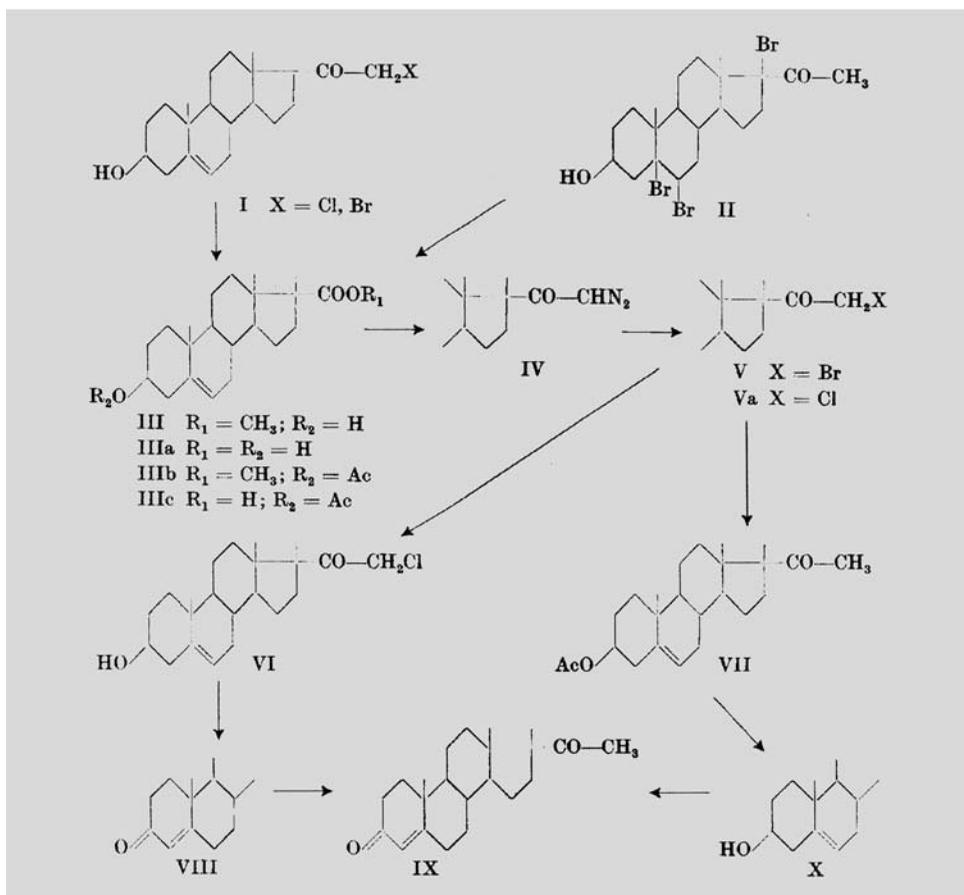
Die obige Methode wurde auch zur Herstellung anderer $11(12)$ -Dehydro-Steroide verwendet. Erwähnt sei nur die Synthese von Δ^{11} -Anhydrocorticosteron-acetat (**98**) [115], das sich erwartungsgemäss als eines der damals wirksamsten Nebennierenrinden-Hormone erwies.

**98***Plazidus A. Plattner**H. Heusser*

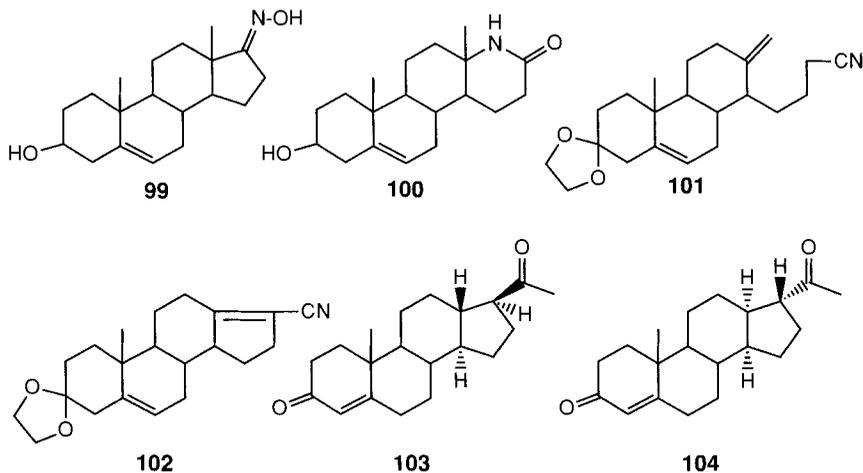
Pl. A. Plattner und H. Heusser haben an der ETH-Zürich die *Faworsky*-Umlagerung von 21-Halogeno-pregnenolonen (I) zur Herstellung von einem weiteren Homologen von 88, dem 17 α -Methylprogesteron (IX), verwendet (Fig. 30) [116–118]. Auch dieses Progesteron-Derivat wies, wie erhofft, eine höhere gestagene Aktivität als die Muttersubstanz auf [119].

Fig. 30

37. Über Steroide und Sexualhormone.
 159. Mitteilung¹⁾.
Die Synthese von 17-Methylprogesteron
 von Pl. A. Plattner, H. Heusser und P. Th. Herzig.
 (21. XII. 48.)

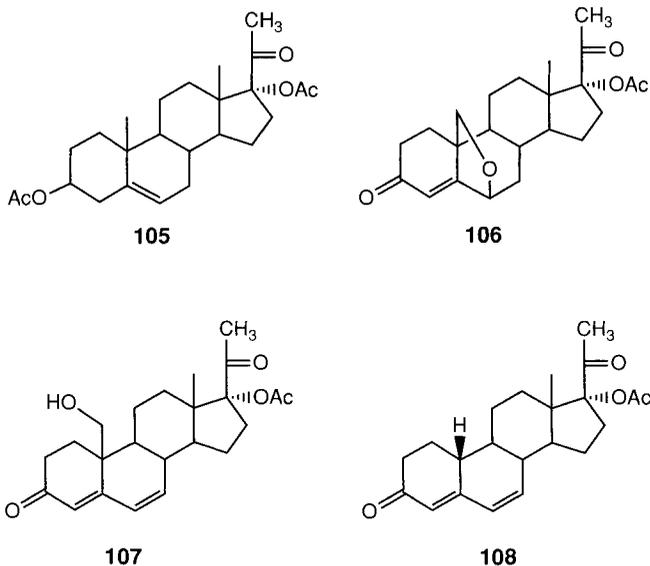


Da das von *Djerassi*, *Miramontes* und *Rosenkranz* hergestellte 19-Norprogesteron [120] eine hohe biologische Wirkung besitzt, versuchte man im Zürcher Laboratorium von *Heusser* ausgehend vom Oxim 99 auf einem originellen Wege auch das 18-Nor-Ana-

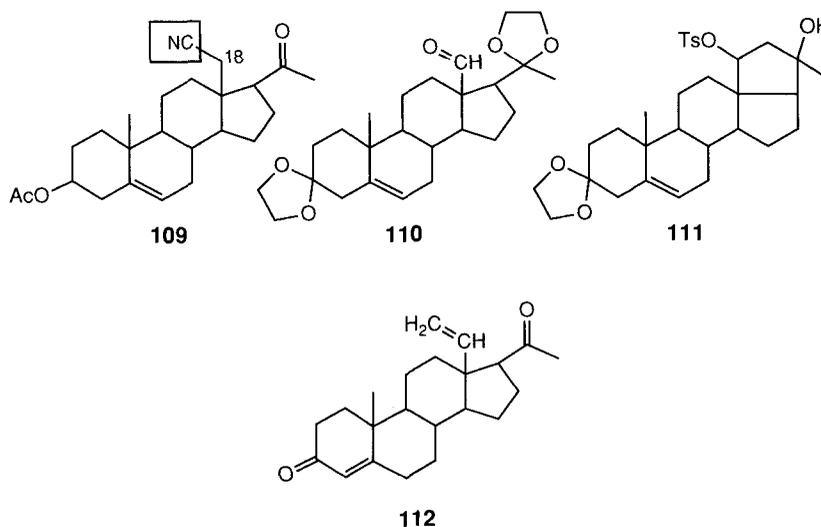


logie von Progesteron (**103**) zu synthetisieren [121]. Über die Stufe des Lactams **100**, der Seco-Verbindung **101** und des ungesättigten Nitrils **102** gelang es, das gewünschte Produkt (neben dem $13\alpha,17\alpha$ -Isomeren **104**) in reiner Form zu isolieren. Keine der beiden Verbindungen besass leider eine messbare gestagene Aktivität.

Unter Anwendung der Hypoiodit-Reaktion (vgl. S. 2365) wurde in der *Ciba-Geigy*, ausgehend von 17α -Acetoxypregnenolon-acetat (**105**), das 6-Dehydro- 17α -acetoxo- 19 -norprogesteron (**108**) hergestellt, das als hochaktives reines Gestagen (= CGP 31458) (fehlende ovulationshemmende Wirkung) klinisch geprüft wurde [122].



Auch die ‘Oxidative Cyanhydrin-Cyanketon-Umlagerung’ (vgl. S.2368) eröffnete den Weg zu neuen hochaktiven Progesteron-Derivaten. So wurden z. B. das mit Hilfe dieser Methode leicht zugängliche 18-Cyanopregnenolon-acetat (**109**), ferner das 18-Oxoprogesteron-diketal (**110**) und das Monotosylat vom 1,3-Diol **111** ins 18-Methylenprogesteron (**112**) umgewandelt [123].



Schliesslich konnten die Steroid-Gruppen der *F. Hoffmann-La Roche* in Basel und der *Schering AG* in Berlin in einer gemeinsamen Arbeit zeigen, dass auch ausgewählte D-Homoprogesteron-Derivate gute gestagene Wirkung aufweisen können (*Fig. 31*) [124].

197. D-Homosteroide I. Synthese von gestagen-wirksamen D-Homopregnan-Derivaten

von **Marcel Müller, Leo Allg, Peter Keller und Andor Fürst**
 Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel
 und **Ulrich Kerb und Rudolf Wiechert**
 Forschungslaboratorien der *Schering AG*, Berlin und Bergkamen,
 Müllerstrasse 170–178, D-1000 Berlin 65

Herrn Dr. *Otto Isler* zum 70. Geburtstag gewidmet

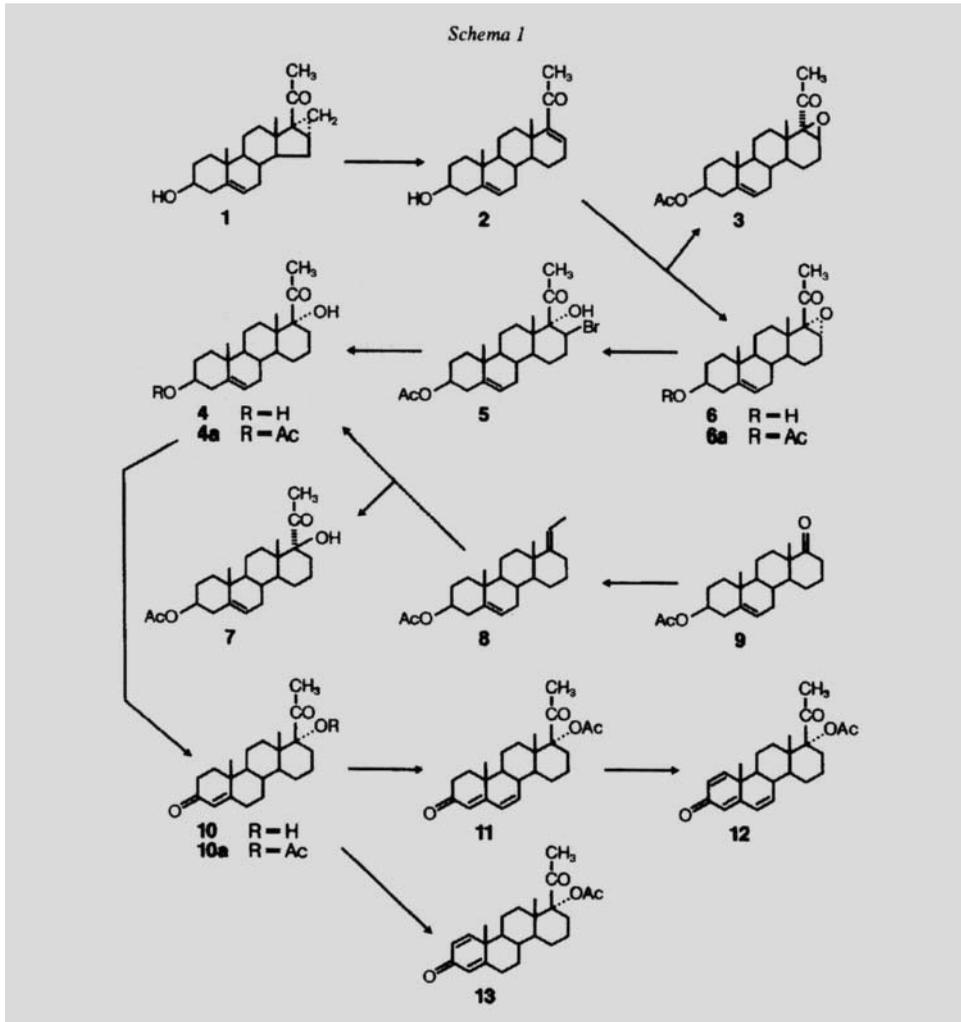
(20.VIII.80)

Summary

The synthesis of a series of hormonally active D-homopregnane derivatives is reported.

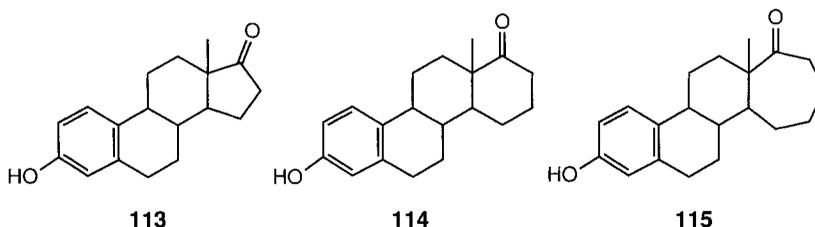
Fig. 31

Fig. 31
(Forts.)



Im Schema der *Fig. 31* ist ausgehend von **1** der zu den Grundverbindungen **11** und **13** führende Weg angegeben. Weitere aktive Verbindungen wurden durch Abwandlung von **11** hergestellt.

2.5.3. *Östrogene*. Die Östrogene repräsentieren die am frühesten untersuchte Gruppe von Sexualhormonen. Bereits 1923 haben *E. Allen* und *E. A. Doisy* [125] einen biologischen Test entwickelt, der die Anreicherung und Isolierung des Follikelhormons erleichterte. Im Jahre 1929 wurde dann, unabhängig von der Gruppe von *Doisy* [125] und von *Butenandt* [126], das aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnene Östron (**113**) als erstes Steroid-Hormon kristallisiert. Trotz dieser Vorarbeit hat man sich in Basel und in Zürich erst in den vierziger Jahren mit diesem Gebiet zu beschäftigen begonnen. Die



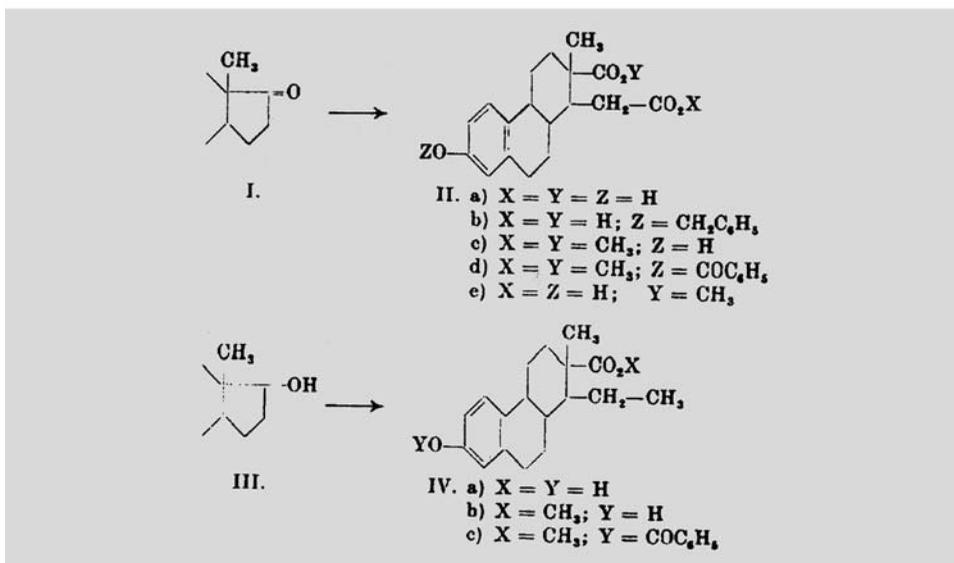
ersten Arbeiten von *Goldberg* und *Studer* über D-Homoöstron (**114**) [127] und D-Homoöstradiol [128], die in Anlehnung an das für die D-Homoandrostane entwickelte Verfahren hergestellt wurden, erschienen in den *HCA* erst 1941.

Die zu den natürlichen Hormonen homologen Verbindungen wiesen im Vergleich zu den ersteren eine viel schwächere Aktivität (1/30) auf. Auch das später bereitete D-Bis-homoöstron (**115**) [129] ist biologisch uninteressant.

Anders sah die Situation bei den durch oxidativen Abbau bzw. durch Kalischmelze aus Östron, Östradiol und Equilenin in den Laboratorien von *Marrian* und *Doisy* und später von *Inhoffens* Gruppe bei der *Schering AG* in Berlin erhaltenen Säuren (*Marrianol-* und *Doisynolsäure*) aus, mit denen sich in der Mitte der vierziger Jahre *Miescher* und Mitarbeiter in der *Ciba AG* sehr intensiv beschäftigt haben (*Fig. 32*) [130–132].

Fig. 32

14. Über Steroide.
 40. Mitteilung¹).
Marrianol- und Doisynolsäure. Über oestrogene Carbonsäuren II
 von **J. Heer** und **K. Miescher**.
 (23. XII. 44.)



Heer und *Miescher* konnten die Struktur der aus Östron durch Hypiodit-Oxidation erhaltenen Marrianolsäure (**IIa**), die biologisch nahezu inaktiv ist, bestätigen und die vorgeschlagene Konstitution der aus Östradiol (**III**) durch Kalischmelze gewonnenen, biologisch aktiven Doisylnsäure (**IVa**) korrigieren und endgültig sicherstellen.

Von besonderem Interesse waren jedoch die in Basel totalsynthetisch hergestellten Bisdehydrodoisylnsäuren (*Fig. 33*) [133]³⁾ [135]. Es zeigte sich '... dass die rein synthetische ('normale') Dehydrodoisylnsäure vom Smp. 204–205° alle bisher bekannten Verbindungen mit östrogenen Wirkung, sowohl die natürlichen, als auch die künstlichen, ja selbst die optisch aktive Doisylnsäure übertrifft. ...'. In der Form ihres Methyl-ethers wurde sie als das erste totalsynthetisch hergestellte Steroid (*Fenocyclin*[®]) in den Handel eingeführt. Die Racematspaltung [136] lieferte die biologisch aktive L-Form, die mit dem Abbauprodukt von Equilenin identisch war. In einer späteren Arbeit wurde schliesslich die längere Zeit noch offen gebliebene Frage nach der Konfiguration der aktiven Doisyln- und Bis-dehydrodoisylnsäuren am C(14), von *Heer* und *Miescher* [136] durch stereochemische Verknüpfung von Marrianol- mit Doisylnsäure und von Produkten des Abbaus

Fig. 33

80. Über Steroide.

47. Mitteilung¹⁾.

Eine vereinfachte Synthese der Bisdehydro-doisylnsäure und verwandter Verbindungen. Über oestrogene Carbonsäuren VII

von G. Anner und K. Miescher.

(21. III. 46.)

a) Bisdehydro-doisylnsäure.

Kürzlich wurde die Totalsynthese der beiden racemischen Bisdehydro-doisylnsäuren beschrieben²⁾³⁾. Sie führte ausgehend von der *Cleve*-Säure (I) über das 1-Jod-6-methoxy-naphthalin (II) und das 1-(β -Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin (III) entsprechend der Formelreihe IV—X zum tertiären Carbinol (XI) und nach Wasserabspaltung sowie Hydrierung über XIIa zur Säure (XIIIb).

¹⁾ 46. Mitteilung, siehe *Helv.* **29**, 33 (1946).

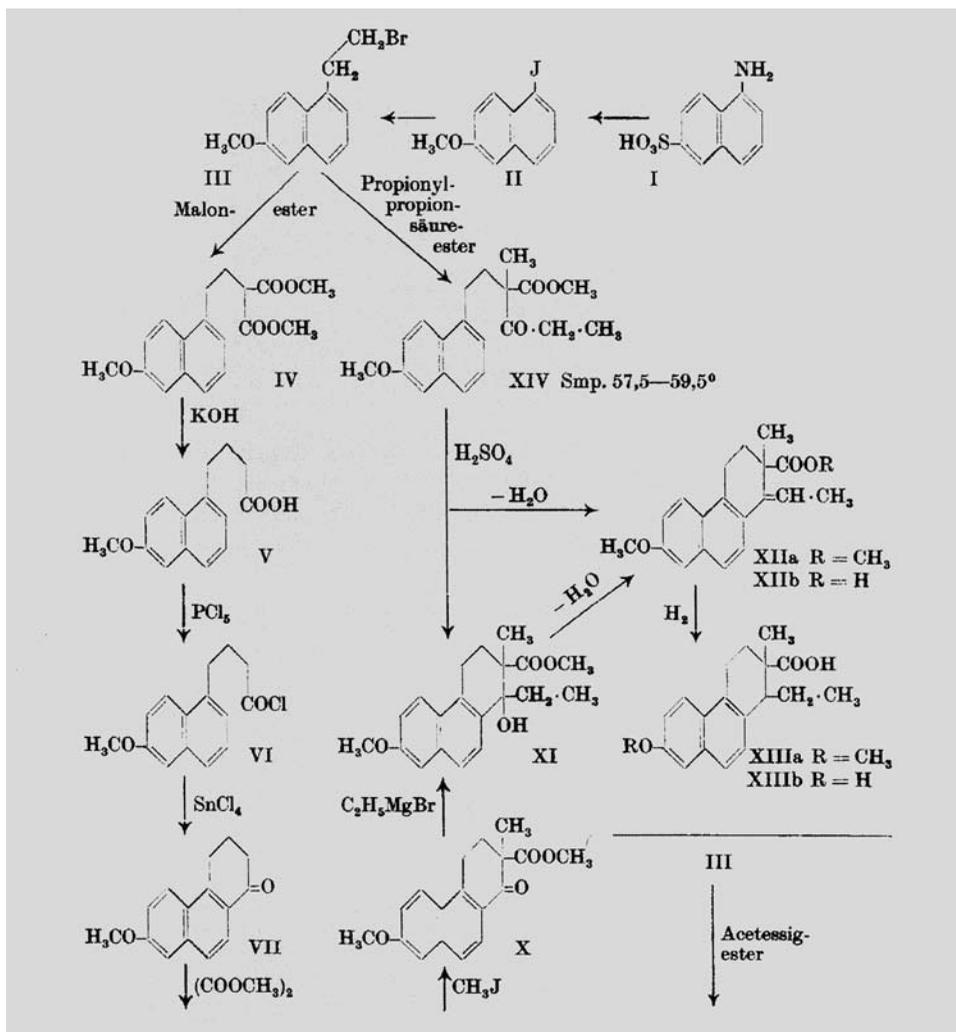
²⁾ K. Miescher, *Helv.* **27**, 1727 (1944).

³⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, *Helv.* **28**, 1342 (1945).

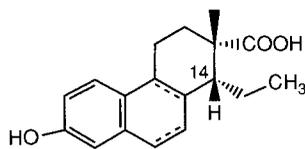
Diesen vielstufigen Synthesenweg konnten wir nun wesentlich abkürzen, indem wir auf das Bromid (III) α -Propionyl-propionsäuremethylester einwirken liessen unter Bildung von XIV, worauf wir durch Ringschlussreaktion direkt zu XI und XIIa gelangten¹⁾.

³⁾ Vgl. die Equilenin-Totalsynthese von W. E. Bachmann [134].

Fig. 33
(Forts.)

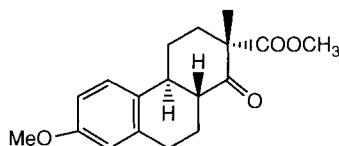


von Lumiöstron (13-Epiöstron) und Isoequilenin, gelöst. Die aktiven Verbindungen der Bidehydrodoisynol- und der Doisynolsäure-Reihe gehören der 'unnatürlichen' *cis* (= 14 β H)-Reihe (vgl. 116) an [137].



116

Die eingehende Beschäftigung mit den Doisyolsäuren führte *Anner* und *Miescher* zwangsläufig zur Synthese von Östron (*Fig. 34*) [138]. Als Ausgangsstoff diente ihnen der durch Auftrennung des bereits von *Bachmann et al.* [134] synthetisierten Gemisches von vier Racematen gewonnene tricyclische Ketoester A (**117**) [137]. Die Racematspaltung des Endproduktes erfolgte über die diastereomeren Menthyl-oxoacetate.

**117**

Fast 20 Jahre später wurden in den *Ciba*-Laboratorien ausgehend von 19-Norsteroiden die 7 α -Methyl-Analoga der natürlichen Östrogene (**118**) synthetisiert [139]. Diese Homologe waren den Vergleichsverbindungen je nach Test-Anordnung 2–17mal überlegen (das 7 α -Methylöstron hat auch die klinische Prüfung erfolgreich bestanden).

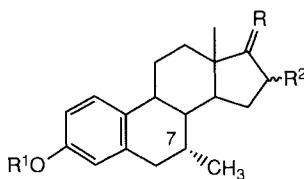
**118**

Fig. 34

286. Über Steroide.

83. Mitteilung¹⁾.

Die Synthese des natürlichen Oestrone. Totalsynthesen in der Oestronreihe III²⁾

von **G. Anner** und **K. Miescher**.

(20. X. 48.)

Acht Jahre nach der künstlichen Herstellung von Equilenin³⁾ einem der Harnausscheidungsprodukte der oestrogenen Hormone, konnten wir um die letzte Jahreswende zum ersten Male kurz eine einwandfreie Synthese des Oestrone aus einfachen Grundstoffen bekanntgeben⁴⁾. Da die Überführung von Oestrone in Oestradiol⁵⁾ und Oestriol⁶⁾ bereits durchgeführt ist, waren damit alle 3 bisher isolierten genuinen oestrogenen Hormone der Totalsynthese erschlossen. Nachdem inzwischen unsere Synthese wiederholt und teilweise verbessert werden konnte⁸⁾, möchten wir nun eingehender über unsere Versuchsergebnisse berichten.

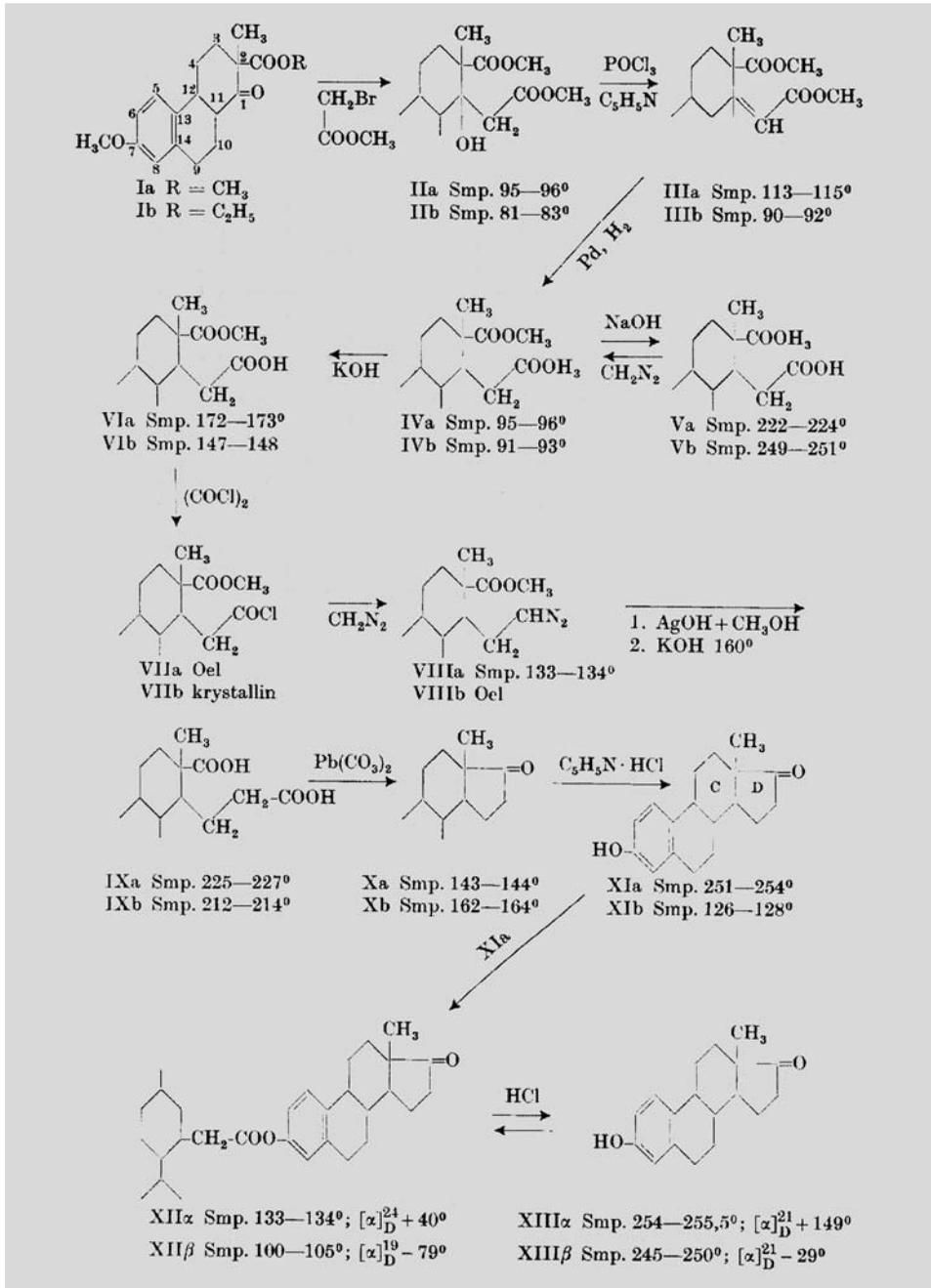
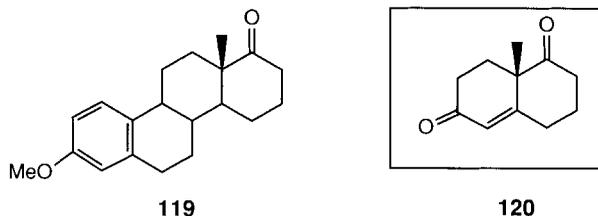
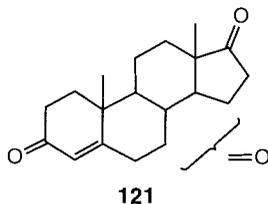


Fig. 34
(Forts.)

Am Anfang der Bearbeitung der Östrogene in der Schweiz stand die Partialsynthese von D-Homoöstron. Der Kreis schloss sich 1977, als *Gutzwiller, Meier* und *Fürst* über eine moderne Totalsynthese von (+)-D-Homoöstron-3-methyl-ether (**119**) ausgehend von dem durch asymmetrische Synthese leicht zugänglichen, (*S*)-konfigurierten Octalindion **120** berichteten [140].



2.5.4. Corticosteroide. – 2.5.4.1. 18-Unsubstituierte Verbindungen. Die Untersuchung der Nebennierenrinden-Extrakte wurde Mitte der 30er Jahre unabhängig und praktisch gleichzeitig in vier Laboratorien, in der Gruppe von *E. C. Kendal* an der *Mayo-Foundation* [141], in der von *O. Wintersteiner* an der Columbia-Universität [142], bei der Firma *Upjohn Co.* [143] und in *Reichsteins* Laboratorium an der ETH-Zürich [144] in Angriff genommen. *Reichstein* nahm bereits in der ersten Publikation an, dass die ersten fünf kristallinen Verbindungen, die er aus dem von der Firma *N. V. Organon* in Oss (Holland) zur Verfügung gestellten 'Roh-Cortin' isoliert hatte, dasselbe Grundgerüst aufwiesen (*Fig. 35*). In der nächsten Veröffentlichung [145] wurde über das ungesättigte 'Diketon' der C₁₉-Reihe berichtet, das eine zusätzliche O-Funktion enthält, das Adrenosteron, dem er die Struktur **121** zuschrieb.



Er nahm ferner an, dass die bereits isolierten Substanzen A, C und D ein Pregnan-Gerüst mit einer Glycerin-Seitenkette besitzen. Diese Verbindungen wurden durch Oxidation ins gleiche Di(Tri?)-keton umgewandelt [146] [147], das nach *Clemmensen*-Reduktion das bekannte Androstan lieferte. Zum weiteren Fortschritt der Arbeiten von *Reichstein* und zur Isolierung neuer Verbindungen aus dem 'Cortin' hat (neben der grosszügigen Unterstützung des Projektes durch die Firmen *Organon* und *Haco*, Gümlingen) die Verwendung der neuen Keton-Reagenzien von *A. Girard* [148] beigetragen. So wurden im kurzen Abstand die Substanzen Fa (**122**), H und J in reiner Form erhalten [149]. Besonderes Interesse kommt der Substanz Fa (= *Kendals* Substanz E = Cortison) zu, der bis auf die noch offene Lage der dritten Gerüst-O-Funktion die richtige Struktur zugewiesen wurde (nach *Kendal* hätte es sich um das Dienon **123** handeln können). Durch eine genaue Analyse der vorliegenden, gesicherten Resultate konnte dann *Reichstein* in Zu-

7. Über Cortin, das Hormon der Nebennieren-rinde²⁾.

I. Mitteilung

von T. Reichstein.

(13. XII. 35.)

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Bei der Auswertung von Nebennieren-extrakten nach dem Testverfahren von *Swingle* und *Pfiffner* an Hunden, sowie nach dem *Everse-de Fremery-Test* an Ratten ergeben sich bisher keine Widersprüche, wenn man annimmt, dass in beiden Fällen derselbe Stoff gemessen wird. Ratten benötigen aber pro kg Körpergewicht ca. 500mal mehr Hormon als Hunde.

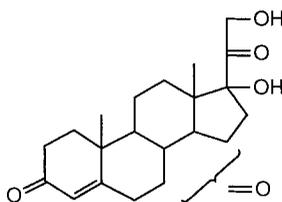
Aus Cortin-extrakten lässt sich durch Verteilung zwischen Pentan und wässrigem Methanol von 20% die gesamte Menge an aktiver Substanz in einem Reinheitsgrad gewinnen, der genügt, um die nachherige weitere Konzentrierung (z. B. nach *Pfiffner* und *Vars*) ohne merkliche Verluste durchführen zu können.

Aus den Konzentraten lässt sich das gesamte Hormon durch geeignete Ketonreagentien herausholen. Die biologisch wirksamen Anteile von Extrakten aus 1000 kg Rinder-nebennieren können in einfacher Weise so auf ein Gewicht von ca. 5,4 g gebracht werden, ohne merkbaren Aktivitätsverlust.

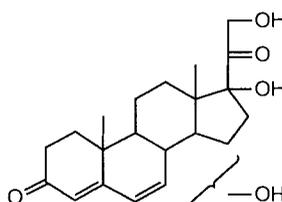
Die so gewonnenen Präparate stellen zur Hauptsache ein Gemisch von Oxyketonen- und Diketonen dar. Sie sind frei von Stickstoff, Schwefel, Phosphor und Halogen und enthalten ca. 3 Ratteneinheiten pro mg.

Es werden eine Anzahl krystallisierter Körper beschrieben, die teils aus den wirksamen Konzentraten, teils aus unwirksamen Nebenfraktionen isoliert wurden, die sich in den bisher geprüften Dosierungen aber als biologisch inaktiv erwiesen haben. Fünf davon (die Substanzen A, C, D, E und F) scheinen nahe miteinander verwandt zu sein, da sie alle vermutlich 21 Kohlenstoffatome und 5 Sauerstoffatome enthalten.

Es werden Gründe beigebracht, die es als wahrscheinlich erscheinen lassen, dass auch die Hauptbestandteile der aktiven Präparate derselben Körperklasse angehören, wie die genannten reinen Substanzen.



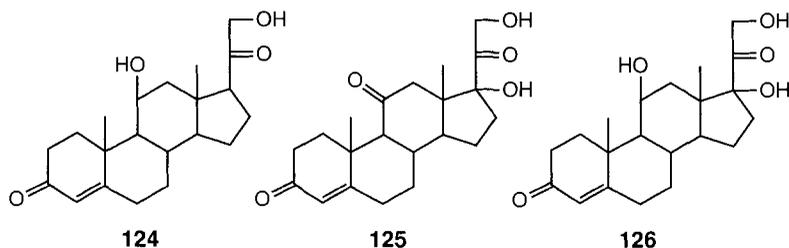
122



123

sammenarbeit mit *Marguerite Steiger* als die wahrscheinlichste Lage für die inerte 'dritte' O-Funktion die Position 11 (evtl. 12) vorschlagen [150].

In den nächsten, sich rasch folgenden Veröffentlichungen leitete *Reichstein* die endgültige Struktur der biologisch aktiven Substanzen H (Corticosteron) (124), Fa (Cortison) (125) und M (Hydrocortison) (126) ab [151]. In einem Artikel, in dem über die erste



Synthese von Desoxycorticosteron (Fig. 36, II) ausgehend von Δ^5 -3-Acetoxyetiocholen-säure berichtet wurde, präsentierten *Steiger* und *Reichstein* auch die ersten Vorstellungen

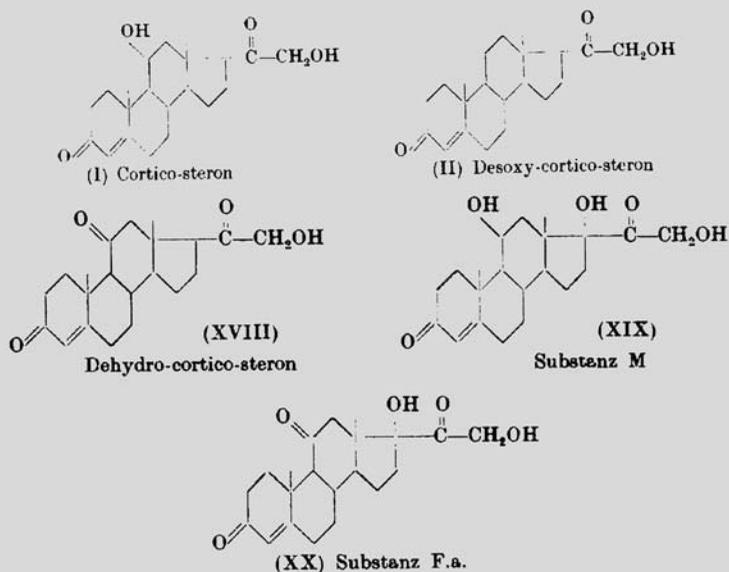
Fig. 36

**142. Desoxy-cortico-steron (21-Oxy-progesteron) aus
 Δ^5 -3-Oxy-äti-ocholensäure¹⁾**

(XII. Mitteilung über Bestandteile der Nebennieren-Rinde)

von **M. Steiger** und **T. Reichstein**.

(1. IX. 37.)

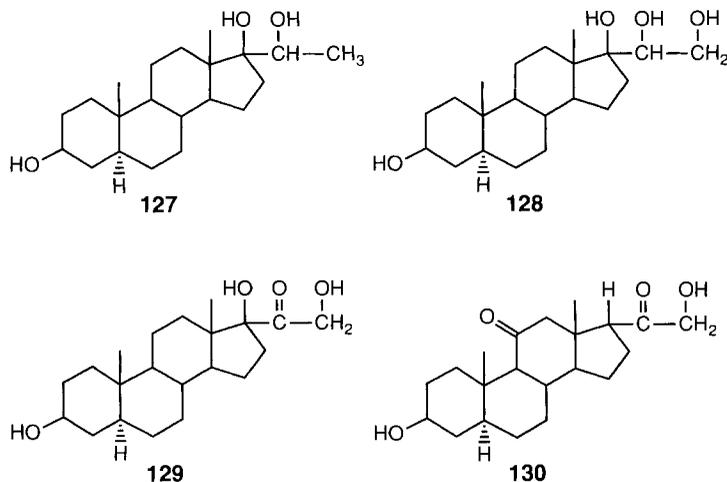


Möglicher Wirkungsmechanismus.

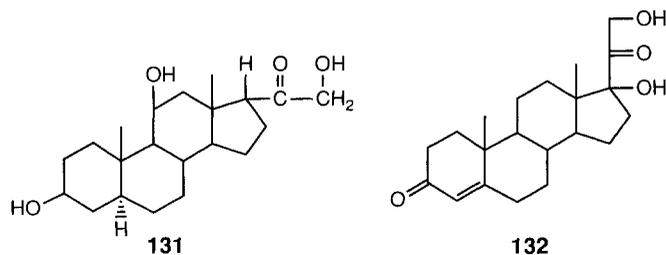
Sollte es sich durch die genannten Modellversuche herausstellen, dass die Hydroxylgruppe in 21-Stellung für die Wirksamkeit absolut notwendig ist und nicht durch eine solche in 17-Stellung allein ersetzt werden kann, so könnte dies als ein Hinweis für die Rolle aufgefasst werden, die diesen Verbindungen im biochemischen Geschehen des Organismus zukommt.

über die Struktur-Aktivität-Beziehungen in der Reihe der Corticosteroide und über einen möglichen Wirkungsmechanismus dieser Verbindungen [152].

Ein Jahr später folgen dann die Isolierung von drei neuen Substanzen (K, N und O) sowie der Vorschlag für die Konstitution der inaktiven Verbindungen J (127), K (128) und P (129), die keine O-Funktion an C(11) tragen, sowie der Substanz N (130).



Gleichzeitig wurden die ersten Aussagen über die Konfiguration der Corticosteroide an C(17) gemacht [153]. In Fortsetzung seiner Arbeiten leitete *Reichstein* die Struktur von Substanz R (131) und S (Cortexolon) (132) ab, von denen die letztere besonderes



Interesse besass [154]. Ihre Zugehörigkeit zur '17 β -Reihe', wie die anderer Corticosteroide, wurde später bewiesen [155]. Die von *Reichstein* postulierte konfigurative Verschiedenheit der 17-Hydroxy-Corticosteroide von den Produkten der Anlagerung von *Grignard*-Verbindungen, Acetylen und von Blausäuren an 17-Ketone konnte von *Miescher* und *Wettstein* bestätigt werden [156]. Einen Überblick über die Konfiguration der Corticosteroide lieferten *von Euw* und *Reichstein* in [157] (Fig. 37).

Fig. 37

23. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.(74. Mitteilung¹)).**Konfiguration der Cortico-Steroide²**von **J. von Euw** und **T. Reichstein**.

(29. X. 46.)

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die bisher aus Nebennieren isolierten Steroide besitzen, soweit sie in 3-Stellung eine HO-Gruppe tragen, bis auf eine Ausnahme 3 β -Oxy-allo-pregnan-Konfiguration. Ein Vertreter ist ein 3 α -Oxy-allo-pregnan-Derivat.

2. Die Cortico-Steroide, die in 11-Stellung eine Hydroxylgruppe tragen, besitzen 11 β -Oxy-Konfiguration. Dieselbe Konfiguration entsteht bei der Hydrierung von 11-Keto-Derivaten mit Pt in Eisessig.

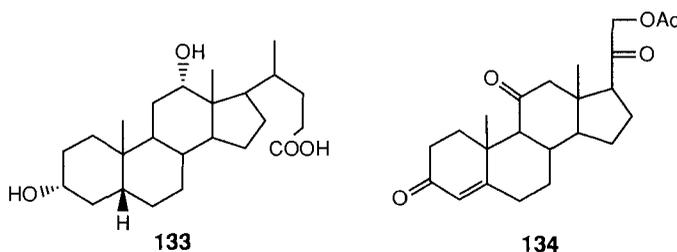
3. Bei den Cortico-Steroiden, die in 17-Stellung keine HO-Gruppe enthalten, ist die Seitenkette in 17-Stellung β -ständig angeordnet, wie bei anderen natürlichen Sterinen und Steroiden. Bei denjenigen Cortico-Steroiden, die in 17-Stellung eine HO-Gruppe tragen, ist die Seitenkette wahrscheinlich gleich angeordnet, d. h. sie besitzen höchstwahrscheinlich 17 α -Oxy-Konfiguration.

Nachdem die Konstitution der aktiven Corticosteroide bekannt war und die therapeutische Bedeutung von Cortison bzw. von Hydrocortison-Derivaten einen Höhepunkt erreicht hat, stand die Synthese dieser Verbindungen im Vordergrund eines weltweiten Interesses⁴). Die unerwünschten klinischen Nebenwirkungen hatte man in der Euphorie relativ wenig in Betracht gezogen, obwohl das Ziel, ein selektiv antiinflammatorisch oder antiallergisch wirkendes Präparat herzustellen, von Anfang an angestrebt worden war.

Der bereits im Kapitel über neue Methoden und Reaktionen (vgl. S. 2356 und S. 2358) besprochene Abbau der Gallensäuren-Seitenkette erlaubte es auch der Ciba-Gruppe [158] bereits 1947, ausgehend von Desoxycholsäure (133) 11-Dehydrocorticosteron (134) partialsynthetisch zu bereiten⁵).

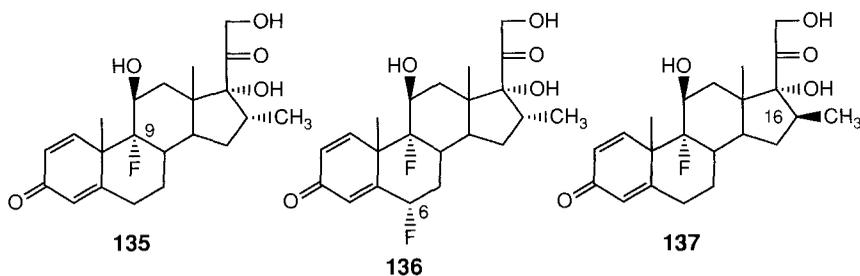
⁴) Leider muss im Rahmen dieses Artikels auf die Besprechung der bereits anfangs erwähnten grundlegenden Beiträge der amerikanischen und anderen europäischen Forscher aus der Industrie und Hochschule auf diesem Gebiet verzichtet werden. Sie sind u. a. im Standardwerk von M. und L. Fieser, 'Steroids' (1959) und in der neuesten Übersicht in der Zeitschrift *Steroids* (1992, 57, [8] 353–424) gewürdigt worden.

⁵) Vgl. auch die frühere Synthese von Lardon und Reichstein [159].



Einen wichtigen Teilaspekt der Partialsynthese von Corticosteroiden, ausgehend von im Ring C unsubstituierten Ausgangsstoffen, stellt die Einführung eines O-Atoms in die Position 11 dar. Ein eleganter Zugang zu dieser Aufgabe besteht in der mikrobiologischen Hydroxylierung. Ein rein chemischer Weg, der eine prinzipielle Lösung dieses Problems gestattete, ist in der bereits diskutierten gemeinsamen Arbeit der ETH-Zürich und der *Ciba AG* [45] an zwei Modell-Beispielen beschrieben worden (s. S. 2360).

Ende der 50er Jahre konnte die Aktivität der antiinflammatorisch wirkenden Glucocorticoide durch Einführung eines F-Atoms in 9α - und/oder 6α -Stellung wesentlich gesteigert werden. Die unerwünschte mineralcorticoide Wirkung (u. a. Na- und H_2O -Retention) wurde durch einen Me-Substituenten an C(16) und eine (C=C)-Bindung in Position 1(2) reduziert (vgl. in diesem Zusammenhang die Grundstrukturen von Dexamethason (**135**) [160], Flumethason (**136**) [161] und Betamethason (**137**) [162]). Über ein



attraktives Verfahren zur Einführung einer 16α -Me- und einer 17α -OH-Gruppe ins Pregnan-Gerüst berichtete die *Ciba-Gruppe* (Fig. 38) [163–165]. Dabei wird das als Zwischenprodukt der *Kharash-Grignard*-Reaktion mit **XIV** gebildete Enolat mit Ac_2O abgefangen und mit Persäure umgesetzt. Anschliessende basische Hydrolyse liefert in hoher Ausbeute das gewünschte Produkt **XVII**.

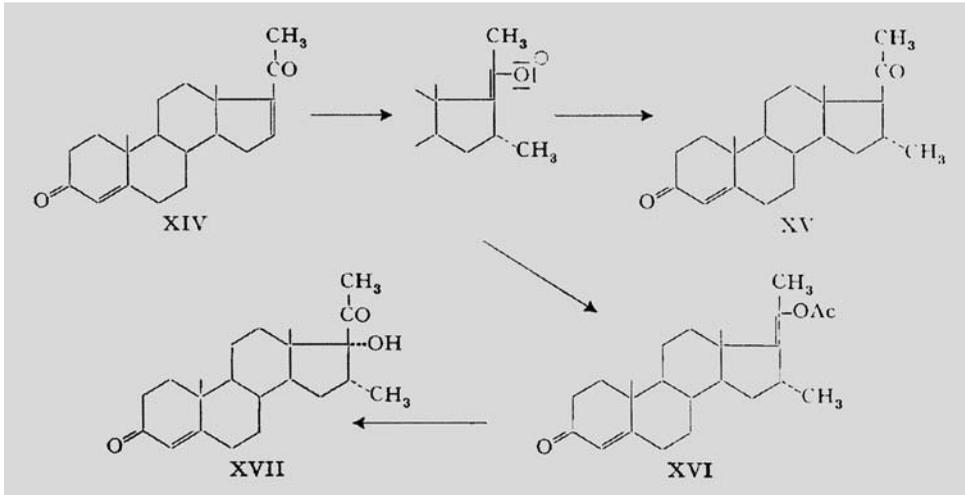
Fig. 38

224. Sterische Einflüsse einer 16α -Methylgruppe auf Reaktionen in der Seitenkette von Allopregnan-Verbindungen

Über Steroide, 159. Mitteilung¹⁾

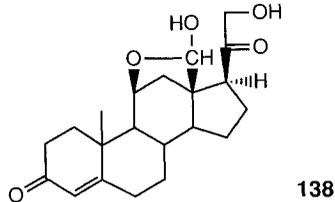
von **K. Heusler, J. Kehrle, C. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner** und **A. Wettstein**

(22. VIII. 59)

Fig. 38
(Forts.)

Zur Herstellung von 16β -Me-Derivaten (wie z. B. **137**) wurde u. a. das weiter oben (vgl. S. 2382) beschriebene, von *Wettstein* [111] entwickelte Verfahren verwendet.

2.5.4.2. *Aldosteron*. Aldosteron (**138**), das ursprünglich den Namen *Electrocortin* erhielt und von *Simpson* und *Tait* als amorphes Produkt in kleinster Menge isoliert wurde, konnte 1954 (vgl. Übersicht von *Wettstein* und *Anner* [166]) durch gemeinsame



Anstrengung der Londoner Gruppe und der Laboratorien von *Reichstein* und der *Ciba* zum ersten Mal kristallisiert werden. Durch einen komplizierten extraktiven und chromatographischen Trennungsvorgang erhielt man dabei aus 1000 kg Rinder-Nebennieren 21 mg reines Aldosteron (*Fig. 39*) [167]. Es handelt sich um ein Hormon, dessen Wirkung auf

Fig. 39

138. Aldosteron. Isolierung und Eigenschaften. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

91. Mitteilung¹⁾²⁾

von S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw,
O. Schindler und T. Reichstein.

(26. IV. 54.)

Zusammenfassung.

Die Bestimmung von Aldosteron, seine Isolierung in Kristallen und seine Eigenschaften werden beschrieben.

The Middlesex Hospital Medical School, London W. 1,
Forschungslaboratorien der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel,
Organisch-chemische Anstalt der Universität, Basel.

Fig. 39
(Forts.)

den Mineralstoffwechsel diejenige von Desoxycorticosteron um zwei Zehnerpotenzen übertrifft, und das somit das weitaus aktivste natürliche Mineralocorticosteroid darstellt. Im selben *HCA*-Heft wurde von der englisch-schweizerischen Gruppe über die Konstitutionsaufklärung von Aldosteron berichtet und dem neuen Hormon die Struktur **1a** (= **138**) zugeordnet (Fig. 40) [168]. Die überaus hohe biologische Aktivität und die einmalige Struktur von Aldosteron stimulierten weltweit eine intensive Suche nach einer Synthese dieses Produktes. Die erste Totalsynthese des racemischen Hormons wurde drei Jahre später von der *Ciba*-Gruppe in den *HCA* in drei getrennten Mitteilungen veröffentlicht [169] (Fig. 41).

Als Ausgangsprodukt diente das von *Sarett* erstmals hergestellte Hydroxyketon **139**, das durch nacheinander folgende Umsetzung mit Diethyl-carbonat, Methallylierung, Reduktion und Oxidation in das Lacton **140** übergeführt wurde [169]. Umsetzung von **140** mit (Ethoxyethinyl)magnesium-bromid, nachfolgende Ozonisierung, partielle Hydrierung, Dehydratisierung und erneute Hydrierung lieferte den Aldehyd **141** (als Gemisch der beiden erwarteten Isomeren). Nach der Cyclisierung von **141**, gefolgt von der Auftrennung der beiden Isomeren **142** und selektiver Hydrierung der Δ^{16} -(C=C)-Bindung, wurde das Ketal-lacton **143** erhalten. Zum Abschluss der Synthese wurde noch an C(21)

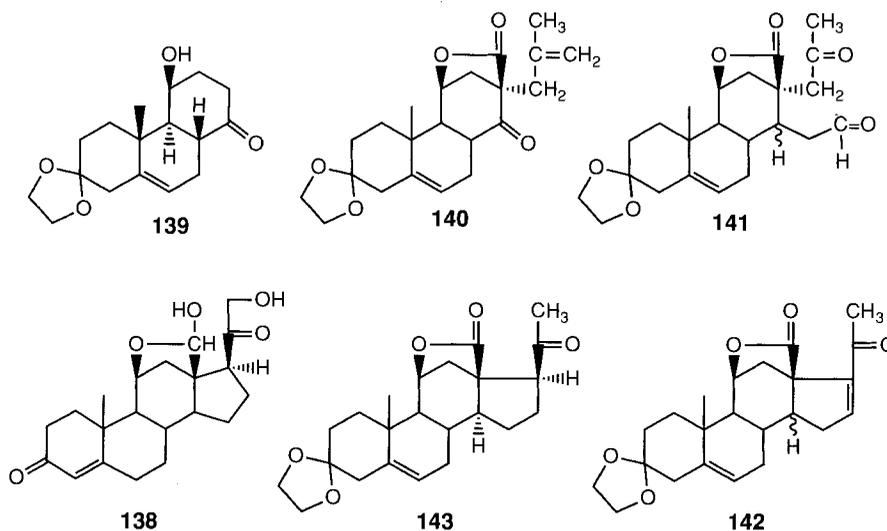


Fig. 40

139. Die Konstitution des Aldosterons.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.

92. Mitteilung²⁾³⁾

von S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw,
O. Schindler und T. Reichstein.

(26. IV. 54.)

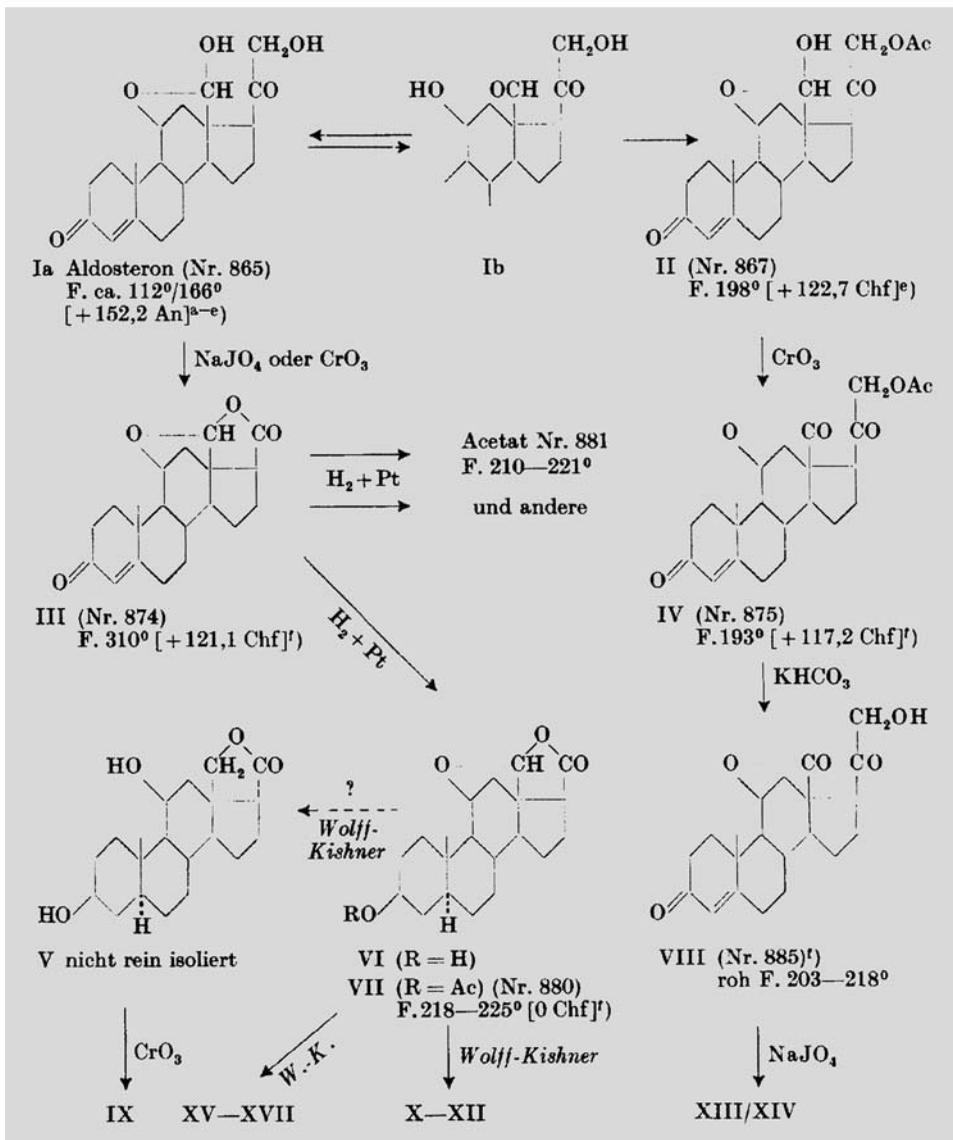
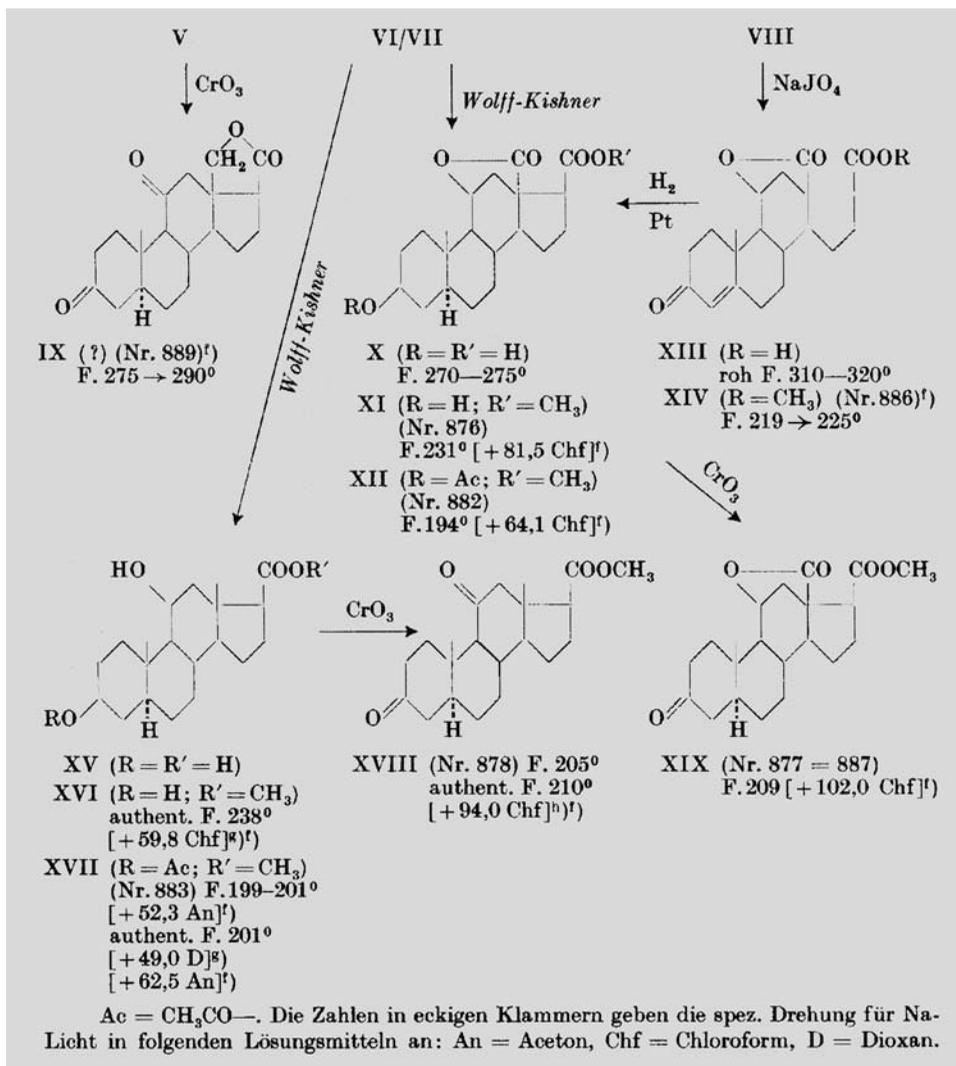


Fig. 40
(Forts.)



eine OH-Gruppe eingeführt und nach vorübergehendem Schutz der beiden Keto-Gruppen das Lacton mit LiAlH₄ reduziert.

Vorversuche zu einer alternativen Synthese wurden im gleichen Jahr auch von *Uehlinger, Tamm* und *Reichstein* veröffentlicht [170]⁶.

⁶) Unabhängige Totalsynthesen von Aldosteron wurden auch von *S. A. Szpilfogel* [171] und *W. S. Johnson* [172] beschrieben.

Fig. 41

118. Totalsynthese des Aldosterons. A.
(2¹ → 4)-Lacton der *d,l*- $\Delta^{3\alpha}$ -1-Oxo-2 α -methallyl-4 β -hydroxy-4 β -methyl-7-äthylendioxy-4 α ,10 $\alpha\beta$ -dodecahydro-phenanthren-2 β -carbonsäure¹).

Über Steroide, 147. Mitteilung²)

von **J. Schmidlin, G. Anner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland und A. Wettstein.**

(27. IV. 57.)

In einer Kurzmitteilung berichteten wir unlängst über eine erste erfolgreich verlaufene Totalsynthese von *d,l*-Aldosteron³). Wir haben unseren Syntheseweg inzwischen auch zur Herstellung grösserer Mengen dieses hochwirksamen genuinen Nebennierenrinden-Hormons benützt und geben nun im Rahmen der vorliegenden Abhandlung einen ersten Teil unserer experimentellen Unterlagen in ausführlicher Form bekannt.

Bei der zweiten *Ciba*-Totalsynthese (*Heusler, Wieland, Wettstein*) [173] (*Fig. 42*) [174] diente ebenfalls das 'Sarett-Keton' **139** als Ausgangsstoff. Dabei kam auf Anregung von *Eschenmoser* das sog. 'Geminal-Prinzip' zur Anwendung [175]. Bei diesem Verfahren wurden gleichzeitig zwei Methallyl-Reste in α -Stellung zum Carbonyl von **139** eingeführt. Ein Rest diente später zum Aufbau des 18,11-Lacton-Ringes, und der zweite bildete einen Teil des Ringes D und der Seitenkette (vgl. Schemata in *Fig. 42*).

Ein nächstes Ziel stellte die Erarbeitung einer mit guter Ausbeute verlaufenden Partialsynthese von Aldosteron dar. Eine besonders attraktive Möglichkeit hat die Anwendung der zu dieser Zeit aufgefundenen intramolekularen Radikal-Reaktionen, insbesondere der *Mihailović-Arighi-Jeger*-Reaktion (Pb(OAc)₄-Oxidation einwertiger Alkohole), der Hypoiodit-Reaktion und der *Bartonschen* Nitrit-Photolyse (vgl. S. 2362) geboten. Die erste erfolgreiche, in engster Zusammenarbeit zwischen den Laboratorien von *O. Jeger* (ETH-Zürich) und der *Ciba AG* (Basel) entwickelte Partialsynthese bediente sich der ersten erwähnten Methode [176] [177] (vgl. *Schema 7*). Diese wurde zur Funktionalisierung der tertiären C(18)H₃-Gruppe vom Diacetoxy-alkohol **144** verwendet, die unter

Fig. 42

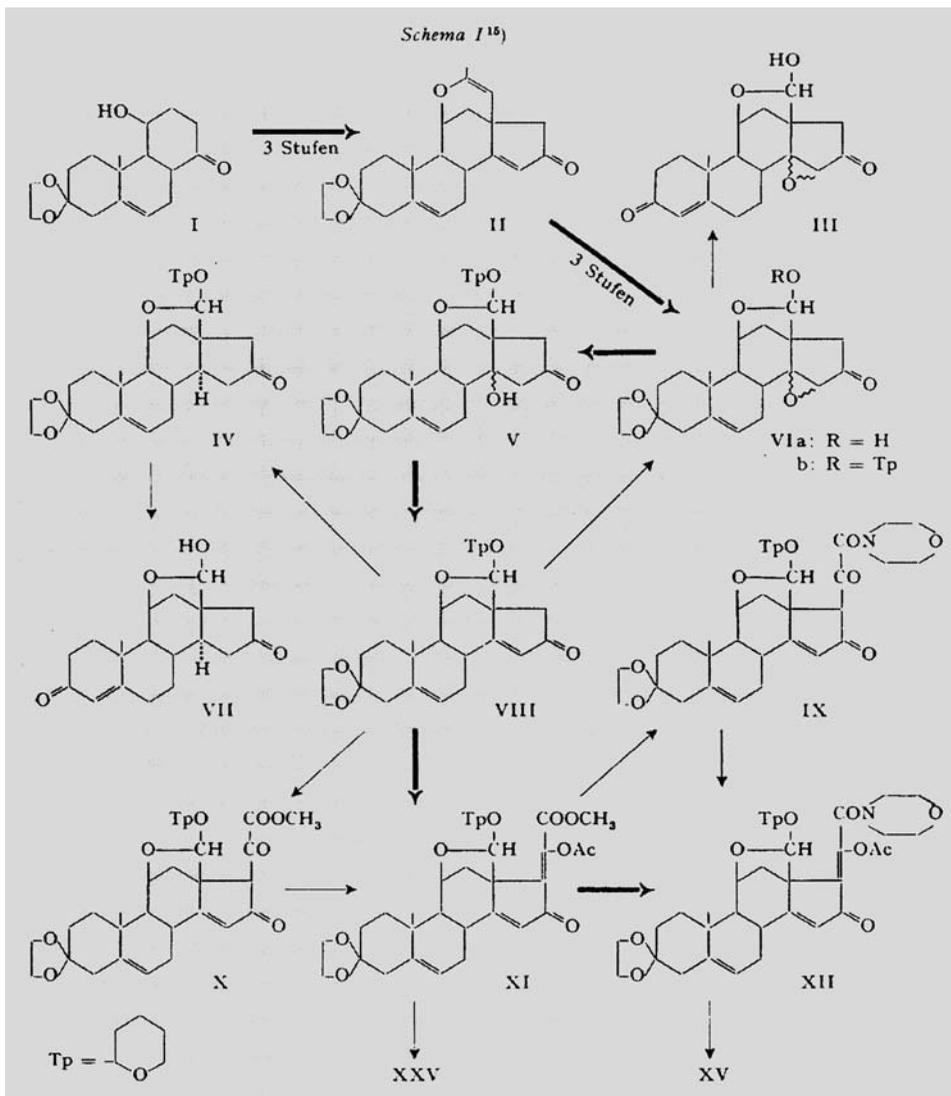
171. Eine neue Totalsynthese von *d,l*-Aldosteron¹)²

Über Steroide, 158. Mitteilung³)

von **K. Heusler, P. Wieland und A. Wettstein**

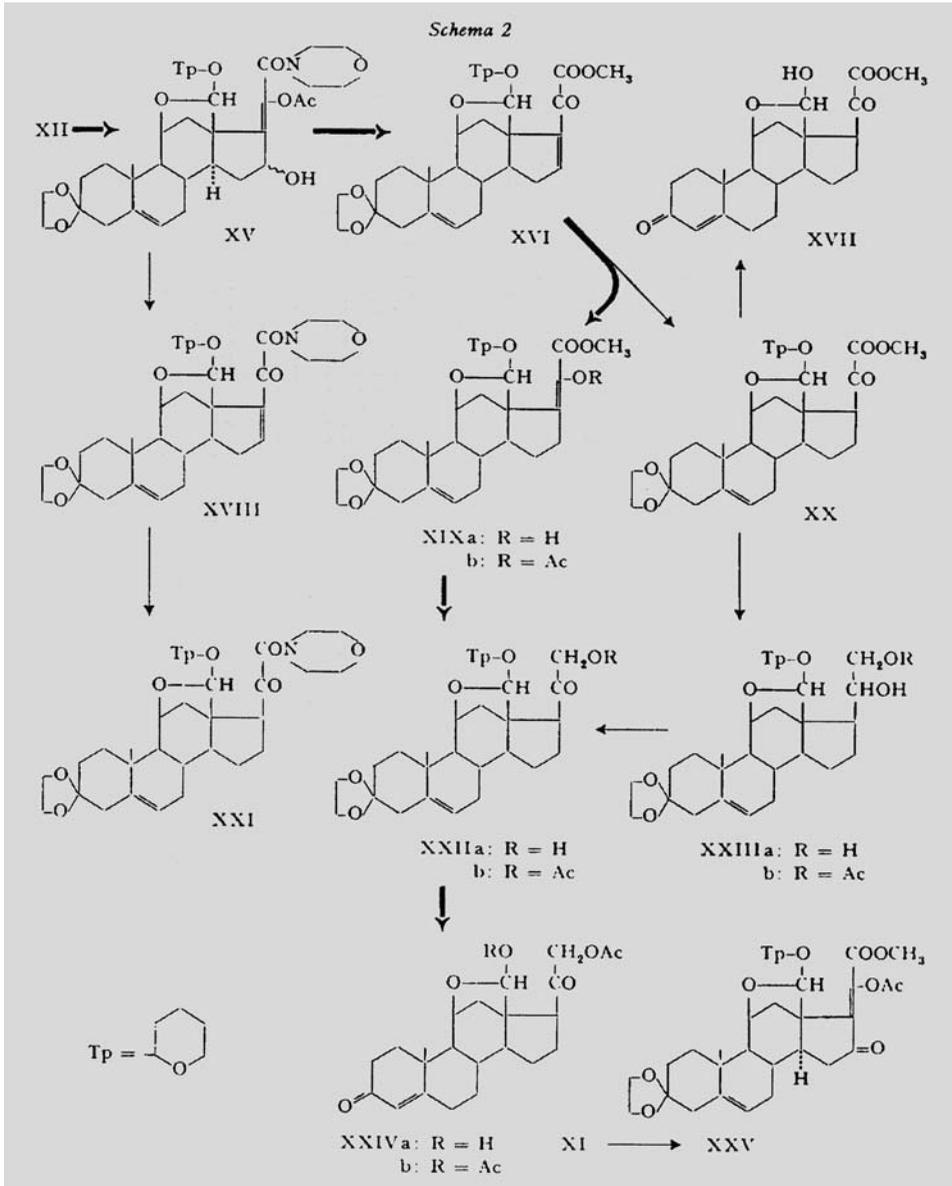
(13. VI. 59)

Fig. 42
(Forts.)



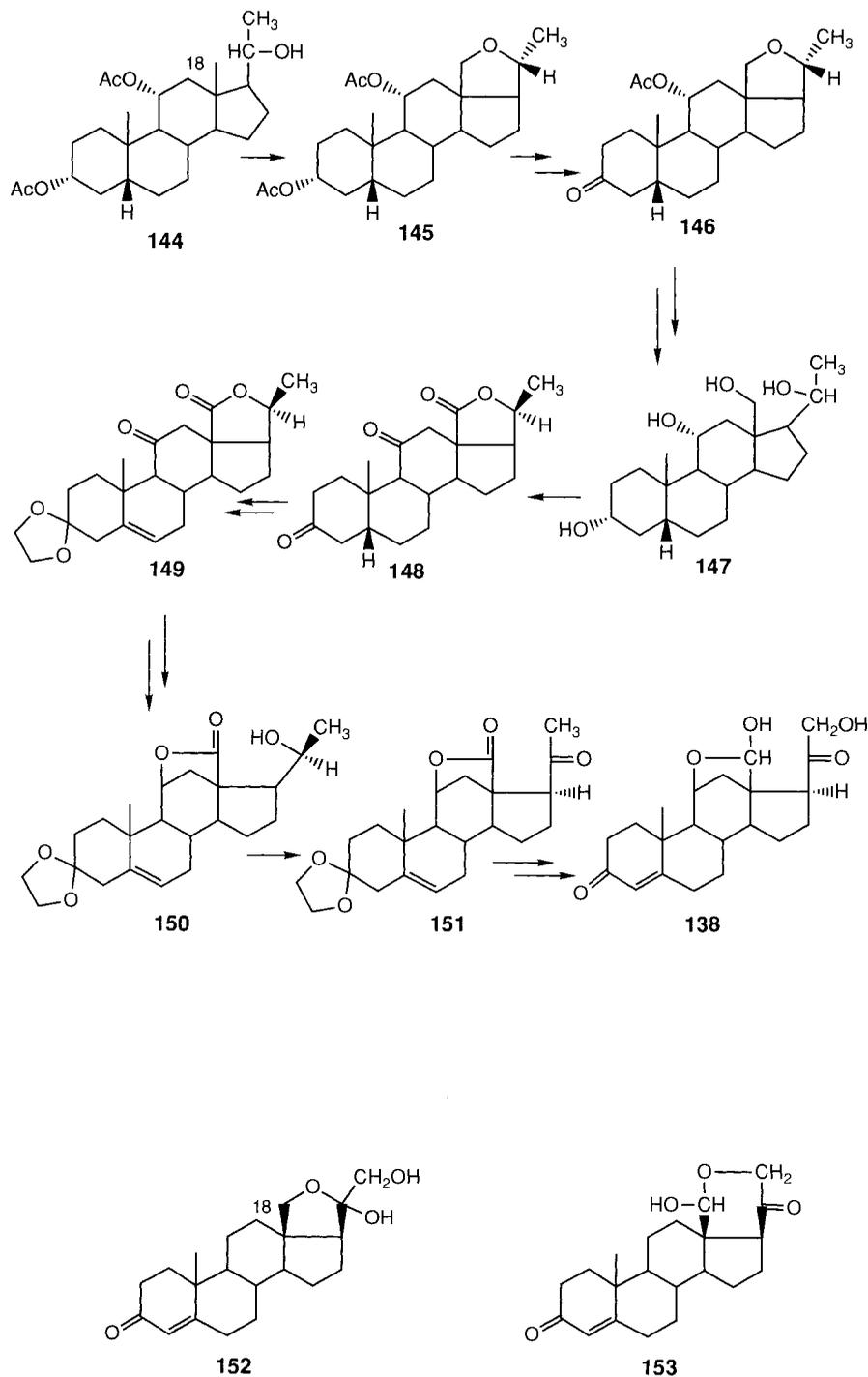
Bildung des Tetrahydrofuran-Derivates **145** verlief. Der im *Schema 7* skizzierte Weg lieferte das Ketol-lacton **151** (entsprechend der *rac*-Verbindung **143**), das auf bereits bekannte Weise (s. oben) ins natürliche Aldosteron umgewandelt werden konnte⁷⁾.

⁷⁾ Kurz nach der ersten Veröffentlichung dieser Arbeit [177] wurden Aldosteron-Partialsynthesen von der *Roussel*-Gruppe [178], von *Barton* und *Beaton* [179] und von *Wolff et al.* [180] publiziert.

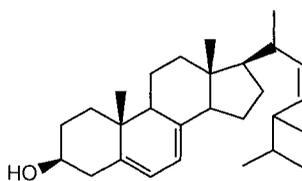
Fig. 42
(Fortis.)

Ein noch einfacheres Verfahren zur Synthese von Aldosteron beruhte auf der Anwendung der weiter oben diskutierten Hypoidit-Reaktion (s. S. 2365) [181]. Diese gestattete später [182] auch die Herstellung der beiden Metaboliten von Cortexon (Desoxycorticosteron) bzw. biogenetischen Vorläufer von Aldosteron **152** und **153**.

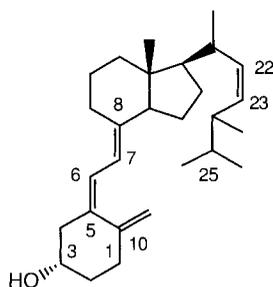
Schema 7



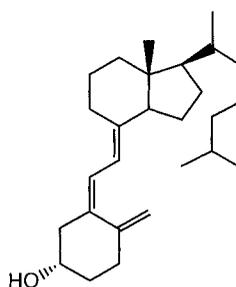
2.5.5. *Vitamin D*. In den nördlichen Gegenden Europas war Rachitis bereits seit Jahrhunderten bekannt. Allerdings erst als sich im Zusammenhang mit der Industrialisierung die Umweltbedingungen drastisch verschlechtert hatten und die Knochenkrankheit, besonders bei Kindern von Industriearbeitern in England, epidemieähnliche Ausmasse annahm, wurde sie als ein akutes Problem erkannt. Nachdem man bereits Ende des letzten Jahrhunderts über den positiven Einfluss der Bestrahlung der Nahrungsmittel und der Haut der Patienten mit UV-Licht berichtet hat (*T. A. Palm*), wurde 1919 erstmals die Anwesenheit eines antirachitischen Faktors im Lebertran nachgewiesen. Es waren dann *A. Windaus* [183] und *S. A. Askew* [184], die aus Bestrahlungsprodukten von Ergosterin (**154**) reines, kristallines Vitamin D₂ (**155**) isoliert haben. Später hat die Göttinger Gruppe durch Bestrahlung von 7-Dehydrocholesterin das auch in der menschlichen Haut unter der Einwirkung von Sonnenstrahlen gebildete Vitamin D₃ (**156**) erhalten [185] [186].



154 (Ergosterin)



155 (Vit. D₂)



156 (Vit. D₃)

In der Schweiz ist das Vitamin-D-Problem anfänglich auf wenig Interesse gestossen. Erst in den 40er Jahren, allerdings in einem anderen Zusammenhang, haben sich *Plattner* und *Heusser* [187] und später *Heusler* und *Wettstein* [188] mit der Einführung einer O-Funktion an C(7) des Steroid-Gerüsts und mit der Abklärung der Konfiguration der isomeren 3,7-Dihydroxy- Δ^5 -Verbindungen beschäftigt, die letztlich potentielle Zwischenprodukte der Vitamin-D-Synthese darstellten. In einem direkten Zusammenhang mit der Synthese von Vitamin D₃ standen hingegen die Arbeiten der Firma *Wander* (*H. Schaltegger*, *F. X. Müllner et al.*), die sich als Ziel die Auffindung eines guten Verfahrens zur Bereitung von 7-Dehydrocholesterin gestellt hat. In der ersten Arbeit der Gruppe (*Fig. 43*) [189] konnte gezeigt werden, dass auch eine direkte Photobromierung von

**263. Die direkte Photobromierung der Cholesterylester
in der Allylstellung (C₇-Position)**

Sterine als ionoide Systeme III

von **H. Schaltegger.**

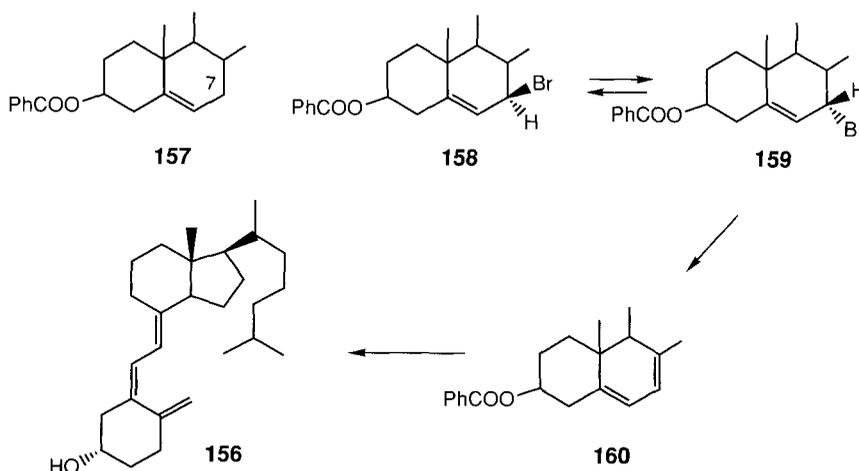
(19. X. 50.)

Zusammenfassung.

Es wurde gezeigt, dass man Cholesterylester höchst einfach mit elementarem Brom und Licht in 7-Stellung bromieren kann, ohne dass die Doppelbindung aufgehoben oder umgelagert wird. Man erhält in ebenso guter Ausbeute wie über den Umweg mit Bromsuccinimid 7-Bromcholesterylester. Der Konstitutionsbeweis wurde durch die verschiedenen Umsetzungen des 7- β -Bromcholesterylbenzoates in bekannte Derivate erbracht.

Wissenschaftliche Forschungsabteilung,
der *Dr. A. Wander AG.*, Bern.

Cholesterin-benzoat (**157**) mit elementarem Brom in CS₂ durchführbar ist (*Schema 8*). Der Angriff des Halogens erfolgt selektiv an C(7) (nicht an C(4)!). Die Konfiguration des Br-substituierten C-Atoms von **158** und **159** blieb trotz der vorgebrachten Argumente [190] noch längere Zeit offen und wurde erst später, als Folge der Festlegung der Konfiguration der entsprechenden Allyl-alkohole (s. oben), endgültig abgeklärt. Die HBr-Abspaltung zu **160** wurde ursprünglich durch Erwärmen der Allyl-bromide mit Dimethyl-



Schema 8

anilin bewirkt (bezüglich des Mechanismus vgl. [191]). Sieben Jahre später berichtete dieselbe Gruppe über ein elegantes, mildes Dehydrobromierung-Verfahren, bei dem anstelle der üblichen Basen Trialkyl-phosphite verwendet wurden [192] (Fig. 44).

Fig. 44

11. Dehydrohalogenierung mit Trialkylphosphiten: Neue Methode zur Herstellung von 7-Dehydro-cholesterin¹⁾

von **F. Hunziker** und **F. X. Müllner**.

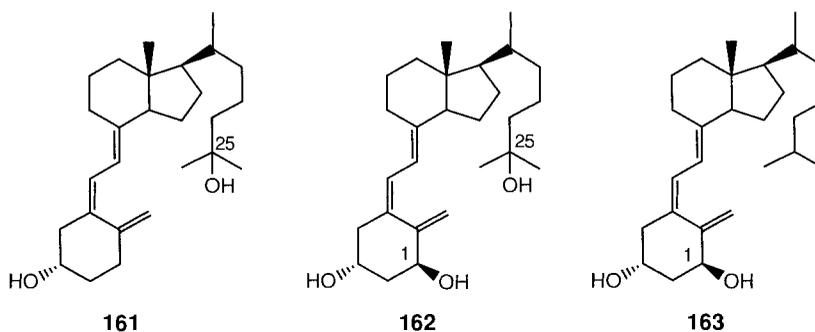
(3. XII. 57.)

SUMMARY.

Treatment of 7-bromo-cholesteryl esters by trialkyl phosphites in boiling xylene gives the corresponding esters of 7-dehydro-cholesterol with excellent yield. Isolation of the latter is most convenient when the benzoate and trimethyl phosphite are used.

Forschungsinstitut der *Dr. A. WANDER A.G.*, Bern;
Leitung: Prof. Dr. med. *G. Schönholzer*.

In den 60er und 70er Jahren führte die Isolierung und Charakterisierung von mehreren hochaktiven Metaboliten von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) durch *H. F. DeLuca* [193] [194], *E. Kodicek* [195] [196] und *A. W. Norman* [193] [197] und Mitarbeitern zu einer Neubewertung und zu einer intensiven Bearbeitung des Gebietes. Besonderes Interesse



kam (und kommt) dem 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol (= Calcitriol; **162**) zu, das aus dem in der Leber gebildeten 25-Hydroxy-Derivat **161** durch Hydroxylierung in der Niere entsteht, und das eigentliche aktive, die Ca-Resorption aus dem Darm sowie den Ca- und Phosphat-Metabolismus kontrollierende Hormon darstellt. Die extrem hohe biologische

Aktivität der Verbindungen (die Tagesdosis von Calcitriol bei Patienten mit renaler Osteodystrophie beträgt lediglich 0,25 µg!), das grosse potentielle Indikationsgebiet – Osteoporose – und in Zukunft vielleicht auch die Anwendung einiger Derivate in der Tumor-Therapie haben die Synthese der neuen Vitamin-D-Metaboliten zu einem besonders attraktiven Teilgebiet der Steroid-Forschung der letzten Jahre gemacht. Einige wichtige Arbeiten, die sich mit dieser Problematik beschäftigten, sind in den *HCA* veröffentlicht worden. In den Laboratorien der *F. Hoffmann-La Roche* in Nutley (N.J.-USA) (*M. R. Uskoković* und Mitarbeiter) und in Basel (die Gruppe von *A. Fürst*) hat man sehr früh die systematische Bearbeitung des Vitamin-D-Projektes aufgegriffen.

Bei den ersten Verfahren zur Herstellung von 25-Hydroxycholesterin, einem naheliegenden Ausgangsmaterial für **161** und **162**, bediente man sich diverser, in niedriger Ausbeute verlaufender, direkter Funktionalisierungen von Cholesterin-Derivaten. *Uskoković* und Mitarbeiter (*Fig. 45*) [198] gingen hingegen bei ihrer Synthese dieses Zwischenproduktes vom gut zugänglichen Stigmasterin aus, in dem die Seitenkette gezielt abgewandelt werden kann.

In einer zweiten Synthese-Variante [199] wurde als Ausgangsmaterial Pregnenolon (**40**) verwendet. Nachdem die Δ^5 -3-OH-Gruppierung erneut in der i-Steroid-Form (s. Schema in *Fig. 45*) vorübergehend geschützt wurde, konnte die gewünschte Seitenkette problemlos aufgebaut werden. Die Überführung in **161** ist bereits früher beschrieben worden.

Die *Roche*-Gruppe in Basel hat sich als Ziel die Synthese des in der Natur noch nicht aufgefundenen 1α -Hydroxycholecalciferols (**163**)⁸ (*Fig. 46*) [200] gestellt, von dem ebenfalls eine hohe biologische Aktivität zu erwarten war. Als Zwischenprodukt trat dabei das kurz zuvor von *Mihailović et al.* [201] auf anderem Wege hergestellte 1α -Hydroxycholesterin (vgl. S. 2437)⁹ auf¹⁰. Als Ausgangsprodukt für die Synthese von Calcitriol (**162**) wurde mit Erfolg das 1α -25-Dihydroxycholesterin (**164**) eingesetzt [204–206]. Eine Überführung des oben erwähnten 25-Hydroxycholesterins (**165**) ins Triol **164** wurde ebenfalls von *Uskoković's* Gruppe (in 18% Ausbeute) realisiert [207]. Fünf weitere Zugangswege zu **164**, ausgehend von 1α -hydroxylierten Verbindungen, wurden von *Fürst, Lábler* und *Meier* beschrieben [208].

85. Vitamin D₃ Metabolites I. Synthesis of 25-Hydroxycholesterol

by **John J. Partridge, Stephanie Faber, and Milan R. Uskoković**

Chemical Research Department, *Hoffmann-La Roche Inc.*,

Nutley, New Jersey 07110, USA

(3. I. 74)

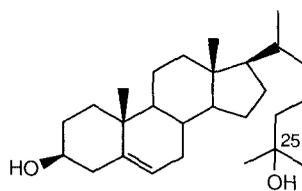
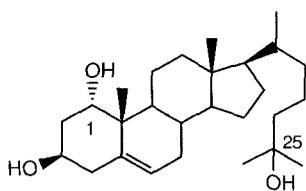
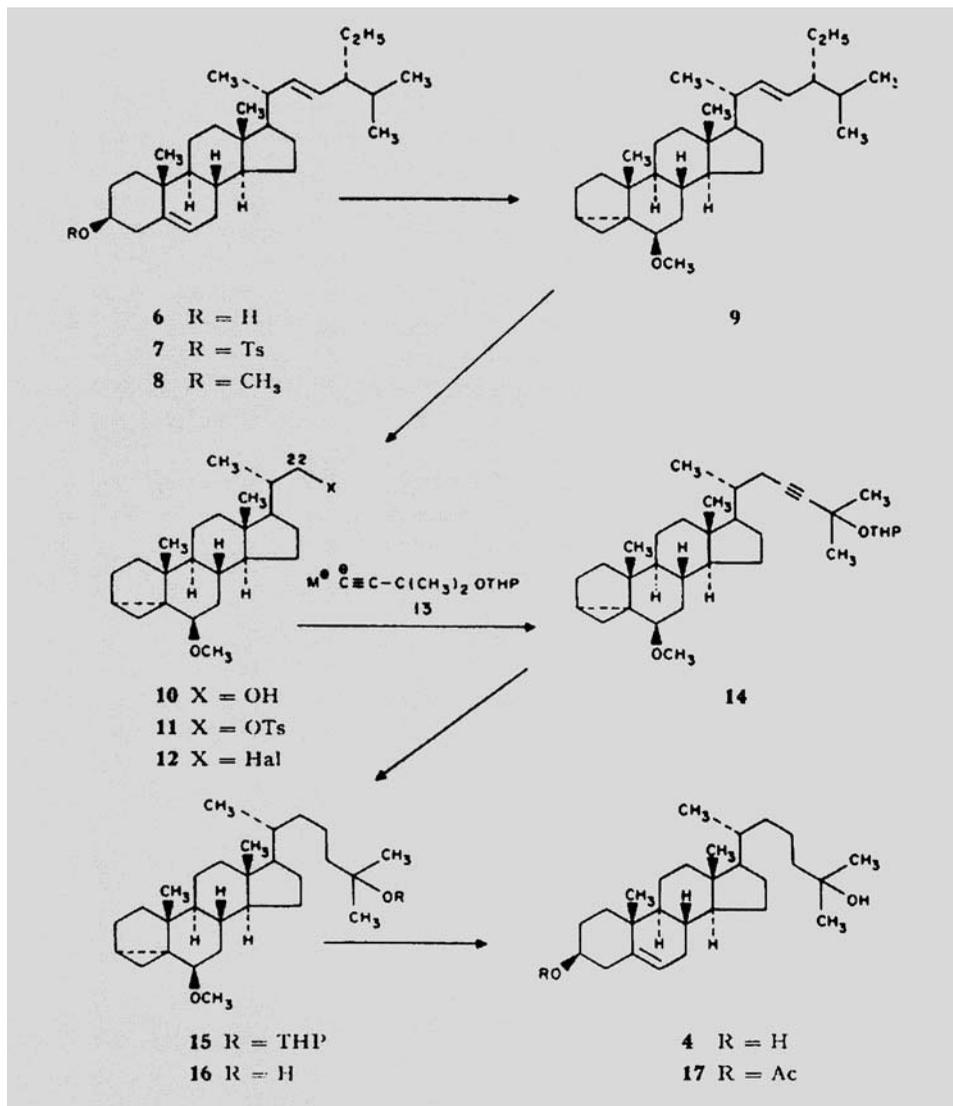
Zusammenfassung. 25-Hydroxycholesterin (**4**) ist in 30proz. Ausbeute in sieben Schritten aus Stigmasterin (**6**) hergestellt worden. Der wichtigste Schritt ist die Umsetzung des Tosylats **11** mit dem Acetylderivat **13** zu **14** unter Bildung des vollständigen Cholesteringerüsts.

Fig. 45

⁸) Gleichzeitig und unabhängig wurde diese Verbindung auch von den Gruppen *Holick-DeLuca* und *RIMAC* (*Barton, Hesse*) synthetisiert.

⁹) Später wurde auch von diesen Autoren die Verbindung ins 1α -Hydroxycholecalciferol umgewandelt [202].

¹⁰) Vgl. a. [203] [204].

Fig. 45
(Forts.)

168. Synthese von 1α -Hydroxycholecalciferol

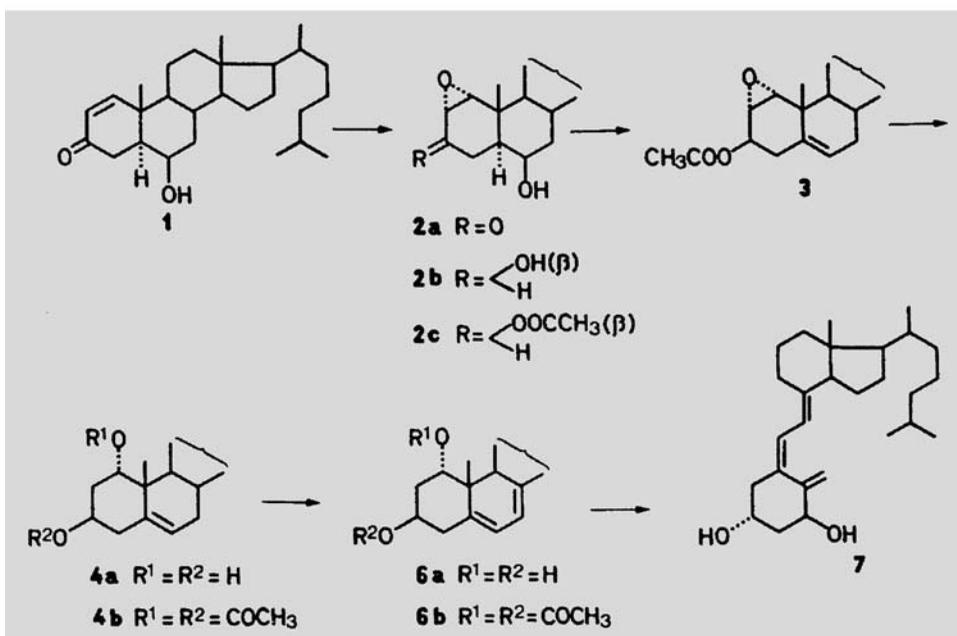
Vorläufige Mitteilung

von **Andor Fürst**, **Ludvik Labler**, **Werner Meier** und **Karl-Heinz Pfoertner**

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel

(18. VI. 73)

Summary. 1α -hydroxycholesterol (**4a**) was synthesized from cholesterol and transformed via its diacetyl derivative **4b** into $1\alpha,3\beta$ -diacetoxycholesta-5,7-diene (**6b**). Irradiation of the ring-B-diene **6b** followed by thermal isomerization and saponification gave 1α -hydroxycholecalciferol (**7**).



Ein grundsätzlich anderes Konzept für die Synthese von **162** und **163** wurde im *Research Institute for Medicine and Chemistry (RIMAC)* in Cambridge (Mass.) verfolgt [209] [210]. Ein wesentlicher Schritt bei diesen Synthesen bestand in einer regio- und stereoselektiven Hydroxylierung entsprechender Vitamin-D-Derivate. Zu diesem Zweck musste das oxidationsempfindliche Trien-System vorübergehend geschützt werden. Ein elegantes Verfahren, in dem zu diesem Zweck SO_2 -Addukte verwendet werden, ist von *E. Zbiral* u. a. in den *HCA* beschrieben worden (*Fig. 47*) [211]. Die RIMAC-Gruppe setzte es mit Erfolg in ihrer Synthese ein.

In Fortsetzung der *Roche*-Untersuchungen auf dem Vitamin-D-Gebiet wurden schliesslich in Basel das (25*S*,26)- und das (25*R*,26)-Dihydroxycalciferol (**166**) [212] und in Nutley der neue Metabolit, das (25*S*)- $1\alpha,25,26$ -Trihydroxycholecalciferol (**167**) [213], durch Aufbau der Seitenkette, ausgehend vom 22-Aldehyd **168** bzw. vom 17-Keton **169**, bereitet.

Fig. 47

184. Strukturelle Abwandlungen am Vitamin D₃

3. Mitteilung [1]

Synthese und Eigenschaften von SO₂-Addukten des (5*Z*)- und (5*E*)-Vitamins D₃

von Wolfgang Reischl und Erich Zbiral¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Wien

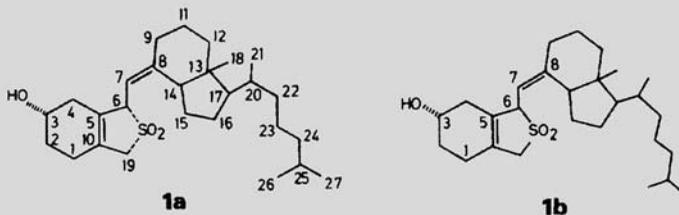
Herrn Prof. Dr. E. Havinga mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet

(23. IV. 79)

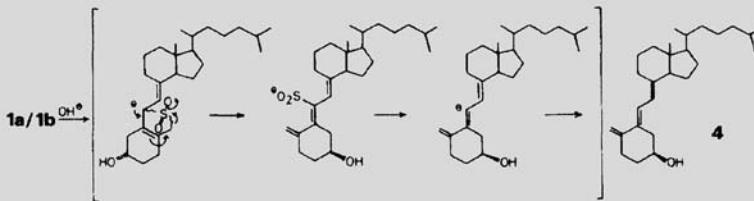
Structural Modifications of Vitamin D₃. Synthesis and Properties of the SO₂-Adducts with (5*Z*)- and (5*E*)-Vitamin D₃

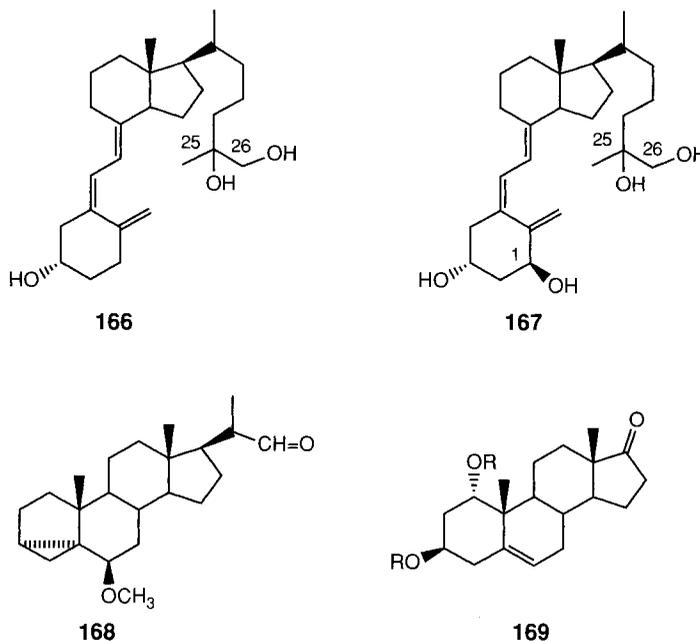
Summary

Treatment of (5*Z*)- and (5*E*)-vitamin D₃ (**4**) with sulfur dioxide yields each quantitatively the cyclic sulfones **1a** and **1b**. Thermally induced elimination of sulfur dioxide leads to either isotachysterol₃ (**3**) alone or mixtures of isotachysterol₃ (**3**) and isovitamin D₃ (**2**). On the other hand the extrusion of SO₂ can be brought about by means of KOH/CH₃OH or on an alumina surface affording (5*E*)-vitamin D₃ (**4**). On treatment with CD₃UD/*t*BuOK/D₂O **1a** and **1b** are transformed (5*E*)-6, 19, 19'-trideuteriovitamin D₃ (**4a**).

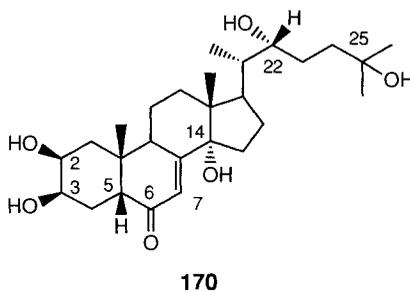


Schema 2





2.5.6. *Ecdyson*. In der Mitte der 50er Jahre ist von *Butenandt* und *Karlson* [214] aus Puppen des Seidenspinners das Ecdyson, ein Insekten-Häutungshormon, isoliert und kristallisiert worden. Zehn Jahre später konnte dann mittels *Röntgen*-Strukturanalyse auch die Konstitution dieses polyhydroxylierten Steroids im Sinne der Formel **170** aufgeklärt werden. Die Möglichkeit, dieses Hormon zur ökologisch attraktiven Schädlingsbekämpfung verwenden zu können, sowie die neuartige Struktur dieser Verbindung, bildeten den Anreiz, sich der Synthese von Ecdyson und dessen Analogen zuzuwenden.

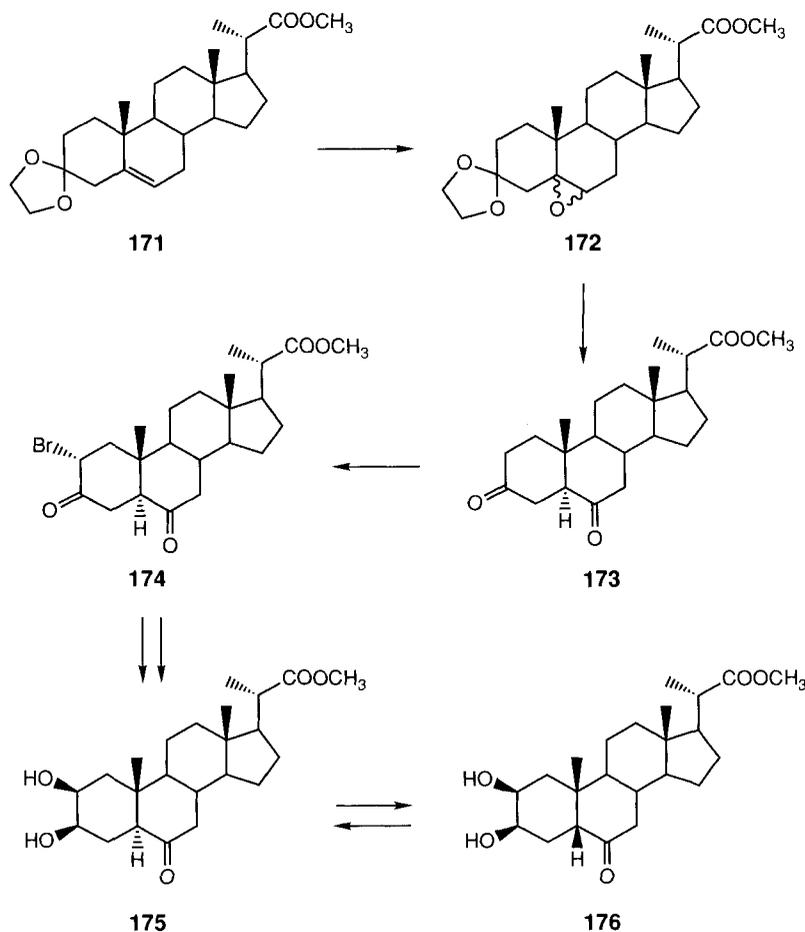


Die Forschungslaboratorien der *F. Hoffmann-La Roche AG* in Basel und die Hauptlaboratorien der *Schering AG* in Berlin haben sich 1965 zur Bearbeitung dieses Projektes zusammengeschlossen. Über die Zwischenetappen sowie über den erfolgreichen Ab-

schluss der Synthese von Ecdyson wurde von beiden Gruppen gemeinsam in den *HCA* berichtet. Der Aufbau des Moleküls wurde dabei formell in drei Teilprojekte aufgliedert.

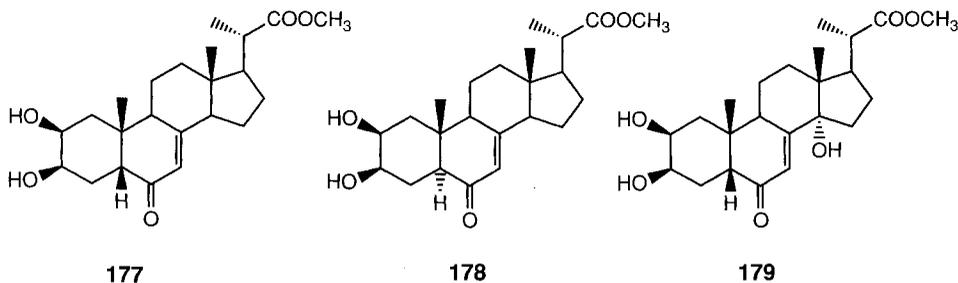
Die erste Aufgabe, die in der Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von Zwischenprodukten mit einer $2\beta,3\beta$ -Dihydroxy-6-oxo- 5β -Steroid-Teilstruktur bestand, wurde aufgrund diverser Modell-Versuche gemäss *Schema 9* gelöst [215].

Schema 9



Ausgehend vom ungesättigten Ketal **171**, wurde über ein Gemisch von Epoxiden **172** und dessen Behandlung mit wässriger HClO_4 das Diketon **173** hergestellt. Anschliessende Bromierung, stereoselektive Reduktion der Keto-Gruppe, Ersatz des Br -Atoms durch eine AcO -Gruppe und alkalische Hydrolyse, wurde ein (1:1)-Gemisch der beiden am $\text{C}(5)$ epimeren Ketone **175** und **176** erhalten, das sich durch Kristallisation in die beiden Komponenten auftrennen liess.

Das zweite Problem bestand in der Einführung einer Δ^7 -(C=C)-Bindung und einer OH-Gruppe in die 14 α -Stellung des Gerüsts [216]. Auch in diesem Falle wurde das Verfahren an Modell-Verbindungen ausgearbeitet. Durch Bromierung die beiden obigen Ketone (**175** und **176**) an C(7) und anschließende Dehydrobromierung entstanden die isomeren ungesättigten Ketone **177** und **178**, die mittels SeO₂ in die entsprechenden 14-OH-Verbindungen (vgl. z. B. **179**) übergeführt wurden. Das 5 α /5 β -Gleichgewicht hat sich bei den ungesättigten Ketonen stark auf die Seite der 'cis'-Produkte verschoben, was später die Konstruktion des 5 β -konfigurierten Gerüsts von Ecdyson erleichterte.



In einer nächsten Publikation [217] konnte man sich nun dem Aufbau der Seitenkette zuwenden (Fig. 48). Vorversuche zeigten, dass die 14-OH-Gruppe bevorzugt erst in einer späteren Phase der Synthese eingeführt werden sollte. Die Hydroxylierung erfolgte deshalb erst auf der vorletzten Stufe, was die Isolierung des reinen Ecdysons (**9**) und des 22-iso-Analogen **10** erleichterte¹¹⁾.

181. Zur Synthese des Ecdysons

IV. Mitteilung über Insektenhormone¹⁾

Die Synthese des natürlichen Häutungshormons

von U. Kerb²⁾, G. Schulz²⁾, P. Hocks²⁾, R. Wiechert²⁾,
A. Furlenmeier³⁾, A. Fürst³⁾, A. Langemann³⁾ und G. Waldvogel³⁾

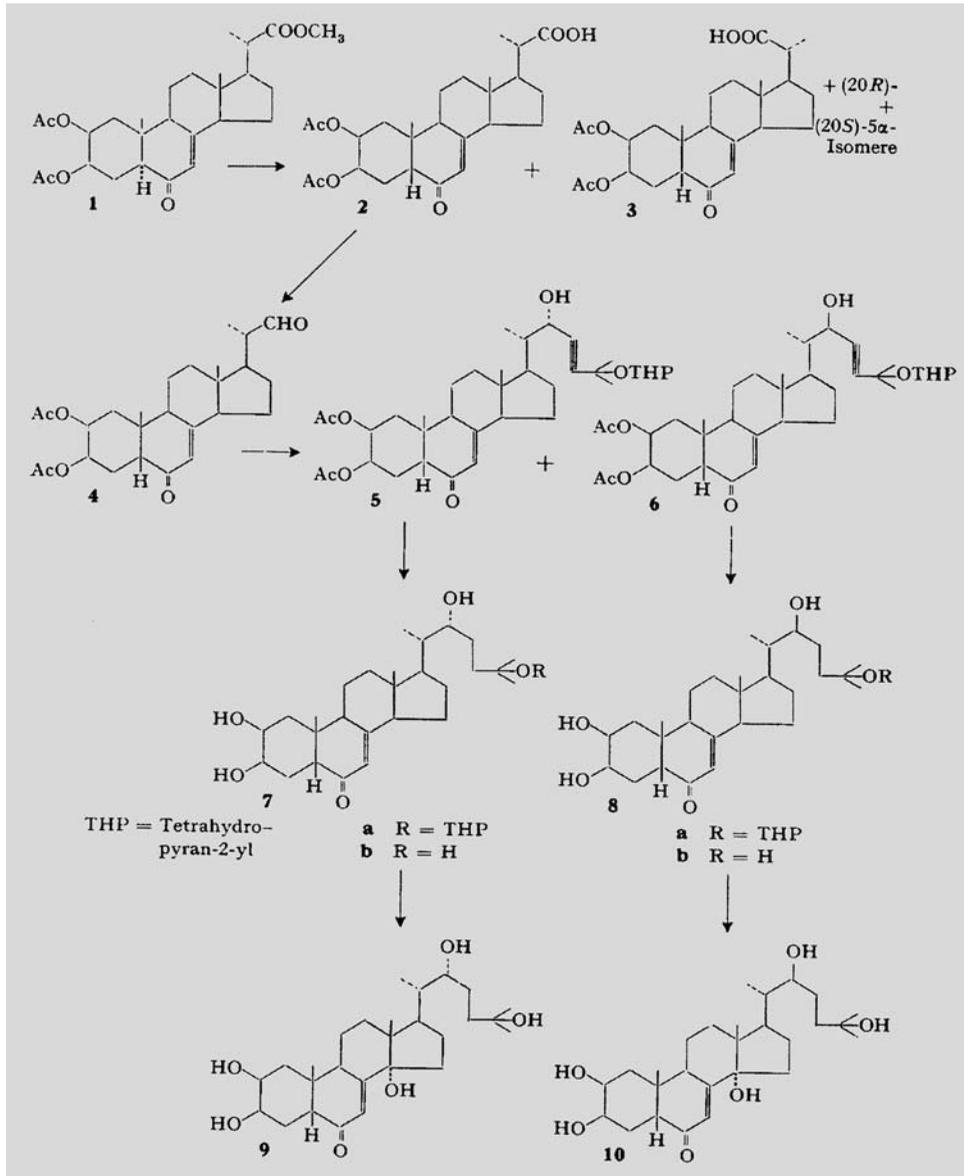
(14. V. 66)

Fig. 48

SUMMARY

Ecdysone (**9**), a hormone responsible for the skin shedding process of *arthropoda*, has been synthesized. (20S)-2 β ,3 β -Diacetoxy-20-formyl-5 β -pregn-7-en-6-one was prepared from the corresponding carboxylic acid and converted into ecdysone by a GRIGNARD reaction with 2-methyl-3-butyn-2-ol tetrahydropyran-2-yl ether, followed by hydrogenation of the triple bond, removal of the protecting groups, and hydroxylation in the 14 α -position. C-22-isoecdysone was obtained as a by-product.

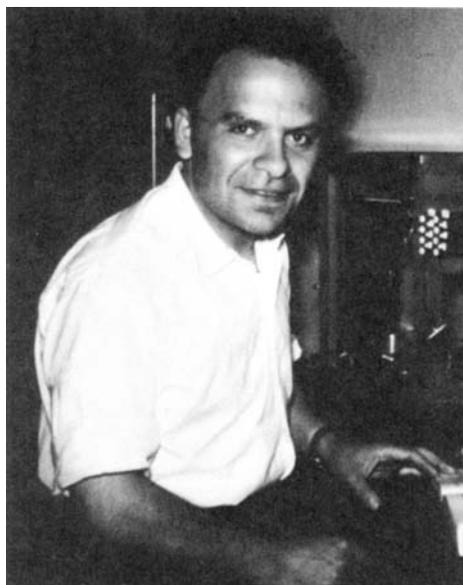
¹¹⁾ Eine alternative Ecdyson-Synthese wurde fast gleichzeitig durch die *Syntex*-Gruppe in Palo Alto veröffentlicht [218].

Fig. 48
(Forts.)

Eine zweite, von Ergosterin ausgehende, kürzere und effizientere Ecdyson-Partialsynthese wurde von der *Roche-Schering*-Gruppe ein Jahr später publiziert [219].

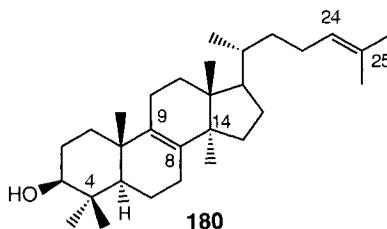
2.6. *Tetracyclische Triterpene (Methylsterine)*. 2.6.1. *Lanosterin*. A. Windaus und R. Tschesche gelang es 1930 [220] durch Auftrennung des aus Wollfett gewonnenen 'Isocholesterins' zwei Fraktionen, die sie als Lanosterin und Agnosterin bezeichneten, zu

isolieren. *Ruzicka et al.* konnten vierzehn Jahre später [221] ‘Isocholesterin’ in vier reine Verbindungen – Lanosterin, Agnosterin und die entsprechenden Dihydro-Derivate – auftrennen. Lanosterin erwies sich dabei mit dem von *H. Wielands* Gruppe [222] [223] aus Hefe gewonnenem ‘Kryptosterin’ als identisch [224]. Durch Untersuchungen in den Laboratorien von *D. H. R. Barton*, von *C. Dorée* und *D. J. McGhie*, und besonders von



*Oscar Jeger*¹²⁾

Jeger und *Ruzicka* konnte in den 50er Jahren die Konstitution von Lanosterin (**180**), des wichtigsten Vertreters der neuen Klasse von Terpenoiden, die eine Mittelstellung zwischen den pentacyclischen Triterpenen und den klassischen Steroiden einnehmen, aufgeklärt werden. Ich möchte mich im weiteren auf die Studien der ETH-Gruppe beschränken, die ein besonders schönes Beispiel für den damaligen Zugang zur Konstitu-

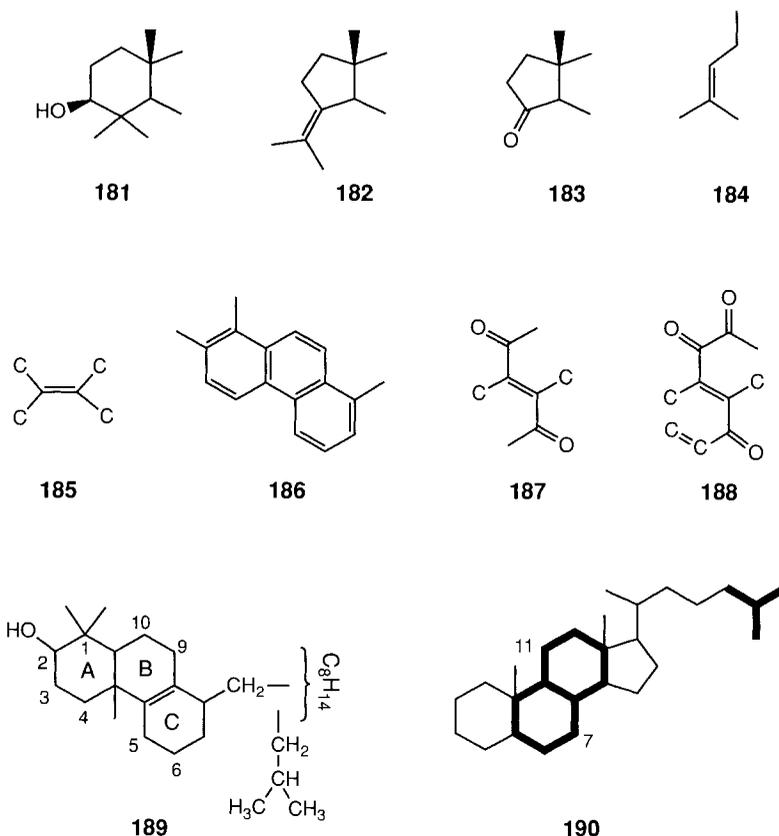


¹²⁾ Die Beiträge von Prof. *Oskar Jeger* zu einer ganzen Epoche der schweizerischen organischen Chemie wurden vor kurzem anlässlich seines 75. Geburtstages im Rahmen eines Kolloquiums gewürdigt [225].

tionsaufklärung eines alicyclischen Naturstoffes darstellen¹³⁾ und, wenn auch etwa subjektiv gefärbt, einen spannenden wissenschaftlichen Wettstreit jener Zeit beleuchten. Aufgrund einer Analyse der bis dahin bekannten Teilaspekte der Struktur von Lanosterin, wie z. B. der den pentacyclischen Triterpenen ähnlichen Umgebung der sekundären OH-Gruppe (**181**) [227]¹⁴⁾, der Lage der hydrierbaren (C=C)-Bindung in der Seitenkette

Fig. 49

239. Zur Kenntnis der Triterpene.
156. Mitteilung¹⁾.
Zur Konstitution des Lanostadienols
von **W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger und L. Ruzicka.**
(2. IX. 50.)

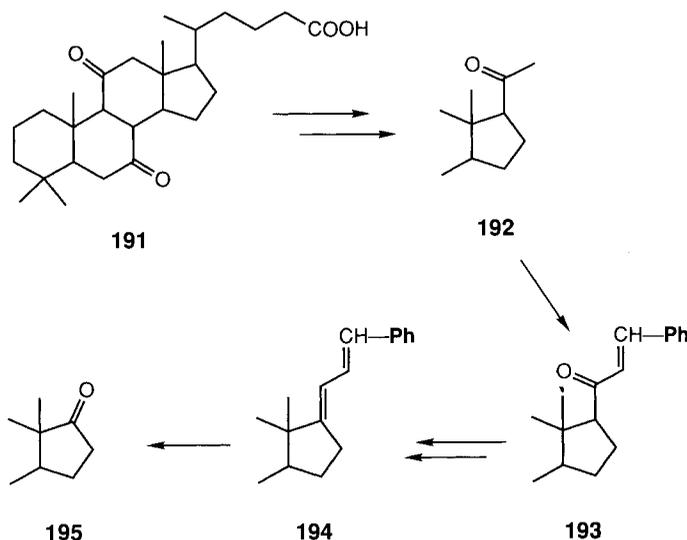


¹³⁾ Die Wichtigkeit des Beitrages der zu dieser Zeit sehr aktuellen IR-Spektroskopie wurde durch die Mitautorenschaft von *Hs. H. Günthard* unterstrichen (Fig. 49) [226].

¹⁴⁾ Die Umlagerung **181** → **182** wurde von *D. H. R. Barton* unter Berücksichtigung stereoelektronischer Aspekte gedeutet (*J. Chem. Soc.* **1953**, 1027).

in Form einer Isobutenyl-Gruppe (**184**) [221] [223], der vierfachen Substitution der nichthydrierbaren (C=C)-Bindung im Gerüst [228] (vgl. **185**), der Dehydrierungsversuche mit Se, bei denen man aus 'Isocholesterin' das Trimethylphenanthren **186** isolierte, sowie der neuen eigenen, bei der Oxidation erhaltenen Resultate (vgl. Partialstruktur **187** und **188**), wurde von *Jeger* und Mitarbeitern [226] für Lanosterin die Teilstruktur **189** vorgeschlagen. Gleichzeitig wiesen die Autoren auf die 'äussere Analogie' zu den Steroiden im Sinne der Formel **190** hin.

Die Isooctenyl-Struktur der Seitenkette von Lanosterin wurde von der ETH-Gruppe durch die im *Schema 10* skizzierten Reaktionen bewiesen [229] [230]¹⁵). Der Abbau von **191** zum Methyl-keton **192** erfolgte durch Verwendung der *Meystre-Miescher*-Variante des *Barbier-Wieland*-Verfahrens (vgl. S. 2356). Über die Benzal-Verbindung **193** und das Butadien **194** wurde dabei ein Fünf-Ring-Keton (**195**) erhalten, und dadurch auch die Grösse des D-Ringes festgelegt.



Den endgültigen Beweis für die Haftstelle der Seitenkette an C(17)¹⁶) und somit zugunsten der Struktur **Ib** (= **Ia**) für Lanosterin lieferte der im Reaktionsschema (*Fig. 50*) beschriebene Abbau [232–234]. Die Konfiguration an C(17) hat sich aufgrund von Drehungsverschiebungen beim Übergang des Methyl-esters **III** ins Acetat **IV** als identisch mit der von Cholesterin erwiesen¹⁷). Die Frage, ob es sich bei Lanosterin um ein

¹⁵) Vgl. a. [231].

¹⁶) Von *Bartons* Gruppe wurde nach Ausschluss von C(16) als möglichem Sitz der Seitenkette die Position 15 bevorzugt.

¹⁷) Bezüglich konfigurativer Verknüpfung von Lanosterin mit β -Amyrin und absoluter Konfiguration vgl. [236] sowie S. 2351.

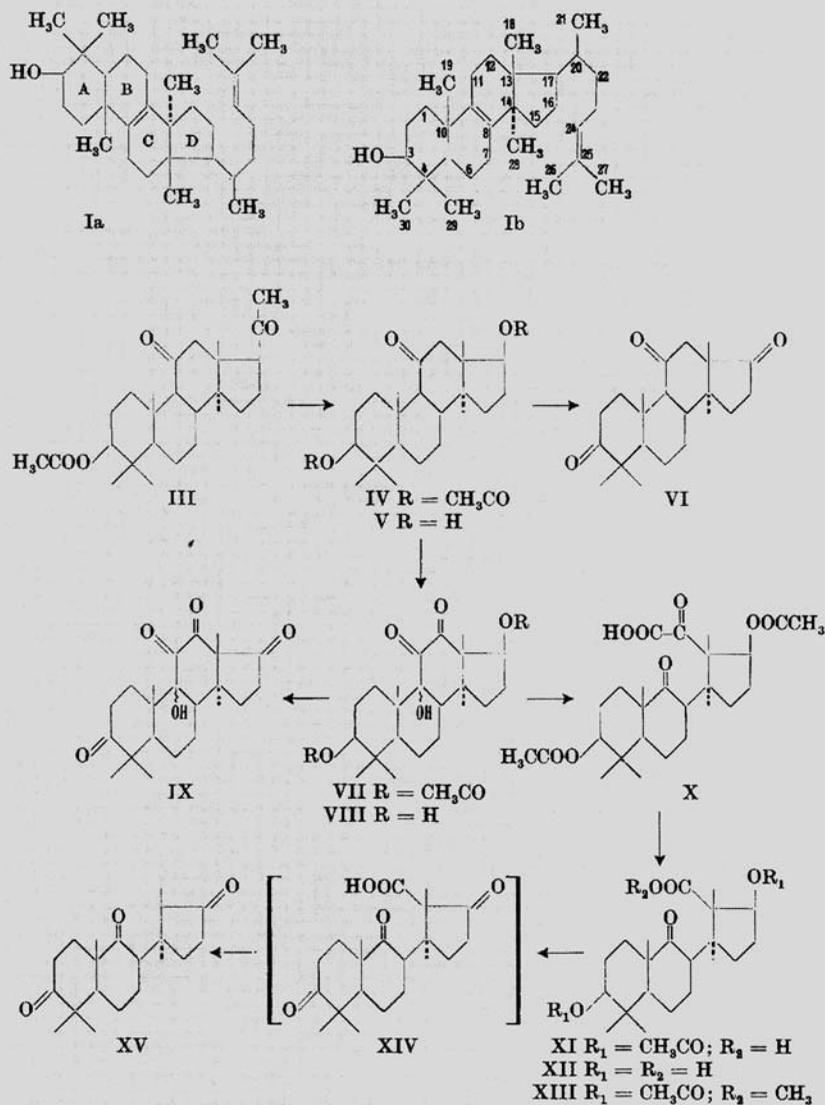
Fig. 50

300. Über Steroide und Sexualhormone.

186. Mitteilung¹⁾.Über die Konstitution des Lanostadienols (Lanosterins)
und seine Zugehörigkeit zu den Steroiden

von W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger und L. Ruzicka.

(11. X. 52.)



Diese Ergebnisse zeigen, dass es sich bei der Triketo-säure XIV um eine β -Keto-carbonsäure handelt. Daraus folgt, dass die Seitenkette des Lanostadienols an das Kohlenstoffatom 17 des Cyclopentano-perhydro-phenanthren-Ringsystems gebunden ist¹⁾.

Fig. 50
(Forts.)

Triterpen oder um ein Steroid handelt, und im Zusammenhang damit nach der Gültigkeit der 'Isopren-Regel', wurde von den Autoren wie folgt beantwortet (Fig. 51) [234].

Das Lanostadienol widerspricht, trotz seiner 30 Kohlenstoffatome und der Übereinstimmung im Bau der Ringe A und B mit den pentacyclischen Triterpenen, der Isoprenregel und kann daher nicht mehr als Triterpen bezeichnet werden³⁾. Dagegen rechtfertigt sich seine Einreihung unter die Steroide infolge der Übereinstimmung seines tetracyclischen Ringsystems mit demjenigen der Steroide (Cyclopentano-perhydro-phenanthren-Skelett). Das Lanostadienol kann somit als 4,4,14-Trimethyl-zymosterin (vgl. Formel II des Zymosterins S. 2415) bezeichnet werden.

Fig. 51

„Obwohl sich die Isoprenregel in zahlreichen Fällen — auch bei der Konstitutionsaufklärung der Carotinoide durch *Karrer & Kuhn* — als ausserordentlich nützlicher Wegweiser erwiesen hatte, darf sie doch nicht als ein unfehlbares Gesetz betrachtet werden. Diese Arbeitshypothese erlaubt unter den in Betracht fallenden verschiedenen Kohlenstoffgerüsten einem oder einigen wenigen bei der experimentellen Prüfung den Vorrang zu geben, wodurch viel unnötige Arbeit erspart wird. Auch wenn es sich gelegentlich herausstellen sollte, dass die Isoprenregel bei irgendeiner Naturverbindung¹⁾ nicht streng eingehalten ist, würde dadurch die Bedeutung derselben als Arbeitshypothese keineswegs vermindert. Denn die Erfahrung lehrt uns, dass es keine ausnahmslos gültigen Aufbauregeln bei Naturverbindungen gibt, die uns von der Notwendigkeit entheben würden, bei jeder neu zu untersuchenden Verbindung immer wieder die Gültigkeit dieser Regel genau zu prüfen. Diese Notwendigkeit bleibt bestehen, unabhängig davon, ob sich die Aufbauregel früher als scheinbar ausnahmslos richtig erwiesen hatte, oder ob man schon Ausnahmen begegnet war.“

Die Isoprenregel darf aber niemals als alleiniges Argument bei einer exakten Konstitutionsaufklärung benützt werden.

Die abgeleitete Struktur **180** ist kurz nach Abschluss der obigen Untersuchungen durch Röntgen-Strukturanalyse bestätigt worden [235].

2.6.2. *Andere Methylsterine*. Neben Lanosterin ist eine Anzahl von verwandten tetracyclischen Triterpenen isoliert worden. So z. B. Eburiconsäure, Polyporensäuren A und C, Cycloartenol, Cyclolaudenol, Cycloeucaenol, Butyrospermol und andere. *Arigoni, Jeger* und *Ruzicka* haben 1955 zusammenfassend über die strukturellen und konfigurativen Zusammenhänge in einer weiteren Gruppe von Verbindungen dieses Typs, nämlich von Tirucallol, Euphol, Euphorbol und Elemadienolsäure, berichtet (Fig. 52) [237].

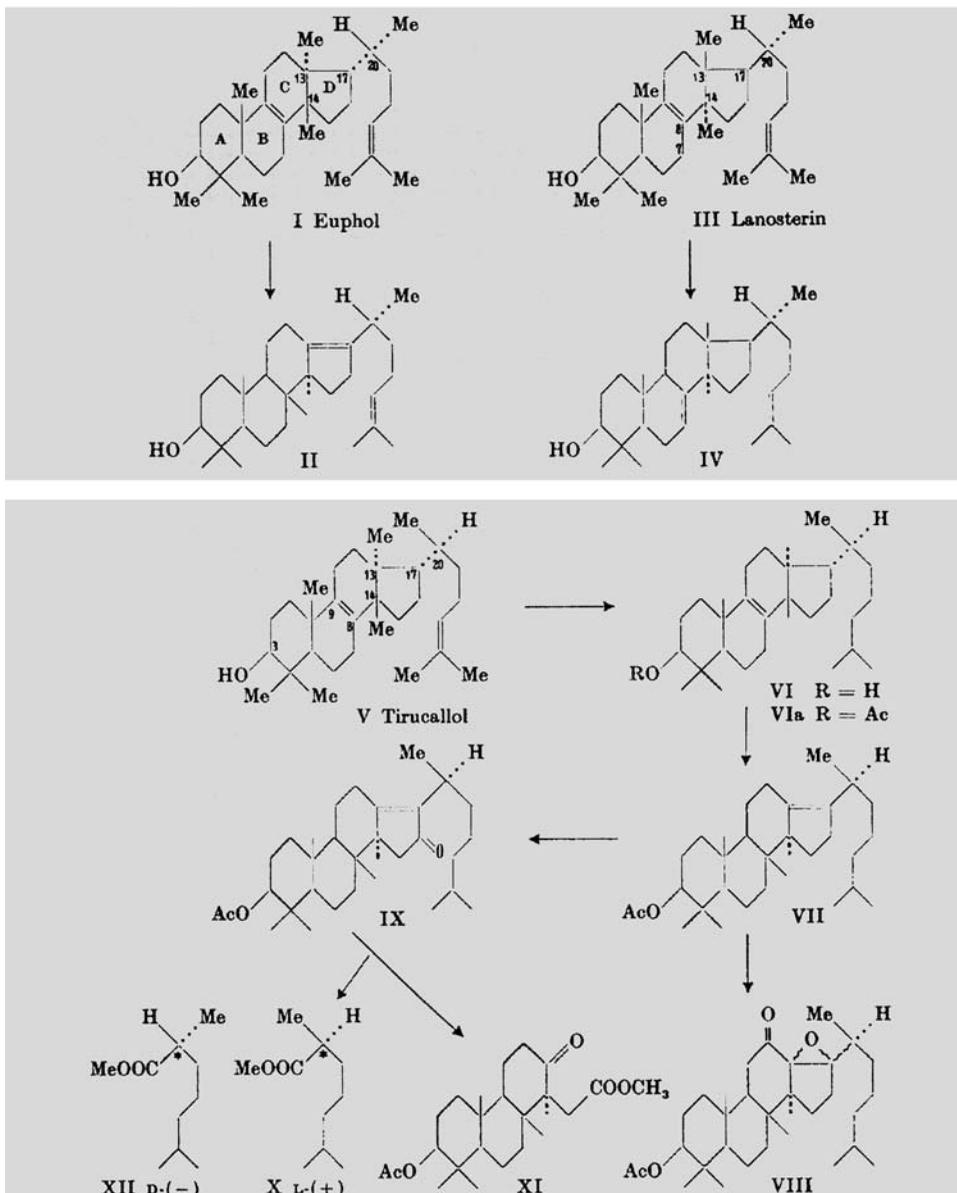
Fig. 52

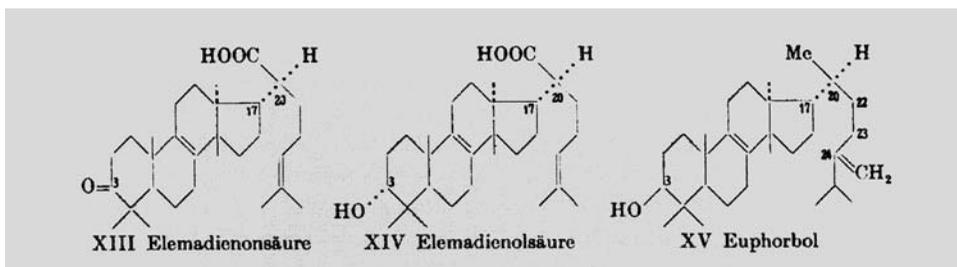
26. Zur Kenntnis der Triterpene.

183. Mitteilung¹⁾.Über die Konstitution und Konfiguration von Tirucallol,
Euphorbol und Elemadienolsäure²⁾

von D. Arigoni, O. Jeger und L. Ruzicka.

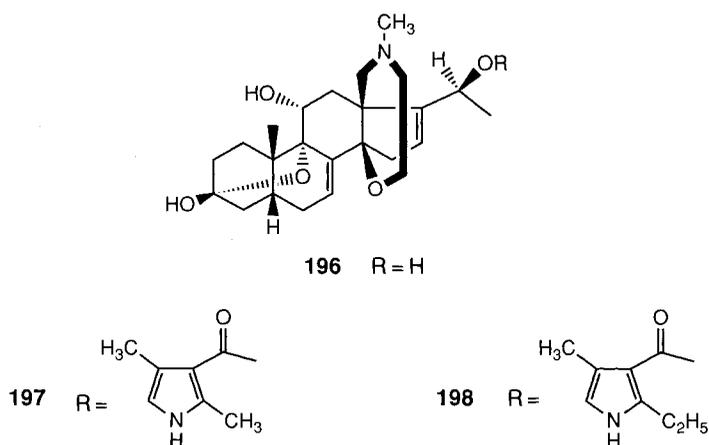
(14. XII. 54.)



Fig. 52
(Forts.)

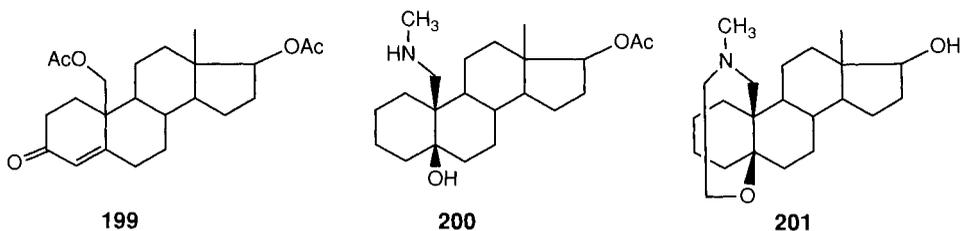
Die säurekatalysierte Umwandlung von Euphol (**I**) [238] in Isoeuphol (**II**) ist eine Folge der von Lanosterin abweichenden Konfiguration an C(13), C(14) und C(17), die bei dieser Verbindung eine konzentrierte Umlagerung gestattet. Bei Lanosterin erfolgt unter gleichen Bedingungen lediglich eine Verschiebung der $\Delta^{8(9)}$ -(C=C)-Bindung in die 7(8)-Stellung. Auch Dihydrotirucallol (**VI**) lagert sich in die Iso-Verbindung **VII** um. Durch Abbau von **IX** zu **X** konnte gezeigt werden, dass sich Tirucallol und Euphol strukturell lediglich in der Konfiguration an C(20) unterscheiden. Die Konstitution von Elemadienol- (**XII**) bzw. Elemadienonsäure (**XIII**) und Euphorbol (**XIV**) [239], die mit Tirucallol bereits früher direkt verknüpft worden sind [240], konnte dadurch ebenfalls abgeleitet werden. Ein direkter Beweis für die Konfiguration der Verbindungen an C(17) und C(20) stand zu dieser Zeit noch aus.

2.7. *Batrachotoxin/Batrachotoxinin*. Das von *B. Witkop* und Mitarbeitern aus der Haut des kolumbianischen Pfeilgiftfrosches *Phylllobates aurotaenia* isolierte Batrachotoxinin A (**196**) und insbesondere dessen Pyrrolcarbonsäure-ester Batrachotoxin (**197**) und Homobatrachotoxin (**198**) gehören zu den giftigsten ($LD_{50} = 2 \mu\text{g/kg}$ Maus) bis heute charakterisierten Naturstoffen [241–243]. Die Struktur von **196** wurde durch Röntgen-Analyse aufgeklärt [244].

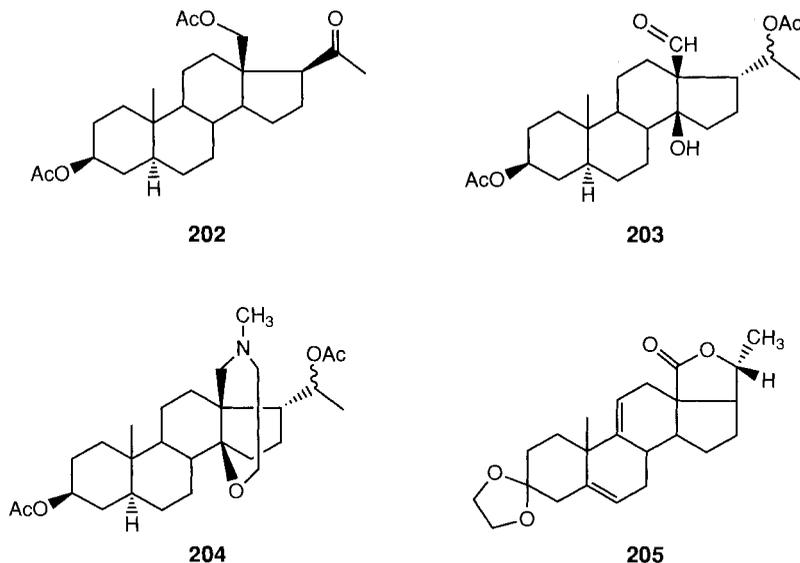


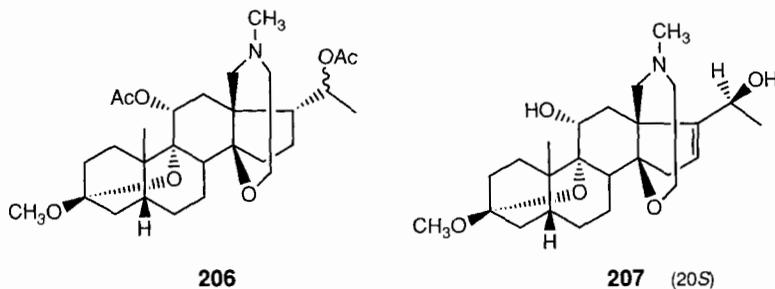
‘... Die ungewöhnliche, ausserordentlich komplexe Struktur von *Batrachotoxinin A* sowie dessen Toxizität und bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften ...’ [243] veranlassten *Hansuli Wehrli* in den Laboratorien von *Jeger* zur Aufnahme von Studien zur partialsynthetischen Erschliessung der sonst schwer zugänglichen Verbindung.

Der systematische Zugang zur Synthese von *Batrachotoxinin A* bestand u. a. in der Herstellung diverser Modell-Verbindungen. Die so erarbeiteten Verfahren dienten später der Herstellung der Zielverbindung **196**. So wurde ausgehend von 19-Acetoxytestosteron-acetat (**199**) über den Amino-alkohol **200**, das 5,19-überbrückte Molekül **201** herge-



stellt [245]. Unter Anwendung eines ähnlichen Synthese-Konzeptes erhielten die Autoren später aus **202** über die Zwischenstufe des Hydroxy-aldehyds **203** die Verbindung **204** [246]. Das 18,20-Lacton **205** diente als Ausgangsstoff für die Herstellung von Tetrahydro- (**206**) [247] und Dihydrobatrachotoxinin A (**207**) [248]. Zuletzt musste noch die





fehlende (C=C)-Bindung in Stellung 7(8) auf einer womöglich späten Stufe eingeführt werden [249] [250]. Der Weg, der schliesslich zur ersten Partialsynthese von Batrachotoxin A führte, ist in den Schemata der Fig. 53 dargestellt.

6. Steroide und Sexualhormone
 246. Mitteilung [1]
Die Partialsynthese von Batrachotoxinin A
 von **R. Imhof, Frl. E. Gössinger, Walter Graf, Frau L. Berner-Fenz, H. Berner,**
Frl. R. Schaufelberger und Heinrich Wehrli
 Laboratorium für Organische Chemie
 der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich
 (7. X. 72)

Fig. 53

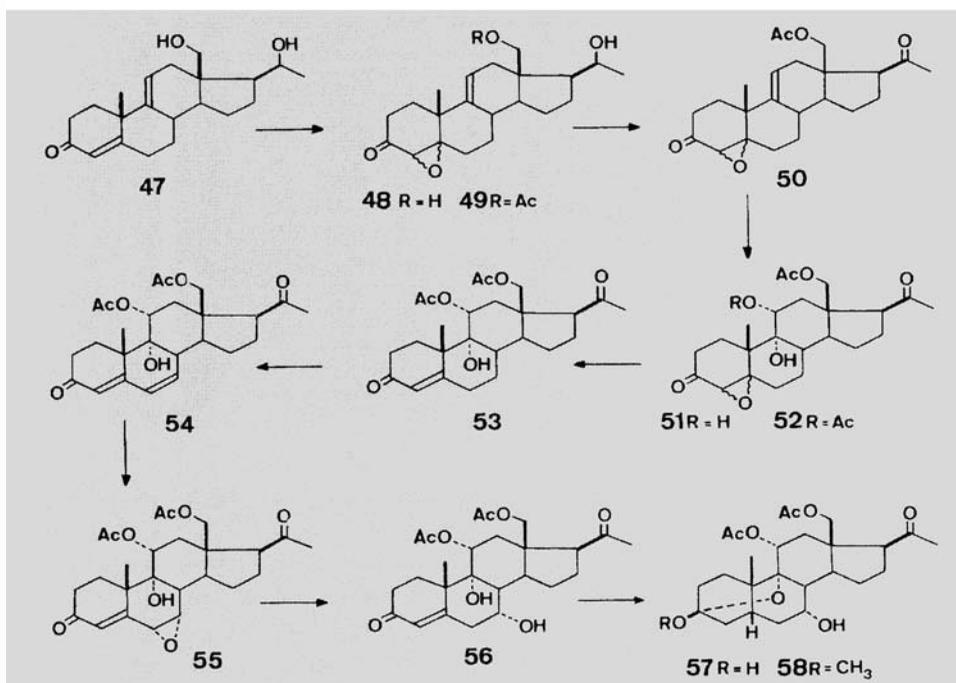
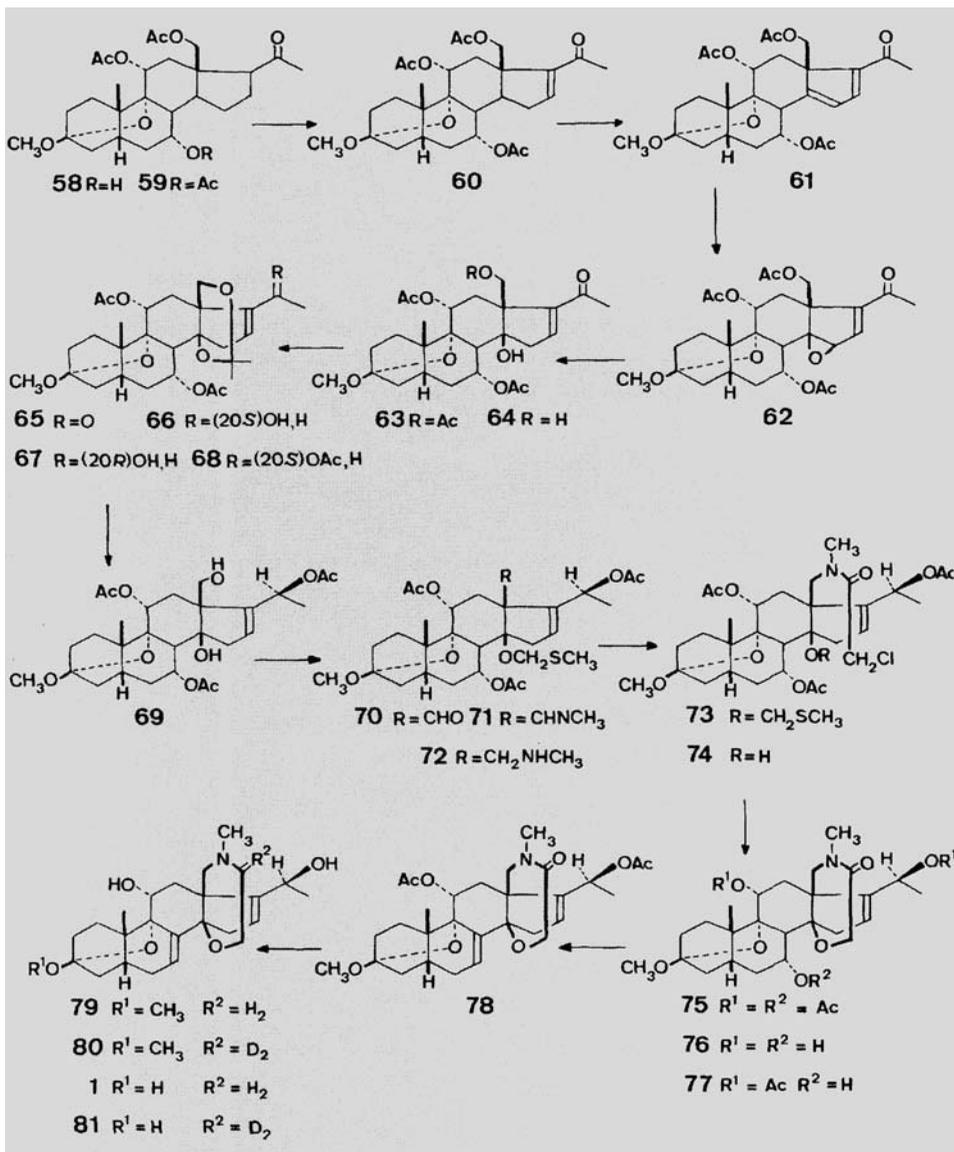
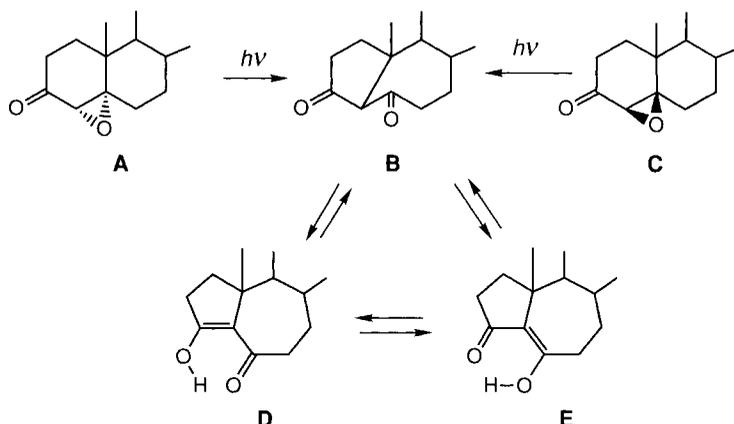


Fig. 53
(Forts.)

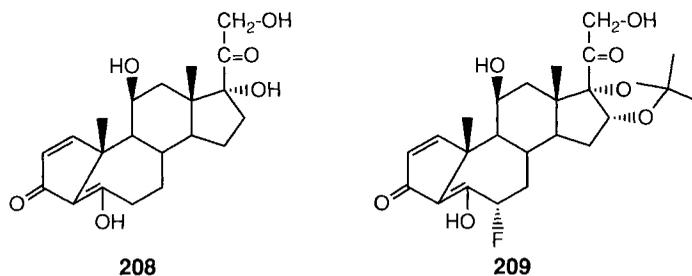
2.8. Steroide mit abgewandeltem Grundgerüst. 2.8.1. 10(5→4) abeo-Steroide. Bereits im Zusammenhang mit der Besprechung photochemischer Verfahren (vgl. S. 2371) wurde die im Labor von Jeger bei der Bestrahlung von 4,5-Epoxy-3-keto-Steroiden (A und C) beobachtete Bildung von B-Homo-A-nor-Verbindungen B [79] [251]¹⁸⁾ kurz diskutiert

¹⁸⁾ Zur gleichen Zeit ist eine analoge Umwandlung auch von W. Reusch [252] und von H. E. Zimmerman [253] beschrieben worden.

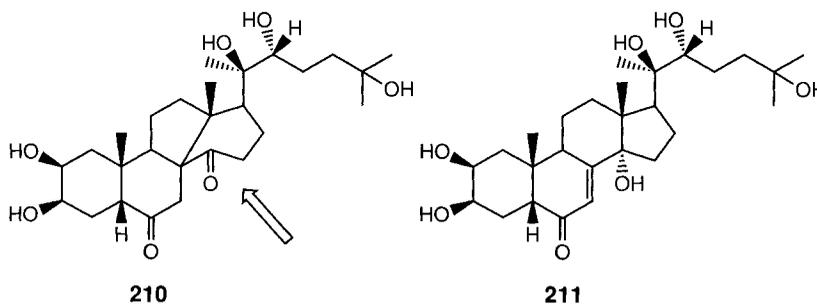


(Schema 11). Die so gebildeten 10(5→4)*abeo*-Steroide liegen fast ausschliesslich in enolisierter Form (**D**, **E**) vor und zeigen eine ausgeprägte Tendenz zur Bildung von Schwermetall-Komplexen (Cu, Fe). Der Mechanismus der photochemischen Isomerisierung ist von Wehrli, Lehmann, Schaffner und Jeger eingehend untersucht worden (vgl. u. a. [254]).

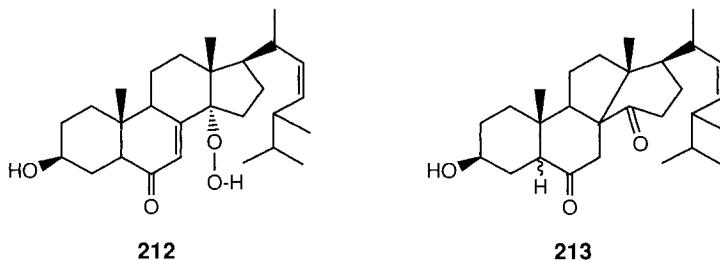
Durch Übertragung dieser Reaktion auf Derivate des Cortisons gelangte die Ciba-Geigy-Gruppe zu 10(5→4)*abeo*-Corticosteroiden [255] vom Typ **208** und **209**, die noch immer die entzündungshemmende Wirkung der 'natürlichen' Muttersubstanzen aufwiesen. Das 10(5→4)*abeo*-Prednisolon (**208**) wurde sogar klinisch geprüft.



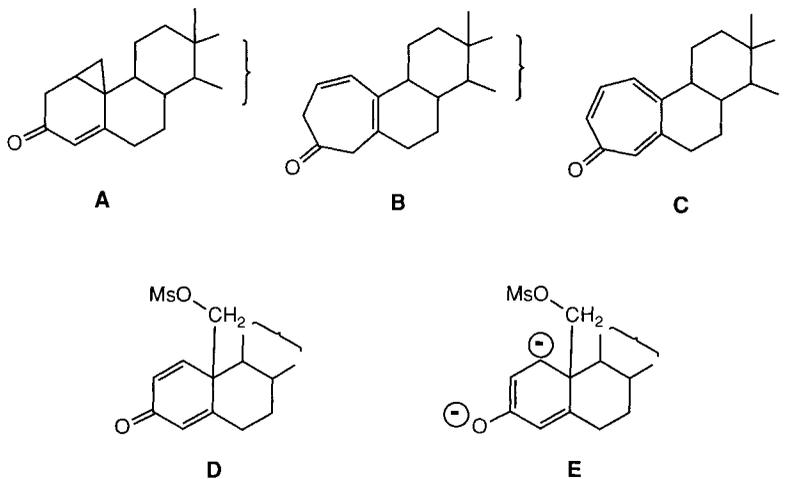
2.8.2. 13(14→8)*abeo*-Steroide. Eine neuartige 13(14→8)*abeo*-Verbindung (**210**) wurde von B. Danieli und Mitarbeitern bei der Bestrahlung von 20-Hydroxyecdysen (Crustecdysen) (**211**) erhalten [256]. Verbindungen dieses Typs hat die Mailänder



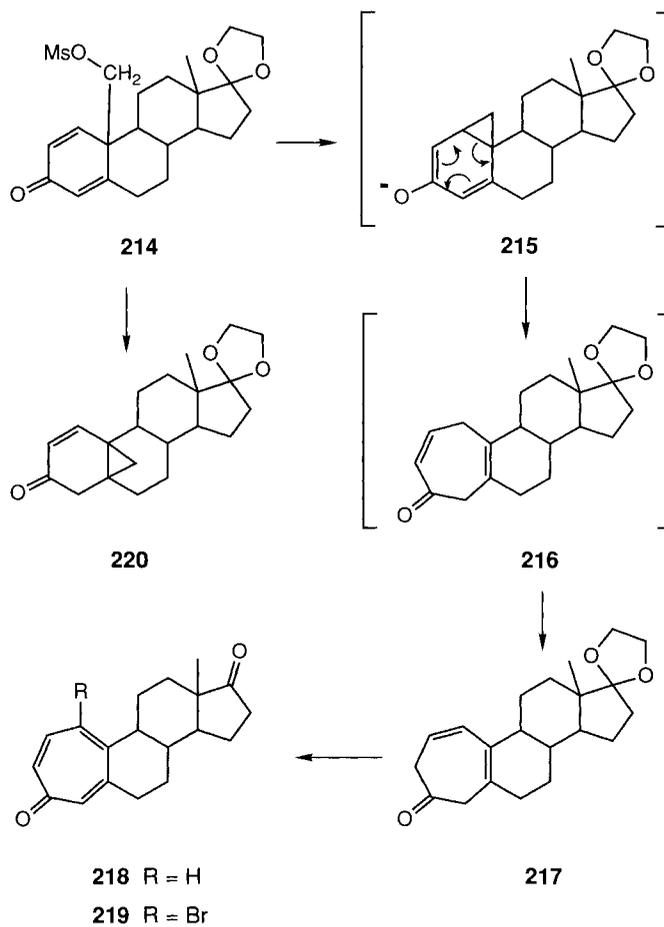
Gruppe in hoher Ausbeute auch durch Reduktion des Hydroperoxids **212** mit FeSO_4 in THF/ H_2O erhalten. Die Struktur von **213** konnte mittels *Röntgen*-Analyse bestätigt werden.



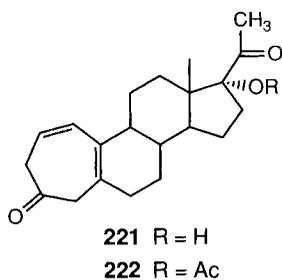
2.8.3. *A-Homo-19-nor-Steroide*. Im Zusammenhang mit Versuchen zur Herstellung von 1,19-Cyclo-Steroiden (**A**) wurden von *P. Wieland* und *G. Anner* neuartige Verbindungen mit siebengliedrigem Ring A (**B** und **C**) erhalten [257]. Das Synthese-Konzept beruhte auf der Idee, durch Umpolarisierung der Δ^1 -(C=C)-Bindung in 19-substituierten Dienonen (**D**) den Ring zwischen C(1) und C(19) zu schliessen. Bei der Einwirkung von



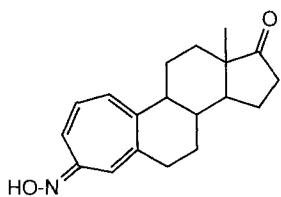
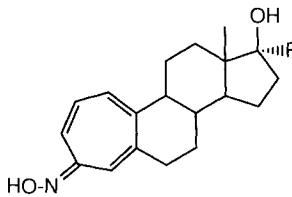
Radikalanionen (Li/Diphenyl in THF) auf **214** (vgl. *Schema 12*) entstand aus einem wahrscheinlich intermediär gebildeten Dianion vom Typ **E** das Enol der gewünschten Verbindung **215**, das durch Valenzisomerisierung in die instabile Verbindung **216** und schliesslich in das konjugierte Dien **217** überging. Als Nebenprodukt wurde in niedriger



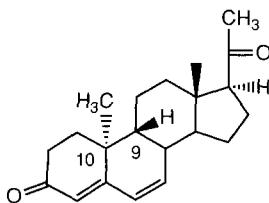
Ausbeute auch das 5,19-Cyclo-Steroid **220** isoliert. Anschliessende Bromierung (mit Br₂) lieferten das Tropon **218** und das entsprechende Br-Derivat **219**. Dieselbe Reaktionsfolge gestattete auch die Herstellung der Dihydrotropon-Derivate **221** und **222** in der Pregnan-Reihe.



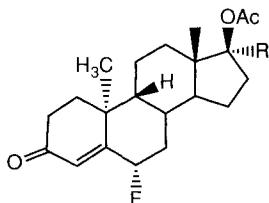
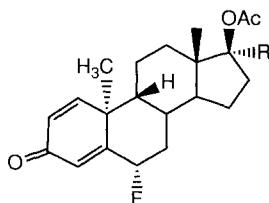
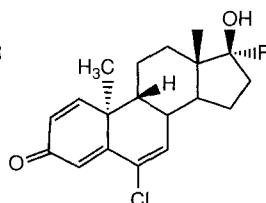
Einen anderen Zugang zu steroidalen Tropon-Analogen eröffnete die Behandlung der Oxime und Semicarbazone von Dienonen wie z. B. **214** mit NaOH [258]. Auf diesem Wege, bei dem ebenfalls formal eine Umpolarisierung der Δ^1 -(C=C)-Bindung erfolgt, konnten z. B. das tiefrote Tropon-oxim **223** und daraus durch Einwirkung von *Grignard*-Reagentien die an C(17) alkylierten Verbindungen **224** und **225** erhalten werden.

**223****224** R = CH₃**225** R = C ≡ CH

2.8.4. *9β,10α-Steroide (Retrosteroide)*. Die von P. Westerhof und Mitarbeitern (*Philips-Duphar*-Forschungslaboratorien in Weesp, Holland) hergestellten Progesteron-Derivate (vgl. **226**) mit, im Vergleich zur natürlichen Reihe, invertierter Konfiguration an C(9) und C(10) besitzen unerwarteterweise eine hohe gestagene Aktivität [259]. Diese

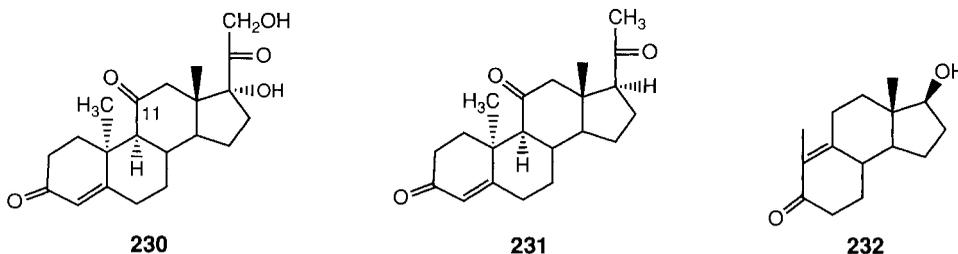
**226** (Didrogesteron)

Tatsache stimulierte auch die Steroid-Gruppe der *F. Hoffmann-La Roche*, sich eingehender mit dieser neuen Klasse von Verbindungen auseinanderzusetzen. So wurde bereits 1965 in den *HCA* über die Herstellung und Eigenschaften von 6-Halogeno-*9β,10α*-androstanoen berichtet. Dabei wurden neuartige Δ^1 -, $\Delta^{1,4}$ -, $\Delta^{4,6}$ - und $\Delta^{1,4,6}$ -3-Keto-6-halogen-Verbindungen, wie z. B. **227**, **228** und **229**, beschrieben [260].

**227****228****229**

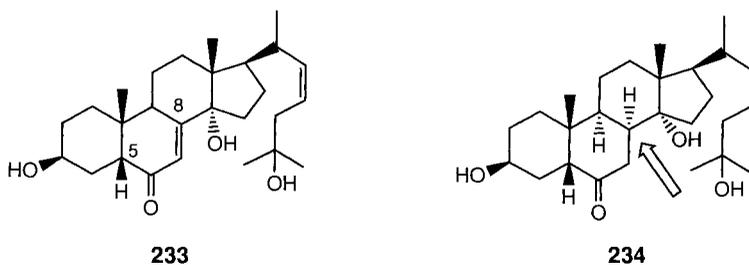
R = CH₃, C₂H₅, ethynyl

In einer späteren Arbeit [261] wurden die Struktur und Konfiguration der auf mikrobiologischem Wege gewonnenen 11α - und 11β -Hydroxy- $9\beta,10\alpha$ -androstan-, -pregnan- und -corticoid-Derivate aufgeklärt. Die aus diesen Verbindungen durch Oxidation leicht zugänglichen 11-Ketone konnten sauer oder basisch an C(9) isomerisiert und dadurch in die 10α -Analoge der natürlichen Reihe übergeführt werden. So wurden z. B. das 10α -Cortison (**230**) und das 11-Oxo- 10α -progesteron (**231**) hergestellt [262] [263].



Die Gruppe hat sich später auch mit der Totalsynthese von $9\beta,10\alpha$ -Verbindungen beschäftigt, wobei tricyclische 'des-A-Steroide' wie z. B. das optisch aktive Hydroxyketon **232** als Zwischenprodukte dienten [264].

2.8.5. $5\beta,8\alpha$ -Steroide. Vor kurzem haben *Haag et al.* in Strassburg über die Herstellung eines anderen unnatürlichen Gerüsts mit invertierter Konfiguration an C(8) berichtet [265]¹⁹⁾. Ausgehend vom Ecdyson-Derivat **233** wurde durch eine stereospezifisch von der α -Seite erfolgende Hydrierung mit Pd/C in MeOH das verdrillte 'Tordanon' (**234**) erhalten, das eine sehr stark sterisch gehinderte β -Seite besitzt.



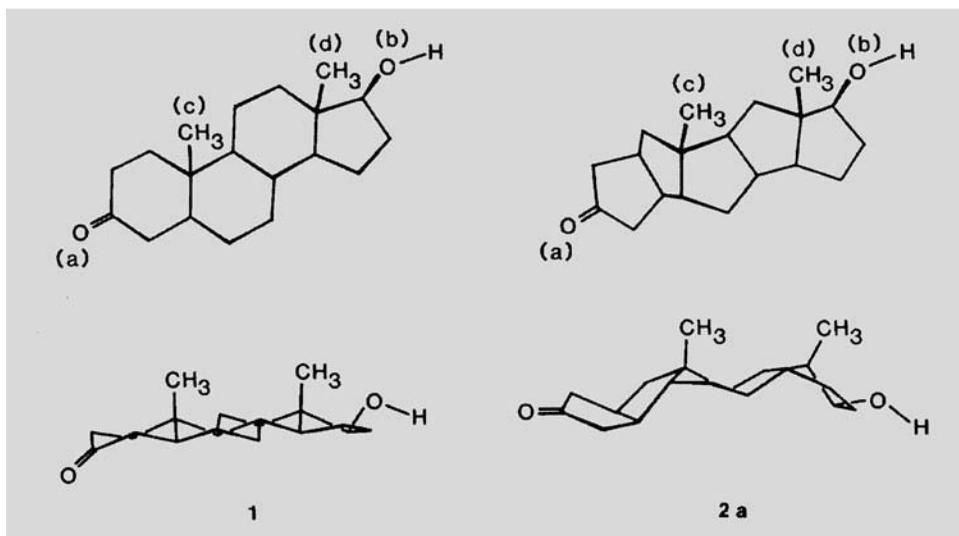
2.8.6. *Pentaquinane als Steroid-Analoga*. Wie Modellvergleiche und Kraftfeld-Rechnungen zeigen, würde ein geeignet substituiertes aus fünf Cyclopentan-Einheiten bestehendes Molekül mit *cis-transoid-cis-transoid-cis-transoid-cis*-Struktur geometrische Ähnlichkeit mit entsprechenden Steroiden aufweisen (vgl. oben). Die Gruppe von *Keese* an der Universität Bern hat sich deshalb u. a. das Ziel gesetzt, Verbindungen vom Typ **235** herzustellen (Fig. 54) [268]. Ausgehend vom Triquinan **236** [269] wurde nacheinander auf

¹⁹⁾ Vgl. auch die früheren Arbeiten der *Reichstein*-Gruppe [266] [267].

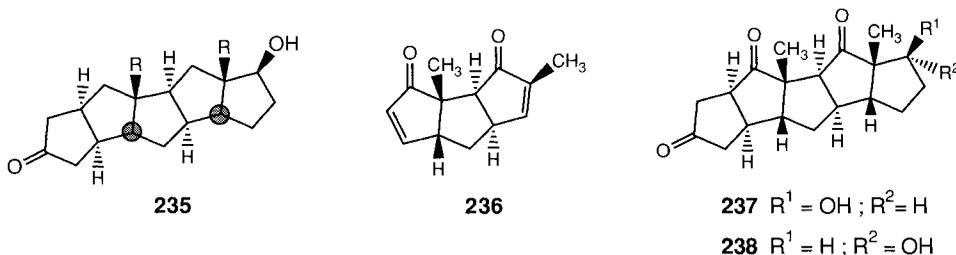
Fig. 54

40. Polycyclopentane als Steroid-Analoga
 von Marcel Trachsel und Reinhart Keese*
 Institut für organische Chemie, Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern
 (17.XII.87)

Polycyclopentanes as Steroid Analoga
 The synthesis of linearly annellated pentaquinanes from a readily available triquinane is reported.

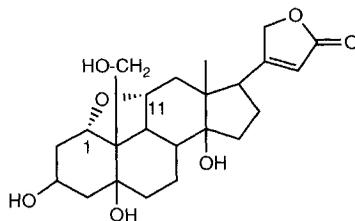


beiden Seiten des Moleküls in sterisch einheitlich verlaufenden Reaktionen²⁰⁾ je ein zusätzlicher Cyclopentan-Ring anelliert. Durch die Isolierung der beiden isomeren, kristallinen Hydroxy-triketone **237** und **238** wurde gezeigt, dass sich dieses Konzept zur Herstellung der geplanten Steroid-Analoga sehr gut eignet.



²⁰⁾ Pd(0)-katalysierte Cycloaddition von Diphenylen-cyclopropan bzw. Cu^I-katalysierte 1,4-Addition eines Propyl-Anions mit maskierter CO-Gruppe, mit anschließender Aldol-Kondensation.

2.8.7. *Steroide mit O-überbrücktem Gerüst.* Über Tetrahydrofurane als Teile des Steroid-Gerüsts wurde bereits im Zusammenhang mit intramolekularen Radikal-Reaktionen berichtet (s. S. 2363). An dieser Stelle seien noch das von *Volpp* und *Tamm* auf anderem Wege erhaltene $1\alpha,11\alpha$ -Epoxytrophantidinol (Monoanhydro-ouabagenin) (**239**) und Analoge [270] [271]²¹⁾ sowie die 4-Oxa-norsteroide [273] erwähnt.


239

Stark gespannte, verbrückte Steroid-Oxetane (**240** und **241**) sind durch Ringschluss entsprechender 5-Hydroxy-2-(tosyloxy)cholestane (**242** und **243**) ebenfalls in Basel von *Heckendorn* und *Tamm* (Fig. 54) [274] hergestellt worden.

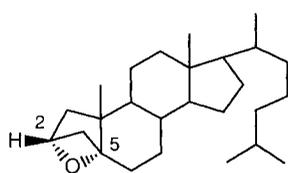
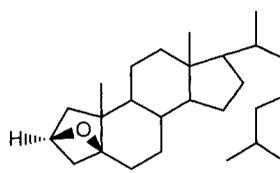
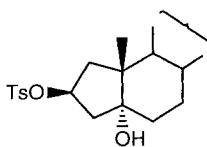
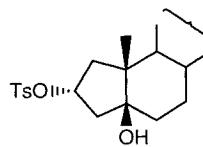
119. Oxetane von A-nor-Steroiden: 2 α , 5-Oxido-A-nor-5 α -cholestan, 2 β , 5-Oxido-A-nor-5 β -cholestan und 2 α -Äthyl-2 β , 2'-oxido-A-nor-5 α -cholestan¹⁾

von **R. Heckendorn** und **Ch. Tamm**

Institut für organische Chemie der Universität Basel

(3. V. 68)

Fig. 55

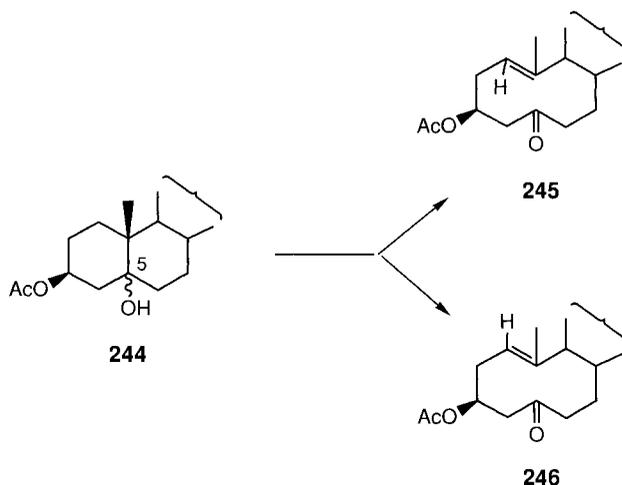

240

241

242

243

²¹⁾ Verbindungen mit $1\alpha,11\alpha$ -Epoxy-Teilstruktur sind auch durch die Einwirkung von BTA auf 11α -Hydroxy-Steroide zugänglich [272].

2.8.8. *Secosteroide*. Im Zusammenhang mit der Untersuchung der $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Reaktion einwertiger Alkohole (s. S. 2363) haben sich *M. Lj. Mihailović*, *Ljubinka Lorenc* und Mitarbeiter an der Universität Belgrad eingehend mit der Fragmentierung von 5-Hydroxy-Steroiden zu 5,10-Seco-Verbindungen sowie mit der Herstellung von 5,10:8,9-Di-secosteroiden beschäftigt. Ein wesentlicher Teil dieser Arbeiten wurde in den Jahren 1970–1992 in den *HCA* publiziert. Nachfolgend werden die wichtigsten Resultate dieser Untersuchungen kurz zusammengefasst.

Unter den Bedingungen der $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ - oder der Hypiodit-Reaktion (s. S. 2365) werden 5α - und 5β -Hydroxy-Steroide (**244**) in (*E*)- und (*Z*)-Cyclodecenone vom Typ **245** bzw. **246** umgewandelt (*Schema 13*) [275–277]. Gemäss detaillierter Analyse der NMR-

Scheme 13



Spektren liegen die reaktiveren (*E*)-Verbindungen **245** in Lösung in zwei Konformationen vor. Die Hauptform (ca. 85 %) ist mit der durch Röntgenstrukturanalyse des entsprechenden *p*-Bromobenzoates **2b** (*Fig. 56*) bewiesenen 'Kronen-Konformation' (**A**₁) identisch. Daneben wurde als 'Nebenkonformation' **B**₂ nachgewiesen (*Fig. 56*) [278].

Fig. 56

**130. Conformations of the Ten-membered Ring in 5,10-Secosteroids I.¹⁾
X-Ray and NMR. Analysis of (*E*)-3 β -Hydroxy-5,10-seco-1(10)-
cholesten-5-one Esters**

by Hans-Christian Mez²⁾, Günther Rist²⁾, Otto Ermer³⁾, Ljubinka Lorenc⁴⁾,
Jaroslav Kalvoda²⁾ and Mihailo Lj. Mihailović⁴⁾

Dedicated to Professor *Vladimir Prelog* on the occasion of his seventieth birthday

(22. III. 76)

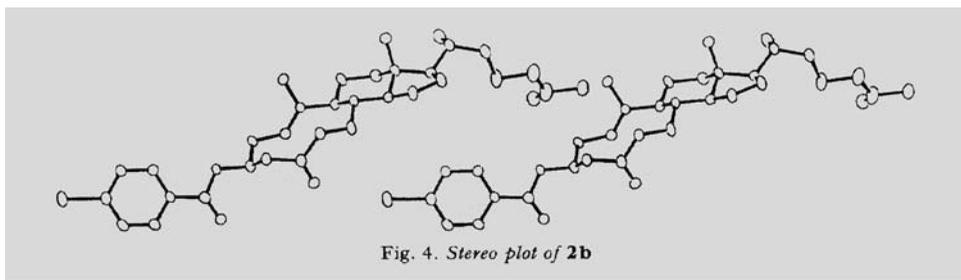
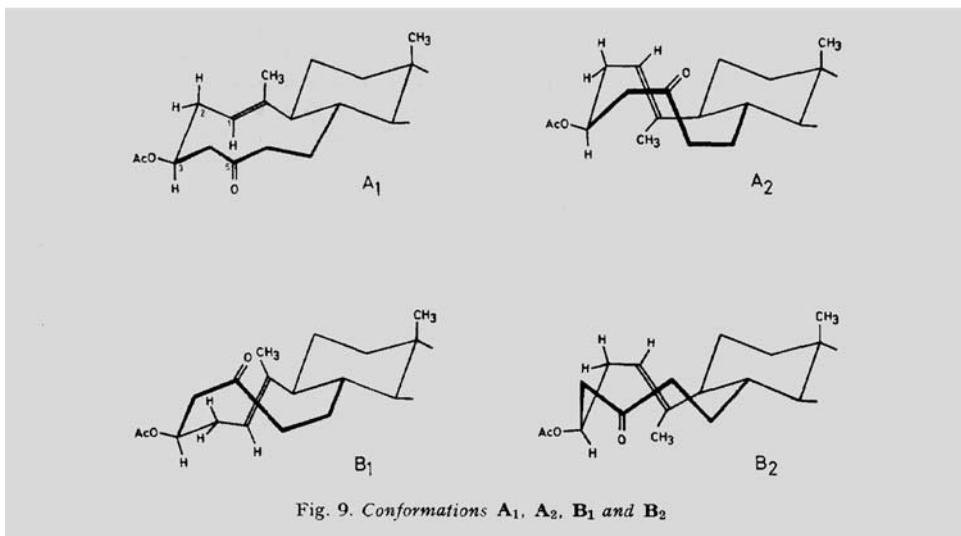
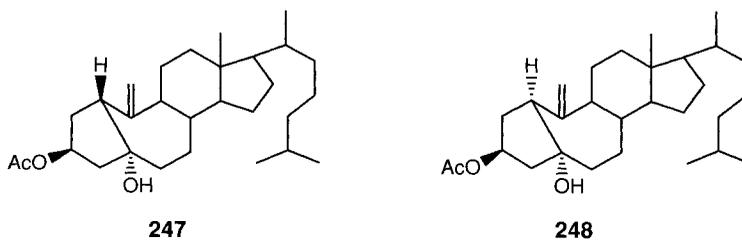


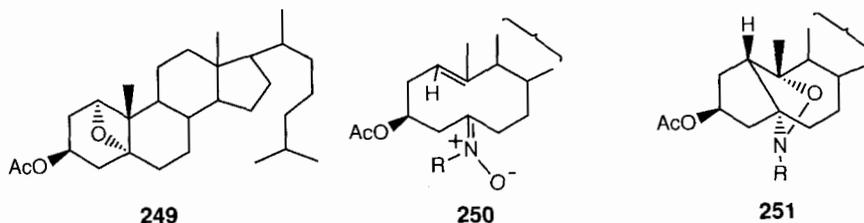
Fig. 56
(Forts.)



Die säurekatalysierte Cyclisierung von **245** (Cholestan-Reihe) zu den zwei isomeren 5(10→1)*abeo*-Verbindungen **247** und **248** kann stereochemisch mit der Konformation **B₂** bzw. **A₁** korreliert werden.



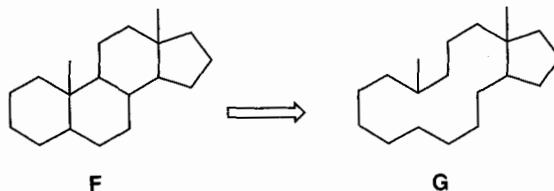
(*E*)-Verbindungen der Struktur **245** (Cholestane und Androstane) werden unter der Einwirkung von UV-Licht in einer intramolekularen *Paterno-Büchi*-Reaktion u. a. in ein überraschend stabiles Oxetan der Struktur **249** umgewandelt [201]. Diese [2 + 2]-Cycloaddition dürfte von der Konformation **A₁** ausgehen.



Eine weitere intramolekulare Cycloaddition, die thermische Cyclisierung von Oximen und Nitronen **250** zu Isoxazolidinen **251** [276] [279] lässt sich aufgrund der Konformation B_2 interpretieren.

Die Konformation der (Z)-Seco-Ketone **245** ähnelt der bekannten Konformation des AgNO_3 -Komplexes von Cyclodecen und erklärt das Ausbleiben intramolekularer Reaktionen in dieser Verbindungsklasse [280].

Das nächste Ziel des Belgrader Forschungsteams bestand in einer gleichzeitigen Aufspaltung der (C(5)–C(10))- und der (C(8)–C(9))-Bindung im Steroid-Gerüst **F** unter Generierung eines bicyclischen Systems **G**, d. h. einer cyclischen Variante von Prostaglandinoiden [281] [282].



Das Synthese-Konzept wurde durch eine thermische, unter Cycloreversion verlaufende Spaltung von Steroid-[2.2.2]endoperoxiden realisiert. Die Reaktion ist im Schema 3 der Fig. 57 [283] am Beispiel von zwei Androstan-Derivaten veranschaulicht. Bei der Pyrolyse der Endoperoxide **3a** und **3b** in Eisessig entsteht unter gleichzeitiger Eliminie-

Fig. 57

68. 5,10:8,9-Disecosteroids (= Steroklastanes): A New Type of Modified Steroids

by Ljubrinka Lorenc^{a)}, Lidija Bondarenko^{b)}, Vlada Pavlović^{c)}, Hermann Fuhrer^{c)}, Grety Rihs^{c)}, Jaroslav Kalvoda^{d)}, and Mihailo Lj. Mihailović^{d)}*

^{a)} Department of Chemistry, Faculty of Science, Studentski trg 16, P.O. Box 550, YU-11001 Belgrade

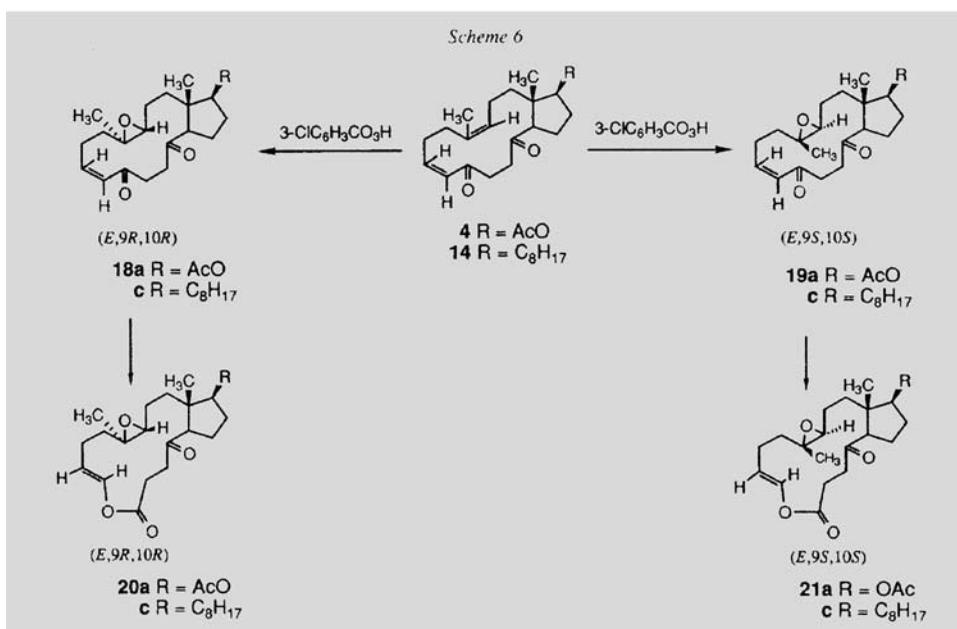
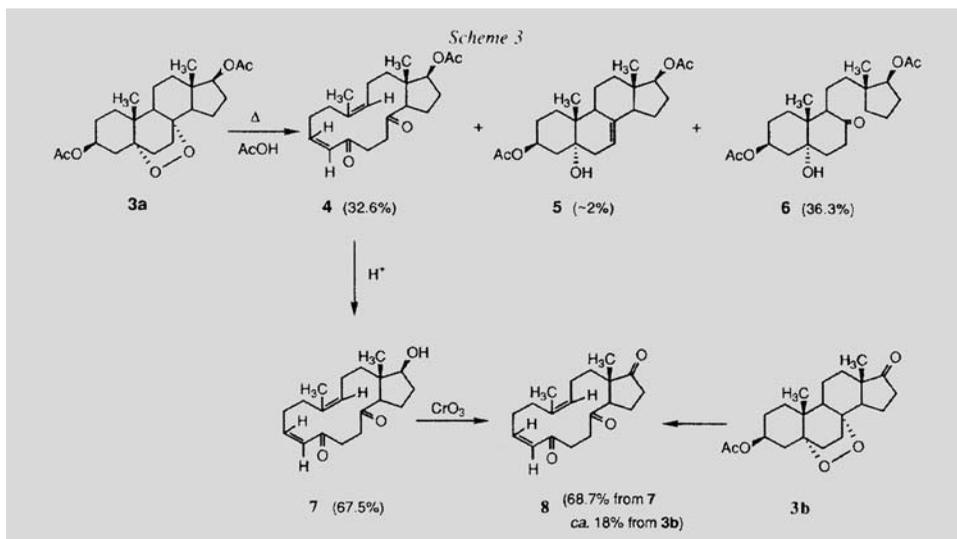
^{b)} Institute of Chemistry, Technology, and Metallurgy, YU-11001 Belgrade

^{c)} Central Function Research, Ciba-Geigy Ltd., CH-4002 Basle

^{d)} Research Laboratories, Pharmaceuticals Division, Ciba-Geigy Ltd., CH-4002 Basle

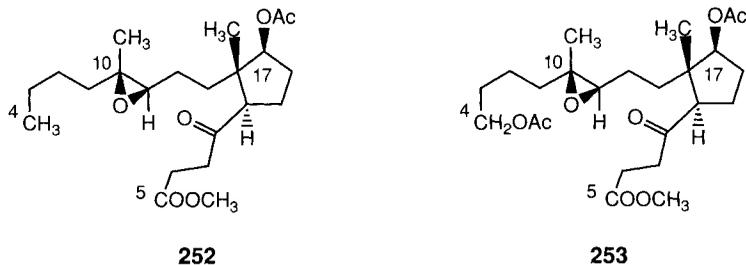
Dedicated to Dr. Günther Ohloff on the occasion of his 65th birthday

(7.II.89)

Fig. 57
 (Forts.)


rung von AcOH als Hauptprodukt das 14gliedrige cyclische Diketon **4** bzw. **8** (bei der Umsetzung in Diglym bleibt die AcO-Gruppe an C(3) erhalten). Durch Behandlung von **4** mit Persäure entstehen unter simultaner *Baeyer-Villiger-Umlagerung* und Epoxidierung die isomeren Epoxide **20a** und **21a**, die einen 15gliedrigen Macrolid-Ring enthalten. Die Strukturen von **7** und **21a** wurden durch *Röntgen*-Strukturanalyse bestätigt.

Die letzte Stufe des Steroid-Gerüstabbaus bestand in der Überführung des macrocyclischen Ringes von **20a** in die Prostaglandin-ähnlichen Verbindungen **252** und **253** [284] (durch Hydrogenolyse und Veresterung, bzw. durch Hydrierung, Verseifung des gesättigten Lactons und Veresterung).



3. Epilog. – Die vergangenen 60 Jahre Steroid-Chemie, die wir im Spiegel der *HCA* verfolgt haben, waren durch diverse Höhepunkte gekennzeichnet. Trotzdem stellen sie heute eine bereits zu Ende gegangene Epoche der Schweizer Naturstoff-Chemie dar. Die Steroid-Chemiker sind in der Vergangenheit immer Optimisten gewesen und haben in jeder 'ruhigeren' Phase ihrer Wissenschaft jeweils an einen neuen, noch faszinierenderen Anfang geglaubt. Wie sieht die Situation heute aus? Werden wohl die grossen Fortschritte, die in den allerletzten Jahren auf dem Gebiete der Charakterisierung der Steroidhormon-Rezeptoren und der Klärung des Wirkungsmechanismus erzielt worden sind, oder das im Vitamin-D-Gebiet bzw. in der ZNS-Aktivität der Steroide schlummernde Potential einen neuen Weg weisen? Werden Steroide eines Tages für 'site-specific drug delivery'-Systeme oder als Template für den Aufbau neuer Peptide, Oligosaccharide oder Oligonucleotide eine wichtige Rolle spielen? Die Antwort wird uns die nicht allzu ferne Zukunft geben.

(Gegenwärtige Adresse des Autors: Leimgrubenweg 21, CH-4102 Binningen)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Ruzicka, E. A. Rudolph, *Helv. Chim. Acta* **1927**, *10*, 920.
- [2] L. Ruzicka, G. Thomann, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 216.
- [3] L. Ruzicka, M. W. E. Goldberg, G. Thomann, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 812.
- [4] L. Ruzicka, L. Ehmann, M. W. Goldberg, H. Hösl, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 833.
- [5] L. Ruzicka, G. Thomann, E. Brandenberger, M. Furter, M. W. Goldberg, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 200.
- [6] L. Ruzicka, M. Furter, G. Thomann, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 327.
- [7] L. Ruzicka, H. Brünnger, E. Eichenberger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1407.
- [8] L. Ruzicka, E. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 430.
- [9] L. Ruzicka, M. W. Goldberg, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 668.
- [10] R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 1380.
- [11] R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2054.
- [12] J. N. Shoolery, M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5121.

- [13] J. S. G. Cox, E. O. Bishop, R. E. Richards, *J. Chem. Soc.* **1960**, 5118.
- [14] G. Slomp, Jr., B. R. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2220.
- [15] L. Gsell, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 551.
- [16] G. Englert, W. Arnold, H. Els, A. Fürst, A. Meier, W. Meister, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1549.
- [17] D. H. R. Barton, *Experientia* **1950**, *6*, 316.
- [18] A. Fürst, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275.
- [19] A. Fürst, R. Scotoni, Jr., *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1332.
- [20] H. Heusser, E. Beriger, R. Anliker, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1918.
- [21] D. Arigoni, J. Kalvoda, H. Heusser, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1857.
- [22] J. Kalvoda, P. Buchschacher, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1847.
- [23] S. Bergström, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 3.
- [24] S. Bergström, A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1617, 2003.
- [25] M. Viscontini, P. Miglioretto, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 930.
- [26] W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 325.
- [27] V. Prelog, G. Tsatsas, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1178.
- [28] K. Freudenberg, W. Hohmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *584*, 54.
- [29] J. M. Bijvoet, A. F. Peardeman, A. J. von Bommel, *Nature (London)* **1951**, *168*, 271.
- [30] B. Riniker, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 546.
- [31] D. Arigoni, B. Riniker, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 870.
- [32] K. Miescher, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1317.
- [33] C. W. Shoppee, D. A. Prins, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *26*, 185, 1004.
- [34] L. Ruzicka, W. H. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *10*, 1291.
- [35] H. Wieland, O. Schlichling, R. Jakobi, *Z. Physiol. Chem.* **1926**, *161*, 80.
- [36] Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1815.
- [37] Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1252.
- [38] Ch. Meystre, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1987.
- [39] Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 627.
- [40] Ch. Meystre, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1037.
- [41] G. Lardelli, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1812.
- [42] H. B. Alther, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 492.
- [43] E. Seebeck, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 536.
- [44] H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 2107.
- [45] H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C. G. Honegger, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 295.
- [46] K. Heusler, H. Heusser, R. Anliker, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 652.
- [47] J. Schmidlin, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1241.
- [48] E. Vischer, Ch. Meystre, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 835.
- [49] E. Vischer, Ch. Meystre, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1502.
- [50] Ch. Meystre, H. Frey, W. Voser, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 734.
- [51] J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, H. H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2101.
- [52] P. Wieland, H. Kaufmann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2108.
- [53] M. Biollaz, J. Kalvoda, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1703.
- [54] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 109.
- [55] K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427.
- [56] P. Buchschacher, J. Kalvoda, D. Arigoni, O. Jeger, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2905.
- [57] E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2903.
- [58] F. Buzzetti, W. Wicki, J. Kalvoda, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 388.
- [59] G. Cainelli, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1124.
- [60] M. Amorosa, L. Caglioti, G. Cainelli, H. Immer, J. Keller, H. Wehrli, M. Lj. Mihailović, K. Schaffner, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2674.
- [61] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Experientia* **1961**, *17*, 475.
- [62] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1317.
- [63] J. Kalvoda, K. Heusler, *Synthesis* **1971**, 501.
- [64] K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2161.
- [65] K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2575.
- [66] Ch. Meystre, J. Kalvoda, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2575.

- [67] K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Experientia* **1962**, *18*, 464.
- [68] H. Ueberwasser, K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 345.
- [69] J. Kalvoda, K. Heusler, H. Ueberwasser, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1301.
- [70] J. Kalvoda, K. Heusler, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1017.
- [71] J. Kalvoda, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 269.
- [72] J. Kalvoda, Ch. Meystre, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 124.
- [73] J. Kalvoda, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 267.
- [74] J. Kalvoda, L. Botta, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 356.
- [75] J. Kalvoda, J. Grob, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1996.
- [76] H. Dutler, H. Bosshard, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 494.
- [77] H. Dutler, C. Ganter, H. Ryf, E. C. Uzinger, K. Weinberg, K. Schaffner, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2346.
- [78] D. Bellus, D. R. Kearns, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 971.
- [79] C. Lehmann, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1031.
- [80] J. A. Saboz, T. Iizuka, H. Wehrli, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1362.
- [81] P. Buchschacher, M. Cereghetti, H. Wehrli, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2122.
- [82] H. Wehrli, M. S. Heller, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 2162.
- [83] A. Butenandt, *Naturwissenschaften* **1933**, *21*, 54.
- [84] L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. Brüngger, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1384.
- [85] L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger, E. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1395.
- [86] L. Ruzicka, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 986.
- [87] K. David, E. Dinkemans, J. Freud, E. Laqueur, *Z. Physiol. Chem.* **1935**, *233*, 281.
- [88] L. Ruzicka, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1264.
- [89] L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1487.
- [90] L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 371.
- [91] L. Ruzicka, K. Hofmann, H. F. Meldahl, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 597.
- [92] L. Ruzicka, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 1141.
- [93] L. Ruzicka, M. Furter, M. W. Goldberg, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 498.
- [94] M. W. Goldberg, R. Monnier, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 840.
- [95] M. W. Goldberg, J. Sicé, R. Robert, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1441.
- [96] H. Heusser, N. Wahba, F. Winternitz, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1052.
- [97] J. Gutzwiller, L. Labler, W. Meier, A. Fürst, U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2397.
- [98] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, E89.
- [99] G. W. Corner, W. M. Allen, *Am. J. Physiol.* **1929**, *88*, 326.
- [100] M. Hartmann, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 878.
- [101] M. Hartmann, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1365.
- [102] A. Butenandt, *Ther. Gegenw.* **1934**, *75*, 220; *Med. Klin.* **1934**, *30*, 854.
- [103] K. H. Slotta, H. Ruschig, E. Fels, *Ber.* **1934**, *67*, 1270.
- [104] W. M. Allen, O. Wintersteiner, *Science* **1934**, *80*, 190.
- [105] K. H. Slotta, H. Ruschig, E. Fels, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1361.
- [106] M. Hartmann, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1363.
- [107] A. Butenandt, U. Westphal, H. Cobler, *Ber.* **1934**, *67*, 1611.
- [108] K. Miescher, H. Kägi, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 184.
- [109] M. W. Goldberg, R. Aeschbacher, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 1185.
- [110] P. Wieland, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1764, 1922.
- [111] A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1803.
- [112] P. Hegner, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 715.
- [113] J. v. Euw, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 669.
- [114] Ch. Meystre, E. Tschopp, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1463.
- [115] Ch. Meystre, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1890.
- [116] Pl. A. Plattner, H. Heusser, S. F. Boyce, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 603.
- [117] Pl. A. Plattner, H. Heusser, P. Th. Herzig, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 270.
- [118] H. Heusser, Ch. R. Engel, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2237.

- [119] H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2229.
- [120] C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3540.
- [121] R. Anliker, M. Müller, M. Perelman, J. Wolfahrt, H. Heusser, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1071.
- [122] J. Kalvoda, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 269.
- [123] J. Kalvoda, J. Grob, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1579.
- [124] M. Müller, L. Afig, P. Keller, A. Fürst, U. Kerb, R. Wiechert, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1867.
- [125] E. A. Doisy, C. D. Veler, S. A. Thayler, *Am. J. Physiol.* **1929**, *90*, 329.
- [126] A. Butenandt, *Naturwissenschaften* **1929**, *17*, 879.
- [127] M. W. Goldberg, S. Studer, *Helv. Chim. Acta* **1941**, *24*, 478.
- [128] M. W. Goldberg, S. Studer, *Helv. Chim. Acta* **1941**, *24*, 295 E.
- [129] M. W. Goldberg, S. Studer, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1556.
- [130] K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1727.
- [131] J. Heer, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 156.
- [132] J. Heer, J. R. Billeter, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1342.
- [133] G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 586.
- [134] W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 974.
- [135] R. Rometsch, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1231.
- [136] J. Heer, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1895; *ibid.* **1947**, *30*, 550.
- [137] G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1422.
- [138] G. Anner, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 2173.
- [139] J. Kalvoda, Ch. Krähenbühl, P. A. Desaulles, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 281.
- [140] J. Gutzwiller, W. Meier, A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2258.
- [141] H. L. Mason, C. S. Meyers, E. C. Kendall, *J. Biol. Chem.* **1936**, *114*, 613; *ibid.* **1936**, *116*, 267.
- [142] J. J. Pflifner, O. Wintersteiner, H. M. Vars, *J. Biol. Chem.* **1935**, *111*, 585.
- [143] G. F. Cartland, M. H. Kuizenga, *J. Biol. Chem.* **1936**, *116*, 57.
- [144] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 29.
- [145] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 223.
- [146] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 402.
- [147] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 979.
- [148] A. Girard, G. Sanoulesco, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 1095.
- [149] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 1107.
- [150] M. Steiger, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 817.
- [151] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 953; 975.
- [152] M. Steiger, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 1164.
- [153] M. Steiger, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 546, 1187.
- [154] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1420.
- [155] T. Reichstein, Ch. Meystre, J. v. Euw, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 1107.
- [156] K. Miescher, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 112.
- [157] J. von Euw, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 205.
- [158] A. Wettstein, Ch. Meystre, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1262.
- [159] A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 607, 705, 747.
- [160] G. E. Arth, J. Fried, D. B. R. Johnston, D. R. Hoff, L. H. Sarett, R. H. Silber, H. C. Stork, C. A. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3161.
- [161] J. A. Edwards, A. Zaffaroni, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3156.
- [162] D. Taub, R. D. Hoffsommer, H. L. Slates, N. L. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4435.
- [163] K. Heusler, J. Kerble, Ch. Meystre, H. Überwasser, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2043.
- [164] L. Ehmman, K. Heusler, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2548.
- [165] P. Wieland, K. Heusler, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 524.
- [166] A. Wettstein, G. Anner, *Experientia* **1954**, *10*, 397.
- [167] S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1163.
- [168] S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1200.
- [169] J. Schmidlin, G. Anner, J. R. Billeter, K. Heusler, H. Überwasser, P. Wieland, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1034, 1438, 2291.

- [170] H. P. Uehlinger, Ch. Tamm, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 2234.
- [171] S. A. Szpilfogel, W. J. van der Burg, C. M. Siegmann, D. A. van Dorp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1956**, *75*, 1043; *ibid.* **1958**, *77*, 157.
- [172] W. S. Johnson, J. C. Collins, R. Pappo, M. B. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 258.
- [173] K. Heusler, P. Wieland, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 74, 997.
- [174] K. Heusler, P. Wieland, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1586.
- [175] K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 787.
- [176] K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, G. Cainelli, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 503.
- [177] K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, G. Cainelli, D. Arigoni, O. Jeger, *Experientia* **1960**, *16*, 21.
- [178] L. Velluz, G. Muller, R. Bardoleschi, A. Poittevin, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1960**, *250*, 725.
- [179] D. H. R. Barton, J. M. Beaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2641.
- [180] M. E. Wolff, J. F. Kerwin, F. F. Owings, B. B. Lewis, B. Blank, A. Magnani, V. Georgian, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4117.
- [181] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1317.
- [182] M. Biollaz, J. Kalvoda, J. Schimmlin, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1425, 1433.
- [183] A. Windaus, O. Linsert, A. Lüttringhaus, G. Weidlich, *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *492*, 226.
- [184] S. A. Askew, H. M. Bourdillon, H. M. Bruce, R. K. Callow, S. T. Philpot, *Proc. R. Soc. (B)* **1932**, *109*, 4881.
- [185] A. Windaus, F. Schenk, F. v. Werder, *Z. Physiol.* **1936**, *241*, 100.
- [186] F. Schenck, *Naturwissenschaften* **1937**, *25*, 159.
- [187] Pl. A. Plattner, H. Heusser, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 748.
- [188] K. Heusler, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 284.
- [189] H. Schaltegger, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2101.
- [190] H. Schaltegger, F. X. Müllner, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1096.
- [191] J. Schmutz, H. Schaltegger, M. Sanz, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1111.
- [192] F. Hunziker, F. X. Müllner, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 70.
- [193] A. W. Norman, J. Lund, H. F. DeLuca, *Arch. Biochem. Biophys.* **1964**, *108*, 12.
- [194] F. M. Holick, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, T. Sude, R. J. Cousins, *Biochemistry* **1971**, *10*, 2799.
- [195] E. Kodicek, D. E. M. Lawson, P. F. Wilson, *Nature (London)* **1970**, *228*, 763.
- [196] D. E. Lawson, D. R. Fraser, E. Kodicek, H. R. Morris, D. H. Williams, *Nature (London)* **1971**, *230*, 228.
- [197] A. W. Norman, J. F. Myrtle, R. J. Midgett, H. G. Nowicki, V. Williams, G. Popjak, *Science* **1971**, *173*, 51.
- [198] J. J. Patridge, S. Faber, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 764.
- [199] T. A. Narwid, K. E. Cooney, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 771.
- [200] A. Fürst, L. Lábler, W. Meier, K.-H. Pfoertner, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1708.
- [201] M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, N. Popov, J. Kalvoda, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2281.
- [202] M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, V. Pavlović, J. Kalvoda, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 441.
- [203] A. Fürst, L. Lábler, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1870.
- [204] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, E. Rizzardo, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2748.
- [205] E. J. Semmler, M. F. Holick, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4147.
- [206] J. Rubio-Lightbourn, M. Morisaki, N. Ikekawa, *Chem. Pharmac. Bull.* **1973**, *21*, 1854.
- [207] T. A. Narwid, J. F. Blount, J. A. Iacobelli, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 781.
- [208] A. Fürst, L. Lábler, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1499.
- [209] D. R. Andrews, D. H. R. Barton, K. P. Cheng, J. P. Finet, R. H. Hesse, G. Johnson, M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1637.
- [210] D. R. Andrews, D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4819.
- [211] W. Reischl, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1763.
- [212] R. Barner, J. Hübscher, J. J. Daley, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 915.
- [213] J. J. Patridge, S.-J. Shiney, N. K. Chadha, E. G. Baggolini, B. M. Hénnessy, M. R. Uskoković, J. L. Napoli, T. A. Reinhardt, R. L. Horst, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2138.
- [214] A. Butenandt, P. Karlson, *Z. Naturforsch., B* **1954**, *9*, 389.
- [215] R. Wiechert, U. Kerb, P. Hocks, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1581.
- [216] A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1591.

- [217] U. Kerb, G. Schulz, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1601.
- [218] J. B. Siddall, A. D. Cross, J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 862.
- [219] A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, P. Hocks, U. Kerb, R. Wiechert, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2387.
- [220] H. Windaus, R. Tschesche, *Z. Physiol.* **1930**, *190*, 51.
- [221] L. Ruzicka, E. Rey, A. C. Muhr, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 472.
- [222] H. Wieland, W. M. Stanley, *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *489*, 31.
- [223] H. Wieland, H. Pasedach, A. Ballauf, *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *529*, 68.
- [224] L. Ruzicka, R. Denss, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 759; *ibid.* **1946**, *29*, 204.
- [225] K. Schaffner, *Chimia* **1992**, *46*, 450.
- [226] W. Voser, M. Montavon, Hs. H. Günthard, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1891.
- [227] L. Ruzicka, M. Montavon, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 818.
- [228] C. B. Roth, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1620.
- [229] W. Voser, M. V. Mijović, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1585.
- [230] W. Voser, Hs. H. Günthard, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 66.
- [231] C. S. Barnes, D. H. R. Barton, J. S. Fawcett, B. R. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1953**, 576.
- [232] W. Voser, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 503.
- [233] W. Voser, Hs. H. Günthard, H. Heusser, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2065.
- [234] W. Voser, M. V. Mijović, H. Heusser, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2414.
- [235] R. G. Curtis, J. Fridrichsons, A. McL. Mathieson, *Nature (London)* **1952**, *170*, 321.
- [236] E. Kyburz, B. Riniker, H. R. Schenk, H. Heusser, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1891.
- [237] D. Arigoni, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 222.
- [238] D. Arigoni, R. Viterbo, M. Dünnenberger, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 2306.
- [239] C. Vogel, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 510.
- [240] D. Arigoni, H. Wyler, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1553.
- [241] F. Märki, B. Witkop, *Experientia* **1963**, *19*, 329.
- [242] J. W. Daly, B. Witkop, P. Bommer, K. Biemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 124.
- [243] E. X. Albuquerque, J. W. Daly, B. Witkop, *Science* **1971**, *172*, 995.
- [244] I. L. Karle, J. Karle, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1969**, *25*, 428.
- [245] H. Berner, L. Berner-Fenz, R. Binder, W. Graf, T. Grütter, C. Pascual, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2252.
- [246] L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2258.
- [247] W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz, E. Gössinger, R. Imhof, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2267.
- [248] W. Graf, E. Gössinger, R. Imhof, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1545.
- [249] R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1151.
- [250] R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, L. Berner-Fenz, H. Berner, R. Schaufelberger, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 139.
- [251] R. Wenger, H. Dutler, H. Wehrli, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2420.
- [252] C. K. Johnson, B. Dominy, W. Reusch, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3894.
- [253] H. E. Zimmermann, B. R. Cowley, C.-Y. Tseng, J. W. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 947.
- [254] H. Wehrli, C. Lehmann, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1336.
- [255] Ch. Meystre, J. Schmidlin, H. Ueberwasser, H. Kaufmann, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 338.
- [256] L. Canonica, B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, A. Mugnoli, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 701.
- [257] P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1932.
- [258] P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 121.
- [259] E. H. Reering, H. F. L. Schöler, P. Westerhof, A. Querido, A. A. A. Kassenaar, E. Diczfalusy, K. H. Tillinger, *Nature (London)* **1960**, *35*, 197.
- [260] H. Els, G. Englert, M. Müller, A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 989.
- [261] G. Saucy, H. Els, F. Miksch, A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1529.
- [262] G. Saucy, M. Müller, A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1394.
- [263] G. Saucy, W. Koch, M. Müller, A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 964.
- [264] G. Saucy, R. Borer, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2517.
- [265] H. Haag, Ch. Hetru, B. Luu, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1809.
- [266] R. Jungmann, H. P. Sigg, O. Schindler, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1296.
- [267] R. Jungmann, O. Schindler, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1234.

- [268] M. Trachsel, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 363.
- [269] G. Mehta, A. Srikrishna, A. V. Redy, M. S. Nair, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4543.
- [270] C. Volpp, Ch. Tamm, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 31.
- [271] C. Volpp, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 219.
- [272] J. Kalvoda, G. Anner, K. Heusler, H. Immer, O. Jeger, M. Lj. Mihailović, K. Schaffner, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 86.
- [273] R. Heckendorn, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1499.
- [274] R. Heckendorn, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1068.
- [275] M. Lj. Mihailović, M. Stefanović, Lj. Lorenc, M. Gasić, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1867.
- [276] M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, M. Gasić, M. Rogić, A. Melera, M. Stefanović, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2345.
- [277] M. Akhtar, S. Marsh, *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 937.
- [278] M. Ch. Mez, G. Rist, O. Ermer, Lj. Lorenc, J. Kalvoda, M. Lj. Mihailović, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1273.
- [279] M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, Z. Maksimović, J. Kalvoda, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2683.
- [280] H. Fuhrer, Lj. Lorenc, V. Pavlović, G. Rihs, G. Rist, J. Kalvoda, M. Lj. Mihailović, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 703.
- [281] Lj. Lorenc, L. Bondarenko, M. Lj. Mihailović, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 389.
- [282] H. Fuhrer, G. Rihs, Lj. Lorenc, L. Bondarenko, J. Kalvoda, M. Lj. Mihailović, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 37.
- [283] Lj. Lorenc, L. Bondarenko, V. Pavlović, H. Fuhrer, G. Rihs, J. Kalvoda, M. Lj. Mihailović, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 608.
- [284] Lj. Lorenc, L. Bondarenko-Gheorghiu, V. Pavlović, H. Fuhrer, J. Kalvoda, M. Lj. Mihailović, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 203.