



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Oxidation von Secosteroiden mit TEMPO als
Katalysator“

Verfasser

Harald Roth

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt.Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt.Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuer:

Univ.Prof.Dr.Ernst Urban

Danksagung

Ich bedanke mich beim Vorstand des Institutes für die Ermöglichung der Diplomarbeit am Department für pharmazeutische Chemie bei **Univ. Prof. Dr. Christian R. Noe**.

Mein Dank gilt auch **Univ.-Prof. Dr. Ernst Urban** für die Unterstützung zur Erarbeitung der Thematik vorliegender Untersuchung und für die hilfreichen Erläuterungen, für die Aufnahmen der NMR-Spektren und für die Korrektur dieser Studie. Insbesondere aber möchte ich mich für die Geduld bedanken, die ich erfahren durfte.

An dieser Stelle möchte ich mich auch sehr bei den **Doktoranden des Instituts** für pharmazeutische Chemie Wien für die kompetenten Hilfestellungen, die ich besonders beim praktischen Arbeiten sehr zu schätzen wusste.

Allen **Freunden, Kolleginnen und Kollegen** danke ich für die anregenden kritischen Diskussionen zum Thema, für viele nette Stunden gemeinsamen Arbeitens und für die Motivationen zwischendurch, dass ich immer bei der Spur meiner anfänglichen Arbeitsidee geblieben bin.

Last not least danke ich herzlich **meiner Familie** für die Gesamtheit ihrer umfangreichen Unterstützungen auf meinem Weg.

„Das Leben ist die Beziehung zwischen Molekülen“

Linus Pauling, Chemiker 1901-1994

Inhaltsverzeichnis

1 Theoretische Grundlagen

- 1.1 Nomenklaturrichtlinien
- 1.2 Bedeutung der Steroide in pharmazeutischer und medizinischer Heilbehandlung sowie Erkenntnisse über ihre somatischen und psychischen Wirkungsweisen
 - 1.2.1 Aspekte der Herstellung von Estrogenen
 - 1.2.2 Physiologische und biologische Bedeutung von Estrogenen
 - 1.2.3 Errungenschaften der Pharmakokinetik und ihre Nutzenoptimierung für Patienten in der Hormonbehandlung
 - 1.2.4 Klinische Bedeutung von Estrogenen
 - 1.2.5 Wirkmechanismen von Estrogenen auf die psychische Befindlichkeit
- 1.3 Stereochemische Aspekte
 - 1.3.1 Chiralität und Enantiomere
 - 1.3.2 Diastereomere
 - 1.3.3 Mesoverbindungen
- 1.4 Selektive Oxidation
- 1.5 TEMPO Radikaleigenschaften und Katalysatormechanismen

2 Themenstellung und Methodik

3 Hauptteil – Eigene Untersuchung

- 3.1 Reduktion von Methylsecodion
- 3.2 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO und Hypochlorit/Bromid
- 3.3 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO und TCCA
- 3.4 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO und Iod
- 3.5 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO und Calciumhydrid/Kupferchlorid
- 3.6 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO/Iodbenzoldiacetat
- 3.7 Enzymatische Reaktion mit PLE (pig liver Esterase)

4 Experimenteller Teil

- 4.1 Darstellung der 3-Methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-14,17-diole
- 4.2 Versuch zur Synthese von (13R,17R)-3-Methoxy-14-oxo-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-ol mit TEMPO/NaOCl
- 4.3 Synthese von (13RS,17RS)-3-Methoxy-14-oxo-2,9,11-Trichlor-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-ol
- 4.4 Synthese von 5-(2-Methoxy-napht-5-yl)-6a-methyl-4,7-dioxa-1,5-methanopentalen
- 4.5 Versuch zur Synthese von (13R,17R)-3-Methoxy-14-oxo-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-ol mit TEMPO/Kupferchlorit/Calciumhydrid
- 4.6 Versuch zur Synthese von (13R,17R)-3-Methoxy-14-oxo-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-ol mit TEMPO/Iodbenzoldiacetat
- 4.7 (14S,17R)-14,17-Diacetyloxy-methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen

- 4.8 Versuch zur Hydrolyse von (14S,17R)-14,17-Diacetyloxy-methoxy-8,14-seco-
1,3,5(10),9(11)-estratetraen mit PLE

5 NMR-Spektren

6 Literaturverzeichnis

7 Kurzzusammenfassung

8 Lebenslauf

1 Theoretische Grundlagen

In folgenden Kapiteln gebe ich einen Einblick in die geschichtliche Entwicklung, Bedeutung und der Nomenklatur der Steroide. Es ist mir zudem ein Anliegen, einen Überblick zur Bedeutung und Stereochemie der Secosteroide zu geben. Für die vorliegende experimentelle Untersuchung kommt der selektiven Oxidation der Secosteroide und auch dem chemischen Mechanismus des TEMPO Katalysators eine wichtige Bedeutung zu, weshalb ich in den folgenden Kapiteln ausführlich darauf eingehe.

1.1 Nomenklaturrichtlinien

Dem Grundgerüst der Steroide liegt ein gesättigtes Vierringsystem zugrunde, das „Perhydrocyclopentaphenanthren“ benannt wird.

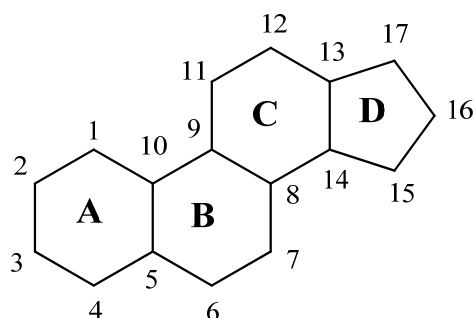


Abbildung 1: Steroidgrundgerüst

Das Grundgerüst der Steroide ist nach einem System aufgebaut. Dieses Grundsystem besteht aus vier Ringen, die mit den Großbuchstaben A, B, C und D bezeichnet werden (siehe Abb. 1). Die Bezifferung der C-Atome ist „unsystematisch“. Die Bezifferung beginnt im Ring A, beschreibt dann eine Schleife über die Ringe B und C und endet dann im Ring D.

Der Trivialname dieses unsubstituierten Systems lautet „Gonan“. Durch immer weitergehende Substitution mit verschiedenen Alkylgruppen entstehen Grundkörper, die ebenfalls trivial bezeichnet werden und die in der Natur vorkommen.

Die Stellung des Wasserstoff am C-5 wird in der Regel angegeben: steht der Wasserstoff unterhalb der Ringebene liegt ein 5-Alpha-Steroid vor, steht er oberhalb der Ringebene, handelt es sich um ein 5-Beta-Steroid. In vorliegender Arbeit werden hauptsächlich Secosteroide bzw. Estrogenvorstufen (siehe Abb. 2) behandelt. Die Vorsilbe „Seco“ bedeutet, dass in diesem System ein offener C-Ring vorliegt. Die Bezifferung der C-Atome ist auch bei den Secosteroiden nicht der klassischen Bezifferung folgend, sondern ebenso „unsystematisch“, entsprechend der Bezifferung von Steroiden im allgemeinen.

Eine Secoverbindung der Steroide ist dadurch charakterisiert, als zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Aufspaltung zu erkennen ist. Typisch ist auch noch, dass die Methylgruppe am C-13 genauso wie in der natürlichen Steroidreihe in Bezug auf die Ringebene beta-ständig ist. Der so entstandene Cyclopentanring am C 13 ist frei drehbar, die Stellung der Methylgruppe am C-13 zu der Hydroxylgruppe am C-17 wird entweder als „Cis“- oder „Trans“ bezeichnet (siehe Abb. 3).

Eine ausführliche Übersicht über die Nomenklatur der Steroide findet sich in Bartsch (1998) [4].

1.2 Bedeutung der Steroide in pharmazeutischer und medizinischer Heilbehandlung sowie Erkenntnisse über ihre somatischen und psychischen Wirkungsweisen

Die Bezeichnung der Steroide leitet sich vom griechischen Wort „*steros*“ (=fest) ab und verweist auf den Ursprung der Entdeckung der Steroide, da man damals annahm, dass alle Steroide „feste chemische Verbindungen“ seien [19]. Der heutige Wissenstand lehrt uns, dass nicht alle Steroidverbindungen im Zuge ihrer Isolierung zur Bildung eines festen Aggregatzustands neigen. Die Steroide zählen zur großen Gruppe der Triterpene. Von medizinischem Interesse sind lediglich etwa 2000 der mehr als 100.000 bekannten Steroidverbindungen:

Steroidhormone (Sexual- und Nebennierenrindenhormone)

Gallensäuren

Herzglykoside

Steroidalkaloide

Steroidsaponine

Vitamine der D-Gruppe

Zu dieser Aufzählung der natürlichen pharmazeutisch und medizinisch wichtigen Steroidverbindungen zählen ausschließlich die Vitamine der D-Gruppe zu den Secosteroiden. Die Secosteroide der D-Gruppe unterscheiden sich von den Secosteroiden der Estrogenvorstufen, denen ich in vorliegender Arbeit meinen zentralen Focus widme, darin, dass die Secosteroide der D-Gruppe der B-Sechsering „aufgeschnitten“ ist, hingegen sich bei den Secosteroiden der Estrogenvorstufen der C-Sechsering „aufgeschnitten“ vorfindet. Hiermit erklärt sich gleichzeitig die Vorsilbe „seco“ (= griech: aufgeschnitten) in bezug auf die Steroidstruktur.

Zu den synthetischen Steroidverbindungen, die zur Gruppe der Hormone gezählt werden, gehören, um einige wichtige Beispiele nennen:

Antirheumatika und Antiphlogistika (Cortisonderivate)

Androgene und Anabolika (Testosteronderivate)

Ovulationshemmer (Estrogenderivate)

Antirheumatika und Antiphlogistika finden gegenwärtig häufig ihren Einsatz bei vielen medizinischen Behandlungen körperlicher Erkrankungen, obwohl ihre teils starken Nebenwirkungen ihren Einsatz deutlich einschränken.

Die medizinische Anwendung von Anabolika ist aufgrund ihrer negativen Folgen für den menschlichen Organismus nach Abwägung des Nutzen-Risikoverhältnisses mittlerweile als obsolet anzusehen. Während Anabolika noch vor Jahrzehnten nach Verbrennungen und konsumierenden Krankheiten eingesetzt wurden, gibt es heutzutage jedenfalls im europäischen Raum keine medizinische Indikation für ihre ärztliche Verordnung. Eine Ausnahme stellt die Verwendung von Nandrolon (ein Nortestosteron) bei Osteoporose dar.

Im osteuropäischen Raum werden große Mengen Anabolika illegal hergestellt und diese sind für den Verkauf im europäischen Wirtschaftsraum bestimmt (vgl. Sinner 2007) [21]. Aus dem aktuellen Anti Doping-Bundesgesetz (2007) § 2 Abs 2 Z 3 ist zu erkennen, dass Mitglieder eines Sport-oder Fitnessstudios jederzeit von staatlichen Kontrollinstanzen überprüft werden dürfen, zumal der nicht medizinische Einsatz von Anabolika laut Antidopinggesetz grundsätzlich verboten ist [3]. Langbein (2009) ist der Ansicht, dass die Verwendung von Sexualhormonen als allgemeines Stärkungsmittel strikt abzulehnen ist und demonstriert somit seine Einstellung gegen die Substitution von Sexualhormonen sowohl allgemein, sowie auch im Besonderen in der Anti-Aging-Medizin (Langbein 2009) [13].

Secosteroide sind Vorstufen von Estrogenen und in der Hormonbehandlung grundsätzlich bedeutungsvolle Substanzen. In den Follikelepithelien der Frau werden die drei Hormone Estradiol (E1), Estron (E2) und Estriol (E3) gebildet. Die relative Wirksamkeit ist laut Silbernagel und Dispoupoulos (1991) $E1:E2:E3 = 10:5:1$ [20].

Wie daraus ersichtlich, verhalten sich Estron und Estriol schwächer wirksam als Estradiol. Ihren hohen Stellenwert nehmen sie vor allem für die Herstellung von Estrogenderivaten ein, die in der substituierenden Hormonbehandlung sowie auch in der kontrazeptiven Hormonbehandlung Verwendung finden.

1.2.1 Aspekte der Herstellung von Estrogenen

Zur Herstellung der Estrogenderivate ist auszuführen: durch Oxidation oder Reduktion an den funktionellen Gruppen am C-17 und C-14 der Secosteroide können verschiedene Derivate erhalten werden. Erfolgt ein Ringschluss im sauren Milieu (ohne selektive Bedingungen), erhält man ein Östrogen-Racemat. Allerdings kann Methylsecodion mit Hilfe einer chiralen Lewis-Säure enantioselektiv zum Torgov-Dien cyclisiert werden (Mutschler et al. 2006) [15].

1.2.2 Physiologische und biologische Bedeutung von Estrogenen

Die Estrogene unterscheiden sich durch ihren aromatischen Ring und der phenolischen OH-Gruppe von anderen Steroiden. Diese zwei chemischen Merkmale sind für die Bindung an die Estrogenrezeptoren essenziell (vgl. Mutschler et al. 2006) [15]. Die physiologische und biologische Bedeutung der Wirkung von Estrogenen auf den menschlichen Körper beziehen sich auf das Wachstum von Organen, vor allem der weiblichen Geschlechtsorgane.

Im Zuge der Biosynthese werden alle Sexualhormone aus dem Cholesterin gebildet, sind also in Herkunft und Struktur mit den Hormonen der Nebennierenrinde verwandt. Auch die intrazellulären Rezeptoren der Sexualhormone sind ident mit den Rezeptoren der Corticoide (vgl. Birbaumer / Schmid 2006) [7].

Ebenfalls durch biosynthetischen Vorgang werden in Thekazellen der Graf'schen Follikel sowie auch im Corpus Luteum Estrogene gebildet. Auch in den Testes, der Nebennierenrinde und im Fettgewebe entstehen geringe Mengen Estrogene.

Der Ausgangsstoff der Biosynthese von Estrogenen ist das Cholesterin. Im Zuge dieser Biosynthese kommt es zu einer oxidativen Verkürzung der Seitenkette des Cholesterins. Aus diesem entstehen dann Pregnenolon bzw. Progesteron. Durch oxidative Abspaltung der Seitenketten des Pregnenolon bzw. Progesteron bilden sich die androgenen Hormone Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion. Diese androgenen Prohormone werden anschließend zu Androstendiol und Testosteron reduziert [11].

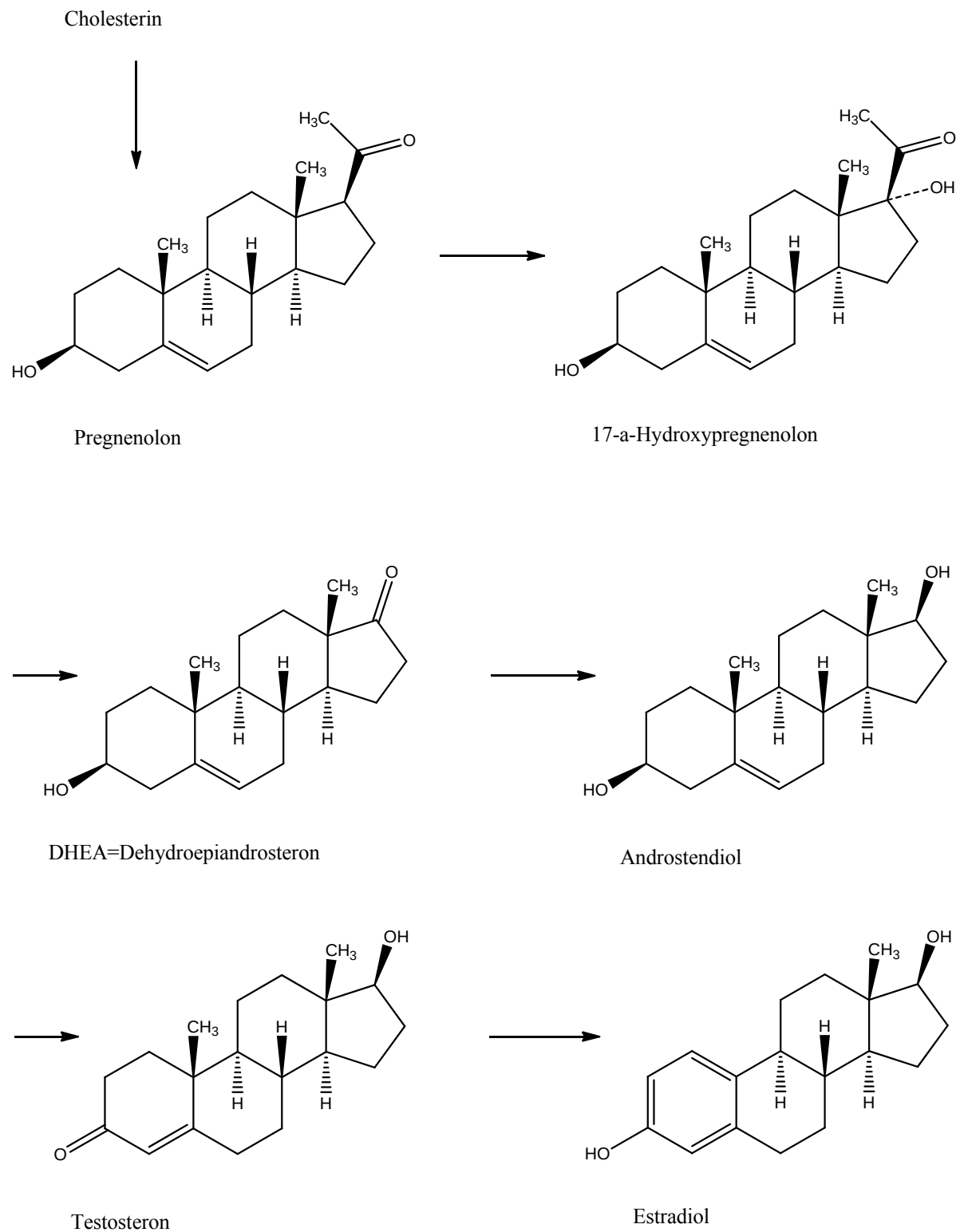


Abbildung 2: Biosynthese der Androgene und Estrogene aus Cholesterin

In einem letzten Schritt der Biosynthese der Estrogene aus Testosteron wird die C-19 Methylgruppe des Testosteronmoleküls an einem Multienzymkomplex zum Aldehyd oxidiert. Dieser Multienzymkomplex wird Aromatase genannt, wobei es sich hierbei um ein membrangebundene P-450 Monooxygenase handelt. Diese P-450 Monooxygenase besteht aus zwei Proteinen, aus der Cytochrom P-450-Aromatase und der NADPH-Cytochrom P-450-Reduktase [17].

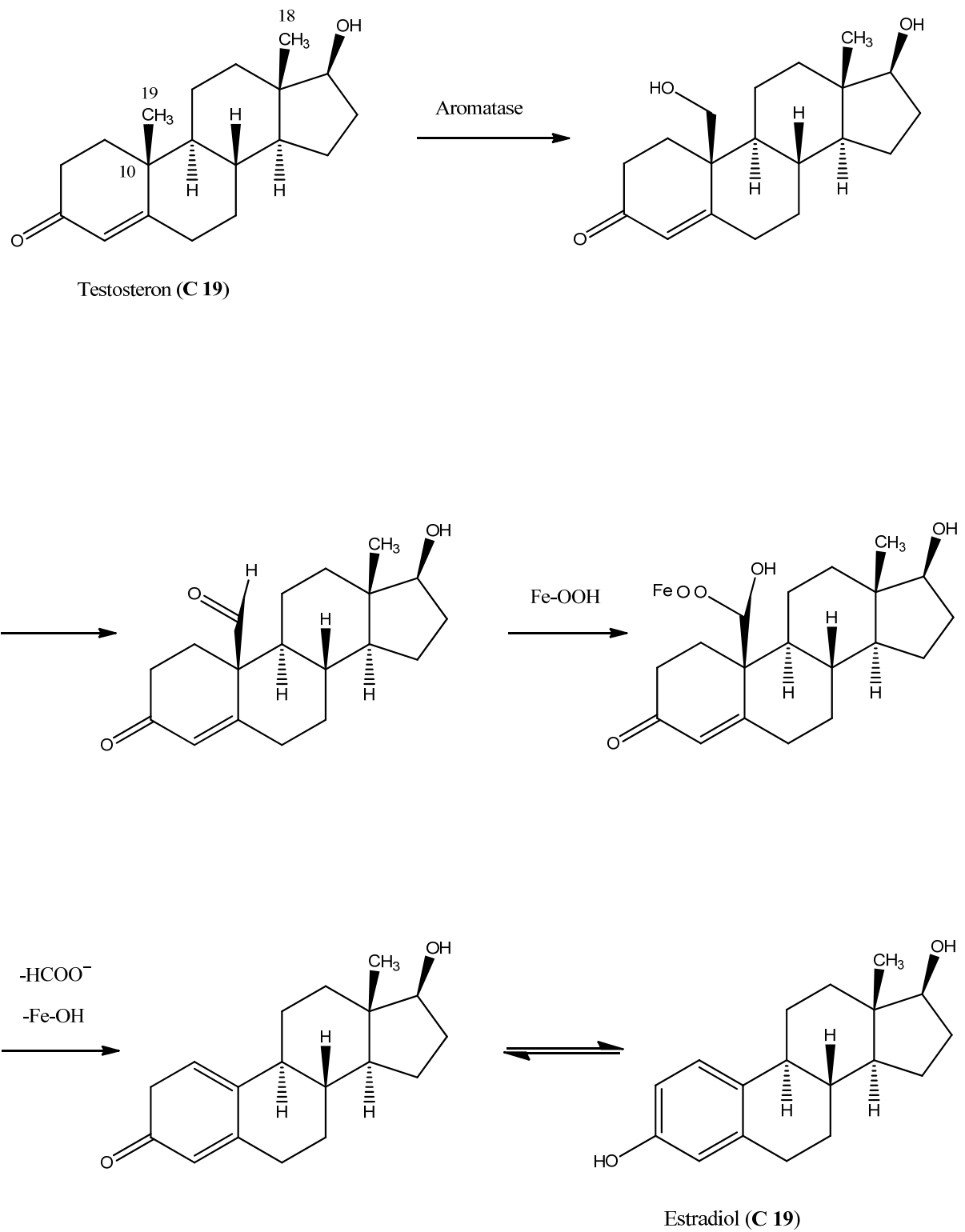


Abbildung 3: Biovollsynthese von Estradiol aus Testosteron

Wie aus nachfolgender Abbildung erkennbar, verlieren die Androgene nach entsprechender Hydroxylierung die Methylgruppe am C-19 Atom und der Ring A wird durch den Enzymkomplex Aromatase aromatisiert.

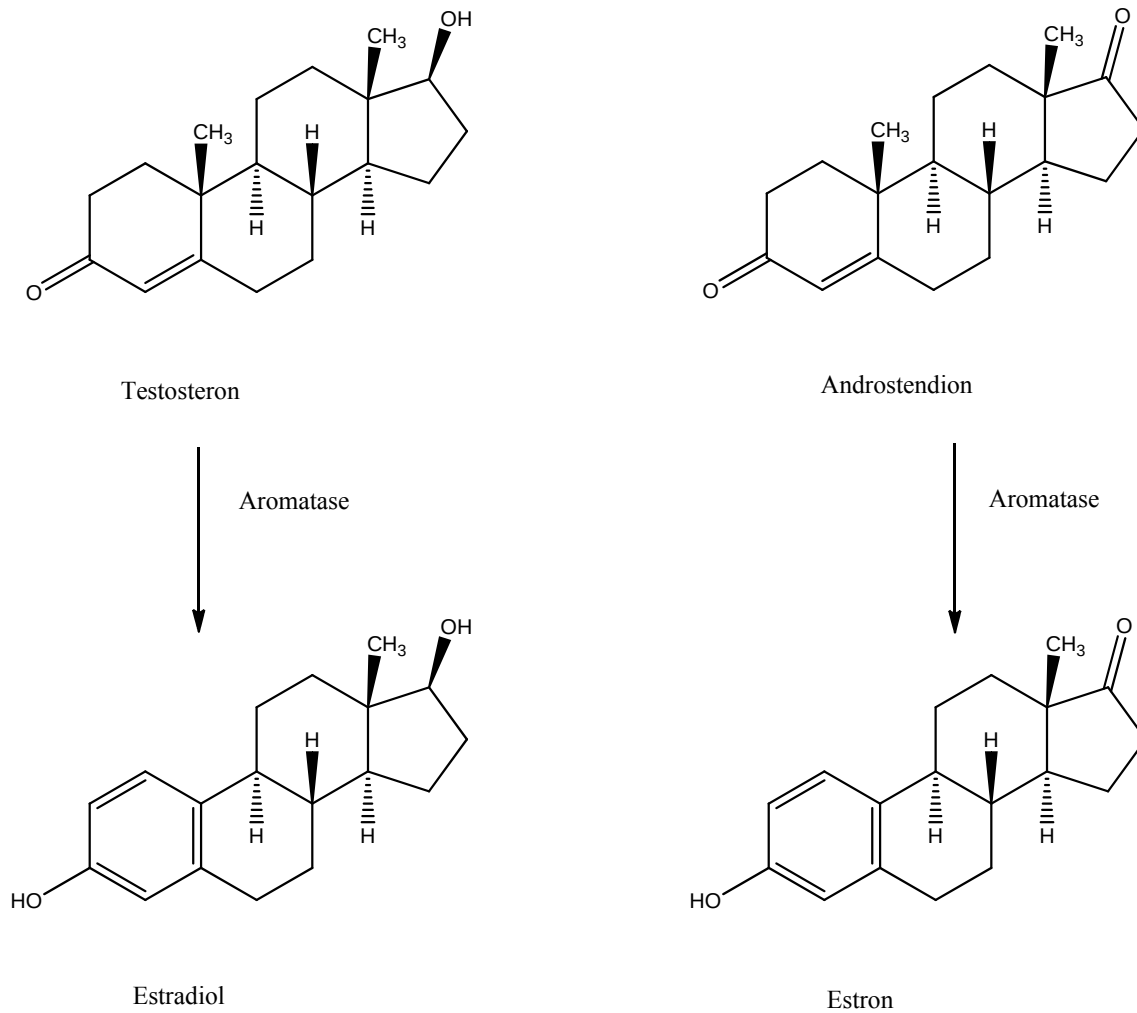


Abbildung 4: Biosynthese der Estrogene aus Androgenen

Estrogene zählen zu den Steroiden, die man in natürliche und synthetisch hergestellte Steroide unterteilt. Als natürliche Estrogene sind Estron, Estradiol und Estriol zu nennen. Als synthetische Estrogene sind Ethinylestradiol, Mestranol und Stilbestrol bekannt. Zu den natürlichen Estrogenen bzw. Sexualhormonen können das 17-beta Estradiol und das 17-alpha Estradiol gezählt werden.

In seiner Wirkung auf den weiblichen Körper wirkt dieses Steroid über die Hypophyse die Eizellreife bewirkend, indem es indirekt den Eisprung auslöst. Die Produktion der Estrogenen wird hierbei über die Hypophyse durch die Gonadotropine FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) gesteuert (vgl. Aktories et al. 2005) [1].

Gegen Ende der Pubertät fördern Estrogene sowie Androgene den Schluss der Epiphysenfugen, wodurch das Längenwachstum beendet wird. Ein weiterer Wirkfaktor von Estrogenen ist die Hemmung von Talgdrüsen sowie Talgproduktion; Androgene bewirken das Gegenteil, indem sie die Talgdrüsenproduktion verstärken.

Androgene sowie Estrogene bewirken in höheren Dosen eine Retention von Wasser und Natriumchlorid im Körper, wodurch der periphere Gefäßwiderstand gesenkt wird. Estrogene fördern nicht nur das Wachstum der weiblichen Sexualorgane, sondern sie sind auch an der Ausbildung an der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale beteiligt.

Die zyklischen Veränderungen der Uterusschleimhaut und die Viskosität der Zervikalsekrets werden im Zusammenwirken von Estrogenen und Gestagenen hervorgerufen (vgl. Thews, Mutschler, Vaupel 1999) [22].

Auch beim Mann lassen sich in fast allen Geweben und Organen Estrogenrezeptoren finden, so etwa in den Leydig- und Sertolizellen, im Ductus deferens, in der Prostata, in den Spermatozyten, aber auch in der Leber, Lunge, Knochen und im Gastrointestinaltrakt.

Estrogene greifen in den Leberstoffwechsel ein, indem sie die Bildung von HDL und die Abnahme von LDL sowie eine Bildungssteigerung von Gerinnungsfaktoren steigern.

Wie Birbaumer et al. (2006) ausführlich darstellen, sind die Sexualhormone im hypothalamisch-hypophysären Regelkreis eingebunden. Die Freisetzung der Sexualhormone wird durch das luteotrope Hormon (LH oder auch ICSH) und das follikelstimulierenden Hormon (FSH) gesteuert.

Diese geschlechtsspezifischen auch als gonadotrope Hormone bezeichneten Glykoproteide werden im Hypophysenvorderlappen gebildet. Im übergeordneten Hypothalamus wird Gonadoliberin (Gonadorelin) pulsativ freigesetzt um die Ausschüttung der gonadotropen Hormone anzuregen. Die Sexualhormone koppeln wiederum negativ auf Hypothalamus und Hypophyse zurück.

Der geschlechtsspezifische Unterschied in der neurophysiologischen Funktion besteht darin, dass beim weiblichen Geschlecht eine typische, zyklische Aktivität der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens (LH und FSH) besteht, jedoch das männliche Gehirn ein stabiles Niveau der LH-Ausschüttung aufweist (vgl. Birbaum / Schmidt, 2006) [7].

1.2.3 Errungenschaften der Pharmakokinetik und ihre Nutzenoptimierung für die Patienten in der Hormonbehandlung

Zur pharmakokinetischen Bedeutung der Wirkmechanismen von natürlichen Estrogenen auf den menschlichen Körper ist wichtig auszuführen, dass sie aufgrund eines ausgeprägten „First-pass“-Effekts durch die Leber peroral kaum wirksam sind. Die orale Wirksamkeit kann entweder durch Einfügen einer Ethinylgruppe am C-17 von natürlichen Estrogenen oder durch Behandlung mit synthetischen Estrogenen (z.B. Quinestrol, Epimestrol) gesteigert werden.

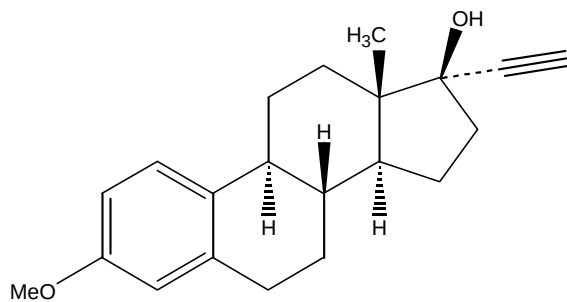


Abbildung 5: Das synthetische Estrogen Mestranol

Injiziertes Estradiol besitzt eine Halbwertszeit von etwa fünfzig Minuten. Estradiol und Estron werden vor allem in der Leber durch Dehydrierung, Hydroxylierung und Konjugation mit Glucuronsäure und Sulfat metabolisiert. Estradiol wird während der Passage durch die Leber weitgehend in Estron verwandelt.

Eine Wirkverlängerung bei injiziertem Estradiol wird durch die Veresterung an der C-17-OH-Gruppe mit Valeriansäure oder Undecansäure erreicht. Die Resorption von diesen konjugierten Estrogenen erfolgt nach Dekonjugation in tieferen Abschnitten des Darmes (vgl. Estler 2000) [11].

Estriol ist das einzige körpereigene Hormon, das peroral wirksam ist. Die Verbesserung der peroralen Wirksamkeit wird durch Alkylierung oder Ethinylierung an der C-17 α -Position sowie durch Veresterung an der 3-OH-Gruppe erreicht. Ein Depoteffekt kann durch Veresterung mit Carbonsäuren erzielt werden. Das Resultat ist eine höhere Stabilität und eine höhere Lipophilie.

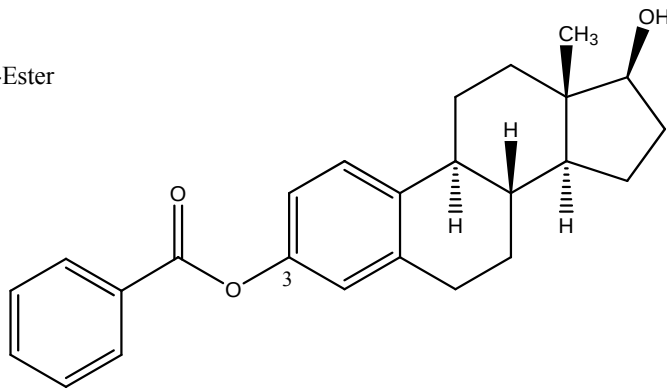
Die Substanz wird in öliger Lösung intramuskulär injiziert. Diese meist mit langkettigen Carbonsäuren veresterten Estrogene werden im Körper durch Esterasen in die freien Fettsäuren und das frei aktive Estrogen gespalten. Je langkettiger die Carbonsäuren, desto länger ist die Verweildauer des Estrogens im Körper und desto länger hält die Wirkung an.

So kann man bei kurzketziger Veresterung, wie zum Beispiel durch Propionat oder Cyclopentylpropionat, eine Wirkdauer für einige Tage beobachten, während eine langkettige Veresterung, wie zum Beispiel Heptanoat oder Undecylat eine Wirkdauer von mehreren Wochen garantiert.

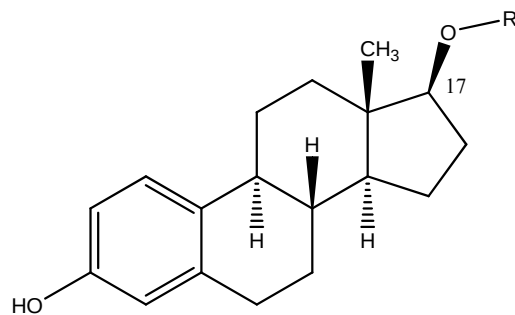
Werden allerdings diese lang wirkenden Depotestrogene zu häufig appliziert, kommt es zu einer Kumulation des Wirkstoffes im Körper. Hierbei steigen die bekannten Nebenwirkungen des Estrogens stark an.

Estradiol-3-Ester

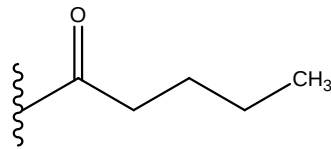
-benzoat



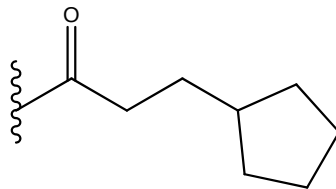
Estradiol-17-Ester



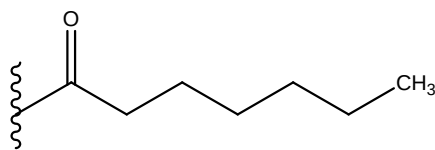
-valerat



-cyclopentylpropionat



-heptanoat



-undecylat

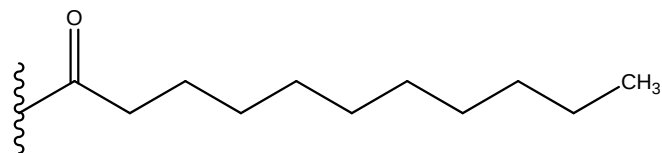


Abbildung 6: Depoteffekte durch Veresterung der Estrogene

Die „Wochenpille“, die nach peroraler Gabe im mesenterialen Fettgewebe des Dünndarms gespeichert wird, ist eines der wenigen peroralen hormonalen Depotmedikamente.

Es enthält den Wirkstoff Ethinylestradiol-3-Isopropylsulfonat. Dieser Wirkstoff ist sehr lipophil und gewährleistet dadurch eine langsame Freisetzung der hormonellen Substanz in den Blutkreislauf.

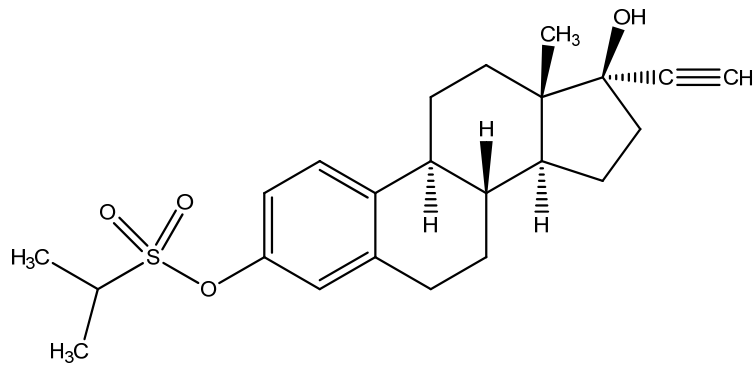


Abbildung 7: Ethinylestradiol-3-Isopropylsulfonat

1.2.4 Klinische Bedeutung von Estrogenen

Die klinische Bedeutung von Estrogenen in der Humanmedizin zeigt sich in der substituierenden Hormonbehandlung. Estrogene sowie Androgene besitzen proteinanabole Eigenschaften.

Da das Auftreten von Osteoporose bei Frauen in der Menopause auf das Defizit an Estrogenen zurückzuführen ist und da die Estrogene die Rezeption und den Einbau von Kalzium in die Knochen unterstützen, kann hier wirkungsvoll eine Behandlung in der Therapie der Osteoporose angeboten werden. Estrogene haben für den weiblichen Körper die wichtige Bedeutung, indem etwa eine Verminderung der Estrogene im Blut zu Osteoporose führen.

Da nach der Menopause die Estrogensynthese stark abfällt, kommt es häufig zu Knochenfrakturen (vgl. Oberdisse, Hackenthal, Kuschinsky 1997) [17]. In der kontrazeptiven Behandlung werden Estrogene eingesetzt, um dem Körper eine Schwangerschaft vorzutäuschen.

Geringe Mengen von Estrogenen sind in vielen Kontrazeptiva zu finden auch um die Nebenwirkungen der Gestagene zu mildern. Im Laufe der derzeit fünf Jahrzehnte dauernder kontrazeptiver Behandlung der weiblichen Bevölkerung im gebärfähigem Alter nahm die Hormonmenge der eingesetzten Gestagene bzw. Estrogene pro Patientin kontinuierlich ab, wie aus den wissenschaftlichen Ergebnissen aus der Fachliteratur hervorgeht.

Folgende handelsübliche Darreichungsformen für die Verhütung einer Schwangerschaft finden Anwendung in der Humanmedizin:

Die „Antibabypille“ enthält Estrogene und Gestagene;

Die „Minipille“ enthält nur Gestagene;

Die Dreimonatsspritze als Depotmedikation enthält nur Gestagene;

Das Hormonpflaster enthält Estrogene und Gestagene.

Im folgenden Kapitel konzentriere ich mich auf die gestagene Wirkkomponente der Schwangerschaftsverhütungsmittel. Gestagene der ersten Generation sind 19-Nortestosteronderivate mit oraler Wirksamkeit:

Norethisteron und seine Ester (siehe nachfolgende Abbildung);

Norgestrel;

Allylestrinol;

Lynestrenol;

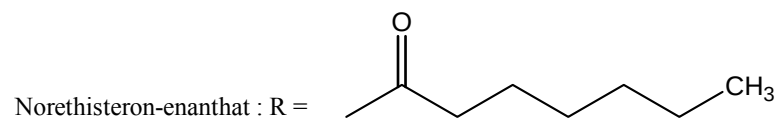
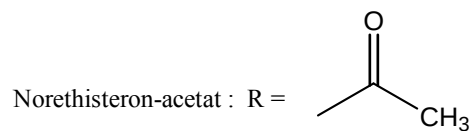
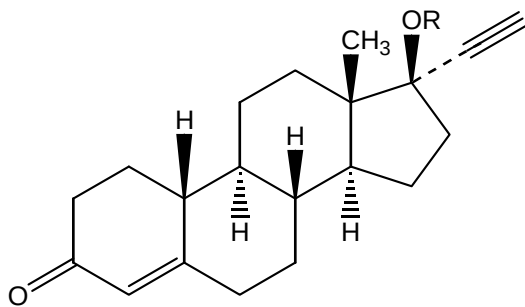


Abbildung 8: Norethisteron-Ester

Als Gestagen für die hormonelle Empfängnisverhütung der zweiten Generation ist vor allem Levonorgestrel zu nennen. Es ist sowohl in der „Antibabypille“, in der „Minipille“, aber auch in der Hormonspirale enthalten.

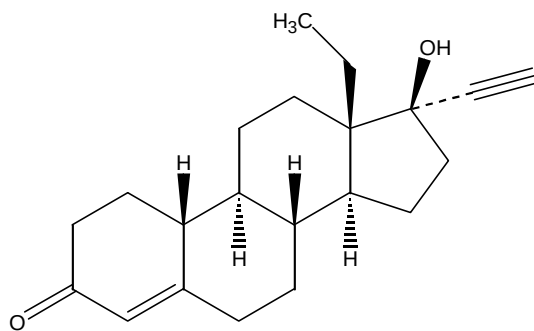


Abbildung 9: Levonorgestrel

Bei der Synthese von Levonorgestrel wird Ethylsecodion in einer Reduktionsreaktion zu Ethylsecodiol umgesetzt, dieses wird mithilfe von Salzsäure zum tetracyclischen Steroidsystem cyclisiert.

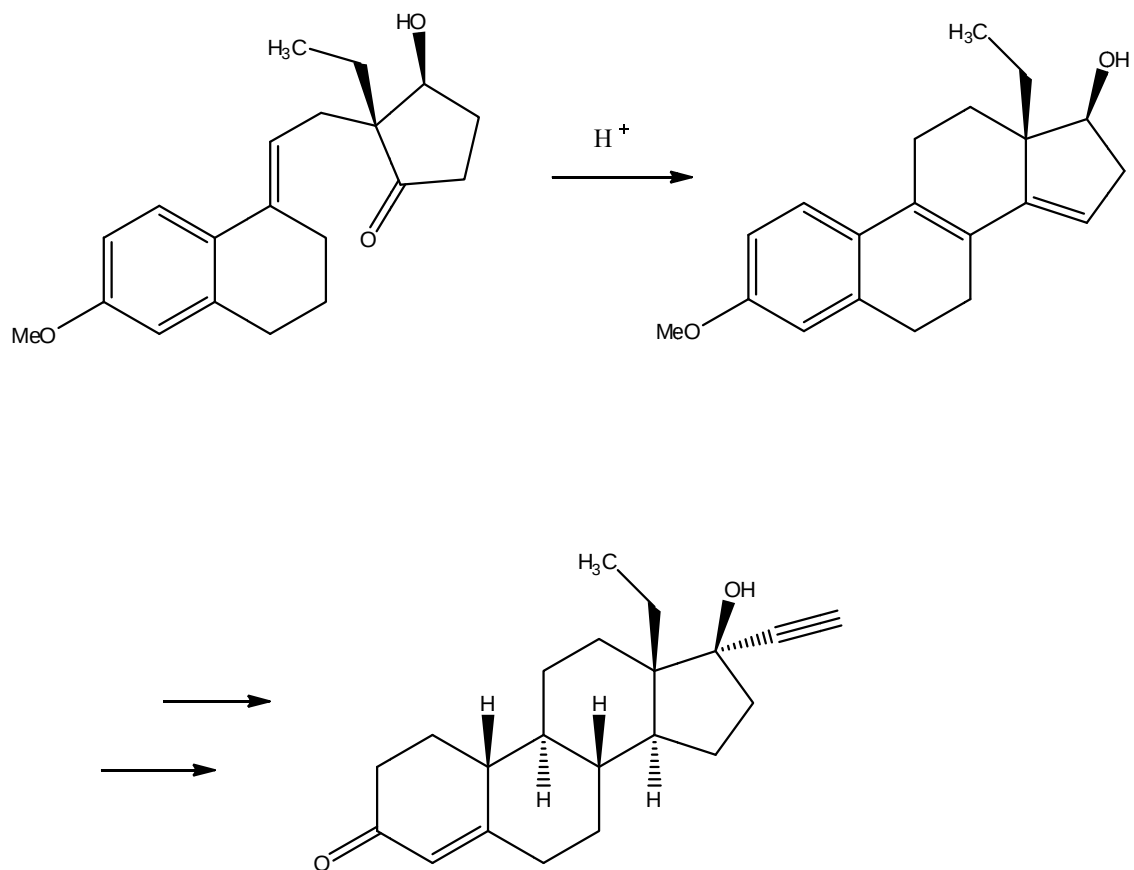


Abbildung 10: Synthese von Levonorgestrel

In letzter Zeit wird zunehmend mit Phytoestrogenen anstatt mit vollsynthetischen Estrogenderivaten das Auslangen gefunden, zumal sich diese - folgt man dem Forschungsstand - als verträglicher für den weiblichen Organismus gezeigt haben.

Estrogene haben - wie das 17- β Estradiol - stimulierende Wirkung auf das Immunsystem.

1.2.5 Wirkmechanismen von Estrogenen auf die psychische Befindlichkeit

Den Estrogenen werden auch im psychischen Bereich Wirkmechanismen nachgesagt. Vor allem in hoher Dosierung, wie dies vor Jahrzehnten in der Kontrazeption üblich, konnten, wenn auch sehr selten, Schlaflosigkeit und Depressionen bei Patientinnen festgestellt werden (vgl. auch Oberdisse, Hackenthal, Kuschinsky 1997) [17].

Sexualhormone wirken auf den Gehirnstoffwechsel, indem die Bildung von Serotoninrezeptoren unterstützt werden [6].

Das Estrogen 17- Estradiol ist als wirkungsvoller neuroaktiver und neuromodulatorischer Botenstoff bekannt. Dieses Estrogen beeinflusst unter anderem das Lern- und Sexualverhalten, aber auch die Ausprägung von Aggressivität [7].

1.3 Stereochemische Aspekte

Die Stereochemie ist ein Teil der Chemie, die sich mit den Formen und Strukturen der Moleküle befasst. Zwei Moleküle können die gleichen Bestandteile haben, aber je nach der räumlichen Anordnung der Atome innerhalb des Moleküls, unterschiedlich sein. Dieser Aspekt ist in der Stereochemie sehr wichtig, denn die unterschiedlichen Formen von Molekülen können sich physikalisch und biologisch sehr unterschiedlich auswirken.

Es ist die Aufgabe der Stereochemiker, die räumliche Anordnung der Moleküle zu untersuchen und dabei herauszufinden, wie sie sich auf biologische und physikalische Systeme auswirken. Auf derzeitigem Wissensstand ist bekannt, dass die unterschiedliche räumliche Anordnung von Atomen innerhalb der Moleküle ihre Form und auch ihre Funktion beeinflussen kann.

Molekülstrukturen können mit verschiedenen Methoden der Strukturanalyse (z.B. Röntgenstrukturanalyse) oder mit Computermodellierung analysiert, systematisiert und beschrieben werden. Zuerst wird die molekulare Formel einer Verbindung bestimmt werden. Danach können die Bindungen zwischen den Atomen sowie ihr Aufbau untersucht werden [23].

Eine trauriges Beispiel für die Bedeutung der Stereochemie war der Wirkstoff Thalidomid, welcher bei morgendlicher Übelkeit verschrieben wurde. Rund 10.000 Babies mit schweren Missbildungen sowie zahlreichen Fehlbildungen waren die traurige Bilanz von „Contergan“ aufgrund des Wirkstoffs Thalidomid. Eines der Isomere von Thalidomid wurde für die schweren Missbildungen bei ungeborenen Kindern verantwortlich gemacht und führte zum Entwurf des ersten Arzneimittelgesetzes in Österreich.

Betrachtet man die stereochemischen Aspekte von Estrogenen, so handelt es sich beim 17- Estradiol um ein biologisch aktives Hormon, während das 17- Estradiol keine Hormonwirkung besitzt. In der Hormontherapie kommt beiden Isomeren eine jeweils andere wichtige Bedeutung zu.

1.3.1 Chiralität und Enantiomere

Der wichtigste stereochemische Aspekt von chemischen Verbindungen ist die Spiegelbildisomerie, die auch als Chiralität bezeichnet. Der Begriff „chiral“ leitet sich von dem griechischen Wort für Hand „cheir“ ab, denn unsere Hände sind chirale Objekte. Ein Beispiel für zweidimensionale chirale Objekte liefert etwa das Alphabet. Buchstaben wie F, G oder J sind chiral, denn egal, wie wir sie rotieren lassen, ihr Spiegelbild wird sich nie mit dem Original decken.

Auch dreidimensionale Objekte können chiral sein, wie zum Beispiel Schrauben oder Schneckenhäuser. Das Haus einer gewöhnlichen Gartenschnecke (*Helix aspera*) ist chiral.

In der Chemie bezieht sich Chiralität auf die Moleküle. Chirale Moleküle heißen Enantiomere. Manche Moleküle besitzen zwei Isomere, die sich spiegelbildlich zueinander verhalten und nicht zur Deckung gebracht werden können. Sie besitzen keine Symmetrieebene. Solche Isomere werden als Enantiomere bezeichnet.

Die physikalischen Eigenschaften der Enantiomere wie der Schmelzpunkt (Fp), Siedepunkt (Kp) und die Brechungsindizes sind immer gleich. Sie unterscheiden sich lediglich in ihrem chemischen Verhalten gegenüber anderen chiralen Molekülen und vor allem durch ihre optische Aktivität. Enantiomere besitzen die Fähigkeit, die Ebene linear polarisierten Lichts um einen bestimmten Winkel α zu drehen, sie weisen eine spezifische Drehung $[\alpha]$ auf.

Wird die Ebene des polarisierten Lichts im Uhrzeigersinn gedreht, bezeichnet man dieses Enantiomer als rechtsdrehend (+) Enantiomer. Linksdrehende Enantiomere, also (-) Enantiomere, drehen das polarisierte Licht gegen den Uhrzeigersinn. Ein Gemisch beider Enantiomere im Verhältnis 1:1 wird als Racemat bezeichnet.

1.3.2 Diastereomere

Als Diastereomere werden jene Stereoisomere bezeichnet, die sich nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten, jedoch je zwei Chiralitätszentren besitzen. Nach Cahn Ingold Prelog werden die Chiralitätszentren mit R und S bezeichnet. Es gibt vier mögliche Kombinationen, die Stereoisomere RR, RS, SR und SS. Mit der Formel 2^n errechnet man die Zahl der Stereoisomere, wobei die Hochzahl „n“ für die Anzahl der Chiralitätszentren steht. Innerhalb der Gruppe der Diastereomere unterscheiden sich die physikalischen Eigenschaften der Isomere (z.B. Schmelzpunkt, Löslichkeit). Als Beispiel für ein Molekül mit zwei Chiralitätszentren ist das Methylsecol zu nennen.

Es entsteht aus Methylsecodion. Zuerst muss Methylsecodion zu den entsprechenden Diolen reduziert werden, damit anschließend durch eine Oxidation mit TEMPO als Katalysator, wie im praktischen Teil der Arbeit durchgeführt, das Methylsecol entstehen kann. In folgender Abbildung sind die vier möglichen Stereoisomere des Methylsecol anschaulich dargestellt:

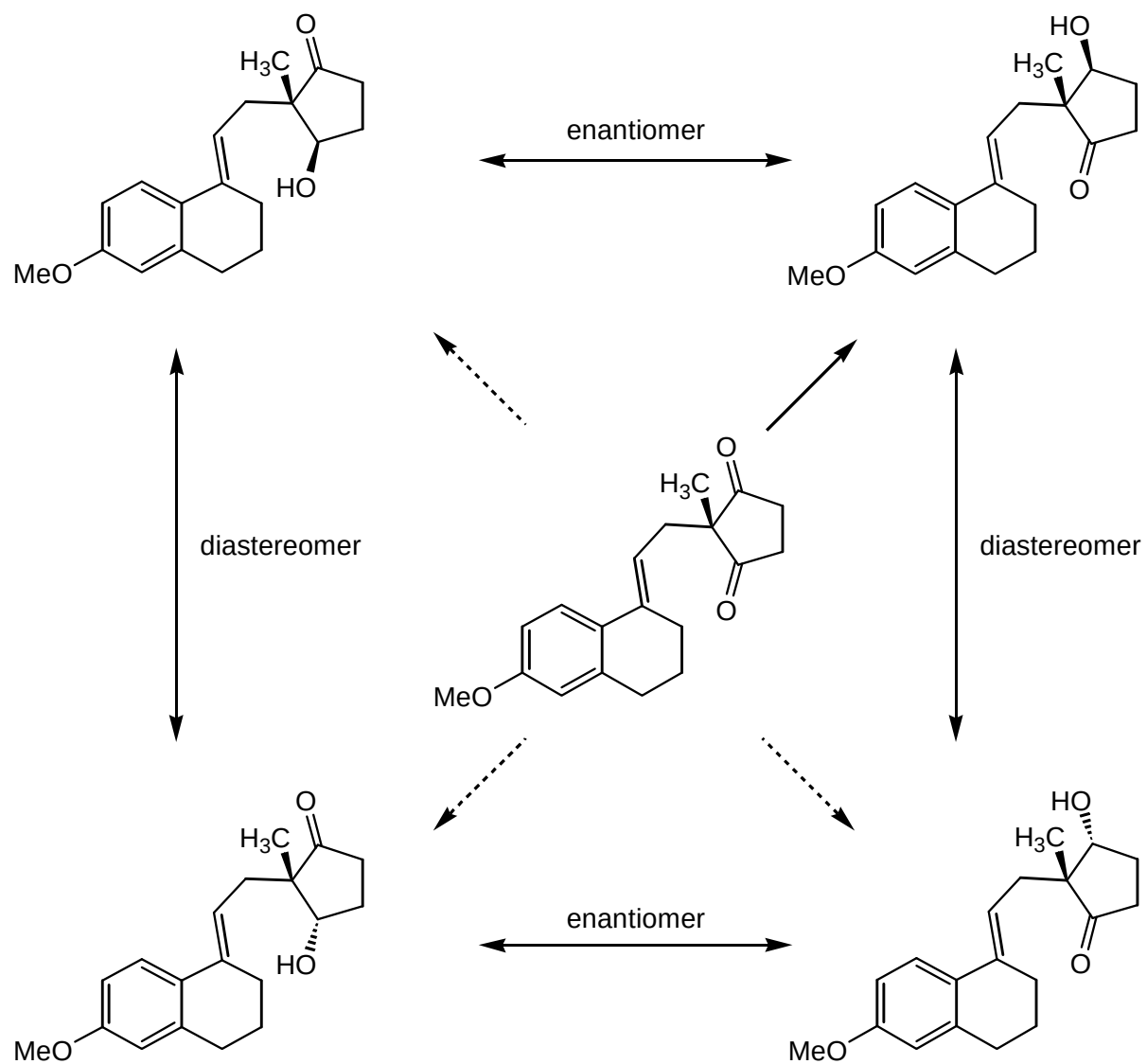


Abbildung 11: Die zwei Chiralitätszentren des Methylsecol

Im Fall der Estrogenderivate verhalten sich das 17- β Estradiol und das 17- α Estradiol zueinander diastereomer.

Beim 17- β Estradiol (mit R-Konfiguration am C-13) und S-Konfiguration am C-17 handelt es sich, wie bereits eingangs erwähnt, um ein aktives Hormon, das in der Hormonersatztherapie eingesetzt wird.

Obwohl das 17- α Estradiol keine Hormonwirkung besitzt, kann es trotzdem als Therapeutikum eingesetzt werden: Im Falle der Alopezie (androgenetisch bedingter Haarausfall) wird 17- α Estradiol als 5- α Reduktase-Hemmstoff therapeutisch eingesetzt (vgl. Löffler 2001)[14].

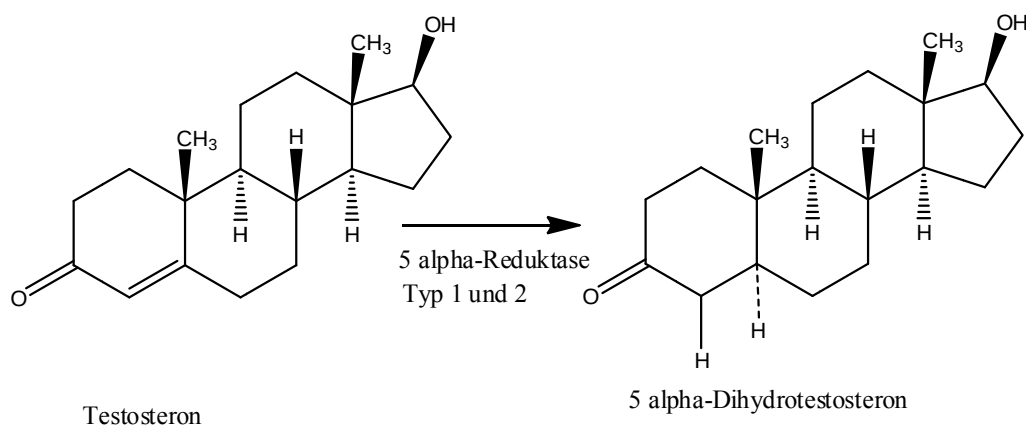


Abbildung 12: Umwandlung von Testosteron in 5 alpha- DHT

1.3.3 Mesoverbindungen

Bei Mesoverbindungen ist es möglich, Bild und Spiegelbild durch eine Drehung um 180° ineinander zu überführen, beide Moleküle sind ident.

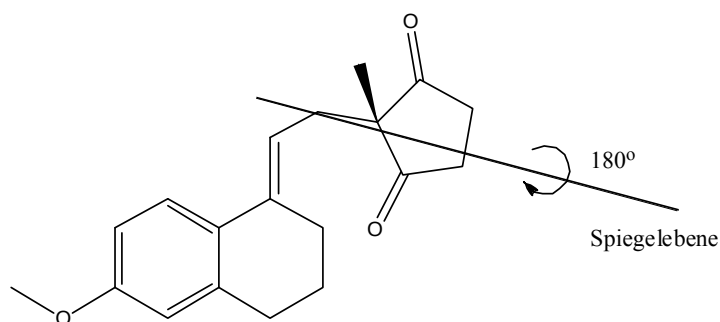


Abbildung 13: Drehung um die freie Achse des Methylsecodion

1.4 Selektive Oxidation

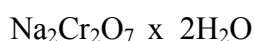
Unter dem Begriff Oxidation versteht man grundsätzlich eine chemische Reaktion bei der ein zu oxidierender Stoff (Elektronendonator) Elektronen abgibt. Ein anderer Stoff (Oxidationsmittel) nimmt Elektronen auf (Elektronenakzeptor) und wird reduziert. Mit einem Oxidationsprozess ist immer eine Reduktion verbunden.

Beide Reaktionen zusammen werden als Teilreaktion einer Redoxreaktion betrachtet. Selektive Oxidation ist demnach eine chemische Reaktion, bei der nicht alle oxidierbaren funktionellen Gruppen eines Moleküls oxidiert werden.

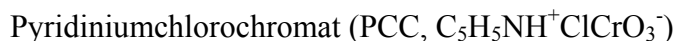
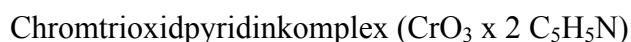
Da ich mich in meiner Arbeit mit dem Vorgang der selektiven Oxidation von Methylsecodiol beschäftige, ist hier konkretisierend auszuführen, dass ich versuchsweise an diesem Molekül lediglich die C-15 OH-Gruppe oxidiere, während die C-17 OH-Gruppe und auch alle Doppelbindungen im Molekülsystem nicht angegriffen werden sollten.

Als die gängigste Anwendung eines Oxidationsmittels in der organischen Chemie ist die Oxidation mit Chrom (VI) Verbindungen zu nennen. Weiters finden die Oxidationsmittel Kaliumpermanganat, Sauerstoff, Wasserstoffperoxid, Halogenverbindungen, Dimethylsulfoxid und die Edelmetalle Verwendung in der Praxis. Der große Nachteil bei der Verwendung von Chromverbindungen ist ihre hohe Kanzerogenität und Umweltgiftigkeit.

In der organischen und anorganischen Chemie kommen verschiedene Chrom (VI) – Verbindungen zum Einsatz:



Selektive chromhaltige Oxidationsmittel sind:



Der Chromtrioxidpyridinkomplex, auch Collins-Reagenz genannt, oxidiert zum Beispiel primäre Alkohole, ohne die C=C Doppelbindungen anzugreifen. PCC lässt sich aus Pyridin, Chromtrioxid und Salzsäure herstellen. PDC wird aus Pyridin, Chromtrioxid und wenig Wasser (H₂O) und kann als selektives Oxidationsmittel für primäre Allylalkohole verwendet werden. Gesättigte Alkohole liefern je nach Reaktionsbedingungen ein Aldehyd oder eine Carbonsäure.

Auch Braunstein (MnO₂) bietet eine brauchbare Selektivität, es greift bevorzugt allylische und benzyllische Hydroxy-Gruppen an.

1.5 TEMPO – Radikaleigenschaften und Katalysatormechanismen

Zum Verständnis des TEMPO-Katalysatormechanismus sind die allgemeinen Begriffe „Katalysator“ und „Radikale“ zu definieren. Desweiteren ist die Struktur des ursprünglichen TEMPO-Moleküls zu erklären (Becker 1999) [5]. Unter einem Katalysator versteht man einen Stoff, der sich selbst nicht verbraucht, wenn er seinen Zweck erfüllt, nämlich die Reaktionsgeschwindigkeit einer chemischen Reaktion zu beeinflussen.

Ein Katalysator kann die Aktivierungsenergie einer Reaktion entweder herabsetzen oder erhöhen, je nachdem, ob es sich um einen positiven oder negativen Katalysator handelt. Von einem positiven Katalysator, wie zum Beispiel vom TEMPO-Molekül - ist zu erwarten, dass er die Aktivierungsenergie einer chemischen Reaktion herabsetzt und damit die Reaktionsgeschwindigkeit der Oxidationsreaktion erhöht.

Katalysatoren bilden mit mindestens einem der Ausgangsstoffe reaktionsfähige Zwischenverbindungen, welche dann mit den anderen Stoffen so weiter reagieren, dass die Katalysatoren im Verlauf der Gesamtreaktion wieder zurückgebildet werden – dieser Vorgang ist auch beim TEMPO-Radikal der Fall.

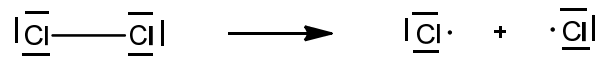
Unter Radikalen versteht man Atome oder Moleküle mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen. Radikale treten als reaktionsfähige Zwischenprodukte in bestimmten chemischen Reaktionen auf.

Wenn man das Bindungselektronenpaar einer homöopolaren Bindung entkoppelt, entstehen zwei Radikale. Dieser Vorgang der symmetrischen Spaltung wird auch als Homolyse bezeichnet.

Im Zuge einer homolytischen Spaltung dieser Art muss diesem Molekül die Bindungsdissoziationsenergie zugeführt werden.

Am Beispiel des Chlormoleküls (Cl_2) benötigt man folgende Energie zur Dissoziation des Chlormoleküls: Molare Standardbindungsdissoziationsenthalpie

$\text{Cl}-\text{Cl}$: $\Delta H^\circ \dots\dots +239 \text{ kJ/mol}$ bei 25° Celsius .



Homolyse von Chlor

Abbildung 14: Spaltung des Chlor-Moleküls in seine Radikale

Zum Verständnis vorliegender Arbeit sind verschiedene Aspekte zur Radikalerzeugung und zur chemischen Reaktivität von Radikalen auszuführen. Grundsätzlich gibt es vier verschiedene Möglichkeiten der Radikalerzeugung:

- Bindungsspaltung durch Thermolyse
- Bindungsspaltung durch Strahlungsenergie
- Radikalbildung durch chemische Energie (Redoxprozesse)
- Bindungsspaltung durch mechanische Energie

Während einige Radikale ihre Radikaleigenschaften auf andere Stoffe, die an den Reaktionen beteiligt sind, übertragen, ist ein wichtiger Aspekt zur chemischen Reaktivität im Speziellen im Fall des TEMPO-Radikals der Verlust der Radikaleigenschaften bei Oxidationsreaktionen.

Allgemein ist zu Radikalen auszuführen, dass die meisten von ihnen sehr reaktionsfähig sind und eine sehr geringe Lebensdauer ($<10^{-3}\text{s}$) besitzen. Dagegen gibt es Radikale mit geringerer Reaktivität und einer Lebensdauer bis zu einigen Jahren. Diese Radikale werden als persistent (langlebig) bezeichnet.

Sterische Effekte der Substituenten beeinflussen nachhaltig die Reaktivität und Lebensdauer von Radikalen. Eine niedrige Reaktivität einiger Radikale kann durch die Nachbarschaft großer Substituenten (Phenyl, t-butyl) zum Radikalelektron erklärt werden. Diese großen Substituenten behindern die Annäherung des Radikalelektrons an seinen Reaktionspartner.

Einige wenige Radikale, wie zum Beispiel DPPH (Diphenylpicrylhydrazyl) und TEMPO haben eine sehr hohe Persistenz und eine sehr geringe Reaktivität. Diese beiden Radikale können zudem auch in Substanzen isoliert werden, mit denen man weiter im chemischen Labor arbeiten kann. Die Radikale DPPH und TEMPO werden aufgrund der genannten Eigenschaften (geringe Reaktivität, hohe Persistenz und Isolierbarkeit in andere Substanzen) als stabile Radikale bezeichnet.

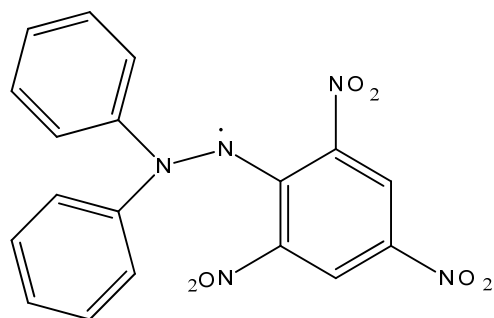
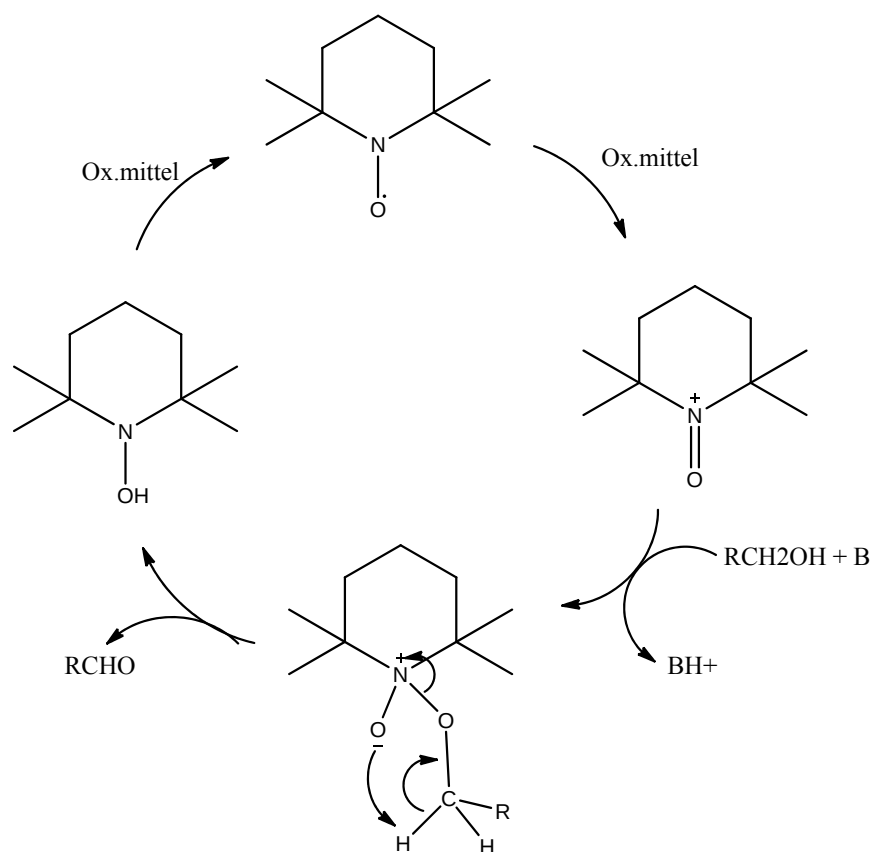


Abbildung 15: DPPH (Diphenylpicrylhydrazyl)

Das TEMPO-Molekül (2,2,6,6-Tetramethylpiperidiny 1-Oxyl) ist ein stabiles Nitroxylradikal, das 1960 von Lebelev und Kazarnowskii beschrieben wurde und in Oxidationsreaktionen als stabiler Katalysator Verwendung findet.

Das Radikal bildet während der Reaktion reversibel den eigentlichen Katalysator, das 2,2,6,6-Tetramethyl-1-oxo-piperidinium-Ion, welches den Alkohol dehydriert. Das entstehende Piperidinol wird durch das Oxidationsmittel HOCl wieder zum Oxipiperidinium-Ion oxidiert.



TEMPO-Mechanismus für die Oxidation prim. Alkohole im basischem Milieu

Abbildung 16:

Katalytischer Kreis des TEMPO-Radikals bei der Oxidation primärer Alkohole (In: Angelin 2006, S. 4323-4326) [2].

Das TEMPO-Molekül kann an Position 4 durch eine OH-Gruppe oder eine Acetamido-Gruppe substituiert werden. Durch diese Substitution kann die Reaktivität des Moleküls verändert werden und es entstehen die neuen Moleküle 4-Hydroxy-TEMPO bzw. 4-Acetamido-TEMPO. Ein Beispiel für eine Oxidationsreaktion mit 4-Acetamido-TEMPO und HBr (Bromwasserstoff) als Katalysatoren und H_2O_2 (Wasserstoffperoxid) als Oxidationsmittel wäre die schnelle Umsetzung von Benzylalkoholen in Benzylaldehyde (siehe Abbildung 20).

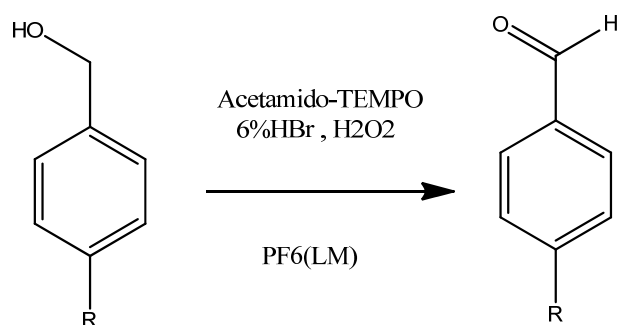


Abbildung 17: Oxidation von Benzylalkohol in Benzylaldehyd

2. Themenstellung und Methodik

Zur Themenstellung ist auszuführen, dass ich im vorliegenden Fall zum Ziel hatte, Methylsecodion in die entsprechenden Diole zu reduzieren, um ein Molekül zu erhalten, damit ich mit TEMPO als Katalysator einer Oxidation aussetzen kann.

Zur angewendeten Methodologie vorliegender Arbeit ist anzuführen, dass Wissenschaft als eine intellektuelle und praktische Tätigkeit zu sehen ist, die versucht, Phänomene des Universums mit objektiven Methoden zu erfassen. Wissenschaft ist auch als der Stand und die Kunst des Wissens zu sehen. Karl Popper schreibt in seinem Werk „Logik der Forschung“, dass die Aristotelische Logik die Theorie des beweisbaren Wissens darstellt (1989, 450) [18].

Aristoteles gilt als Wissenschaftler „im szientistischen Sinn“ und als Theoretiker des wissenschaftlichen Beweises, somit als Begründer des Beweises (Apodixis) – insofern trug er auch für den Autoritätsanspruch der Wissenschaft bei (Popper, ebd.). Trotz allem gilt im Sinne Poppers Auffassung von Wissenschaftstheorie, dass „alles Wissen“ nur als „Vermutungswissen“ Gültigkeit zukommt, die „durch bittere Erfahrung ausgemerzt (wird) und damit wird ihre Ersetzung durch bessere Vermutungen angeregt: (...) allein darin besteht die Leistung der Erfahrung für die Wissenschaft (Popper 1989, 452). Eine objektive Methode, um Kenntnisse über Zusammenhänge von Phänomenen der materiellen Welt zu erhalten, ist das Experiment. Auf das Wesen des Experiments werde ich im folgenden Kapitel eingehen, zumal es die Methode meiner Wahl ist. Im Sinne der Naturwissenschaft ist das Experiment (von lat. *experimentum*: „Versuch, Beweis, Probe“) eine methodisch angelegte Untersuchungsanordnung.

Methodisch bedeutet in diesem Sinne, dass die einzelnen Schritte eines Experiments klar und konkret beschrieben sind und dadurch die Wiederholbarkeit erst ermöglicht wird. Was man mit einem Experiment erreichen will, ist einerseits die Neuentdeckung von Zusammenhängen von Phänomenen und infolge darauf aufbauend die Untersuchung, ob diese Entdeckungen Verallgemeinerungen zulassen. Das Experiment ermöglicht demnach als einzige wissenschaftliche Versuchsanordnung zuverlässige Kausalaussagen.

Unter Kausalaussagen versteht man in den Naturwissenschaften auf Zuverlässigkeit beruhende verallgemeinerbare Untersuchungsergebnisse über Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge. Nach der Auswertung von wissenschaftlichen Untersuchungen gelangt man zu Schlussfolgerungen über Kausalbeziehungen, die vorliegen können. In diesem Sinne sind Zusammenhangs- und Unterschiedshypothesen über Kausalzusammenhänge von verschiedenen Variablen zu prüfen und die zu prüfende Nullhypothese ist entweder beizubehalten oder zu verwerfen. Dies bedeutet, dass entweder die Annahme bzw. Alternativhypothese eines Zusammenhanges von Ursache-Wirkungs-Prinzipien, wie sie aus der Theorie abgeleitet ist, angenommen werden kann, oder die Nullhypothese weiterhin gilt. Das Experiment muss ein wichtiges bestimmtes Kriterium erhalten, die Wiederholbarkeit unter den gleichen Bedingungen, denn nur dann können Hypothesen über die Ergebnisse von Experimenten beibehalten werden. Im folgenden experimentellen Teil wird die eigene Untersuchung dargestellt, die sich der Synthese von Estrogenvorstufen widmet, wobei der Thematik der Selektivität einer Oxidation ein besonderer Stellenwert zukommt.

Meine aus den ersten positiv Vorversuchen bzw. Prätests abgeleiteten Annahmen bzw. Hypothesen gingen davon aus, dass eine selektive Oxidation von Methylsecodiol im Hauptexperiment gelingt. In einem zweiten Untersuchungsschritt verfolgte ich die Fragen danach, welches Oxidationsmittel sich für diese selektive Oxidation von Methylsecodiol als am besten geeignet erweist, wenn man TEMPO als Katalysator im Experiment einsetzt. Vor der Durchführung des Hauptexperiments wurde die Nullhypothese aufgestellt, die zu prüfen war: Wenn man ein TEMPO-Radikal als Katalysator gemeinsam mit verschiedenen, jeweils einem auserwählten spezifischen Oxidationsmitteln verwendet, so findet keine selektive Oxidation von Methylsecodiol statt.

Bei allen experimentellen Ergebnissen, die keine selektive Oxidation zeigen, war die Nullhypothese beizubehalten. Bei allen Ergebnissen, die jedoch selektive Oxidation ergeben haben, war die Alternativhypothese anzunehmen, die alsdann Aussagen über generalisierbare Ursache-Wirkungszusammenhänge besagt, wie etwa über einen Zusammenhang von gelingender selektiver Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO als Katalysator unter Einsatz von bestimmten Oxidationsmitteln, auf die ich noch im Auswertungsteil eingehen werde.

Eine selektive Oxidation kann als Hauptergebnis in der Hypothesenprüfung natürlich gelingen, jedoch kann es in einem Experiment auch zu unerwarteten Zusatzergebnissen kommen, wie etwa zu einer Chlorierung der Doppelbindungen, worauf ich im speziellen Auswertungsteil noch näher eingehen werde. Zur besseren Übersichtlichkeit werde ich im Anschluss die einzelnen Untersuchungsphasen strukturiert beschreiben sowie die Ergebnisse in den einzelnen Experimentphasen darlegen.

3. Hauptteil – Eigene Untersuchungen

Der Zweck, weshalb es mir wichtig erschien, diesem experimentellen Teil der Diplomarbeit meine Hauptaufmerksamkeit zu schenken, liegt in seinem praktischen Wert, zumal das Methylsecol als der wichtigste Grundbaustein für die Synthese von Estrogenen in der synthetischen Chemie zur Herstellung von hormonellen Heilmitteln zu nennen ist.

3.1 Reduktion von Methylsecodion

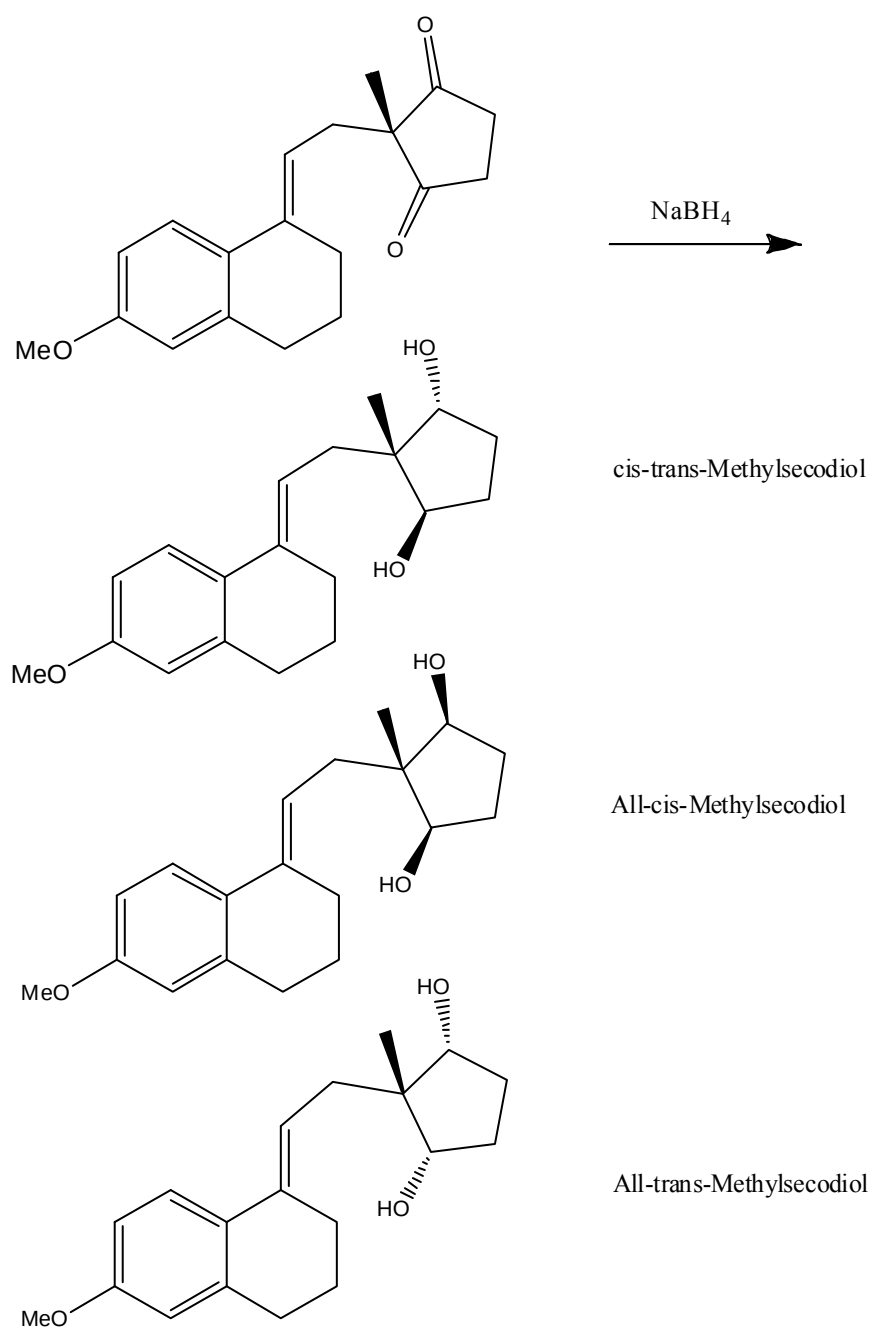


Abbildung 18: Reduktion von Methylsecodion

Aus der Theorie hatte ich die Haupthypothese abgeleitet, dass in einem solchen Oxidationsvorgang selektiv oxidiert werden kann, das heißt, nur eine OH-Gruppe sollte oxidiert werden. Da das Methylsecodion als einziges Secosteroid käuflich zu erwerben ist, alle weiteren Secosteroide aus dem Methylsecodion synthetisiert werden, ist es Hauptziel dieser Diplomarbeit zu untersuchen, ob das Steroidmolekül mit einer OH-Gruppe und mit einer Keto-Gruppe (Methylsecol), beide jeweils am 5-Ring, mithilfe von TEMPO als Katalysator synthetisiert bzw. hergestellt werden kann.

Zur Stereochemie dieser Reduktionsreaktion von Methylsecodion habe ich aus der Theorie abgeleitet, und dies zeigte konnte ich dann auch im Experiment nachweisen (siehe NMR-Spektrum Nr. HR014), dass durch die Reduktion der beiden Keto-Gruppen in die Diole neben dem Methyl zwei weitere Stereozentren entstehen und zwar an den C-Atomen mit der Position 14 und 17. Es entstehen drei unterschiedliche Diol. Diese drei Diol heißen trans-trans-Diol, cis-cis-Diol und Cis-trans Diol. Betrachten wir das trans-trans-Diol, so ist unschwer zu erkennen, dass beide OH-Gruppen hinsichtlich ihrer räumlichen Anordnung trans-ständig zur Methylgruppe stehen. Bei der räumlichen Konstruktion des cis-cis-Diols sind beide OH-Gruppen cis-ständig zur Methylgruppe angeordnet. Ein Racemat ist als eine äquimolare Mischung zweier Enantiomere zu beschreiben und kann verschiedene Gestalten annehmen. Sie sind optisch inaktiv. Das eine Enantiomer dreht das linear polarisierte Licht um den gleiche Betrag nach rechts wie das andere nach links. Das Racemat erhält die Vorsilbe DL bzw. RS.

Das trans-trans-konfigurierte und das cis-cis-konfigurierte Diol besitzen eine Spiegelebene im Molekül und sind daher optisch inaktive meso-Formen. Dem gegenüber liegt das cis-trans Diol als äquimolare Mischung der Enantiomere (= Racemat) vor. Für weitere Untersuchungen wurde das trans-trans Diol verwendet, da dieses bei der Reduktion mit NaBH_4 als Hauptprodukt anfällt und in guten Ausbeuten isoliert werden konnte.

3.2 Versuch zur Oxidation von Methylsedcodiol mit TEMPO und Hypochlorit/Bromid

Allgemein ist über die Anwendung von TEMPO und Hypochlorit/Bromid zur Oxidation auszuführen, dass es in der präparativen Chemie, d.h. in Experimenten zur Herstellung von Wirkstoffen, die bekannteste und am häufigsten verwendete sowie die als einzige in einer Vorschrift beschriebene TEMPO-Oxidation ist.

Der Grund für den häufigen Einsatz von TEMPO mit Hypochlorit zur Oxidation vor allem primärer und sekundärer Alkohole ist, dass die meisten Moleküle mit einer sehr schnellen Reaktionszeit vollständig oxidieren und somit eine kurze Arbeitsdauer vorliegt. Bei manchen Substanzen beträgt die Reaktionszeit der Oxidation weniger als fünf Minuten.

Das Oxidationsmittel selbst birgt zudem den weiteren Vorteil, dass es zu einem vergleichsweise günstigen Preis erhältlich ist. Der Grund hierfür ist, dass der Stoff Hypochlorit in riesigen Mengen im Haushalt zur Reinigung Anwendung findet und hier als Bleichlauge bezeichnet wird. Als Vorschrift zur TEMPO-Hypochlorit/Bromid-Oxidation ist ein 2-Phasen-Prozess bekannt, wobei Kaliumbromid als Co-Katalysator verwendet wird.

Versuche zur Durchführung lieferten lediglich das nicht umgesetzte Edukt.

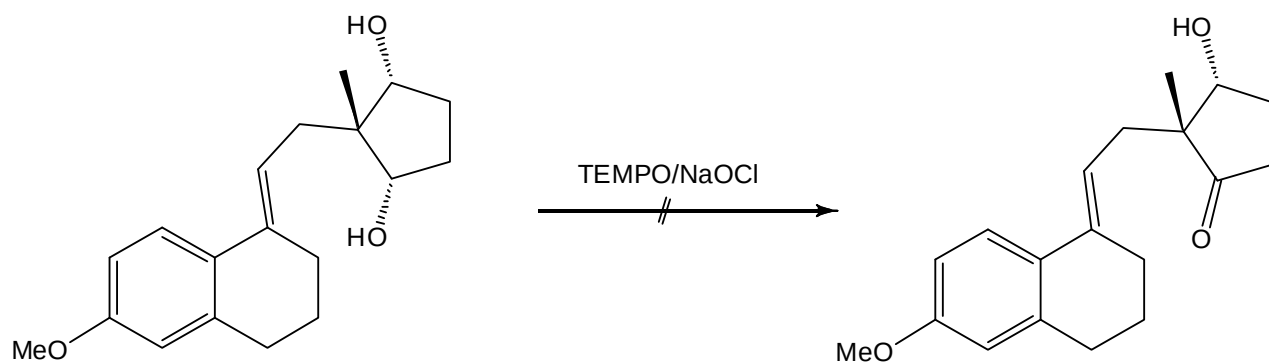


Abbildung 19: Versuch einer Oxidation

3.3 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO und TCCA

Bei einem weiteren Oxidationsversuch von All-trans-Methylsecodiol mit TEMPO als Katalysator habe ich eine starke Säure als Oxidationsmittel zur Anwendung gebracht. Folgende Methode ist bekannt als effektive und hoch selektive oxidative Konversion mit exzellenter Ausbeute (vgl. Chen et al. 2003, 2629-2631) [10].

Bevor ich auf den genauen Ablauf meiner Versuchsanordnung der Oxidation mit TEMPO und TCCA zu sprechen komme, ist es notwendig die chemischen und physikalischen Eigenschaften der TCCA ausführlich zu beschreiben.

Unter TCCA ist eine Säure mit besonders hohem freien Chlorgehalt und hoher Lagerstabilität. Neben dem hohen Aktivchlorgehalt (bis zu 90%, kein anderes Chlorierungsmittel weist einen derart hohen Chlorgehalt auf) zeigt TCCA eine sehr geringe Löslichkeit. Dadurch können langsam lösliche Tabletten produziert werden.

Dieser Umstand macht TCCA zu einem beliebteren Aufbereitungsmittel für die Desinfektion von Schwimmbadwasser als die herkömmlichen anorganischen Chlorierungsmittel, wie zum Beispiel Bleichlauge (HOCl). Aus der nachfolgenden Abbildung Nr. 20 ist eine weitere besondere Eigenschaft des TCCA zu erkennen, nämlich dass das Chlor an den Träger Isocyanursäure gebunden ist und deshalb auch als Chlorabspalter oder stabilisierte Chlorierungsprodukte bezeichnet werden.

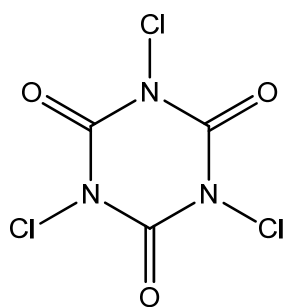


Abbildung 20: Trichlor(iso)cyanursäure

Weiter typische Beispiele für Chlorabspalter sind neben TCCA Natriumdichlorisocyanurat und das Natriumdichlorisocyanurat-Dihydrat, die als organische Chlorverbindungen gelten. Im Unterschied dazu existieren auch anorganischen Chlorverbindungen, wie zum Beispiel Chlorgas, Hypochlorit oder Calcium-Hypochlorit.

Für das Oxidationsvermögen einer Chlorverbindung ist unter anderem der ihr Gehalt an freiem Chlor ausschlaggebend. Freies Chlor besteht gemäß Definition aus HOCl , OCl^- und gelöstem Chlorgas. Generell stehen Säuren in einem Dissoziationsgleichgewicht mit ihren Anionen. Bei einer schwach dissoziierten Säure, wie die unterchlorige Säure, liegt unterhalb von pH 6 praktisch nur HOCl vor, oberhalb von pH 9 wiederum praktisch nur das Hypochloritanion (OCl^-) vor.

Wie oben bereits erwähnt, ist die TCCA ein sogenannter Chlorabspalter: Unterchlorige Säure ist praktisch an das Trägermaterial Isocyanursäure gebunden. Sobald TCCA in Wasser aufgelöst wird, spaltet sie die unterchlorige Säure ab. Dieser Vorgang wird chemisch als Hydrolyse bezeichnet.

Demnach ist das Oxidationsmittel dieser Versuchsanordnung nicht wie vermutet gelöstes elementares Chlor, sondern wie im vorangegangenen Versuch, die unterchlorige Säure (HOCl). Es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen HOCl und TCCA ein.

Zum pH-wertabhängigen Dissoziationsgleichgewicht kommt also das Hydrolysegleichgewicht bei TCCA hinzu, abhängig von der Konzentration der im Wasser vorhandenen Menge an TCCA.

Als **Ergebnis** der Oxidation von TEMPO mit Trichlorcyanursäure (TCCA) zeigt sich die selektive Oxidation der OH-Gruppe am C-17 Atom. Als Ergebnis dieses Vorganges präsentierte sich ein zentrales Ziel vorliegende Arbeit. Durch NMR-Messung entdeckte ich ein weiteres interessantes Ergebnis, nämlich eine Chlorierung der C-Atome 9 und 11, die durch Doppelbindung verknüpft sind.

Weiters ließen die NMR-Spektren eine Chlorierung am C-2 Atom erkennen, das sich am aromatischen A-Ring befindet, wie folgende Abbildung erkennen lässt.

Die relative Stereochemie der durch die Chlorierung entstandenen Chiralitätszentren 9 und 11 konnte nicht aufgeklärt werden; die Stellung der Chloratome konnte allerdings durch 2D-NMR-Spektroskopie zweifelsfrei geklärt werden.



Abbildung 21: Oxidation von Methylsecodiol unter Standardbedingungen

Zum Verständnis der entdeckten Chlorierung ist auszuführen, dass es sich bei TCCA in der Chemie um ein reines Oxidationsmittel handelt. Da aber TCCA chemisch einen sehr hohen Aktivchlorgehalt aufweist und noch dazu als Chlorabspalter agiert, lässt sich die Chlorierung daraus erklären. Als weitere Erklärungen für die entdeckte Chlorierung ist womöglich im Mechanismus der Chlorierung selbst zu sehen. Der Mechanismus der Chlorierung erfolgt durch eine elektrophile Addition von Chlor an Doppelbindungen unter Bildung von Carbeniumionen (vgl. Breitmaier / Jung, 2001). Breitmaier et al. beschreiben in seinem Werk ausführlich Reaktionen konjugierte Diene (2001) [8].

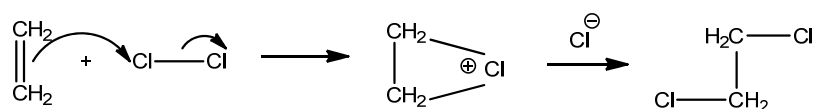


Abbildung 22: Elektrophiler Ionenmechanismus der Addition von Chlor

Da das Ziel der selektiven Oxidation von Secodiol erreicht worden ist, jedoch drei C-Atome chloriert wurden (siehe Abbildung oben), was nicht angestrebt worden war und demnach die entstandene Verbindung für eine weitere Estrogensynthese nicht weiter verwendet werden kann, zumal ihre Eigenschaften hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den Organismus völlig unabschätzbar sind bzw. toxisch sein könnte, wurde das Experiment unter anderen Bedingungen fortgesetzt.

Um der Addition von Chloratomen an Methylsecodiol entgegenzuwirken, wurden in Folge mildere Oxidationsbedingungen während der experimentellen Reaktion versuchsweise gewählt. Die Wahl fiel deshalb auf die Anwendung milderer Versuchsbedingungen, da bekannt ist, dass intensivere Oxidationsbedingungen mit der kompletten Addition von Chloratomen an sämtliche freie C-Atome des aromatischen A-Rings im Zusammenhang stehen. Ich habe deshalb drei Modifikationsversuche durchgeführt, dies mit milderen experimentellen Bedingungen.

a) Verkürzung der Reaktionszeitkomponente:

Nach dem Studium verschiedener TCCA-Oxidationsvorschriften kam ich zu dem Schluss, dass eine Reaktionszeit von etwa 30 Minuten für eine selektive Oxidation der OH-Gruppe deshalb ausreichen könnte, da diese Einwirkzeit in den Vorschriften als übliche bzw. gebräuchliche Dauer am unteren Rand der Reaktionszeiten vorzufinden war.

b) Verringerung der Temperatur der Reaktionslösung:

Ich habe die Temperatur der Reaktionslösung experimentell verringert, damit ich den Effekt dieser Bedingung prüfen kann. Da eine Chlorierung im Allgemeinen bei höheren Temperaturen stattfindet, verringerte ich die Temperatur von Zimmertemperatur, die ca. 20° Celsius beträgt, auf 0° Celsius. Mit einem Gemisch von gleichen Teilen aus Kochsalz und Eis kann man eine Temperatur von 0° Celsius über einen längeren Zeitpunkt aufrecht erhalten.

c) Verringerung der TCCA-Konzentration:

Im ersten Versuchen wurde der Reaktionslösung 0,5 mmol Secodiol und 0,01mmol TEMPO sowie 10 mmol TCCA zugefügt. Da TCCA eine sehr starke Säure ist, wurde es in diesem Versuch portionsweise zugefügt, gerade so viel, dass der pH-Wert nicht unter den Bereich von 9 fiel. Die Beziehung zwischen pH-Wert und Reaktion wurde bereits in diesem Kapitel andernorts dargestellt (siehe oben)

Leider gelang es auch unter den oben beschriebenen Modifikationen der Reaktionsbedingungen nicht die Chlorierung des Edukts zu verhindern.

3.4 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO und Iod

Um das Ergebnis meiner Arbeit über die Iod-Oxidation mit TEMPO des Secodiols nachvollziehbar darzulegen, gebe ich eingangs einen Überblick zu Iod als Oxidationsmittel in der anorganischen Chemie.

Das gemeinsame Merkmal der Halogene ist ihre Elektronenkonfiguration. Ihnen fehlt jeweils ein Elektron, um die Edelgaskonfiguration des im Periodensystem der Elemente folgenden Edelgases zu erreichen. Ein Halogenatom hat deswegen eine große Tendenz, um ein Elektron aufzunehmen. Darum wirken Halogene oxidierend.

Iod spielt im Alltag eine wesentlich geringere Rolle als die übrigen Halogene (Chlor, Brom und Fluor). Neben fotografischen Zwecken und der pharmazeutischen Verwendung als Desinfektionsmittel wird Iod, wenn auch eher selten, als Oxidationsmittel in der präparativen Chemie eingesetzt.

Ein Beispiel der Verwendung von Iod als Oxidationsmittel in der Synthese stellt die Herstellung von lipophilen Vitamin B1 (Thiamin)-Derivaten dar. Da Vitamin B1 ein Ion ist und somit aus dem Magen-Darmtrakt schlecht resorbiert werden kann, werden für die Verwendung von Vitamin-B1-Mangelzuständen lipophile Derivate seit Jahrzehnten hergestellt.

Wenn Thiamin mit Lauge versetzt wird, kommt es zuerst zur Ringspaltung des Thiazolrings und weiter zum ungeladenen Enthiolat, welches nach der Oxidation mit Iod / Kaliumiodid ein lipophiles Dimer mit einer Disulfidbrücke bildet (Bisbentiamin).

Miller und Hoerrner (2003) betonen, dass Iod als Oxidationsmittel mit TEMPO als Katalysator vor allem bei heteroaromatischen Benzylalkoholen gut funktioniert. Im Falle von elektronenreichen und heteroaromatischen Benzylalkoholen haben Miller und Hoerrner gezeigt, dass Iod bessere Ergebnisse als andere Halogene liefert.

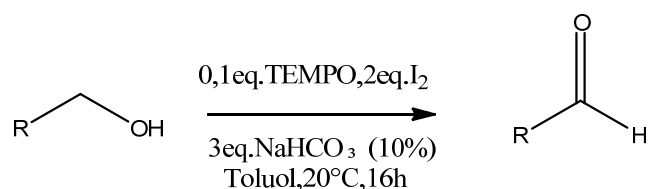


Abbildung 23: Allgemeiner Mechanismus der Iodoxidation mit TEMPO als Katalysator.

Zum besseren Verständnis des erhaltenen Derivats gebe ich erläuternd in den Chemismus der Adamantane. In diesem Exkurs beschäftige ich mich sowohl mit Begriffserklärungen, Funktionen, Reaktionen, Herstellungsverfahren und mit der Synthese von Adamantan.

Die trizyclische Verbindung Adamantan (Tricyclodecan) ist ein sehr stabiles Molekül mit sehr starrer Konformation und enthält das C-Gitter des Diamants. Es ist gleichzeitig wenig reaktionsfreudig. Adamantan besteht formal aus vier Cyclohexanmolekülen, die eine Sesselkonfiguration aufweisen. Es sind vor allem am C-1 Atom Substitutionsreaktionen möglich.

Die Adamantansynthese beginnt mit der Hydrierung von Dicyclopentadien. Anschließend erfolgt eine Umlagerung (Isomerisierung) des Diels-Alder-Adduktes mittels Aluminiumchlorid bei 160° und 30 bar (siehe Abbildung 28). Es werden jährlich über 10.000 Tonnen Adamantan hergestellt. Verwendung findet Adamantan in Polymerverbindungen, als Matrix für Radikale und als Referenzsubstanz in der Feststoff-NMR-Spektroskopie. Einige Adamantanderivate sind als Arzneimittel in Verwendung:

- Adamantan-1-ylamin (Amantadin) und Tromantadin. Amantadin war eines der ersten eingesetzten Virusstatika. Bei der Therapie und Prophylaxe der Influenza A Viren wurde es häufig eingesetzt (z.B. zur Bekämpfung der Hongkong-Grippe). Die antivirale Therapie stand anfangs vor einem großen Problem. Viren als potentiell pathogene Nukleoproteine besitzen keinen eigenen Stoffwechsel und sind im Vergleich zu Bakterien äußerst schwer biochemisch anzugreifen.

-

Deshalb geht antivirale Wirkung oft mit einer unerwünschten Schädigung menschlicher Zellen einher. Zum Wirkmechanismus der Adamantanderivate ist anzuführen, dass diese das Eindringen von Influenzaviren in Wirtszellen behindern. Zusätzlich wird die Vermehrung der Viren blockiert, indem die Freilegung der Virusnukleinsäure gehemmt wird (uncoating). Tromatadin wird gegen Herpes simplex Viren eingesetzt. Adamantan findet auch in der medizinischen Behandlung gegen Morbus Parkinson Verwendung.

- 3,5 Dimethyl-Adamantan-1-ylamin (Memantin), das als Antidementivum vor allem bei schwerer Demenz von Alzheimerpatienten Anwendung findet.
- In dieser Reaktion des Diols mit TEMPO/Iod entsteht ein Bicyclus mit einer Methylenbrücke, die beiden alkoholischen OH-Gruppen sind acetalartig gebunden. Diese durch Zufallsprinzip erfolgte Synthese dieses acetalartigen Adamantanderivats stellt eine interessante Entdeckung dar, da hier durch einen einzigen Reaktionsschritt mit zwei gängigen Reagenzien (Iod-TEMPO) aus einem Alkohol ein Adamantanderivat entstand.

In Bezug auf den Reaktionsmechanismus scheint wesentlich, dass sich Iod in einem ersten Schritt an die Doppelbindung am C-Atom 11 anlagert und in einem zweiten Schritt Iod sich anschließend absplattet. Es zeigt sich, dass somit durch die Reaktion der beiden OH-Gruppen mit dem Kohlenstoffatom C-11 eine etherartige Bindung (ein Acetal) entstehen kann. Der Steroidcharakter des Moleküls ging verloren; wir haben es nun mit einem Naphthalinrundkörper zu tun. Dieser Reaktionsmechanismus ist als Postulat bzw. Hypothese zu werten, weil eine Feststellung einer Beweisführung bedarf. Eine solche Beweisführung würde unter anderem sowohl eine Isolierung von Zwischenprodukten, als auch eine spektroskopische Auswertung notwendig machen. Dies könnte eventuell durch Engagement zukünftiger Untersuchungen auf diesem Terrain gelingen.

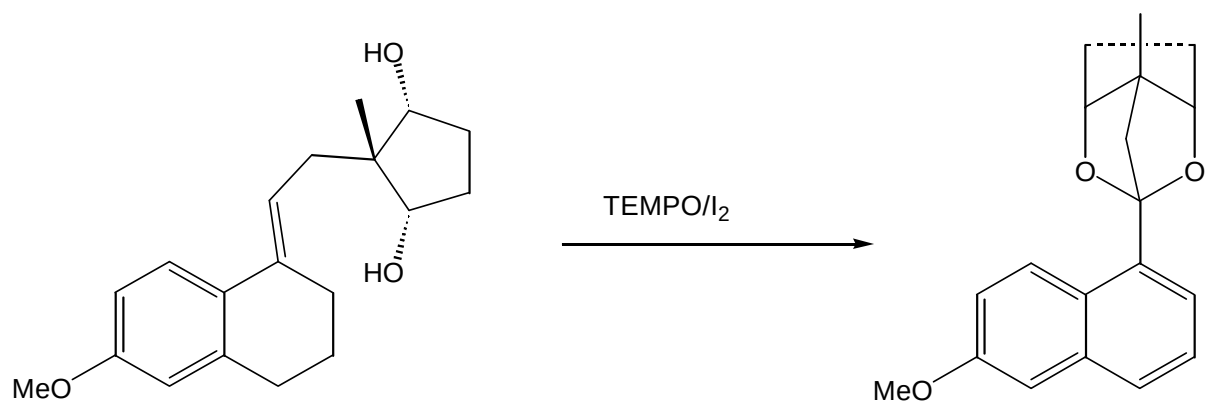


Abbildung 24: Herstellung des Adamantanderivats (Cyclisierung)

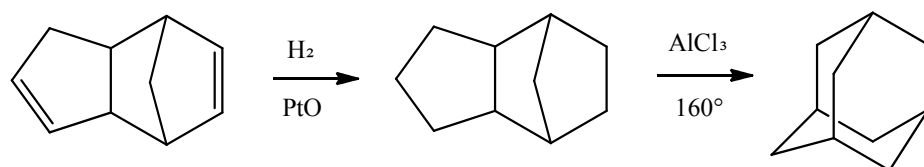


Abbildung 25: Synthese des Adamantan

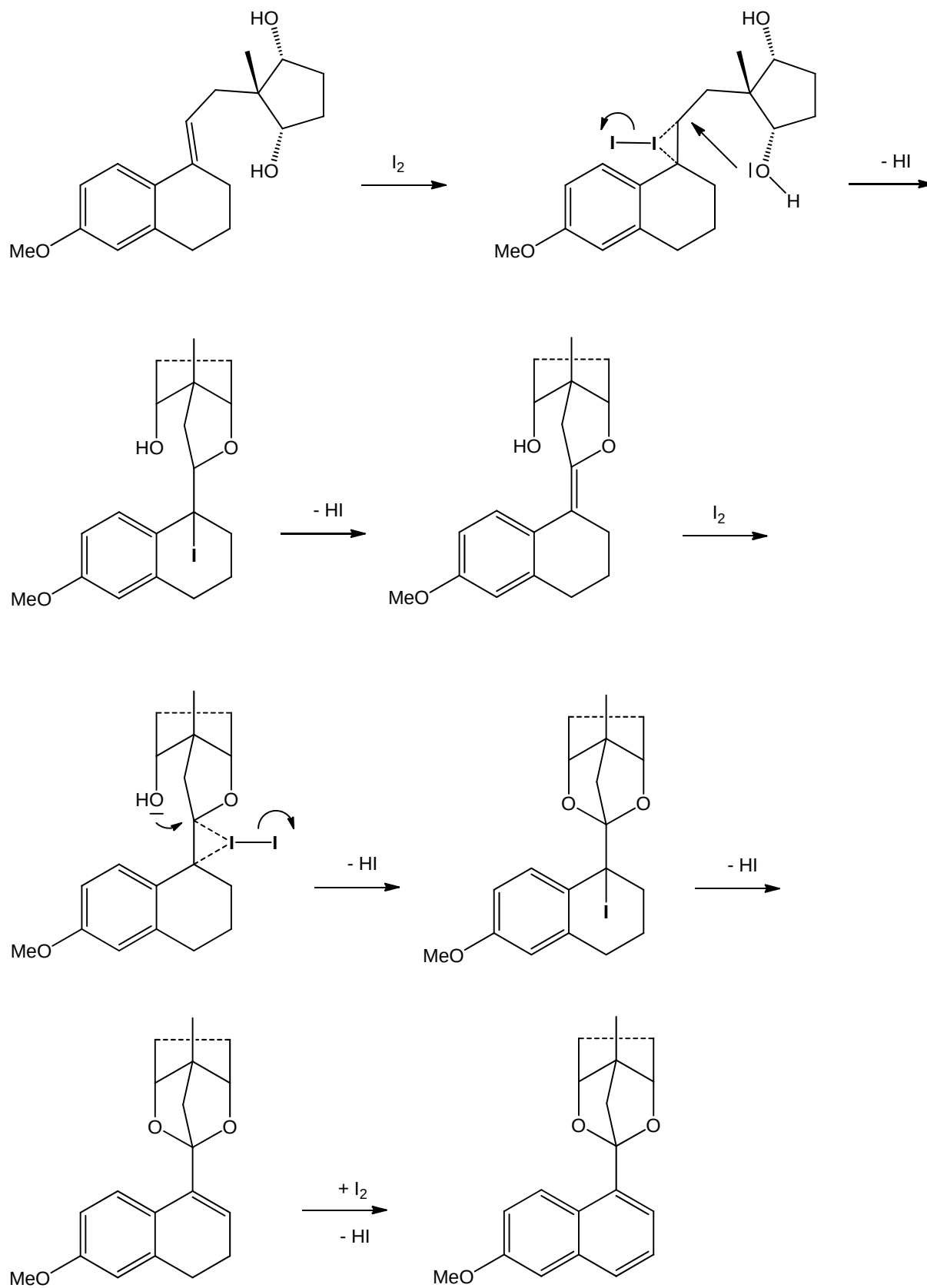


Abbildung 26: Vorschlag Reaktionsmechanismus

3.5 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO und Kupferchlorit/Calciumhydrid

Es wurde Methylsecodiol mit dem Katalysator und einer Mischung aus Kupferchlorit und Calciumhydrid bei 25grad Celsius zur Reaktion gebracht. Im NMR-Spektrum konnte keine Oxidationsreaktion festgestellt werden.

3.6 Oxidation von Methylsecodiol mit TEMPO/Iodbenzoldiacetat

In diesem Versuch wurde das Methylsecodiol mit TEMPO und einem weiteren, wenn auch eher wenig bekanntem Oxidationsmittel, nämlich Iodbenzoldiacetat zur Reaktion gebracht. Nach der Interpretation der NMR-Spektren wurde ersichtlich daß aufgrund einer Eliminierungsreaktion aus dem Secosteroid ein Naphtalinderivat entstand. Anknüpfungspunkt dieser Reaktion war einmal mehr die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11 des Diols. Das Molekül wurde am C-11 aufgetrennt. Als Produkt erhielt ich ein Naphtalinderivat mit einer Acetatgruppe.

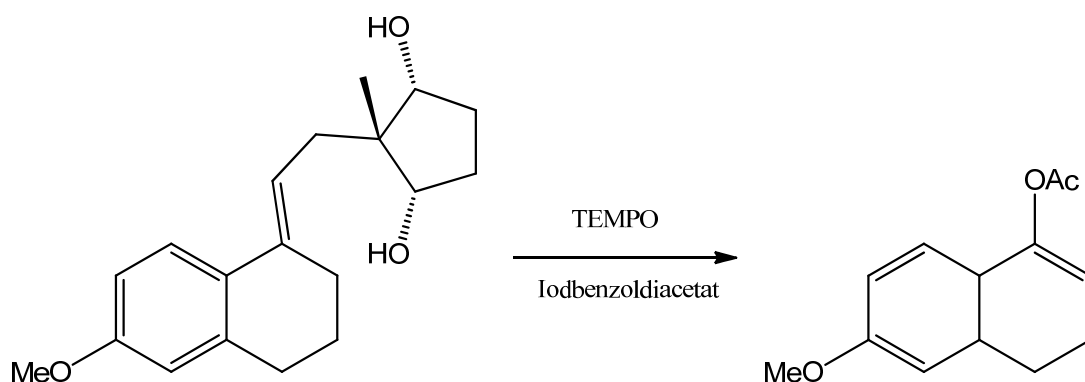


Abbildung 27: Oxidation mit TEMPO/Iodbezoldiacetat

3.7 Enzymatische Reaktion mit PLE (pig liver esterase)

Optisch aktive Verbindungen können durch drei verschiedene Verfahren gewonnen werden.

Erstes Verfahren: Die Resolution von Razematen

Zweites Verfahren: Verwendung des chiral pool („chiron“)

Drittes Verfahren: Asymmetrische Synthese

Für die vorliegende Arbeit verwende ich die asymmetrische Synthese. Dieses eher arbeitsaufwendige Verfahren kann entweder enzymatisch oder nichtenzymatisch ausgeführt werden. Während die nichtenzymatische Methode entweder mit stöchiometrischen oder katalytischen Mengen einer chiralen Verbindung arbeiten, verwendet die enzymatische Methode biologische Systeme, wie zum Beispiel Mikroorganismen oder isolierte Enzyme, um das Zentrum der Asymmetrie herzustellen. Dieser Mikroorganismus ist in meinem Fall PLE (pig liver esterase), ein hydrolytisches Enzym (Enzyme commission classification number, E.C. 3.1.1.1; vgl. auch <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>) [16].

Diese Methode beschreibt den zweiten Weg um das 17 β -Hydroxysecol herzustellen. Im ersten Schritt werden die beiden OH-Gruppen mit Essigsäureanhydrid verestert. Im nächsten Schritt soll mit Hilfe von PLE der veresterte Alkohol am C-14 hydrolysiert werden. Nun kann die freie OH-Gruppe am C-14 mittels Chromtrioxid selektiv zum Keton oxidiert werden während die andere OH-Gruppe durch den Ester geschützt wird.

Im letzten Schritt kann das Secosteroid sauer hydrolysiert werden um den Ester abzuspalten und man erhält das 17 β -Hydroxysecol.

In der Praxis zeigten sich im ersten Schritt keine Probleme. Bei der Hydrolyse des Di-esters mit PLE zeigte jedoch bereits die Dünnschichtchromatographie keine Reaktion an. Trotz mehrfacher Versuche konnten keine freie OH-Gruppe gemessen werden.

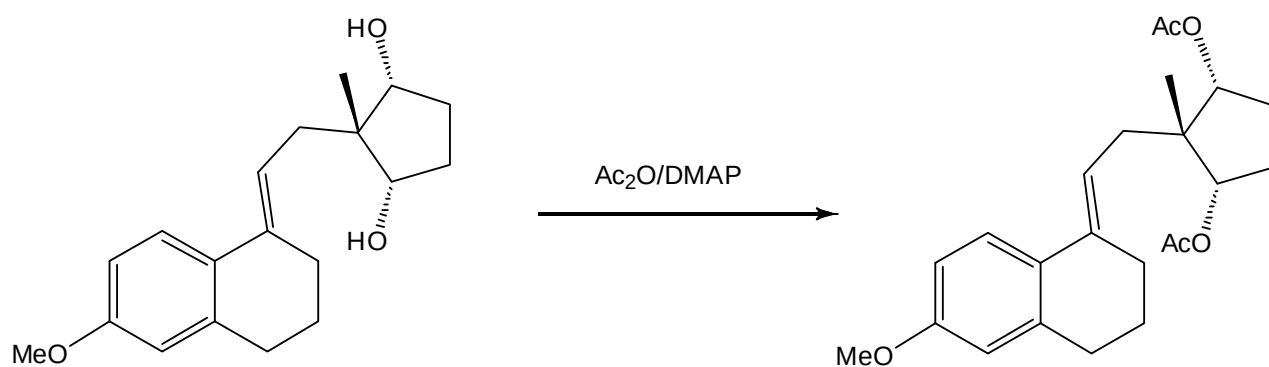


Abbildung 28: Veresterung von Methylsecodiol

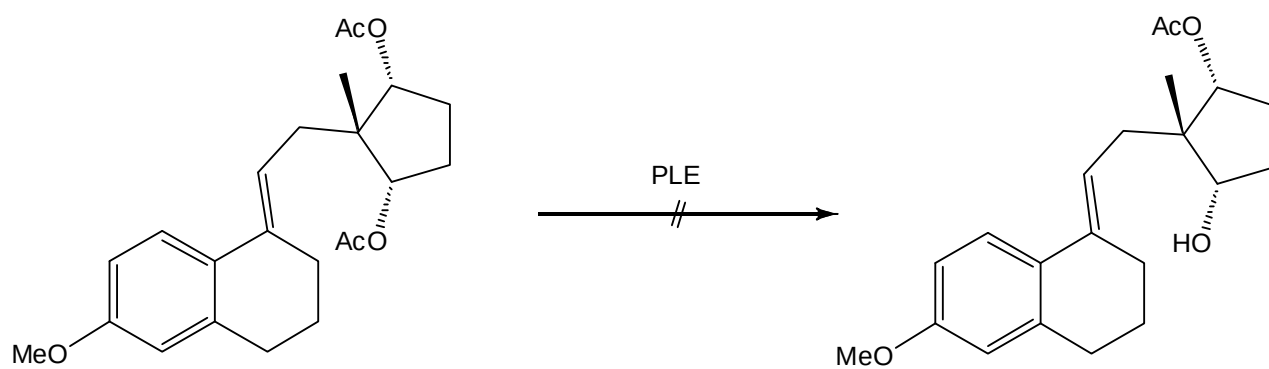


Abbildung 29: Versuch zur Hydrolyse mit PLE

4. Experimenteller Teil

Gerätedaten:

^1H -, ^{13}C -NMR: Die NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance 500 NMR Spektrometer (UltraShield) mit einem umschaltbaren 5mm Probenkopf (PAA BOO 500SB BBF-H-D05-Z, ^1H , BB=19F und 31P-15N), z Achsen Gradienten und automatischer Abstimmungseinheit für tuning und matching (Bruker BioSpin), gemessen. Die Resonanzfrequenz betrug für ^1H NMR 500,13 MHz, für ^{13}C NMR 125,75 MHz. Alle Messungen wurden in einer deuterierten Chloroformlösung vorgenommen. Standard 1D und 2D Experimente (COSY, NOESY, HSQC und HMBC) wurden verwendet, wie vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Zur Eichung der ppm-Skala wurde der undeuterten Rest des Lösungsmittels Chloroform ^1H (δ 7.26 ppm) und das Kohlenstoffsignal von Chloroform ^{13}C (δ 77.00 ppm) herangezogen.

Flash-Chromatographie: KG 60 Fa- Merck (40-63 μm);

Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien KG 60 F₂₅₄ (20x20 cm, Fa. Merck, Artikelnummer 1.05554).

4.1 Darstellung der 3-Methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-14,17-diole:

Zur Vorbereitung der Hauptuntersuchung wurden 20g (67 mmol) Methylsecodion in 1,5 l (Liter) Methanol gelöst. Das Gemisch wird auf -10° Celsius abgekühlt. Anschließend wurden 7,5 Gramm Natriumborhydrid (198,5 mmol) portionsweise in das Secodionmethanolgemisch zugefügt, wobei es zu einer heftigen Gasentwicklung kam.

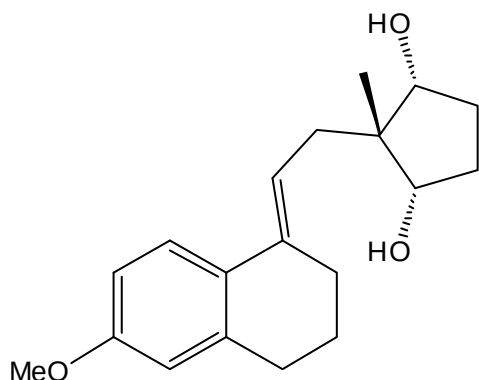
Diese Gasentwicklung war vorhersehbar, weshalb das auf -10° herabgekühlte Gemisch eine Stunde lang gerührt wurde, bis die Gasentwicklung beendet war.

Es wurde unter einer Gasabzugsvorrichtung gearbeitet. Diese Lösung wurde im Anschluss mit 800 ml Wasser versetzt und mit Portionen Dichlormethan ausgeschüttelt.

Dies bedeutet, dass die fertige reduzierte Substanz von der Wasserphase in die organische Phase übergeht. Anschließend wurde mit etwas Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotorvapor im Wasserbad abrotiert. Durch das Erhitzen im Wasserbad und der Anlage von Hochvakuum wurde das Lösungsmittel verdampft. Es entstand als Ergebnis eine bräunliche Substanz mit der Ausbeute von 18,8 Gramm, was 94 % von dem Ausgangsmaterial (20 Gramm; siehe oben) entspricht. Die präparative Trennung der Diole erfolgte durch Säulenchromatografie mit dem Laufmittel Petroläther: MTBE im Verhältnis 1:1. Dieses Verhältnis wurde aus Erfahrungswerten gewählt, um eine scharfe Trennung der drei verschiedenen Diole untereinander zu erreichen. Es wurden 31 Fraktionen zu je 50 ml in Gefäßen gesammelt. Als Ergebnis zeigte sich:

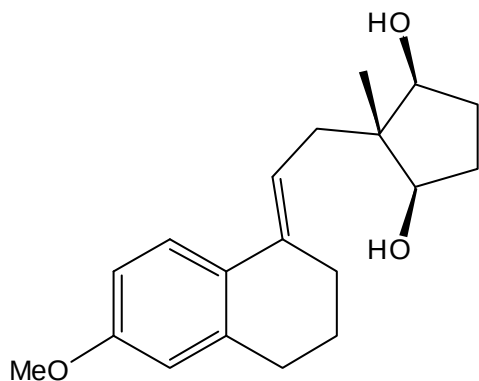
Fraktionen Nr. 1-Nr. 7: Vorlauf ohne Substanz;

(14S,17R)-Methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-14,17-diol



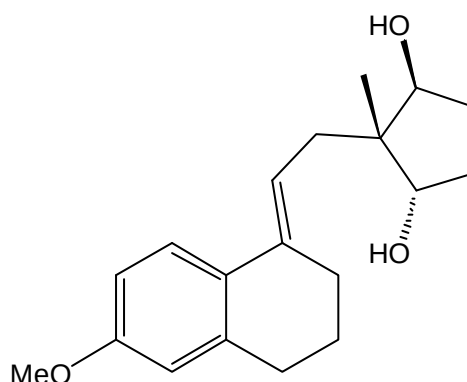
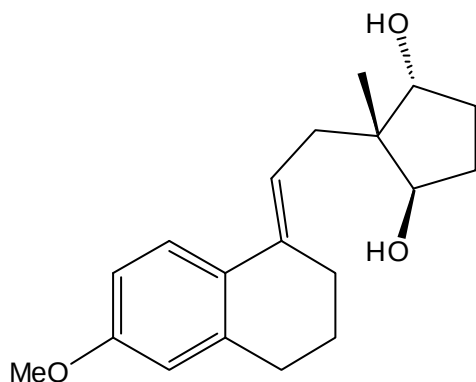
Fraktionen Nr. 8- Nr. 11: Es wurde All-trans Diol gesammelt und abrotiert bzw. eingedampft. Es zeigten sich 4,6g farblose Kristalle mit einer Ausbeute von 24%; Die genaue chemische Bezeichnung von All-trans-Methylsecodiol lautet:

(14R,17S)-Methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-14,17-diol



Fraktionen Nr. 12-14: Es wurde All-cis Diol gesammelt und abrotiert (eingedampft). Es zeigten sich als Ergebnis 860mg eines braunen Öls mit einer Ausbeute von 4,5%.

(14RS,17RS)-Methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-14,17-diol



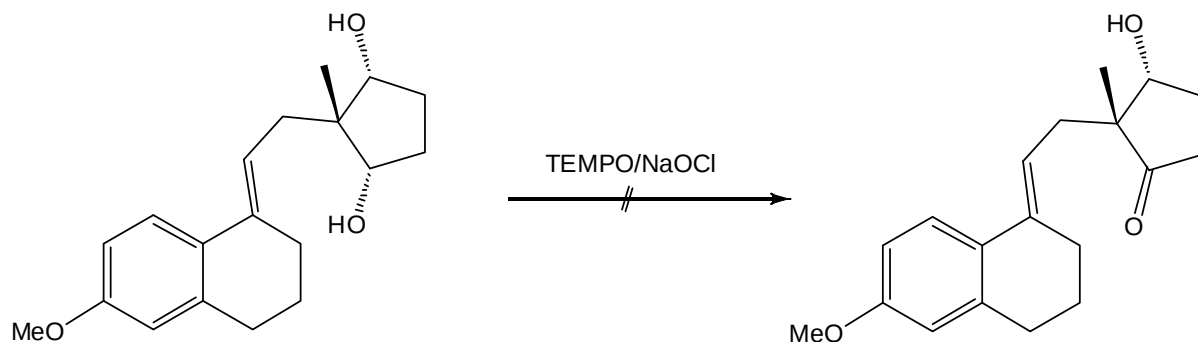
Fraktionen Nr. 15-27: Ich habe hier Cis-trans-Diol als Razemat gesammelt und nach dem Abrotieren 8,8g farblose Kristalle erhalten. Die Ausbeute entspricht 47% des Cis-Trans-Diol.

In den Fraktionen 28 bis 31 konnte als Ergebnis kein Wirkstoff mehr festgestellt werden, sondern fand sich ausschließlich Lösungsmittel vor.

Die NMR-Daten der isolierten Dirole entsprachen den von B. Joas [12] beschriebenen Werten.

Aufgrund der leichten Zugänglichkeit wurde ausschließlich mit All-trans-Methylsecodiol in allen weiteren Versuchen experimentiert.

4.2 Versuch zur Synthese von (13R,17R)-3-Methoxy-14-oxo-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-ol mit TEMPO/NaOCl:



Es wurden 0,66 mmol (200mg) Methylsecodiol in 2,5 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 mg TEMPO sowie 2 mg Kaliumbromid versetzt. Dann wurde die Mischung auf 0° Celsius abgekühlt und bei mindestens 1000 Umdrehungen gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wurden 1000 mg (25 Tropfen) Hypochlorit zugefügt. Danach wurde die organische Phase abgetrennt und mit 10%iger Salzsäure versetzt. Die Salzsäure wurde vorher mit einer Spatelspitze KI versetzt. Danach wurde mit gesättigter Thiosulfatlösung und anschließend mit gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen. Ziel dieser Prozedur war die Abtrennung von TEMPO. Danach wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Man erhält 148 mg einer kristallinen Substanz mit einer Ausbeute von 71%.

4.3 Synthese von (13RS,17RS)-3-Methoxy-14-oxo-2,9,11-Trichlor-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-ol:



Es wurden 0,66 mmol (200 mg) Methylsecodiol in 60 ml Aceton gelöst, mit 2 mg TEMPO, 13 mg Natriumbromid (NaBr) und 2 ml gesättigter Bicarbonatlösung versetzt. Nach Abkühlen auf 0° Celsius wurden 1,3 mmol (306 mg) TCCA über einen Zeitraum von 20 Minuten hindurch langsam zugefügt. Es wurde eine Stunde bei 0° Celsius und weitere 14 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

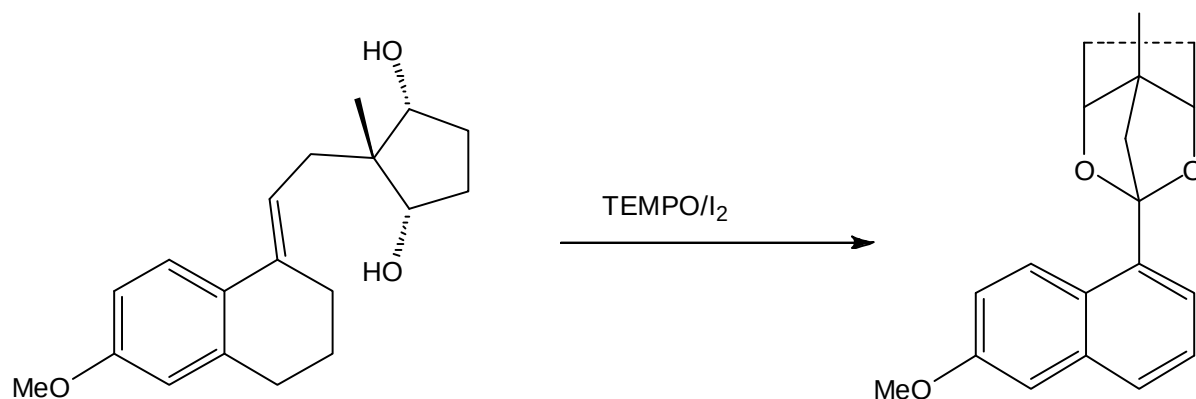
Die Lösung wurde filtriert, unter Vakuum konzentriert (bzw. eingeeengt) und mit 2 ml gesättigter Natriumcarbonat Lösung versetzt. Das Produkt wurde mit einigen Portionen Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Rohausbeute betrug 161 mg, das entspricht 80% des Ursprungsmaterials (Methylsecodiol). Die Substanz wurde in MTBE gelöst und auf eine Kieselgelsäule mit dem Laufmittel Petrolether: MTBE (im Verhältnis 1:1) aufgetragen.

Es wurden 20 Fraktionen zu je 5 ml gesammelt. Die 10-20 sauberen Fraktionen wurden durch Dünnschichtchromatografie sichtbar gemacht und anschließend eingedampft. Die Ausbeute betrug 72 mg. Dies entspricht 45% der Rohausbeute. Diese Substanz wurde mittels Protonen- und ¹³C-NMR gemessen.

^1H NMR: (500 MHz CDCl_3) δ (ppm) = 7,45 (s, 1H, H-1); 6,71(s 1H, H-4); 4,75 (dd, 1H, J= 11,3 und 4,1 Hz, H-11); 4,17 (d, 1H, J = 4,1 Hz, H-17); 3,89 (s, 3H, OMe); 2,87 - 2,74 (m, 2H, H-6); 2,61 - 2,40 (m, 2H, H-12/1, H-15/1); 2,35 (m, 1H, H-15/2); 2,25 - 1,69 (m, 7H, H-12/2, H-16/1, H-16/2, H-8/1, H-8/2, H-7/1, H-7/2); 1,12 (s, 3H, H-18).

^{13}C NMR: (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 200,80 (C-14); 154,09 (C-3); 139,53 (C-5); 130,70 (C-10); 126,48 (C-1); 119,678 (C-2); 112,66 (C-4); 77,06 (C-17); 75,26 (C-9); 57,60 (C-11); 55,94 (OMe); 50,09 (C-13); 35,36 (C-12); 33,62 (C-15); 31,21 (C-8); 29,77 (C-6); 26,29 (C-16); 21,64 (C-18); 18,29 (C-7).

4.4 5-(2-Methoxy-napht-5-yl)-6a-methyl-4,7-dioxa-1,5-methanopentalen



Es wurden 0,5 mmol Methylsecodiol (151 mg) in 2 ml Toluol gelöst. Dann mit 252 mg Iod und 8 mg TEMPO sowie mit 125 mg Bicarbonat versetzt. Das Bicarbonat wurde zuvor in 1,3 ml Wasser gelöst. Die gesamte Mischung reagierte 18 Stunden bei 20° Celsius. Anschließend wurde die Mischung filtriert und dann im Rotavapor eingeeengt.

Die erhaltene Rohausbeute betrug 180 mg, wobei sich noch einige Iodreste bei dieser Ausbeute vorfanden.

Die Rohausbeute wurde mittels Flashchromatographie gereinigt. Laufmittel war eine Mischung von Petrolether: MTBE im Verhältnis 4:1. Es wurden 13 Fraktionen zu je 50 ml gesammelt. Mittels DC wurden in den Fraktionen 2-5 und 7-13 Spots erkannt.

Die Fraktionen 2-5 wurden gesammelt, anschließend das Lösungsmittel abrotiert. Die Ausbeute betrug 13 mg entsprechend 7,2 % des Ausgangsmittels.

Die Fraktionen 7-13 wurden ebenfalls gesammelt und das Lösungsmittel abrotiert. Die Ausbeute betrug hierbei 35 mg. Dies entspricht 19,4 % des Ausgangsmittels.

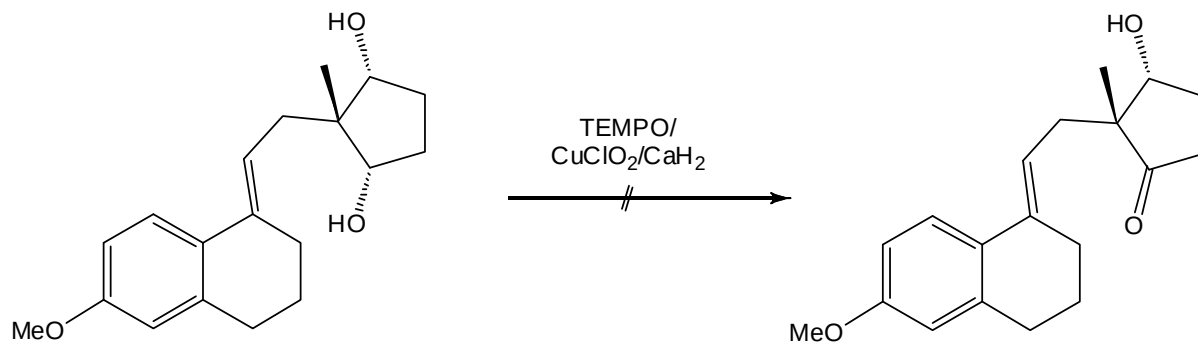
Durch die NMR-Messung wurde in den Fraktionen 7-13 ein Adamantanderivat erkennbar.

Vorschrift: Organic Letters (Hoerrner / Miller 2003, 285ff.)

^1H NMR: (500 MHz CDCl_3) δ (ppm) = 8,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-1); 7,73(d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-6); 7,61 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-8); 7,37 (dd, 1H, $J = 8,2$ und $6,9$ Hz, H-7); 7,17 (dd, 1H, $J = 9,5$ und $2,6$ Hz, H-4); 7,12 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H-2); 4,39 (s, 2H, H-14, H-17); 3,91 (s, 3H, OMe); 2,45 (s, 2H, H-12); 2,30 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz, H-15/1, H-16/1); 2,10 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz, H-15/2, H-16/2); 1,29 (s, 3H, CH_3).

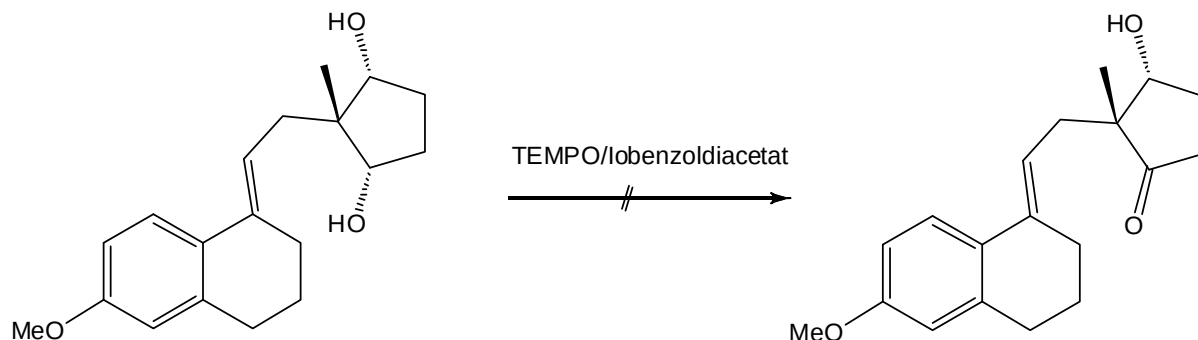
^{13}C NMR: (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 157,03 (C-3); 135,54 (C-5); 131,34 (C-9); 128,64 (C-6); 128,23 (C-1); 126,68 (C-10); 125,18 (C-7); 122,96 (C-8); 118,41 (C-2); 107,23 (C-11); 106,17 (C-4); 87,19 (C-14, C-17); 55,16 (OMe); 54,58 (C-13); 47,25 (C-12); 29,22 (C-15, C-16); 12,54 (CH_3).

4.5 Versuch zur Synthese von (13R,17R)-3-Methoxy-14-oxo-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-ol mit TEMPO/CuOCl/CaH₂:



Es wurden 500 mg Methylsecodiol in 20 ml Acetonitril gelöst, mit 50 mg TEMPO, 250 mg Kupferchlorid und 210 mg Calciumhydrid versetzt und 24 Stunden bei 25 Grad Celsius gerührt. Das Produkt wurde mit 30 ml Ether verdünnt, filtriert, mit 10%iger HCL und anschließend mit Diosulfatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Die Ausbeute des Rohprodukts beträgt 480 mg. Das Produkt wurde mittels Flashchromatografie gereinigt. Als Laufmittel diente Petrolether MTBE (2,5:1). Es wurden 32 Fraktionen zu je 15 ml gesammelt. Das Hauptprodukt befand sich in den Fraktionen 11-14 mit einer Ausbeute von 166 mg.

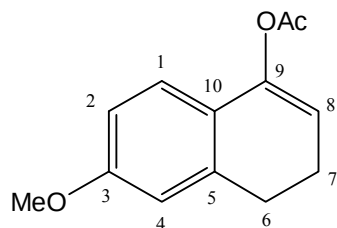
4.6 Versuch zur Synthese von (13R,17R)-3-Methoxy-14-oxo-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-17-ol mit TEMPO/Iodbenzoldiacetat:



Es wurden 0,66 mmol (200 mg) Methylsecodiol in 1ml Dichlormethan gelöst, mit 0,066 mmol TEMPO und mit 0,73 mmol Iodbenzoldiacetat versetzt. Anschließend wurde 18 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, danach mit Thiosulfatlösung, mit Bicarbonatlösung und zuletzt mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abrotiert. Die Rohausbeute betrug 178 mg.

Die Substanz wurde mittels Flashchromatographie gereinigt: Als Laufmittel diente eine Mischung aus Petrolether:MTBE im Verhältnis 4:1. Es wurden 29 Fraktionen zu je 5ml gesammelt. Die Ausbeute der Fraktionen 6 bis 11 betrug 16 mg, die Ausbeute der Fraktionen 14 bis 29 betrug 46 mg. Bei den vereinten Fraktionen 6 bis 11 wurde das Lösungsmittel abrotiert und anschließend mit NMR gemessen.

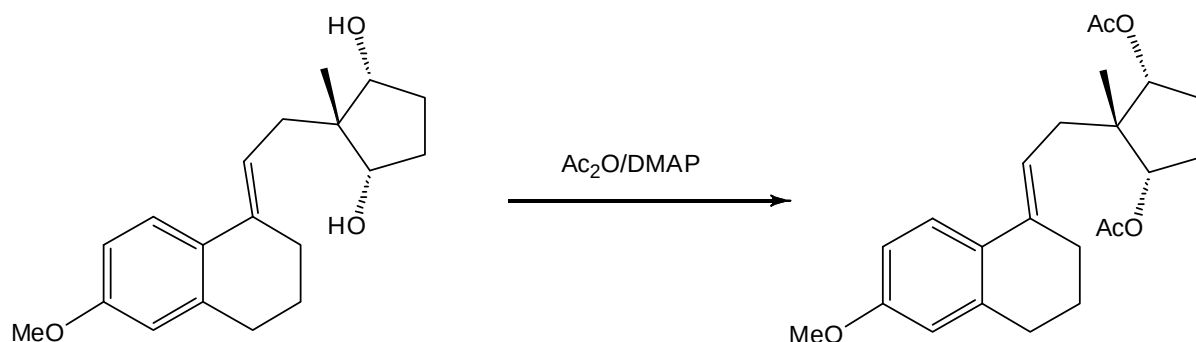
Acetoxy-3,4-dihydro-6-methoxynaphthalin: (Bezifferung analog der Steroidbezifferung)



^1H NMR: (500 MHz CDCl_3) δ (ppm) = 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H-1); 6,84 (dd, J = 8,8 und 2,6 Hz, 1H, H-2); 6,69 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H-4); 5,50 (dd, 1H, J = 13,2 und 5,0 Hz, H-8); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,16 (ddd, 1H, J = 17,0, 12,7 und 4,7 Hz, H-6/1); 3,02 (ddd, 1H, J = 17,0, 4,4 und 3,5 Hz, H-6/2); 2,37 (m, 1H, H-7/1); 2,27 (dt, 1H, J = 12,9, 12,9 und 4,7 Hz, H-7/2); 2,22 (s, 3H, Ac CH_3).

^{13}C NMR: (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 191,67 (C-9); 170,32 (Ac COO), 163,98 (C-3), 145,55 (C-5); 130,28 (C-1); 125,02 (C-10); 113,55 (C-2); 112,45 (C-4); 74,27 (C-8); 55,47 (OMe); 29,14 (C-7); 28,21 (C-6); 20,91 (Ac CH_3).

4.6 (14S,17R)-14,17-Diacetyloxy-methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen



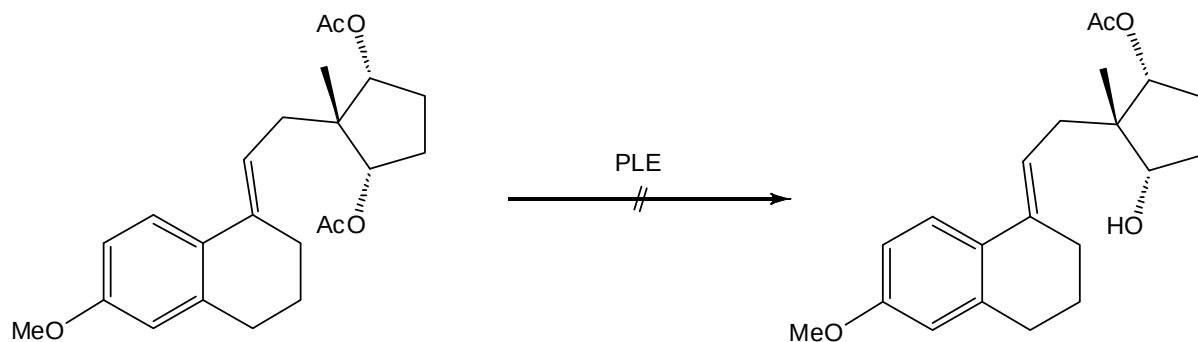
Veresterung:

Es wurden 4g Methylsecodiol in 20ml Pyridin und 20ml Essigsäureanhydrid gelöst und anschließend mit 400 mg DMAP versetzt. Dies wurde 18 Stunden bei 20 Grad Celsius gerührt. Anschließend wurde mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und mit 1 N Salzsäure, Wasser und Bicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Danach wurde das Produkt unter Hochvakuum für einige Stunden getrocknet. Die Ausbeute an rötlich braunem Öl beträgt 5,089 Gramm. Dann wurde 4,589 Gramm des Produkts mit Flashchromatografie gereinigt. Als Lösungsmittel diente Petrolether: MTBE (4:1). Es wurden 10 Fraktionen zu je 100 ml gesammelt.

^1H NMR: (500 MHz CDCl_3) δ (ppm) = 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H-1); 6,72 (dd, 1H, J = 8,8 und 2,9 Hz, H-2); 6,60 (d, J = 2,9 Hz, 1H, H-4); 5,74 (t, 1H, J = 7,5 Hz, H-11); 4,97 (m, 2H, H-14, H-17); 3,78 (s, 3H, OMe); 2,74 (t, J = 6,3 Hz, 1H, H-6); 2,46 (t, J = 5,7 Hz, 1H, H-8); 2,34 (d, 2H, J = 7,5 Hz, H-12); 2,23 - 2,15 (m, 2H, H-15/1, H-16/1); 2,08 (s, 3H, Ac CH_3); 1,86 - 1,81 (m, 2H, H-15/2, H-16/2); 1,79 (m, 2H, H-7); 0,96 (s, 3H, CH_3).

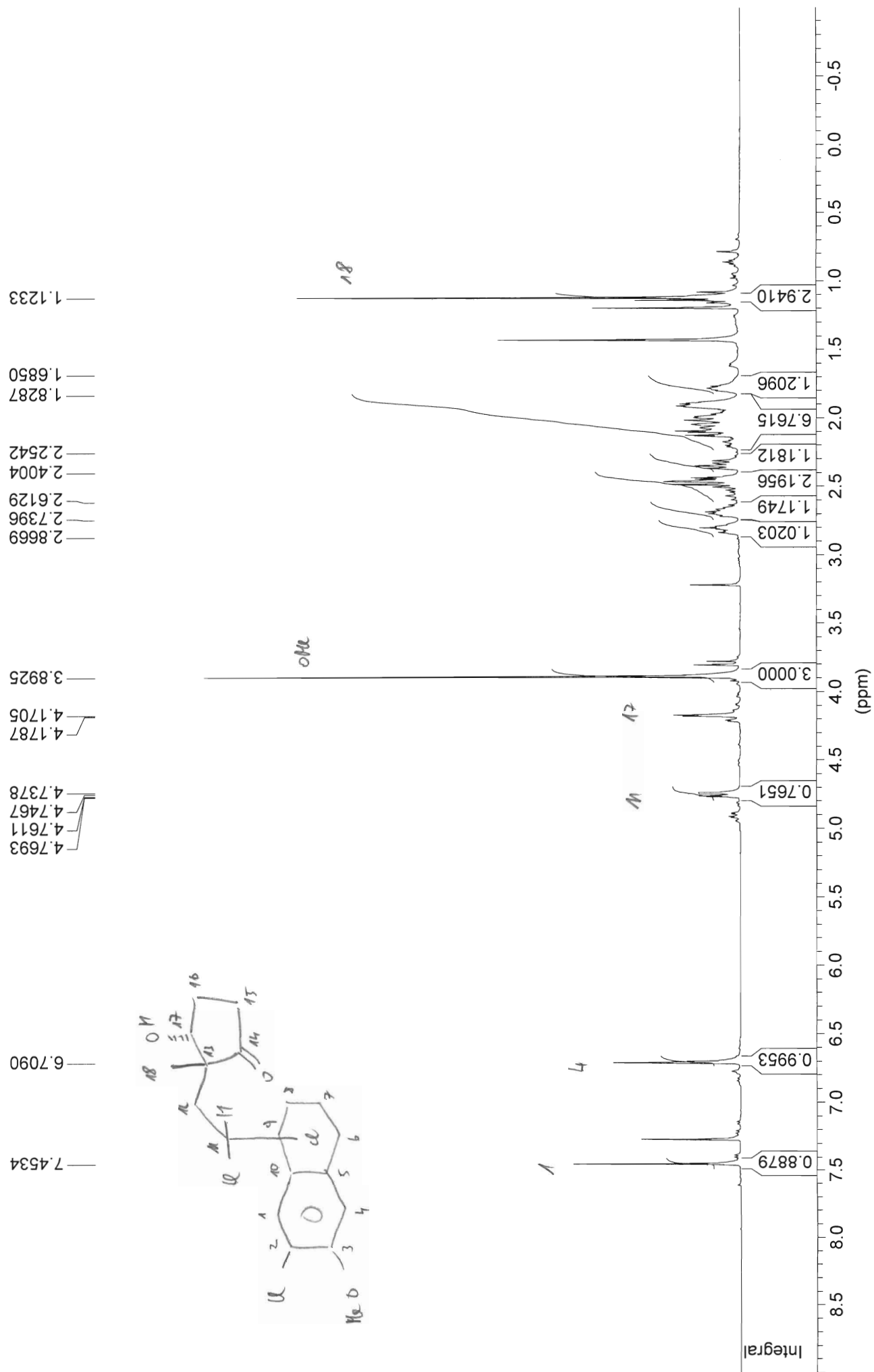
^{13}C NMR: (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 170,70 (Ac COO); 158,34 (C-3); 138,42 (C-5); 135,66 (C-9); 129,11 (C-10); 124,96 (C-16); 117,79 (C-11); 113,118 (C-4); 112,45 (C-2); 81,10 (C-14, C-17); 55,19 (OMe); 49,26 (C-13); 30,73 (C-6); 29,72 (C-15, C-16); 29,00 (C-12); 26,67 (C-8); 23,24 (C-7); 22,68 (CH_3); 21,27 (Ac CH_3).

4.7 Versuch zur Hydrolyse von (14S,17R)-14,17-Diacetyloxy-methoxy-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen mit PLE:



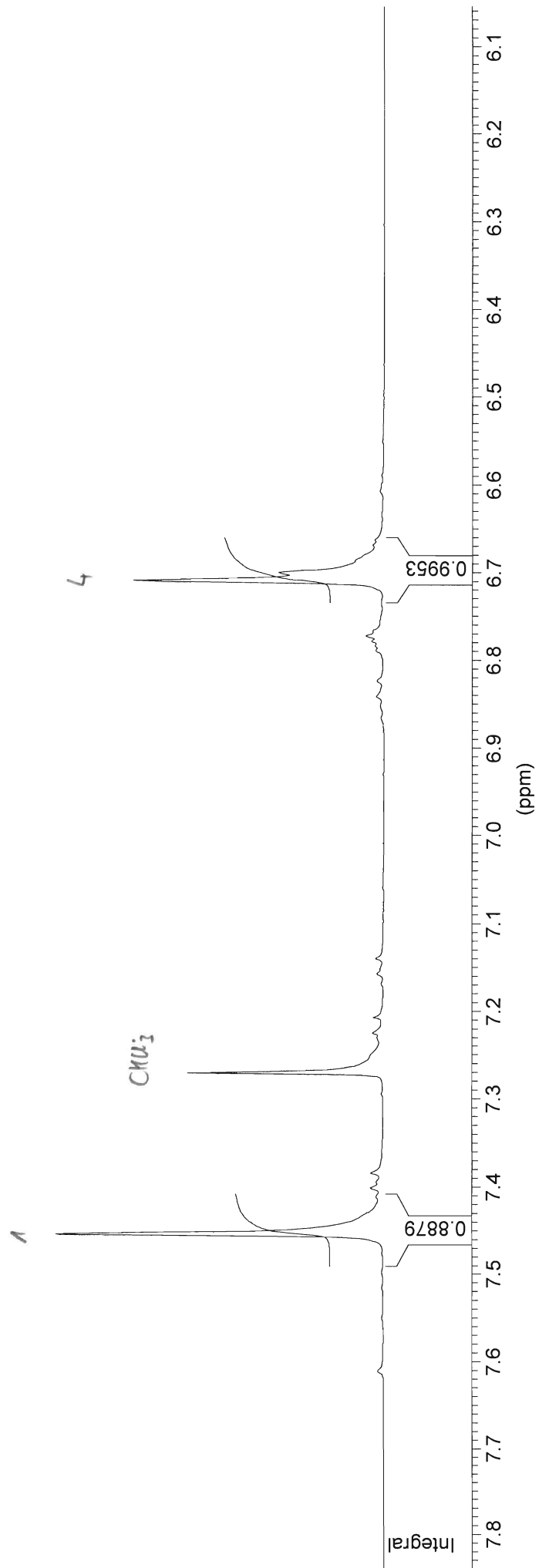
Es wurden 0,353 mmol (103 mg) in 1 ml Aceton gelöst, mit 10 ml Phosphatpuffer (pH 8) und 138 units (5 mg) PLE versetzt und 48 Stunden bei 32 Grad Celsius gerührt. Es zeigte sich keine Reaktion.

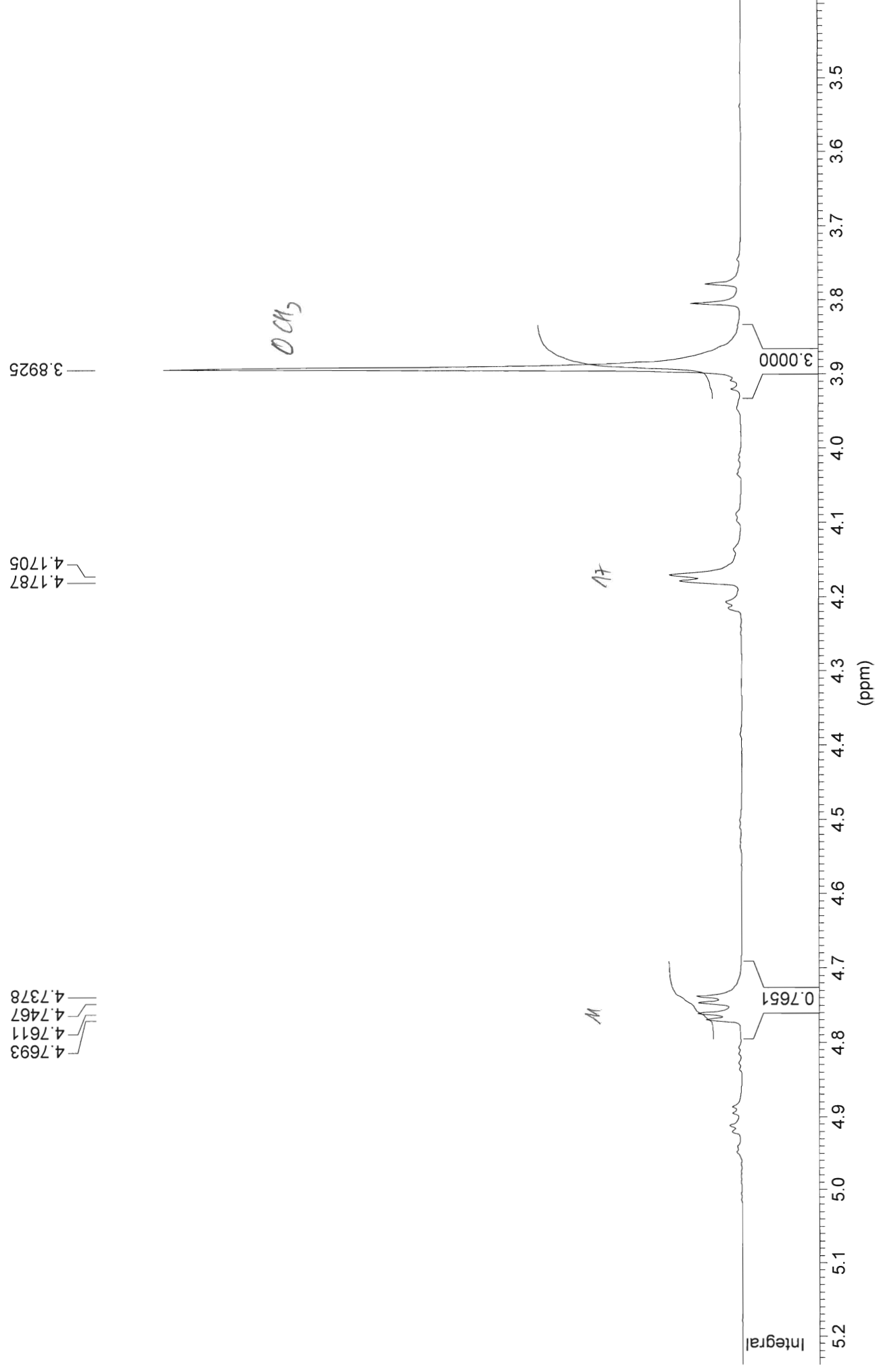
5 NMR-Spektren

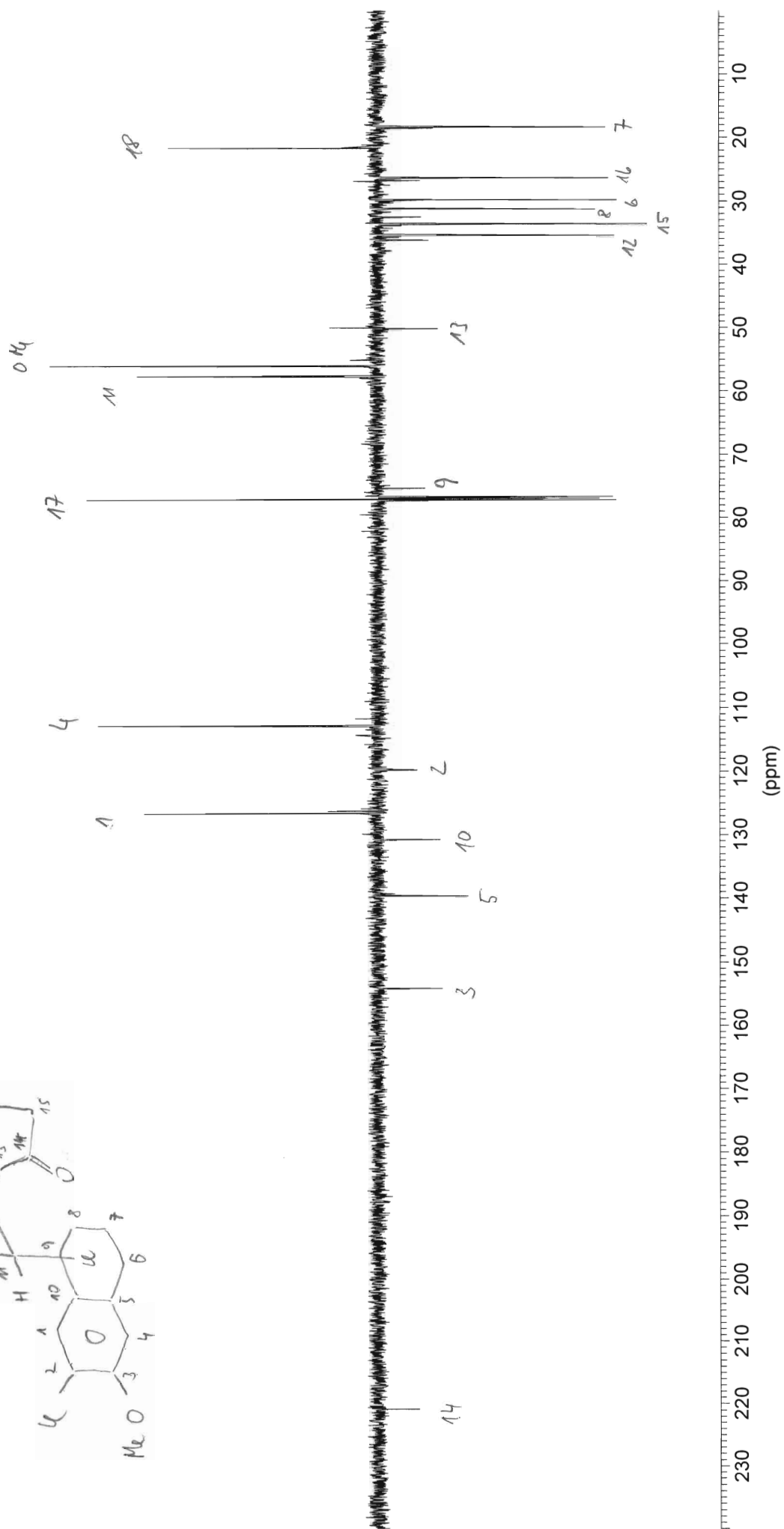
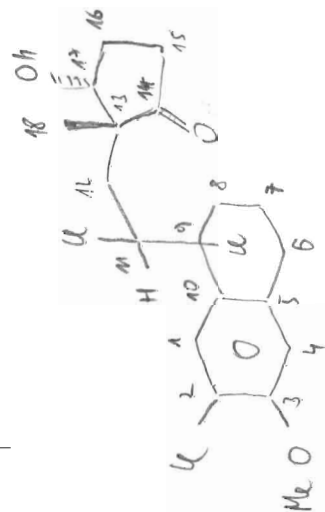


— 6.7090

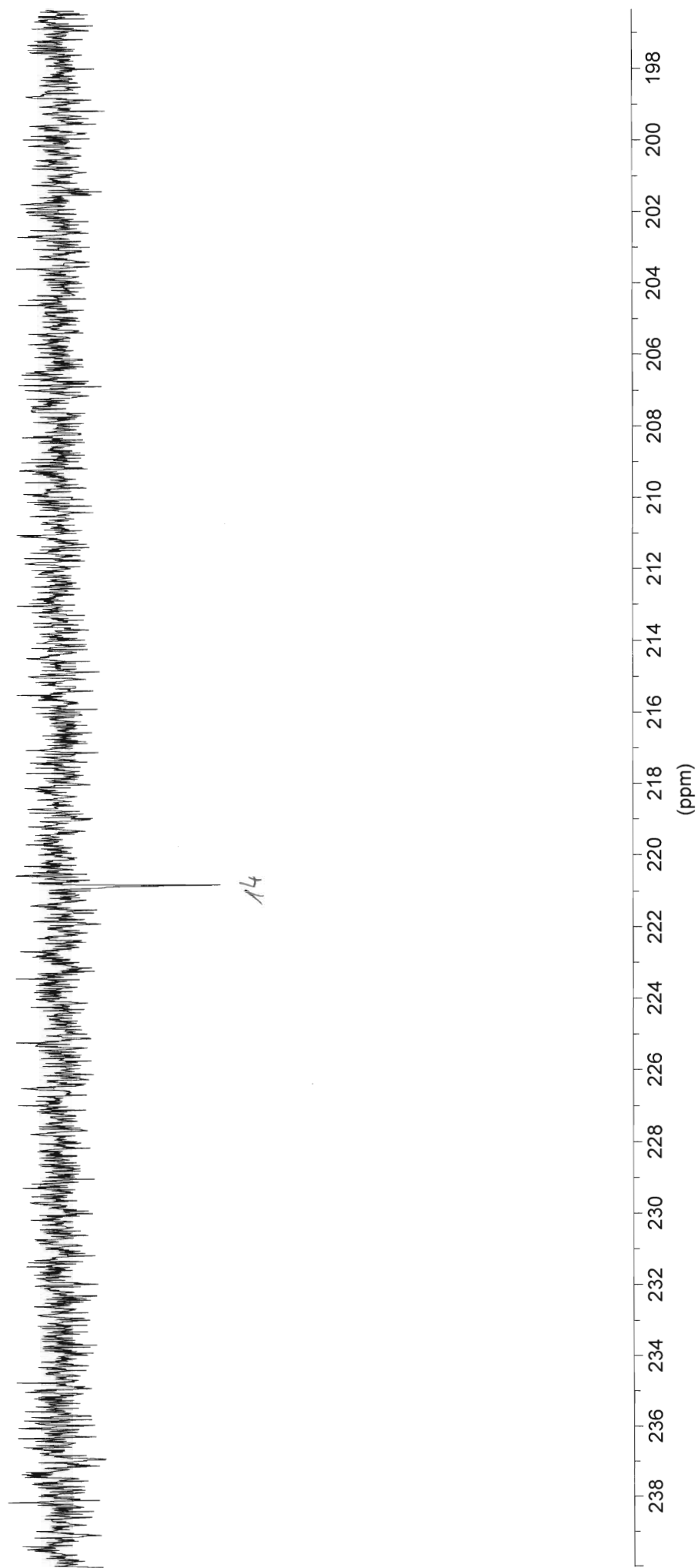
— 7.4534

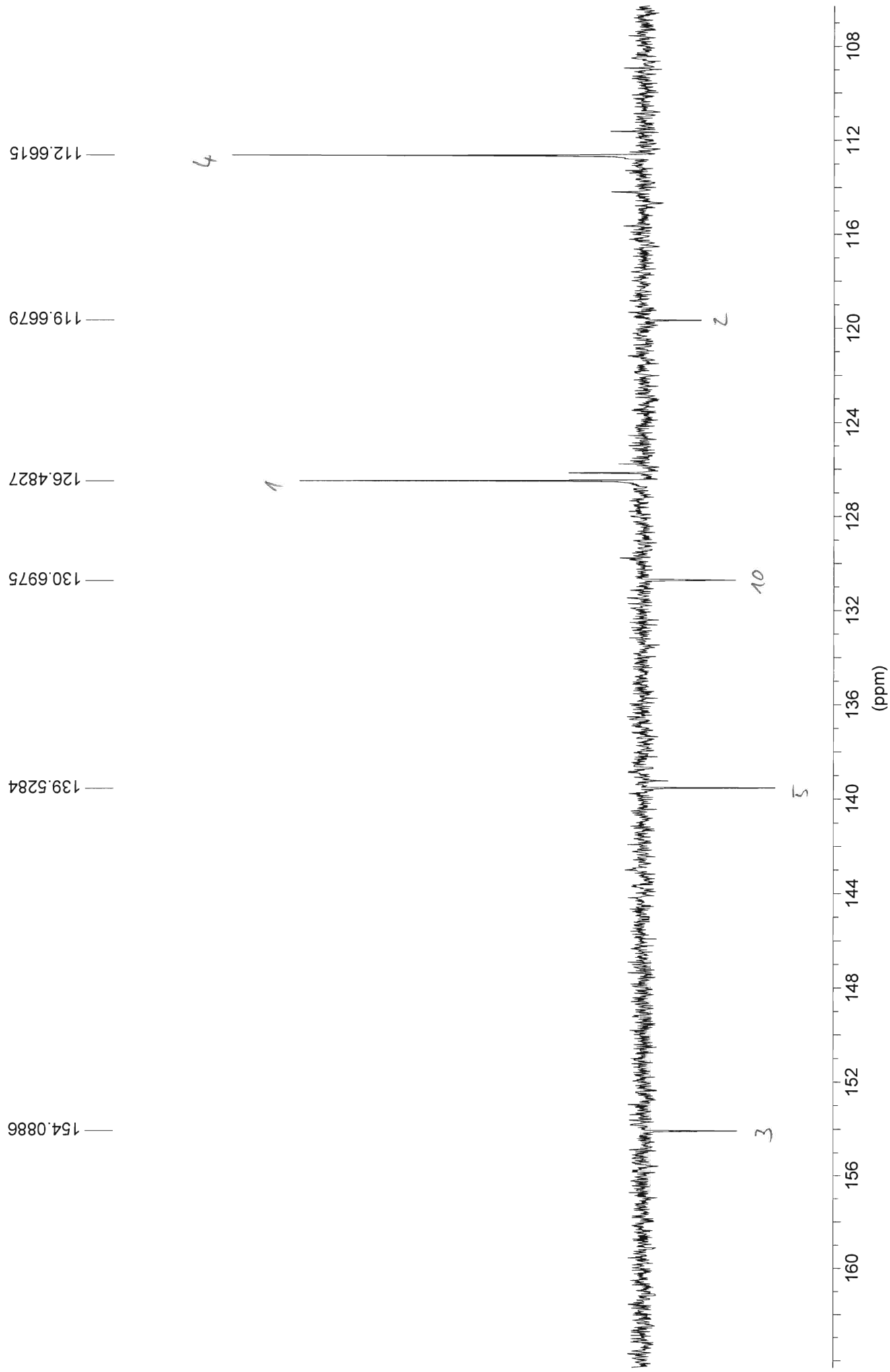


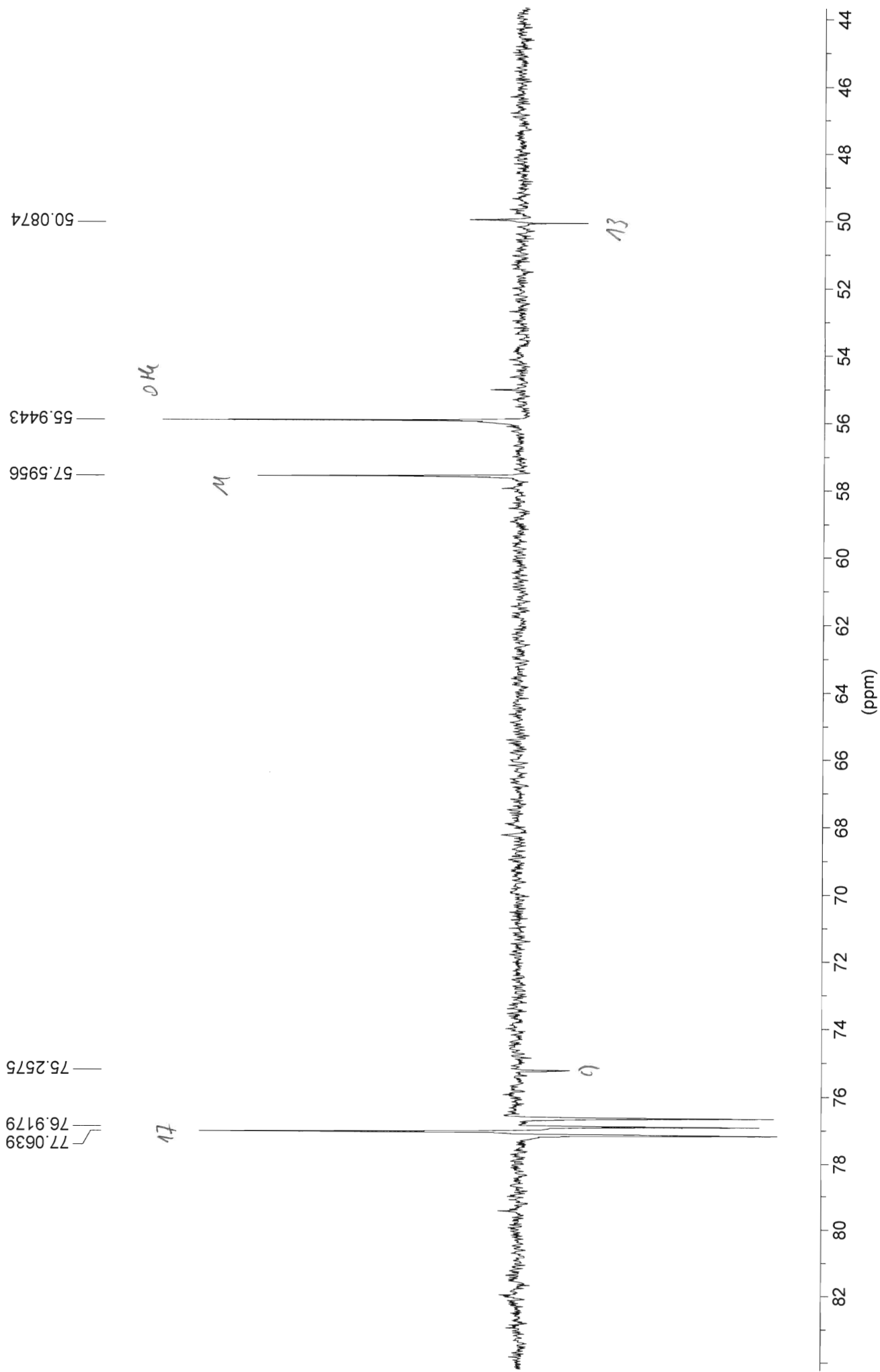


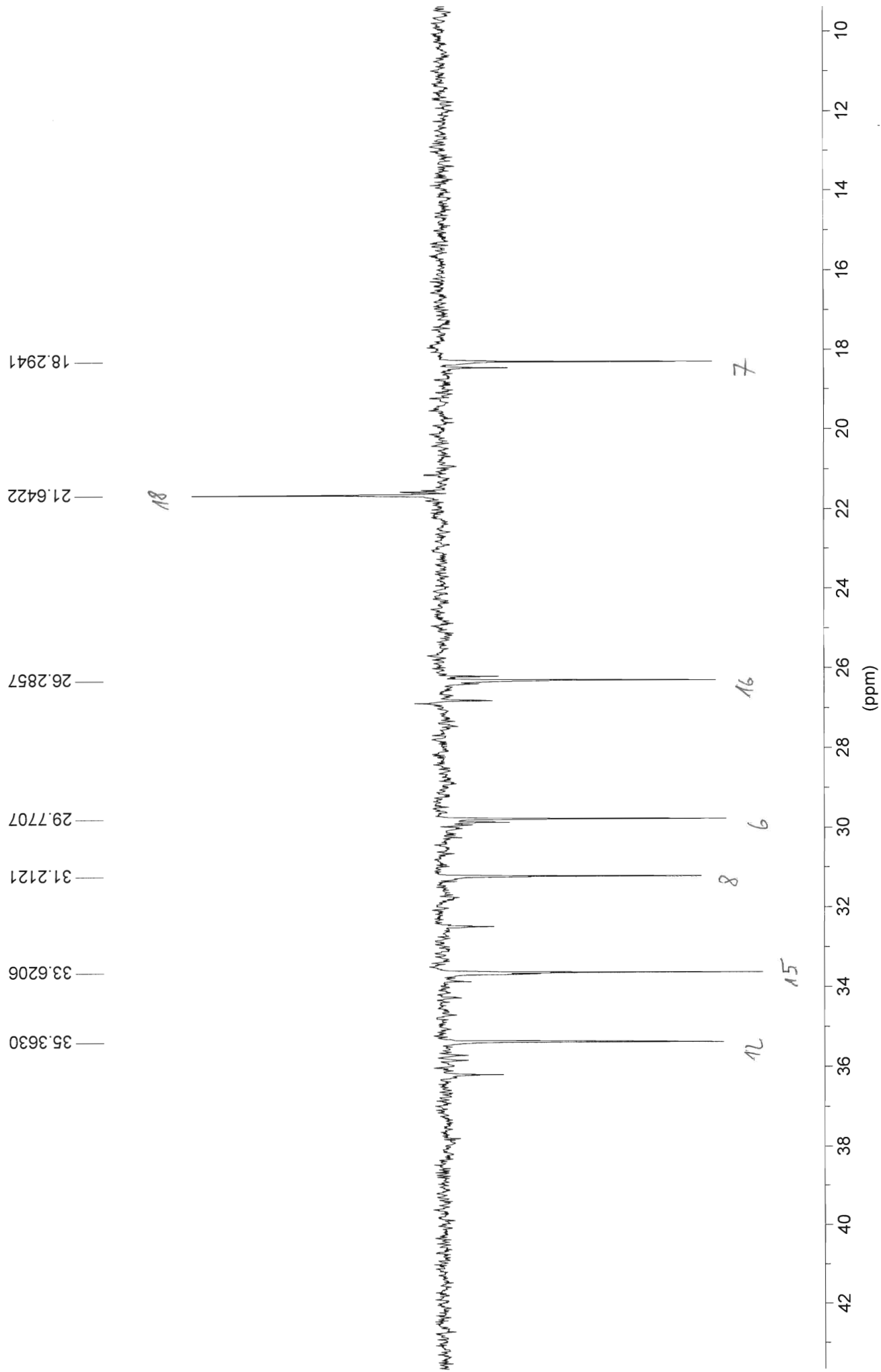


220.8045

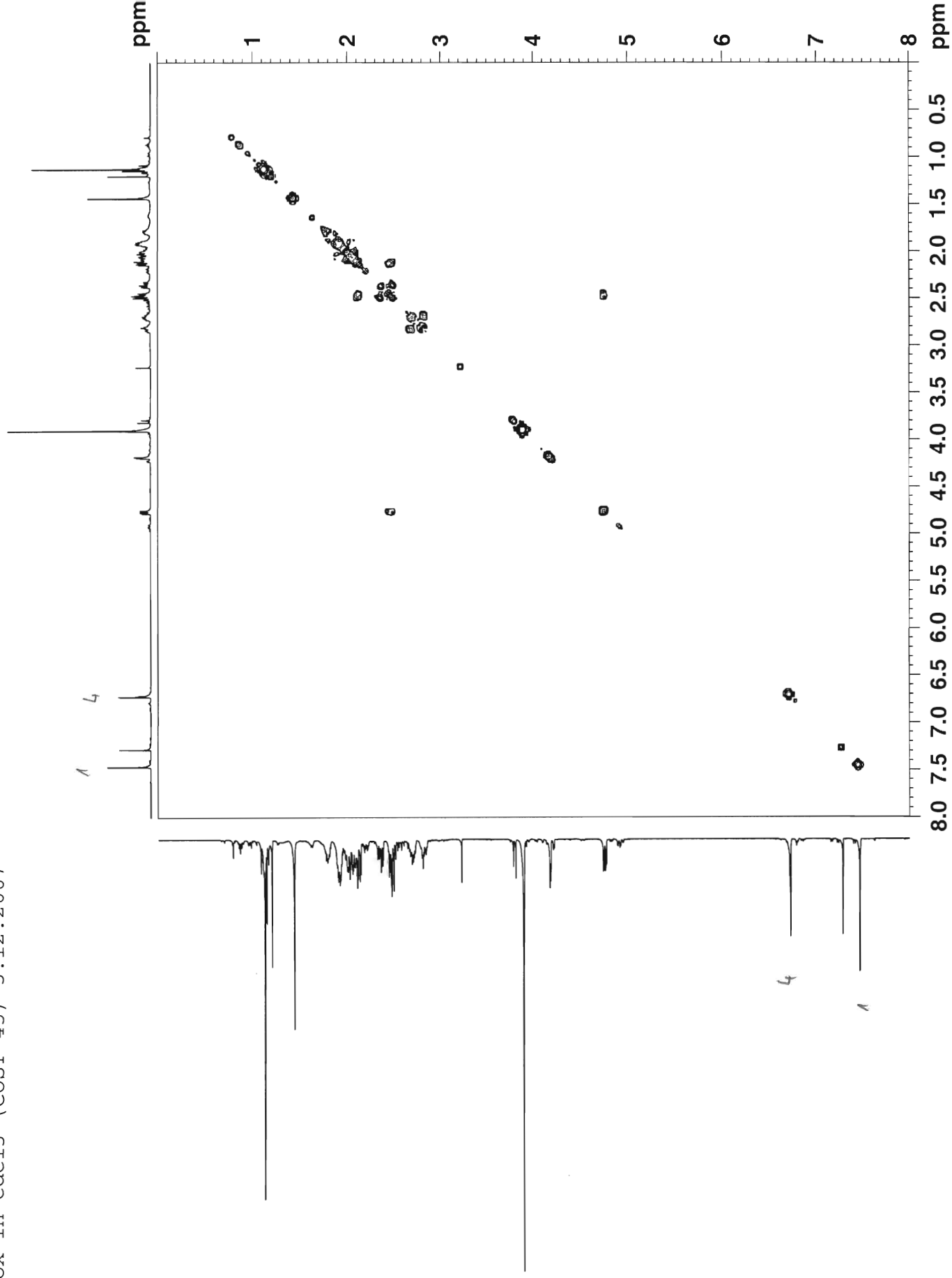




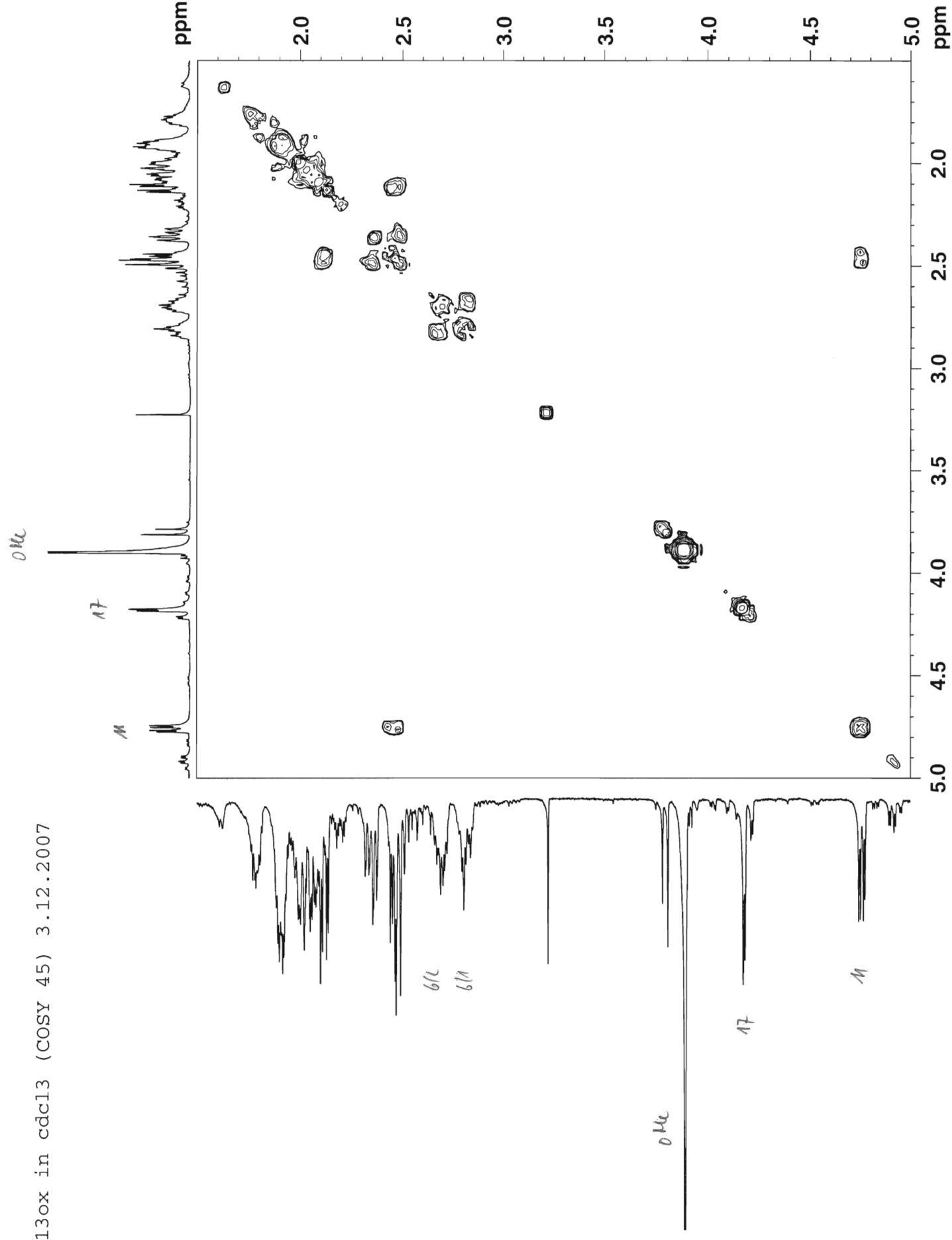


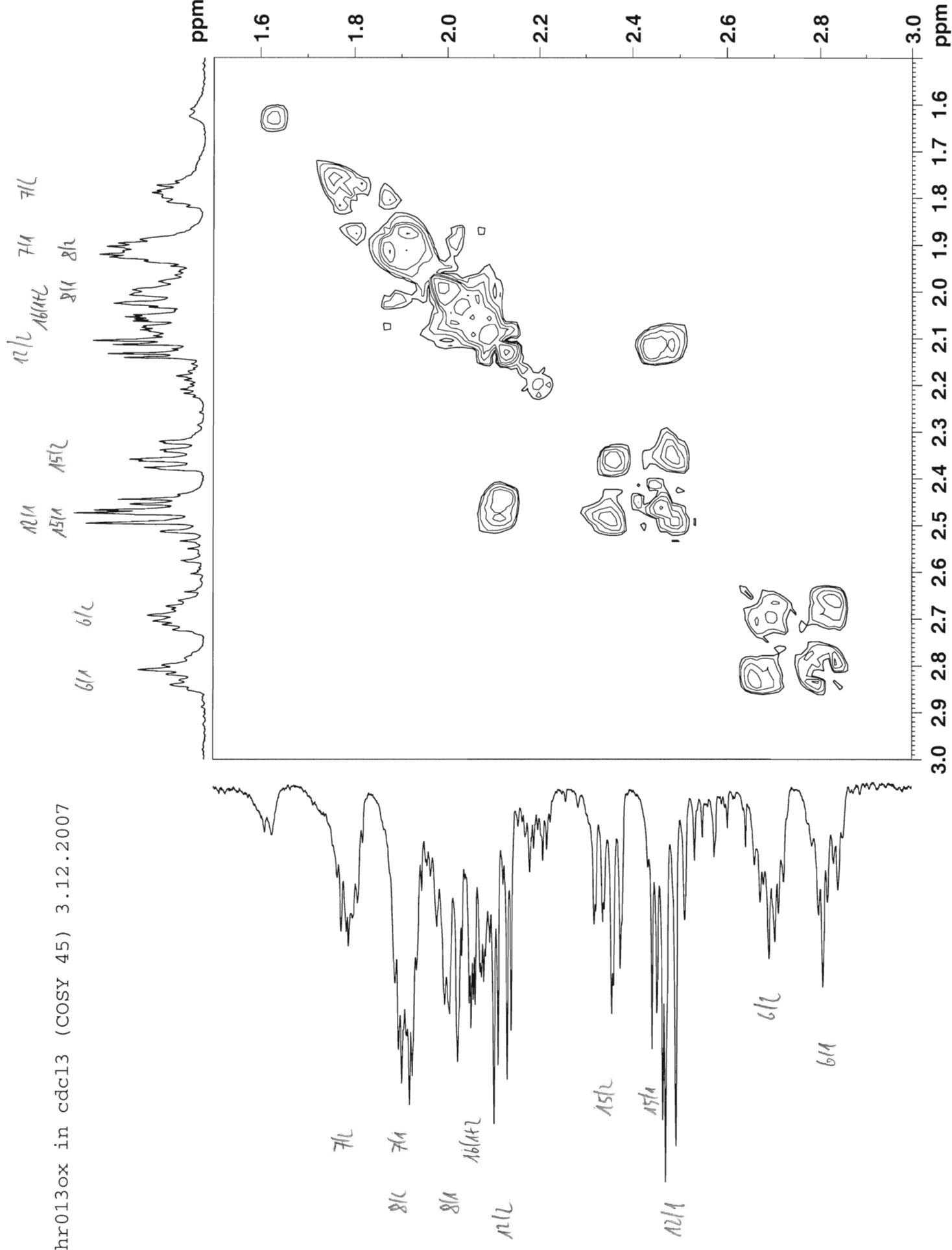


hr013ox in cdcl3 (COSY 45) 3.12.2007

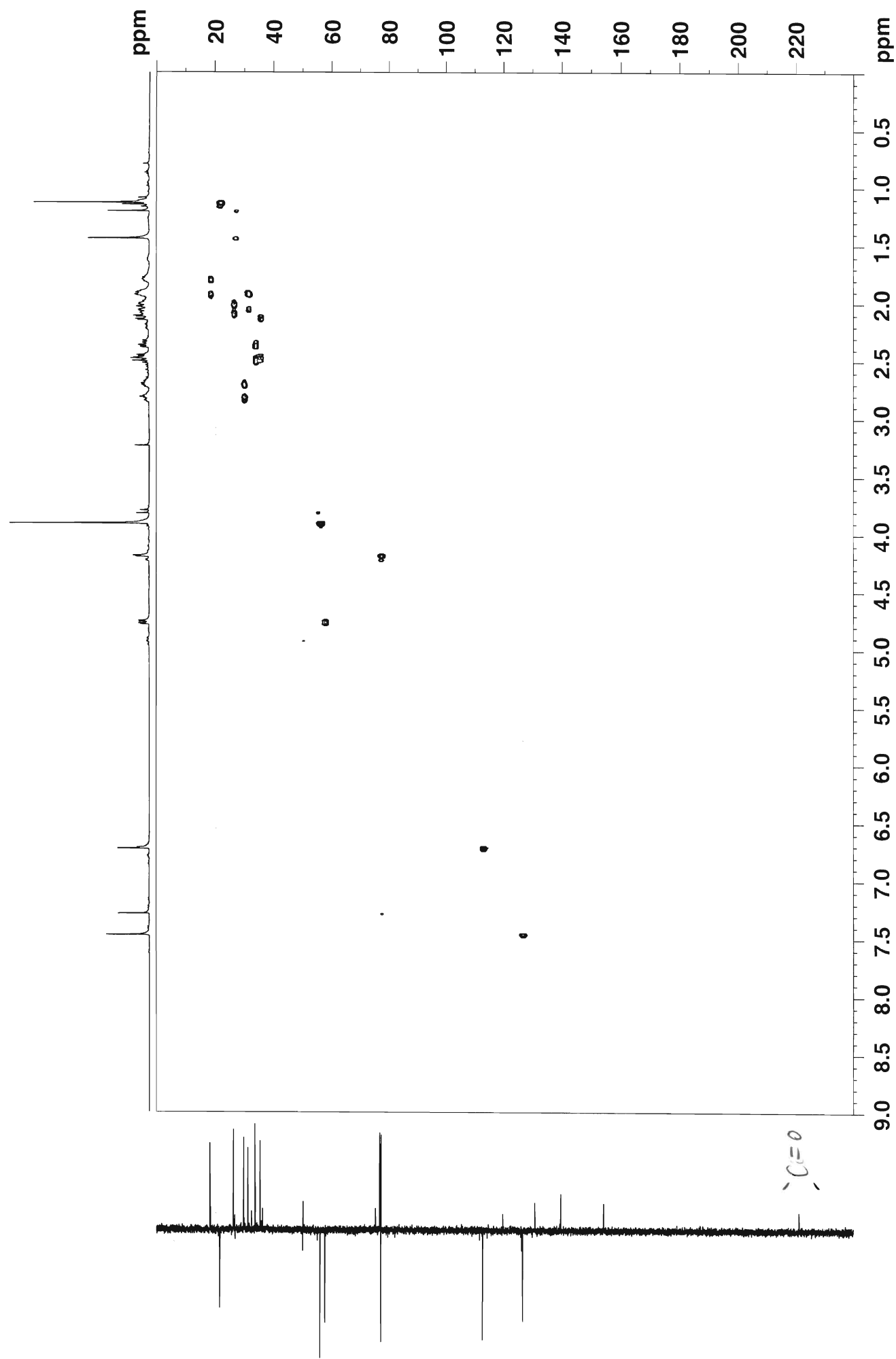


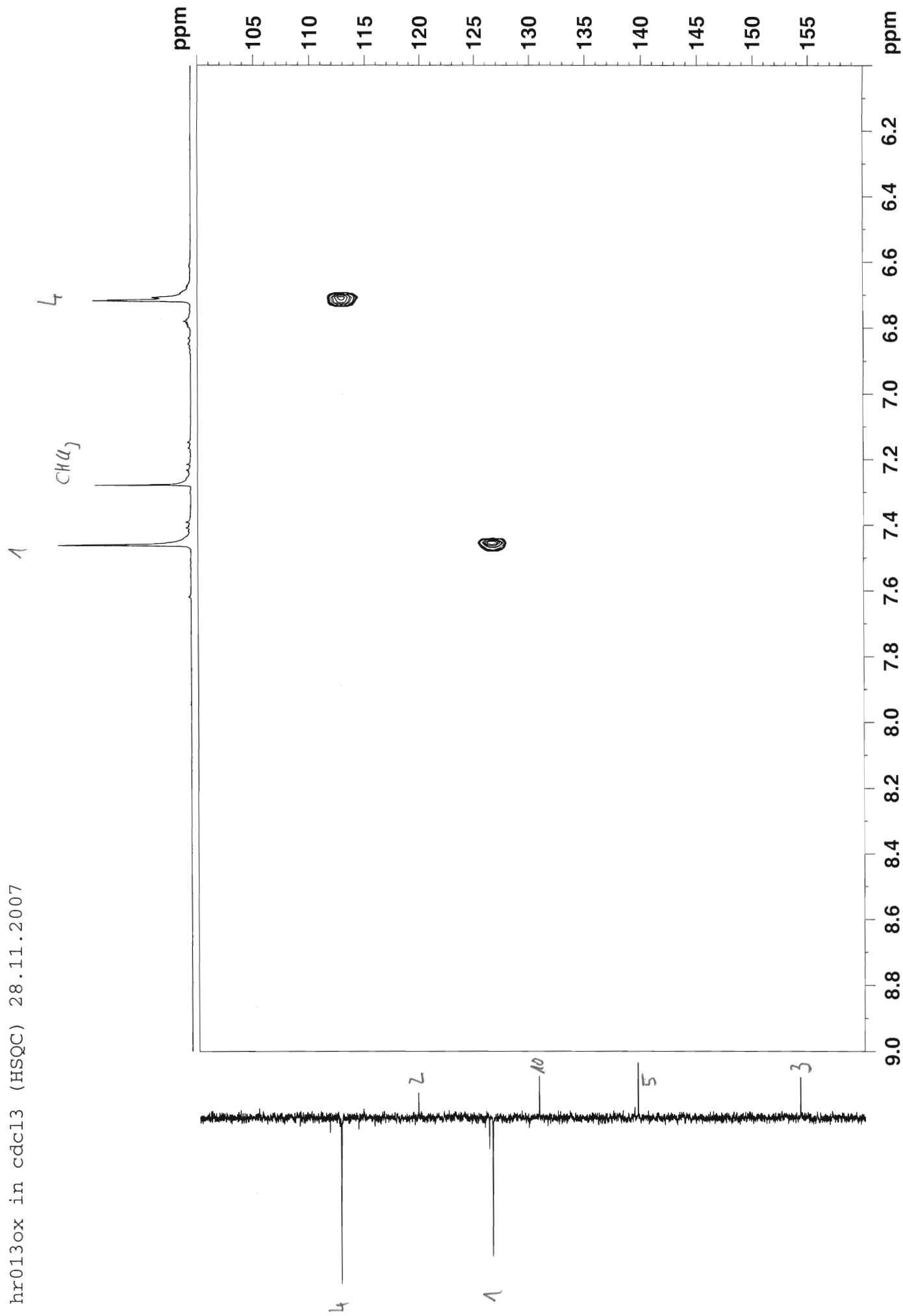
hr013ox in cdcl3 (COSY 45) 3.12.2007



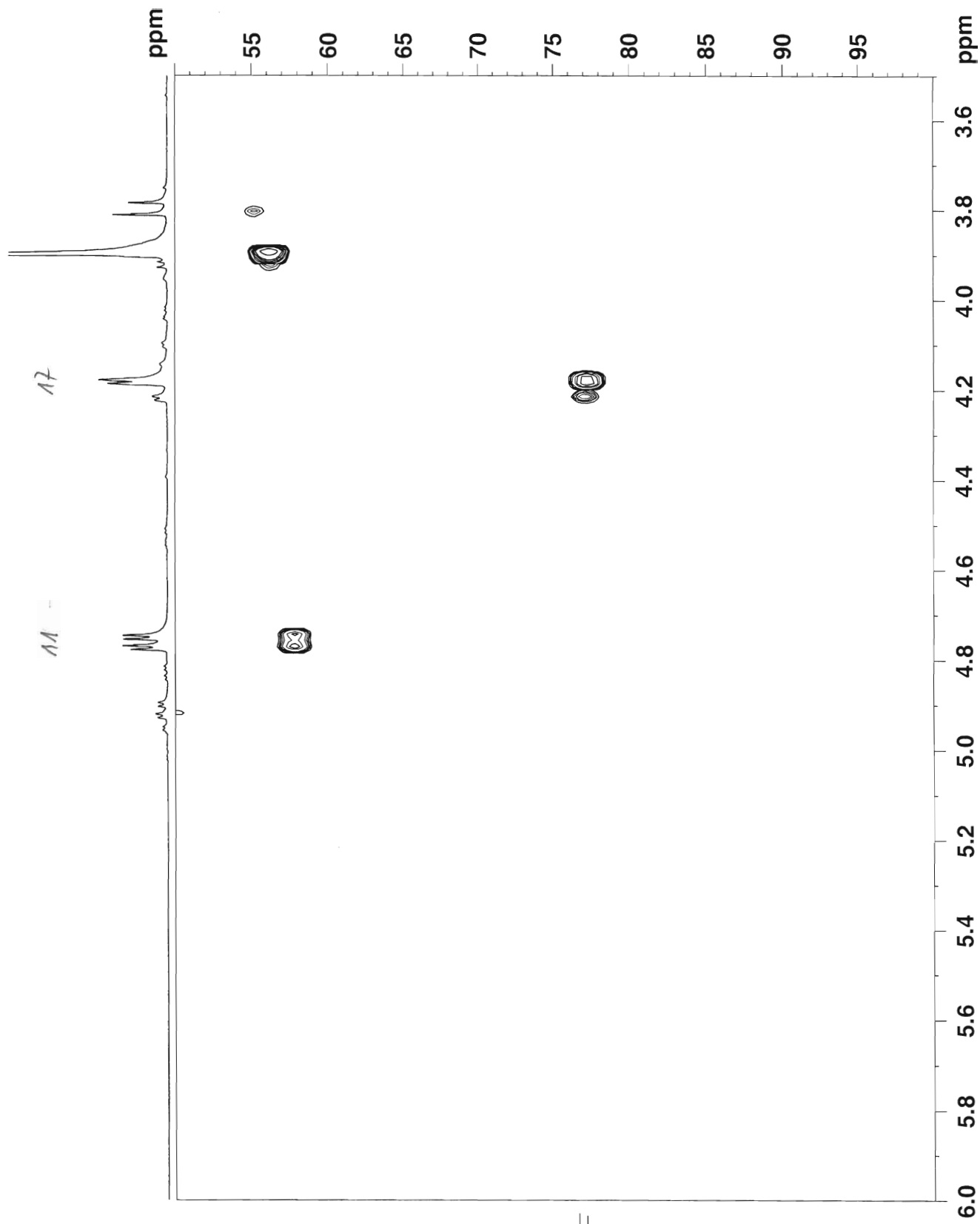


hr013ox in cdcl3 (HSQC) 28.11.2007





OHe

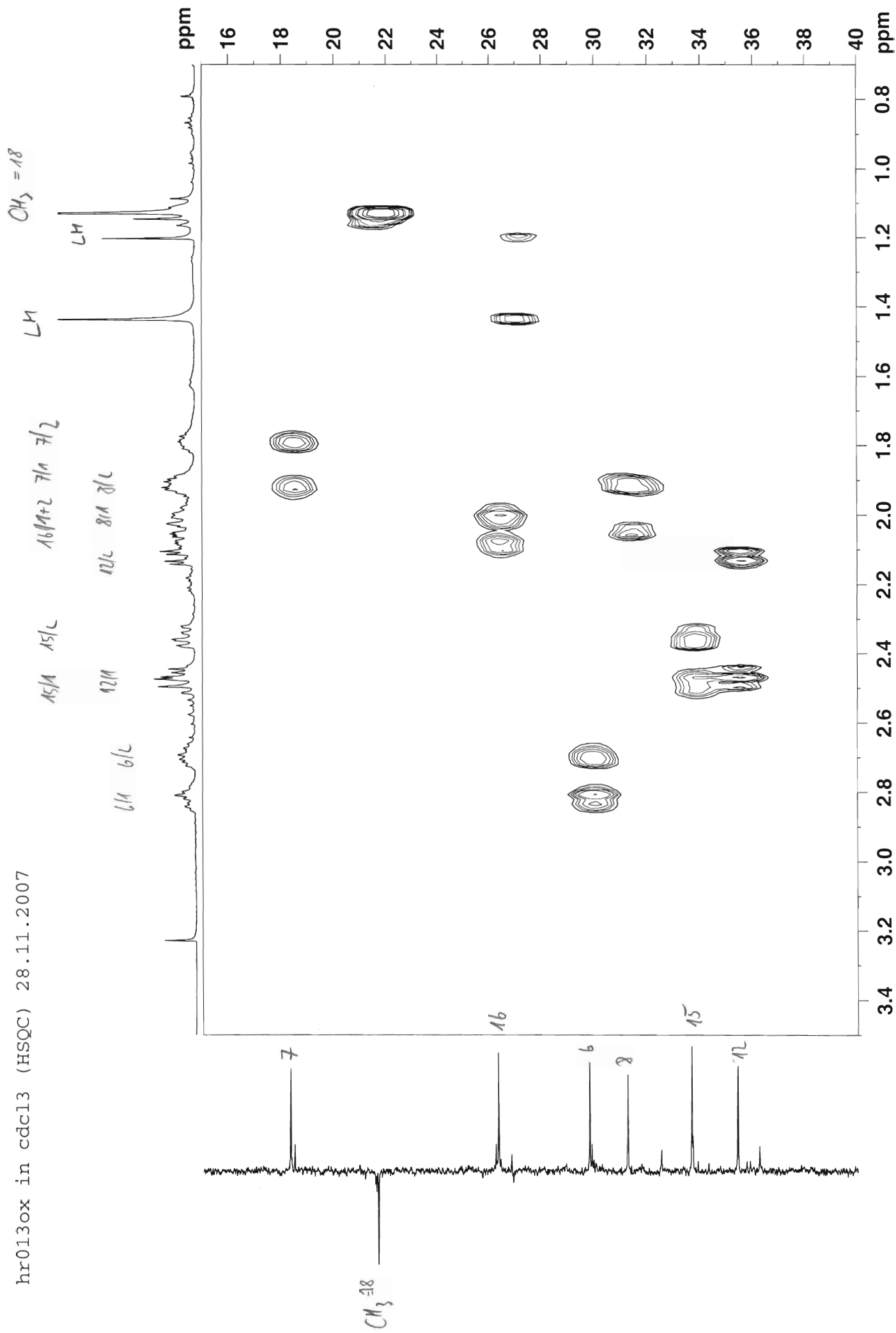


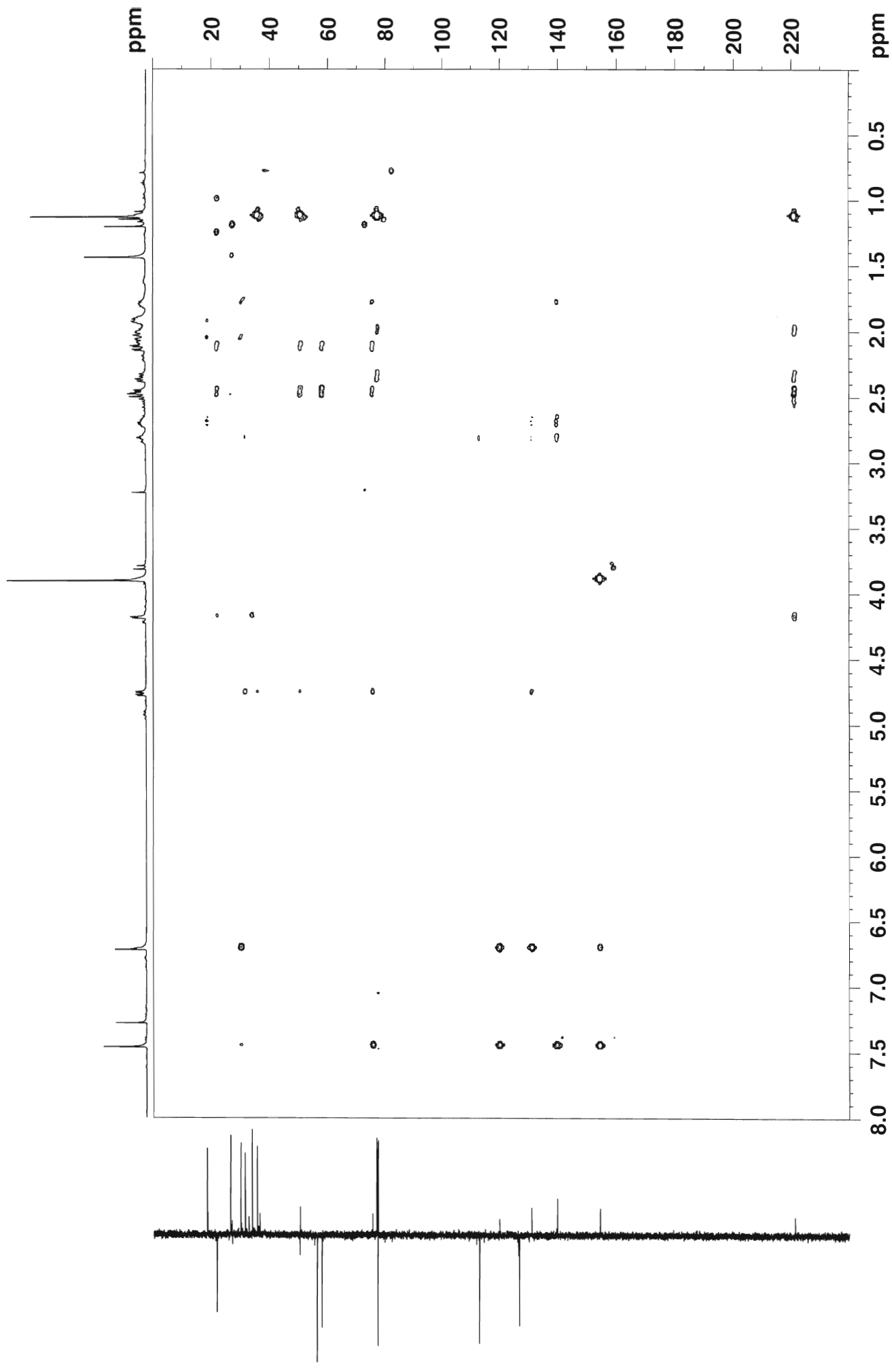
9

17

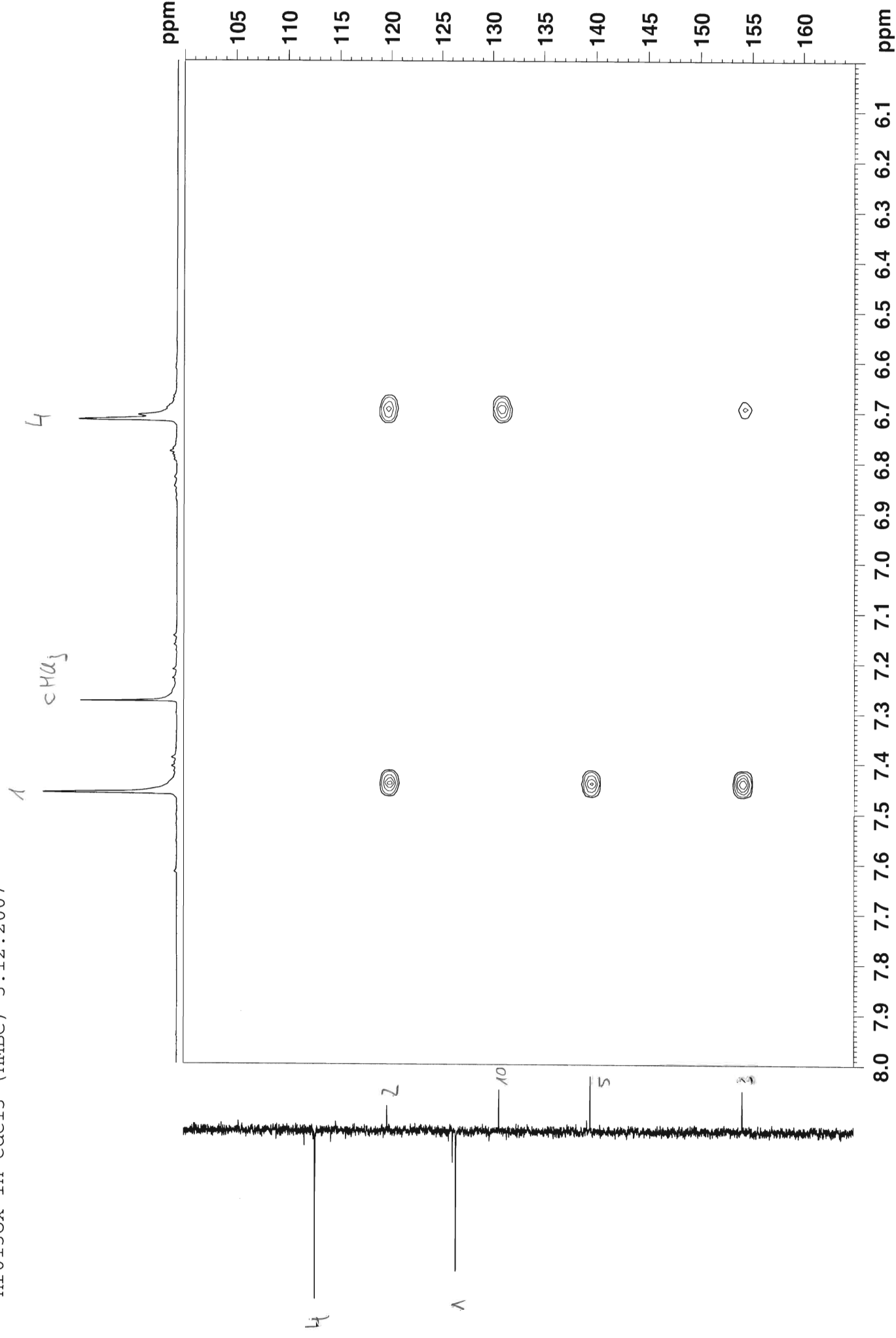
OHe

M

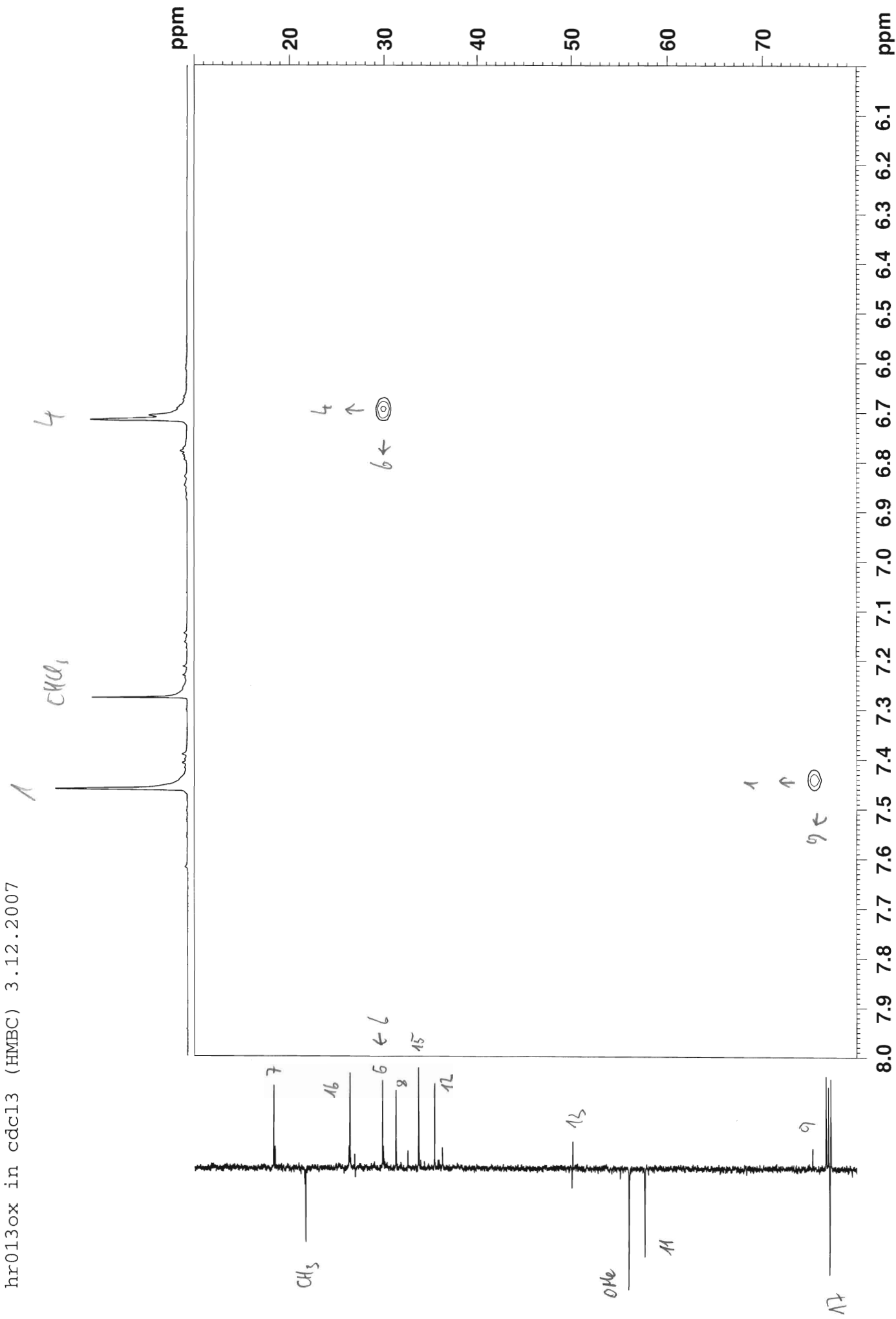




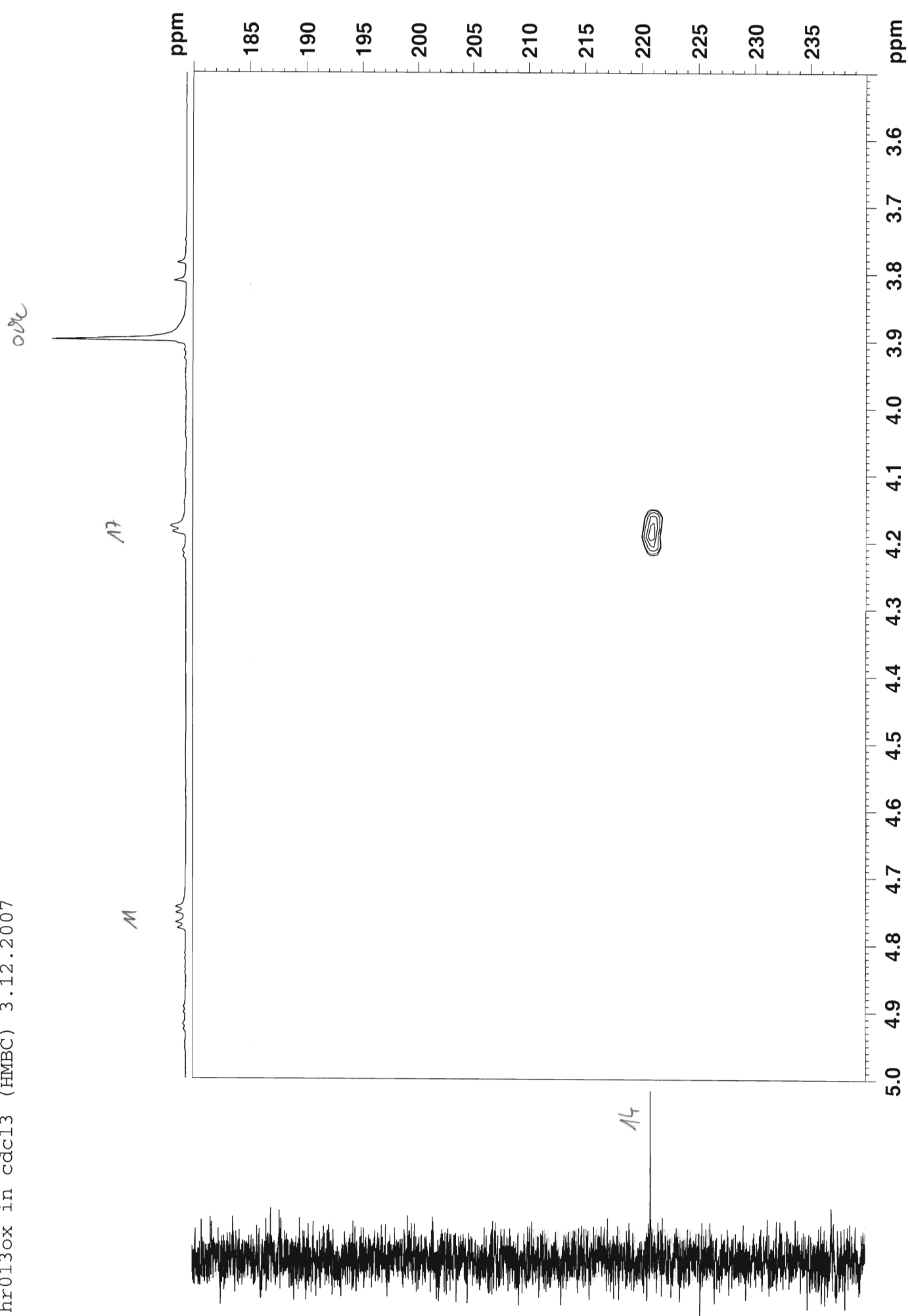
hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007



hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007

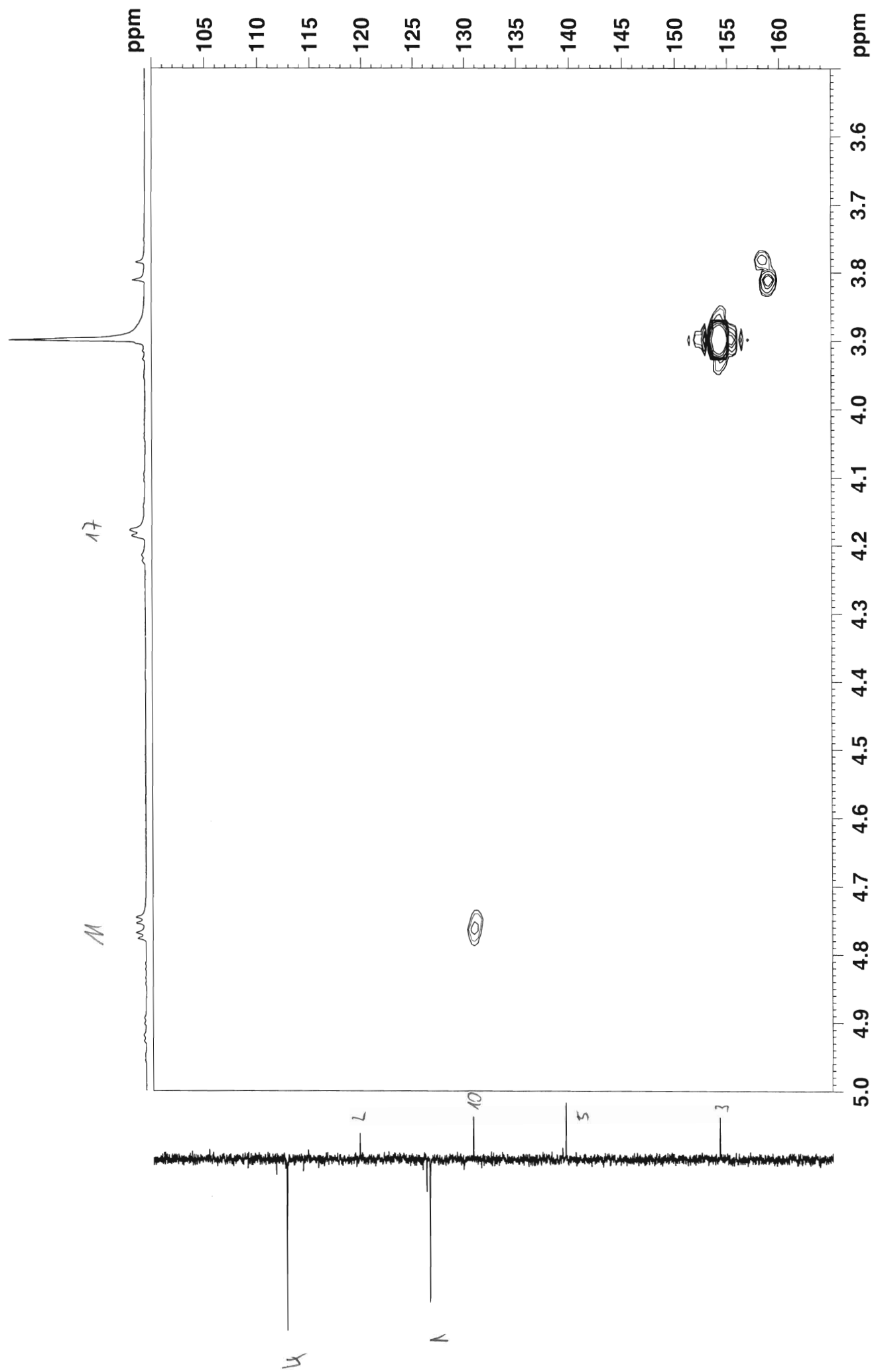


hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007

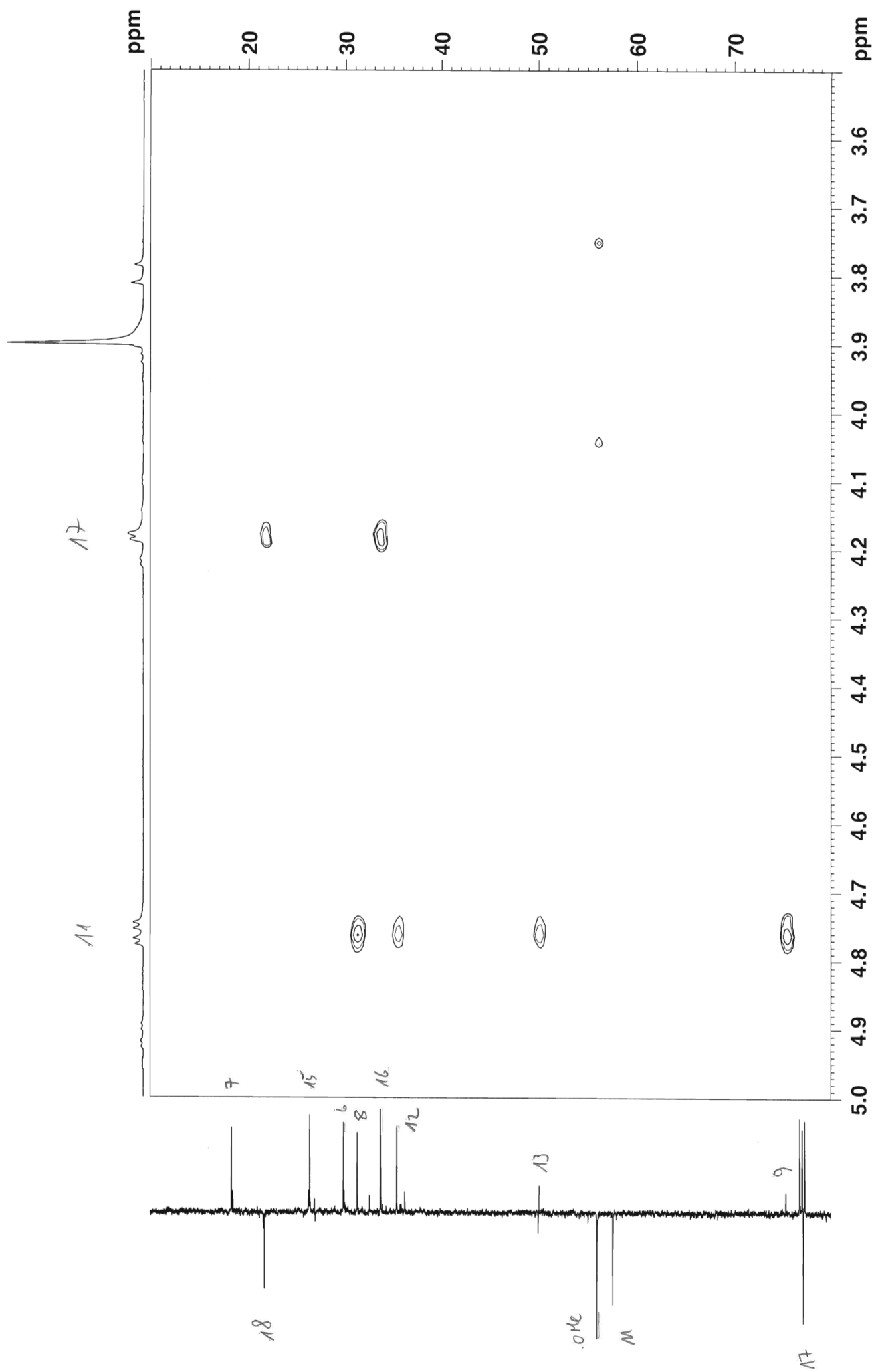


hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007

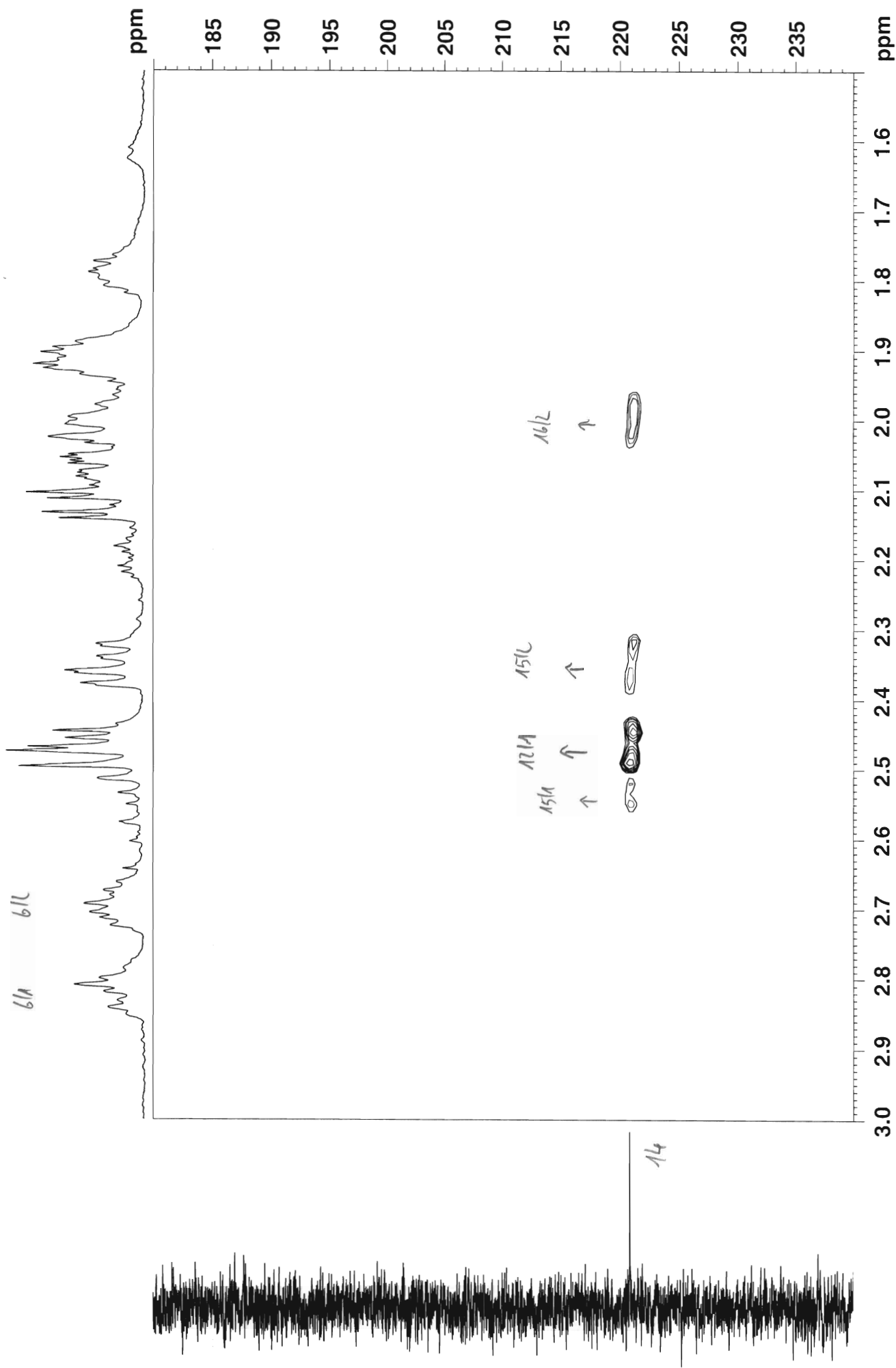
OMe



oMe

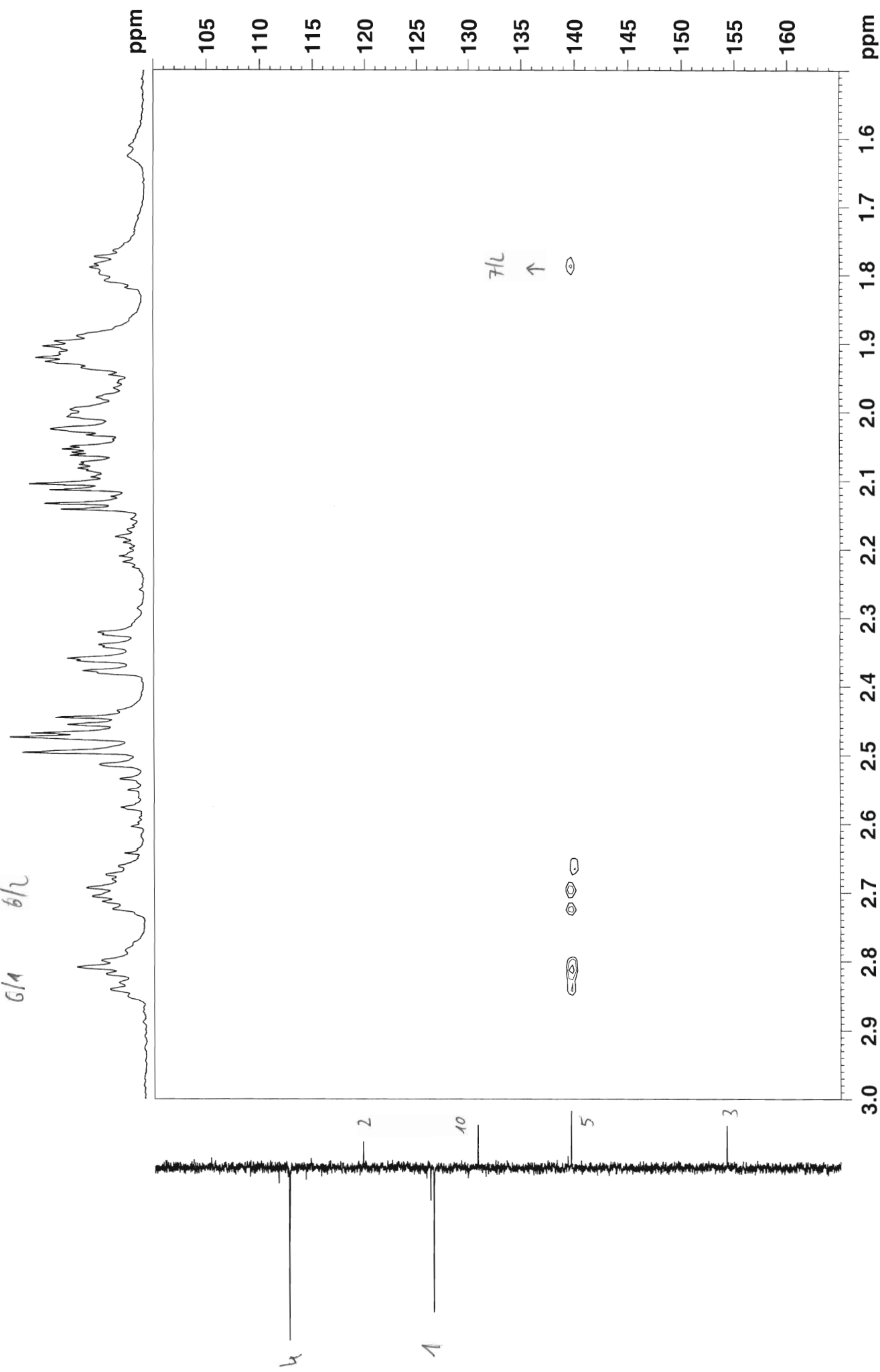


hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007

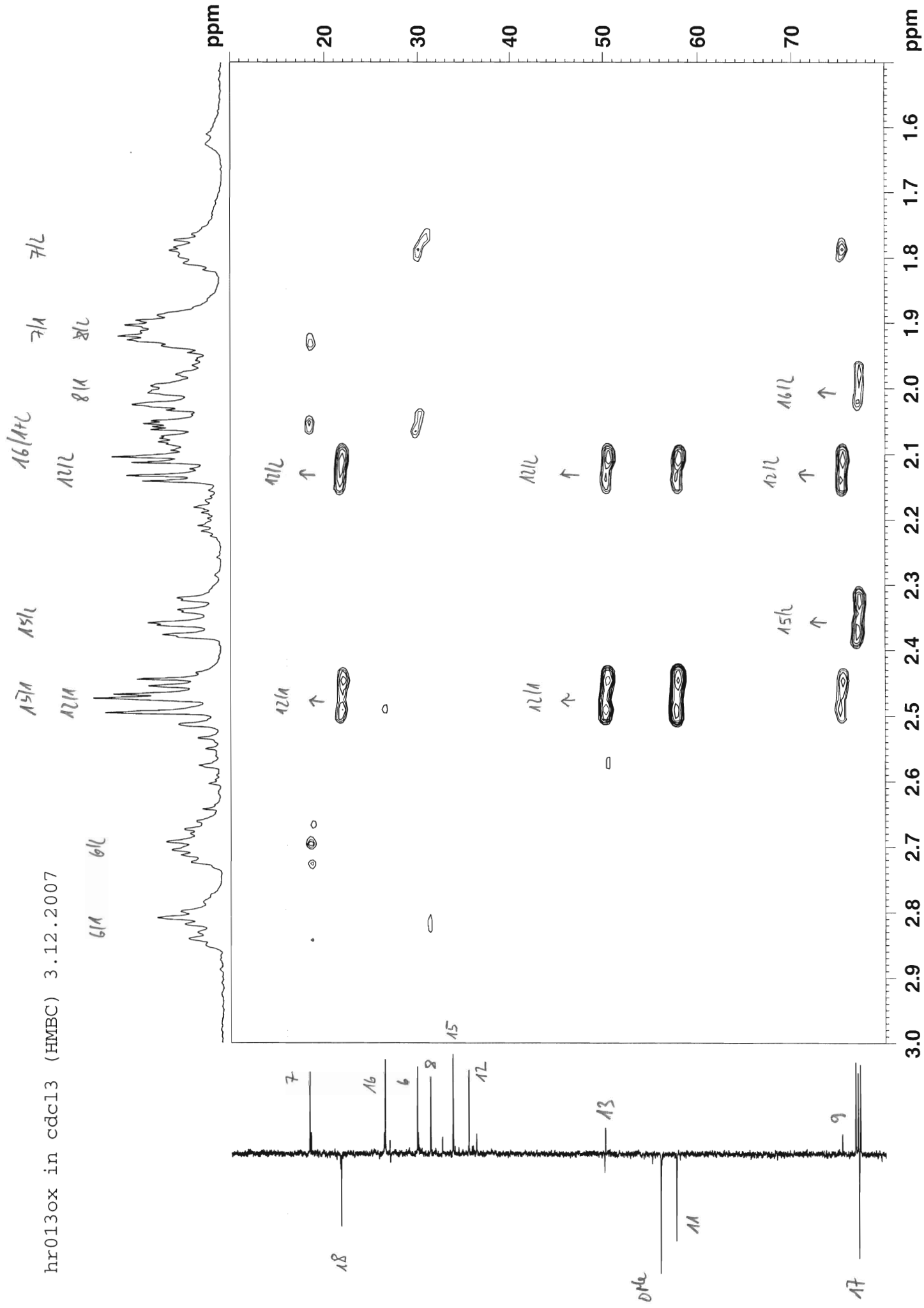


hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007

6/1 6/2

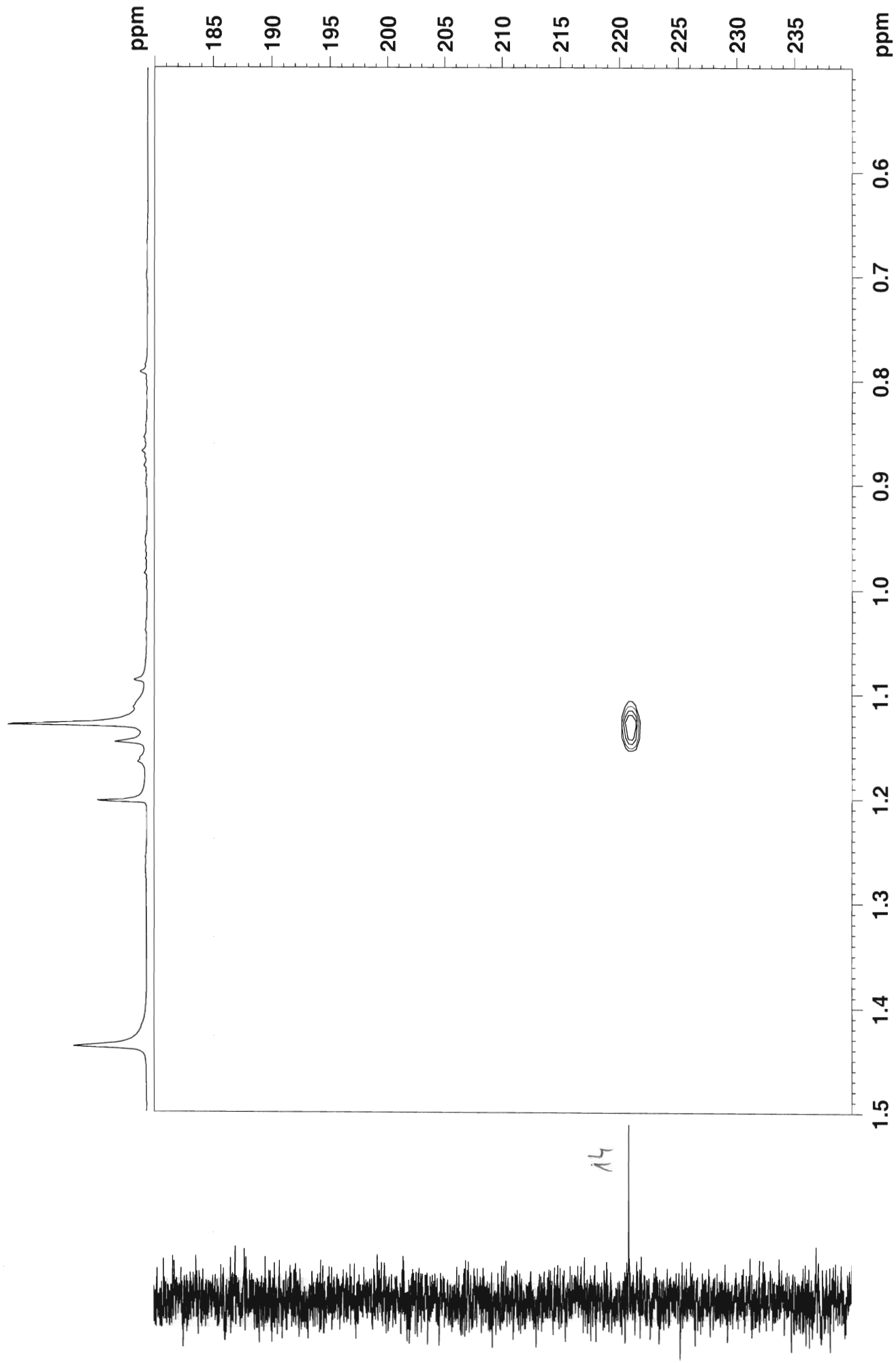


hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007

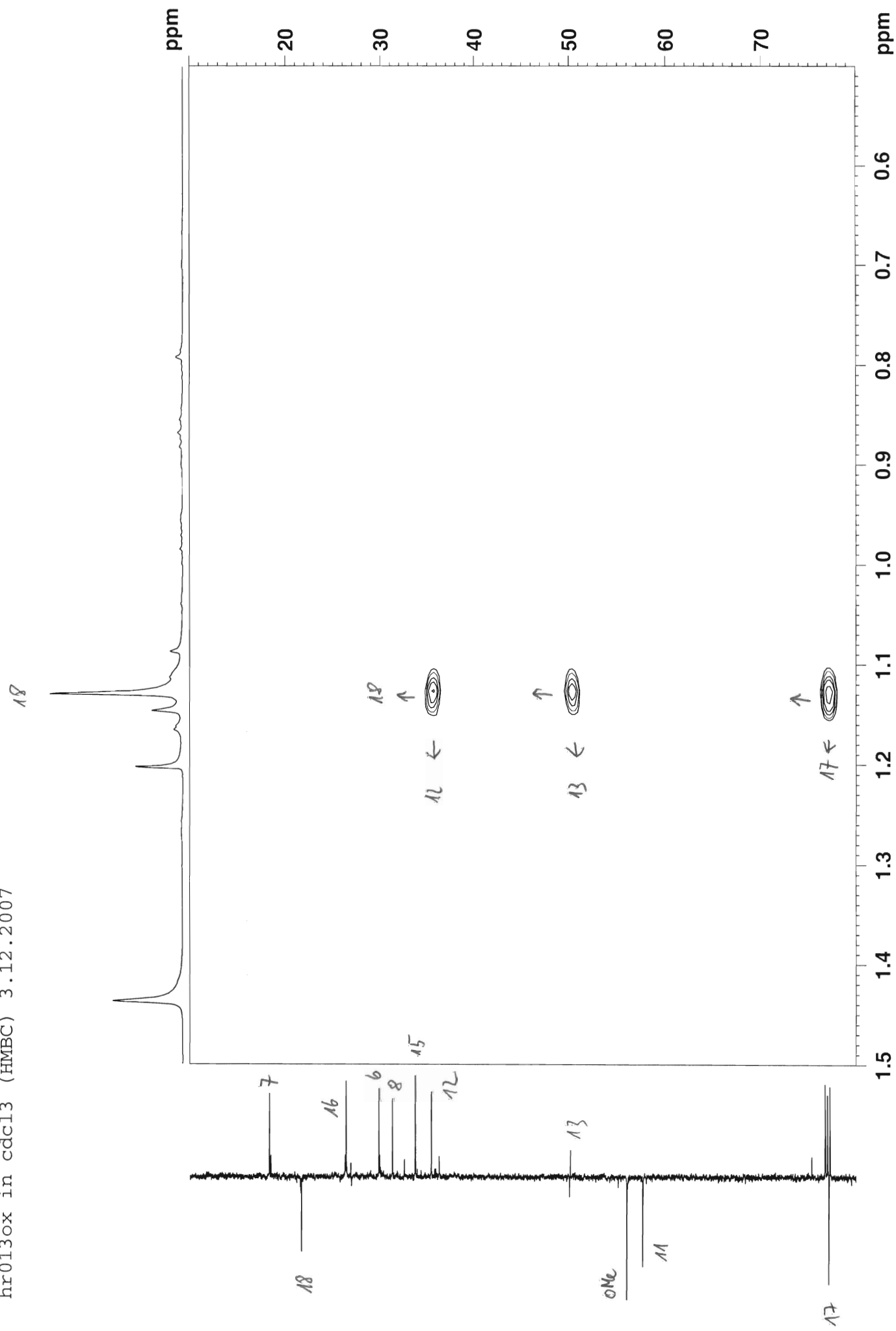


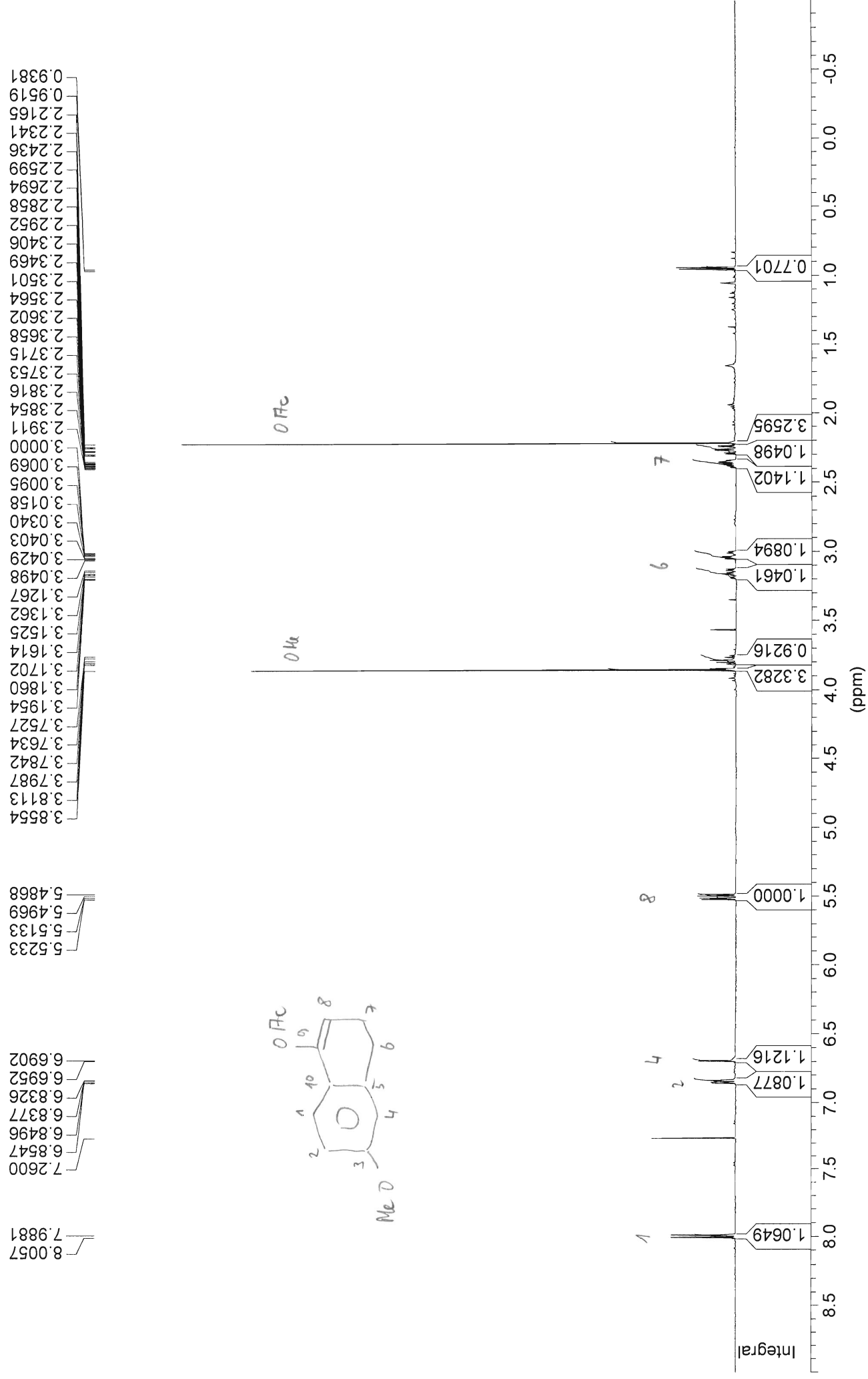
hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007

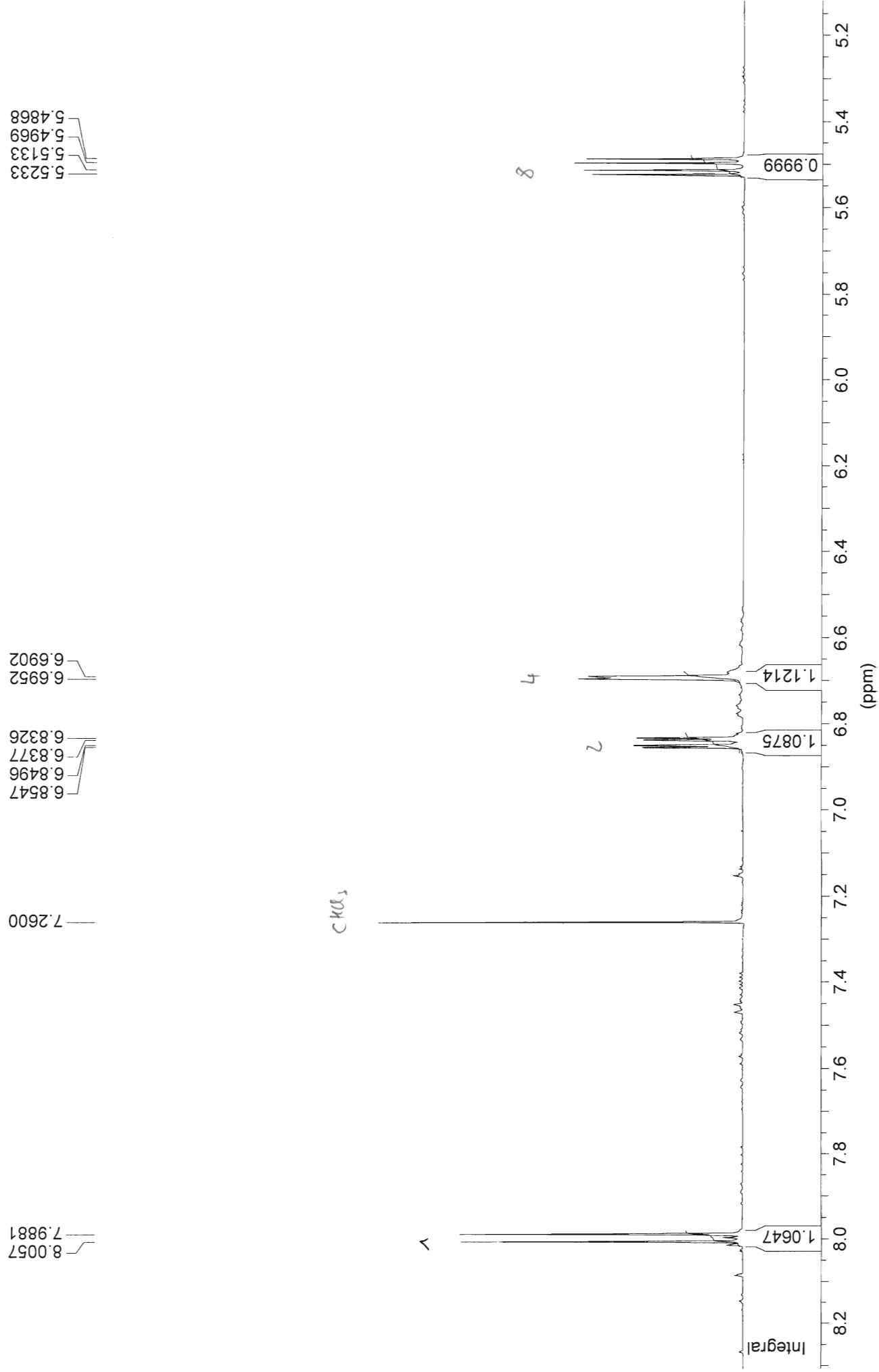
18

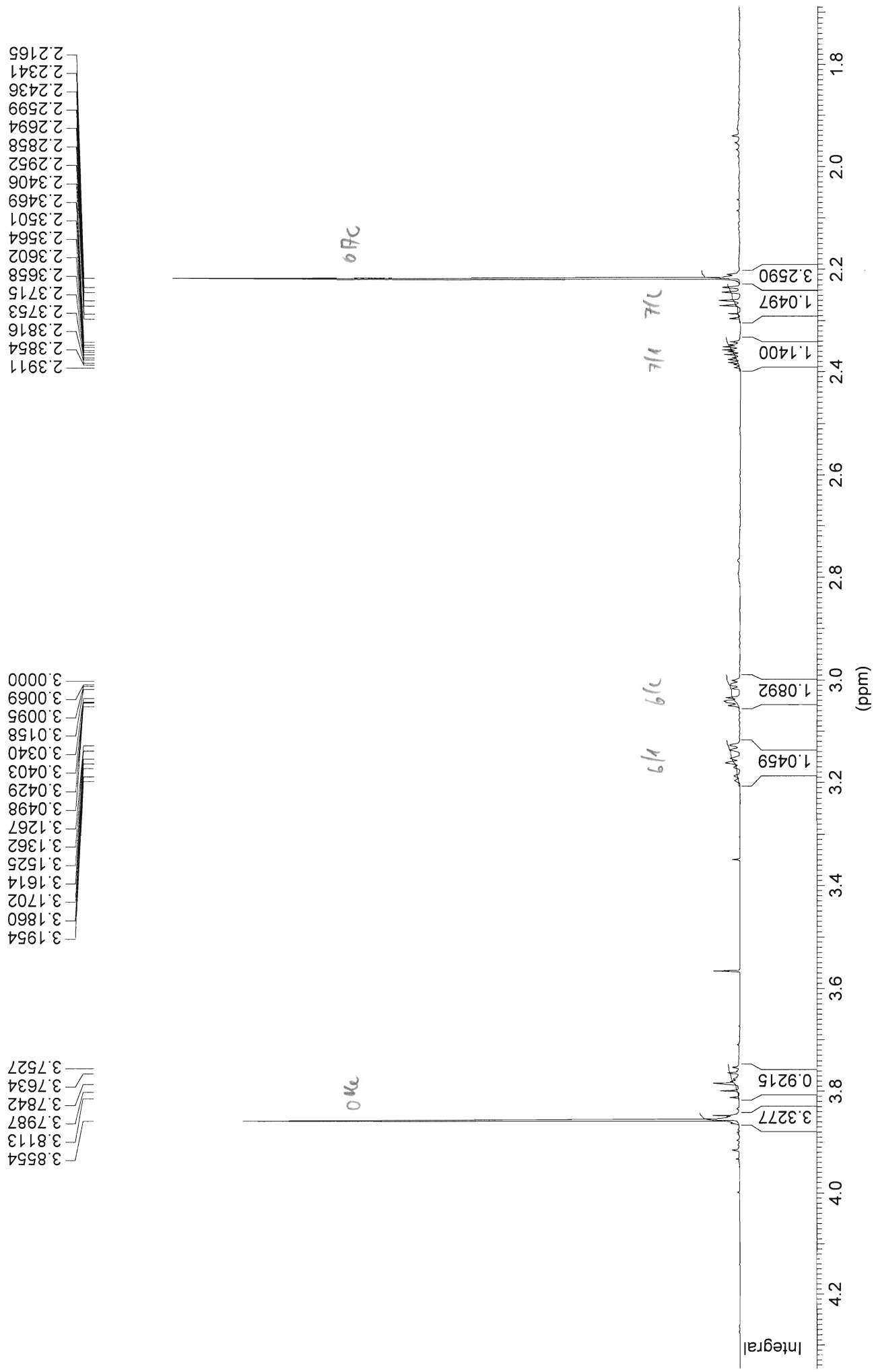


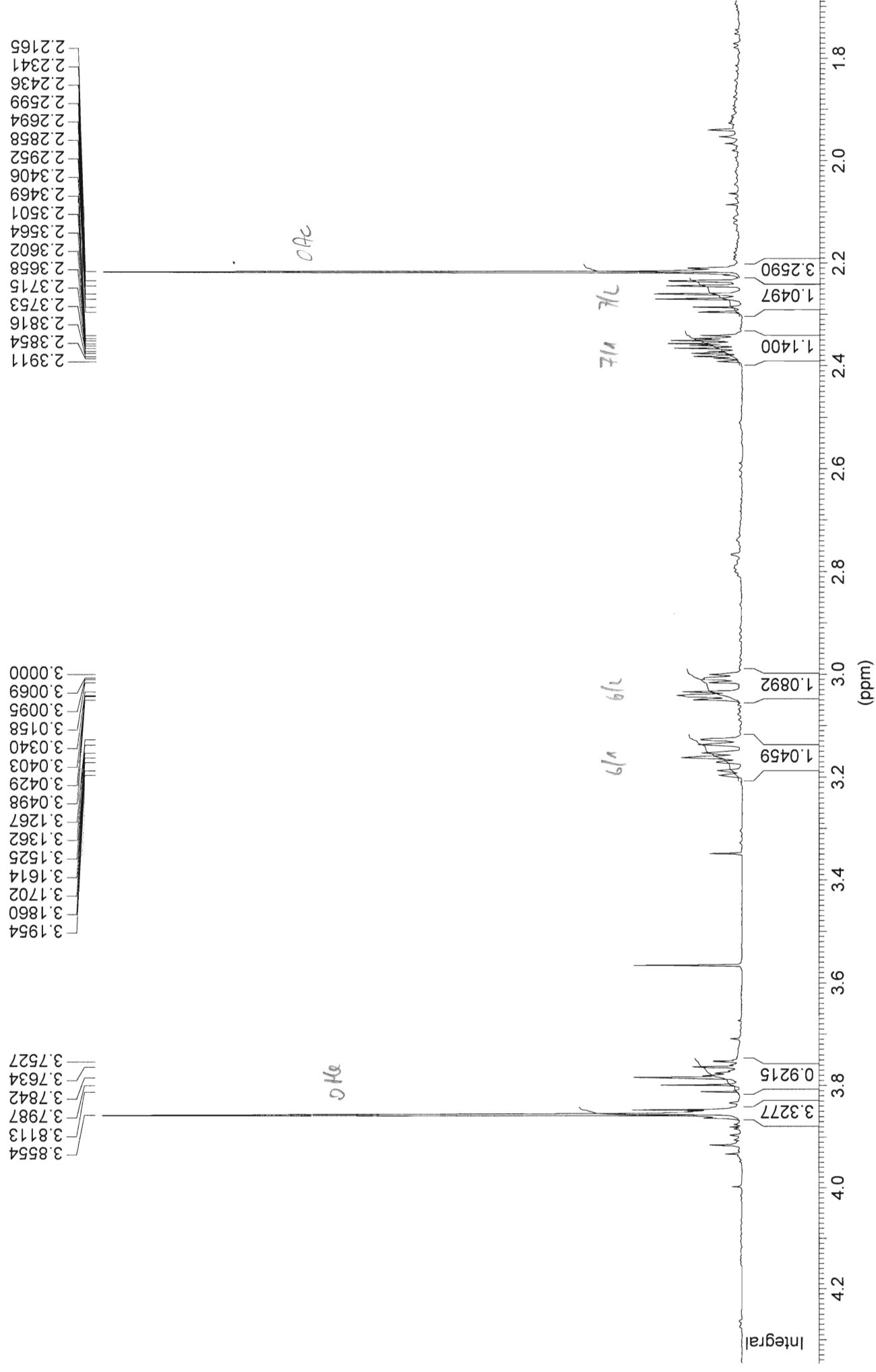
hr013ox in cdcl3 (HMBC) 3.12.2007

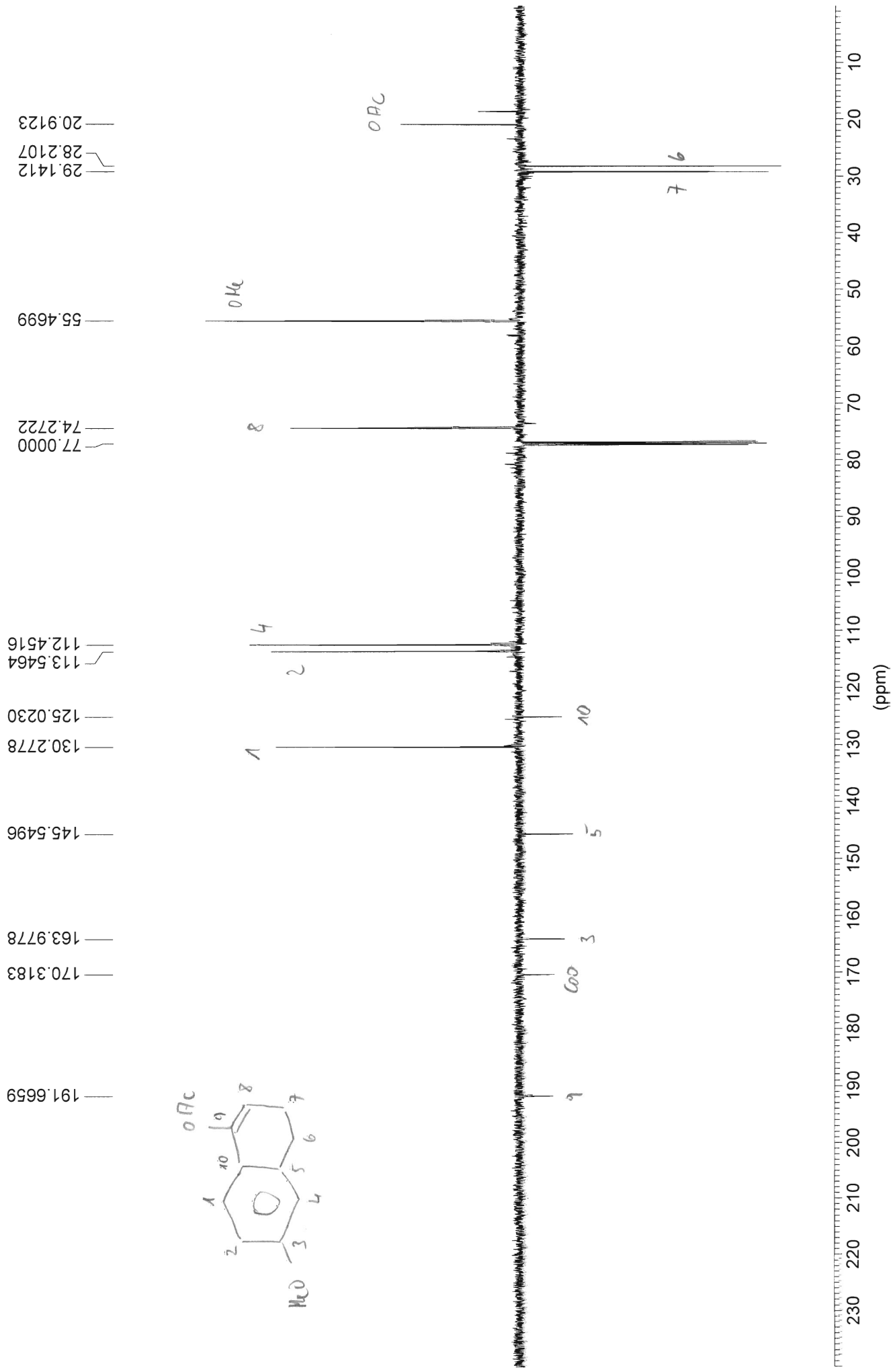


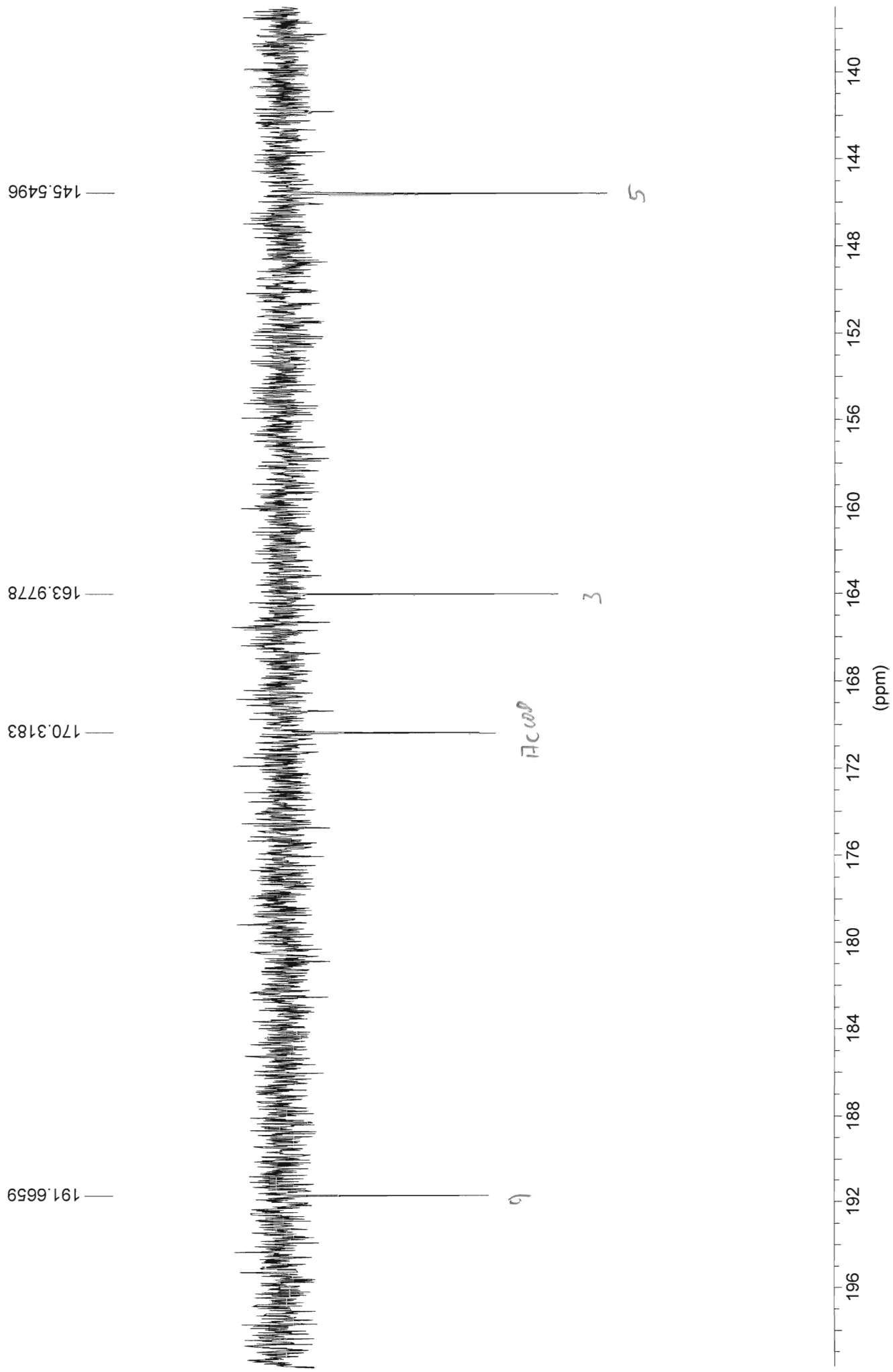


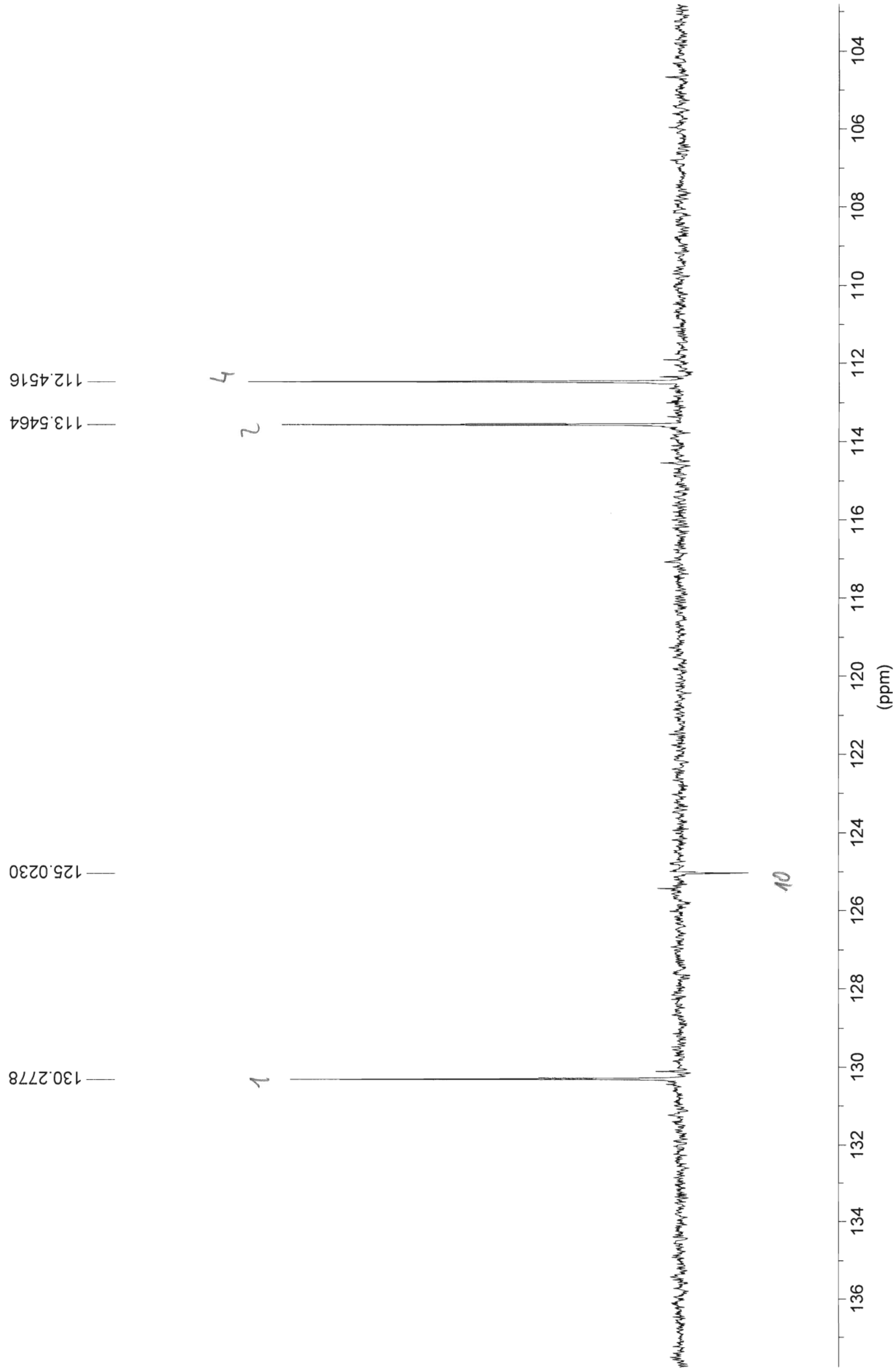


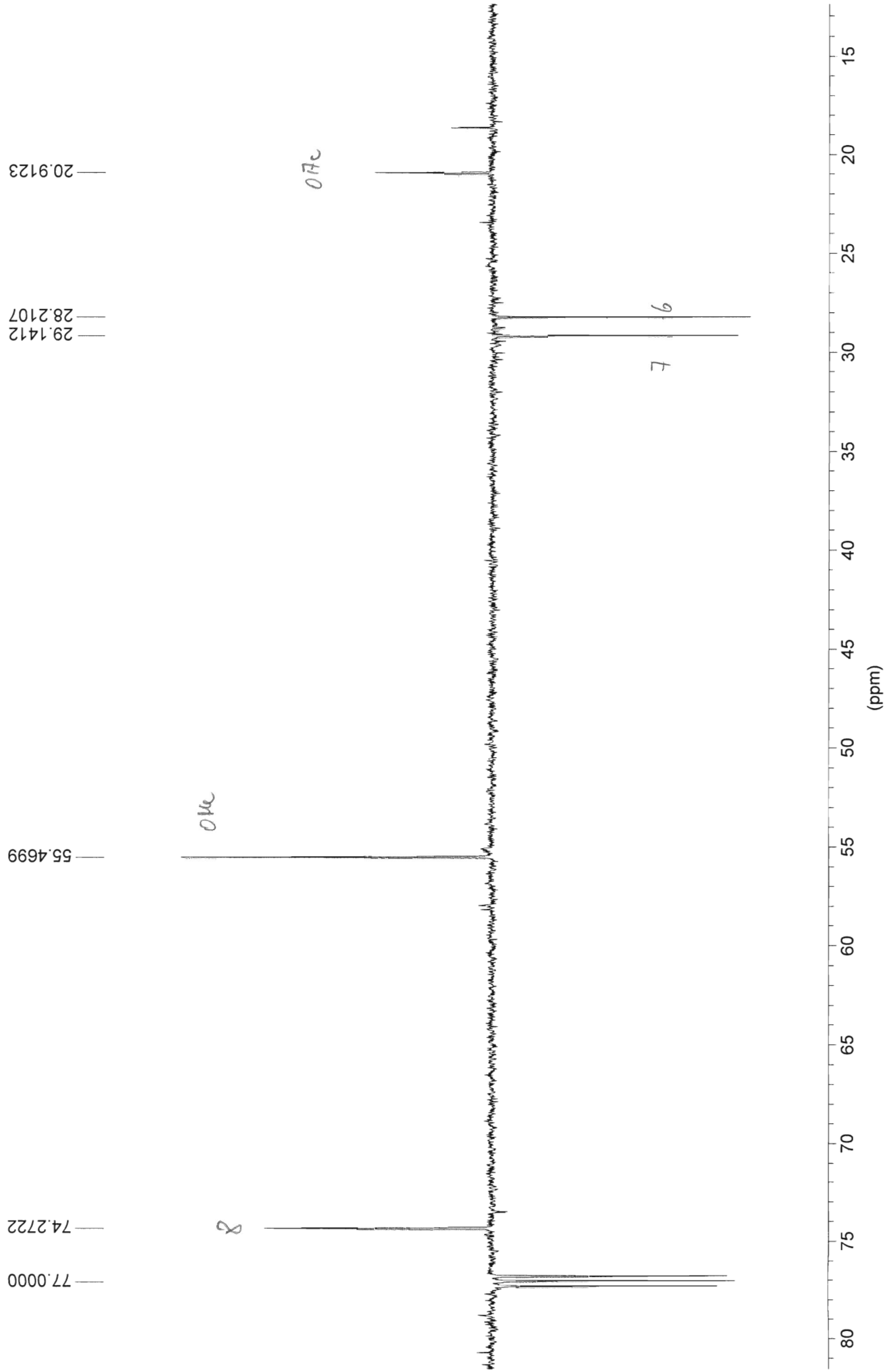




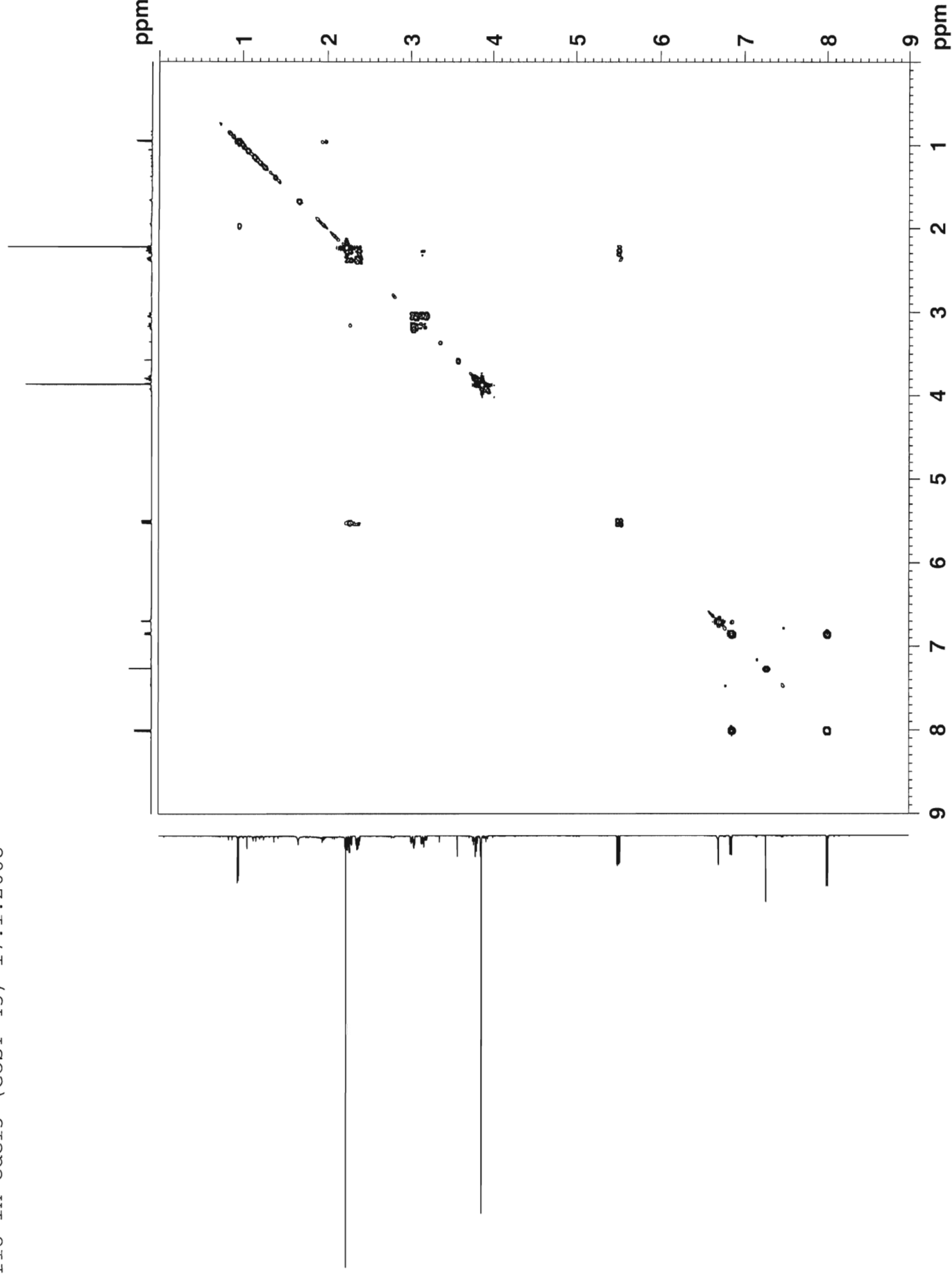




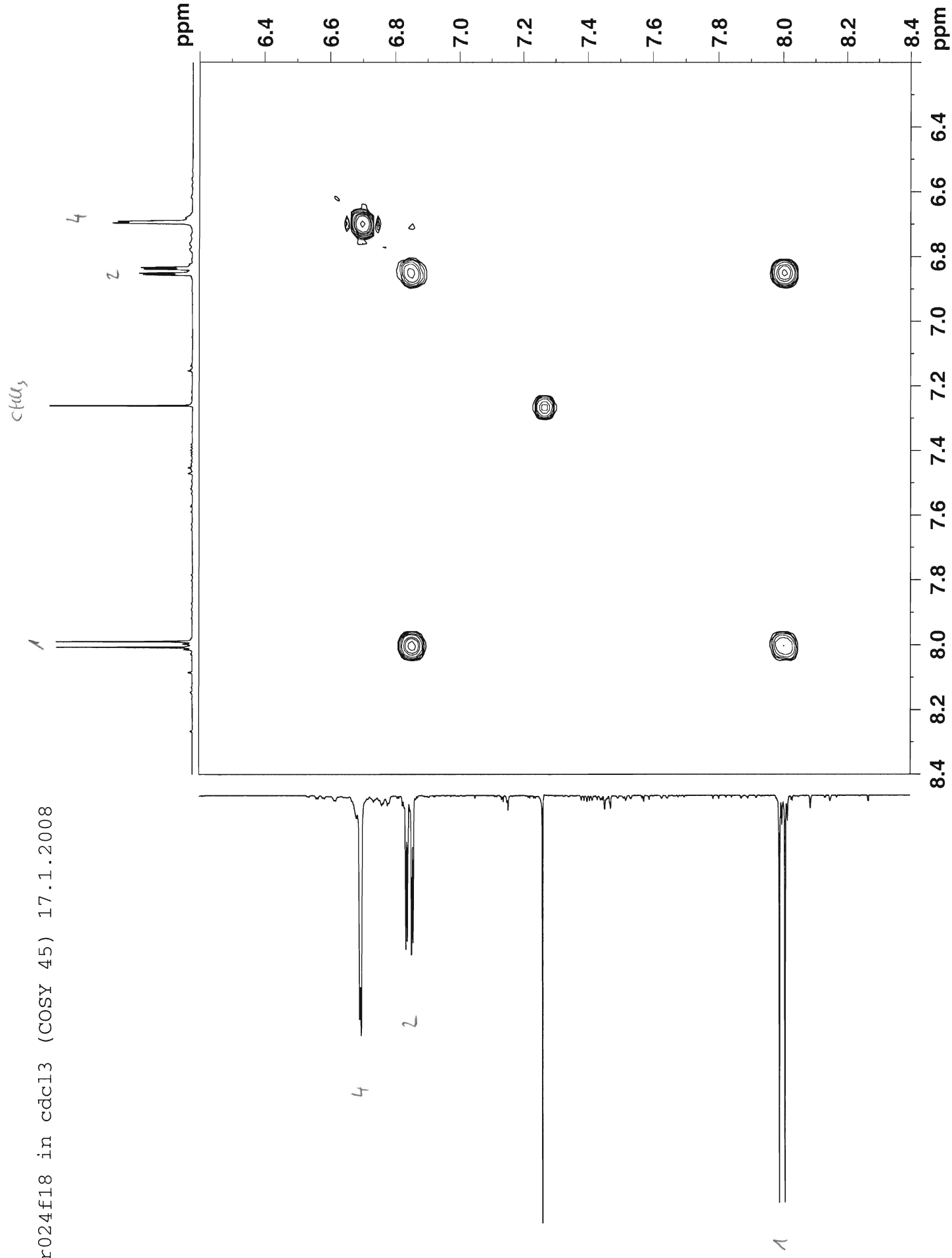




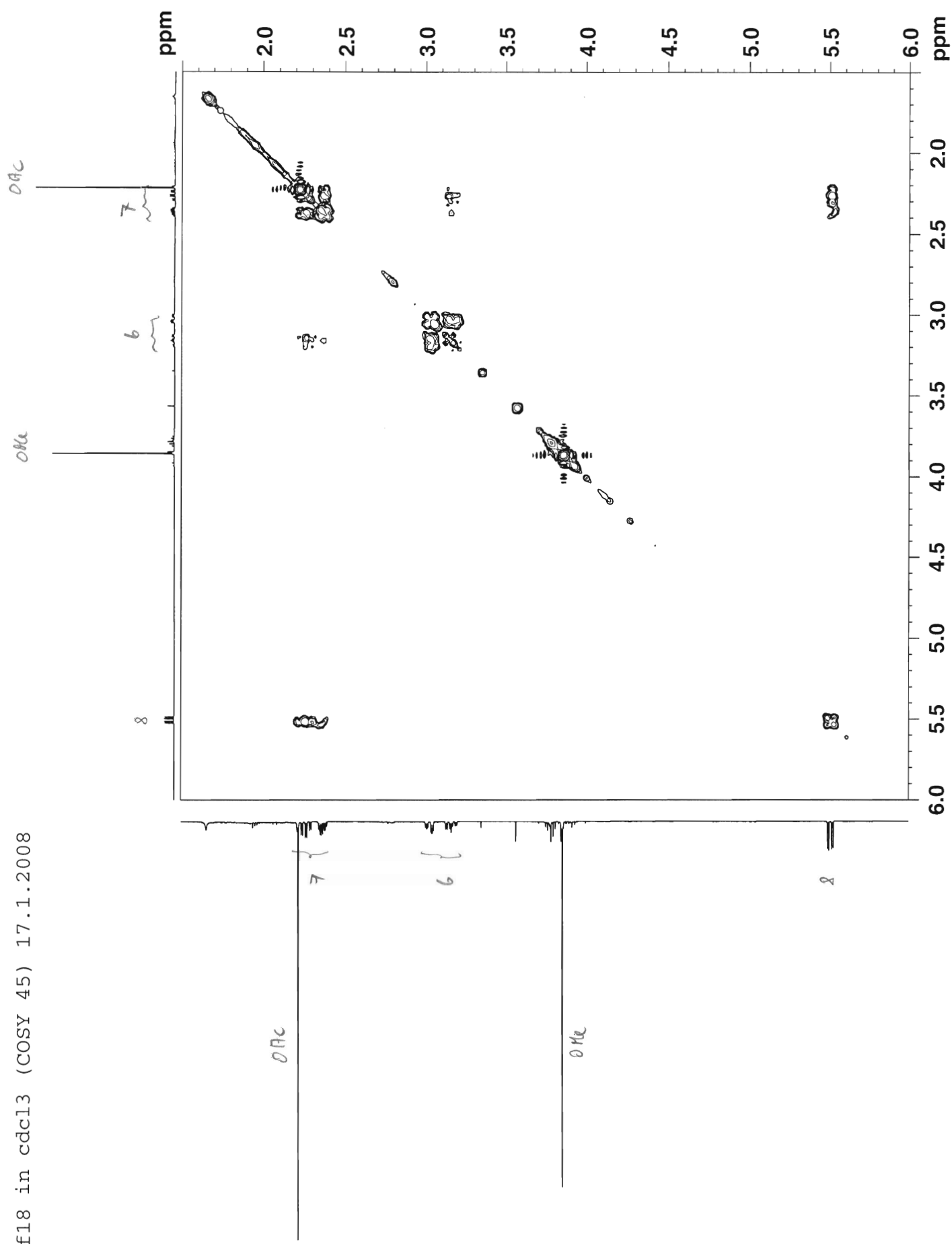
hr024f18 in cdcl3 (COSY 45) 17.1.2008



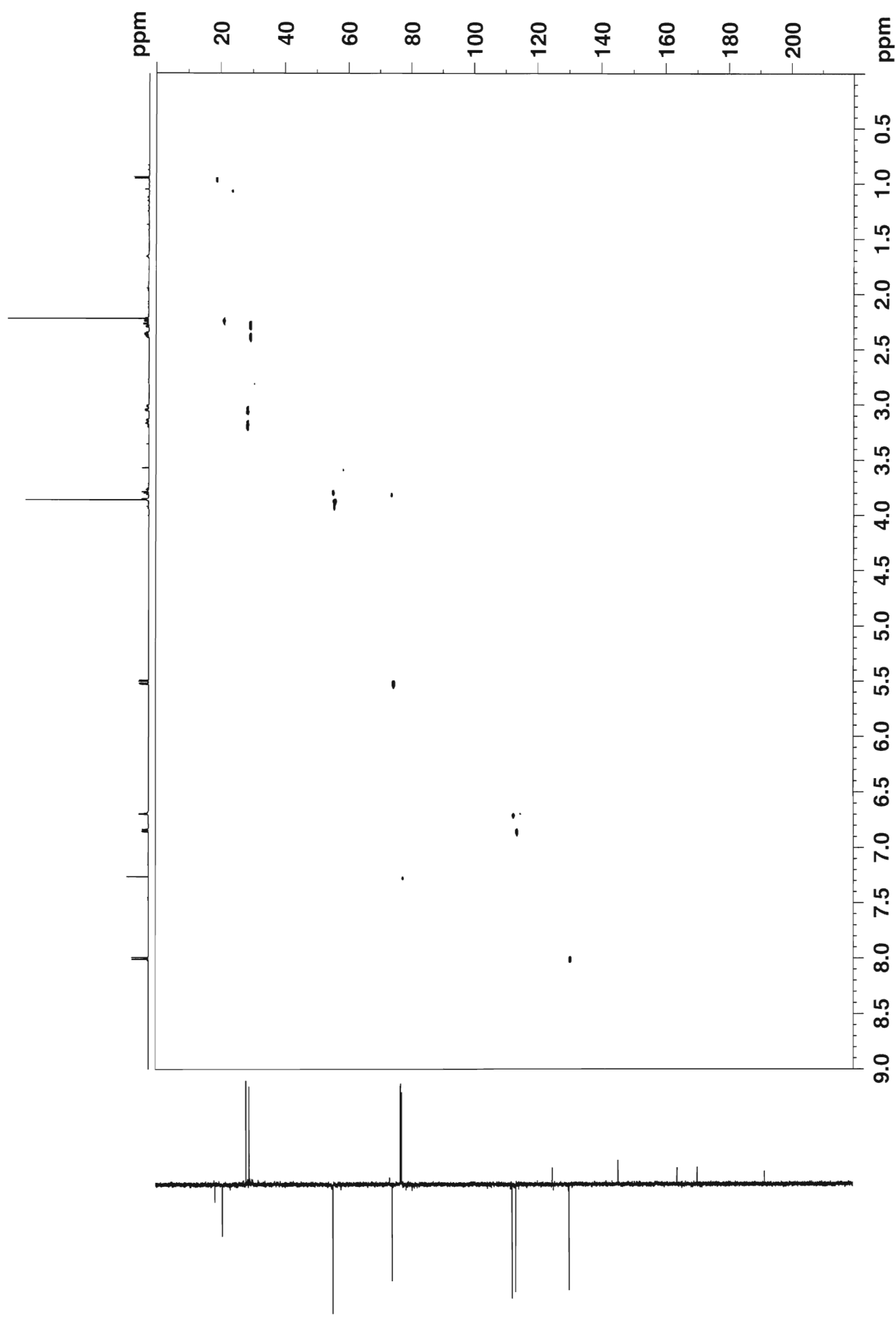
hr024f18 in cdcl3 (COSY 45) 17.1.2008



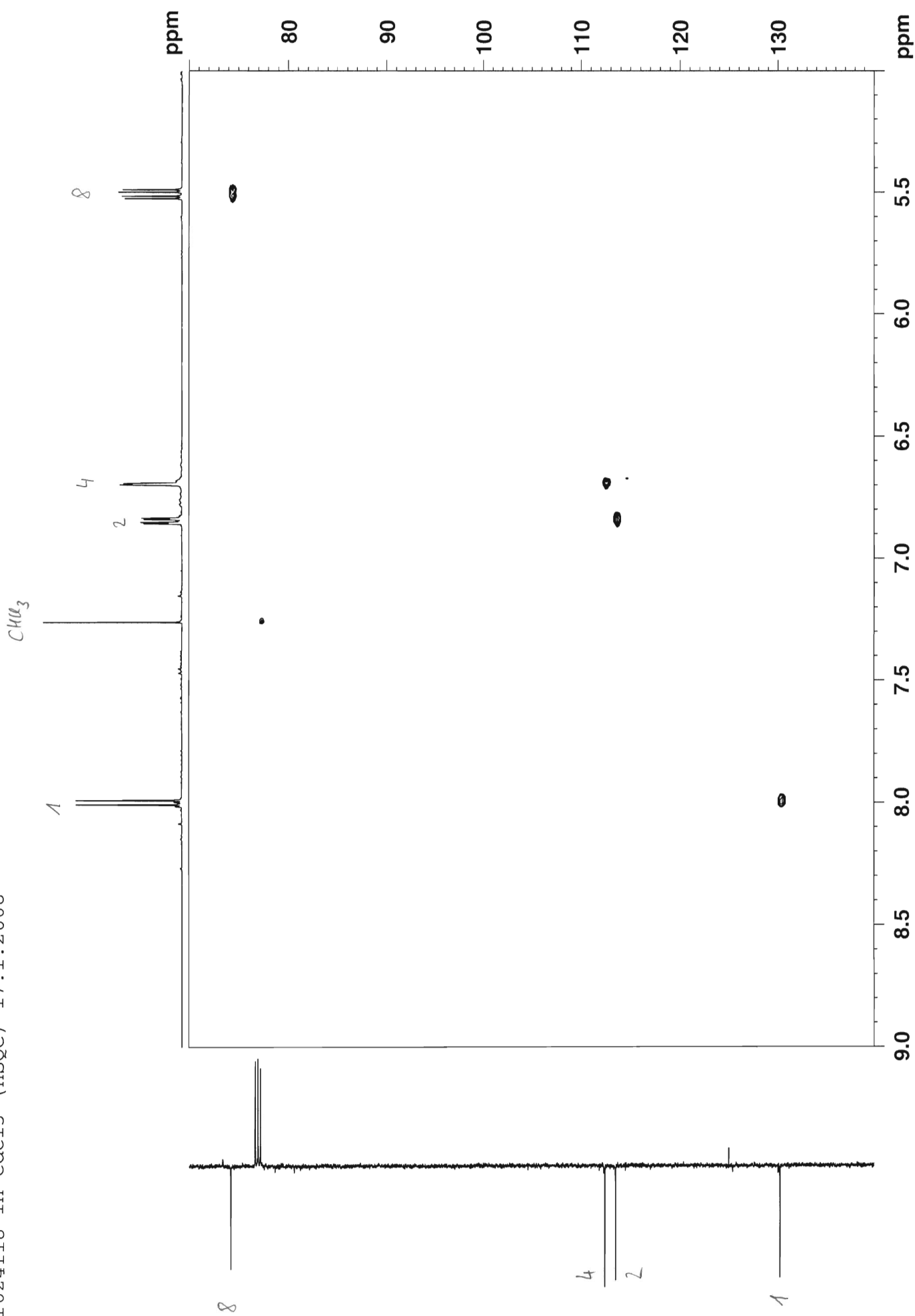
hr024f18 in cdcl3 (COSY 45) 17.1.2008



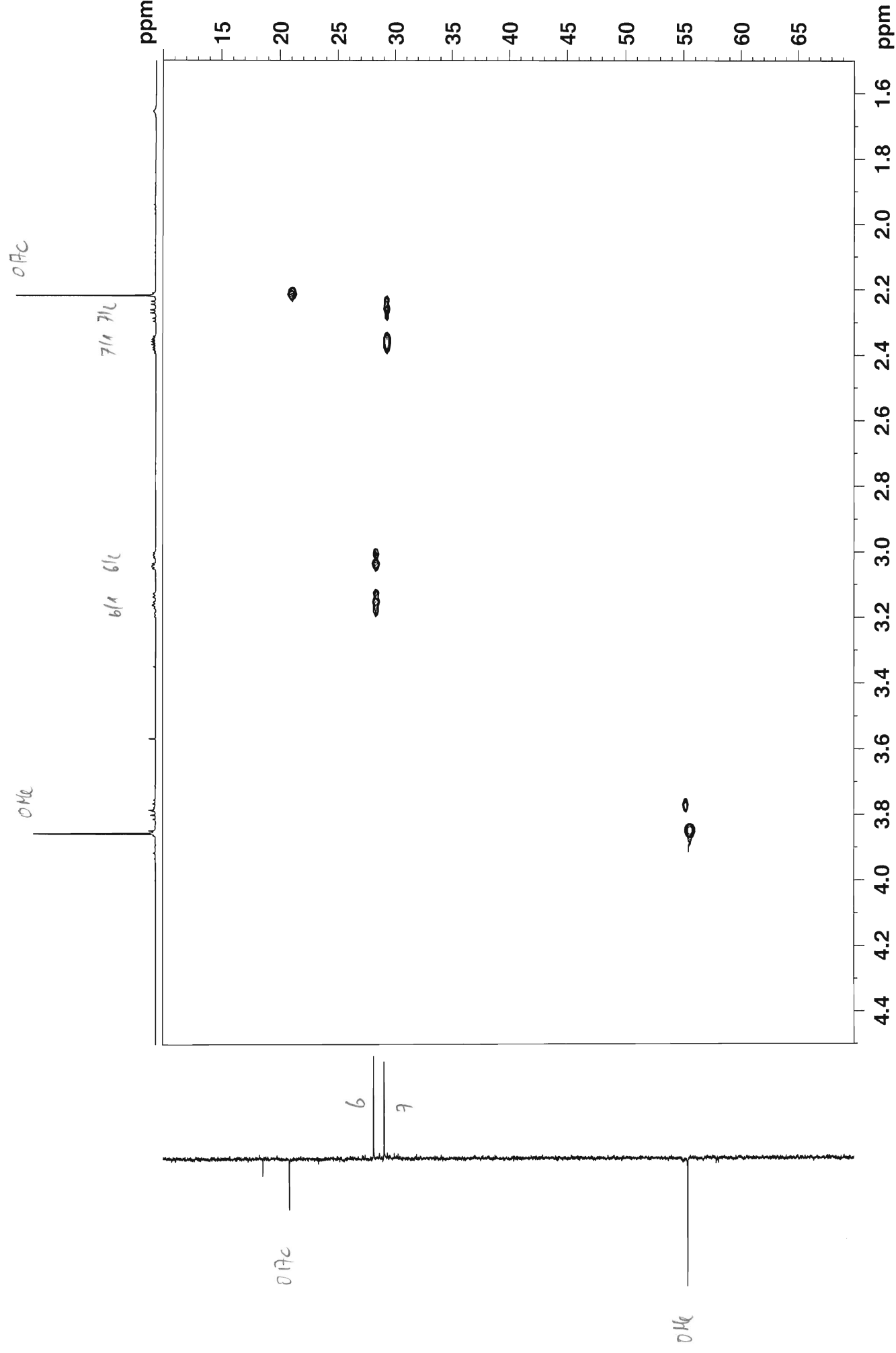
hr024f18 in cdcl3 (HSQC) 17.1.2008



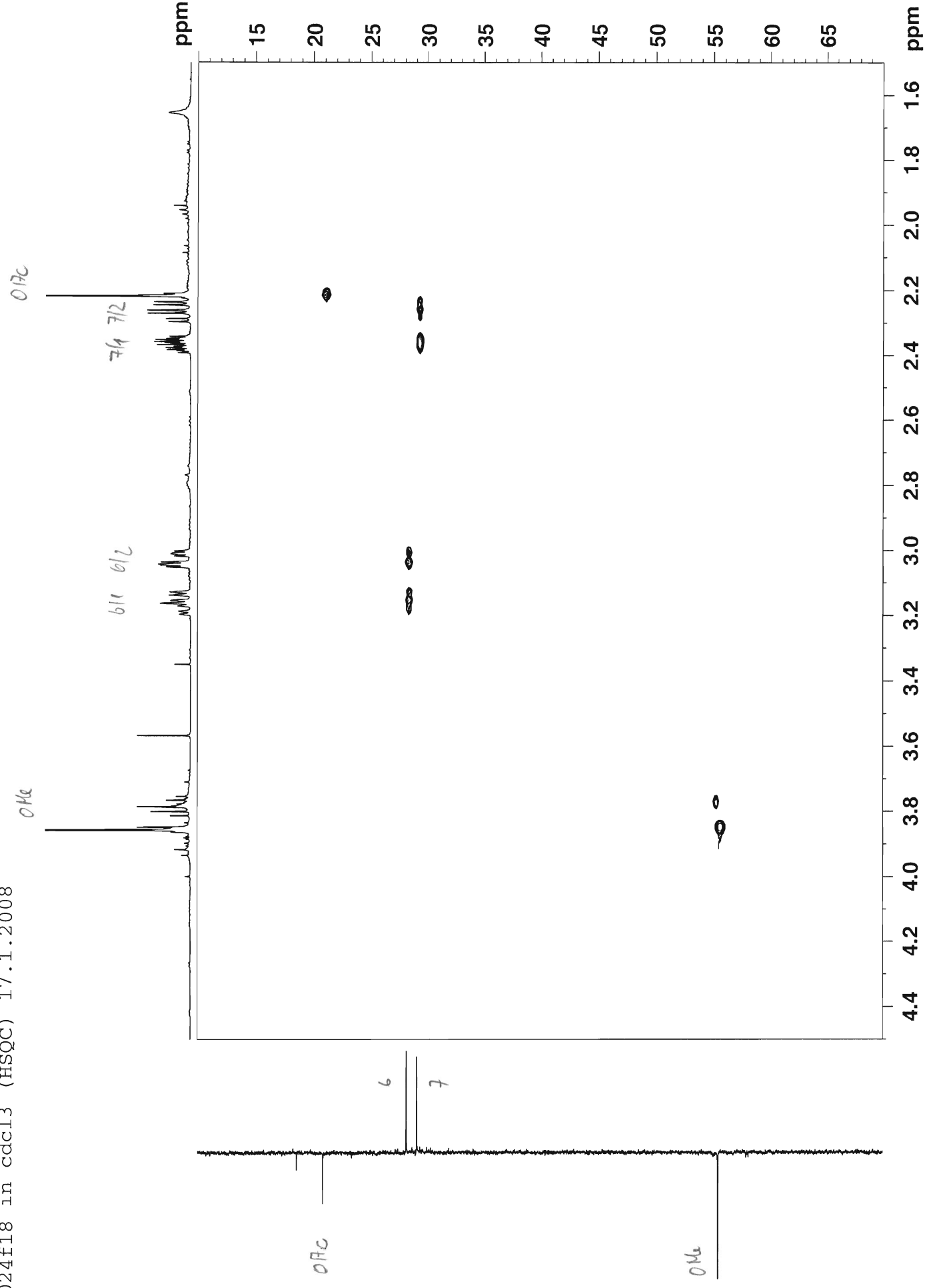
hr024f18 in cdcl3 (HSQC) 17.1.2008



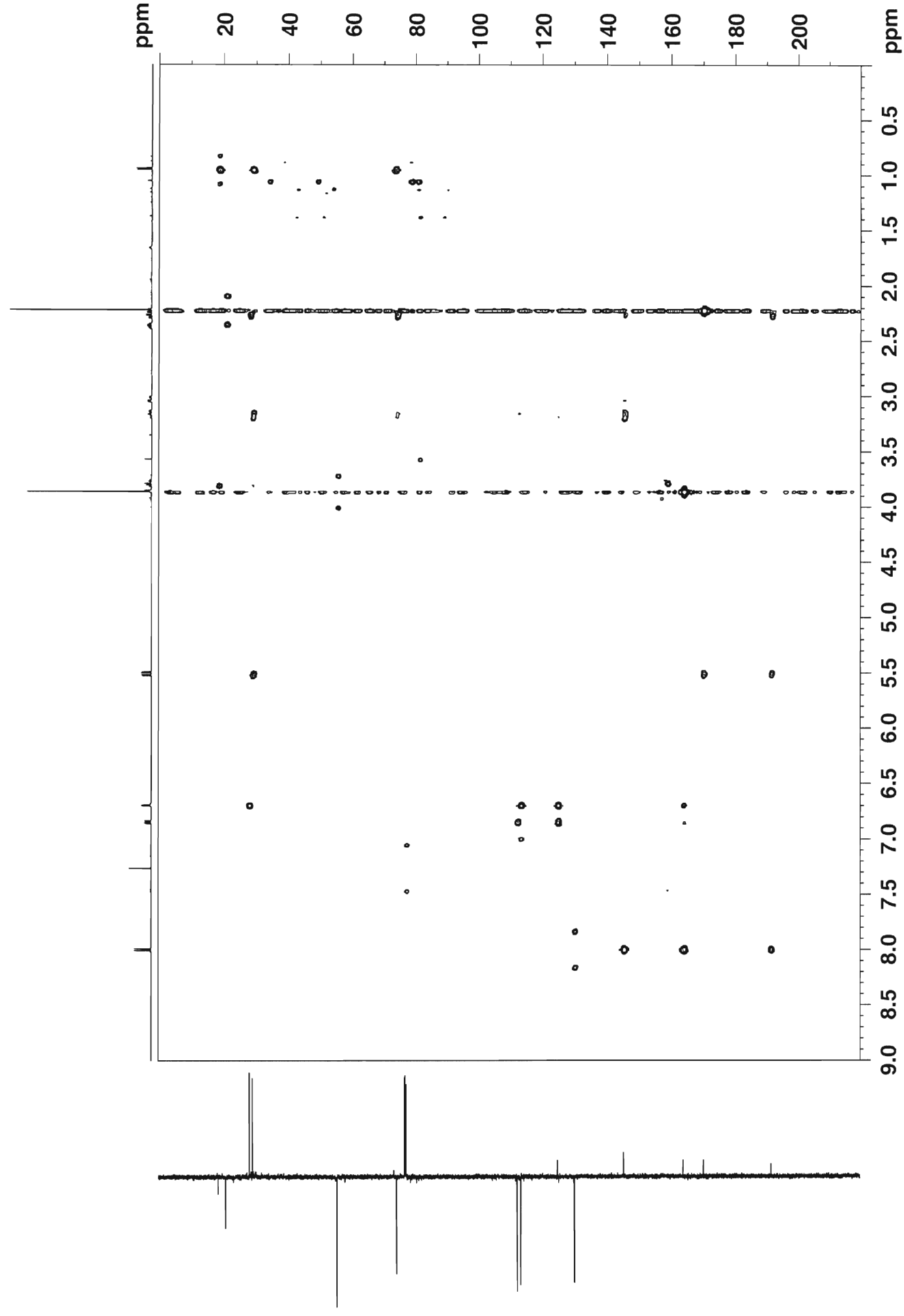
hr024f18 in cdcl3 (HSQC) 17.1.2008



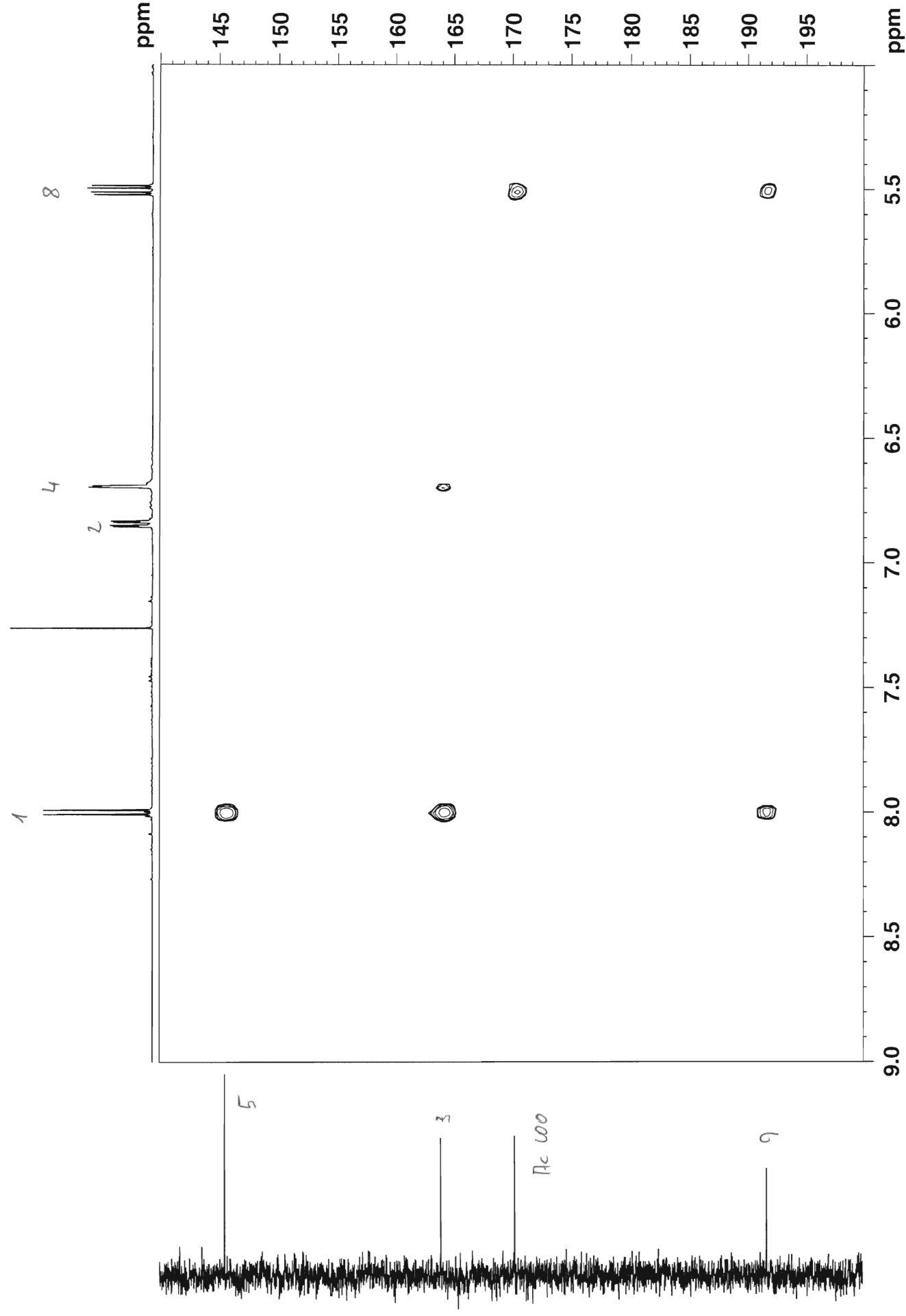
hr024f18 in cdcl3 (HSQC) 17.1.2008

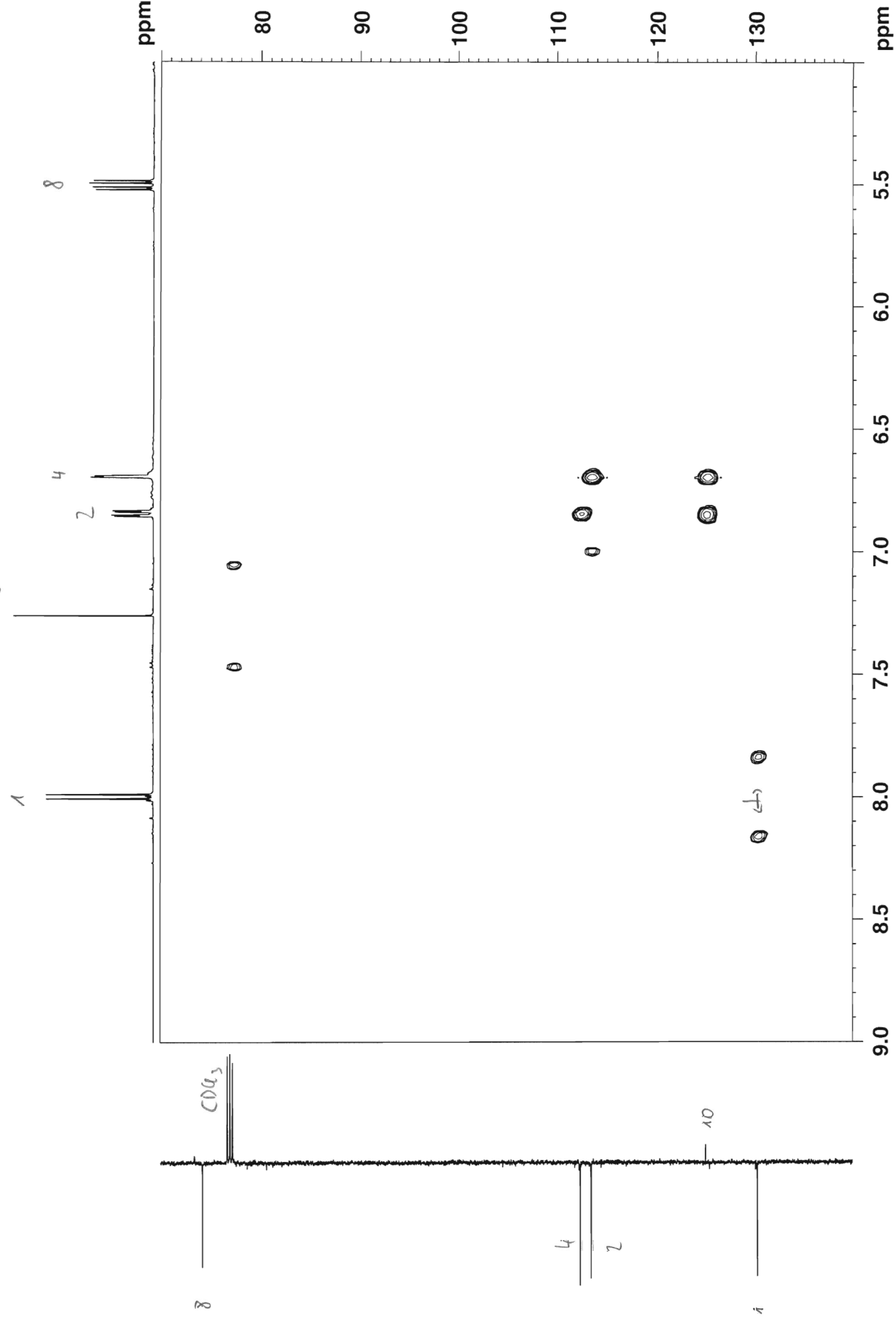


hr024f18 in cdcl3 (HMBC) 17.1.2008

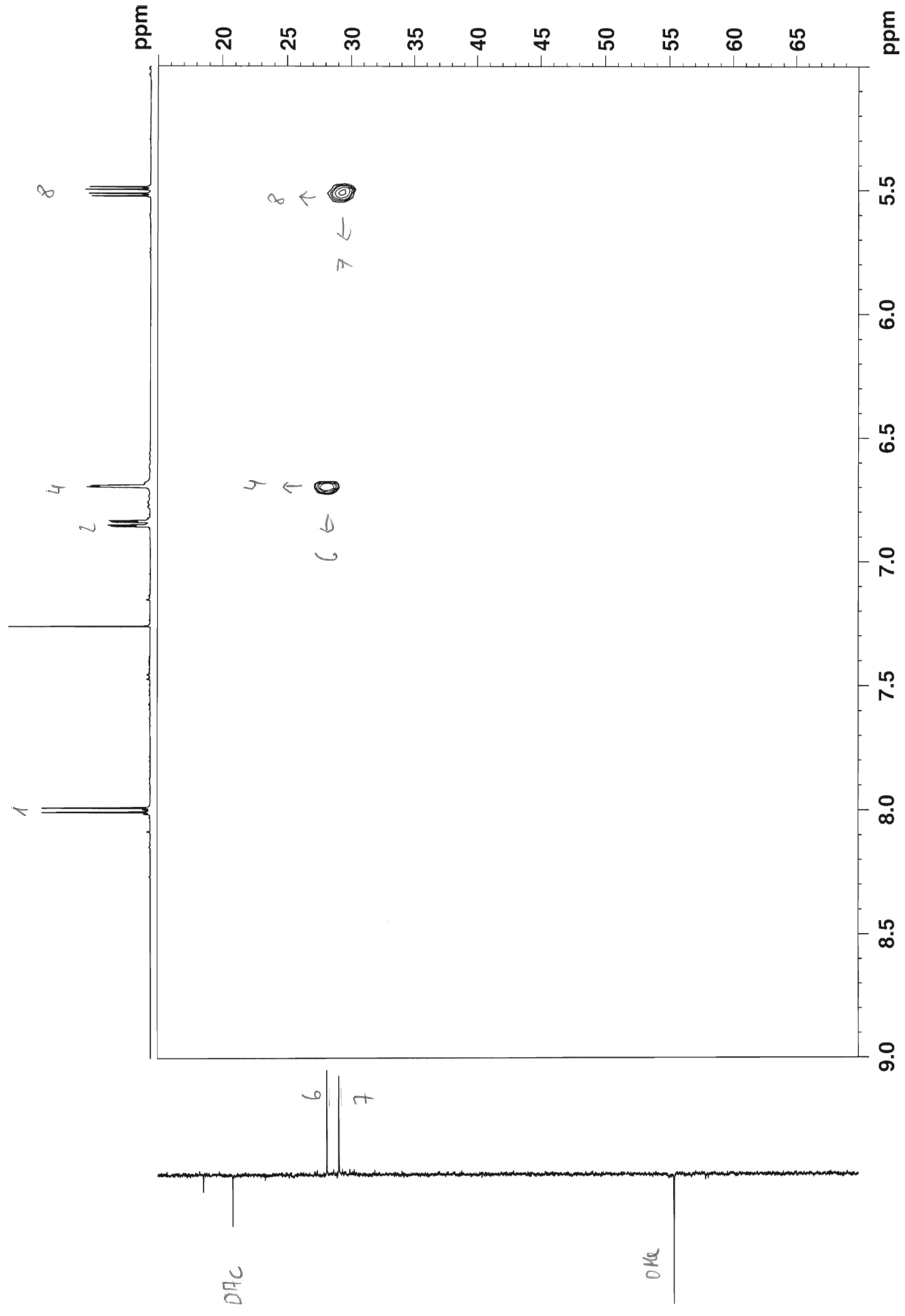


hr024f18 in cdcl3 (HMBC) 17.1.2008

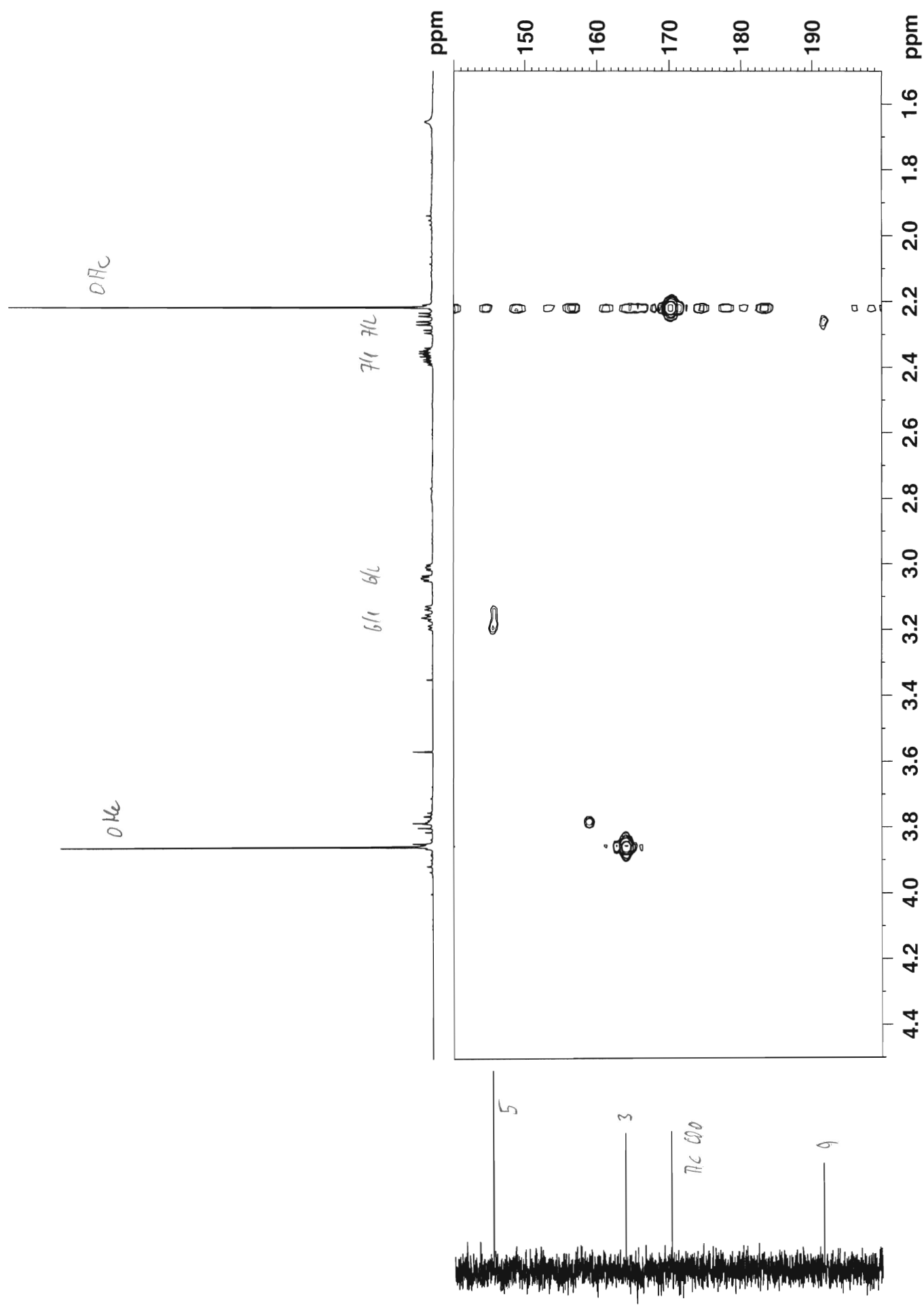


CH_3 

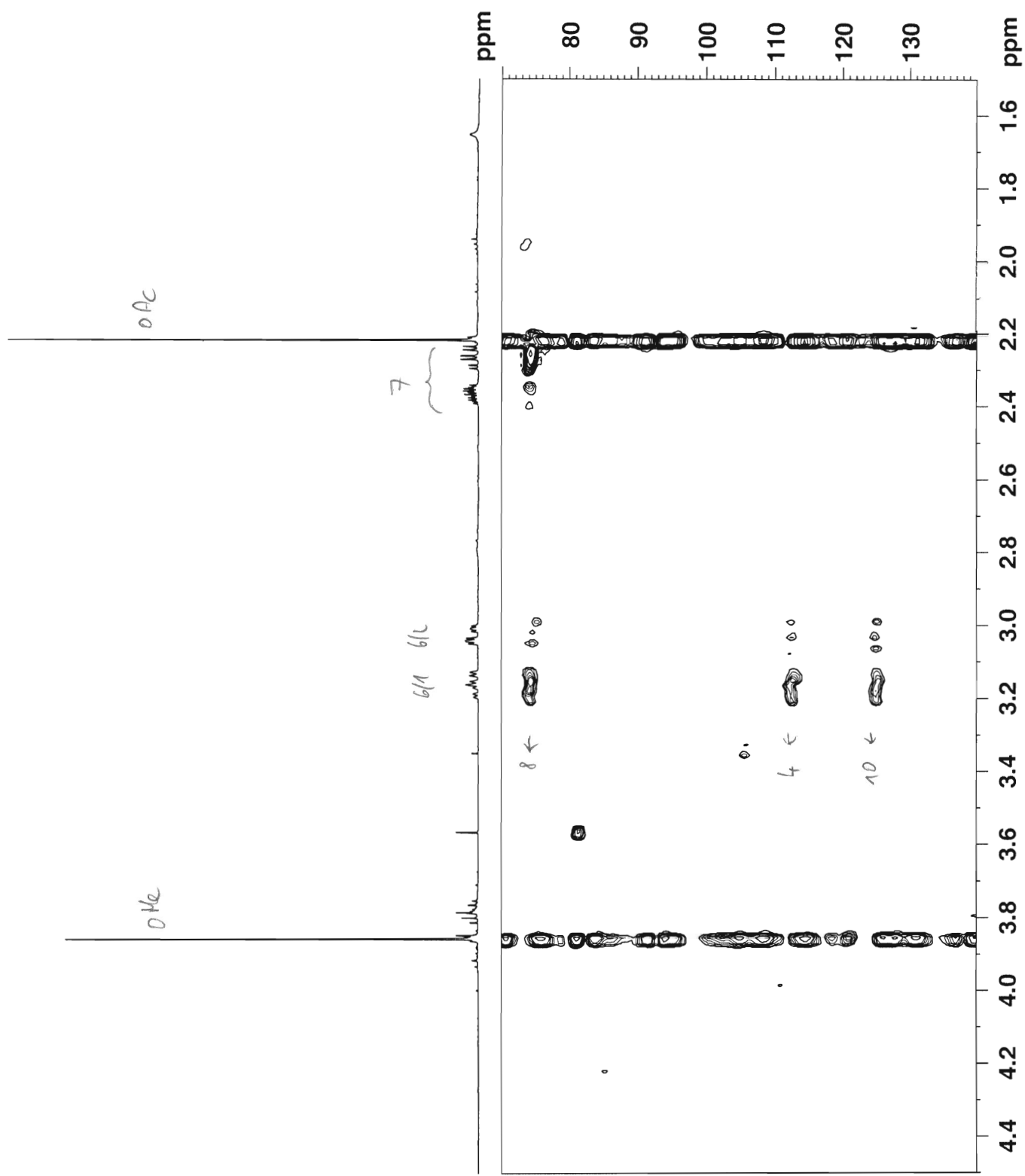
hr024f18 in cdcl3 (HMBC) 17.1.2008

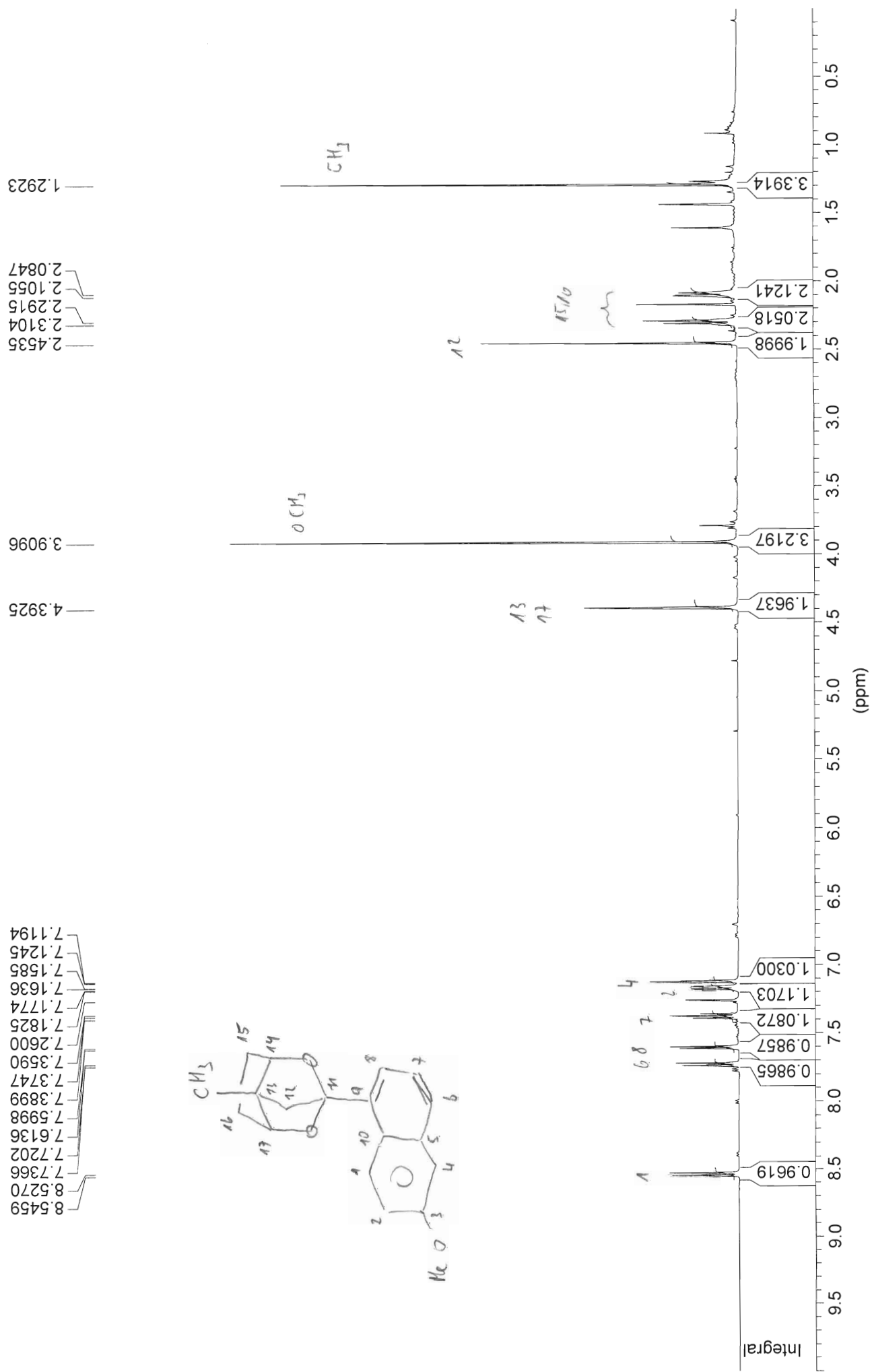


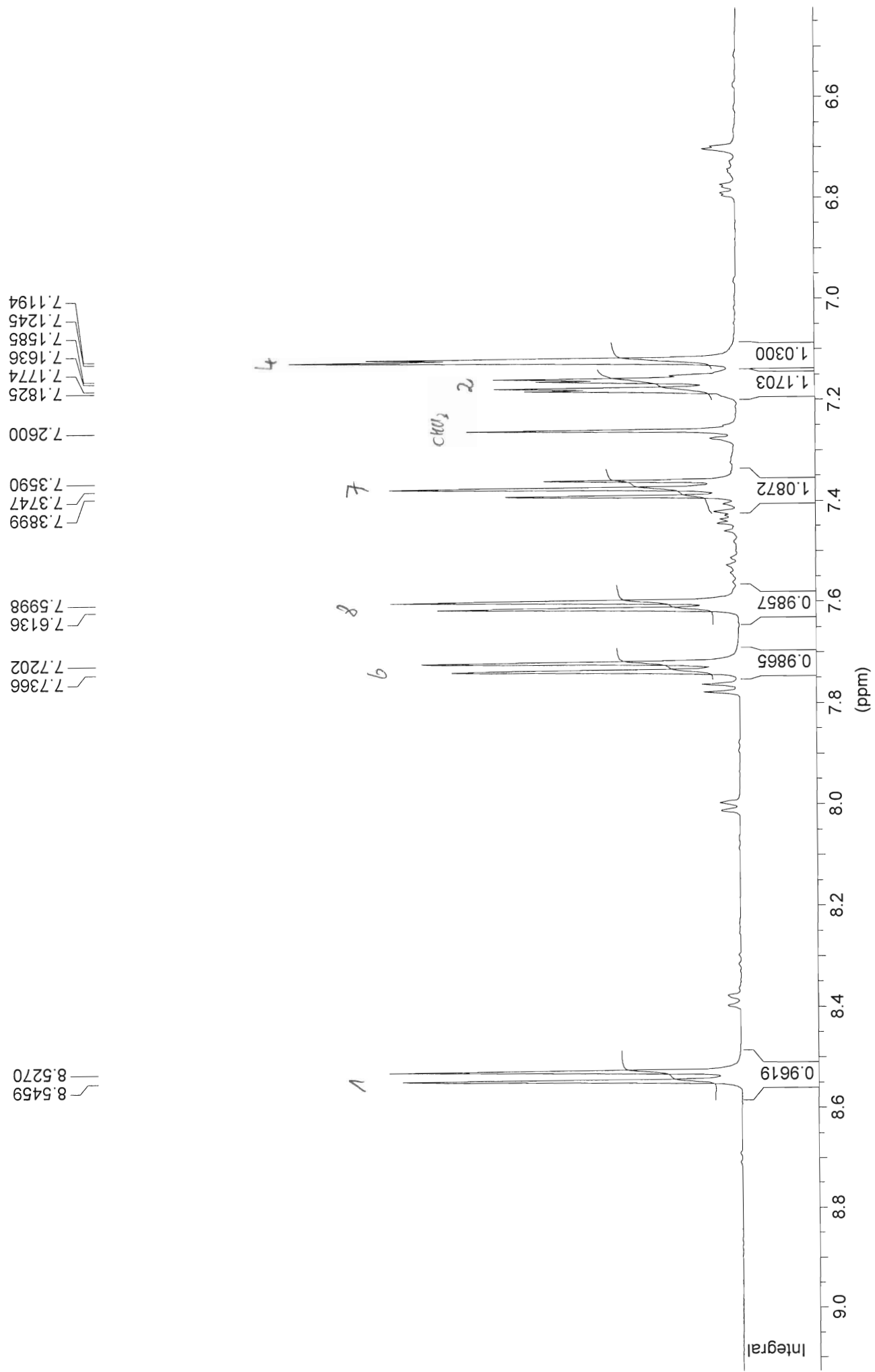
hr024f18 in cdcl3 (HMBC) 17.1.2008

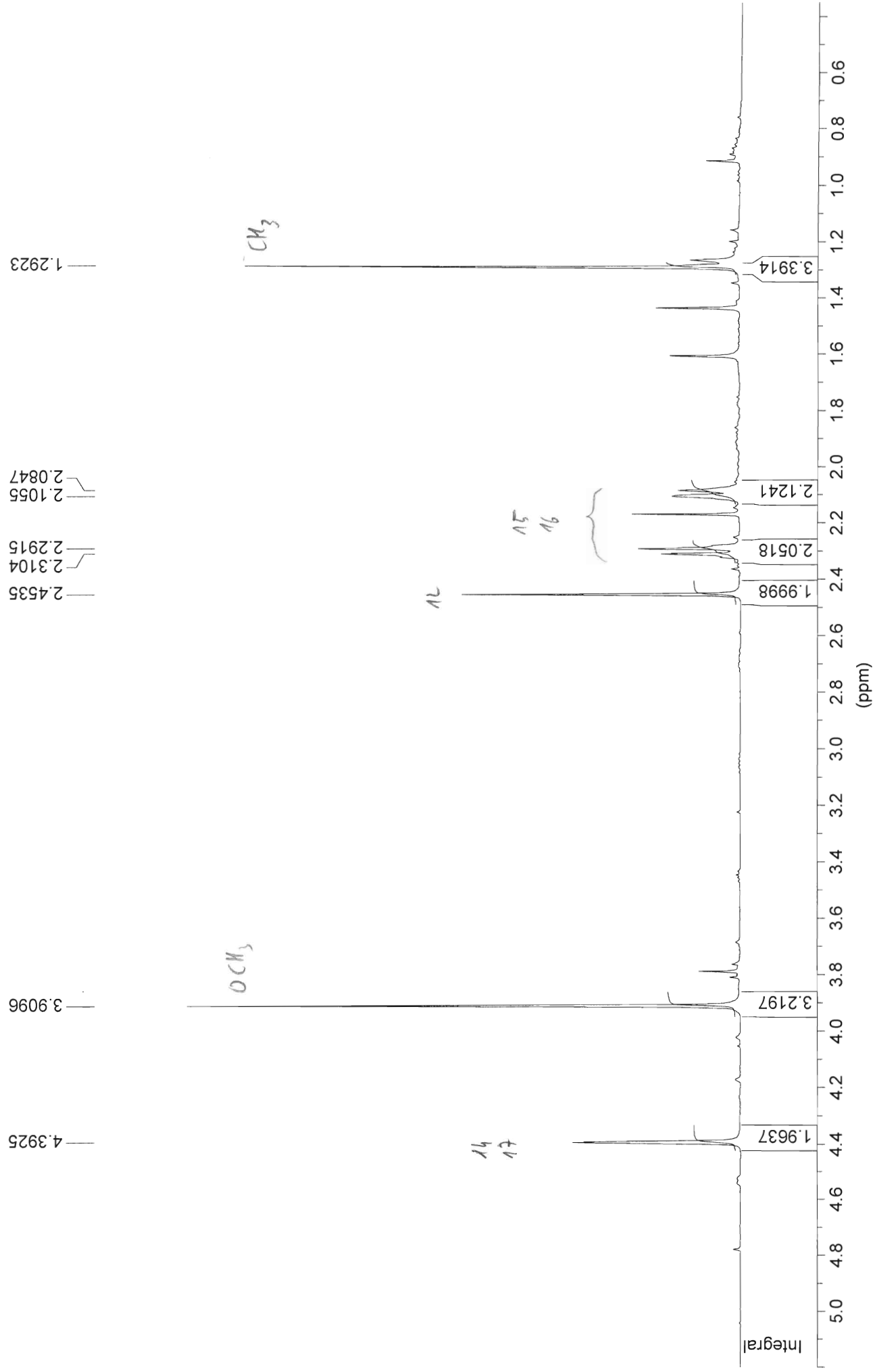


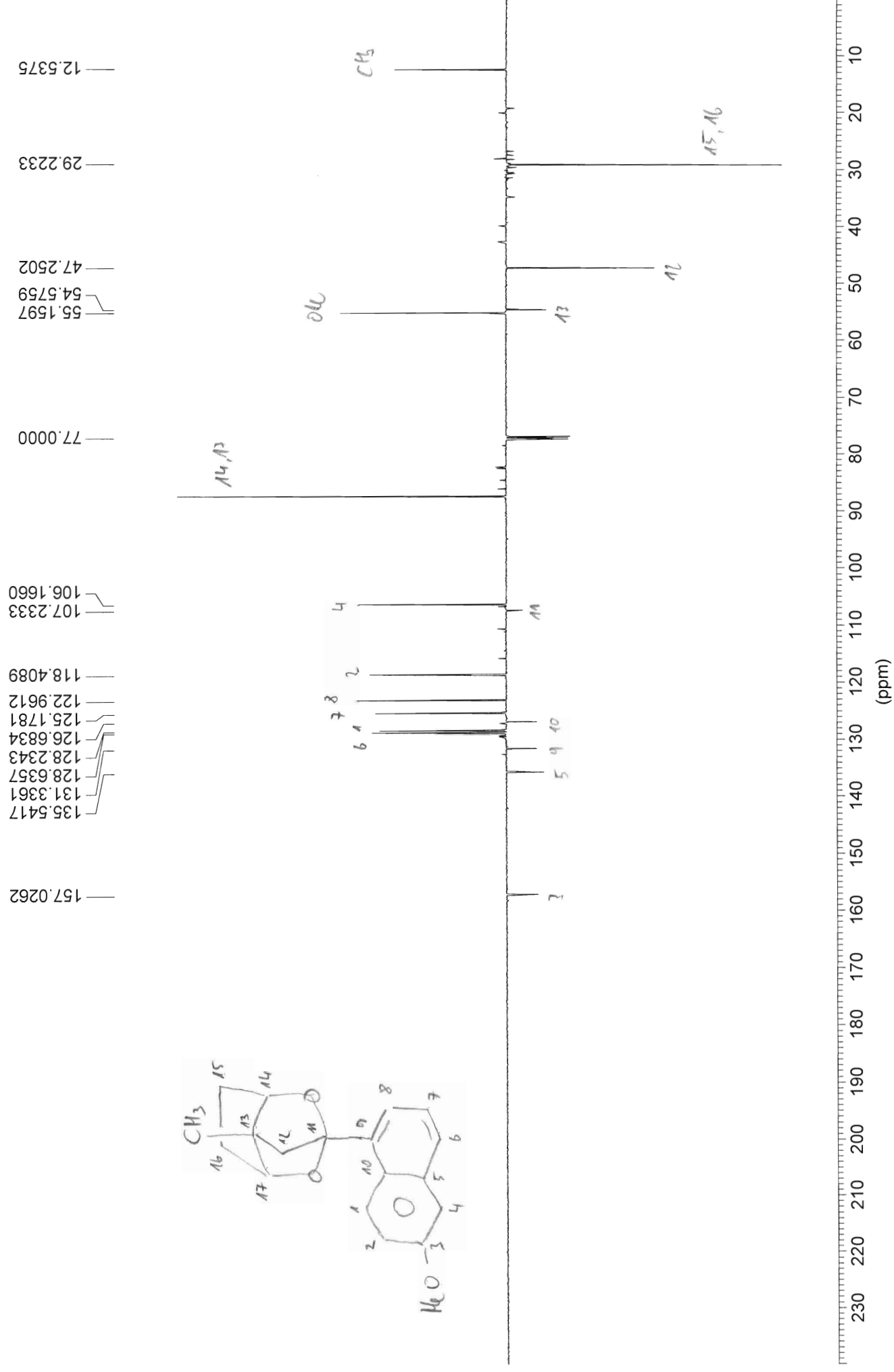
3C) 17.1.2008

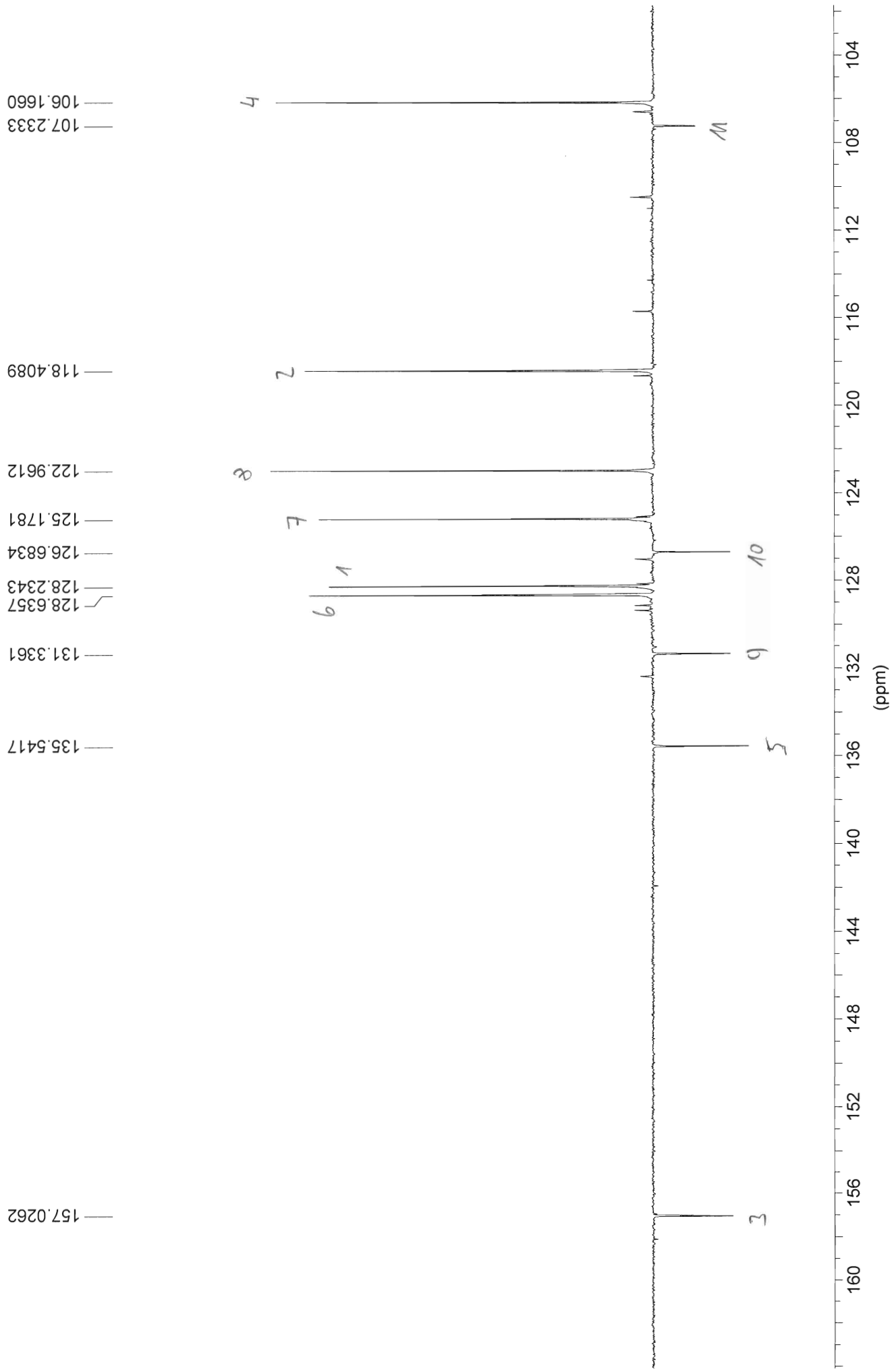


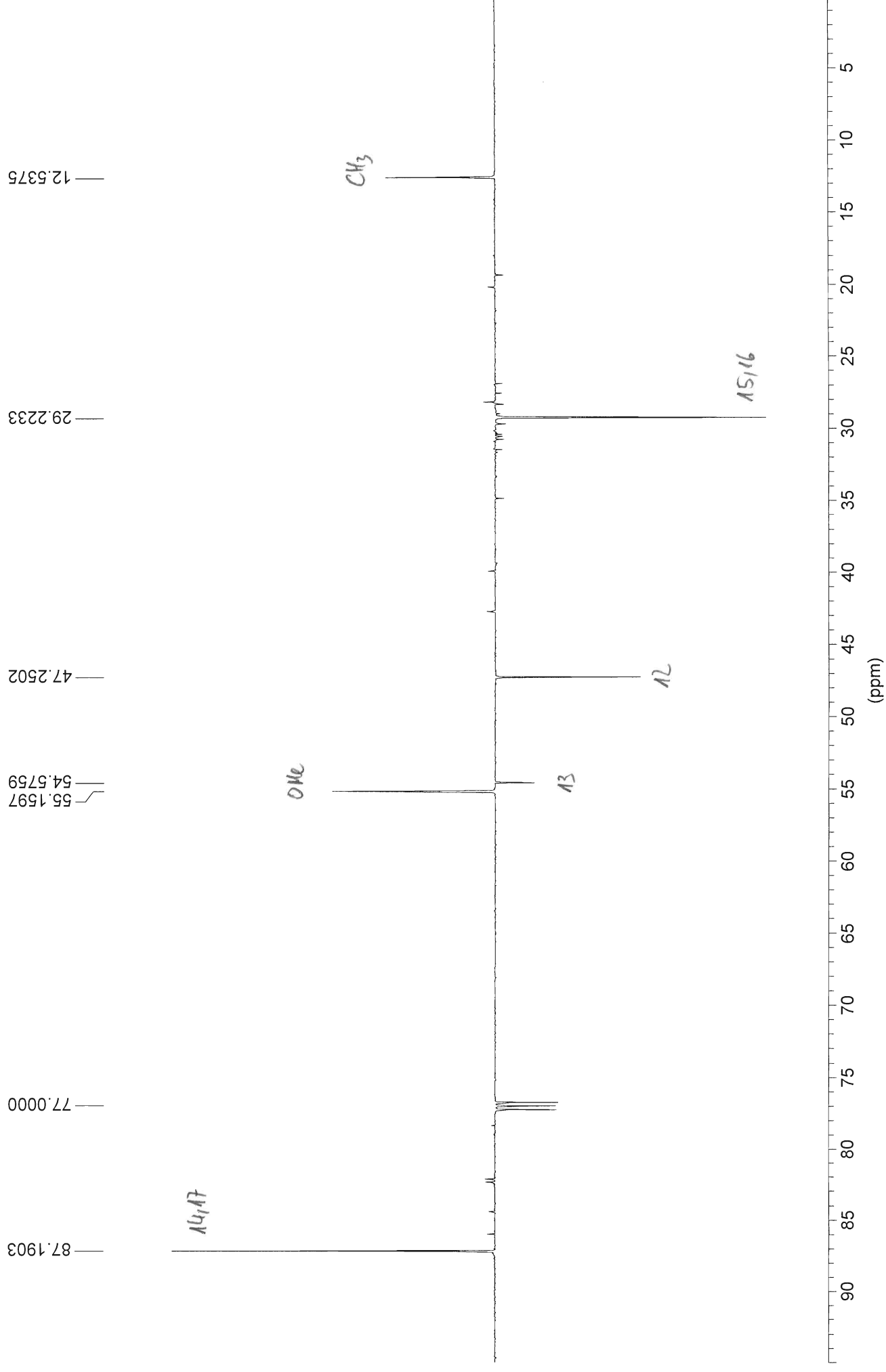




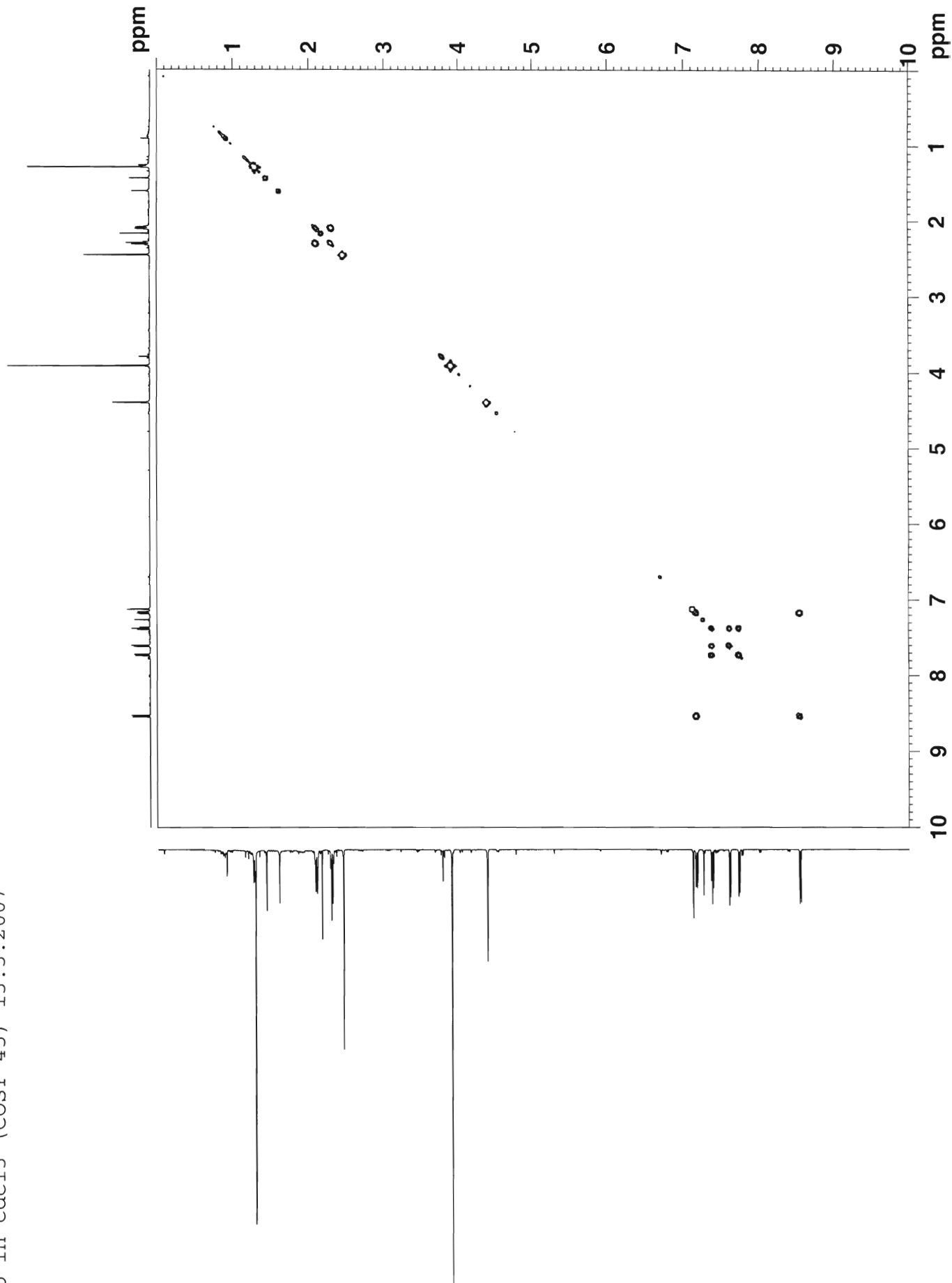


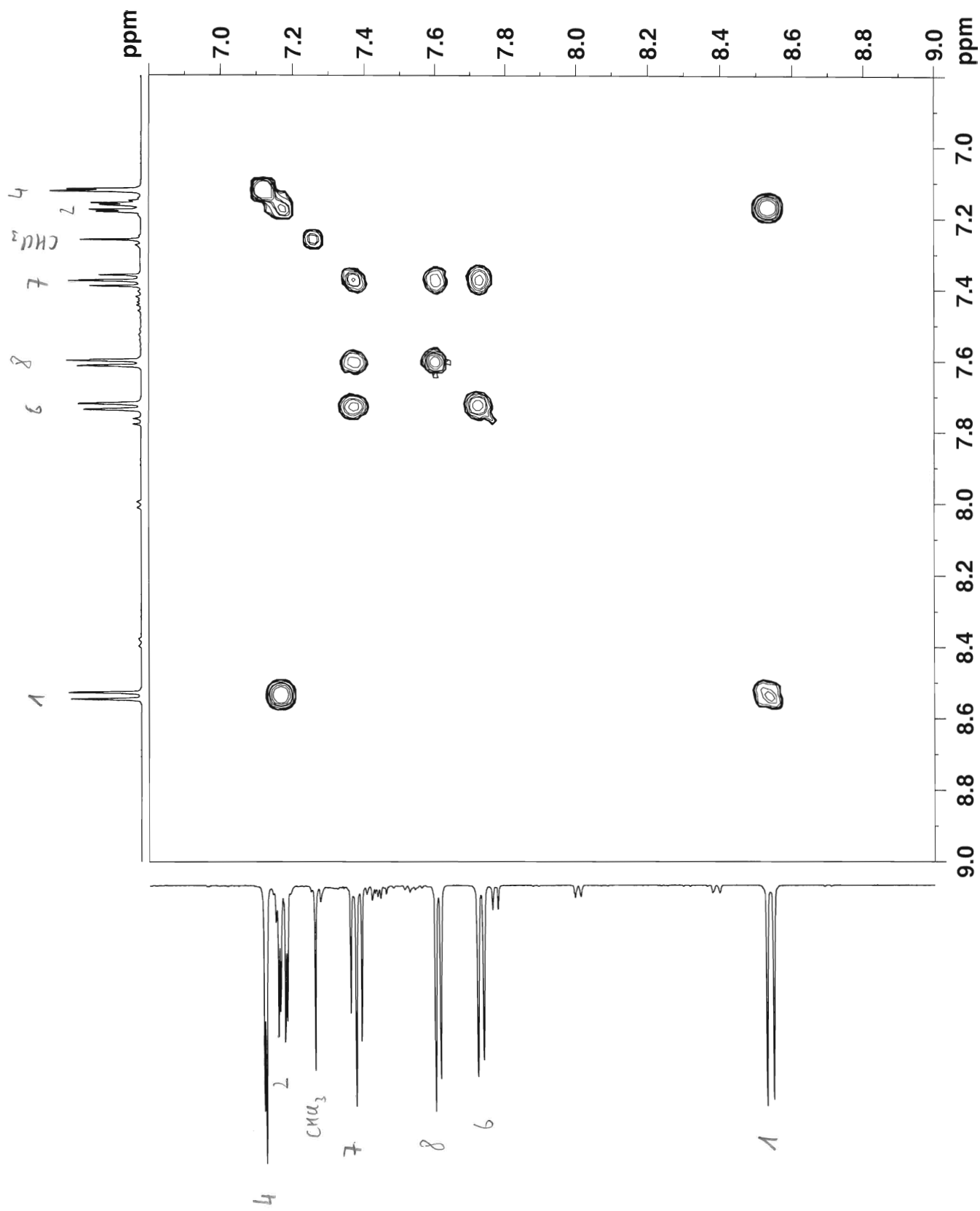




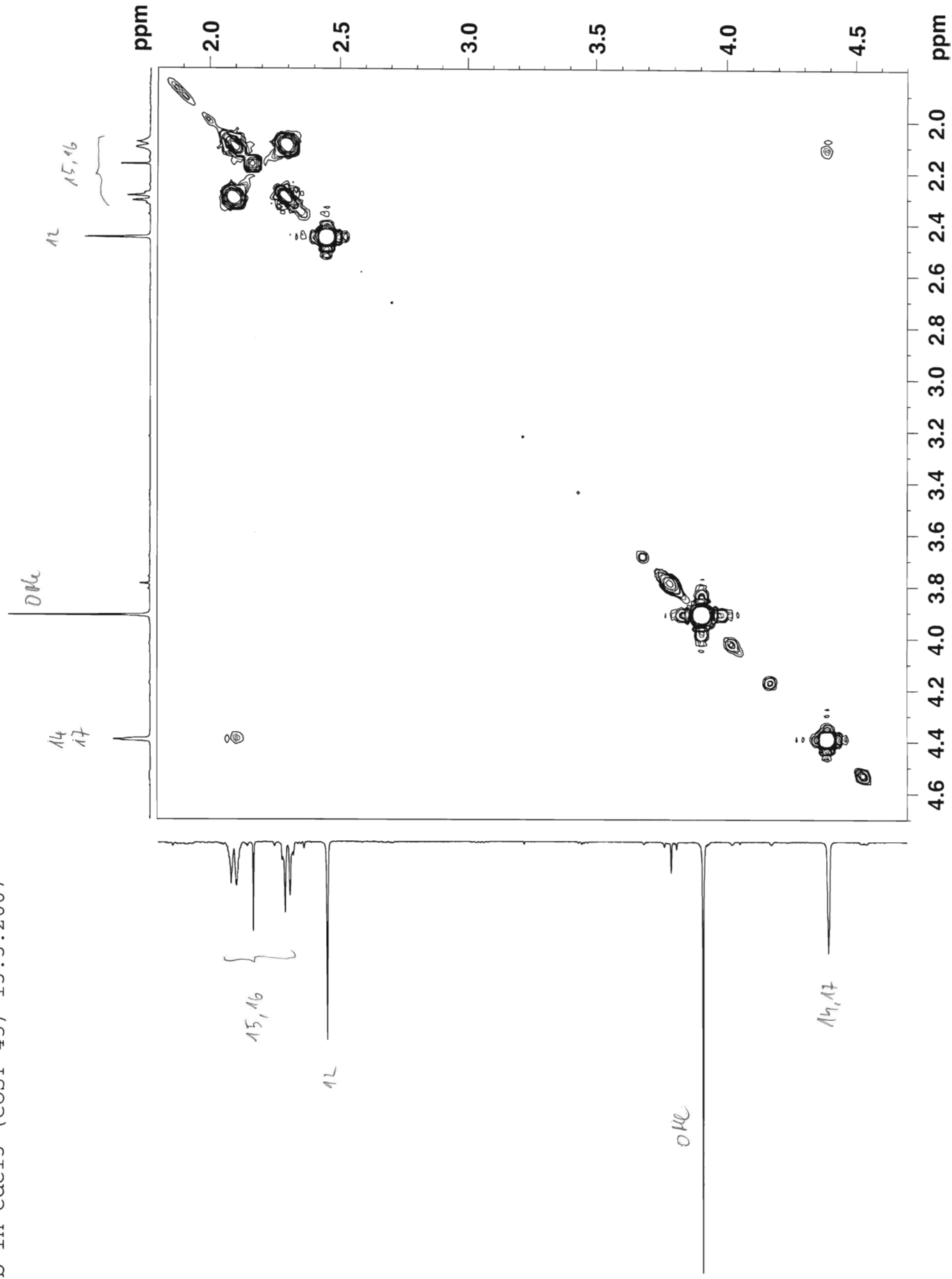


hr027b in cdcl3 (COSY 45) 13.3.2007

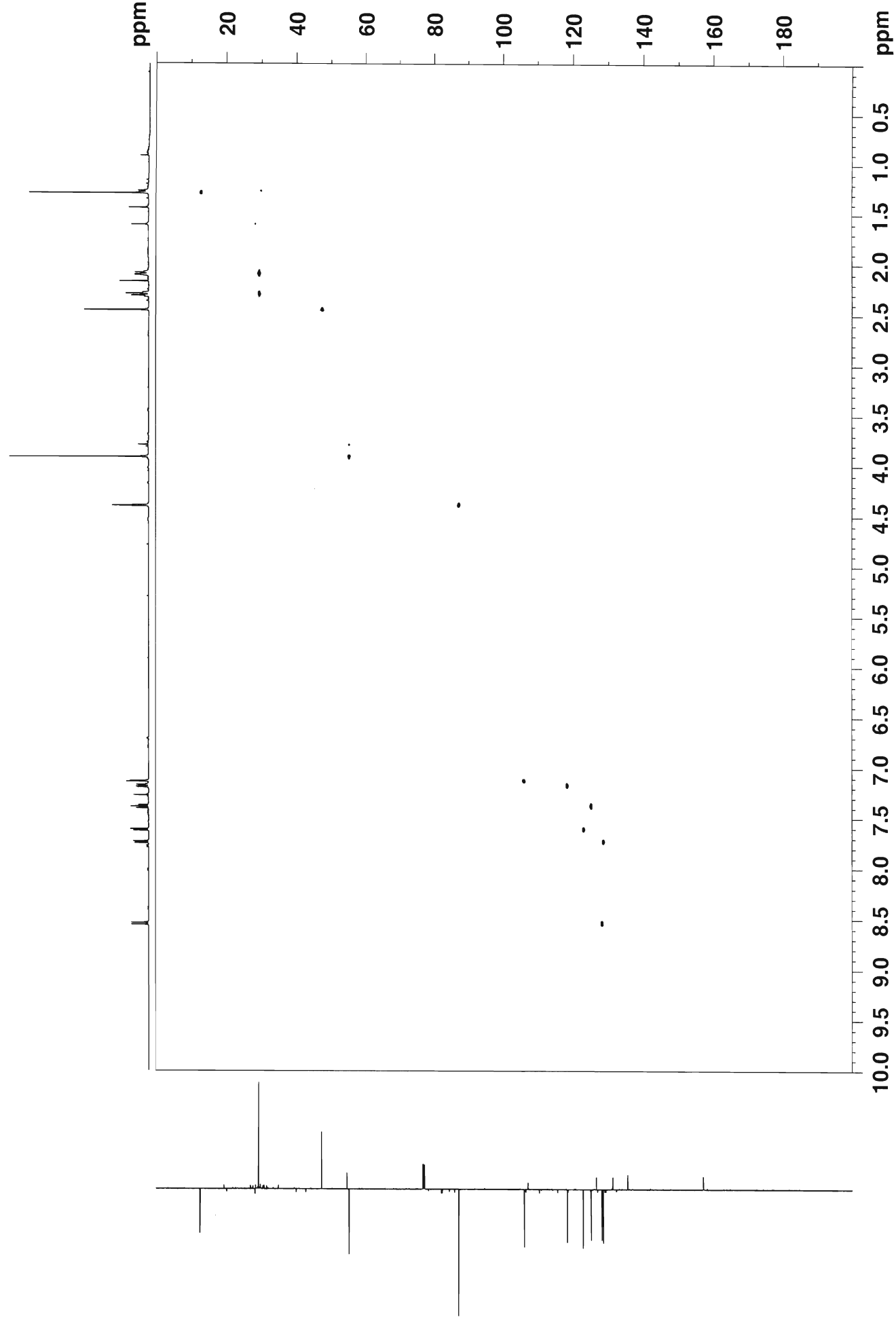




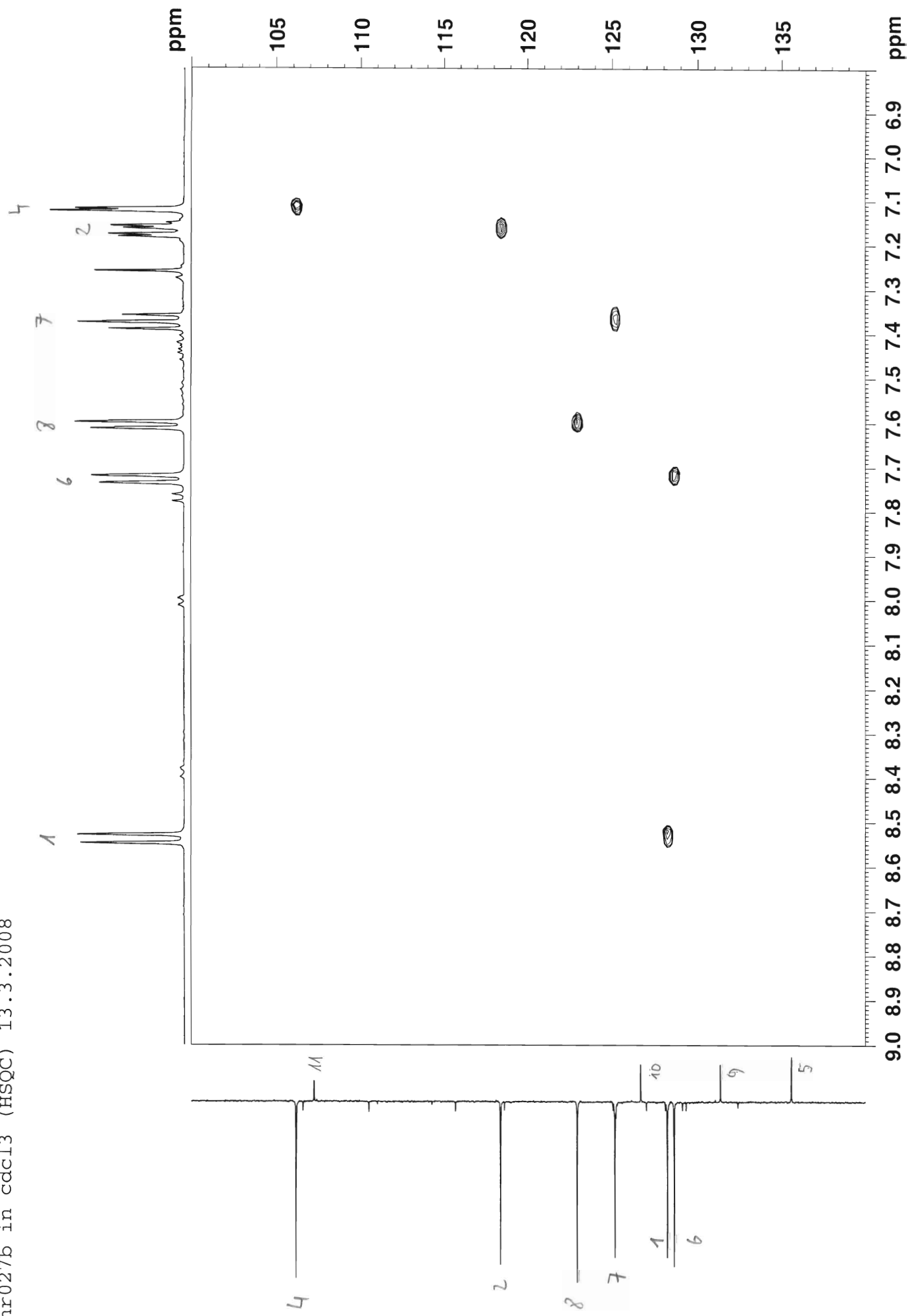
hr027b in cdcl3 (COSY 45) 13.3.2007



hr027b in cdcl3 (HSQC) 13.3.2008



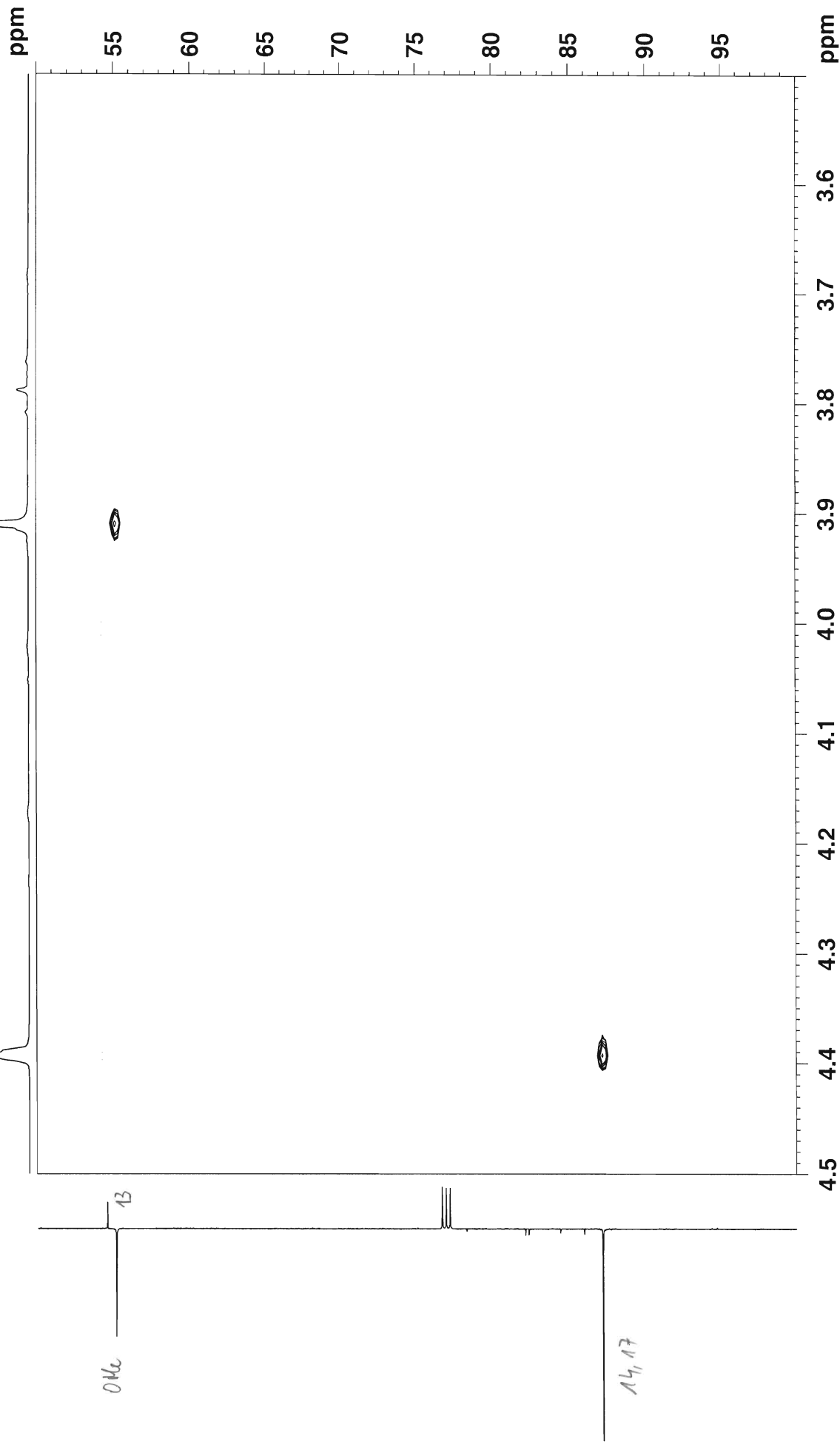
hr027b in cdcl3 (HSQC) 13.3.2008



hr027b in cdcl3 (HSQC) 13.3.2008

OMe

14, 17

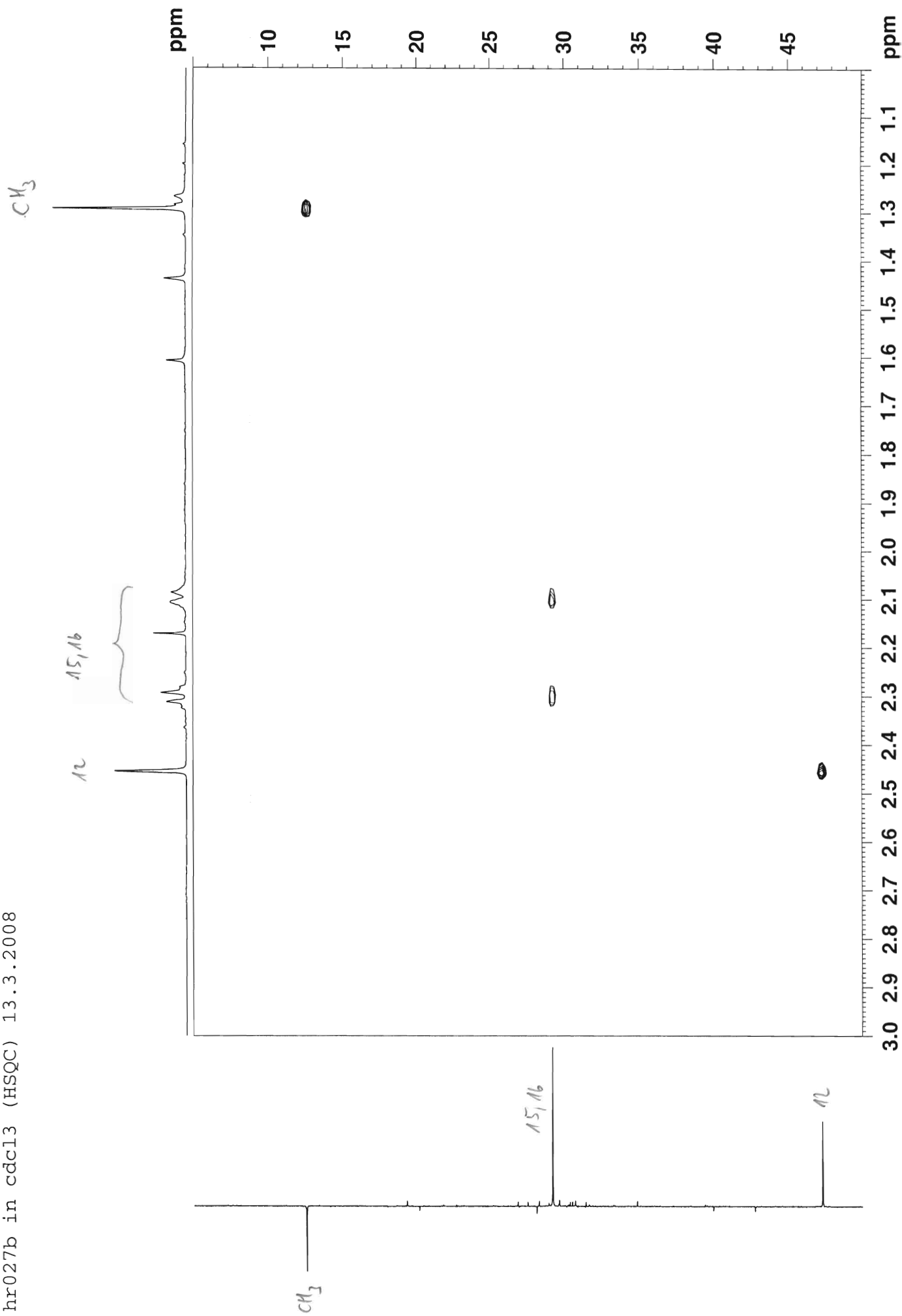


OMe

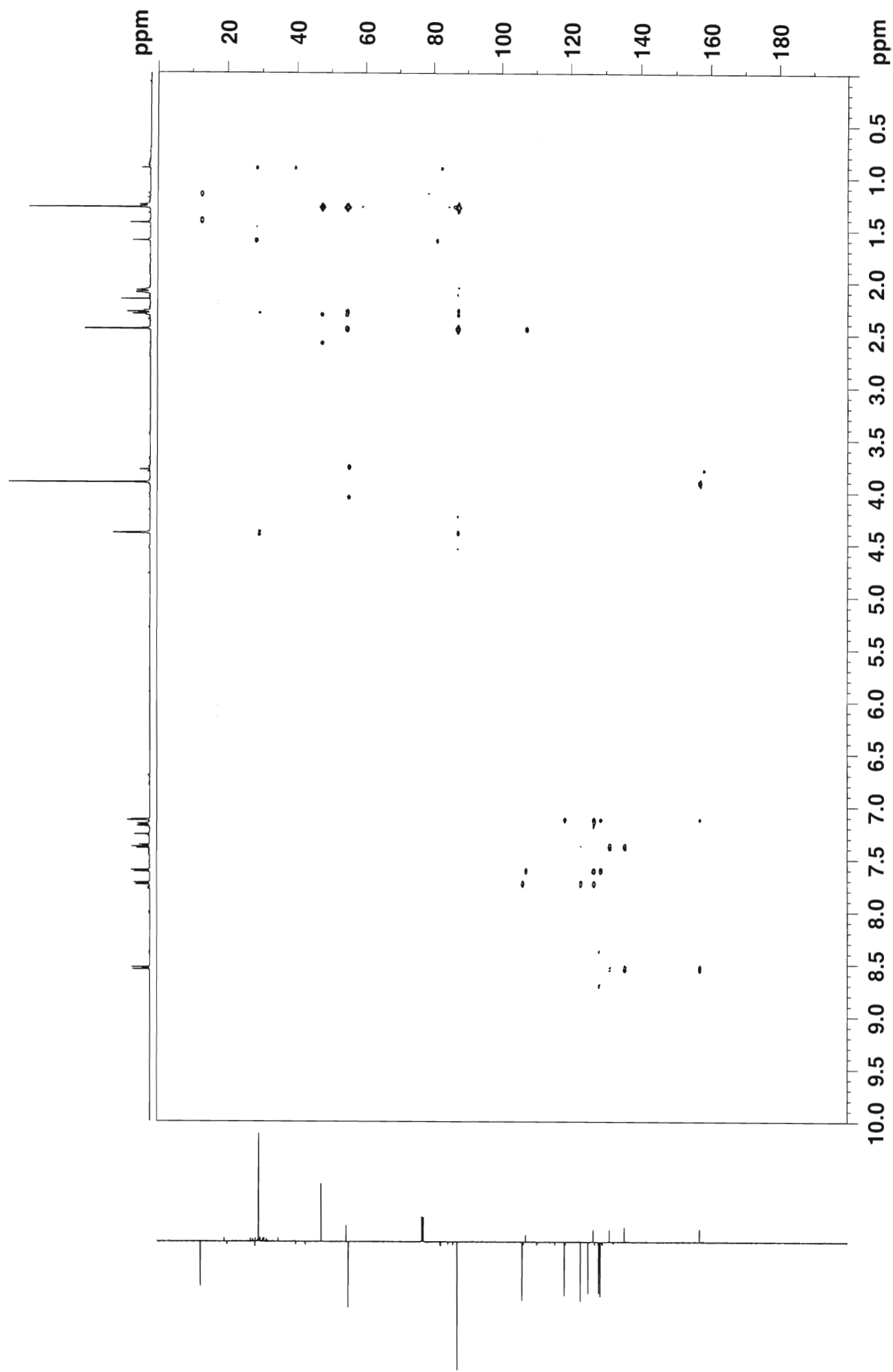
13

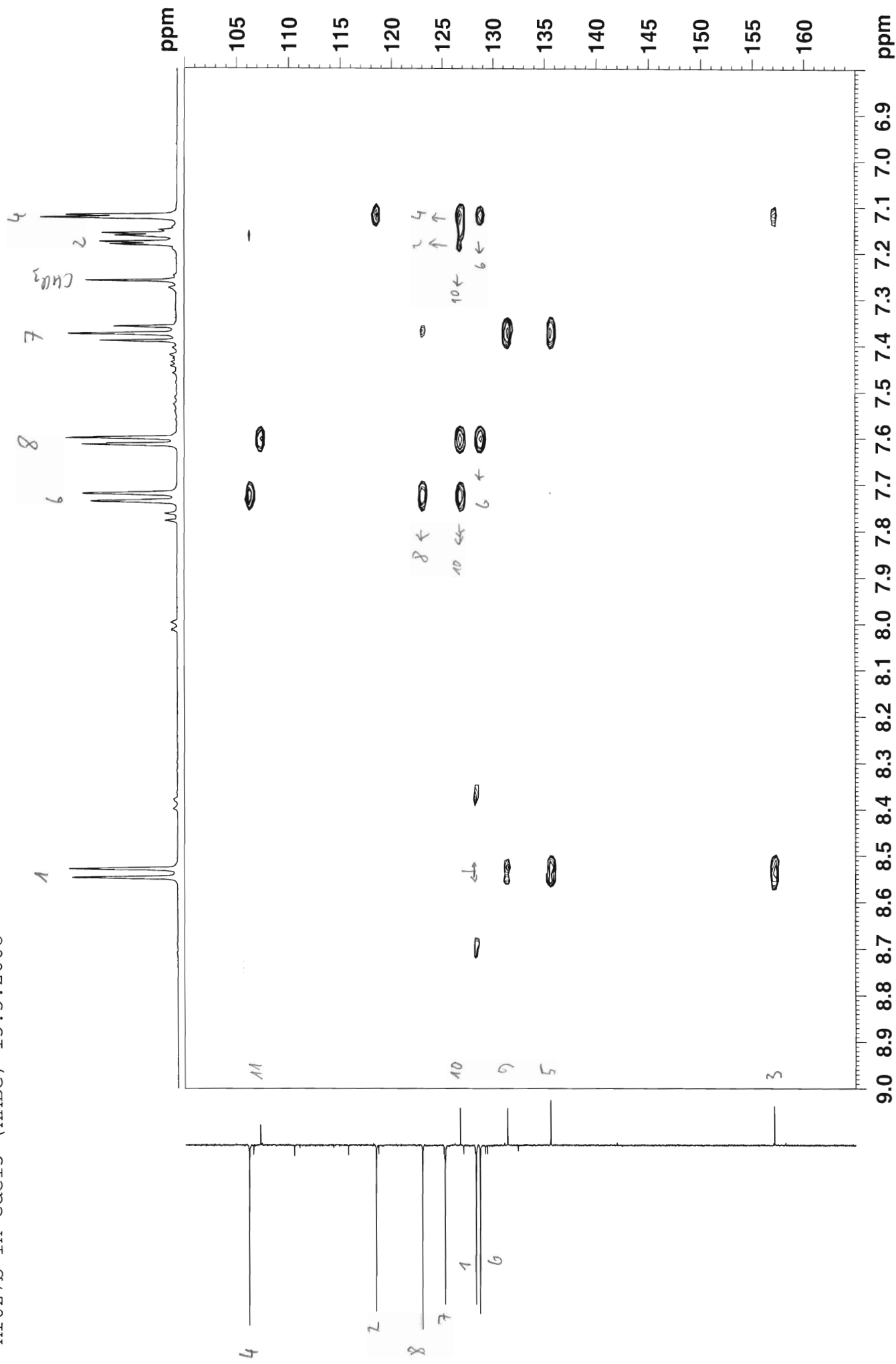
14, 17

hr027b in cdcl3 (HSQC) 13.3.2008

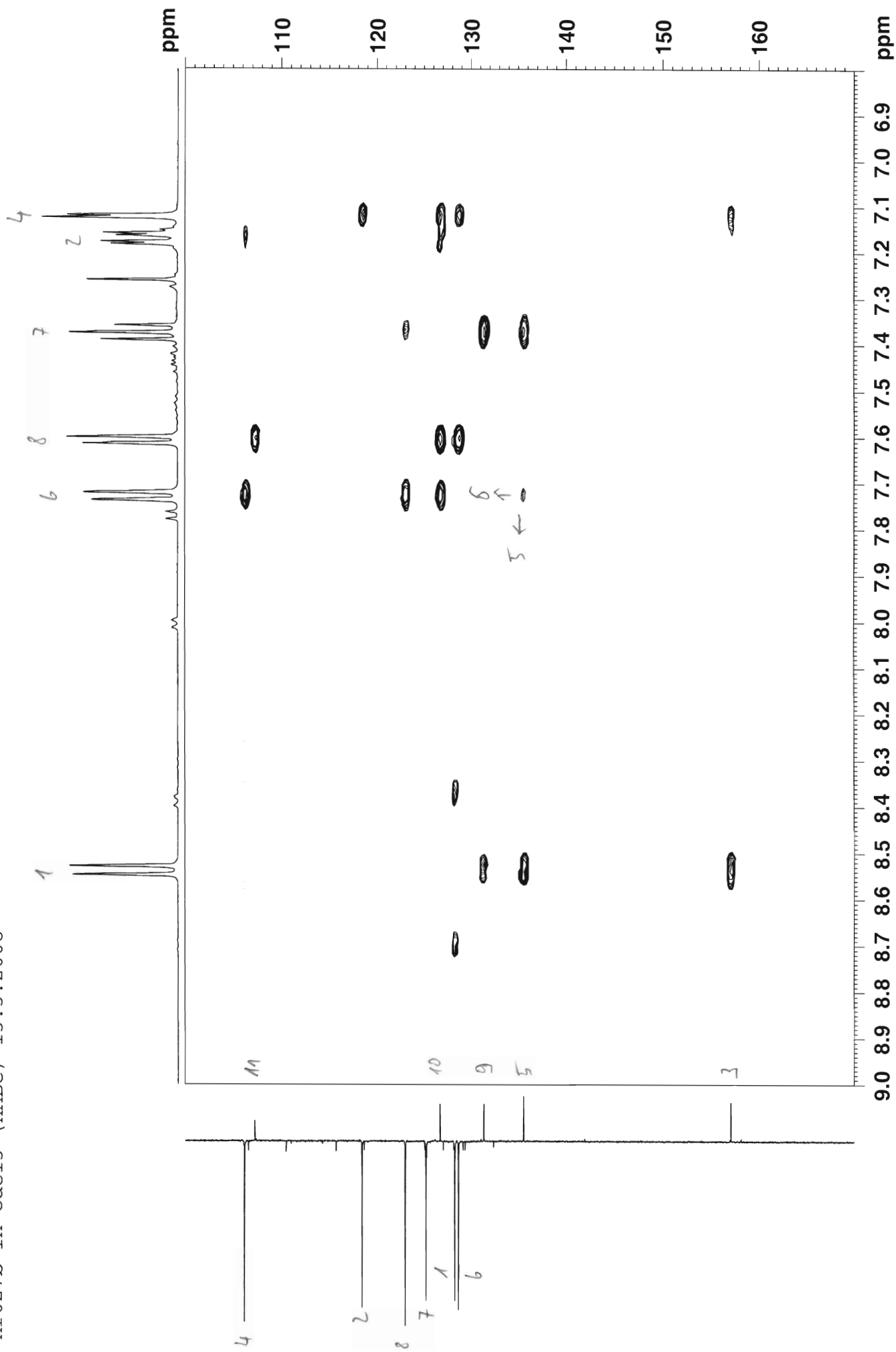


hr027b in cdcl3 (HMBC) 13.3.2008



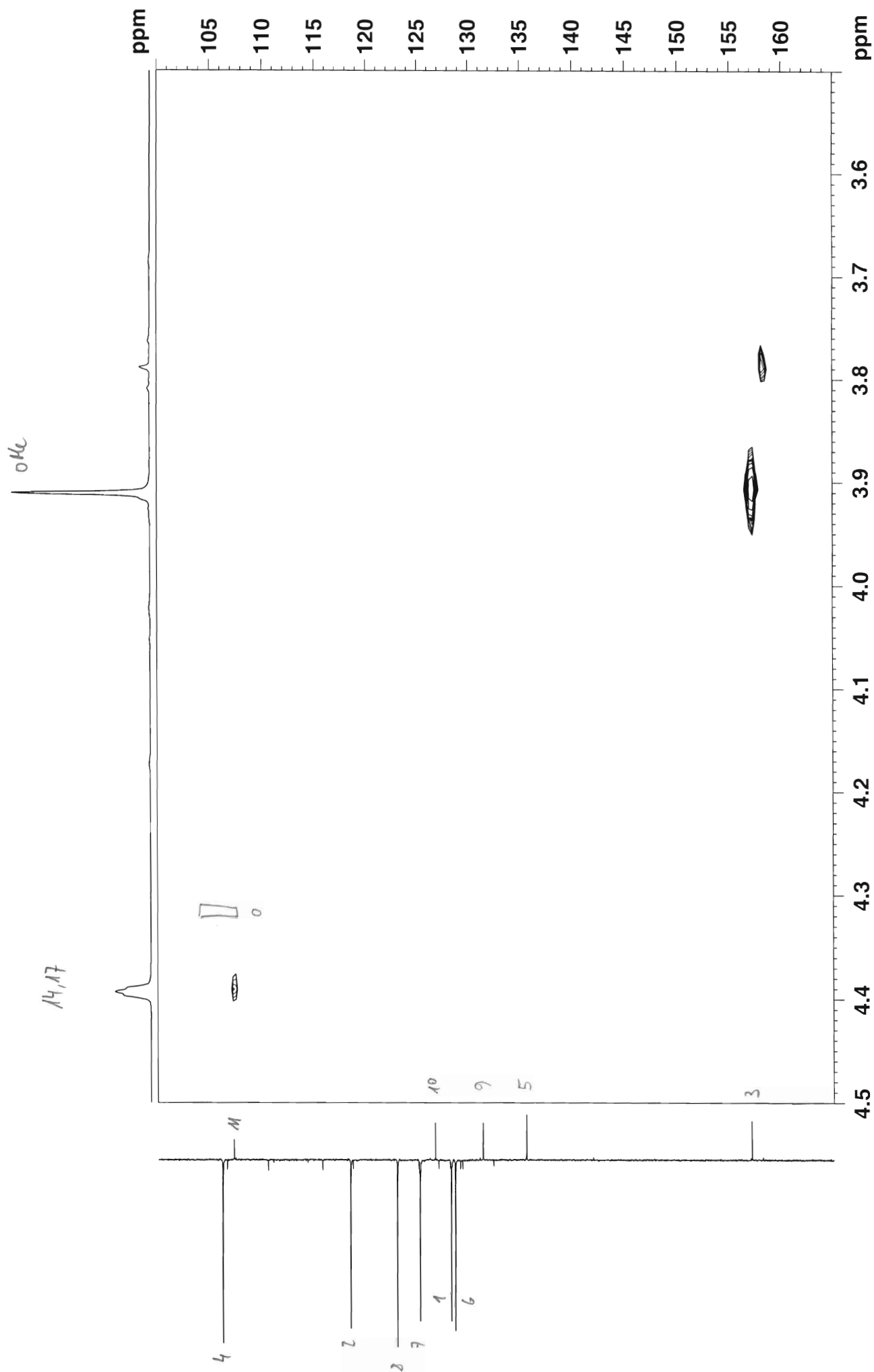


hr027b in cdcl3 (HMBC) 13.3.2008

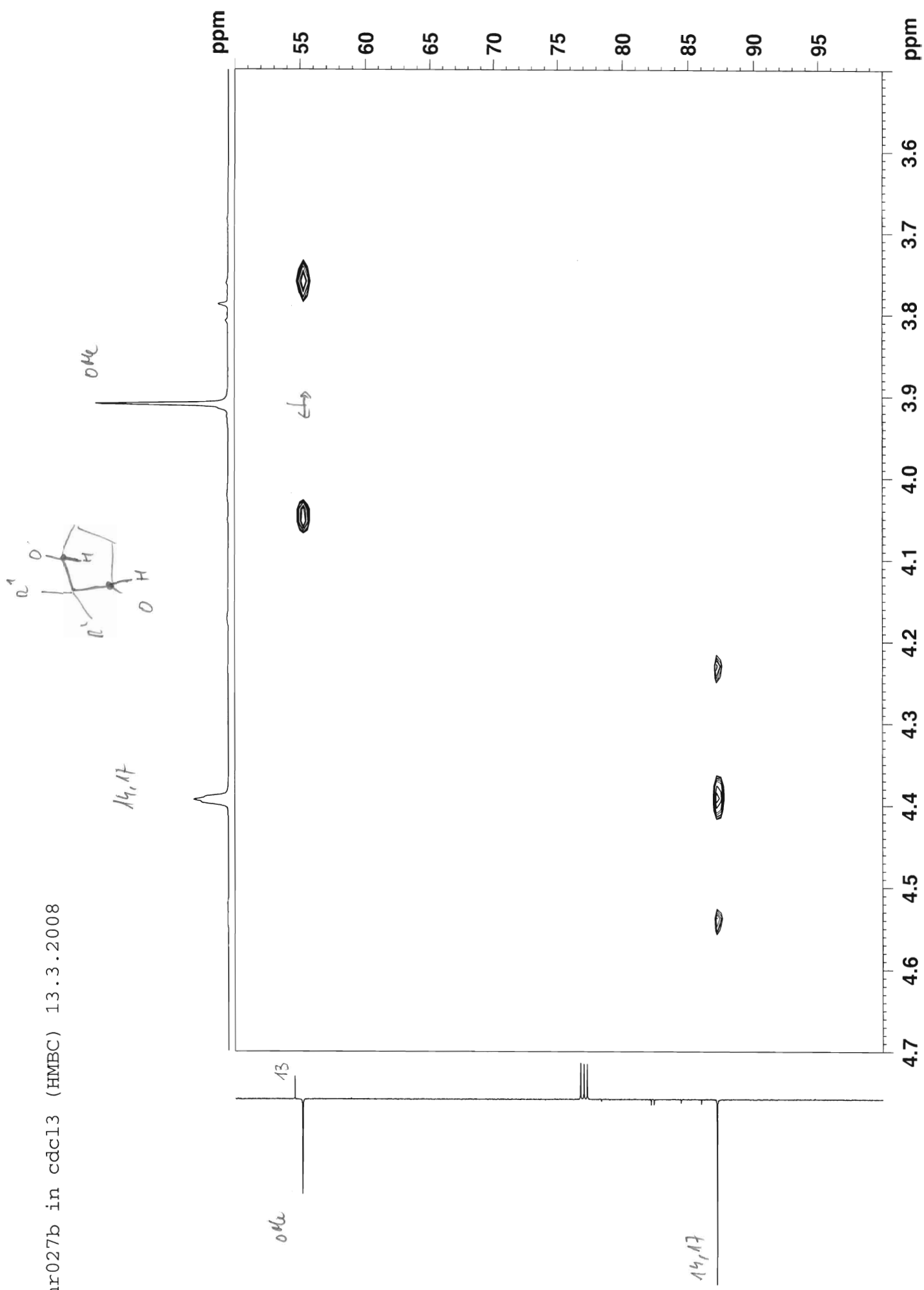


28

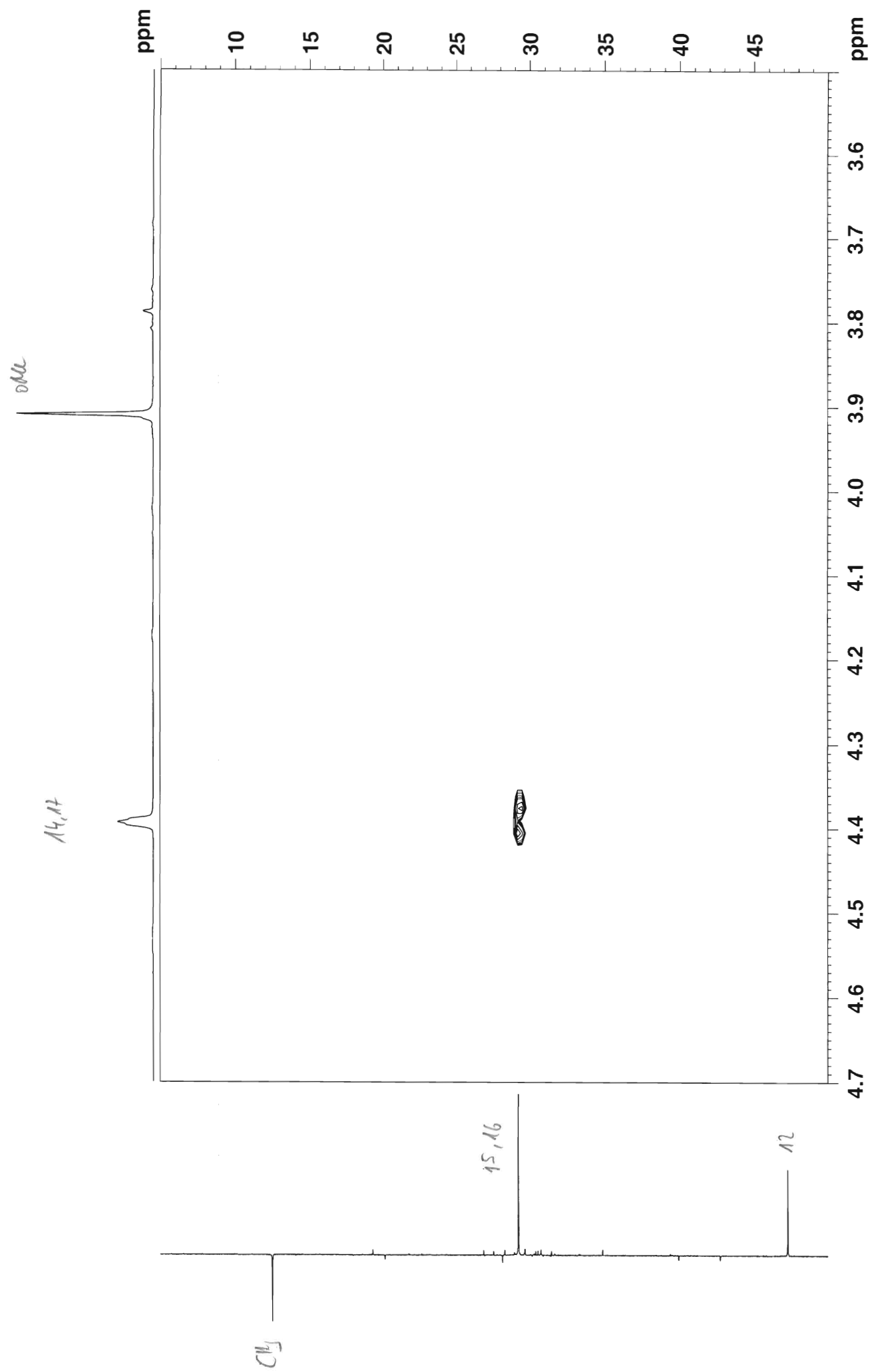
hr027b in cdcl3 (HMBC) 13.3.2008



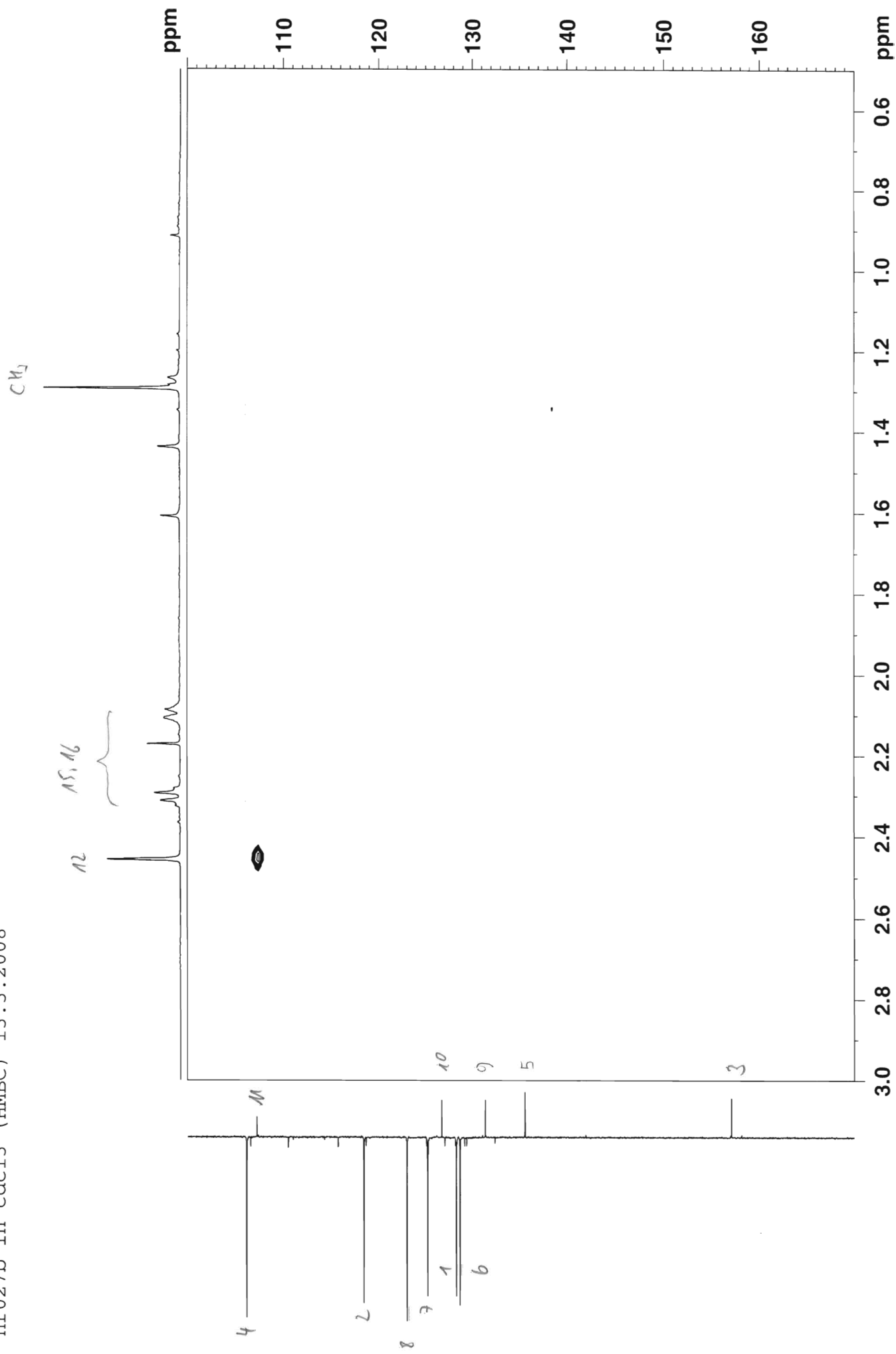
hr027b in cdcl3 (HMBC) 13.3.2008



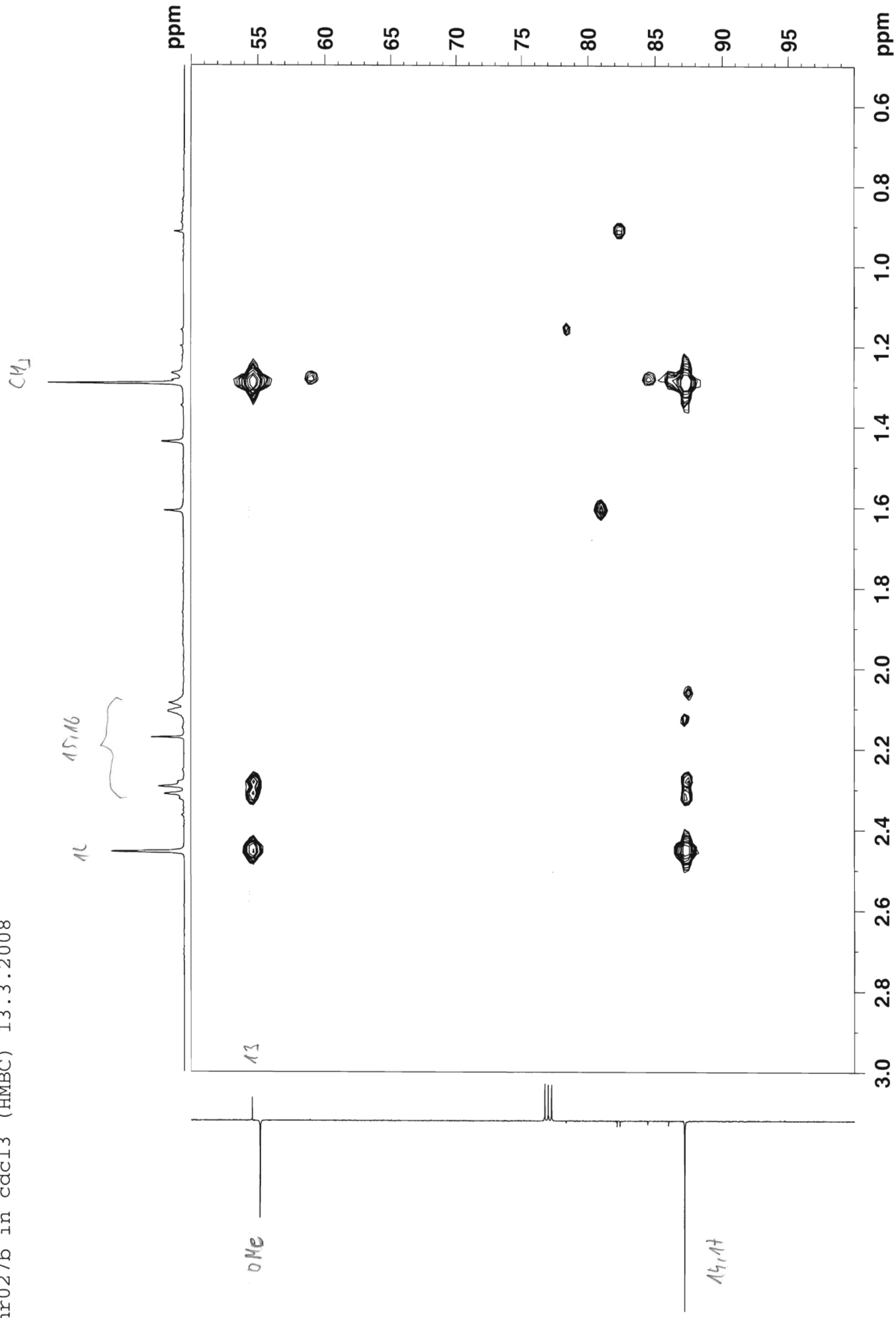
hr027b in cdcl3 (HMBC) 13.3.2008



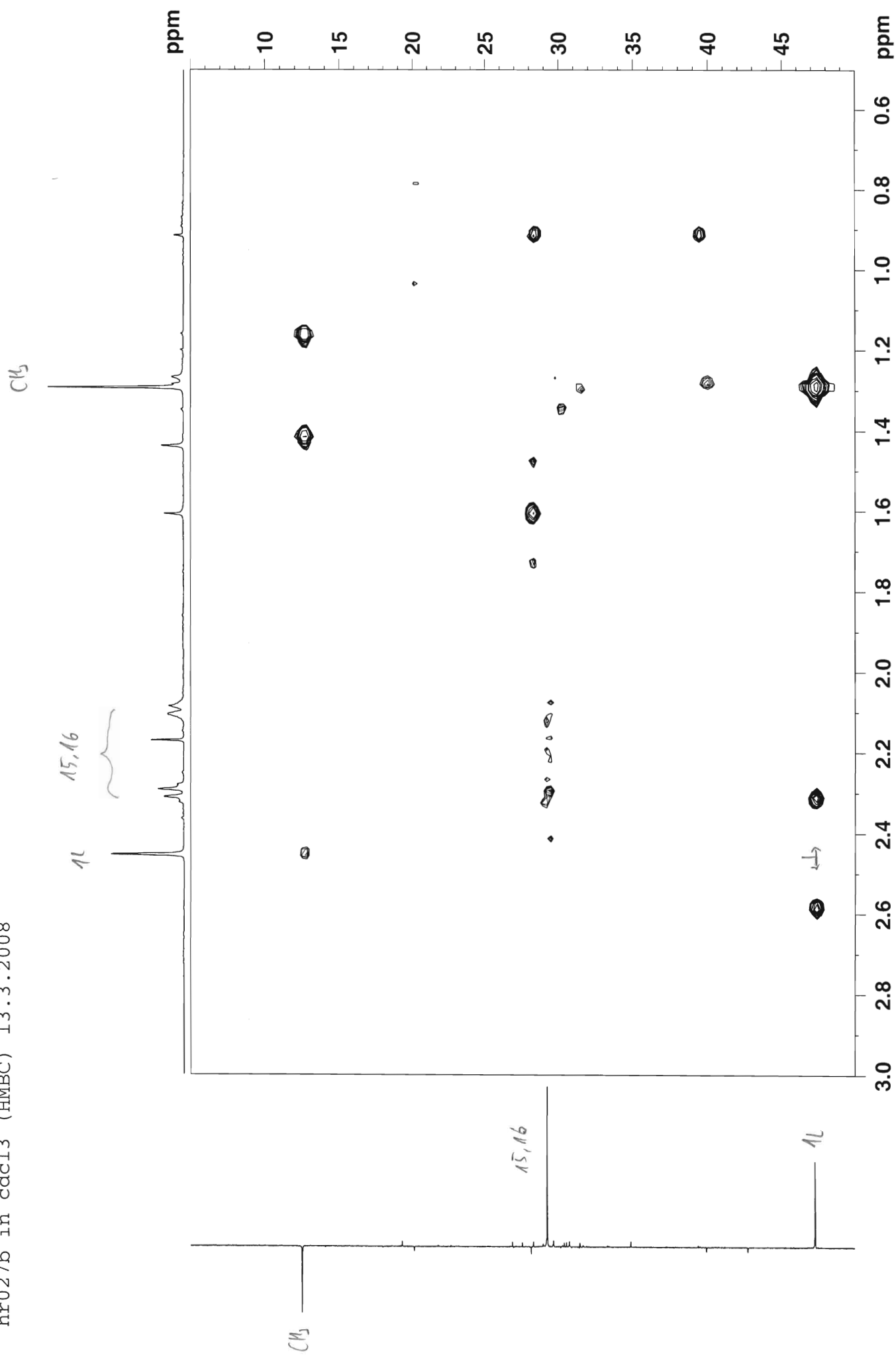
hr027b in cdcl3 (HMBC) 13.3.2008

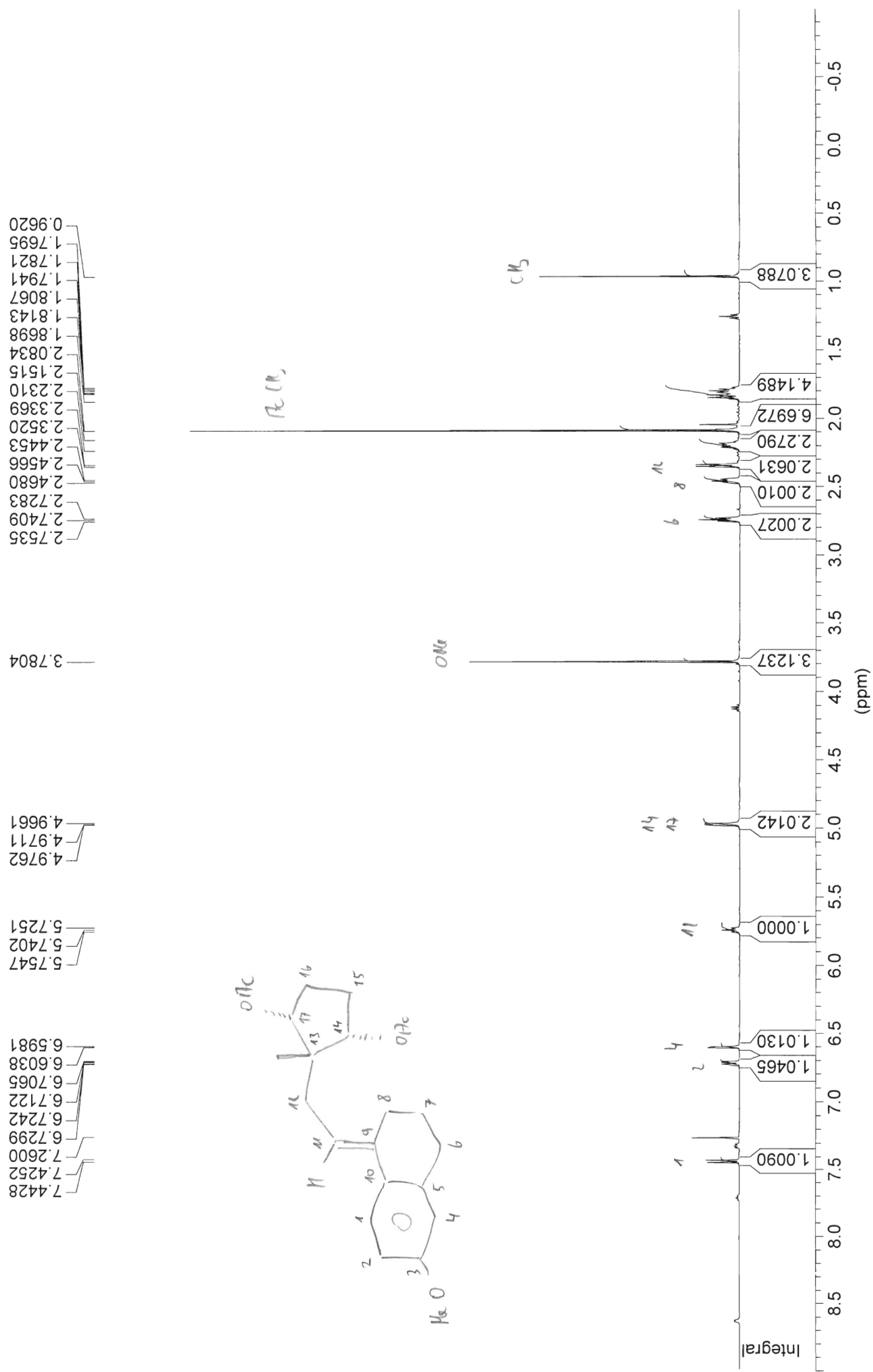


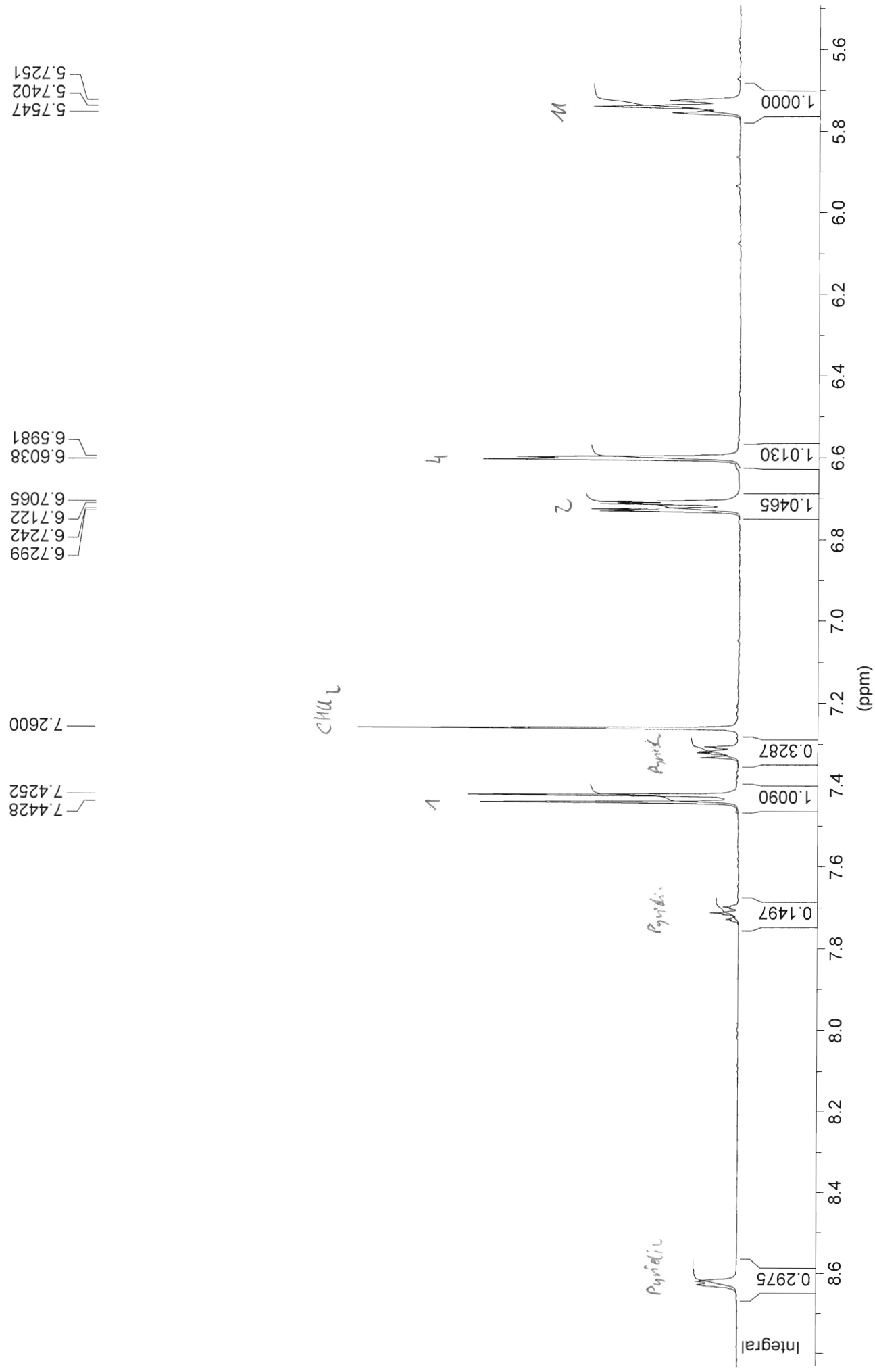
hr027b in cdcl3 (HMBC) 13.3.2008

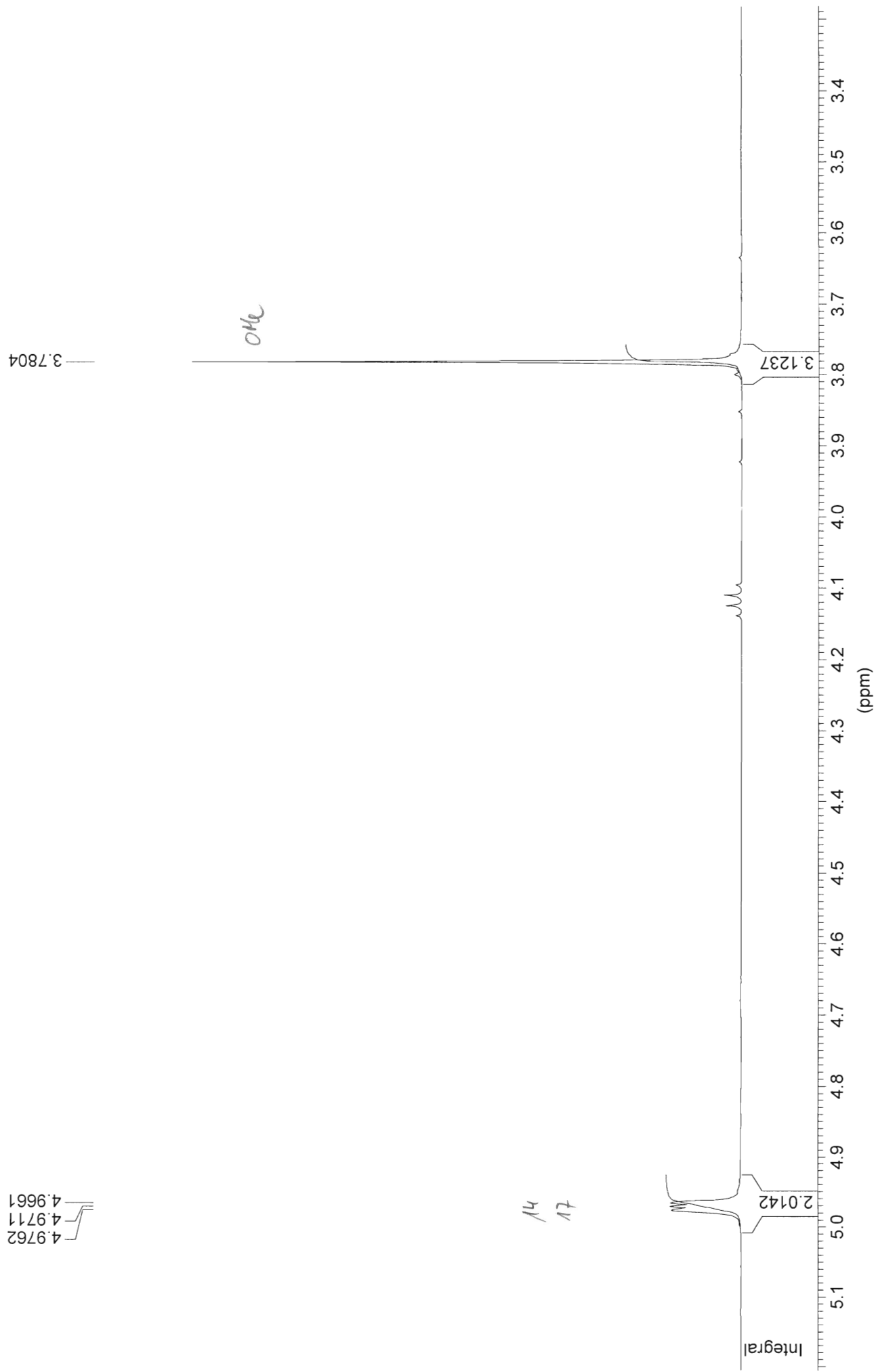


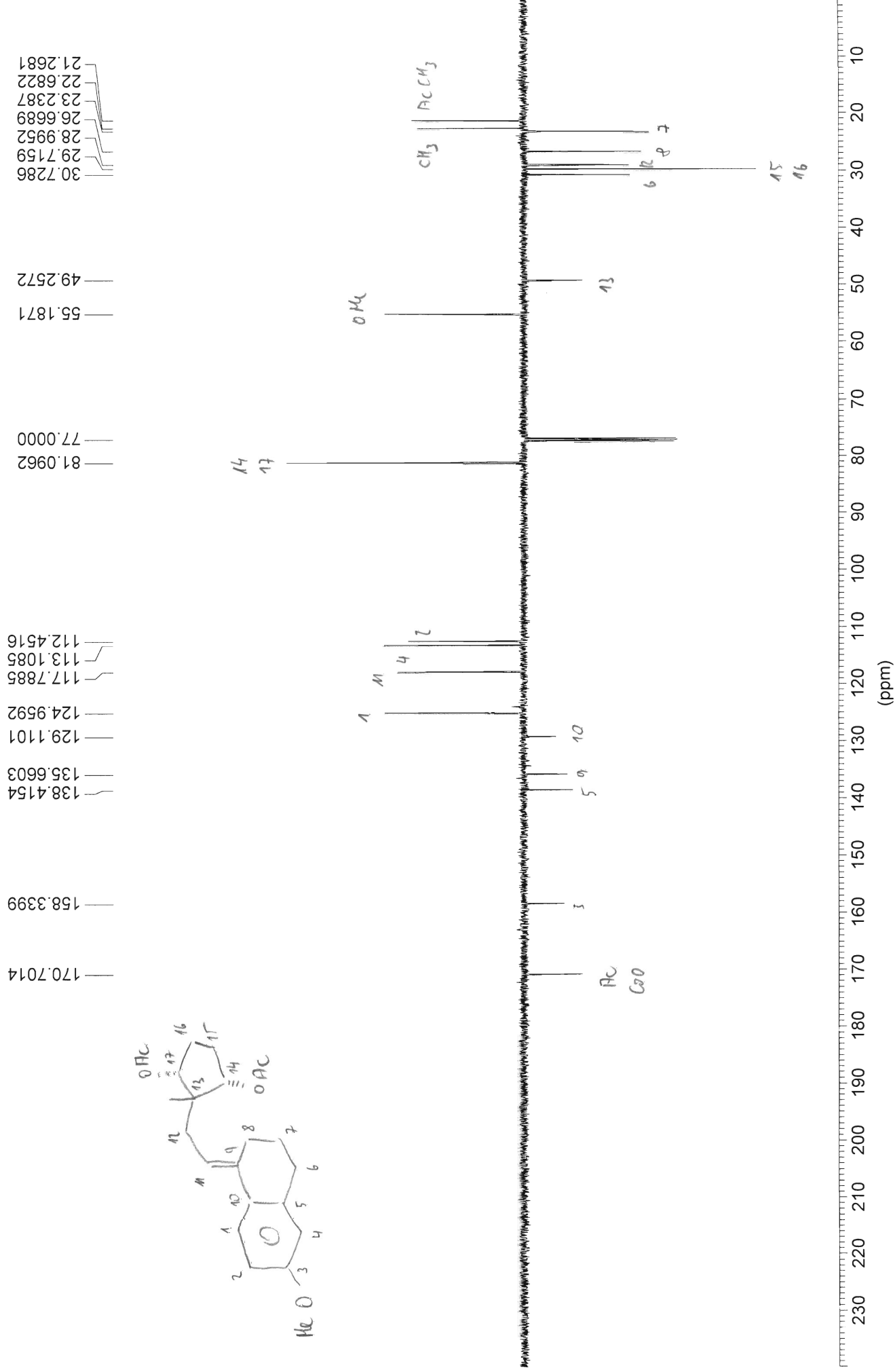
hr027b in cdcl3 (HMBC) 13.3.2008

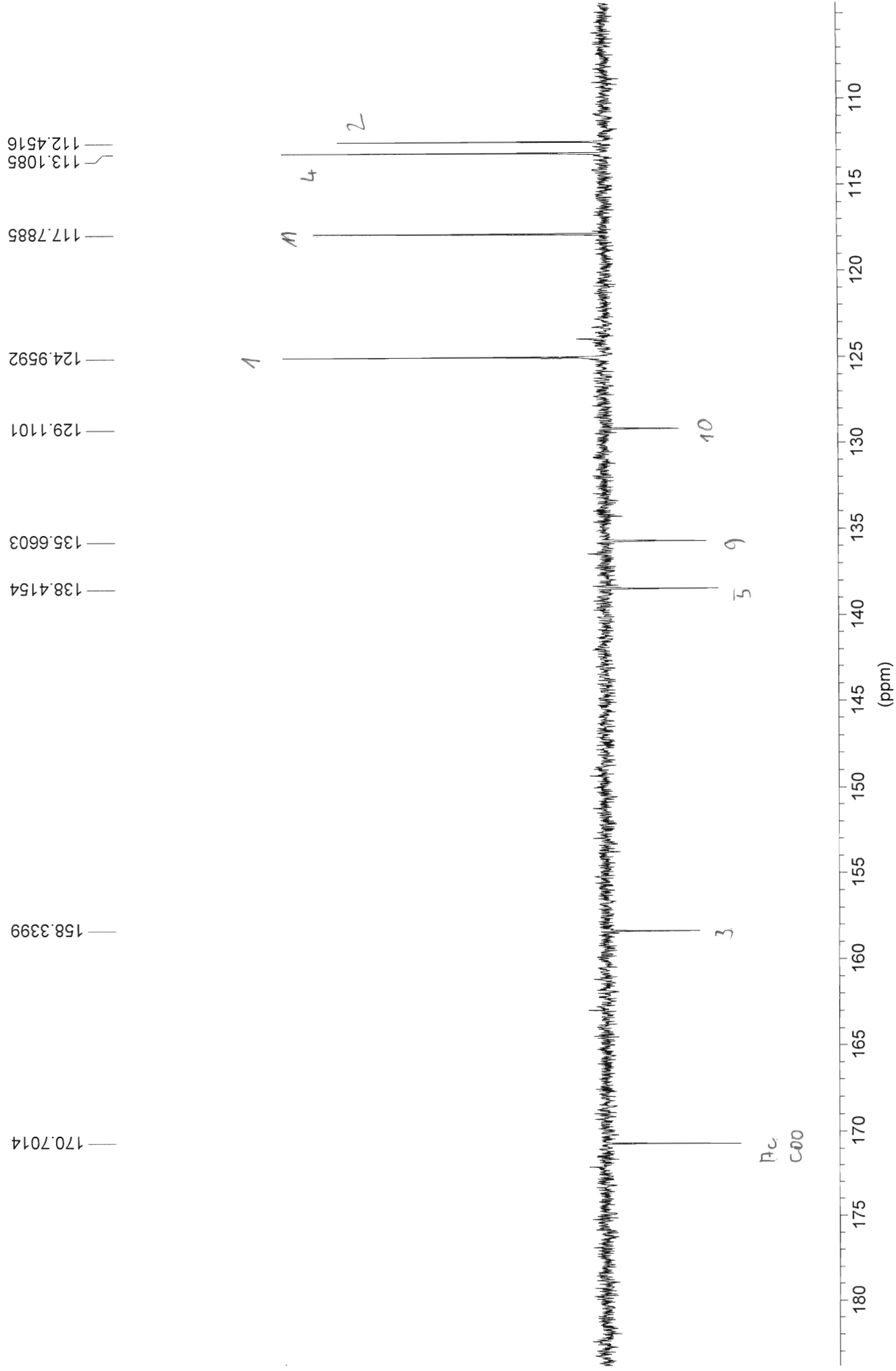


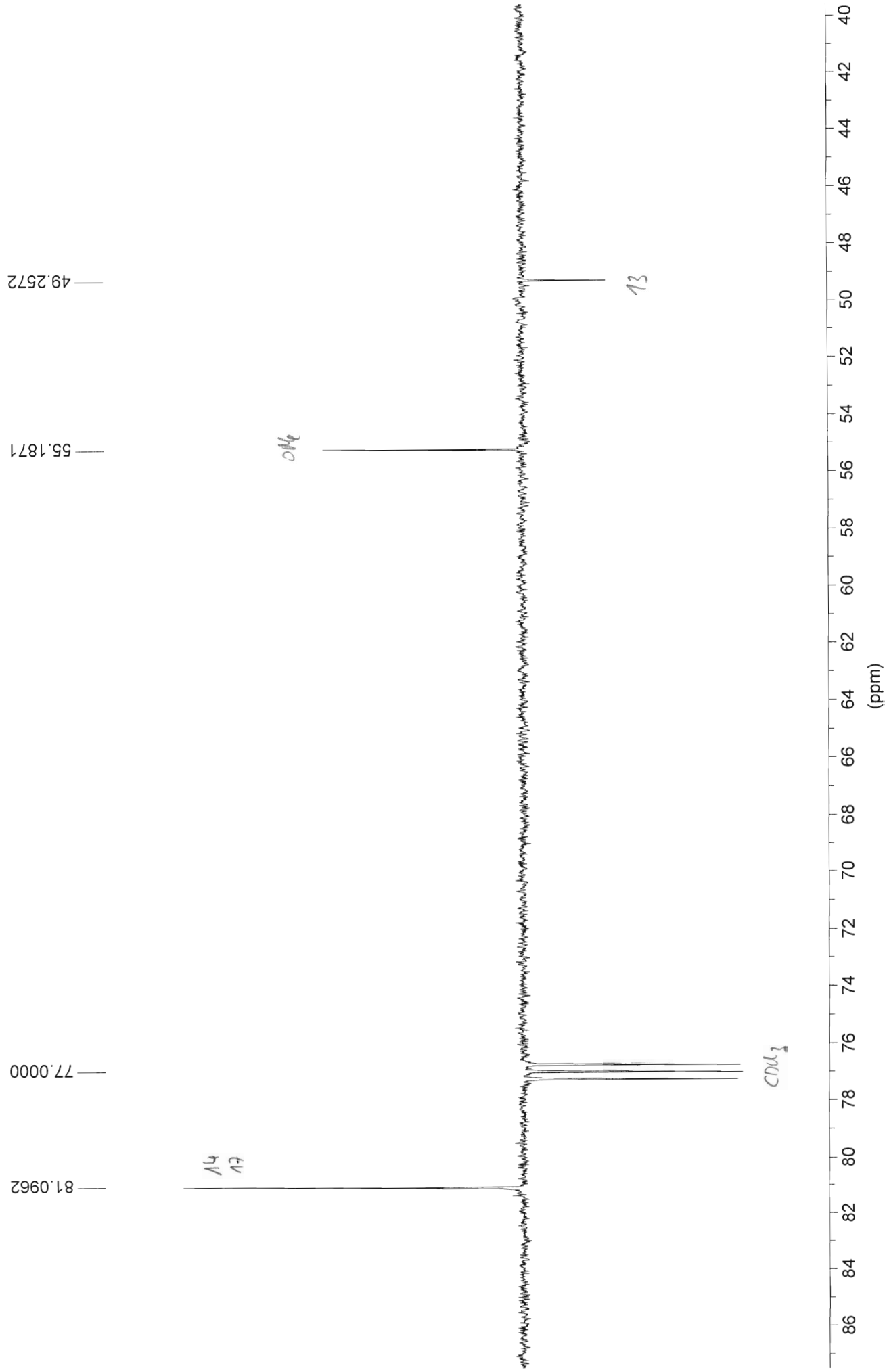


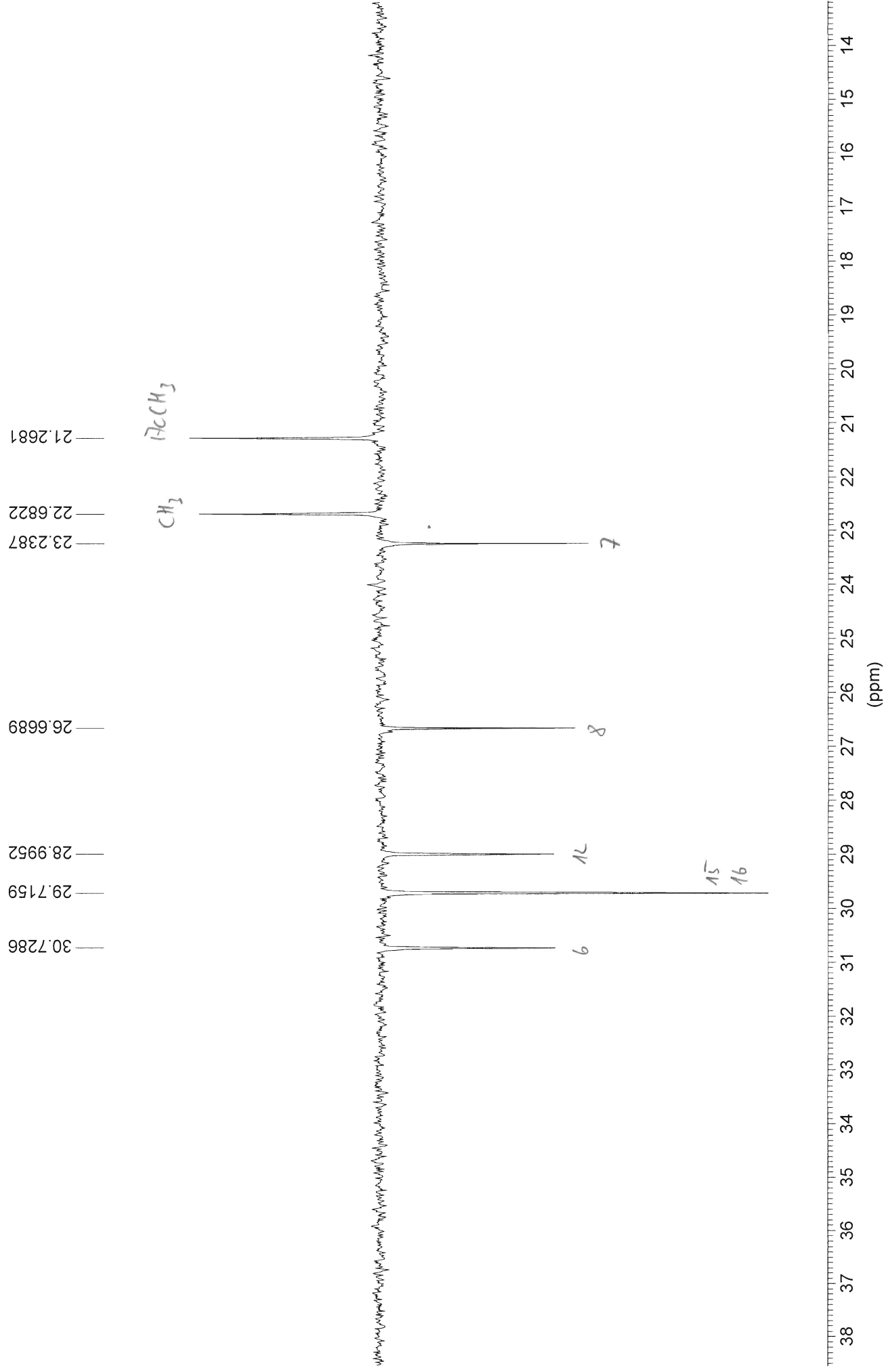




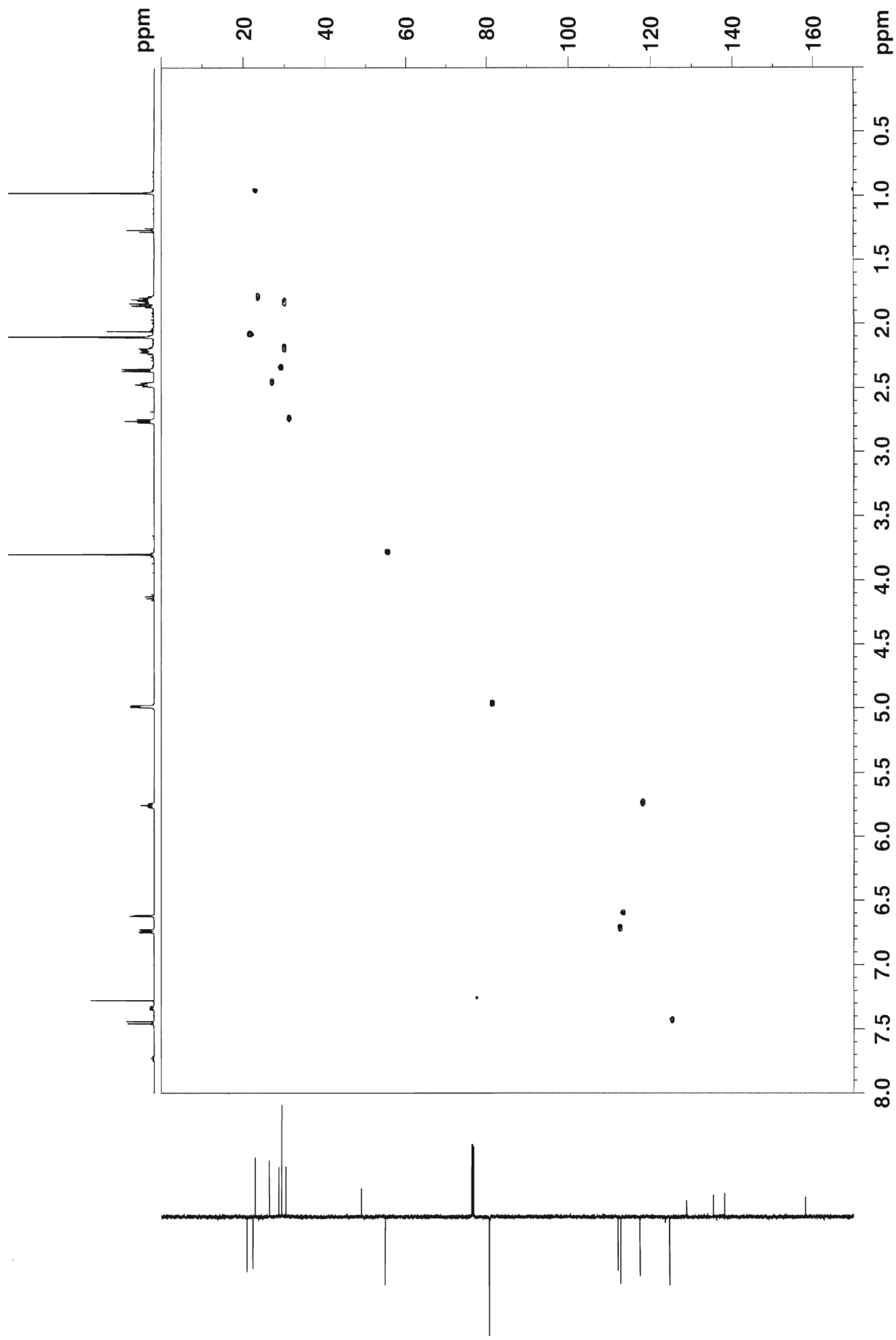




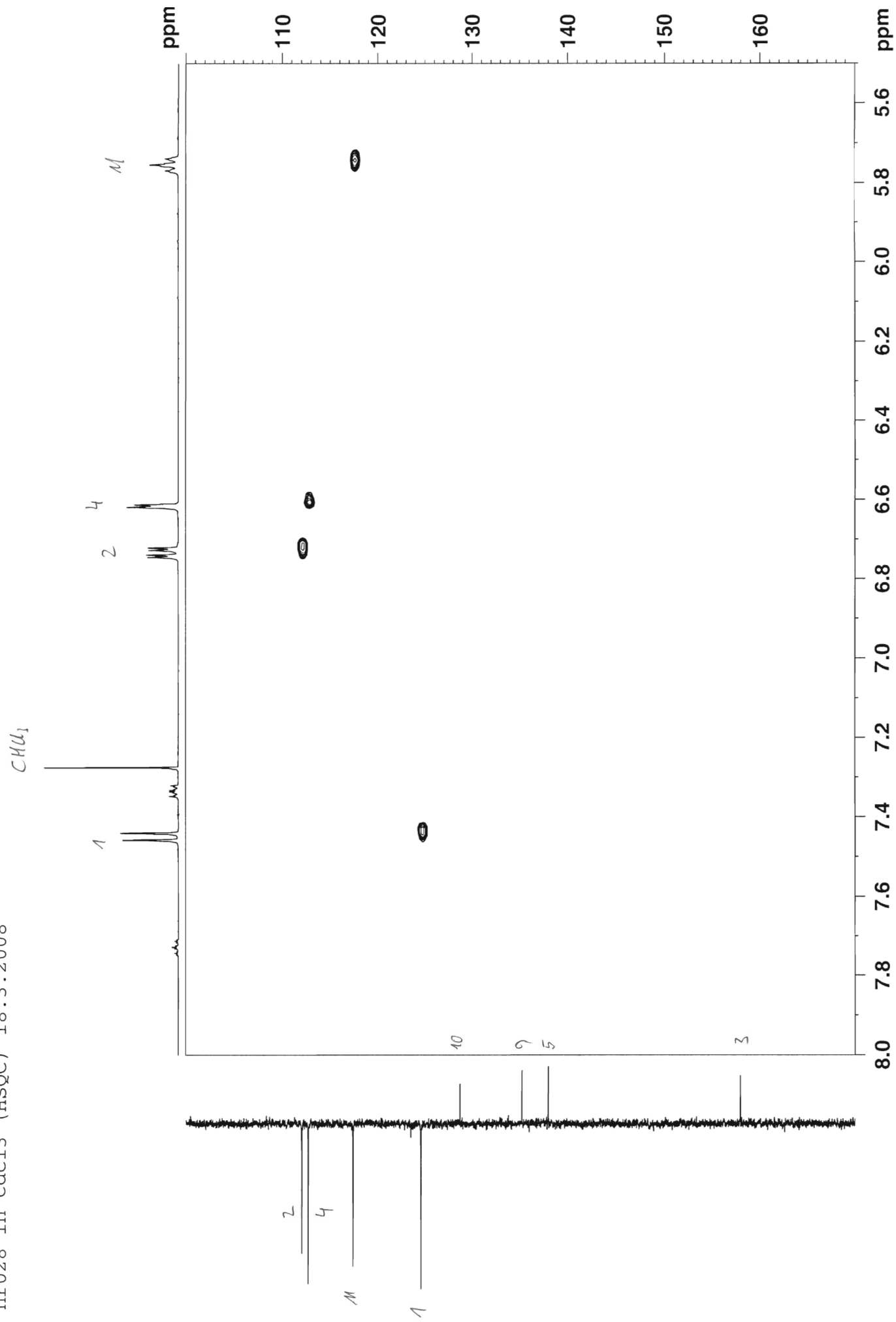




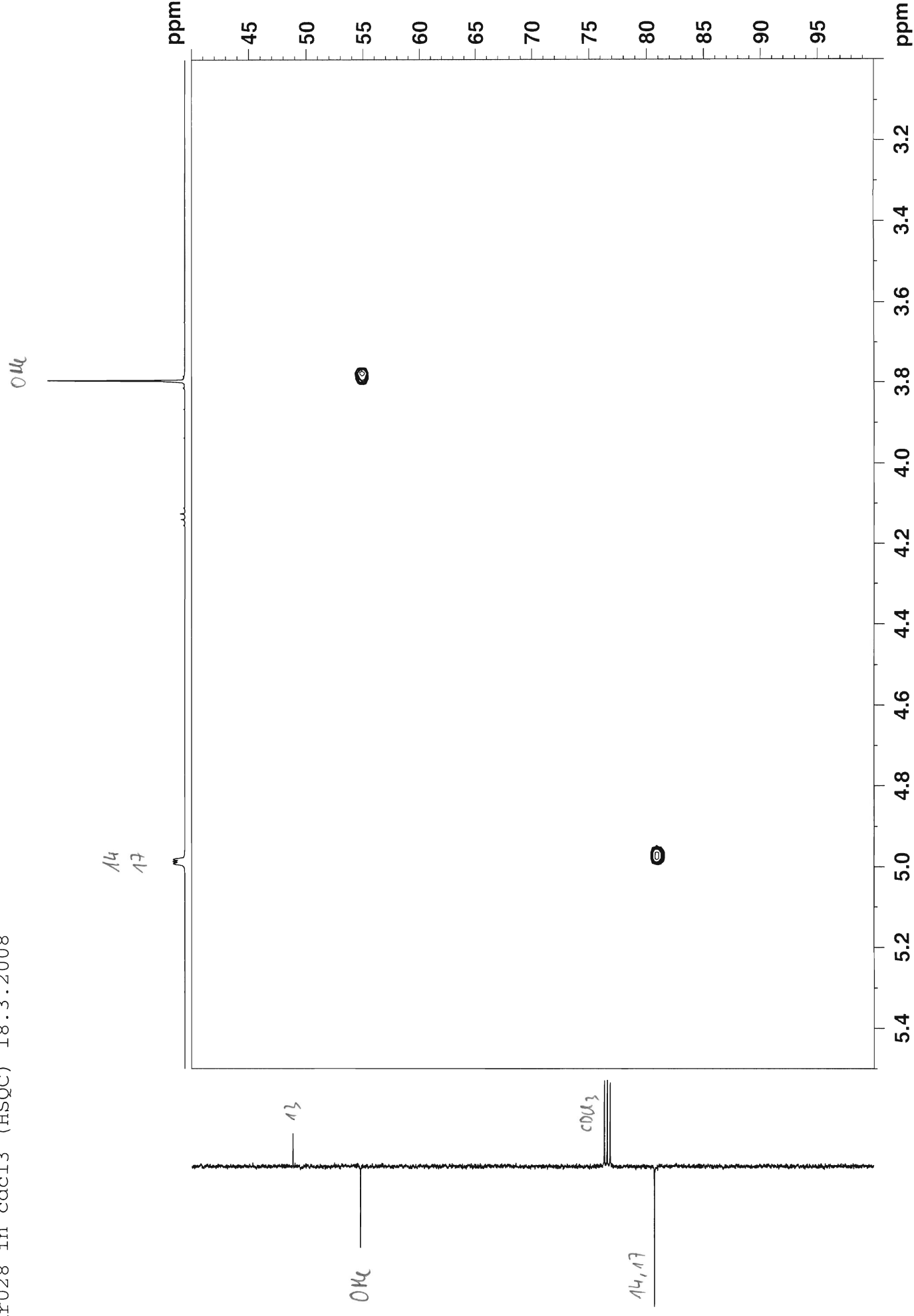
hr028 in cdcl3 (HSQC) 18.3.2008

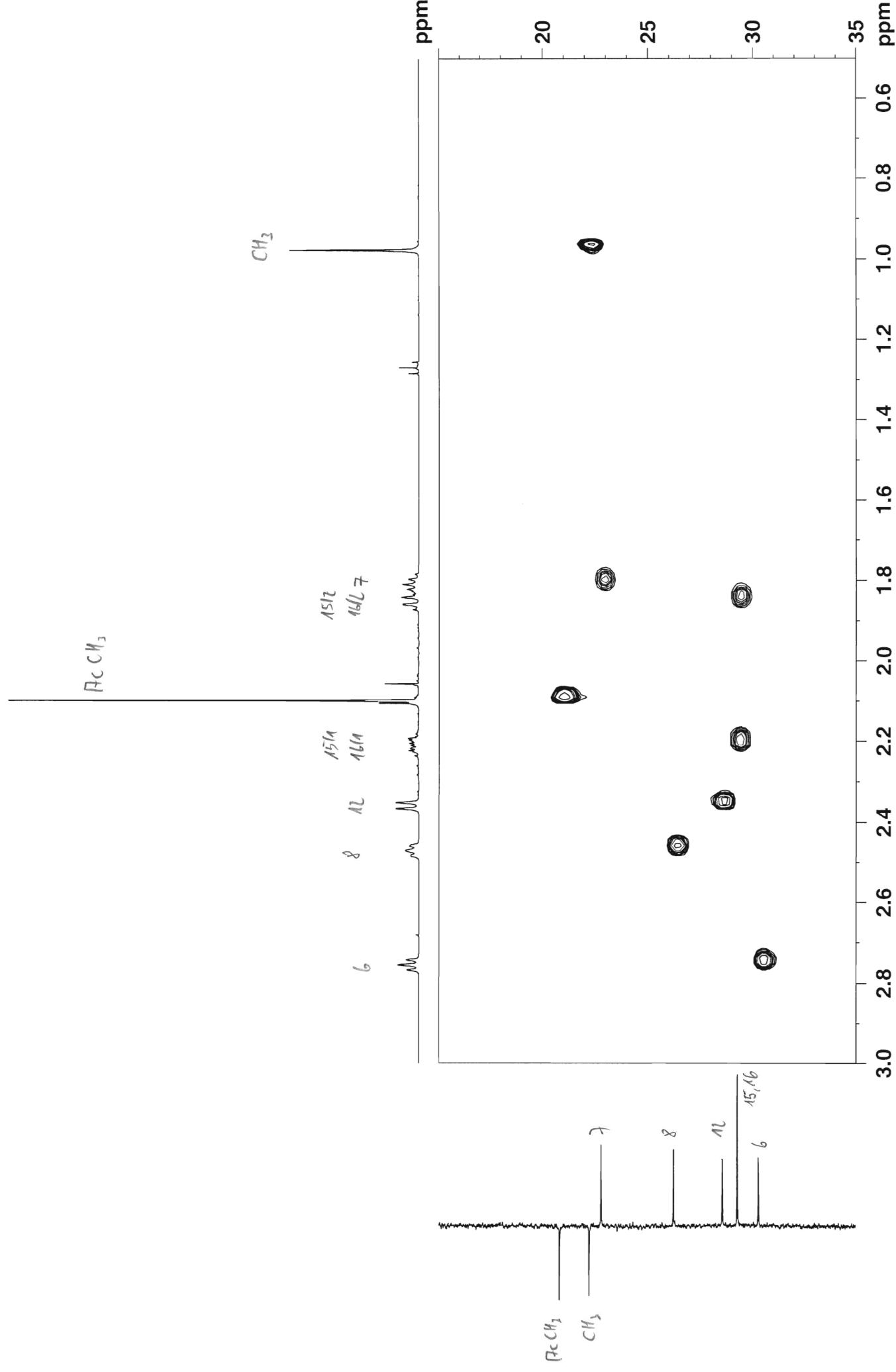


hr028 in cdcl3 (HSQC) 18.3.2008



hr028 in cdcl3 (HSQC) 18.3.2008





6. Literaturverzeichnis

- [1] Aktories, K. / Förstermann, U. / Hoffmann, F. B. / Starke, K. 2005: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9., völlig überarbeitete Auflage; (Begründet von W. Forth, D. Henschler und W. Rummel). Urban & Fischer: München /Jena.
- [2] Angelin, M. / Hermanson, M. / Dong, H. / Ramström, O. 2006: Eur. J. Org. Chem., 2006. S. 4323-4326.
- [3] Anti Doping Bundesgesetz § 2 Abs 2 Z 3: Dopingkontrollverfahren. In: Bundesgesetzblatt I Nr. 115/2008. Österreich.
- [4] Bartsch, H. 1998: Die systematische Nomenklatur organisch Arzneistoffe, Springer Verlag, Wien
- [5] Becker, Heinz G. O. 1999: Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum. 20. Bearb. und erweiterte Auflage, korrigierter Nachdruck. Wiley-VCH: Weinheim / New York.
- [6] Benkert, O. / Hippus, H. 2009: Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer Medizin Verlag: Heidelberg.
- [7] Bierbaumer, N. / Schmidt R. F. 2006: Biologische Psychologie. 6.; Auflage. Springer Medizin Verlag: Heidelberg.
- [8] Breitmaier, E. / Jung, G. 2001: Organische Chemie. Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur. 4.; überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
- [9] Burger, A. / Wachter, H. (Hrsg.) 1993: Hunnius. Pharmazeutisches Wörterbuch. Studienausgabe. Walter de Gruyter-Verlag Berlin.
- [10] Chen, F.-E. / Kuang, Y.-Y. / Dai, H.-F. / Lu, L. / Huo, M. 2003: Synthesis. (S. 2629-2631).

- [11] Estler, C. J. 2000: Pharmakologie und Toxikologie. Lehrbuch für Studierende der Medizin, Pharmazie und Naturwissenschaften. 5.; Überarbeitete und erweiterte Auflage. Schattauer Verlag: Erlangen.
- [12] Joas, Barbara : Diplomarbeit Universität Wien 2006
- [13] Langbein, K. / Martin H. P. / Weiss H. 2009: Bittere Pillen. Nutzen und Risiken der Arzneimittel. Überarbeitete Neuausgabe 2009-2010. Kiepenheuer & Witsch Verlag: Jena.
- [14] Löffler, G. 2001: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 4., korrigierte Auflage. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Regensburg.
- [15] Mutschler, E. / Geisslinger, G. / Kroemer, H. K. / Ruth, P. / Schäfer-Kortig, M. 2006: Arzneimittelwirkungen kompakt. Basiswissen Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage (unverändert). Wissenschaftliche VerlagsgesellschaftmbH: Stuttgart.
- [16] Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)
- [17] Oberdisse, E. / Hackenthal, E. / Kuschinsky, K. 1997: Pharmakologie und Toxikologie. Springer: Berlin, Heidelberg.
- [18] Popper, Karl 1989: Logik der Forschung. 9. verbesserte Auflage. J.C.B. Mohr : Tübingen.
- [19] Rüchardt, C. : *Die Entdeckung und die Struktur von Steroiden*. In: 550 Jahre Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Band 4. Alber Freiburg im Breisgau, 2007.
- [20] Silbernagel, S. / Despoupoulos, A. 1991: Taschenatlas der Physiologie. 4., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
- [21] Sinner, D. / Bachmann, M. 2004: Anabole Steroide. Das schwarze Buch. BMS (Building Muscle through Science)-Verlag.

- [22] Thews, Mutschler, Vaupel, 1999: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH:Stuttgart
- [23] Walter, W. / Francke, W. 1998: Lehrbuch der organischen Chemie. 23. überarb. u. aktualisierte Aufl., Hirzel Verlag: Stuttgart / Leipzig.

7. Kurzzusammenfassung

Vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, einen Beitrag zu leisten, um Vorstufen für die Herstellung weiblicher Hormone (Estrogene) im Labor zu synthetisieren. Das Interesse zu diesem Thema wurde durch die bereits vorliegenden Erkenntnisse und Hypothesen zu Folgewirkungen bei Mangel- bzw. Überschuss von Hormonen im menschlichen Körper geweckt.

Aus diesem Grund verfolgte ich zuerst die Fragen, welches Oxidationsmittel sich für eine selektive Oxidation von Methylsecodiol als am besten geeignet erweist, wenn man TEMPO als Katalysator einsetzt. Dementsprechend führte ich sechs Experimente im Labor durch, die sich nur in der Wahl des Oxidationsmittels unterschieden. Ich zog dabei folgende fünf Oxidationsmittel – jeweils in Verbindung mit TEMPO als Katalysator - heran: Hypochlorit/Bromid, TCCA, Iod, Calciumhydrid/Kupferchlorit und Iodbenzoldiacetat. Ein zusätzliches Experiment diente der Untersuchung einer enzymatischen Reaktion.

Als Ergebnisse der Experimente ergab sich, dass Hypochlorit bzw. Calciumhydrid/Kupferchlorit keine Oxidationsreaktion zeigte. Im Versuch bei der Verwendung von Iodbenzoldiacetats als Oxidationsmittel wurde eine Eliminierungsreaktion beobachtet. Im Falle der Reaktion mit Iod wurde eine interessante acetalartige Verbindung gefunden. Dieses Adamantanderivat entstand offensichtlich durch eine Abfolge von Additions- und Eliminierungsreaktionen. Unter Verwendung von TCCA als Oxidationsmittel konnte das Ziel der Arbeit erreicht werden, nämlich eine selektive Oxidation. Es erfolgte jedoch hierbei eine Anlagerung von drei Chloratomen an das Secosteroid. Trotz mehrerer Modifikationen der Reaktionsbedingungen konnte die Chlorierung des Produkts nicht vollständig verhindert werden.

8. Lebenslauf

15/04/1974	geboren in Wien als Sohn der Frau Ingrid Roth, geb. Hauser, und des Herrn Mag. Hans Roth;
1980-1984	Volksschule in Maria Enzersdorf, Niederösterreich;
1984-1992	Bundesrealgymnasium in Mödling, Niederösterreich;
1992	Absolvierung der Matura am Bundesrealgymnasium Mödling;
1993/1994	Präsenzdienst beim österreichischen Bundesheer
1995-1997	Studium Jazz-Schlagzeug am Prayner-Privatkonservatorium Wien
1997-1999	School of Audio Engineering in Wien
2000	Beginn Diplomstudium Studienrichtung Pharmazie an der Universität Wien
2001 bis dato	Mitarbeit in der elterlichen Apotheke in Mödling
2006	1. Diplomprüfung in der Studienrichtung Pharmazie an der Universität Wien