



Chemical Education

A CHIMIA Column

Themen für den Unterricht: Synthetische Steroide / Medizinische Chemie

Der Fried-Prozess als Quelle von 9 α -Fluorglucocorticoiden

Carsten A. Vock^{a,b}

^aKorrespondenz: Dr. C. A. Vock, E-mail: carsten.vock@univie.ac.at ^bDepartment für Ernährungswissenschaften, Fakultät für Lebenswissenschaften, Universität Wien, Josef-Holaubek-Platz 2 (UZA 2), 1090, Wien, Österreich; ^cFakultät für Chemie, Universität Wien, Währinger Str. 38-42, 1090, Wien, Österreich.

Abstract: Das von Josef Fried erfundene Verfahren zur Einführung von 9 α -Fluorsubstituenten in Glucocorticoide wird erläutert und ein kurzer Einblick in das Leben dieses bedeutenden Synthetikers und Wirkstoffforschers gegeben.

Keywords: Geschichte der Chemie · Glucocorticoide · Organofluorverbindungen

Glucocorticoide gehören zu den Nebennierenrindenhormonen und haben im menschlichen Körper vielfältige Wirkungen. Zu den wichtigsten Effekten gehören die Gluconeogenese durch vermehrten Eiweissabbau, die Erhöhung des Blutzuckerspiegels, die Blockade entzündlicher Prozesse, Immunsuppression durch Hemmung der T-Lymphozyten-Proliferation, Verbesserung der Durchblutung in kleinen Gefäßen bei Schockzuständen sowie eine Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen^[1] (letzteres erklärt im Zusammenhang mit der entzündungshemmenden Eigenschaft den Gebrauch bzw. Missbrauch als leistungssteigernde Dopingmittel). Chemisch betrachtet sind die Glucocorticoide Steroide, und zwar basierend auf dem 21 Kohlenstoffatome umfassenden Kohlenwasserstoff Pregnan (Struktur und Numerierungsschema des Gerüsts siehe Abb. 1). Der wichtigste natürliche Vertreter ist das Cortisol (= Hydrocortison) **1** (Abb. 1); seine physiologisch nahezu inaktive Ketoform Cortison **2** (Abb. 1) hat – nicht ganz zutreffend – im allgemeinen nichtwissenschaftlichen Sprachgebrauch der ‘Cortisontherapie’ ihren Namen gegeben. **1** und **2** sind im menschlichen Körper allerdings durch 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenasen (11 β -HSD's) ineinander überführbar.^[2]

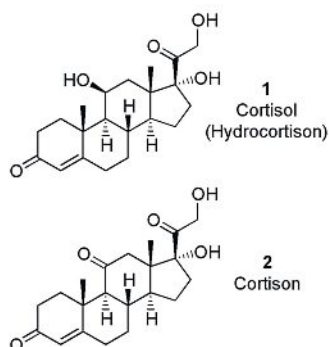


Abb. 1. Beschreibung des Pregnan-Steroidgerüsts und Strukturformeln der Glucocorticoide Cortisol **1** und Cortison **2**.

Das Bestreben, die Wirksamkeit der Glucocorticoide zu verbessern und insbesondere ihre unerwünschten mineralocorticoiden Wirkungen (Natriumretention, Wassereinlagerungen) zu unterdrücken, hat eine Vielzahl von chemisch modifizierten Pregnan-Derivaten hervorgebracht, die als Entzündungshemmer und Immunsuppressoren bei verschiedensten Krankheitsbildern (schwere allergische Reaktionen, Asthma, atopische Dermatitis, Autoimmunerkrankungen *etc.*) breite Anwendung finden. Vier Beispiele sind in Abb. 2. dargestellt. Dexamethason **3** ist spätestens seit der Corona-Pandemie der breiten Öffentlichkeit als Therapeutikum zur Behandlung schwerer Lungenentzündungen bekannt.^[3,4] Betamethason **4** ist das 16-Epimer von **3** und ein breit einsetzbares Glucocorticoid.^[5] Fluorometholon **5** wird zur Behandlung von (allergischen) Augenentzündungen,^[6] Triamcinolon-Acetonid **6** bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt.^[7]

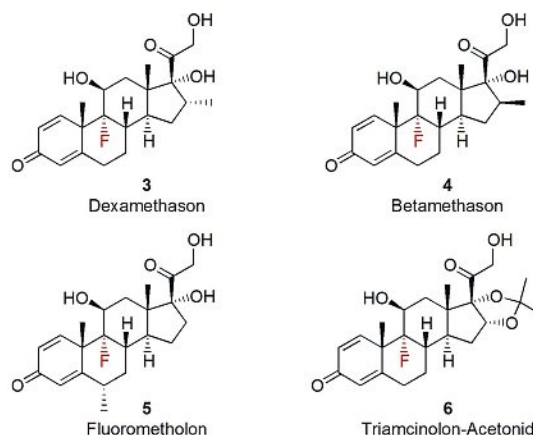


Abb. 2. Strukturformeln der therapeutisch vielfach eingesetzten synthetisch modifizierten Glucocorticoide Dexamethason **3**, Betamethason **4**, Fluorometholon **5** und Triamcinolon-Acetonid **6** (rot markiert: der 9 α -Fluorsubstituent).

Es fällt auf, dass alle vier Verbindungen **3** – **6** in Abb. 2 einen 9 α -Fluorsubstituenten aufweisen. Die ungewöhnliche Gruppe bewirkt eine erheblich höhere Bindung des Wirkstoffs sowohl an Glucocorticoid- als auch an Mineralocorticoid-Rezeptoren.^[1] Die zentrale Position im Steroidmolekül ist ungewöhnlich. Es dürfte sich im Rahmen von organisch-chemischen Lehrveranstaltungen die Frage stellen, wie man den Fluorsubstituenten selektiv an dieser Position ins Molekül einführen kann. Dazu bietet sich zunächst ein Vergleich mit dem weiblichen Geschlechtshormon Estradiol **7** an (Abb. 3).

Eine direkte Funktionalisierung könnte bei **7** möglich sein, da sich das Ringatom C-9 hier in Benzylstellung zum aromatischen A-Ring befindet und mögliche Intermediate stabilisiert werden könnten. Bei **1** hingegen liegt keinerlei Aktivierung durch benachbarte Mehrfachbindungen oder aromatische Systeme vor;

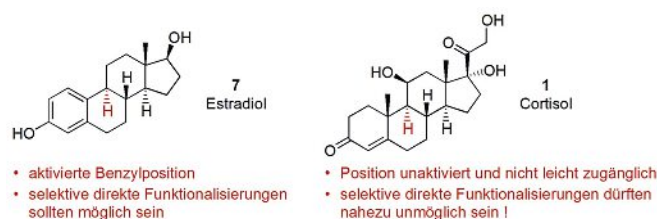


Abb. 3. Theoretische Überlegungen zur Reaktivität an C-9 für das weibliche Sexualhormon Estradiol **7** und Cortisol **1**.

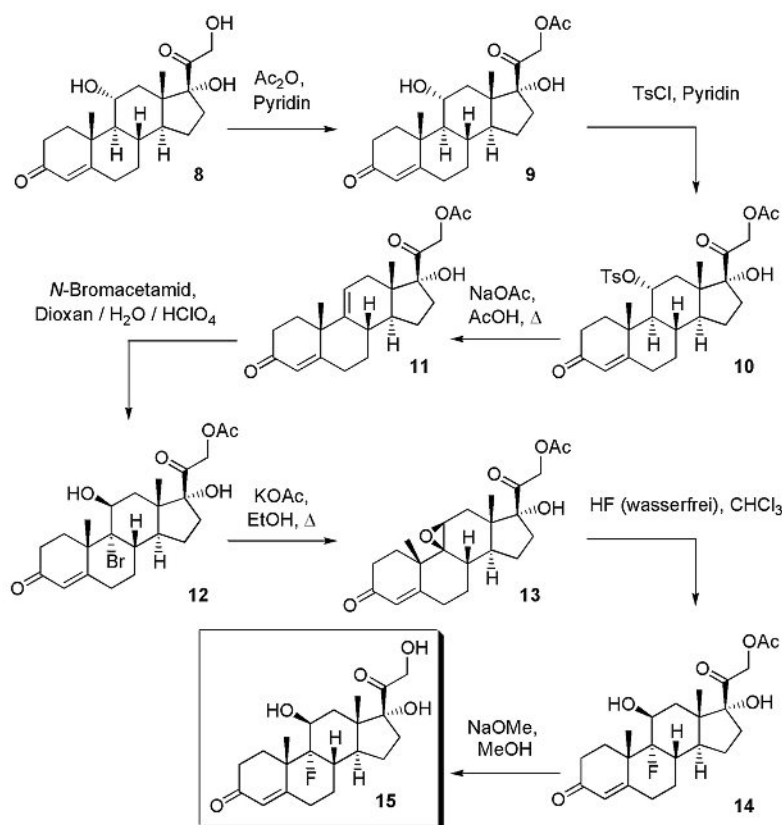
die Position ist im Gegenteil relativ stark abgeschirmt. Eine chemische direkte Funktionalisierung von **1** scheint daher unmöglich. Somit ist für die Problemlösung ein mehrstufiger Prozess in Betracht zu ziehen.

Das vom Chemiker *Josef Fried* bei seinen Arbeiten zur Entwicklung fluorierter Glucocorticoide entwickelte stereoselektive Verfahren besteht grösstenteils nur aus einfachen Reaktionen und kann somit bereits von Studierenden im Rahmen von Grundlagenvorlesungen verstanden werden. Der *Fried-Prozess* soll hier beispielhaft für die Einführung des 9 α -Fluorsubstituenten am Cortisol-Molekül **1** selbst gezeigt werden (Schema 1).^[8–11] Startmaterial ist das 11-Epimer von **1**, Verbindung **8**, die sich durch mikrobiologische Hydroxylierung mit *Aspergillus niger* aus dem entsprechenden unfunktionalisierten Vorläufer leicht herstellen lässt.^[12] Die selektive Acetylierung der Hydroxygruppe an C-21 mit Ac₂O / Pyridin liefert **9**.^[8,9] Nachfolgend wird die 11 α -Hydroxygruppe unter Standardbedingungen in den entsprechenden *para*-Toluolsulfonsäureester **10** und damit in eine gute Abgangsgruppe überführt.^[8,9] Eliminierung von TsOH mit Natriumacetat in kochender Essigsäure liefert das thermodynamisch stabilere *Saytzev*-Produkt **11** mit einer Doppelbindung zwischen C-9 und C-11.^[8,9] Umsetzung mit *N*-Bromacetamid (ein früher häufig verwendetes Reagenz, das heute weitgehend durch *N*-Bromsuccinimid verdrängt worden ist) in wässrigem Dioxan in Gegen-

wart von HClO₄ liefert stereoselektiv das Bromhydrin **12** mit der nunmehr im Vergleich mit **1** korrekten 11 β -Hydroxygruppe.^[8,9] Die Oberseite des Steroidmoleküls wird durch die axialen Methylgruppen an C-10 und C-13 abgeschirmt, so dass bei der Bromhydrinbildung das intermediäre Bromonium mit dem sehr grossen Bromatom nur von unterhalb der Molekülebene – also von der α -Seite – gebildet werden kann. Erhitzen des Bromhydrins **12** mit Kaliumacetat in Ethanol liefert in einer intramolekularen S_N-Reaktion unter Nachbargruppenbeteiligung das Epoxid **13**.^[8,9] Dieses ist sehr reaktiv und kann mit wasserfreiem Fluorwasserstoff in CHCl₃ regioselektiv unter Bildung des Fluorhydrins **14** geöffnet werden.^[10,11] Entschützung der acetylierten Hydroxygruppe an C-21 mit Natriummethanolat in Methanol liefert schliesslich das gewünschte 9 α -Fluorcortisol **15**.^[10,11]

Eine Anmerkung zur Verwendung in Chemischen Praktika

Sicherheitstechnisch betrachtet ist der Umgang mit wasserfreiem HF in chemischen Grossraumpraktika **auf keinen Fall** anzustreben. Neben den bedeutenden Gesundheitsrisiken selbst bei kleinsten Fehlern wäre auch die teure Spezialausrüstung für den Umgang mit der gefährlichen Substanz ein Ausschlusskriterium. Wahrscheinlich ist wasserfreies HF auch durch weniger gefährliche wässrige Flusssäure oder – noch vorteilhafter – BF₃·Et₂O zu ersetzen; bei letzterem Reagenz müsste allerdings erst geprüft werden, ob ein 9 α - oder 9 β -Fluorderivat entstünde (die Literaturlage dazu ist uneinheitlich). Der in seiner Einfachheit geniale *Fried-Prozess* bietet aber über das Epoxid **13** auch die Möglichkeit zur Einführung anderer Halogenatome an C-9 (Cl, I;^[8] die entsprechende Bromverbindung **12** ist ja bereits auf vorheriger Stufe in der Synthesesequenz enthalten). Daher sollte es ohne weiteres möglich sein, Teile des Verfahrens mit sorgfältig ausgewählten Substraten auch in Studierendenpraktika durchführen zu lassen.



Schema 1. Darstellung des *Fried*-Prozesses zur Herstellung von 9 α -Fluorcortisol **15** (Abkürzungen: Ac - Acetyl; Ts - Tosyl).

Einige Informationen über Josef Fried^[13]

Josef Fried wurde am 21. Juli 1914 (und damit nur wenige Tage vor dem Beginn des ersten Weltkriegs am 28. Juli 1914) in der südostpolnischen Kleinstadt Przemysl geboren, die zum damaligen Zeitpunkt zum Kronland Galizien der Österreich-Ungarischen Monarchie gehörte.^[14] Im Jahr 1919 zog er mit seiner Familie nach Leipzig, wo er die Schule besuchte und 1934 ein Chemiestudium an der dortigen Universität aufnahm. Als Jude war er aufgrund der Nürnberger Rassegesetze von 1935 zunehmenden Repressionen ausgesetzt, die nur aufgrund seiner polnischen Staatsangehörigkeit keine volle Anwendung fanden. Im Jahr 1937 gelang es ihm, für ein Jahr an die *ETH Zürich* zu Paul Karrer zu wechseln, welcher ihm zu einer Fortsetzung seiner Studien in den USA riet. Er wechselte an die *Columbia University* zu Robert C. Elderfield, wo er – nachdem er seine Familie durch glückliche Umstände über die Schweiz in die USA holen konnte – bis 1943 blieb. 1944 holte ihn Oskar Wintersteiner, ein in den USA arbeitender Österreicher, an das *Squibb Institute for Medical Research*, wo Fried seine äusserst erfolgreiche industrielle Tätigkeit – insbesondere auf dem Gebiet der Steroidchemie – begann. Zu seinen herausragenden Leistungen gehört die Entwicklung hochpotenter Glucocorticoide; neben der in diesem Artikel dargestellten Einführung des 9 α -Fluoratoms entdeckte er unter anderem auch mikrobielle Wege zur Einführung der bei den Verbindungen **3**–**6** (Abb. 2) sichtbaren Doppelbindung zwischen C-1 und C-2^[15] sowie die hochpotenten Acetale vom Typ **6**.^[16] Aufgrund seiner zahlreichen Arbeiten zu mikrobiellen Transformationen von Steroiden kann man ihn auch als Pionier der Biotechnologie in diesem Bereich bezeichnen. 1963 wechselte er aus dem industriellen pharmazeutisch-chemischen Umfeld an die *University of Chicago*, wo er vor allem mit seiner kompletten Neugestaltung der Chemie der Prostaglandin-Derivate und -Antagonisten weitreichende Anerkennung erlangte.^[17,18] Josef Fried erhielt im Jahr 1974 den *American Chemical Society's Medicinal Chemistry Award* und wurde im selben Jahr in die *ACS Medicinal Chemistry Division Hall of Fame* aufgenommen.^[19] Zu seinen Ehren finden seit 1990 das jährliche *Josef Fried Symposium on Bioorganic Chemistry an der University of Chicago* statt. Josef Fried starb am 17. August 2001 im Alter von 87 Jahren. Man kann ihn mit Fug und Recht als einen der grössten Steroidchemiker des 20. Jahrhunderts bezeichnen.

Die *Universität Wien* hat im Zeitraum 2011–2018 unter dem Dekan der Fakultät für Chemie, Bernhard K. Keppler, und dem Rektor der Universität, Heinz W. Engl, insgesamt fünf Ehrendoktorate für Chemie an höchst erfolgreiche jüdische Wissenschaftler mit Bezug zu Stadt und Universität vergeben, die in den dunklen Zeiten der 1930'er und 1940'er Jahre gezwungen waren, Österreich zu verlassen: Carl Djerassi (Erfinder der Antibabypille), Alfred Robert Bader (Gründer und langjähriger Präsident der Firma Sigma-Aldrich), Martin Karplus (Nobelpreis für Chemie 2013), Robert A. Shaw (Pionier der Phosphazene-Chemie) und Isaac P. Witz (Pionier der Erforschung der Tumormikroumgebung).^[20] Auch wenn bei Josef Fried kein Bezug zur Stadt Wien erkennbar ist, so fügt er sich doch nahtlos in die lange Reihe grosser jüdischer Wissenschaftler ein, die zur Flucht aus Europa gezwungen wurden – ein wissenschaftlicher, intellektueller und ökonomischer *Brain Drain*, den Europa bis heute spürt.

Danksagung:

Der Autor dankt dem Department für Ernährungswissenschaften an der Fakultät für Lebenswissenschaften, der Fakultät für Chemie und dem Forschungsnetzwerk Umwelt an der Universität Wien, Wien, Österreich für logistische Unterstützung.

- [1] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **2008**, S. 424–436.
- [2] E. P. Gomez-Sanchez, C. E. Gomez-Sanchez, *Mol. Cell. Endocrinol.* **2021**, 526, 111210, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111210>
- [3] <https://www.nzz.ch/wissenschaft/das-cortison-praeparat-dexamethason-kann-schwer-erkrankte-covid-19-patienten-retten-ld.1561567>, abgerufen am 01.03.2024.
- [4] E. Wyler, J. M. Adler, K. Eschke, G. Teixeira Alves, S. Peidli, F. Pott, J. Kazmierski, L. Michalick, O. Kershaw, J. Bushe, S. Andreotti, P. Pennitz, A. Abdelgawad, D. Postmus, C. Goffinet, J. Kreye, S. Momsen Reincke, H. Prüss, N. Blüthgen, A. D. Gruber, W. M. Kuebler, M. Witzenzath, M. Landthaler, G. Nouailles, J. Trimpert, *Molecular Therapy* **2022**, 30, 1952, <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.03.014>.
- [5] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Betamethason_79, abgerufen am 01.03.2024.
- [6] H. Wyler, J. M. Kurz, J. Marx, A. Zotti, *Klin. Monbl. Augenheilkd.* **1983**, 183, 471, <https://doi.org/10.1055/s-2008-1054986>
- [7] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Triamcinolon-acetonid_24266, abgerufen am 01.03.2024.
- [8] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2273, <https://doi.org/10.1021/ja01105a527>
- [9] J. Fried, Patent US2852511A, **1958**.
- [10] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455, <https://doi.org/10.1021/ja01634a101>
- [11] J. Fried, Patent DE10233013B, **1958**.
- [12] J. Fried, R. W. Thoma, J. R. Gerke, J. E. Herz, M. N. Donin, D. Perlman, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3962, <https://doi.org/10.1021/ja01135a528>
- [13] N. J. Leonard, E. Blout in *Biographical Memoirs*, Volume 82, Chapter: Josef Fried, Ed. National Academy of Sciences, National Academies Press, Washington, DC, **2003**, S. 142–157, <https://doi.org/10.17226/10683>
- [14] <https://de.wikipedia.org/wiki/Przemysl>, abgerufen am 29.02.2024.
- [15] J. Fried, R. W. Thoma, A. Klingsberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5455, <https://doi.org/10.1021/ja01118a530>
- [16] J. Fried, A. Borman, W. B. Kessler, P. Grabowich, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2338, <https://doi.org/10.1021/ja01542a083>
- [17] J. Fried, D. K. Mitra, M. Nagarajan, M. M. Mehrotra, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 234, <https://doi.org/10.1021/jm00177a003>
- [18] J. Fried, T. S. Santhanakrishnan, J. Himizu, C. H. Lin, S. H. Ford, B. Rubin, E. O. Grigas, *Nature* **1969**, 223, 208, <https://doi.org/10.1038/223208a0>
- [19] <https://www.acsmedchem.org/medi-hall-of-fame-inductees-ac>, abgerufen am 01.03.2024.
- [20] <https://chemie.univie.ac.at/ueber-uns/ehrendoktorate>, abgerufen am 01.03.2024.