

*Peter Hallpap*  
(Hrsg.)

## Geschichte der Chemie in Jena im 20. Jh.

### *Materialien II: 1945 bis Mitte der 1960er Jahre*

(Materialien aus dem gleichnamigen Seminar im Sommersemester 2004)

## Inhalt

	<i>Peter Hallpap</i>	<i>Vorbemerkung</i>	S. 5
1.	Peter Hallpap	Die Chemie an der Universität Jena 1945 -1965	S. 7 – 22
2.	Egon Uhlig	Das Institut für Anorganische Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena in den Jahren von 1958 bis 1968	S. 23 – 35
3.	Annett-Kathrin Gyra	Geschichte der Technischen Chemie in Jena 1945 – 1968	S. 37 – 45
4.	Helga Dunken	Die Entwicklung des Institutes für Physikalische Chemie von 1945 bis 1968 und das Wirken von HEINZ DUNKEN	S. 47 – 70
5.	Siegmond Reißmann	Die Entwicklung der Biochemie in Jena 1945 – 1980	S. 71 – 79
6.	<b>Bruno Schönecker</b>	<b>Die Entwicklung der Steroidchemie in Jena</b>	<b>S. 81 – 102</b>

*Jena 2005*

## Bruno Schönecker

# Die Entwicklung der Steroidchemie in Jena

## 1. Einleitung

Die Entwicklung der Steroidchemie in Jena nach 1945 bis 1968 wird vorrangig behandelt. Schwerpunktmäßig werden auch Entwicklungen nach 1968 betrachtet. Es sei darauf hingewiesen, dass aus Zeitgründen Entwicklungen in medizinischen Einrichtungen Jenas nicht berücksichtigt werden konnten. Die Ausführungen beschränken sich auf *Jenapharm*, die *Beutenberginstitute* und das *Institut für Organische Chemie* der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

## 2. HANS KNÖLL und ALFRED SCHUBERT in Jena

Der Mediziner HANS KNÖLL (1913–1978) wurde 1938 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Jenaer Glaswerk Schott und Gen. mit dem Auftrag, sich mit der Sterilfiltration und dem Aufbau eines *Bakteriologischen Laboratoriums* zu befassen. Sein wissenschaftliches Interesse galt der experimentellen Therapie des Krebses mit mikrobiellen Präparaten. In diesem Zusammenhang stieß H. KNÖLL auf Arbeiten zu Penicillin und isolierte es 1942 aus Schimmelpilzkulturen. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde 1944 ein *Institut für Mikrobiologie (Schott-Zeiss-Institut)* gegründet, das zu gleichen Teilen von Schott und Zeiss finanziert wurde. Neben der Penicillinforschung erhielt das Institut auch Aufträge aus der Mikroskopischen Abteilung des Zeiss-Werkes.

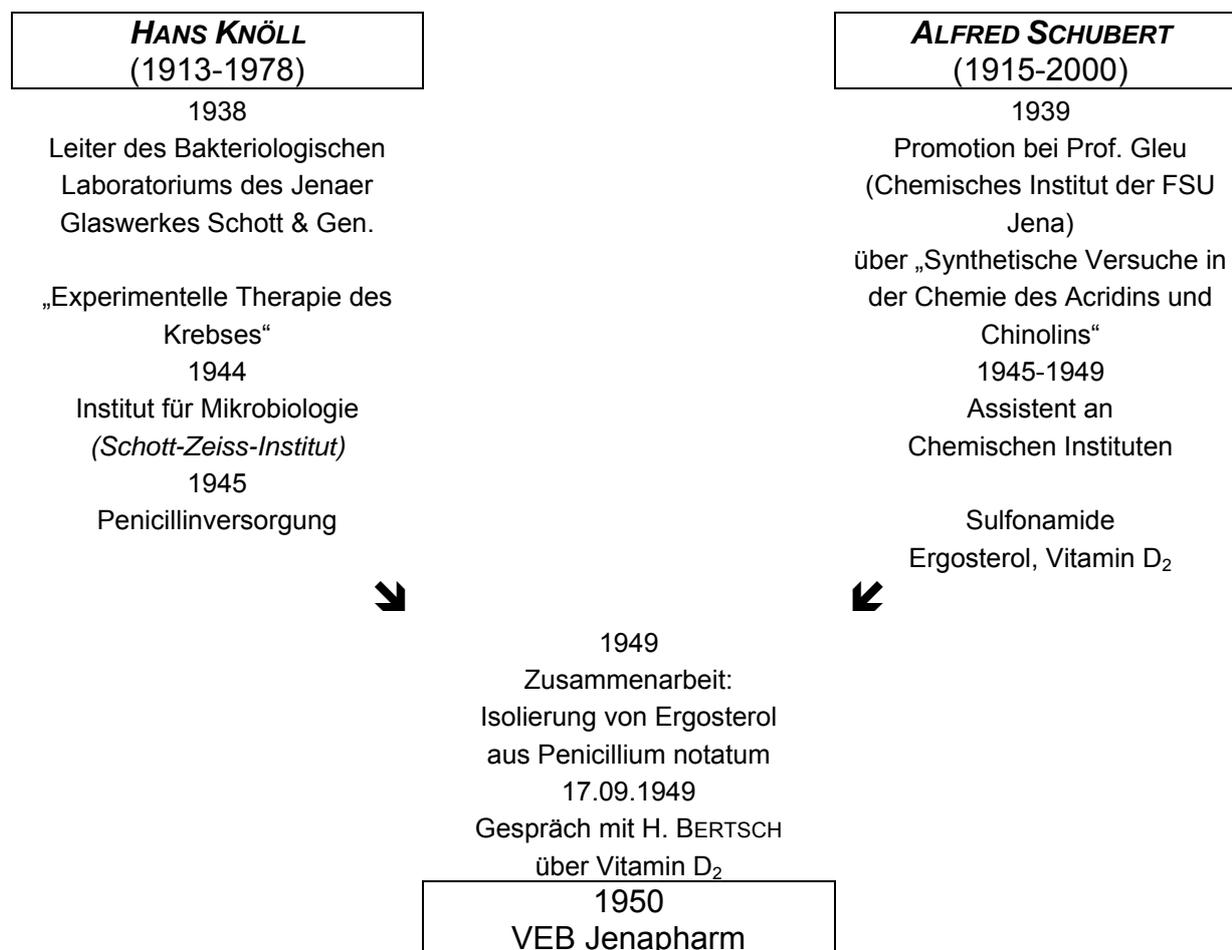
Das Institut überlebte die nach Ende des zweiten Weltkrieges auftretenden Wirren und den Wechsel von der amerikanischen zur sowjetischen Besetzung in Thüringen. Auf Drängen der Sowjetischen Militäradministration wurde bereits 1945 im Institut unter Leitung von H. KNÖLL mit der Produktion des dringend benötigten Penicillins begonnen und später in einer eigenen Produktionsanlage fortgeführt. Am 01.01.1950 wird der VEB *Jenapharm* gegründet, dessen Direktor 1951 H. KNÖLL wird.

Der Chemiker ALFRED SCHUBERT (1915-2000) promovierte 1939 am Chemischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena bei Prof. K. GLEU. Nach den Kriegswirren wurde A. SCHUBERT wieder Assistent an den Chemischen Instituten der Universität Jena, die anfangs unter Leitung von Prof. A. SIEVERTS standen.

Neben seiner Assistententätigkeit beschäftigte sich A. SCHUBERT auch mit der Herstellung von Wirkstoffen, die in den Universitätskliniken dringend benötigt wurden. A. SCHUBERT sah die Gewinnung von reinem kristallinen Vitamin D<sub>2</sub> durch UV-Bestrahlung von Ergosterol als reizvolle Aufgabe, auch als Literaturpräparat für Studenten, an. Das Provitamin Ergosterol, zur Gruppe der Sterole gehörend, isolierte er aus Bäckerhefe. Durch Bestrahlung mit UV-Licht in einer Quarzapparatur gelang es ihm, aus dem Mehrkomponentengemisch das B-Secosteroid Vitamin D<sub>2</sub> in kristalliner Form zu isolieren.

Dieses ermutigende Ergebnis weckte sein Interesse an weiteren Synthesen niedermolekularer Naturstoffe. H. KNÖLL bot A. SCHUBERT 1948 eine Stelle im *Schott-Zeiss-Institut* an, da ihm offenbar die Gewinnung von Vitamin D<sub>2</sub> attraktiv erschien. A. SCHUBERT blieb jedoch an der Universität. 1949

kam es zu einem Forschungsvertrag zwischen A. SCHUBERT und H. KNÖLL, der die Gewinnung von Ergosterol aus dem Pilzmycel von *Penicillium notatum* beinhaltet. A. SCHUBERT schlug in seinen Forschungsberichten an H. KNÖLL bereits sehr zeitig eine kontinuierlich arbeitende Bestrahlungsapparatur zur Gewinnung von Vitamin D<sub>2</sub> aus Ergosterol vor.



Am 17. September 1949 fand in Jena ein Gespräch zwischen H. KNÖLL, A. SCHUBERT und H. BERTSCH, dem Leiter der Hauptverwaltung Chemie der Deutschen Wirtschaftskommission für die sowjetische Besatzungszone, statt. Dabei wies H. BERTSCH auf die Notwendigkeit der schnellen Gewinnung von Vitamin D<sub>2</sub> zur Prophylaxe der Rachitis bei Säuglingen hin. Die benötigte Menge von 10 kg (40 Milliarden Internationale Einheiten!) sollten bis zum Ende des Jahres 1950 bereitgestellt werden. Verständlich, dass diese Menge bei A. SCHUBERT, der bisher 100- bis 200 mg-Mengen synthetisiert hatte, Alpträume auslöste. Wegweisend auch, dass im bereits erwähnten Gespräch von H. BERTSCH der Wunsch für eine spätere Produktion des Nebennierenrindensteroidhormons Cortison nach neuen Wegen angesprochen wurde.

Am 01.04.1950 wurde A. SCHUBERT wissenschaftlicher Mitarbeiter im VEB *Jenapharm*, der bis September 1952 unter der Leitung von H. KNÖLL stand. Bereits 1950 riet H. KNÖLL zum Aufbau eines *Instituts für Mikrobiologie und experimentelle Therapie* und zum Ausbau von *Jenapharm* zur

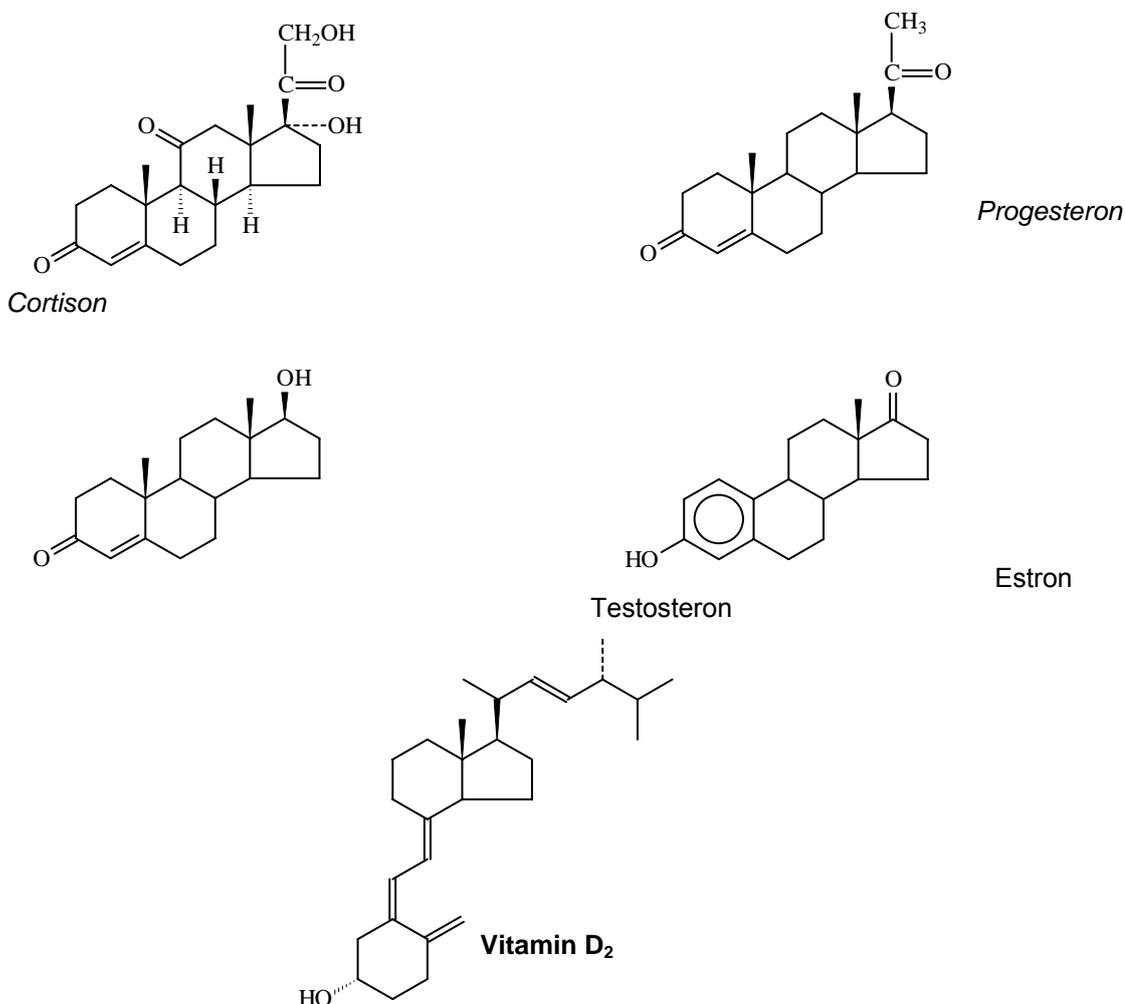
Produktionsstätte für Antibiotika, Chemotherapeutika und Vitamine. Auch 1950 nahm das auf dem Beutenberg gebaute *BCG-Institut* als Teil von *Jenapharm* die Produktion eines Impfstoffs gegen Tuberkulose auf.

Im Dezember 1950 wurden tatsächlich die unter Leitung von A. SCHUBERT bei *Jenapharm* hergestellten 10 kg Vitamin D<sub>2</sub> bereitgestellt. Diese Leistung kann nicht hoch genug eingeschätzt werden, wenn man die Verhältnisse dieser Zeit bedenkt. So wurde z. B. das Pilzmycel aus der Kulturlösung mit Wäschezentrifugen abgetrennt. Auch die kriegsbedingte ungenügende Qualifikation der Mitarbeiter wirkte sich erschwerend aus.

### 3. Steroidchemie im VEB *Jenapharm* I: 1950-1954

---

#### **Steroidhormone**



---

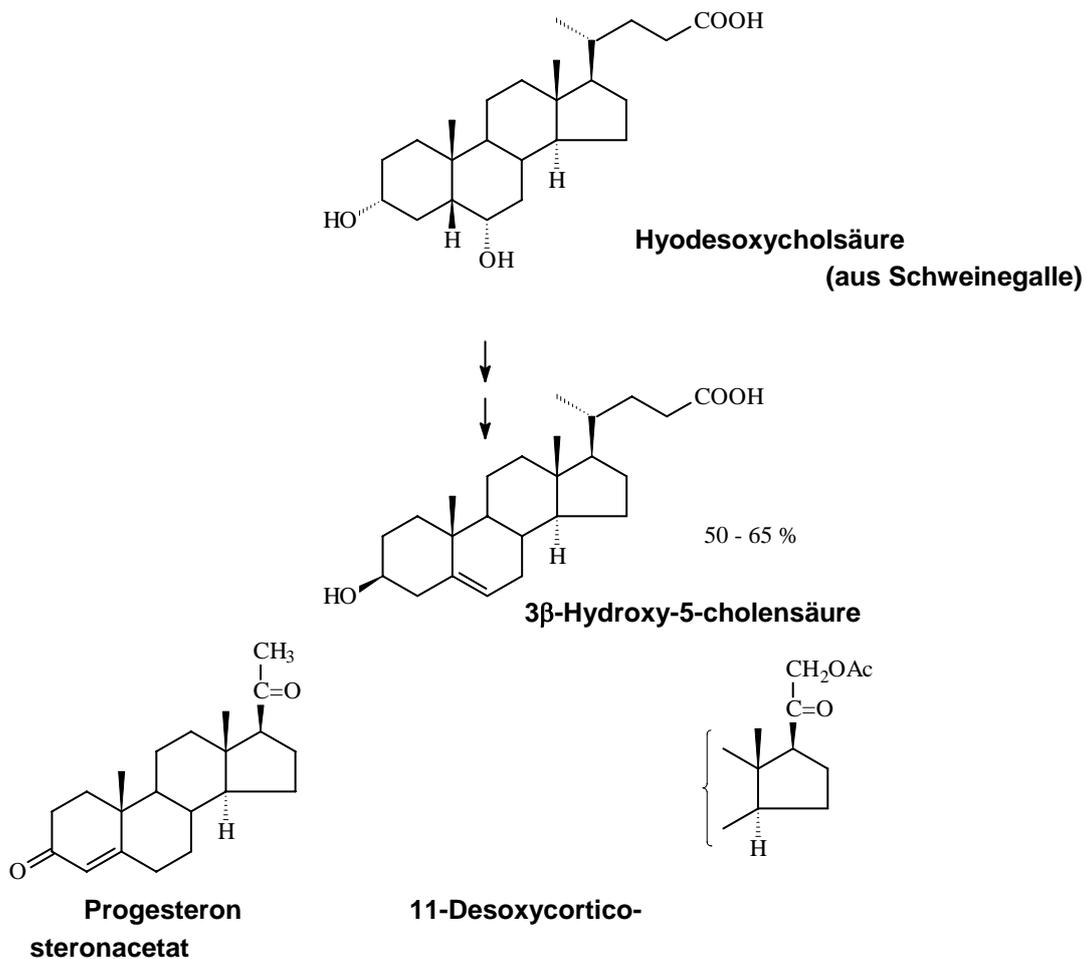
Ab 1951 beschäftigte sich A. SCHUBERT mit der Synthese von Steroidhormonen, speziell mit der Synthese von Cortison. Zu diesem Zeitpunkt war die entzündungshemmende Wirkung dieses

Hormons gegenüber rheumatischen Erkrankungen bekannt. Eine 38-stufige Synthese, ausgehend von Cholsäure, lag vor, und in den USA arbeitete ein Syntheseteam bei Merck unter Leitung von MAX TISHLER an der industriellen Synthese.

Verständlich, dass sich A. SCHUBERT nach dem Studium der Literatur zur Synthese dieses polyfunktionellen Steroidmoleküls mit sechs Asymmetriezentren so fühlte, als stände er vor einer hohen, glatten Wand, die er ohne Hilfsmittel überwinden sollte. Zu bedenken ist, dass neue Wege gefordert waren und ein Ausgangsmaterial, das in der DDR in ausreichender Menge zur Verfügung stehen musste. Dadurch entfielen in Mexiko aufgefundene Pflanzeninhaltsstoffe wie Diosgenin, die sich als geeignetes Ausgangsmaterial für Steroidhormone erwiesen hatten. Nach monatelangem Überlegen, Abwägen und theoretischer Durchdringung, vor allem unter Einbeziehung der von DEREK BARTON in dieser Zeit ausgearbeiteten Stereochemie und Konformationsanalyse der Steroide, wurde die in der Schweinegalle vorkommende Hyodesoxycholsäure als Ausgangsmaterial vorgeschlagen. In den vierziger Jahren hatten R. MARKER und Mitarbeiter in den USA vergeblich versucht, diese Verbindung in Steroidhormone umzuwandeln.

---

### **Synthese von Progesteron und 11-Desoxy-corticosteronacetat**



A. SCHUBERT gelang in kurzer Zeit ein Verfahren zur Umwandlung der Hyodesoxycholsäure in 3 $\beta$ -Hydroxy-5-cholensäure mit Ausbeuten über 50 %. Dieses Verfahren wurde im April 1953 in der DDR und in der BRD zum Patent angemeldet („Schweinegallenverfahren“).

Wege zur Umwandlung von 3 $\beta$ -Hydroxy-5-cholensäure in das weibliche Sexualhormon Progesteron und in 11-Desoxycorticosteron-21-acetat als Zwischenstufe für Cortison wurden ausgearbeitet und 1954 in die Produktion am Standort Mühlenstrasse überführt.

Am 01.01.1954 erhielt das auf dem Beutenberg errichtete und unter der Leitung von H. KNÖLL stehende *Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie* (IMET) wirtschaftliche Selbständigkeit (Finanzierung durch das Ministerium für Gesundheitswesen, später durch die Akademie der Wissenschaften). Dies hatte zur Folge, dass 60 Mitarbeiter aus der sogenannten „Institutsetage“ von *Jenapharm* zum Institut wechselten. Unter ihnen waren auch die auf dem Gebiet der Vitamin-D<sub>2</sub>-Synthese arbeitenden Wissenschaftler und späteren Akademieprofessoren KURT SCHUBERT und HARRY VENNER. Bei *Jenapharm* wurde nun eine eigene *Forschungs- und Entwicklungsabteilung* gegründet, die unter der Leitung von A. SCHUBERT stand, der aber auch für die Steroidproduktion verantwortlich war.

---

<i>VEB Jenapharm I</i> <b>1950 – 1954</b>
----------------------------------------------

Leitung bis 1953: H. KNÖLL  
Penicillin, Streptomycin, BCG-Impfstoff (Beutenberg), Tebethion

<b>12/1950</b>	<b>10 kg Vitamin D<sub>2</sub></b> (A. SCHUBERT)
1951	Beginn der Arbeiten zur Synthese von Sexual- und Nebennierenrindenhormonen aus einheimischen Rohstoffen
1953	3 $\beta$ -Hydroxycholensäure aus Hyodesoxycholsäure (Patent A. SCHUBERT: "Schweinegallenverfahren")
1954	Produktion der ersten Steroidhormone: Progesteron, Desoxycorticosteronacetat (Produktionsstandort Mühlenstrasse)

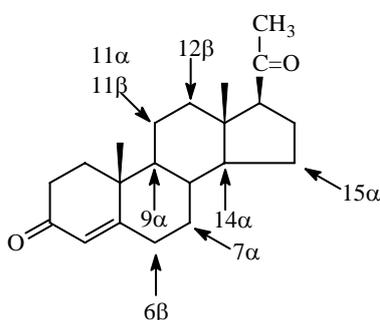
---

#### 4. Steroidchemie im VEB *Jenapharm* II: 1955-1962

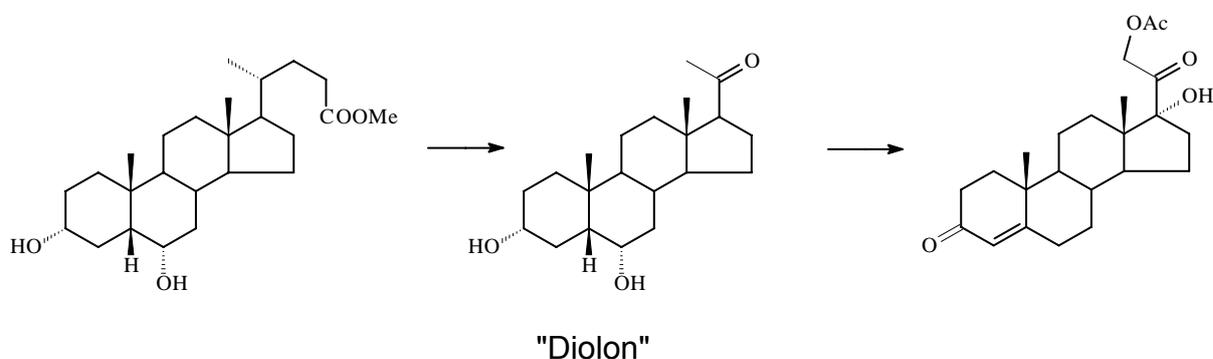
Eine entscheidende Verbesserung der Cortisonsynthese begann mit der Entdeckung einer mikrobiologischen Hydroxylierung von Progesteron in der 11-Stellung durch D. H. PETERSON und H. C. MURRAY in der ersten Hälfte der 50er Jahre. Die nach chemischen Verfahren über viele Stufen erfolgte Einführung einer Sauerstofffunktion in die nichtaktivierte 11-Position des Steroidgerüsts gelang nun in nur einem Schritt! Damit zeichnete sich ein effektiver Weg zur Synthese entzündungshemmender Steroidhormone (Cortison, Cortisol, Prednison, Dexamethason) ab.

Bei *Jenapharm* erfolgte der Aufbau eines Labors, in dem die Inkubation von Steroiden mit Kulturen spezieller Mikroorganismen ermöglicht wurde. RUDOLF SIEBERT konnte bereits im ersten Versuch Progesteron mit *Rhizopus nigricans* EHRENBERG in 11 $\alpha$ -Stellung mit über 90 % Ausbeute hydroxylieren (1955). Mit anderen Mikroorganismen wurde erstmals 12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -Dihydroxy-progesteron hergestellt. Erstmals konnte auch die 9 $\alpha$ -Stellung des Steroidgerüsts hydroxyliert werden. Diese Ergebnisse führten zur Zusammenarbeit mit japanischen und amerikanischen Arbeitsgruppen, speziell zum Mechanismus der biologischen Hydroxylierungen.

### Mikrobielle Hydroxylierungen von Progesteron



Auch in anderen Stellungen des Steroidgerüsts gelangen mikrobielle Hydroxylierungen. Parallel zu diesen Untersuchungen arbeitete GERHARD LANGBEIN an der Rationalisierung der Synthese von Steroidhormonen aus Hyodesoxycholsäure („Diolon“-Synthese). Dabei wurde zunächst die 17-Seitenkette umgewandelt unter Erhalt der 3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Dihydroxy-5 $\beta$ H-Struktur. Nachfolgend gelang die chemoselektive Oxidation der 3 $\alpha$ -Hydroxygruppe und die Umwandlung in das 3-Oxo-4-en-System. Die mikrobielle Einführung der 11-Sauerstofffunktion führte in die Reihe der Nebennierenrindenhormone. Aber auch Testosteron, das männliche Sexualhormon, und Progesteron wurden aus „*Diolon*“ zugänglich gemacht.



Mit Einführung der 11-Sauerstofffunktion war auch der Weg offen für synthetische entzündungshemmende Steroide wie Prednison und Dexamethason mit besserer Wirkung als das natürliche Cortison.

Als erste Originalentwicklung von *Jenapharm* wurde 1961 ein Testosteronderivat, 4-Chlor-1-dehydrotestosteron, patentiert. Zwölf Erfinder werden genannt, wobei der Strukturvorschlag von ALBERT STACHOWIAK stammte. Dieses später unter dem Namen *Oral-Turinabol* eingeführte Präparat besaß starke anabole Wirkung bei geringer androgener Aktivität und diente der Behandlung von Patienten in der Rekonvaleszenz. Eine unrühmliche Rolle erfuhr das Präparat später im Dopinginsatz bei Leistungssportlern.

---

**VEB Jenapharm II**  
**1955 – 1962**

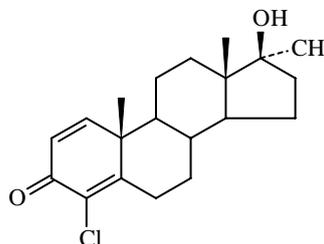
Eigene Forschungs- und Entwicklungsabteilung  
Leiter: A. SCHUBERT

Beginn der mikrobiellen Hydroxylierungen (R. Siebert)

- |          |                                                                                                                                                    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1955     | 90 % 11 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron ( <i>Rhizopus nigricans</i> )                                                                                 |
| 1956     | 12 $\beta$ ,15 $\alpha$ -Dihydroxyprogesteron ( <i>Calonectria decora</i> )                                                                        |
| bis 1960 | G. LANGBEIN, S. SCHWARZ, K. HELLER, D. ONKEN, J. ZAUMSEIL:<br>6 $\beta$ -, 7 $\alpha$ -, 9 $\alpha$ -, 11 $\beta$ -, 14 $\alpha$ -Hydroxylierungen |
| ab 1960  | G. LANGBEIN:<br>Zweites Schweinegallensäureverfahren (10 Patente)                                                                                  |

Synthese von Testosteron, Dexamethason

Entwicklung von Anabolika: z. B.



**Oral Turinabol** ( $\Delta^1$ -4-Chlor-17 $\alpha$ -methyltestosteron)

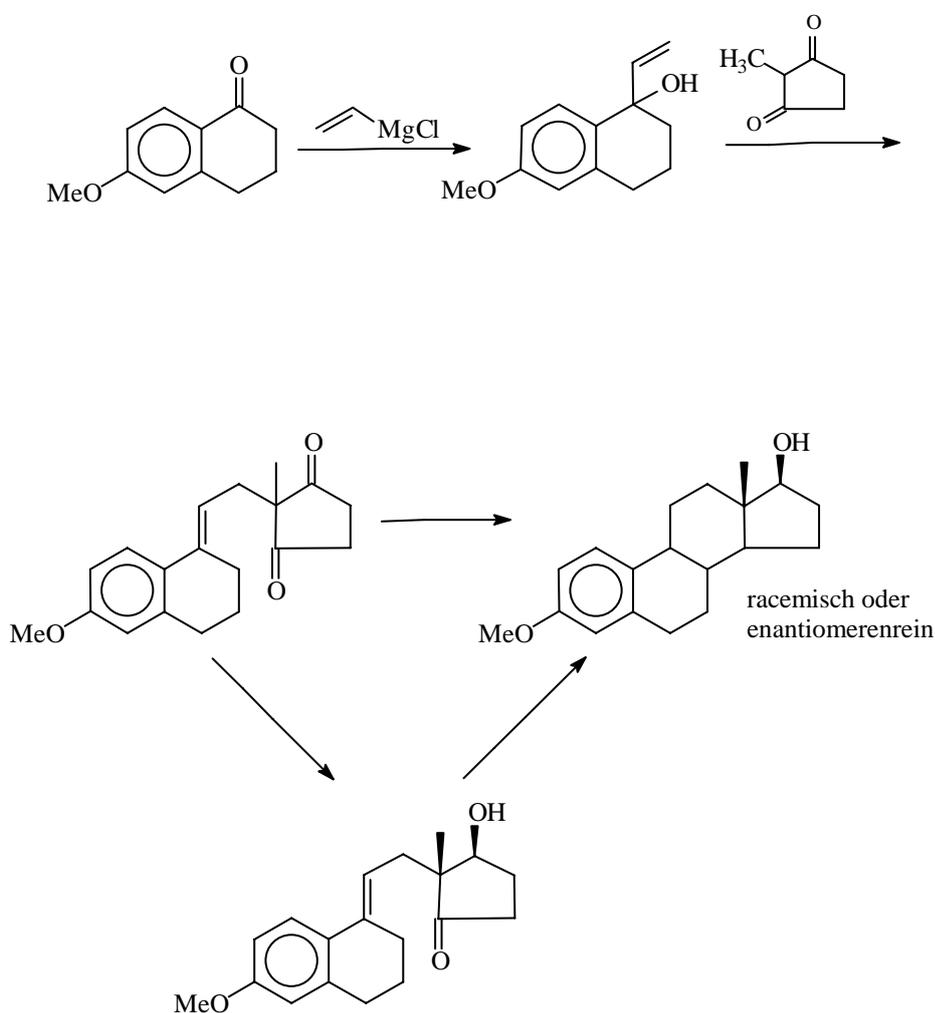
Patent: 1961 angemeldet, 12 Erfinder

---

## 5. Steroidchemie im VEB *Jenapharm* III: 1963 – 1968

Das Ende der Fünfziger Jahre in den USA verwirklichte Prinzip der hormonellen oralen Kontrazeption mit Steroiden war der Anlaß, dass von 1961 bis 1963 Entwicklungen in dieser Richtung bei *Jenapharm* stattfanden. 1964 kam das erste Kontrazeptivum unter dem Namen *Ovosiston* zur Anwendung. Als Gestagen diente Chlormadinonacetat, das auf dem Gallensäureweg synthetisiert wurde, als Estrogen  $17\alpha$ -Ethinyl-estradiol, das importiert werden mußte. Zahlreiche andere Kombinationspräparate wurden später im Betrieb entwickelt.

### TORGOVSCHE Totalsynthese



Mitte der 60er Jahre erhielt DIETER ONKEN von A. SCHUBERT den Auftrag, Möglichkeiten einer Steroidtotalsynthese zu prüfen. In Zusammenarbeit mit dem *Institut für Organische Chemie und Biochemie* der Friedrich-Schiller-Universität arbeitete ein ca. 30-köpfiges Team an dieser Aufgabe. Die Gründe dafür lagen in der steigenden Steroidproduktion bei *Jenapharm*, aber auch in der Tatsache begründet, dass 19-Nor-Steroide und Estrogene, die wichtige Komponenten für Kontrazeptiva

darstellten, nach dem Gallensäureverfahren nur schwer zugänglich waren. Auch international hatten die Arbeiten zu Steroidtotalsynthesen einen Stand erreicht, der die Betrachtung einer industriellen Produktion rechtfertigte. Insbesondere die Vinylgrignardierung von Methoxytetralon und die nachfolgende Umsetzung mit Methylcyclopentandion (s. Schema „TORGOV'sche Totalsynthese“) zum prochiralen C-Seco-Steroid versprach einen relativ kurzen Syntheseweg zu 19-Nor-Steroiden, speziell zu Estrogenen. Dieser Weg wurde von *Jenapharm* experimentell verfolgt.

Durch Cyclisierung wurde racemisches 3-Methoxy-estra-1,3,5(10),9(11),8(14)-pentaen-17-on erhalten, das nur ein Asymmetriezentrum an C13 enthält. Dieses Asymmetriezentrum mit der axialständigen Methylgruppe lenkt die folgenden diastereoselektiven Reaktionen so, dass in wenigen Schritten racemischer Östron-3-methylether erhalten werden kann. Die Racemattrennung wurde durch eine mikrobielle Reduktion der 17-Oxogruppe auf der Stufe des 3-Methoxy-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-ons erreicht. Dabei wird nur die natürliche D-Form reduziert. Auch Racemattrennungen auf der Stufe des 17 $\beta$ -Alkohols wurden nach Veresterung mit optisch aktiven Säuren erreicht.

Erfolgreich war auch der von J. V. TORGOV in Moskau am Akademieinstitut entwickelte Weg der diastereoselektiven Reduktion des Seco-dions mit nachfolgender Cyclisierung zum gewünschten Racemat. Interessant und wichtig war, dass TORGOV in der DDR kein Patent angemeldet hatte. Auch in der UdSSR wurde sein Verfahren nicht genutzt. Logisch, dass bei diesen Verfahren, die über Racemattrennung verliefen, 50 % des unnatürlichen Enantiomers anfielen.

Die intelligente und wirtschaftlichere Variante stellt eine enantioselektive Reaktion auf der Stufe des prochiralen seco-Steroids dar. Diese elegante Lösung wurde erreicht durch eine enantioselektive mikrobiologische Reduktion des prochiralen Secodions zum „richtigen“ Secolon, das zwei optisch aktive Zentren besitzt (SIGFRID SCHWARZ und FRIEDRICH-WILHELM KUNSTMANN). Cyclisierung und Folgereaktionen führten zu den gewünschten Estrogenen. Durch BIRCH-Reduktion des aromatischen A-Rings sind auch 19-Nor-Steroide gut zugänglich. Die biologische Reduktion wurde zeitgleich auch bei der *Schering AG* in Berlin gefunden. Diese kurze Totalsynthese eines Naturprodukts mit 5 Asymmetriezentren unter später Einführung der ersten zwei Asymmetriezentren durch eine enantioselektive Reaktion stellt ein Lehrbuchbeispiel eines industriell verwirklichten Prozesses dar. *Jenapharm* war dadurch in den Sechziger Jahren in der Lage, seine Steroidproduktion auf eine neue materielle Basis zu stellen.

---

<i>VEB Jenapharm III</i> <b>1963 – 1968</b>
------------------------------------------------

1961 – 1963	Entwicklung eines Kontrazeptivums (1964 <b>Ovosiston</b> )
1964 – 1966	Entwicklung der TORGOV'schen Steroidtotalsynthese
1966	Einführung der Totalsynthese für Estrogene
	Zusammenarbeit mit der Abteilung Steroidsynthese des ZIMET (K. PONSOLD)

---

1966 kam es zwischen den Erfindern unter Leitung von ALFRED SCHUBERT und dem VEB *Jenapharm* zu einem Streit über die Patentvergütung zur Synthese von Hydrocortison, der von der Schlichtungsstelle des Patentamtes 1967 beigelegt wurde. Gegen die angeordnete Nachzahlung legte *Jenapharm* jedoch Widerspruch ein. Zudem wurde 1968 der *Direktionsbereich Wissenschaft* gebildet, womit die Forschungsstellenleiterfunktion von A. SCHUBERT aufgehoben wurde. Ihm wurde die Änderung seines Einzelvertrages und die Leitung des Themenkomplexes Steroide vorgeschlagen. Mit der Änderung des Einzelvertrages war auch eine Gehaltsreduzierung verbunden. A. SCHUBERT akzeptierte die Änderung seines Einzelvertrages nicht. Darauf wurde ihm, der vorher den Professorentitel und den Nationalpreis der DDR erhalten hatte, zum 31.12.1967 gekündigt.

## 6. Steroidchemie im *Institut für Organische Chemie und Biochemie* der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Die Entwicklung der Steroidchemie in Jena ist untrennbar mit dem Namen KURT PONSOLD verbunden, der von 1951 bis 1966 im *Institut für Organische Chemie und Biochemie* arbeitete. In diesem Institut, das unter der Leitung von Prof. Dr. GÜNTHER DREFAHL stand, wurden vorrangig Arbeiten über konjugierte Kohlenwasserstoffe und 1,2-Aminoalkohole durchgeführt. Besondere Beachtung fand dabei auch die von D. H. R. BARTON in den Blickpunkt gerückte Konformationsanalyse der Moleküle. Hierfür boten sich besonders auch cyclische Verbindungen an. So wurden in den ersten beiden Publikationen über 1,2-Aminoalkohole Untersuchungen an den cyclischen Verbindungen Tetralin, Indan und am Steroid Cholestan beschrieben. Bei beiden Publikationen ist K. PONSOLD Mitautor.

---

<b>KURT PONSOLD</b> (1926 - 2003)
--------------------------------------

1951 – 1966	Institut für Organische Chemie und Biochemie der FSU Jena
1951	Diplomarbeit
1953	Dissertation bei GÜNTHER DREFAHL <i>„Neue Synthesen in der Reihe der Stilben-Kohlenwasserstoffe“</i>
1963	Habilitation <i>„Synthese und sterische Zuordnung von stickstoffsubstituierten Steroiden“</i>
1967 – 1991	Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena Leiter der Abteilung Steroidsynthese

---

Daß bei den Steroidarbeiten Verbindung zu den bei *Jenapharm* durchgeführten Arbeiten bestand, zeigen zwei Diplomarbeiten der späteren *Jenapharm*mitarbeiter DIETER ONKEN und KURT BARNIKOL-OETTLER über 11,12-Aminoalkohole des Cholensäuregrundgerüsts.

---

*Publikationen über vicinale Aminoalkohole*

**G. DREFAHL und Mitarbeiter**

**1958 – 1966: I. bis XXIV. Mitteilung über Aminoalkohole**

Aminoalkohole I      G. DREFAHL, K. PONSOLD      Chem. Ber. **1958**, *91*, 266  
*cis- und trans-DL-1-Amino-2-hydroxytetralin und cis- und trans-DL-1-Amino-2-hydroxy-indan*

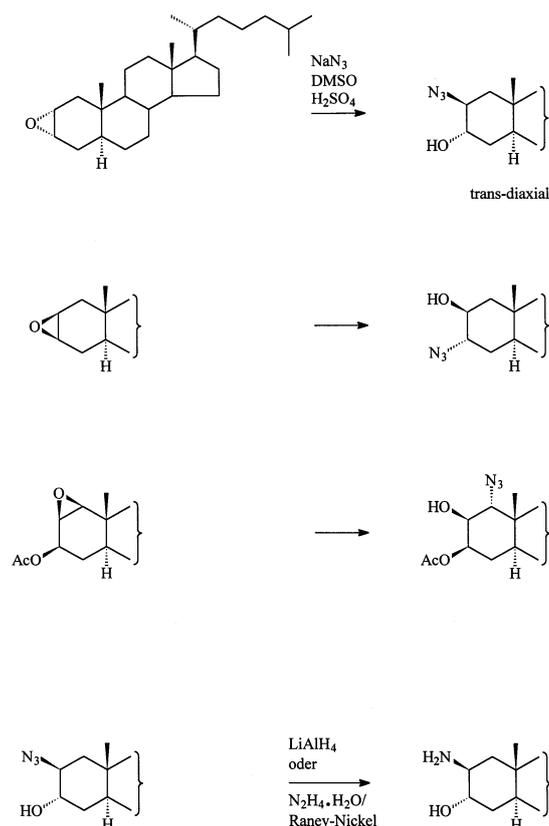
Aminoalkohole II      G. DREFAHL, K. PONSOLD      Chem. Ber. **1958**, *91*, 271  
*Hydroxyamino-Verbindungen der Cholestanreihe*

---

---

Kurt Ponsold  
Synthesen von vicinalen Azido- und Aminoalkoholen  
(1961 - 1963)

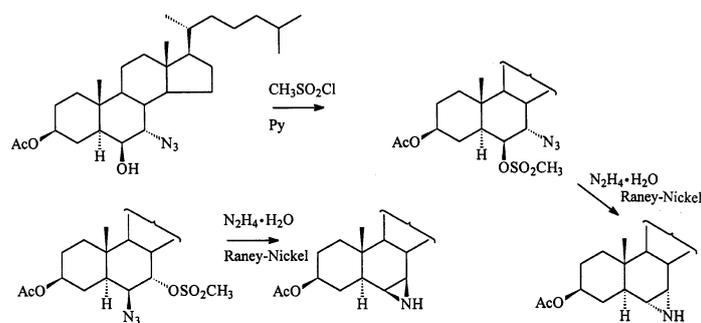
---



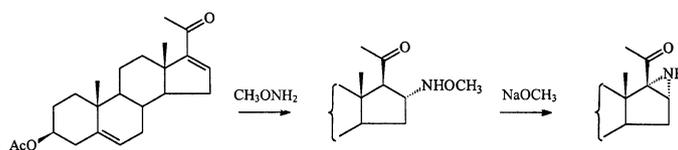
---

KURT PONSOLD bearbeitete im Rahmen seiner Habilitation Synthesen und Konfigurationszuordnung stickstoffhaltiger Steroide. Er nutzte dabei die von COREY und anderen aufgefundene starke Nucleophilie des Azidanions und die guten Lösungsmittleigenschaften von Dimethylsulfoxid zur

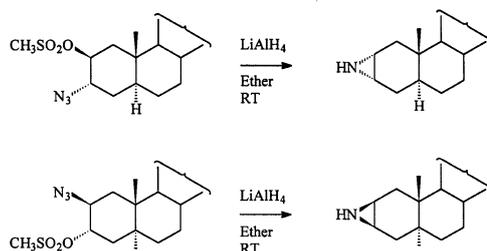
Kurt Ponsold  
**Synthesen von Steroidaziridinen**  
1964



1965 Dissertation Bruno Schönecker



1965 Diplomarbeit Dieter Klemm



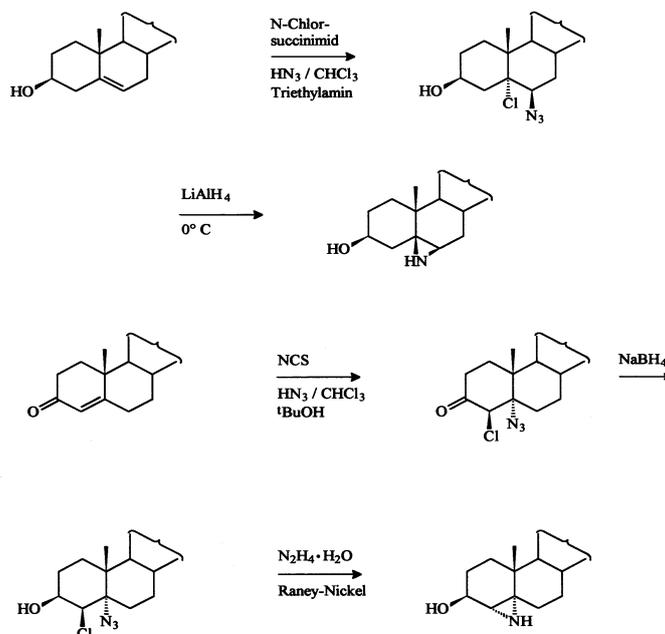
Synthese vicinaler trans-diaxialer Azidoalkohole von Steroiden aus Epoxiden. Durch Reduktion wurden daraus die entsprechenden Aminoalkohole erhalten. Nachfolgend wurden Wege zu Steroidaziridinen aufgefunden (KURT PONSOLD, BRUNO SCHÖNECKER, DIETER KLEMM). Gekoppelte Additionen von Halogenaziden an Steroidolefine und nachfolgende Reduktion führte ebenfalls zu Aziridinen (KURT PONSOLD, DIETER EICHHORN, HELMUT KASCH). In diese Zeit fallen auch die ersten Protonenresonanzuntersuchungen an Steroiden in Zusammenarbeit mit dem Physikalischen Institut (SCHÖNECKER, ROSENBERGER).

In Zusammenhang mit dem Seitenkettenaufbau von Steroiden wurden WITTIG- und HORNER-Olefinierungen von 17-Keto-steroiden erfolgreich bearbeitet (KURT PONSOLD, HANS SCHICK). HANS SCHICK ging nach seiner Promotion an das Zentralinstitut für Organische Chemie in Berlin (RIECHE, HILGETAG), dessen Direktor er später wurde. Wichtig auch seine Synthesen von 2-Alkyl-cyclopentan-1,3-dionen für die Totalsynthesen von Steroiden, die auch in Lizenz an die *Schering AG* vergeben wurden.

Kurt Ponsold

## Additionen von Halogenaziden an Steroidolefine und Folgereaktionen

1969 Dissertation Dieter Eichhorn



In Zusammenarbeit mit *Jenapharm* wurden auch Methoden der Racemattrennung von Produkten der Steroidtotalsynthesen untersucht (KURT PONSOLD, MICHAEL HÜBNER).

All diese Arbeiten machten KURT PONSOLD zu einem international geachteten Wissenschaftler. 1967 verließ er mit einem Teil seiner Mitarbeiter im Zuge der Umprofilierung des Institutes die Universität und wurde Leiter der neu gegründeten *Abteilung Steroidsynthese* im *Institut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie* auf dem Beutenberg.

### 7. Steroidchemie am *Institut* (später *Zentralinstitut*) für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie der Akademie der Wissenschaften der DDR (IMET/ZIMET) auf dem Beutenberg

Das von Prof. HANS KNÖLL gegründete Institut auf dem Beutenberg, von 1954 bis 1956 dem Ministerium für Gesundheitswesen unterstehend und 1956 von der Akademie der Wissenschaften der DDR übernommen, hatte die Aufgabe, neue Chemotherapeutika, vorrangig auf mikrobieller Basis, zu entwickeln. Somit stand die Antibiotikaforschung im Zentrum der Entwicklung und stellte die Grundlage für die biotechnologische Forschung in Jena dar. Von H. KNÖLL wurde großer Wert auf

interdisziplinäre Zusammenarbeit gelegt, so dass zahlreiche Zweige der Grundlagenforschung in Chemie, Biochemie, Biophysik, Biologie, Analytik u. a. im Institut ein Betätigungsfeld fanden.

Bereits 1954 wurde der Chemiker Dr. KURT SCHUBERT (Schüler von LÜTTRINGHAUS in Halle), der vorher bei *Jenapharm* über Vitamin D<sub>2</sub>, Dihydrotachysterol und über den chemischen Abbau von Cholesterol gearbeitet hatte, Leiter eines *Labors für Krebschemie* am Institut. 1958 wurde er Leiter der *Abteilung Steroidforschung* und 1961 erfolgte die Ernennung zum Professor.

---

1944	Institut für Mikrobiologie (Schott-Zeiss-Institut)
1950	VEB Jenapharm
1952	BCG – Institut (Beutenberg)
1953	Institut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie (IMET)
1956	von der AdW der DDR übernommen
1968	Bereichsbildung: u. a. Bereich Experimentelle Therapie (Leiter: Prof. G. BRUNS)
1970	Zentralinstitut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie (ZIMET)
1973	Bereich Steroidforschung (Leiter: Prof. KURT SCHUBERT)

---

---

<b>KURT SCHUBERT</b> (1919 - 1991)
---------------------------------------

1947	Chemiediplom an der Universität Halle; Assistent bei A. LÜTTRINGHAUS
1950	Promotion in Halle
1950	VEB Jenapharm, Leiter eines Steroidlabors: Vitamin D <sub>2</sub> und Dihydrotachysterol; Chem. Abbau von Cholesterol zu C <sub>19</sub> -Steroiden
1954	Leiter des Labors für Krebschemie im IMET
1958	Leiter der Abteilung Steroidforschung im IMET
1961	Ernennung zum Professor
1973	Leiter des Bereichs Steroidforschung: Steroidsynthese, Steroidbiochemie, Steroidmikrobiologie, Experimentelle Endokrinologie
1984	Emeritierung

---

Diese Abteilung erwarb sich durch ihre wissenschaftlichen Ergebnisse hohes internationales Ansehen. Dabei wurde ein sehr breites Spektrum der Steroidforschung bearbeitet, das von der Chemie über den Steroidstoffwechsel bis zum biologischen Abbau von Steroiden reichte. Zahlreiche Mitarbeiter (u. a. RITTER, WEHRBERGER, Fr. SCHÖN, KRAINHÖFNER, ROSE, BÖHME, Fr. FRANKENBERG, Dr. SCHUMANN, Fr. Dr. SCHUMANN, Dr. SCHLEGEL, Dr. GROH, die spätere Nachfolgerin Fr. Prof. CLAIRE HÖRHOLD, Dr. HOBE, Fr. SCHADE, Dr. KAUFMANN) waren an diesen Arbeiten beteiligt.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zum Steroidstoffwechsel bei Krebspatienten wurden bereits in den 50er Jahren Mikromethoden zur Bestimmung kleinster Steroidmengen ausgearbeitet. Erstmals wurden 1960 die Hormone Testosteron und Progesteron aus Harn isoliert. 1964 wurde nachgewiesen, dass in Bakterien Sterole vorkommen. Diese Erkenntnisse lösten internationale Entwicklungen auf dem Steroidgebiet aus. Ab 1961 wurden auch mikrobielle Abbaureaktionen des Steroidgrundgerüsts untersucht (C. HÖRHOLD). Dabei wurden 9(10)-Seco-Steroide nachgewiesen und deren weiterer Abbau verfolgt. Ausgehend von Stoffwechseluntersuchungen zum Anabolikum Oral Turinabol (G. SCHUMANN) wurden später vergleichende Stoffwechseluntersuchungen von Steroidwirkstoffen an Nagetieren, Affen und Mensch durchgeführt (G. HOBE).

---

### Wissenschaftliche Ergebnisse

- Entwicklung leistungsfähiger Mikromethoden zur Bestimmung und Isolierung von Steroiden aus Harn und Plasma
- 1960 Isolierung von Testosteron und Progesteron aus Harn
- 1964 Isolierung von Sterolen aus Bakterien
- Stoffwechselprodukte von *Oral Turinabol*
- ab 1961: Mikrobieller Abbau von Androstan-, Pregnan- und Cholestan-derivaten zu 9,10-Secosteroiden nach 1,2-Dehydrierung (Charakterisierung der Steroid-1-dehydrogenase) - CLAIRE HÖRHOLD
- Mikrobieller Seitenkettenabbau von Sterolen ( $\beta$ -Sitosterol)
- Untersuchungen zur vergleichenden Biotransformation und Pharmakokinetik bei verschiedenen Species (Mikroorganismen, Ratte, Kaninchen, Hund, Pavian) - G. HOBE

---

1967 wurde die *Abteilung Steroidsynthese* im IMET gegründet. Sie stand unter der Leitung von K. PONSOLD. Die Mitarbeiter kamen von der Universität (Dr. M. HÜBNER, Dr. B. SCHÖNECKER, Dr. P. GROßE, Dr. G. SCHUBERT, Dr. H. KASCH, Dr. B. MENZENBACH, Fr. EIBISCH) und aus dem IMET (Dr. M. WUNDERWALD, Dr. W. SCHADE, Dr. H. WAGNER, Dr. R. PROUSA, Dr. P. NEULAND). Ziel war die Schaffung von wissenschaftlichem Vorlauf auf dem Steroidgebiet für den VEB *Jenapharm*.

Die wissenschaftliche Konzeption (K. PONSOLD, M. HÜBNER, B. SCHÖNECKER) sah vor, durch Einführung von Heterosubstituenten in 17-, 16-, 15- und 14-Position des Östra-1,3,5(10)-trien-Grundgerüsts Östrogene mit einem differenzierten Wirkungsspektrum zu entwickeln. Später wurden die Untersuchungen auf 19-Nor-Steroide mit partiell ungesättigtem A-Ring ausgedehnt. 1968 erfolgte die Bildung des *Bereichs Experimentelle Therapie* (Ltr. Prof. Dr. G. BRUNS), zu dem die *Abt. Steroidsynthese* gehörte. K. PONSOLD wurde zum Professor ernannt. 1973 wurde der *Bereich Steroidforschung* gegründet (Ltr. Prof. Dr. K. SCHUBERT), zu dem die Abteilungen *Steroidsynthese*, *Steroidbiochemie*, *Steroidmikrobiologie* (1978) und *Experimentelle Endokrinologie* (spätere Leitung Prof. Dr. M. OETTEL) gehörten.

## 8. Steroidchemie in Jena nach 1968

Einige Entwicklungen sind bereits im Abschnitt 7. beschrieben. Im *Bereich Steroidforschung* des ZIMET wurde an Themen gearbeitet, die für den VEB *Jenapharm* Relevanz hatten. Die in der *Abt. Steroidsynthese* bearbeiteten Themen wurden um herzkaktive 19-Nor-Steroide (B. SCHÖNECKER, G. SCHUBERT, M. WUNDERWALD, H. EIBISCH) und die im folgenden Schema angegebenen Arbeiten erweitert.

---

### *Themen der Abteilung Steroidsynthese im ZIMET*

M. HÜBNER, B. MENZENBACH  
*17 $\alpha$  CH<sub>2</sub>X-Gestagene*  
(→ STS 557, potentielle Metaboliten)

P. GROË  
*Ringschlussreaktionen an vicinalen Halogenurethanen*  
(→substituierte cis-Aminoalkohole)

G. SCHUBERT  
*6- und 7-substituierte Androstane und Pregnane*

H. KASCH  
*Elektrochemische Umsetzungen an Steroiden*  
(→ Entaromatisierung des A-Ringes)

H. KASCH (Kooperation mit A. V. KAMERNITZKI u. Mitarb.)  
*16,17-Cyclopregnane als Gestagene*

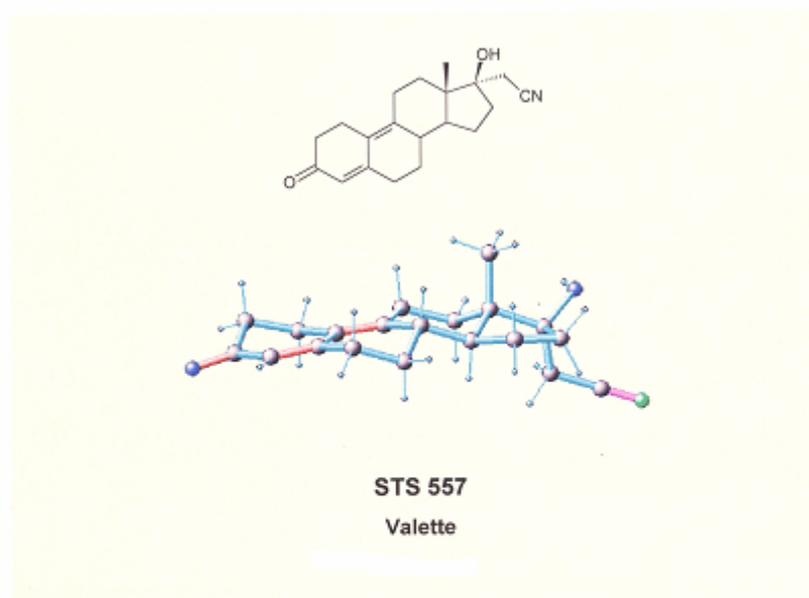
G. SCHUBERT, H. KASCH, R. KRIEG, M. WUNDERWALD  
*Antigestagene*

H. WAGNER (Kooperation mit J. Römer)  
*Radioaktiv markierte Steroide*

J. DRAFFEHN, M. BOHL (Kooperation mit G. RECK)  
*Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen und  
Röntgenkristallstrukturanalysen*

---

Das als *STS 557* (Synthese M. HÜBNER, K. PONSOLD, Tierexperimentelle Untersuchungen M. OETTEL, Biochemie K. SCHUBERT, G. HOBE) entwickelte 19-Nor-Gestagen (Dienogest) wurde von *Jenapharm* zum Präparat weiterentwickelt und ist die Gestagenkomponente des verbreiteten Kontrazeptivums *Valette*.



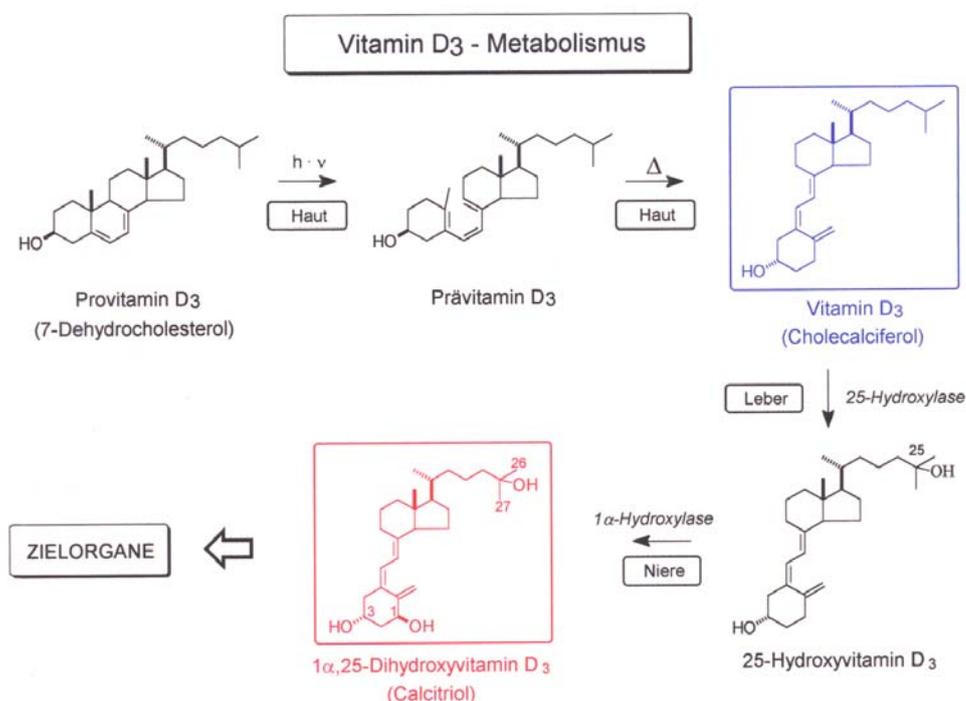
---

Im VEB *Jenapharm* wurde auch an der Entwicklung von Steroidhormonen mit einem Depoteffekt gearbeitet. 3-Sulfonsäureester von Estrogenen wiesen bei oraler Anwendung diesen Effekt auf (1971 – 1976, S. SCHWARZ). Auf dieser Grundlage wurde die „Wochenpille“ (*Deposiston*) entwickelt.

Im Zusammenhang mit der Entwicklung hochveredelter, kleintonnagiger Wirkstoffe, die einen hohen Exporterlös versprachen, ist auch die Anfang der Achtziger Jahre begonnene anspruchsvolle Synthese von Vitamin-D<sub>3</sub>-Metaboliten zu sehen. Der bei Niereninsuffizienz, Unterfunktion der Schilddrüse und Knochenkrankheiten einsetzbare Hauptmetabolit 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> (Calcitriol) gehört zu den wirksamsten Steroidhormonen (Tagesdosis 0,25  $\mu$ g). Ein Gramm des konfektionierten Wirkstoffs (*Rocaltrol* der Fa. Hoffmann La Roche) kostete über zwei Millionen Schweizer Franken.

B. SCHÖNECKER wechselte 1981 nach seiner Promotion B von der *Abteilung Steroidsynthese* des ZIMET auf der Grundlage eines Delegierungsvertrags nach Absprache mit dem damaligen Forschungsdirektor von *Jenapharm*, Prof. M. OETTEL, zu *Jenapharm*, um eine patentfähige Synthesekonzeption für Vitamin-D<sub>3</sub>-Metaboliten in der *Abt. Chemische Forschung* (Leitung Prof. S. SCHWARZ) auszuarbeiten und zu realisieren.

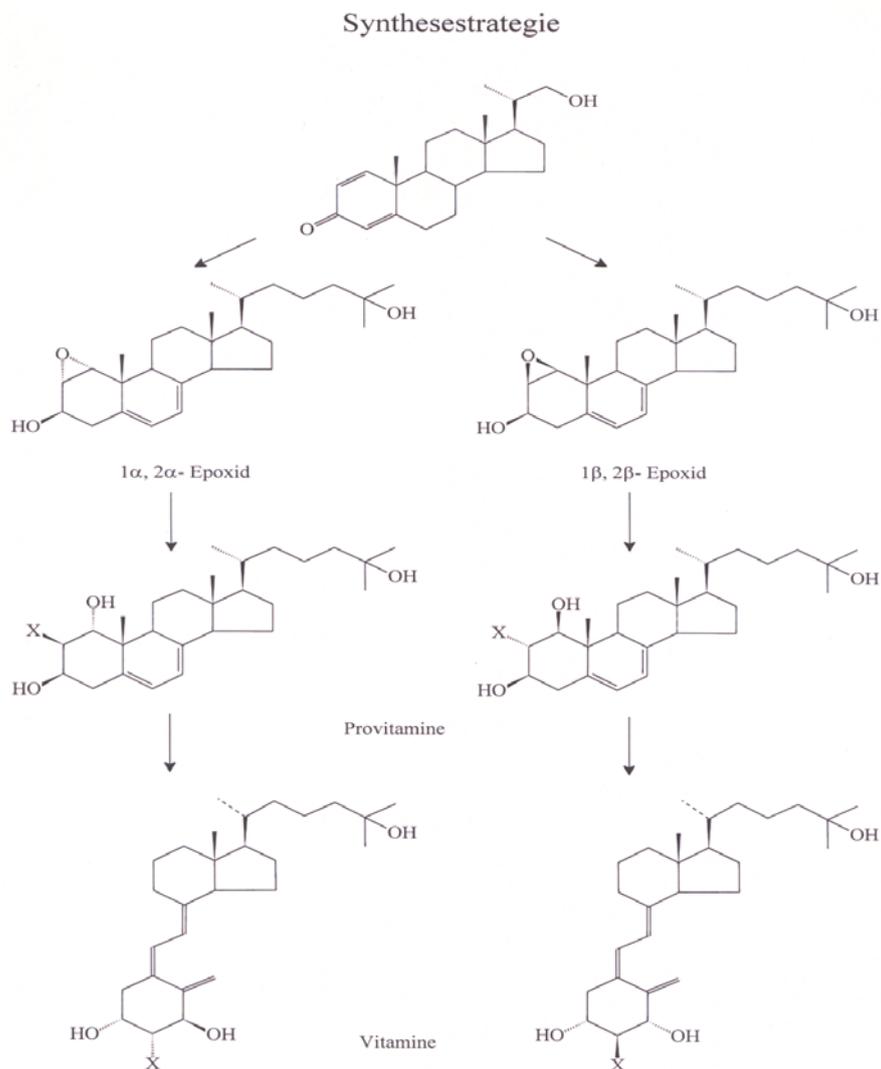
Die Synthesekonzeption sah vor, ausgehend von einem mikrobiell zugänglichen C<sub>22</sub>-Steroid, zunächst das 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-Provitamin D<sub>3</sub> herzustellen und dann die Photoreaktion durchzuführen. Speziell die Durchführung der Photoreaktion einschließlich der Auftrennung der vier Photoisomeren verlangte Spezialkenntnisse. Aber auch die vielstufige Synthese des Provitamins mit schwierigen stereochemischen Problemen stellte einen hohen Aufwand dar.



Zahlreiche Kooperationspartner waren deshalb an der Lösung des Problems beteiligt. Von der Beschaffung des Ausgangsmaterials (Frau Prof. HÖRHOLD, *ZIMET*) über die geplanten Synthesestufen (Prof. G. ADAM., Dr. MARQUARDT, *Institut für Biochemie der Pflanzen* der AdW, Halle; Prof. SCHICK, Dr. SCHRÖTTER, Dr. HÖFT, Dr. HAMANN, *Zentralinstitut für Organische Chemie* der AdW, Berlin) einschließlich des Seitenkettenaufbaus (Prof. D. WALTHER, Dr. NESTLER, Dr. FISCHER, Fr. Dr. BRÄUNLICH, Prof. SEIDEL, *Sektion Chemie* der FSU Jena) waren Kooperationspartner und Mitarbeiter von *Jenapharm* (Dr. DROESCHER, Dr. HAUSCHILD, Dr. SIEMANN, Dr. RÄTHER u. a.) eingebunden. Die schwierigen Probleme der Photochemie wurden von Dr. REICHENBÄCHER und Fr. Dr. GLIESING (*Sektion Chemie* der FSU Jena, Prof. PAETZOLD, Prof. FÄBLER, Doz. Dr. HOPF) exzellent gelöst.

Die 16-stufige Synthese, ausgearbeitet von 1981 bis 1987, wurde bei *Jenapharm* 1997 in die Produktion überführt. Das Präparat ist unter dem Namen *Decostriol* im Handel.

Mit Beginn der Achtziger Jahre erfolgten bei *Jenapharm* unter Beteiligung von Kooperationspartnern Arbeiten zur Nutzung von Rückständen der Zelluloseindustrie (Sitosterol und andere Sterole), um eine neue Basis für Steroidwirkstoffe zu schaffen. Schlüsselreaktionen waren dabei mikrobielle Seitenkettenabbaureaktionen zu C<sub>19</sub>- und C<sub>22</sub>-Steroiden (Fr. Prof. C. HÖRHOLD, *ZIMET*) und der Wiederaufbau der Progesteron- und Corticoidseitenkette aus C<sub>19</sub>-Steroiden (*Jenapharm*; Prof. SCHWARZ, Dr. LANGBEIN, Dr. SIEMANN, H. TEICHMÜLLER, *Institut für Anorganische und Analytische Chemie* der FSU Jena; Prof. UHLIG, Dr. SCHWEDER). Diese erfolgsversprechenden Arbeiten wurden, bedingt durch die Wende, nicht mehr produktionswirksam.



*C<sub>22</sub>-Alkohol*  $\Rightarrow$  *Calcitriol*

16 Stufen

Gesamtausbeute ca. 1 % /  $\emptyset$ -Ausbeute pro Stufe 75 %

Entwicklung der Synthese: 1981 – 1987

GMP-gerechte Produktion: 1997    Jenapharm GmbH & Co. KG

Registrierung: 1998    Deutschland  
 1999    5 weitere Länder

## 9. Steroidchemie in Jena nach 1990

Nach der Wende wurde *Jenapharm* von der *Fa. Gehe* übernommen. Die Forschungs- und Entwicklungsarbeiten auf dem Steroidgebiet wurden fortgesetzt. Einer der Schwerpunkte ist die Entwicklung von Hormonpräparaten für ältere Menschen. Die *Fa. Entec* wurde in Jena gegründet und übernahm die tierexperimentelle Testung (Leiter Dr. W. ELGER). Von ihm wurde gefunden, dass die von Prof. S. SCHWARZ synthetisierten 3-Sulfamate von natürlichen Estrogenen eine hohe Bioverfügbarkeit aufweisen, da in der Leber nur eine geringe Spaltung erfolgt.

Gegenwärtig ist *Jenapharm* eine Tochterfirma der *Schering AG*. Im Zusammenhang mit Untersuchungen an Antigestagenen wurde eine neue Substanzklasse aufgefunden, die in Abhängigkeit vom Progesteronstatus sowohl gestagene als auch antigestagene Wirkung aufweist (Mesoprogestine, Dr. G. SCHUBERT, Dr. W. ELGER). Die Substanz *Asoprisnil* steht vor der Einführung (Zusammenarbeit mit einer amerikanischen Firma) und verspricht hohe Umsätze für die Behandlung der verbreiteten Endometriose (schmerzhafte Blutungen) und von Unterleibstumoren (Myome).

---

### *Asoprisnil*

#### **Reuters**

#### **Schering – Erwarten Asoprisnil-Umsätze von bis zu 250 Mio Euro**

**Freitag 5. März, 13:22 Uhr**

Berlin, 05. März (Reuters) –

Der Pharmakonzern Schering erwartet von seinem Präparat Asoprisnil Spitzenumsätze von bis zu 250 Millionen Euro.

Diese Umsätze solle das Präparat gegen Unterleibstumore etwa drei Jahre nach Markteinführung weltweit erreichen, teilte Schering am Freitag in Berlin mit.

In der Europäischen Union soll Asoprisnil Ende 2005 zur Zulassung eingereicht werden.

---

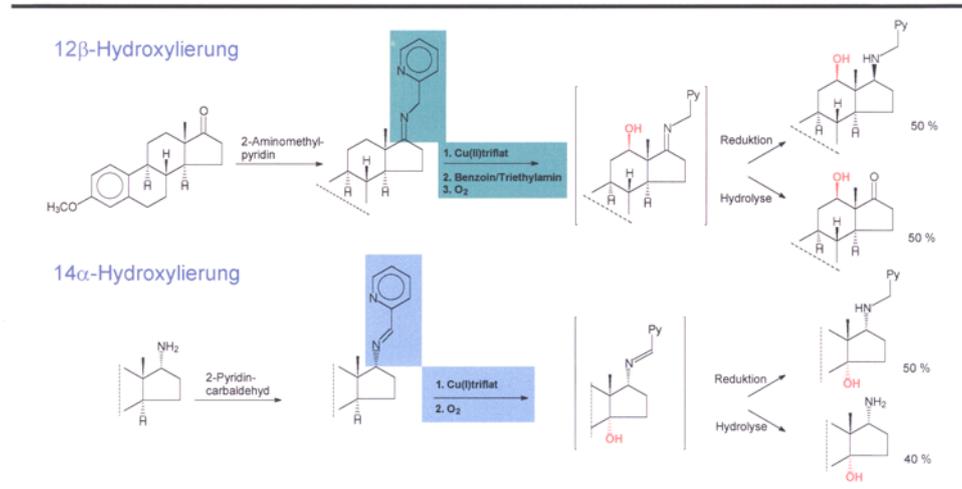
Der *Bereich Steroidforschung* im ZIMET konnte mit Abwicklung der AdW der DDR trotz großer Bemühungen von Prof. M. OETTEL, Direktor des Instituts in der Wendezeit, nicht aufrechterhalten werden. Arbeitsmöglichkeiten ergaben sich

- bei *Jenapharm* (Dr. G. SCHUBERT, Dr. MENZENBACH aus der *Abt. Steroidsynthese*; Dr. KAUFMANN aus der *Abt. Steroidbiochemie*; Prof. OETTEL aus der *Abt. Experimentelle Therapie*) und
- im *Wissenschaftlerintegrationsprogramm* als Vorbereitung zum Übergang an die Universität (Fr. Prof. HÖRHOLD, Dr. H. GROH aus der *Abt. Steroidmikrobiologie*, Dr. G. HOBE, Dr. W. SCHUMANN aus der *Abt. Steroidbiochemie*, Dr. B. SCHÖNECKER, Fr. Dr. SCHERLITZ-HOFMANN aus der *Abt. Steroidsynthese*).
- Dr. H. KASCH führte Steroidsynthesearbeiten im neu gegründeten *HANS-KNÖLL-Institut für Naturstoffforschung* durch.

Dr. B. SCHÖNECKER wurde Dozent für Organische Chemie am *Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie* der FSU Jena. Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs der Deutschen Forschungsgemeinschaft „*Metallvermittelte Reaktionen nach dem Vorbild der Natur*“ (SFB 436) wurden in seiner Gruppe nach mehrjährigen Vorarbeiten kupfervermittelte Hydroxylierungsreaktionen an nichtaktivierten C-H-Bindungen mit molekularem Sauerstoff aufgefunden. Auf diesem Wege ist mit

einfachen und wiederabspaltbaren Komplexliganden eine regio- und stereoselektive  $\gamma$ -Hydroxylierung in der  $12\beta$ - bzw.  $14\alpha$ -Stellung des Steroidgerüsts auf chemischem Wege einfach möglich (B. SCHÖNECKER, T. ZHELDAKOVA, C. LANGE, H. GÖRLS, W. GÜNTHER) - Reaktionen, die ca. 50 Jahre vorher von Prof. A. SCHUBERT und Mitarbeitern in Jena auf mikrobiellem Wege durchgeführt worden waren.

### Teilprojekt B2 (B. Schönecker): Biomimetische Hydroxylierungen von CH-Bindungen mit Kupferkomplexen und molekularem Sauerstoff



#### Weiterführende Untersuchungen:

- ◆ Entwicklung eines Reaktionsmodells
- ◆ Untersuchungen zur Natur der oxidierenden Species

Am gleichen Institut werden Chemilumineszenzuntersuchungen an Steroiden (Dr. habil. D. WEIß, Prof. R. BECKERT) und quantenchemische Berechnungen von Steroid-Kupferkomplexen (Dr. GLEICH, Prof. E. ANDERS) durchgeführt.

#### Quellenverzeichnis

- [1] Akademie der Wissenschaften der DDR – ZIMET Jena. - (Hrsg.): Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena – 30 Jahre Akademieinstitut. - Jena 1987.
- [2] G. Drefahl: Persönliche Mitteilungen über das Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. - Jena 2004.
- [3] P. Hallpap (Hrsg.): Geschichte der Chemie in Jena im 20. Jh. – Materialien I. - Jena 2004.
- [4] R. Hirschmann: Die Medizinische Chemie im Goldenen Zeitalter der Biologie – Lehren aus der Steroid- und Peptidforschung. - Angew. Chem. **1991** (103) 1305-1330.
- [5] Jenapharm GmbH & Co. KG (Hrsg.): 50 Jahre Jenapharm. - Jena 2000.
- [6] G. Qinkert: Zum Geburtstag der Pille. - Angew. Chem. **2002** (114) 193-194.
- [7] A. Schubert: Autobiographische Anmerkungen. - Jena 1993.
- [8] G. Schubert: Persönliche Mitteilungen über Asoprisnil und Überlassung der Autobiographischen Anmerkungen seines Vaters A. Schubert. - Jena 2004.

- [9] W. Schumann: Persönliche Mitteilungen über die Steroidforschung im ZIMET und Überlassung von Vortragsmanuskripten (Festcolloquium zum 60. Geburtstag von Prof. Dr. K. Schubert – Laudatio; Prof. Dr. K. Schubert – Kurzbiographie; Entwicklung der Steroidforschung im ZIMET). - Jena 2004.
- [10] S. Schwarz, D. Onken, A. Schubert: The steroid story of Jenapharm: From the late 1940s to the early 1970s. - *Steroids* **1999** (64) 439-445.
- [11] Verlag Tribüne: Drei Jahrzehnte VEB Jenapharm. - Berlin 1984.