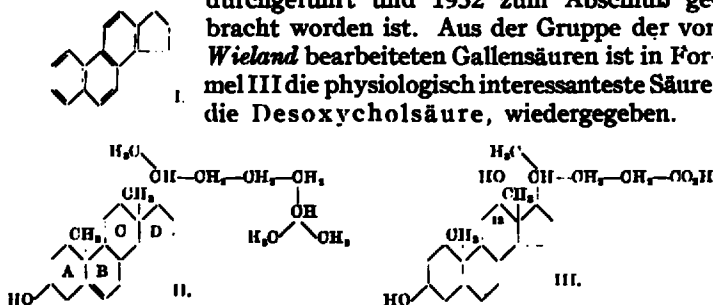


## Synthesen in der Reihe der Steroide

Von Doz. Dr. ELISABETH DANE, Chemisch-s Universitätslaboratorium München

Als Steroide bezeichnet man eine Gruppe von Naturstoffen, die sich vom gleichen Ringgerüst wie die Sterine ableiten, die also Derivate des hydrierten Cyclopentenphenanthrens (I) sind. Die Abkömmlinge dieses einfachen Ringgerüsts haben in den letzten Jahren ein sehr allgemeines Interesse erlangt; man darf wohl sagen, daß die Vielseitigkeit der biologischen Wirkung der Steroide einzig dastehend ist. In diese große Klasse von Naturstoffen gehören die Sterine, die Gallensäuren, das antirachitische Vitamin, die männlichen und weiblichen Sexualhormone, das Nebennierenrindenhormon und die pflanzlichen und tierischen Herzgifte. Vor einigen Jahren ist zusammenfassend in dieser Zeitschrift über die analytische Untersuchung der Sterine und Gallensäuren<sup>1)</sup> und der Sexualhormone<sup>2)</sup> berichtet worden. Es sei daher nur noch einmal an die Konstitutionsformeln von hier interessierenden Vertretern einzelner Stoffklassen erinnert.

Das Formelbild (II) gibt die Struktur des wichtigsten tierischen Sterins, des Cholesterins wieder, dessen Konstitutionsermittlung von *Windaus* in langjähriger Arbeit durchgeführt und 1932 zum Abschluß gebracht worden ist. Aus der Gruppe der von *Wiand* bearbeiteten Gallensäuren ist in Formel III die physiologisch interessanteste Säure, die Desoxycholsäure, wiedergegeben.



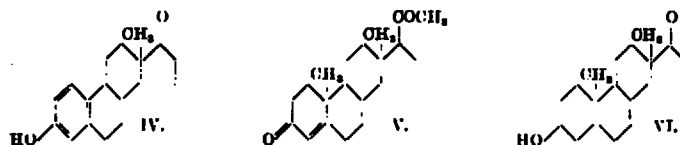
Die analytische Untersuchung der beiden großen Stoffgruppen der Sterine und der Gallensäuren hat fast 30 Jahre in Anspruch genommen, mußten doch die Methoden zum Abbau von hydrierten polycyclischen Ringsystemen erst mühsam entwickelt werden. *H. Wiand* sagt dazu<sup>3)</sup>:

„Das Problem erscheint in experimenteller Hinsicht wenig reizvoll. Kein Stickstoff, der der Bearbeitung der Alkaloide Anregung und Mannigfaltigkeit verleiht.... Als ein langer unsäglich ermüdender Marsch durch eine dürre Strukturwüste stellt sich die Aufgabe dar.... Aber die treibende Kraft, von der die Ausdauer gestählt wird, liegt doch im Problem. Wenn wir die biologischen Zusammenhänge auf dem großen Gebiet chemisch verwandter Naturstoffe übersehen wollen, zu dem außer den Gallensäuren die Sterine, mit großer Wahrscheinlichkeit auch die pflanzlichen Herzgifte aus der Gruppe der Saponine, die Giftstoffe aus dem Hautsekret der Kröte und voraussichtlich noch andere wichtige Substanzen, wie einige Vitamine, gehören, dann müssen wir vor allem Klarheit über die Grundlagen ihrer chemischen Struktur gewonnen haben.“

Dieses Motiv, das zur Bearbeitung der Gallensäuren führte, findet eine schöne Rechtfertigung durch Untersuchungen der letzten 10 Jahre in den verschiedensten Laboratorien. Die von *Wiand* vermuteten Beziehungen der Gallensäuren zu den oben erwähnten Naturstoffen sind inzwischen exakt bewiesen. Darüber hinaus sind noch eine Reihe biologisch besonders interessanter Stoffe, vor allem die männlichen und weiblichen Sexualhormone, als Derivate des Cyclopentenphenanthrens erkannt worden. Ihre Konstitutionsaufklärung, für welche die an den Sterinen und

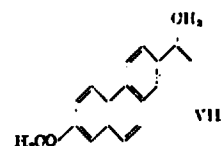
Gallensäuren entwickelten Methoden zur Verfügung standen, ist das Werk weniger Jahre.

In Formel IV ist ein weibliches Hormon, das Östron, wiedergegeben, dessen Konstitution im wesentlichen von *Butenandt* aufgeklärt worden ist. Es ist der wichtigste Vertreter der Gruppe der Follikelhormone, die alle dadurch charakterisiert sind, daß in ihnen der Ring A aromatisch ist. In seiner biologischen Funktion wird das Östron durch das Progesteron  $C_{21}H_{30}O_2$  (V) ergänzt. Die Struktur dieses äußerst schwer zugänglichen Stoffes ist nicht — wie die des Östrons — durch Abbau bewiesen worden. *Butenandt* und gleichzeitig *Fernholz* haben den Beweis für die auf Grund der analytischen Zusammensetzung arbeitshypothetisch aufgestellte Formel V durch eine sogenannte „Halbsynthese“ erbracht. Sie bauten das Stigmasterin, ein pflanzliches Sterin, das in der Seitenkette eine Doppelbindung trägt, unter Anwendung bekannter Methoden zum Progesteron ab. Die „Halbsynthese“ hat zuerst *Ruzicka* herangezogen, um die Konstitution eines männlichen Hormons, des Androsterons (VI), zu beweisen. Er entfernte in einem geeignet umgeformten Cholesterin durch Oxydation die Seitenkette und machte so das Hormon recht leicht zugänglich. In der Folgezeit ist die „Halbsynthese“ — der Abbau von leicht zugänglichen Sterinen oder Gallensäuren — zu den kostbaren Wirkstoffen vielfach angewandt worden. Nur für das Östron hat sich noch kein brauchbarer Weg finden lassen.



Die vollständige Synthese von Steroiden scheint — wenn man die Formelbilder II—VI betrachtet — nicht sehr ermutigend. Mit Recht könnte man hier die von *Wiand* in bezug auf die analytische Untersuchung der Steroide gesprochenen Worte zitieren. Ja man muß sagen, daß der synthetische Aufbau von Sterinen oder Gallensäuren mit den jetzigen Mitteln unmöglich und auch sinnlos wäre. Die synthetischen Versuche in der Reihe der Steroide haben sich daher zunächst einfacheren Problemen zugewendet.

Die ersten Arbeiten auf diesem Gebiet, die vor allem von englischen und amerikanischen Forschern ausgeführt worden sind, haben den Aufbau von Dehydrierungsprodukten der Steroide zum Ziel. Die Dehydrierung — also die Umwandlung von hydroaromatischen Polycyclen in die zugrunde liegenden aromatischen Verbindungen — ist zuerst von *Diels* mit Erfolg auf die Steroide angewandt worden. Vor allem in der Reihe der Follikelhormone hat die synthetische Darstellung von Dehydrierungsprodukten wesentlich beigetragen zur Konstitutionsermittlung. Am Beispiel des 3'-Methyl-7-methoxy-cyclopenteno-phenanthrens (VII), das aus Östron nach einigen Umformungen durch Behandeln mit Selen erhalten wird<sup>4)</sup>, soll unten eine solche Synthese gezeigt werden.



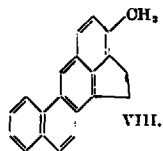
<sup>1)</sup> E. Dane, diese Ztschr. 47, 351 [1934].

<sup>2)</sup> F. Wiand, ebenda 47, 564 [1934]; K. Tarkenton, ebenda 48, 11 [1935].

<sup>3)</sup> Ebenda 48, 421 [1935].

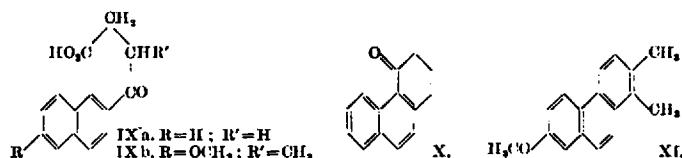
<sup>4)</sup> A. Cohen, J. W. Cook, C. L. Hewitt, J. chem. Soc. London 1935, 445.

Ein Dehydrierungsprodukt der Gallensäuren, das Methylcholanthren (VIII) hat ein besonderes Interesse gewonnen, weil es außerordentlich stark krebserregende Eigenschaften hat. Es entsteht aus der Desoxycholsäure (III) über einige Zwischenstufen durch Kondensation der Seitenkette mit einer Carbonylgruppe an C<sub>12</sub> und anschließende Dehydrierung mit Selen<sup>5)</sup>. Fieser hat eine sehr schöne Synthese für dieses Ringgerüst ausgearbeitet, die ebenfalls unten beschrieben ist.



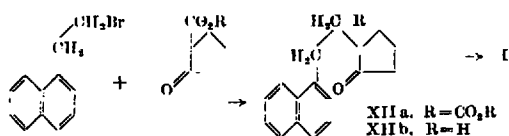
Bis vor einigen Jahren waren die Methoden zum Aufbau von komplizierten Phenanthrenderivaten nur wenig entwickelt, ein Mangel, der fühlbar wurde, als die synthetische Darstellung von Dehydrierungsprodukten der Harzsäuren, von alkylsubstituierten Phenanthrenen, wünschenswert erschien.

Mit diesem Ziel hat Haworth<sup>6)</sup> 1932 eine Methode ausgearbeitet, die den glatten Aufbau von alkylsubstituierten Phenanthrenen ermöglicht. Er kondensiert ein Naphthalinderivat in Gegenwart von Aluminiumchlorid mit Bernsteinsäureanhydrid zu ( $\alpha$ - bzw.)  $\beta$ -Naphthoyl-propionsäure (IXa), die, nach reduktiver Entfernung der CO-Gruppe, mit Schwefelsäure zum Keto-tetrahydrophenanthren (X) cyclisiert werden kann.



Diese Methode ist sehr brauchbar zur Darstellung von alkylsubstituierten Phenanthrenen. Z. B. hat Haworth auf diesem Wege ein Abbauprodukt des Östrons (IV), das 1,2-Dimethyl-7-methoxy-phenanthren (XI) erhalten<sup>7)</sup>. Bei dieser Synthese wird  $\beta$ -Methoxy-naphthalin mit Methyl-bernsteinsäureanhydrid kondensiert. Die Methylgruppe an C<sub>1</sub> wird nach Grignard in die so erhaltene Methoxy-naphthoyl-methylpropionsäure (IXb) eingeführt. Zur Angliederung des Ringes D an das Phenanthren ist die Methode von Haworth nicht geeignet, da das dazu notwendige Ausgangsmaterial kaum zugänglich sein dürfte.

Bei den meisten Synthesen von Derivaten des Cyclopentenophenanthrens werden zwei Methoden benutzt, die nahe miteinander verwandt sind und die ebenfalls zum Aufbau von Dehydrierungsprodukten der Harzsäuren ausgearbeitet worden waren. Beide Wege sind sehr verallgemeinerungsfähig.

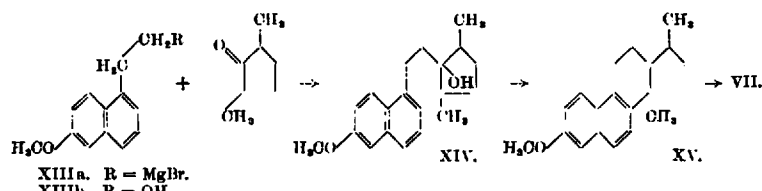


Die erste 1932 von Bardhan u. Sengupta<sup>8)</sup> beschriebene Methode sei am Beispiel der Synthese des Grundkörpers der Steroide, des Cyclopentenophenanthrens (I)<sup>9)</sup> dargestellt. Bei dieser Methode wird ein  $\beta$ -Aryl-äthylbromid mit dem Natriumsalz eines  $\beta$ -Ketosäureesters kondensiert. Aus dem erhaltenen  $\beta$ -Ketosäure-ester XIIa wird CO<sub>2</sub> abgespalten. Dann wird zum Alkohol hydriert und mit Phosphor-pentoxid dehydratisiert, wobei sich gleichzeitig der entstandene ungesättigte Kohlenwasserstoff cyclisiert. Behandlung mit Selen führt zum Cyclopentenophenanthren I. Später ließ sich übrigens zeigen, daß die Hydrierung zum Alkohol nicht notwendig ist zur Ring-

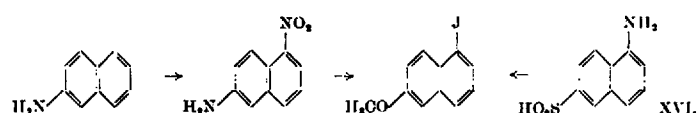
schließung. Das Keton XIIb läßt sich nach einer Methode von Bougault<sup>10)</sup> auch sofort in die Verbindung I überführen.

Die Methode von Bardhan u. Sengupta ist kaum anwendbar zur Darstellung von Cyclopentenophenanthrenderivaten, die im Fünfring durch Alkyl substituiert sind, da die für diesen synthetischen Weg notwendigen alkylierten Cyclopentanon-carbonsäuren nicht oder sehr schwer zugänglich sind. Solche alkylierten Derivate des Cyclopentenophenanthrens, die mehrfach bei der Dehydrierung von Steroiden erhalten wurden, lassen sich nach einer noch einfacheren, 1933 von Bogert<sup>11)</sup> angegebenen Methode darstellen.

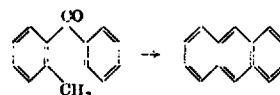
Bogert kondensiert  $\beta$ -Aryl-äthylmagnesiumbromid mit einem alkylsubstituierten Cyclopentanon. Die dann folgenden Stufen der Synthese entsprechen der von Bardhan u. Sengupta angegebenen Methode. Nach dem Verfahren von Bogert ist z. B. auch das auf S. 655 erwähnte Abbauprodukt des Östrons, das 3'-Methyl-7-methoxy-cyclopentenophenanthren (VII) dargestellt worden<sup>12)</sup>. Der hier beschrittene Weg ist aus den Formeln XIII—XV zu ersehen. Die Dehydrierung von XV mit Selen führt unter Verlust der quaternären Methylgruppe zum Methyl-methoxy-cyclopentenophenanthren. Bei Verwendung eines Monomethyl-cyclopentanons wird auf dem gleichen Weg das methyelfreie Methoxy-cyclopentenophenanthren erhalten, da der Ringschluß immer mit dem durch Methyl substituierten C-Atom erfolgt.



Mühsam ist bei dieser Synthese — und natürlich auch bei dem analogen Verfahren von Bardhan u. Sengupta — vor allem die Darstellung des methoxylsubstituierten  $\beta$ -Naphthyläthylbromids<sup>13)</sup>. Sie nimmt ihren Ausgang vom 2-Naphthylamin, das in 5-Stellung nitriert und über einige Zwischenstufen nach bekannten Methoden der aromatischen Chemie ins Jodnololn übergeführt wird. Dieses liefert bei der Grignard-Reaktion mit Äthylenoxyd den für die obige Synthese erforderlichen Alkohol XIIIb. — Butenandt<sup>14)</sup> hat das Jodnololn auf einem etwas anderen Wege dargestellt. Er geht aus von der technisch leicht zugänglichen Clevesäure (XVI).



Als letzte Synthese von den Dehydrierungsprodukten der Steroide sei die Darstellung von Methylcholanthren (VIII) nach Fieser<sup>15)</sup> beschrieben. Fieser benutzt zum Aufbau dieses pentacyclischen Ringsystems — das man auch als ein substituiertes Benzanthracen auffassen kann — eine von Elbs<sup>16)</sup> zur Synthese von Anthracenen ausgearbeitete, sehr allgemein anwendbare Methode, nach welcher sich o-Methyl-benzophenone durch Erhitzen auf 400° in Anthracene umwandeln lassen in einer Reaktion, deren Mechanismus noch der Klärung bedarf.



Die Elbs-Kondensation ist von Fieser für den Aufbau des Methylcholanthrens etwas modifiziert worden. Fieser benutzt als Zwischenprodukt der Synthese die Verbindung

<sup>5)</sup> H. Wieland u. E. Dane, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **219**, 243 [1933].

<sup>6)</sup> J. chem. Soc. London **1932**, 1126, 1744.

<sup>7)</sup> R. D. Haworth u. G. Sheldrick, ebenda **1934**, 804.

<sup>8)</sup> Ebenda **1932**, 2520, 2718.

<sup>9)</sup> L. Rustick, L. Ehmann, M. W. Goldberg u. H. Hölzl, Helv. chim. Acta **16**, 838 [1933]; A. R. Kon, J. chem. Soc. London **1933**, 1081.

<sup>10)</sup> G. R. hdbd. Sciences Acad. Sci. **150**, 745 [1915].

<sup>11)</sup> Science **77**, 280 [1933].

<sup>12)</sup> Vgl. Note 4.

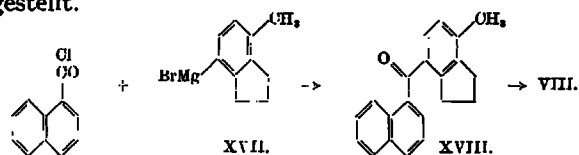
<sup>13)</sup> A. Cohen, J. W. Cook u. C. L. Hewitt, J. chem. Soc. London **1934**, 653.

<sup>14)</sup> A. Butenandt u. G. Schramm, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 2084 [1933].

<sup>15)</sup> L. F. Fieser u. A. U. Schumann, J. Amer. chem. Soc. **57**, 228, 142 [1935]; **58**, 2482 [1936].

<sup>16)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **17**, 2847 [1884].

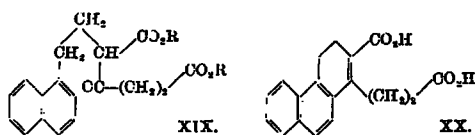
XVIII; er führt also die *Elbs*-Kondensation nicht wie üblich mit einer Methylgruppe, sondern mit einer Methylen-Gruppe durch. Die erste synthetische Darstellung des Methyl-cholanthrens durch *Fieser* ist durch die Formeln XVII bis XVIII wiedergegeben. Das dabei benutzte Hydrinden-derivat XVII hat *Fieser* ausgehend vom p-Bromtoluol dargestellt.



Die Methode von *Fieser* ist vor allem benutzt worden zur Darstellung von anderen Derivaten des Cholanthrens, deren Synthese Interesse hat im Hinblick auf die Frage nach dem Zusammenhang von Konstitution der Kohlenwasserstoffe und Krebszeugung.

Die synthetischen Versuche in der Reihe der Steroide haben außer der Darstellung von Dehydrierungsprodukten noch ein zweites, großes Ziel, den **Aufbau von Stoffen mit östrogenen Wirkung**. Das hat mehrere Gründe: Einmal enthalten die dem Östron verwandten Stoffe weniger asymmetrische Kohlenstoffatome, als z. B. das gesättigte Androsteron (VI). Das Hormon der Stute, das Equilenin (XXXIX), das physiologisch gleichartig, aber schwächer wirkt als Östron, enthält sogar nur noch zwei asymmetrische C-Atome. Sehr angenehm ist für die Synthese in der Reihe der Follikelhormone auch das Fehlen einer quaternären  $\text{CH}_3$ -Gruppe, deren Einführung immer recht mühsam ist. Auch ist das Östron bisher durch „Halbsynthese“ nicht zugänglich. Vor allem aber ist für die östrogenen Stoffe eine auffallende Unspezifität der biologischen Wirkung festgestellt; Verbindungen, die dem Östron chemisch nur entfernt verwandt sind, zeigen vielfach erstaunlich hohe östrogene Wirkung. Es scheint daher wünschenswert, durch Vereinfachung der synthetischen Methoden Stoffe vom Typus des Östrons leicht zugänglich zu machen. Leider ist allerdings bisher eine etwas allgemeinere, gesetzmäßige Abhängigkeit der biologischen Wirkung von der Konstitution der synthetisierten Stoffe nicht zu erkennen. Man weiß nur, daß eine phenolische Hydroxylgruppe im Ring A Vorbedingung für eine erhöhte östrogene Wirksamkeit ist. Außerdem wird bei den synthetischen Versuchen zur Darstellung von Verwandten des Östrons immer die Einführung einer CO-Gruppe in den Fünfring erstrebt.

Im folgenden sollen nur die Methoden behandelt werden, die schon jetzt zu erfolgreichen Synthesen benutzt worden sind. Diese Methoden sind meist nicht neu; sie greifen vielmehr zurück auf ältere bekannte Verfahren, deren sinn-gemäße Anwendung die synthetische Darstellung von Steroiden ermöglicht. Die Darstellung der für die einzelnen Synthesen notwendigen Ausgangsprodukte kann im Rahmen dieser Zusammenfassung nur wenig berücksichtigt werden, so daß aus den hier angeführten letzten Reaktionsstufen der mühevollen Weg der gesamten Synthese kaum zu erkennen ist.



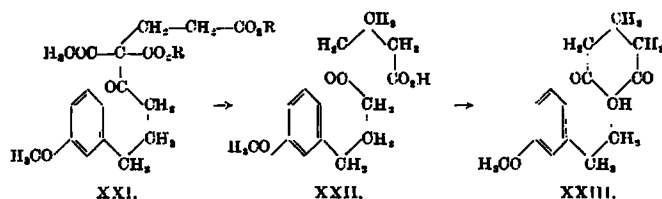
Die oben erwähnte Methode von *Bardhan* u. *Sengupta* ist auch in dieser Gruppe von Synthesen anwendbar. *Bardhan*<sup>17)</sup> hat selbst vor einiger Zeit eine solche Synthese angegeben. Er kondensiert  $\beta$ -Naphthyl-äthylbromid mit einem aliphatischen  $\beta$ -Ketosäureester, dem  $\beta$ -Keto-adipinsäureester, zur Verbindung XIX. Durch Behandeln mit Schwefelsäure wird die Ketosäure nach *Bougault* in das Phenanthrenderivat (XX)

<sup>17)</sup> J. chem. Soc. London 1936, 1848.

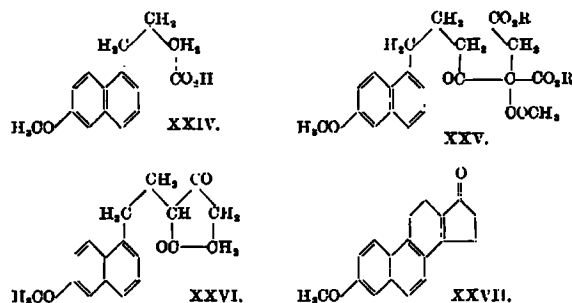
übergeführt; die 1,6-Dicarbonsäure läßt sich dann leicht in ein methoxylfreies Derivat des Nor-equilenins umwandeln.

Methodisch besonders vielseitig und variationsfähig sind einige von *R. Robinson* angegebene Synthesen.

Die erste von *Robinson* u. *Schlittler*<sup>18)</sup> ausgearbeitete Synthese nimmt ihren Ausgang von dem m-Methoxy-buttersäurechlorid, das über mehrere Zwischenstufen aus m-Methoxy-benzaldehyd aufgebaut wird. Kondensation mit  $\alpha$ -Aceto-glutarsäure führt nach der Ketonsynthese von *G. M. Robinson*<sup>19)</sup> zu einer doppelten  $\beta$ -Ketosäure XXI, die durch Verseifung in die Oktansäure (XXII) umgewandelt wird. Das aus dieser Säure durch innere Esterkondensation erhaltene Diketon XXIII läßt sich wie oben zum Phenanthrenderivat cyclisieren.

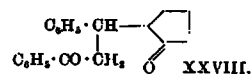


*Chuang*<sup>20)</sup> hat später den Weg von *Robinson* u. *Schlittler* benutzt, um ein Derivat des Cyclopentenophenanthrens aufzubauen. Er kondensiert das aus der Oktansäure XXII erhaltene Buttersäurederivat XXIV mit  $\alpha$ -Acetyl-bernsteinsäureester zur Verbindung XXV. Abspaltung von  $\text{CO}_2$  und Essigsäure durch Verseifung und innere Esterkondensation führt zur Verbindung XXVI. Durch Ringschluß nach *Bougault* erhält man den Methyläther eines Dehydro-nor-equilenins (XXVII).

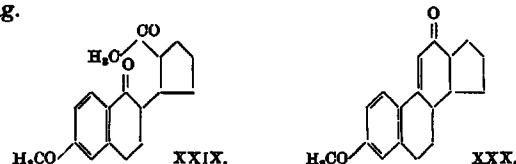


Erwähnt sei auch eine interessante Methode von *Rapson* und *Robinson*<sup>21)</sup>, die allerdings bisher noch nicht in die Reihe der östrogenen Stoffe geführt hat.

Sie beruht auf einer alten Beobachtung von *Stobbe*<sup>22)</sup>, daß sich Cyclopentanone mit Diketonen vom Typus des Benzal-acetophenons zu einer XXVIII analogen Verbindung kondensiert.



Ganz analog kondensieren *Rapson* u. *Robinson* das Natriumderivat des 6-Methoxy-tetralons mit  $\alpha$ -Acetyl-cyclopenten zu einer Verbindung XXIX, die nicht isoliert wird, sondern die sich unter den Reaktionsbedingungen gleich weiter kondensiert zu einem Derivat des Cyclopentenophenanthrens (XXX). Leider befindet sich bei dieser eleganten Synthese der Sauerstoff nicht an der erwünschten Stelle im Fünfring.



Die Methode von *Rapson* u. *Robinson* hat später eine schöne Verbesserung erfahren. *Robinson*<sup>23)</sup> konnte im Modell-

<sup>18)</sup> J. chem. Soc. London 1935, 1288.

<sup>19)</sup> Ber. dt. chem. Ges. 72, 949 [1939].

<sup>20)</sup> J. prakt. Chem. 88, 209 [1912].

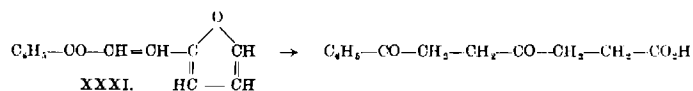
<sup>21)</sup> Ebenda 1930, 745.

<sup>22)</sup> J. chem. Soc. London 1905, 1285.

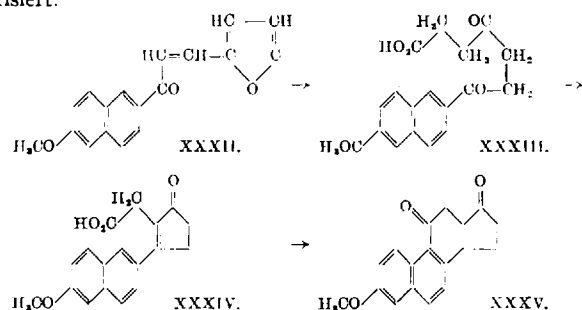
<sup>23)</sup> J. chem. Soc. London 1937, 63.

versuch zeigen, daß die obige Kondensation besonders günstig verläuft, wenn man das dazu notwendige ungesättigte Keton erst während der Reaktion entstehen läßt, z. B. durch den Zerfall eines quaternären Ammoniumsalzes.

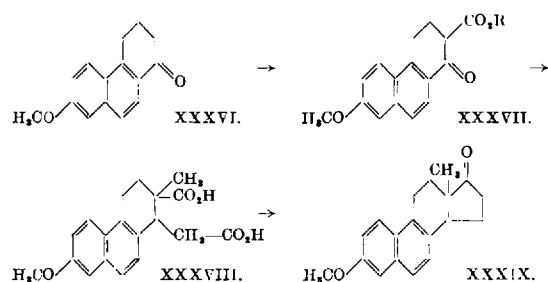
Seine bisher erfolgreichste Steroidsynthese hat *R. Robinson* mit *A. Koebner*<sup>24)</sup> ausgearbeitet. Das Ziel bei diesem Arbeitsweg war, eine 1,4-Diketosäure von der Konstitution XXXIII darzustellen und diese dann zu einem Steroid zu kondensieren.



1,4-Diketosäuren entstehen nach *Kehrmann* u. *Igler*<sup>25)</sup> aus Furfuryliden-acetophenon (XXXI) in einer interessanten Reaktion durch Hydrolyse mit Salzsäure, wobei der primär entstandene ungesättigte Ketoaldehyd sich zur gesättigten 1,4-Diketosäure isomerisiert.



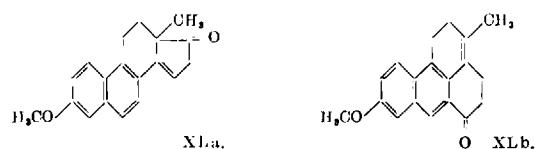
*Robinson* erhält ganz ähnlich durch Hydrolyse der Furfurylidenverbindung XXXII die Diketosäure XXXIII, die dann über die Zwischenstufe XXXIV und anschließende Hydrierung in ein Derivat des Cyclopentenophenanthrens umgewandelt wird. In diesem 1,4-Diketon kann *Robinson* die dem Benzolkern benachbarte CO-Gruppe durch katalytische Hydrierung entfernen und kommt zu einem Nor-equilenin, das sich, abgesehen von den sterischen Verhältnissen, nur durch das Fehlen einer quaternären Methylgruppe vom natürlich vorkommenden Equilenin (XXXIX) unterscheidet.



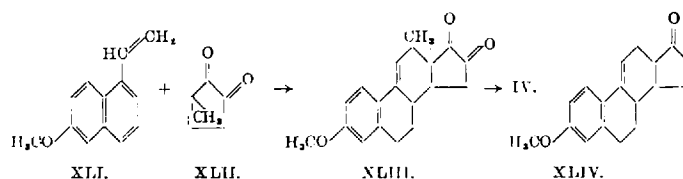
Die erste synthetische Darstellung eines natürlich vorkommenden Follikelhormons, des Equilenins, hat *Bachmann*<sup>26)</sup> durchgeführt. Die Synthese verwendet als wichtiges Zwischenprodukt das auch sonst zu Synthesen dieser Reihe vielfach benutzte 1-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-phenanthren (XXXVI)<sup>27)</sup>. Von dem Keton XXXVI ausgehend hat *Bachmann* in einem 11stufigen Arbeitsverfahren das Equilenin aufgebaut. Zunächst wird aus dem Keton XXXVI durch Kondensation mit Oxalester und anschließende Abspaltung von Kohlenoxyd die  $\beta$ -Ketosäure XXXVII aufgebaut, in die sich die quaternäre Methylgruppe einführen läßt. Mit Hilfe der *Reformatsky*-Reaktion wird dann die Säure XXXVIII dargestellt; sie läßt sich in ein cis- und ein trans-Racemat zerlegen. Für die weitere Synthese wird nur die trans-Säure verwendet, da nach *Wieland*<sup>28)</sup> in den Steroiden Ring C und Ring D in

trans-Stellung miteinander verknüpft sind. In dieser trans-Säure XXXVIII wird nach dem Verfahren von *Arndt* u. *Eistert* über das Diazoketon der Essigsäurerest um ein C-Atom verlängert. Innere Esterkondensation führt zu einem racemischen Equilenin (XXXIX), aus dem durch optische Spaltung das natürlich vorkommende Equilenin gewonnen wird.

Im Anschluß an diese Arbeit von *Bachmann* soll noch eine Synthese von *Haberland*<sup>29)</sup> Erwähnung finden, bei der ebenfalls das 1-Keto-tetrahydro-7-methoxy-phenanthren (XXXVI) als Ausgangsmaterial dient. *Haberland* kondensiert dieses Keton mit  $\beta$ -Chlorpropionsäureester bei Gegenwart von Magnesium. Die Reaktion ist eine willkommene Erweiterung der *Reformatsky*-Synthese, bei der bisher nur  $\alpha$ -Halogenfettsäuren angewandt worden sind. Die von *Haberland* erhaltene Propionsäure gibt bei der Cyclisierung zwei Ketone, für die die Struktur XLa oder XLb noch festgelegt werden muß. Die diesen Methoxy-ketonen zugrunde liegenden Oxy-ketone haben beide stark östrogene Eigenschaften.



In München haben wir versucht, die *Diels-Aldersche* Reaktion heranzuziehen zur Synthese von Derivaten des Cyclopenteno-phenanthrens. Diese schöne Methode sollte einen glatten Aufbau von Steroiden ermöglichen, wenn es gelänge, das Dien XLI, das 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin, an Methyl-cyclopentenon zu addieren. Vorbedingung für diesen geplanten synthetischen Weg war die Darstellung des damals noch nicht bekannten Diens XLI. Wir erhielten diese Verbindung durch Umsetzung von 6-Methoxytetralon mit Acetylenmagnesiumbromid<sup>30)</sup>. Der bei dieser Reaktion zunächst entstehende Alkohol spaltet unter den Bedingungen seiner Entstehung Wasser ab; durch partielle Hydrierung der Äthynylverbindung wird dann die Vinylverbindung XLI erhalten.



Die Vinylverbindung XLI addiert Maleinsäureanhydrid und andere philodien Komponenten, so daß auf diesem Wege eine Reihe von Phenanthrenderivaten leicht zugänglich geworden ist. Die Addition von Cyclopentenon an das Dien XLI führt so sehr glatt zu einem isomeren Dehydronor-equilenin (XLIV)<sup>31)</sup>. Das oben erwähnte Methyl-cyclopentenon verhält sich, wie vorausszusehen, recht reaktionsträge bei diesen Additionsversuchen. Wir haben daher versucht, in dieser Verbindung die Doppelbindung durch Einführung einer zweiten CO-Gruppe zu aktivieren. Durch Oxydation von Methyl-cyclopentenon mit Selenoxyd erhielten wir das Methyl-cyclopentendion (XLII), das sich an das Dien XLI unter Ausbildung eines tetracyclischen Diketons anlagert<sup>32)</sup>. Diese Addition kann nach zwei Richtungen verlaufen; nach unveröffentlichten Versuchen kommt dem Diketon mit ziemlicher Sicherheit die Struktur XLIII zu. Es reagiert als Enol und läßt sich durch partielle Re-

<sup>24)</sup> J. chem. Soc. London **1938**, 1391, 1994. <sup>25)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1178 [1899].

<sup>26)</sup> J. Amer. chem. Soc. **61**, 974 [1939].

<sup>27)</sup> A. Bubenand u. G. Schramm, l. c.; G. Haberland, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1380 [1936].

<sup>28)</sup> H. Wieland u. E. Dane, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **216**, 91 [1933].

<sup>29)</sup> G. Haberland u. E. Heinrich, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1222 [1939].

<sup>30)</sup> E. Dane, O. Höß, A. W. Bindseil u. J. Schmitt, Liebigs Ann. Chem. **532**, 39 [1937].

<sup>31)</sup> E. Dane u. K. Eder, ebenda **539**, 207 [1939].

<sup>32)</sup> E. Dane u. J. Schmitt, ebenda **536**, 196 [1938]; ebenda **537**, 246 [1939].

duktion über einige Zwischenstufen in ein Keton überführen, das struktidentisch ist mit dem natürlichen Östron, das sich aber von diesem durch die sterische Anordnung unterscheidet.

Die Diensynthese ist auch von W. Bockemüller<sup>33)</sup> zum Aufbau von Steroiden benutzt worden. Er hat in einem Vortrag die Addition von Methyl-cyclopentenon an das methoxylfreie Vinylderivat XLI mitgeteilt.

<sup>33)</sup> Diese Ztschr. 51, 188 [1938].

Dieser Überblick zeigt, daß in den letzten Jahren bemerkenswerte Ergebnisse erzielt worden sind. Vor allem sind die Methoden zur Darstellung von hydroaromatischen Verbindungen ganz wesentlich ausgebaut worden. Das eigentliche Ziel dieser Versuche aber — die verschiedenen Typen von Steroiden leicht zugänglich zu machen —, ist noch sehr entfernt und wird sich erst durch weitere ausdauernde Forschung erreichen lassen. [A. 64.]

(Eingeg. 16. August 1939.)

## ZUSCHRIFTEN

### Carbonathärte — Nichtcarbonathärte.

Veranlassung zu dieser Mitteilung gibt mir eine Arbeit von Dr. E. Heinerth über Wasserenthärtung, die in dieser Zeitschrift S. 392 erschienen ist und in puncto Härteterminologie Wünsche offen läßt.

Unter obiger Überschrift habe ich in der Ztschr. f. öffentl. Chemie 1911, H. VII, einen Aufsatz veröffentlicht, in dem ich den Fachgenossen nahelegte, in Wasseruntersuchungen, die der Behandlung des Wassers zwecks Enthärtung dienen, nicht mehr die für Bewertung der stöchiometrischen Verhältnisse unzulänglichen veralteten Begriffe und Ausdrücke „Temporäre (vorübergehende) Härte“ und „Permanente (bleibende) Härte“ zu gebrauchen, sondern sich an die für Berechnungszwecke unmißverständlichen Begriffe und Ausdrücke „Carbonathärte“ und „Nichtcarbonathärte“ zu halten. Viele Jahre vorher schon hatte ich die technischen Wasseranalysen diesem letzteren Schema entsprechend aufgebaut und dann in einem Drucksatz „Vorschläge zu einer praktischen Fassung der Ergebnisse technischer Wasseranalysen und rationelle Formeln zur Bestimmung und Berechnung des jeweils zweckmäßigsten Verfahrens für die technische Reinigung der Betriebswässer“, Ztschr. f. öffentl. Chemie 1907, H. XXIII, ein System von Formeln,

das allen möglichen Fällen gerecht wurde und dem die Begriffe „Carbonat- und Nichtcarbonathärte“ folgerichtig zugrunde lagen, zur Benutzung empfohlen.

Maßgebende Fachgenossen haben damals die Neuerung befürwortet und für die Praxis und literarische Arbeiten angenommen. Leider muß ich seit Jahren beobachten, daß die unzuverlässige und unzutreffende veraltete Terminologie, die endgültig ins Museum gehört, sich wieder einzudrängen droht, was ich im Interesse der Sache lebhaft bedaure und mich zu der Bitte an die Fachgenossen veranlaßt, den betreffenden Lapsus zu vermeiden.

gez. Hundeshagen.

### Erwiderung

an Hrn. Hundeshagen.

Den Gebrauch der Worte „permanent“ und „temporär“ in Verbindung mit Härte hielt ich für um so unbedenklicher, als er weitverbreitet ist (vgl. z. B. Chem. Ztbl. 1937, II, 3351, 1937, II, 3640, 1938, II, 1652, Riesenfeld, Lehrbuch d. anorg. Chem., 2. Aufl., Wien 1939, S. 442, P. Herrmann, Chemiker-Ztg. 63, 336 [1939] und das angelsächsische Schrifttum).

Die Ausdrücke „temporäre“ und „permanente“ Härte sind zwar unmißverständlich, aber bekanntlich inkorrekt (vgl. A. Splittgerber in Berl-Lunge; Chem. techn. Untersuchungsmethoden, 8. Aufl., Berlin 1932, Bd. II, S. 149). Ich schließe mich deshalb der Bitte des Hrn. Hundeshagen an.

Dr. Erich Heinerth.

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### The Institute of Metals.

#### 31. jährliche Herbsttagung, Glasgow, 5.—8. September 1939.

Bis zu dem für die diesjährige Herbstversammlung des Institute of Metals in Glasgow vorgesehenen Zeitpunkt erschienen in den monatlichen Vorberichten die nachstehend referierten Arbeiten:

L. Northcott u. D. E. Thomas, Woolwich: *Dendritische Strukturen. Teil I: Der Einfluß der Kristallorientierung.*

Das Ziel dieser Untersuchung war die Prüfung der Zusammenhänge zwischen der mikroskopisch beobachteten Dendritenstruktur und der röntgenographisch festgestellten Orientierung der Kristallite bei bestimmter Leitung der Abkühlung der Versuchsprobe. Die Versuche wurden mit den wichtigsten Kupferlegierungen mit Zusätzen an Mn, P, Al, Sn und Zn ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Messing) vorgenommen. Zur Herstellung der Proben wurde die Schmelze nach einem früher<sup>1)</sup> entwickelten Verfahren in einen unten wassergekühlten Kupferblock ausgegossen; meist erhielt man im tieferen Teil der Probe säulenartige, im oberen Teil gleichgerichtete Kristalle. Zur Untersuchung wurden die Reguli in der Achsenrichtung durchgeschnitten und so lange wiederholt poliert und geätzt, bis die Oberfläche frei von Unreinheiten und Kratzern war und das dendritische Gefüge gut zutage trat. Der Zusatz der genannten Legierungselemente bedingt keine Änderung der Kristallisation im Vergleich zu reinem Kupfer, wohl aber konnten deutliche Unterschiede im Angriff des Ätzmittels festgestellt werden. Säulenförmige Kristalle waren so orientiert, daß eine [100]-Ebene, d. h. eine Würfel­fläche, parallel zur Wachstumsrichtung lag. Axial gleiche Kristalle in derselben Probe waren nach Zufall angeordnet. Die die Dendritenstruktur bildenden Linien erwiesen sich als Ausschnitte von [100]-Ebenen. Diese Linien wurden um so schmaler und schärfer, je mehr die zugehörige [100]-Ebene sich senkrecht zur Kristalloberfläche befindet, und sie werden breiter und diffuser, wenn die [100]-Ebene sich der Kristalloberfläche nähert. Es wird nunmehr ein Verfahren ausgearbeitet, das die Kristallorientierung aus dendritischen Merkmalen zu bestimmen erlaubt.

A. J. Bradley u. H. J. Goldschmidt, Cambridge: *Eine Röntgenuntersuchung langsam gekühlter Eisen-Kupfer-Aluminium-Legierungen. I. Die eisen- und kupferreichen Legierungen.*

Die vorliegende Röntgenuntersuchung über die Konstitution der eisen- und kupferreichen Legierungen des ternären Systems Fe—Cu—Al stellt einen Ausschnitt aus einer umfassenden Arbeit über die Fe—Cu—Ni—Al-Legierungen dar. Zur Vereinheitlichung der

Nomenklatur wurden dabei folgende Bezeichnungen gewählt:  $\alpha$  = kubisch-flächenzentriertes Gitter,  $\beta$  = kubisch-raumzentriertes Gitter,  $\gamma$  = kompliziert kubisches Gitter. Das besondere Kennzeichen dieses Teils des ternären Systems Fe—Cu—Al ist die große Ausdehnung des Gebietes der  $\beta$ -Struktur, das vom reinen Eisen über die Phase FeAl bis weit in Richtung der Verbindung CuAl reicht. In diesem Zustandsfeld wächst die Löslichkeit für Kupfer, die für reines Eisen weniger als 1/2% beträgt, schnell mit zunehmendem Al-Gehalt der Legierungen; sie erreicht bei 50% Al einen Höchstwert, hier sind 4/5 des Eisens durch Kupfer ersetzbar. Legierungen des Schnittes FeAl—FeCu<sub>4</sub>Al<sub>5</sub> weisen die gleiche Struktur auf wie die entsprechenden Phasen in den Systemen Ni—Al und Cu—Al, wobei Leerstellen im Gitter auftreten. Das Zustandsfeld der  $\alpha$ -Phase findet sich als schmaler Streifen vom reinen Kupfer bis etwa 20% Al bei einem Eisen­gehalt bis etwa 2%. Die Auflösung von Eisen in Kupfer und kupferreichen Legierungen des binären Systems Cu—Al bei höherer Temperatur ist mit einer Verengung des Gitters verbunden, bei langsamer Abkühlung wird das Eisen aus dem Kupfer quantitativ wieder abgeschieden.

#### II. Die aluminiumreichen Legierungen.

Im Gegensatz zu der verhältnismäßig einfachen schwermetallreichen Seite des Zustandsdiagrammes Fe—Cu—Al (vgl. vorstehendes Referat) ist die Aluminiumecke ziemlich kompliziert. Die Anwendung röntgenographischer Verfahren bei der Untersuchung dieses Systems zeigt besonders eindrucksvoll, daß auch wenig übersichtliche Gleichgewichtsfragen auf diese Weise geklärt werden können. Besonders die Festlegung der Grenzen zwischen den Zwei- und Dreiphasenfeldern wäre mit anderen Hilfsmitteln schwierig, wenn nicht gar unmöglich gewesen. Nach langsamer Abkühlung der Proben findet man in dem System 14 Einphasengebiete, davon 10, die schon in den binären Systemen Fe—Al und Cu—Al vorhanden sind. Auch für die Randsysteme wurden neue Daten beigebracht. Es bestehen 4 Gebiete fester Lösungen, deren Zusammensetzungen etwa den Formeln FeCu<sub>10</sub>Al<sub>10</sub>, FeCu<sub>10</sub>Al<sub>18</sub>, FeCu<sub>4</sub>Al<sub>8</sub> und FeCu<sub>4</sub>Al<sub>1</sub> entsprechen. Als Beispiel für die Kompliziertheit des Systems sei noch erwähnt, daß die Zusammensetzung FeCu<sub>4</sub>Al<sub>1</sub> einschließende Phase jeweils mit einer von 6 Phasen im Gleichgewicht auftreten kann. FeCu<sub>10</sub>Al<sub>10</sub> weist strukturelle Beziehungen zu den binären Phasen Cu<sub>4</sub>Al<sub>3</sub> und CuAl auf.

J. Calvet, P. Jacquet u. A. Guinier, Paris: *Die Aushärtung von Kupfer-Aluminium-Legierungen extremer Reinheit.*

Das Problem der Aushärtung des Duralumins ist in den letzten Jahren infolge seiner Bearbeitung von den verschiedensten Seiten ungemein vorangetrieben worden und wird häufig schon als gelöst betrachtet. Vortr. stellen als neuen Gesichtspunkt in ihren Untersuchungen den Reinheitsgrad der verwendeten Ausgangsmetalle zur

<sup>1)</sup> Vgl. Chem. Fabrik 11, 305 [1938].