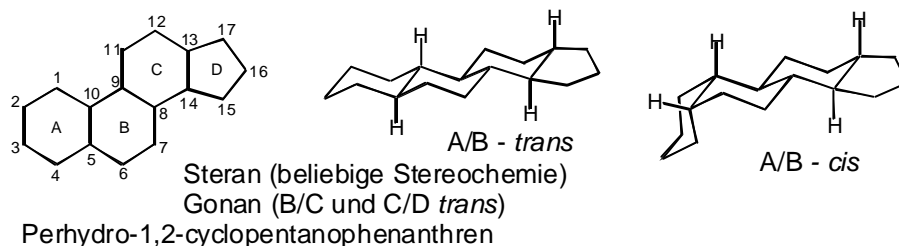


6. Steroide

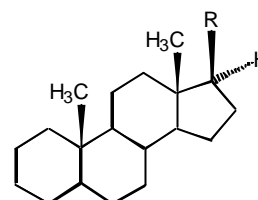
6.1 Struktur, Vorkommen und Nomenklatur

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

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



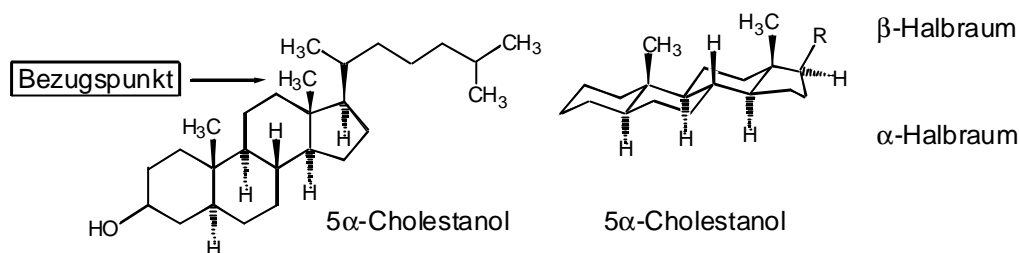
Androstan (Androgene): R = H
 Pregnan (Gestagene, NNR-Hormone): R = C₂H₅
 Cholan (Gallensäuren): R = CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃
 Cholestan (Zoosterine): R = CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂
 Ergostan (Mycosterine): R = CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)₂
 Stigmastan (Phyosterine): R = CH(CH₃)CH₂CH₂CH(C₂H₅)CH(CH₃)₂



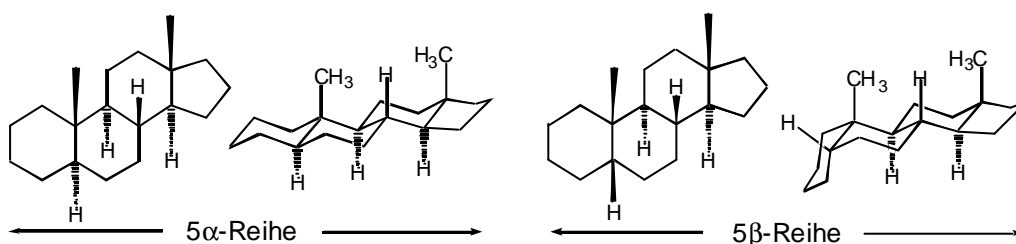
Formel 6-1. Steroidgrundgerüste.

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

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



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

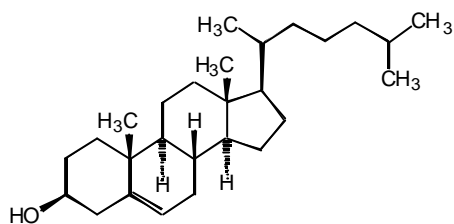


6.2 Cholesterin

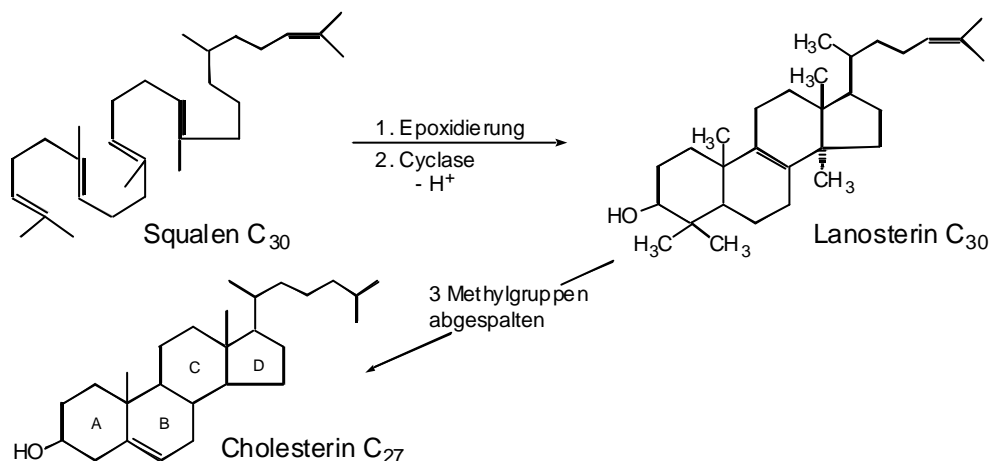
(-)-Cholesterin [*Cholesterol*, griech. *chole* = Galle, 5-Cholesten-3 β -ol] ist das wichtigste Steroid der Wirbeltiere, kommt in allen Teilen des tierischen Körpers vor, konzentriert vor allem im Gehirn und Rückenmark. Der menschliche Körper enthält etwa 300 g Cholesterin in freier Form oder als Fettsäureester,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

Cholesterin wird hauptsächlich in Form tierischer Nahrungsmittel aufgenommen, aber auch im Körper synthetisiert. Mit zunehmendem Alter tritt Störung des Cholesterinhaushalts ein, Ablagerung an Arterienwänden führen zur Arterienverkalkung [*Arteriosklerose*]. Es ist Hauptbestandteil der menschlichen Galle, woraus es bereits 1775 von CONRADI isoliert wurde, und wird auch in Ausscheidungen der Haut gefunden. Die meisten

Gallensteine bestehen aus Cholesterin und werden auf mangelnden Cholesterinabbau in der Leber zurückgeführt. Cholesterin enthält eine 3 β -OH-Gruppe und eine 5,6-Doppelbindung im B-Ring, wodurch die Möglichkeit der *cis/trans*-Isomerie (A/B) verloren geht und der Cyclohexenring B in einer Halbsesselform vorliegt.



Die Biosynthese des Cholesterins ist mit den Namen K. BLOCH, F. LYNEN, A. ESCHENMOSER, G. POPJAK und J.W. CORNFORTH verbunden; es konnte gezeigt werden, daß alle C-Atome aus Acetat stammen. Durch Kopf-Kopf-Dimerisierung von Farnesylpyrophosphat entsteht der all-*trans*-Triterpenkohlenwasserstoff *Squalen* und durch Epoxidierung *Squalenoxid*. Cyclisierung führt zu tetracyclischen Methylsterolen, die noch drei Methylgruppen mehr besitzen als die Steroide (vgl. 6.6). Bei den Tieren und Pilzen tritt das *Lanosterin* (Steroid des Wollfetts) als Zwischenprodukt auf. Durch Abspaltung von Methylgruppen und eine Reihe von Hydrierungs-Dehydrierungsschritten entsteht daraus das Cholesterin.



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

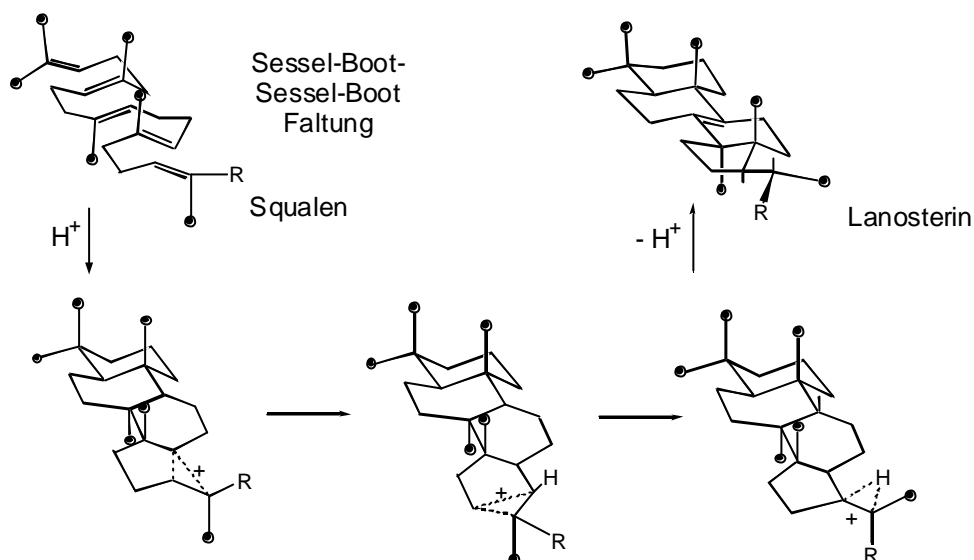
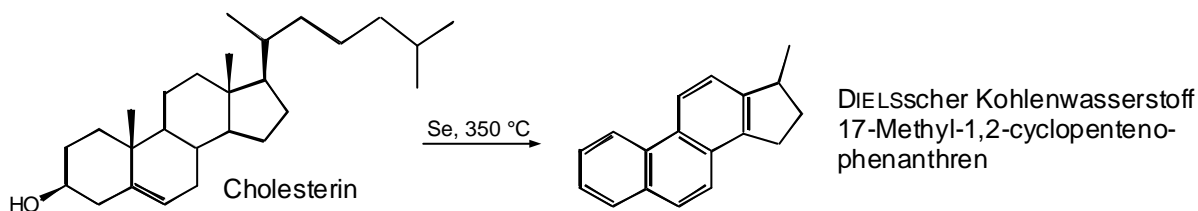


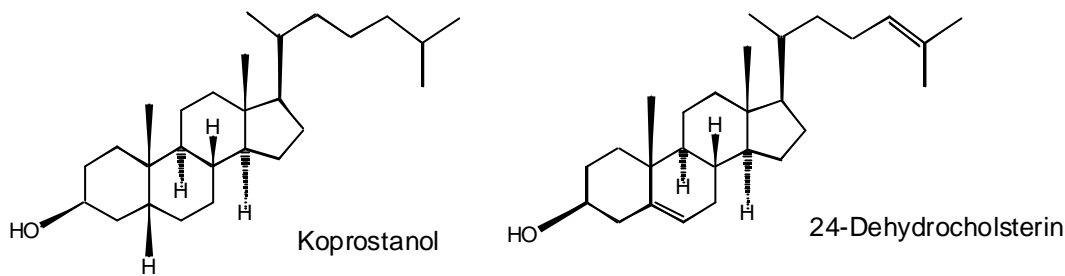
Abbildung 6-1. Reaktionsmechanistische Betrachtung der Squalencyclisierung zu Lanosterin.

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



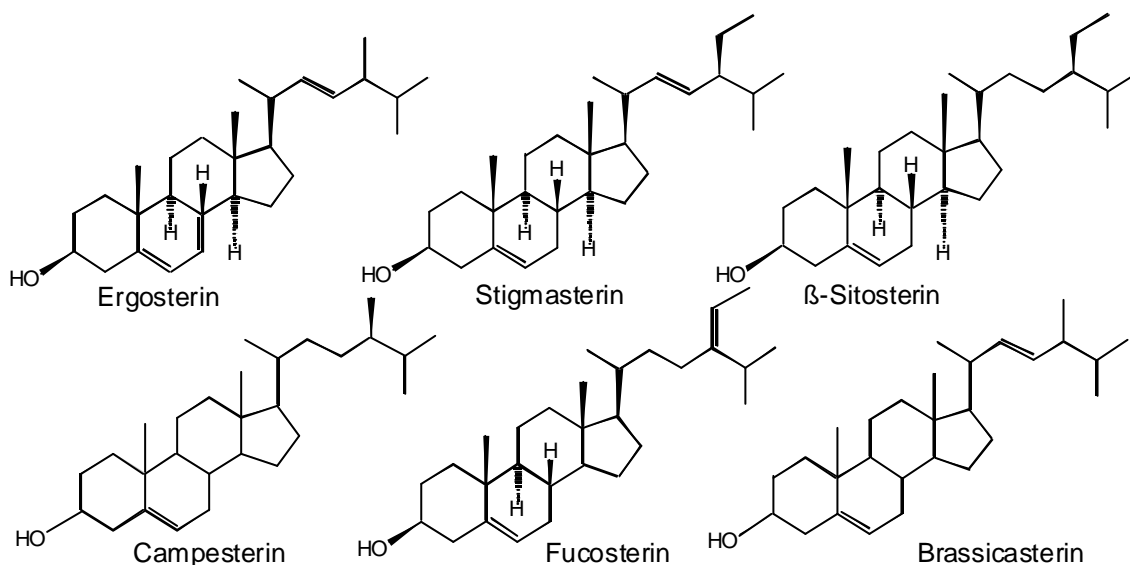
6.3 Zoosterine - Reaktionen der Sterine

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



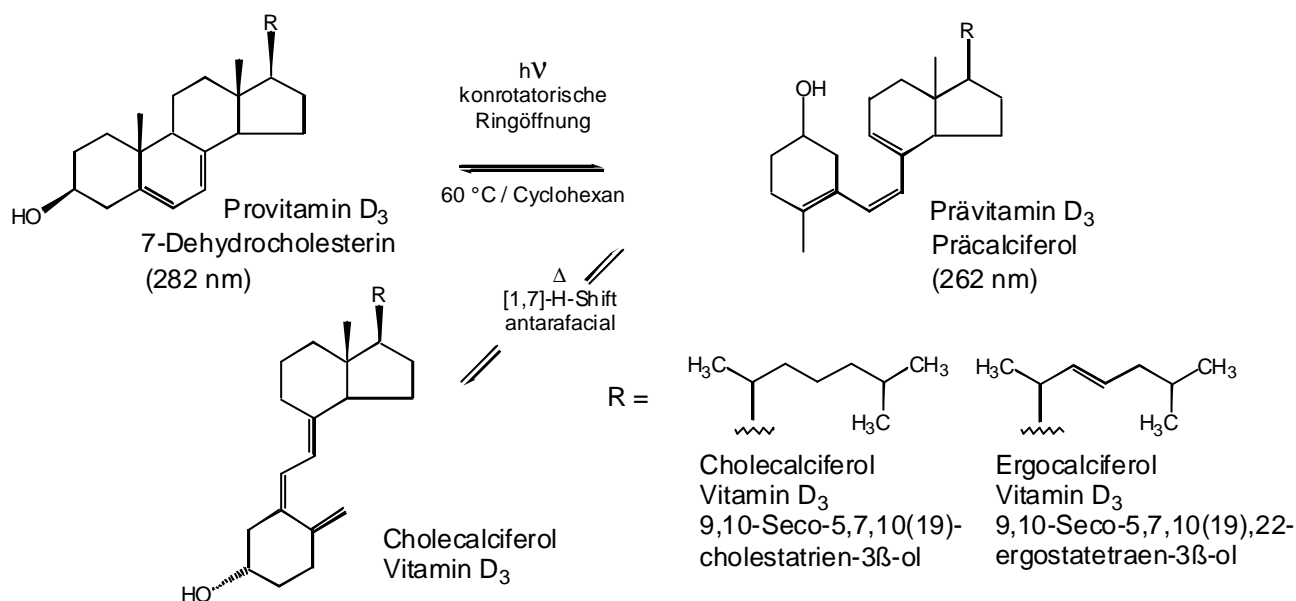
6.4 Phytosterine

Phytosterine [*Phytosterole*] sind Sterole aus Pflanzen und Mikroorganismen, wobei solche aus niederen Pflanzen wie Algen und Pilzen oft noch als *Mycosterine* bezeichnet werden. Sie besitzen die gegenüber den C_{27} -Zoosterinen eine (Ergostan-Reihe, C_{28}) oder zwei weitere Methylgruppen (Stigmasteran-Reihe, C_{29}) in der C-17-Seitenkette und meist noch weitere Doppelbindungen. (-)-*Ergosterin* [*Ergosterol*, 5,7,22-Ergostatrien-3 β -ol, Provitamin D_2] wurde erstmals aus Mutterkorn isoliert [TANRET, 1989], ist als wichtigstes Mycosterin in vielen Algen, Pilzen, Flechten und fetten Ölen zu finden und ist das Hauptsterin der Hefe, aus der es leicht zu gewinnen ist. *Stigmasterin* [*Stigmasterol*, 5,22-Stigmastadien-3 β -ol] wurde ursprünglich aus der Calabar-Bohne isoliert, wird aber heute aus dem unverseifbaren Anteil von Sojaöl gewonnen. *Sitosterine* sind im Getreide enthalten, *b-Sitosterin* [*b-Sitosterol*, Stigmast-5-en-3 β -ol] im Weizenkeimöl. *Campesterin* [*Campesterol*, 5-Ergosten-3 β -ol] kommt zusammen mit Sitosterin und Stigmasterin als eine der Hauptkomponenten in der Sterinfraktion mehrerer Pflanzen- und Saatöle vor und wurde in Mollusken gefunden. In Algen ist neben Ergosterin noch das *Fucosterin* [*Fucosterol*, 5,24(28)-Stigmastadien-3 β -ol] enthalten, das eine weitere Methylgruppe in der Seitenkette besitzt. *Brassicasterin* [*Brassicasterol*, 5,22-Ergostadien-3-ol] kommt relativ häufig in der Sterinfraktion von Rapssaat- und Senfsaatöl vor.



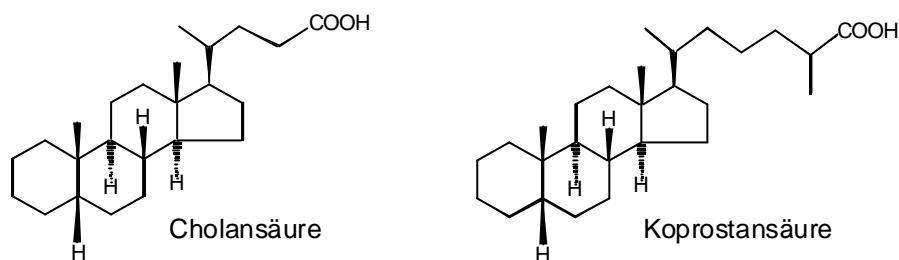
6.5 Vitamin D, Calciferol und Cholecalciferol

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



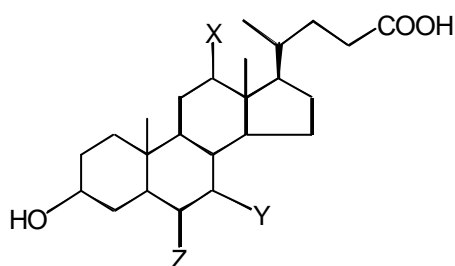
6.6 Gallensäuren

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



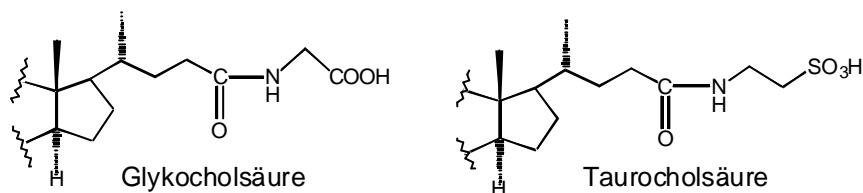
Gallensäuren mit ihrem hydrophoben und dem hydrophilen Strukturteil grenzflächenaktiv und zur Mizellenbildung befähigt. Sie spielen bei der Emulgierung und Verdauung von Fetten eine Rolle und erleichtern die Resorption vieler Arzneimittel.

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



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

Die eigentlichen Gallensäuren liegen als Na-Salze der gepaarten oder konjugierten Gallensäuren vor und werden aus letzteren durch alkalische Hydrolyse erhalten. Sie sind säureamidartig an Glycin H₂NCH₂COOH als *Glykocholsäure* oder an Taurin H₂NCH₂CH₂SO₃H als *Taurocholsäure* gebunden, wobei die stark sauren Tauro-Konjugate häufiger sind, lediglich bei einigen pflanzenfressenden Säugetieren überwiegen die Glyko-Konjugate.



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

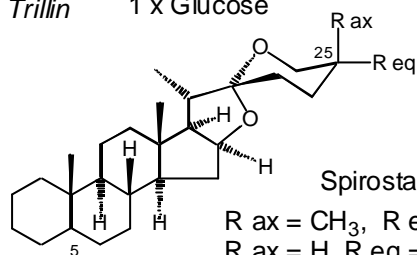
6.7 Steroid-Sapogenine

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

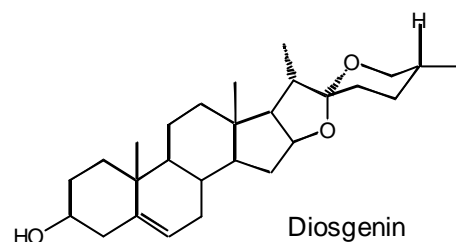
Charakteristisch für die meisten Steroid-Sapogenine ist die Spirostan-Struktur mit der Spiroketal-Einheit. Die Verbindungen gehören der 5α -, 5β - oder Δ^5 -Reihe an, die Methylgruppe an C-25 kann axial ($25S$, *Normal*-Reihe) oder equatorial ($25R$, *Iso*-Reihe) angeordnet sein. Zur Δ^5 -Reihe gehört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

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

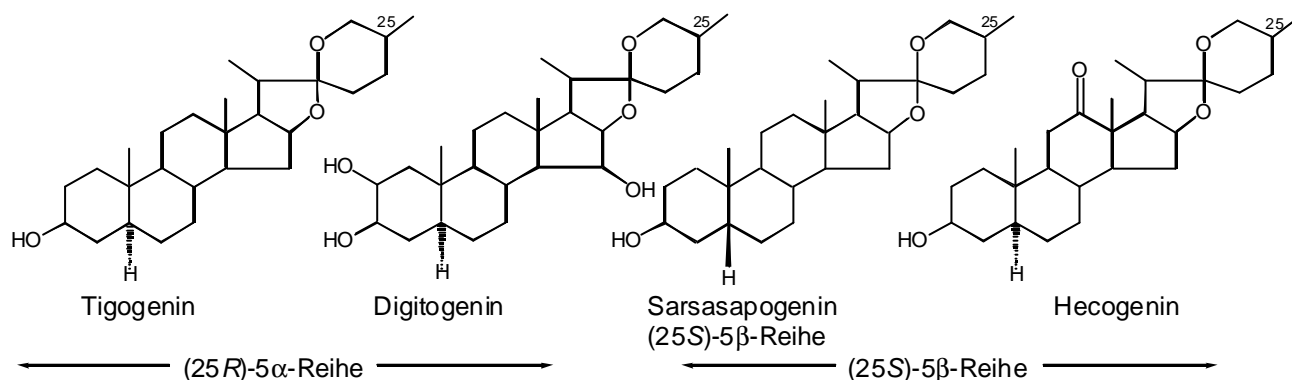
Dioscorea tokoro
Disocorea tokoro
Trillium erectum
Trillium erectum



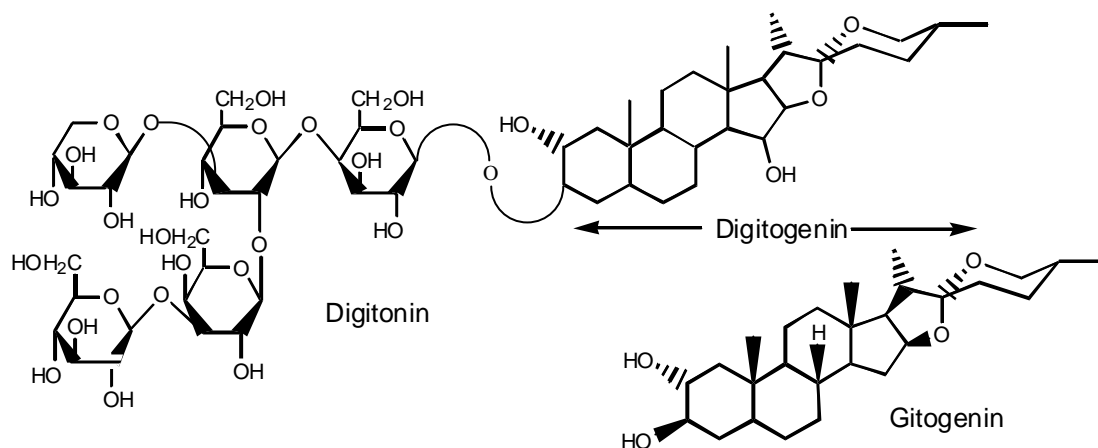
R ax = CH₃, R eq = H Normal-Reihe (25S)
 R ax = H, R eq = CH₃ Iso-Reihe (25R)



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



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



6.8 Herzwirksame Glykoside, Cardenolide

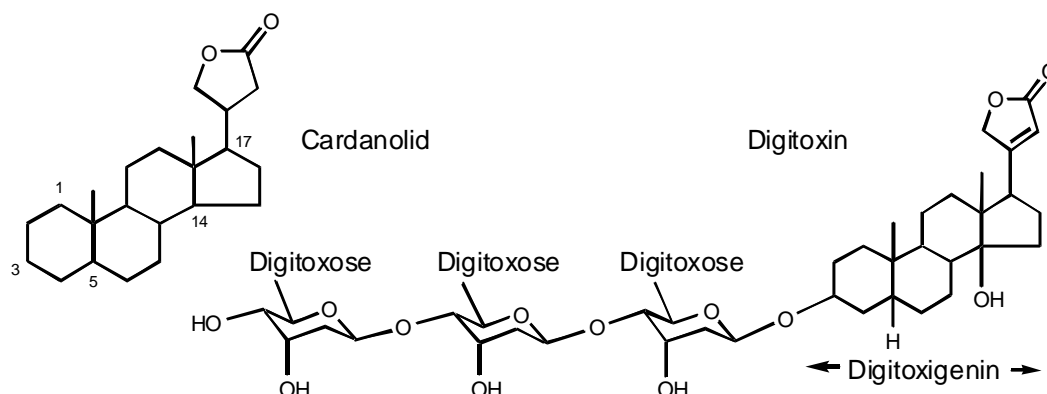
6.8.1 Struktur, Vorkommen und Eigenschaften

Die *herzwirksamen Glykoside* besitzen starke Wirkung auf den Herzmuskel und regen in geringer Menge die Herzfähigkeit an [*Cardiotonika*], in größeren Mengen wirken sie toxisch. Diese Substanzen kommen als Glykoside z.B. in verschiedenen Fingerhut-Arten [*Digitalis*], in afrikanischen *Strophanthus*-Arten [Apocynaceae], in Oleander [*Nerium oleander*], im Frühlingsteufelsauge [*Adonis vernalis*] und im Maiglöckchen [*Convallaria majalis*] vor. Ähnliche Aglyka findet man in Wehrsekreten mancher Käfer [Chrysomelidae], die aus den Futterpflanzen stammen, und interessanterweise auch als Inhaltsstoffe der Hautdrüsen von Kröten (4.9 *Bufadienolide*) sowie in der Meerzwiebel [*Urginea (Scilla) maritima*]. Die pharmakologische Wirkung dieser Verbindungen ist bereits 1.500 v. Chr. erwähnt worden; sie zählen zu den ältesten Heilmitteln, die man kennt. Bereits seit dem Mittelalter ist die Giftigkeit des Roten Fingerhuts, *Digitalis purpurea*, bekannt und seit 200 Jahren wird *Digitalis* zur Herztherapie verwendet. Die aktiven Prinzipien afrikanischer und südamerikanischer Pfeilgifte besitzen ebenso Strukturen dieses Typs. Diese Steroide verbessern den Wirkungsgrad des Herzens und werden in Form der Glykoside zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt. Problematisch wegen der Toxizität ist die sehr enge therapeutische Breite, dennoch werden Herzglykosidpräparate sehr häufig als Arzneimittel verordnet.

Die Abspaltung der 3-OH-Zuckerreste gelingt durch Hydrolyse unter milden Bedingungen mit verdünnten Säuren, Alkoholzusatz beschleunigt die Reaktion deutlich. Allgemein werden Glykoside mit 2-Desoxyzuckern leichter gespalten als solche mit 2-Hydroxyzuckern. Die Aglyka der Glykoside sind durch einen ungesättigten γ -Lactonring an der C-17- β -Position charakterisiert, der für die Wirksamkeit erforderlich ist. Mit diesem Strukturelement unterscheiden sich die *Cardenolide* von den *Bufadienoliden* (6.9). Cardenolide, deren Lactonring gesättigt ist, werden als *Cardanolide* bezeichnet. Die Aglyka selbst sind zwar für die

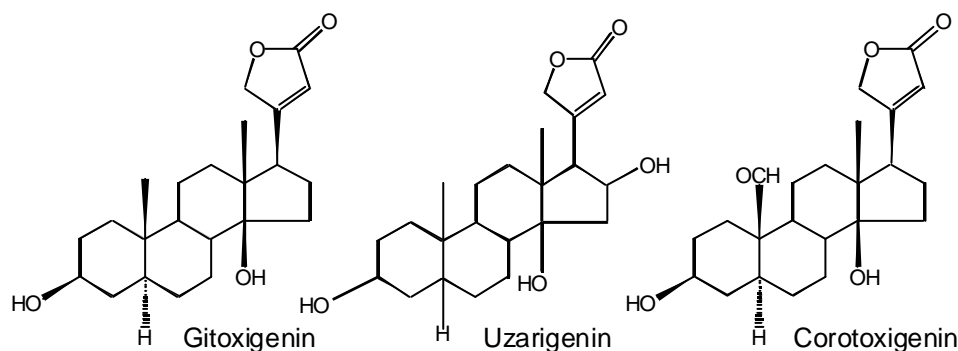
pharmakologische Wirkung verantwortlich, zeigen jedoch aufgrund der raschen Metabolisierung keine nennenswerte Aktivität. Die in 3-Stellung der Steroidgenine gebundenen Zucker verzögern jedoch die Metabolisierung und sind für die Pharmakokinetik dieser Glykoside verantwortlich.

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



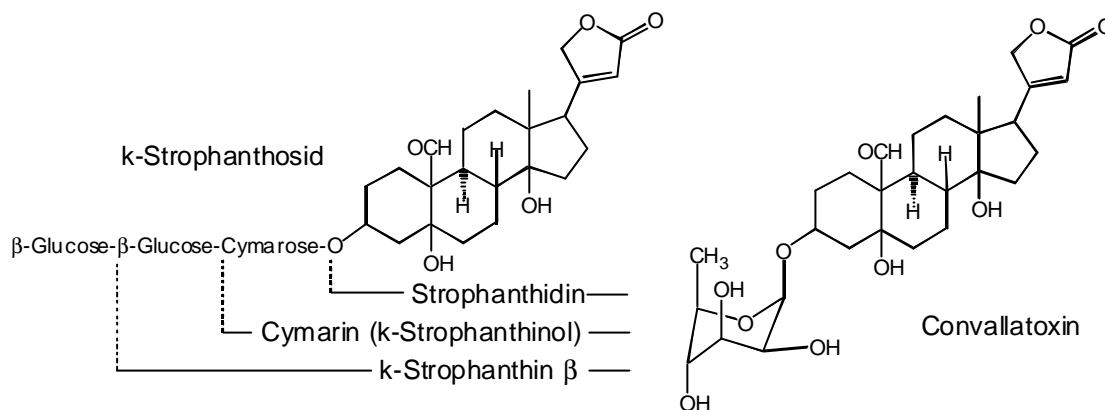
Digitoxin ist zusammen mit Digoxin das wichtigste therapeutisch genutzte Digitalis-Glykosid und wird allem aus dem Roten Fingerhut *Digitalis purpurea*, dem Wolligen Fingerhut *D. lanata*, dem Großblütigen Fingerhut *D. ambigua* und dem Gelben Fingerhut *D. lutea* [Scrophulaceae] gewonnen. Es ist tödlich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

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



Ein therapeutisch wichtiges Glykosid ist das hauptsächlich in *Strophantus kombé* [Apocynaceae] vorkommende *k-Strophanthosid*. Durch Totalhydrolyse erhält man das Aglykon *Strophanthidin* [3 β ,5 β ,14 β -

Trihydroxy-19-oxo-card-20(22)-enolid, *Corchorin*]. Auf enzymatischem Weg gelingt auch der stufenweise Abbau der Zuckerreste zu *k-Strophanthin* **b** und *Cymar*in [*k-Strophanthinol* **a**]. Strophanthin ist das aktive Prinzip der Pfeilgifte aus *Strophanthus*-Samen, 0,07 mg bewirken bei einer 20 g schweren Maus bereits Herzstillstand. Strophanthinidin ist außerdem das Aglykon verschiedener Glykoside des Maiglöckchens *Convallaria majalis*. *Convallatoxin* ist ein Rhamnosid des Strophanthidins, *Convallolid* ein Glucosid des Convallatoxins. Beide Verbindungen finden sich in Maiglöckchen und werden gegen Herzinsuffizienz verwendet.



6.9 Bufadienolide

Bufadienolide besitzen im Gegensatz zu den Cardenoliden als Strukturmerkmal einen zweifach ungesättigten δ -Lactonring als C-17-Substituent und absorbieren aufgrund des konjugiert-ungesättigten Chromophors bei längeren Wellenlängen (273 nm). Die Ringe A, B, C und D sind *cis*-verknüpft. Sie kommen in den Hautdrüsen der Kröten [Bufonidae] und in *Scilla*-, *Bowiea*- [Liliaceae] und *Helleborus*-Arten [Ranunculaceae] vor. Bei den Bufadienoliden der Kröten unterscheidet man die *Bufogenine* von Bufotoxin, deren 3β -Suberylarginyl-Ester. Beide leiten sich vom *Bufalin* [$3\beta,14$ -Dihydroxy- $5\beta,14\beta$ -bufa-20,22-dienolid, Tab. 44] ab, die einzelnen Bufadienolide besitzen zusätzliche Sauerstoffgruppen. *Cinobufagin* ist das Haupt-Bufadienolid der ostasiatischen Kröte *Bufo bufo gargarizans*, deren Haut in der chinesischen Medizin zur Behandlung der Wassersucht eingesetzt wird. In der europäischen Kröte *Bufo vulgaris* ist vor allem *Bufotalin* enthalten, die aus der brasilianischen Kröte *Bufo marinus* isolierten Verbindungen *Marinobufagin* und *Resibufogenin* enthalten eine 14,15-Epoxygruppe. Manche Bufogenine wirken stark lokalanästhetisch und wurden bereits im antiken China zur Herztherapie und als Anästhetika verwendet. In der heutigen Medizin jedoch sind sie von pflanzlichen Herzglykosiden verdrängt worden. *Bufotoxin* stellt einen Ester des Suberylarginins mit Bufogenin B dar. Die physiologische Wirksamkeit ähnelt den Bufadienoliden, bemerkenswert hingegen ist seine starke lokalanästhetische Wirkung, die ein Mehrfaches der des Cocains beträgt. Die Krötengifte lassen sich aus den Ohrspeicheldrüsen der Kröten durch Ausdrücken gewinnen.

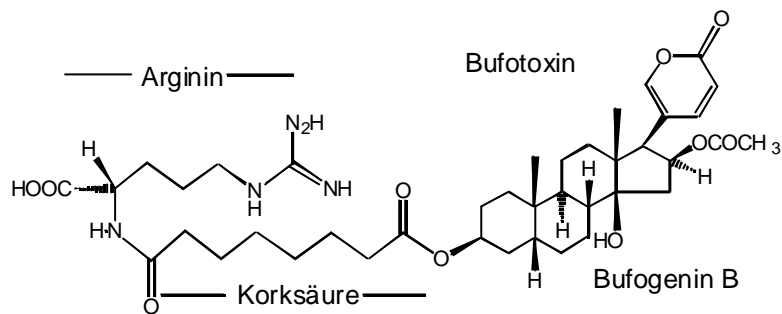
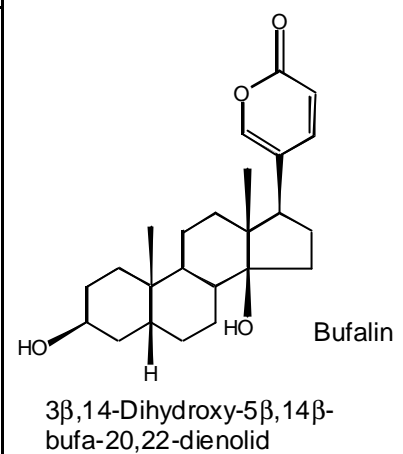
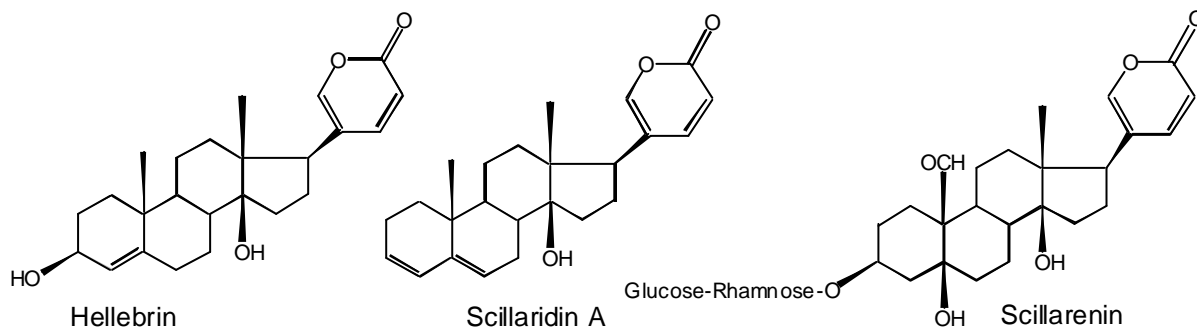


Tabelle 6-4. Sauerstofffunktionen der Bufadienolide der Kröten (Grundkörper = Bufalin)

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



Die pflanzlichen Bufadienolide liegen β -glykosidisch gebunden vor. In der Weißen Meerzwiebel [*Urginea (Scilla) maritima*] kommen je nach der Zuckerkomponente die Glykoside *Proscillaridin A*, *Scillaridin A* und *Glucoscillaridin A* vor. Nur durch enzymatische Hydrolyse ist das Proscillaridin-Genin *Scillarenin* [3 β ,14 β -Dihydroxy-bufa-4,20,22-trienolid] erhältlich. Die säurekatalysierte Hydrolyse ergibt das Anhydroderivat *Scillaridin A*. Die Meerzwiebel wurde bereits im Altertum als Arzneimittel verwendet. Das *Hellebrigenin* aus der Christrose [*Helleborus niger*] liegt als Glykosid [*Hellebrin*] vor und ist identisch mit dem Bufotalidin aus den Hautdrüsen der Kröten.



6.11 Steroidalkaloide

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

6.12 Steroid-Sexualhormone

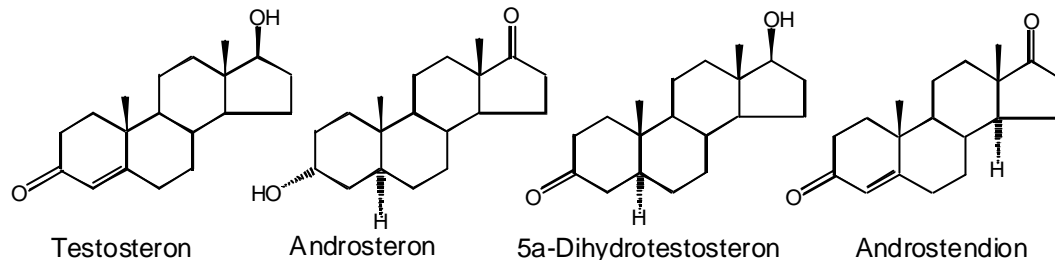
Die *Sexualhormone* [*Keimdrüsenhormone*, *Geschlechtshormone* oder *Sexagene*] sind verantwortlich für die Ausbildung der Geschlechtsorgane, der sekundären Geschlechtsmerkmale und für die Geschlechtsfunktionen des tierischen und menschlichen Organismus. Die Bildung der eigentlichen Sexualhormone, der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

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

6.12.1 Androgene, männliche Geschlechtshormone

Die *Androgene* [griech. *andros* = Mann] werden gewöhnlich als männliche Geschlechts- oder Keimdrüsenhormone bezeichnet, selbst wenn sie auch im weiblichen Organismus vorkommen. Ihrer Struktur liegt die des *5 α -Androstans* [früher *Testan*] zugrunde, ein Dimethyl-perhydrocyclopenta[a]phenanthren mit jeweils *trans*-verknüpften Ringen. Zu den wichtigsten Androgenen gehören Testosteron, Androsteron, Dihydrotestosteron und

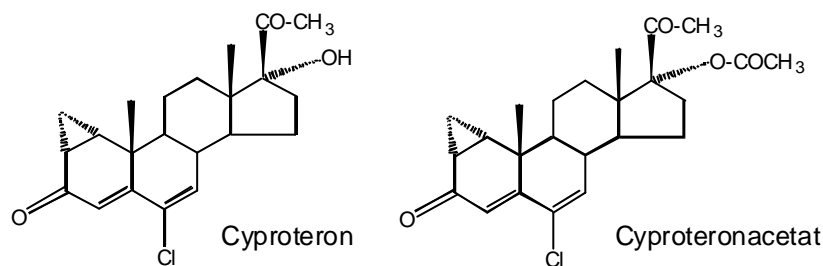
das Androstendion. Sie werden im Sperma, im Blut und Harn gefunden und teils an Glucuronsäuren, an Schwefelsäure oder Eiweiß gebunden ausgeschieden. *Testosteron* [17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on] wird auf Veranlassung der gonadotropen Hormone in den Leydigischen Zellen [*Interstitialzellen*] des Hodens freigesetzt und wurde erstmals 1935 [LAQUEUR] aus Stierhoden isoliert. Für die biologische Wirkung von Testosteron ist die Doppelbindung an C-4 ausschlaggebend, die Wirksamkeit ist etwa 7mal besser als die von Androsteron ohne diese Doppelbindung. Es bewirkt die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale des Mannes, fördert die Entwicklung der Muskulatur und des Knochenaufbaus, das Wachstum von Haaren, Stimmbändern, Penis, Prostata und Samenblase. Testosteron ist unerlässlich für die Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und für die Aufrechterhaltung von Potenz und Libido. Der erwachsene Mann erzeugt ca. 7 mg Testosteron/Tag, im Organismus der Frau werden etwa 0.3 mg/Tag produziert. *Androsteron* [3 α -Hydroxy-5 α -androstan-17-on] ist das wichtigste Abbau- und Ausscheidungsprodukt des Testosterons, das 1931 als erstes Androgen aus Männerharn isoliert wurde [BUTENANDT und TSCHERNING]. Der Strukturbeweis gelang RUZICKA durch Synthese des Acetates aus Cholesterinacetat. Bei Androsteron sind Keto- und Hydroxyfunktion gegenüber Testosteron vertauscht, außerdem fehlt die Doppelbindung im A-Ring. In der Prostata wird Testosteron durch eine Reduktase zu 5 α -Dihydrotestosteron, dem aktiven Androgen der Prostata, reduziert. Östrogene hemmen diese 5 α -Reduktase-Aktivität und werden bei Prostatakarzinomen eingesetzt. *Androstendion* [3,17-Dioxoandrost-4-en] ist ebenfalls ein Abbauprodukt der Androgene.



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

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

Die meisten *Anabolika*, die als aufbauende Mittel zur Muskelentwicklung eingesetzt werden und stark reduzierte androgene Wirksamkeit besitzen, leiten sich strukturell vom Testosteron ab, wie z.B. 19-Nortestosteron, Metandienon oder Stanozalol. Anabole androgene Steroide wurden als Dopingmittel erstmals 1976 verboten und stellen die Gruppe der häufigsten verwendeten Dopingmittel dar. 1984 wurde auch die Anwendung von körpereigenem, jedoch exogen zugeführtem Testosteron verboten. Bei den Olympischen Spielen 1994 in Atlanta wurden massenspektrometrisch innerhalb von 17 Tagen 1.900 Routineproben von Sportlern genommen und analysiert. Anabolika werden außerdem bei Unterernährung und in postoperativer Behandlung verabreicht. Verwandte männlicher Sexualhormone wie z.B. *Cyproteron* [6-Chlor-17 α -hydroxy-1 α ,2 α -cyclopropa[1,2]pregna-4,6-dien-3,20-on] und *Cyproteronacetat* [6-Chlor-17 α -acetoxy-1 α ,2 α -cyclopropa[1,2]pregna-4,6-dien-3,20-on] werden als *Antiandrogene* (Testosteronantagonisten) bei der Behandlung männlicher Hypersexualität bis hin zu triebgestörten Männern [sog. *hormonelle Kastration*], zur Therapie des vorzeitigen Eintritts der Geschlechtsreife [*Pubertas praecox*] und bei Prostatacarcinomen eingesetzt. Weitere Anwendungen sind die Behandlung von Seborrhoe, schweren Formen der Akne und des Hirsutismus, der zu starken Virilisierung (Vermännlichung) der Frau.

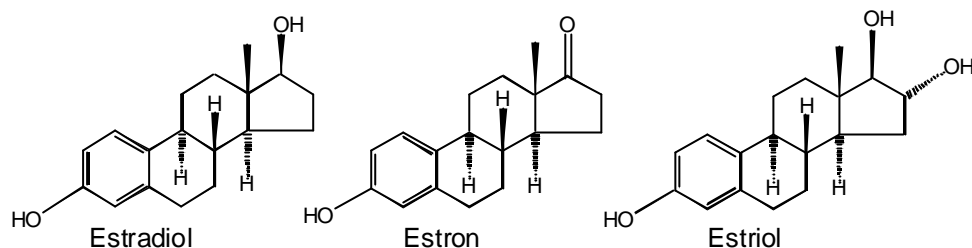


Androstenderivate wie 3 α -Hydroxy-5 α -androst-16-en und 3-Oxo-5 α -androst-16-en scheidet ein sexuell erregter Eber mit seinem Speichel aus, die als Riechstoffe anregend auf das weibliche Tier wirken (Duldungspheromon, vgl. *Pheromone*).

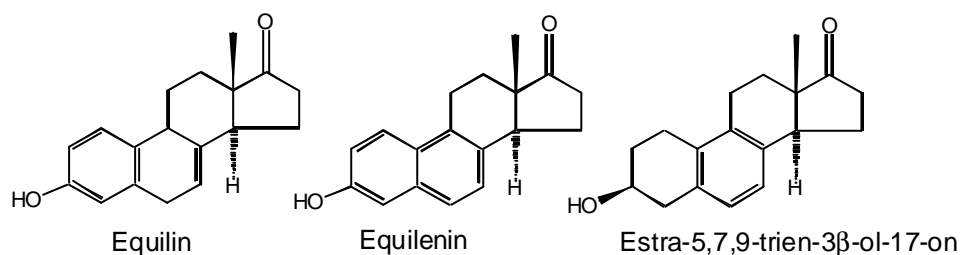
6.12.2 Estrogene, Follikelhormone, weibliche Geschlechtshormone

Estrogene [Östrogene, lat. *oestrus* = Brunst], weibliche Geschlechtshormone, werden nach ihrem Hauptbildungsort auch *Follikelhormone* bezeichnet. Sie sind verantwortlich für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und für die Regulation des ersten Abschnittes des weiblichen Menstruationszyklus. Sie regulieren die Ausschüttung der gonadotropen Hormone und stimulieren die Lipidsynthese. Zu den im menschlichen Organismus zirkulierenden Estrogenen gehören Estradiol, Estron und das Estriol, ein Stoffwechselprodukt mit nur geringer estrogener Aktivität. Charakteristische Strukturmerkmale sind die phenolische C-3-OH-Gruppe und der aromatische A-Ring, der das Fehlen der 10-Methylgruppe bedingt. *Estradiol* [Östradiol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol], das wirksamste Estrogen, wird in den Ovarien, wahrscheinlich in den reifenden Follikeln, und während der Schwangerschaft in der Plazenta produziert und löst die Proliferation des

Endometriums, der Uterus-Schleimhaut, als erste Phase der Menstruation aus. Gemeinsam mit dem Peptidhormon Relaxin bewirken die Estrogene die Erweiterung des Geburtskanals. Estradiol wird zur Behandlung von Menstruationsbeschwerden und zur Therapie bei klimakterischen Beschwerden verwendet, und nach der Menopause zur Behandlung von Brustkrebs und Osteoporose. Allgemein finden Estrogene therapeutische Anwendung bei Estrogenmangelerscheinungen der Frau, wie z.B. bei Sterilität und Frigidität.



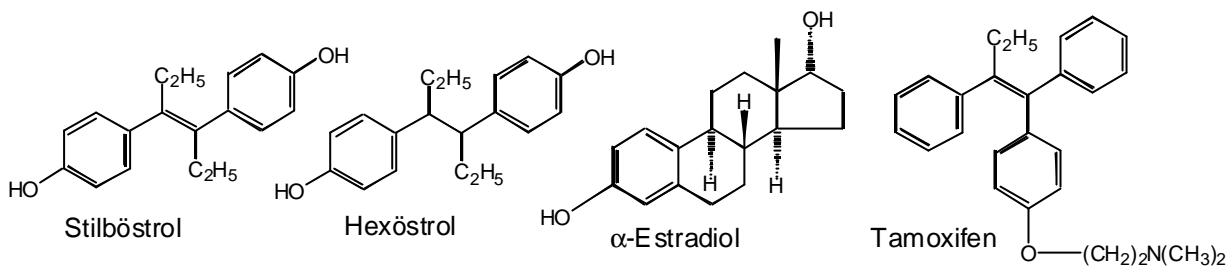
Estradiol wurde 1935 aus Ovarien [DOISY] isoliert, drei Jahre vorher wurde es bereits durch Reduktion des Estrons [SCHWENK und HILDEBRANDT, 1932] gewonnen, *Estron* [Östron, 3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on] wurde erstmals 1929 aus Schwangerenurin [BUTENANDT, DOISY] isoliert. Spurenweise kommt es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



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

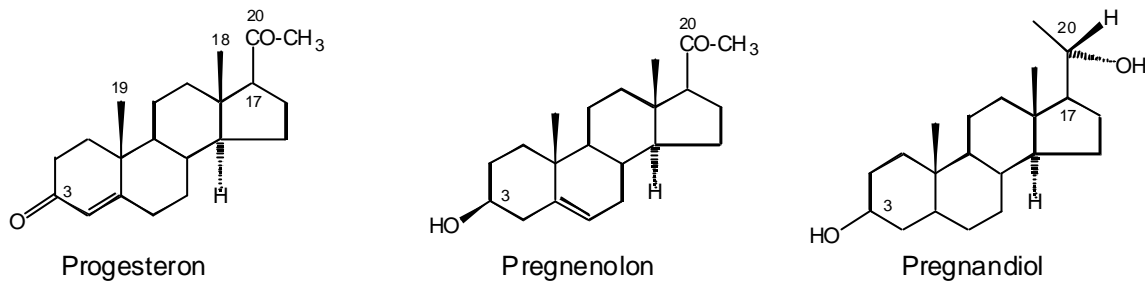
bei Weidetieren verantwortlich gemacht. Estrogen wirksame Verbindungen sind auch im Moor sowie in Ölschiefern [*Ichth-Estron*] enthalten.

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



6.12.3 Gestagene, Schwangerschaftshormone, Gelbkörperhormone

Die *Gestagene*, auch *Schwangerschaftshormone* oder *Gelbkörperhormone* genannt, sind die zweite Gruppe der weiblichen Geschlechtshormone. Sie werden während der Schwangerschaft [*Gravidität*] gebildet und verhindern einen weiteren Eisprung. Als Gestagene, die für die Vorbereitung der Uterusschleimhaut [*Endometrium*] für die Aufnahme des befruchteten Eies verantwortlich sind und deren Abstoßung verhindern, wirken das Progesteron [*Gelbkörperhormon*, *Luteohormon*] und das Pregnenolon. Das wichtigste Schwangerschaftshormon, *Progesteron* [Pregn-4-en-3,20-dion], wird nach der Ovulation vom Gelbkörper [*Corpus luteum*] der Ovarien sezerniert, ein Carotin-hältiges Gewebe, das sich nach dem Eisprung bildet und etwa 2 Wochen bis zu seiner Rückbildung arbeitet. Im Falle einer Schwangerschaft wird das *Corpus luteum* jedoch erst im 4. Schwangerschaftsmonat rückgebildet und die Progesteronproduktion anschließend von der *Placenta* übernommen. Die Progesteron-Bildung wird bei der Frau durch das Peptidhormon Lutotropin gesteuert, bei manchen Tierarten ist Prolactin beteiligt (vgl. 10.). Progesteron wird klinisch zur Verhütung eines Abortus eingesetzt und zur Regulation bei Zyklusstörungen. Es ist Bestandteil von Ovulationshemmern und findet Anwendung in der tierischen Reproduktion (zur Auslösung der Brunst und zur Zyklussynchronisation in der Tierhaltung). *Pregnenolon* [3 β -Hydroxy-pregn-5-en-20-on] entsteht biosynthetisch aus Cholesterin und ist eine Vorstufe des Progesterons und der Androgene. In der Leber wird Progesteron zum *Pregnandiol* [Pregnan-3,20-diol] abgebaut, das als Glucuronid ausgeschieden wird und während der Schwangerschaft aus dem Urin der Frau isoliert werden kann. Verminderte Ausscheidung kann auf eine drohende Fehlgeburt hinweisen.



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

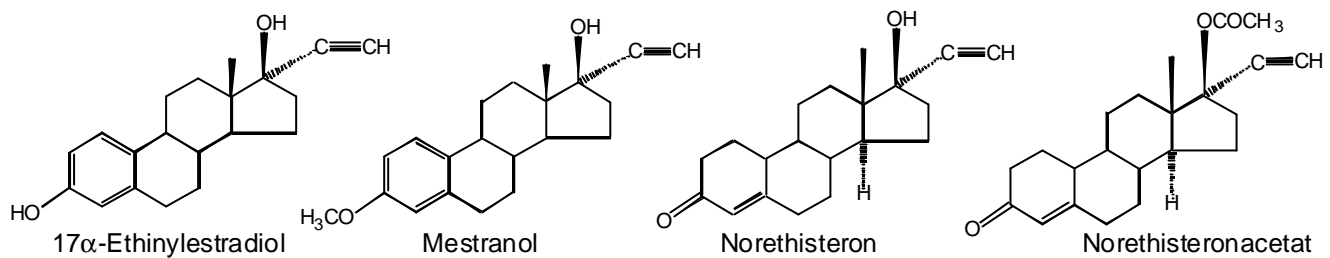
6.12.4 Ovulationshemmer, Kontrazeptiva, Antibabypille

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

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

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

wie *Norethisteron* [17 α -Ethinyl-19-nortestosteron] und *Norethisteronacetat* [17 α -Ethinyl-19-nortestosteronacetat], die als gestagene Komponenten in Ovulationshemmern klinisch verwendet wurden.



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

6.13 Nebennierenrinden-Hormone, Corticoide, Corticosteroide, Cortine

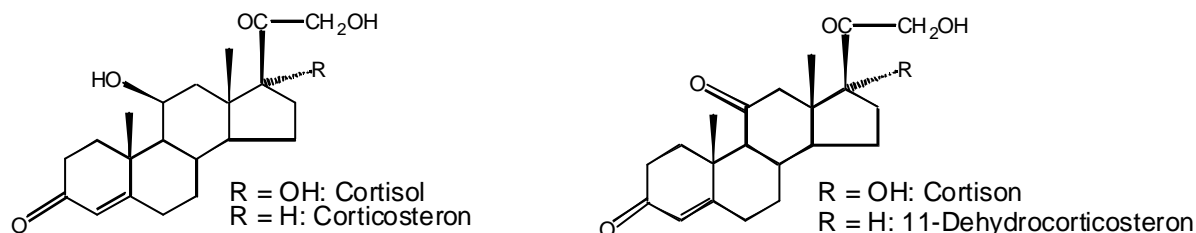
Nebennierenrinden-Hormone [Corticoide, Corticosteroide oder Cortine] werden in der Rinde der Nebennieren [*Cortex glandulae suprarenalis*, NNR], zwei erbsengroßen und lebenswichtigen Organen über den Nieren, unter dem Einfluß des *adrenocorticotropen Hormons* [ACTH, *Corticotropin*] gebildet. Über 30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

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

6.13.1 Glucocorticoide

Die *Glucocorticoide* sind vor allem wegen ihrer entzündungshemmenden, antiallergischen, antirheumatischen und immunsuppressiven Wirkung von Bedeutung. Die antiinflammatorische Wirkung der Corticoide wird jetzt in

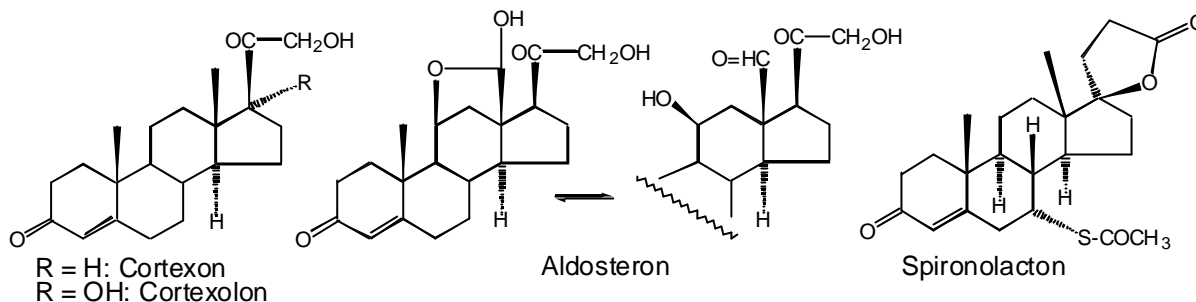
der Therapie zahlreicher Krankheiten wie z.B. Rheumaerkrankungen, Asthma, Hepatitis, Nephrose und verschiedene Blutkrankheiten genutzt. In der Dermatologie sind lokal wirksame Corticoide bei der Behandlung von Hautkrankheiten unentbehrlich. Physiologisch vorkommende Glucocorticoide sind Cortison, Cortisol,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



6.13.2 Mineralocorticoide

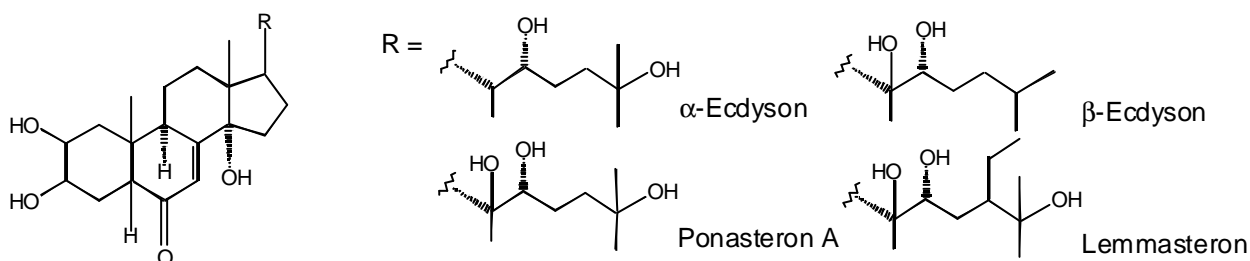
Den *Mineralocorticoiden* fehlt die C-11-Sauerstofffunktion der Glucocorticoide, sie regulieren den Wasser- und Mineralstoffhaushalt des Organismus. Natürlich vorkommende Mineralocorticoide sind die Corticoide *Cortexon* [21-Hydroxy-pregn-4-en-3,20-dion, *Desoxycorticosteron*, *Desoxycorton*] und *Cortexolon* [17 α ,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion], und als wirksamstes Mineralocorticoid das erst 1953 aus Nebennieren-Extrakt isolierte *Aldosteron* [11 β ,21-Dihydroxy-3,20-dioxo-pregn-4-en-18-al]. Aus 1.000 kg Rindernebennieren erhielt man 56 mg Aldosteronacetat [1953]. Aldosteron liegt als Halbacetal im Gleichgewicht mit der tautomeren Hydroxyaldehyd-Form vor. Es beeinflusst das Na^+/K^+ -Gleichgewicht, eine Aldosteron-Überfunktion führt zu verstärkter Natrium- und damit Wasserretention sowie zu einer daraus resultierenden K^+ -Ausscheidung. Aldosteronmangel hingegen führt zu Natriumverlust. Beim Herzinfarkt und bei Leberzirrhose tritt erhöhte Aldosteron-Ausscheidung auf; im letzteren Falle bewirkt dies eine erhöhte Wasser- und Salzretention. Aldosteron wird als Therapeutikum gegen die Addison'sche Krankheit eingesetzt. Es wird kompetitiv durch das

synthetisch gewonnene 17-Spirolacton Spirolacton gehemmt, das bei Hyperaldosteronismus diuretisch wirkt. Cortexonester werden als mineralocorticoide Hormone medizinisch verwendet. Als lähmende Waffe setzen Gelbrandkäfer Cortexon gegen Fische ein. Dabei verfügt ein Käfer über ebensoviel Cortexon, wie in den Nebennieren von 750 Rindern enthalten ist.



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

Ecdysone sind eine Klasse von Steroiden mit Hormonwirkung bei Insekten [*Ecdysteroide*]. Sie lösen bei den Insekten Häutungsprozesse aus und sind als Verpuppungs- oder Häutungshormone für die Entwicklung der einzelnen Larvenstadien verantwortlich. Im Gegensatz zu den Juvenilhormonen (9.) steuern sie sowohl die Larven- als auch die Puppenhäutung zum fertigen Insekt [*imago*]. Das erste Häutungshormon α -*Ecdyson* [(22*R*)-2 β ,3 β ,14,22,25-Pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on] wurde von A. BUTENANDT und P. KARLSON 1954 aus den Prothoraxdrüsen von Puppen des Seidenspinners *Bombyx mori* [Bombycidae] isoliert, 25 mg konnten aus 500 kg Puppenmaterial gewonnen werden. Charakteristisch für die Ecdysone ist die 14 α -Hydroxygruppe. Das etwa doppelt so stark wirksame β -*Ecdyson* [20-Hydroxyecdysone, *Ecdysterone*] wurde ebenso aus Insekten isoliert und ist identisch mit dem Häutungshormon der Krebse [*Crustecdysone*]. In ca. 1.000mal höheren Konzentrationen wurden Ecdysone in Pflanzen [*Phytoecdysteroide*], vor allem in Farnen, Eiben, Eisenkraut und Fuchsschwanzgewächsen, mit Wirkung als Insektenhormone nachgewiesen. Aus *Conifere podocarpus* wurde das *Ponasteron* isoliert.



6.15 Brassinolide, Pflanzenhormone mit Steroidstruktur

1979 erschien ein Bericht über ein pflanzliches Wachstumshormon, das aus Pollen von Raps [*Brassica napus*] isoliert wurde. Die Konstitution wurde durch Röntgenstrukturanalyse geklärt und die Verbindung Brassinolid

bezeichnet. *Brassinolide* sind damit Pflanzenhormone mit Steroidstruktur, die in Konzentrationen von $10\mu\text{g/Pflanze}$ das Pflanzenwachstum fördern. Bemerkenswert sind die $22R$ -Hydroxygruppe und das sieben-gliedrige B-Ring-Lacton, das bisher noch in keinem anderen natürlichen Steroid gefunden worden ist. Auch hier wurden entsprechende Analoga gefunden.

