

1. *Chatt, Hart* und *Hayter* berichten über die Darstellung und Eigenschaften mehrerer stabiler substituierter Phosphin-hydride des Eisens und Osmiums⁹²⁾ (vgl. Tabelle 5). Die protonmagnetischen Resonanzspektren der Halogenohydride zeigen für das hydridische Proton eine sehr große chemische Verschiebung.

Verbindung	Fp [°C]	Farbe	IR-Valenzschwingung, Me-H [cm ⁻¹]	Lage der Protonenresonanzlinie geg. Si(CH ₃) ₄ [ppm]	Lit.
[(π -C ₆ H ₅) ₂ Fe ₂ (CO) ₄ H] ⁺ (a)	—	tief rot	—	26,3	²²⁾
[(π -C ₆ H ₅) ₂ Mo ₂ (CO) ₄ H] ⁺ (a)	—	tief rot	—	26,7 (b)	²²⁾
[(π -C ₆ H ₅) ₃ WH] ⁺	—	weiß	—	6,1; 6,4	^{20,21)}
[C ₂ H ₄ (P(CH ₃) ₂) ₂] ₂ FeHCl . . .	Zers. 180	rot	1810	—	²²⁾
[C ₂ H ₄ (P(C ₂ H ₅) ₂) ₂] ₂ FeHCl . . .	Zers. 155	rot	1849	33,6 (c)	²²⁾
[o-C ₆ H ₄ (P(C ₂ H ₅) ₂) ₂] ₂ FeHCl	Zers. 220	rot	1870	30,5	²²⁾
[P(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₅) ₃ CORuHCl . . .	103	farblos	vgl. ²³⁾	7,9	²³⁾
[P(C ₂ H ₅) ₂]IrHCl ₂	81–84	gelb	2114	12,4	²³⁾
[C ₂ H ₄ (P(C ₂ H ₅) ₂) ₂] ₂ OshCl . . .	171	farblos	2051	25,8	²²⁾

(a) Nicht vollständig charakterisiert. (b) Verschiebung gegenüber der Cyclopentadienyl-Linie. (c) größte registrierte Verschiebung.

Tabelle 5. In Tabelle 1 nicht aufgeführte Übergangsmetall-hydrid-Komplexe

Chatt und *Shaw* beschreiben die Darstellung mehrerer Hydrid-phosphin- und Hydrid-carbonyl-phosphin-Komplexe des Platin, Iridiums und Rutheniums nach einer sehr interessanten neuen Methode, nämlich durch Reduktion des entsprechenden Halogenids mit Kaliumhydroxyd und Äthylalkohol⁹³⁾.

⁹⁰⁾ E. O. Fischer u. Y. Hristidu, Z. Naturforsch. 15b, 135 [1960].

⁹¹⁾ M. L. H. Green, L. Pratt u. G. Wilkinson, unveröffentlicht.

⁹²⁾ J. Chatt, F. A. Hart u. R. G. Hayter, Nature [London] 187, 55 [1960].

⁹³⁾ J. Chatt u. B. L. Shaw, Chem. and Ind. 1960, 931.

2. Die Di- π -cyclopentadienyl-dihydride des Molybdäns und Wolframs⁹³⁾ bilden, wie *Fischer* und *Hristidu*⁹⁰⁾ zeigten, mit Säuren ein Trihydrid-Kation, [$(\pi$ -C₅H₅)₂MeH]⁺. Somit verhalten sich die Dihydride als Basen, ähnlich wie das Di- π -cyclopentadienyl-rheniumhydrid.

In unserem Laboratorium wurde mittels der Hochauflösungs-Protonenresonanz bewiesen, daß zwei der Hydrid-Protonen äquivalent sind, während sich das dritte von den beiden anderen unterscheidet⁹¹⁾.

3. Die Protonierung der Metall-Atome einiger Metalcarbonyle und ähnlicher Komplexe in stark saurem Medium konnte in unserem Laboratorium bewiesen werden²²⁾. Die Existenz von Hydriden, die möglicherweise dem von *Sternberg* und *Wender*⁸⁹⁾ vorgeschlagenen Typ entsprechen, z. B. [$(\pi$ -C₅H₅)₂Fe₂(CO)₄H]⁺ und eines ähnlichen Molybdän-Kations, ließ sich durch magnetische Protonenresonanz-Messungen feststellen.

4. Ferrocen läßt sich ebenfalls protonieren: Man beobachtet eine nach höheren Feldstärken verschobene Protonenresonanz-Linie, wenn man Bor-trifluorid-hydrate als Lösungsmittel verwendet⁹⁴⁾.

Der Autor dankt den European Research Associates für ein Forschungsstipendium und Prof. Dr. G. Wilkinson für die Anregung zu dieser Arbeit, ferner Dr. L. Pratt und Dr. D. F. Evans für wertvolle Diskussionen.

Übersetzt von Dr. Günter Koch, Heidelberg
Eingegangen am 4. April 1960, Ergänzung am 8. August 1960 [A 481]

⁹⁴⁾ M. Rosenblum, persönl. Mitteilung an G. Wilkinson.

Neuere Ergebnisse bei der Totalsynthese von Steroiden

Von Prof. Dr. L. VELLUZ, Dr. G. NOMINÉ und Dr. J. MATHIEU*)

Centre de Recherches Roussel-Uclaf, Paris

Es wird die Darstellung verschiedener Steroide in optisch reiner Form beschrieben. Als Ausgangssubstanz für alle Synthesen wird zunächst aus 6-Methoxy- α -tetralon eine tricyclische Verbindung hergestellt, die wohl den fünfgliedrigen D-Ring, nicht aber die angulare 19-Methyl-Gruppe besitzt. Charakteristisch für die neue Synthese ist die frühzeitige Racemat-Spaltung einer Carbonsäure und die Vorbereitung des A-Ringes durch Kondensation mit 1,3-Dichlor-butene-(2). Das Kondensationsprodukt besitzt die anti-trans-Konfiguration der natürlichen Steroide, es erlaubt die Herstellung sowohl von nor-Derivaten als auch — durch Einführung der 19 β -Methyl-Gruppe — die Synthese natürlicher Steroide (Östradiol, Adrenosteron, Cortison).

Die wichtigsten Totalsynthesen von Steroiden hatten ein bestimmtes Ziel: Equilenin^{1–3)}, Östron^{4–9)}, androgene und gestagene Hormone^{10–18)}, Cortison^{11,14,15)}, Aldosteron^{16–19)}. Nur die Synthesen von *Woodward*¹¹⁾ und *Johnson*²⁰⁾ sind allgemein anwendbar, einige ihrer Umwandlungen verlaufen allerdings wenig stereospezifisch. Jeder Schritt einer vielstufigen Synthese sollte eine hohe Ausbeute haben, da die Gesamtausbeute mit der Zahl der Synthese-Stufen exponentiell abnimmt²¹⁾. Die Einführung von Schutzgruppen

und ihre Entfernung ist möglichst zu umgehen. Um große Variationsmöglichkeiten zu bieten, sollte das gemeinsame Zwischenprodukt ein Minimum an abgeschlossenen Strukturen aufweisen. Ferner sollte jede Reaktion weitgehend stereospezifisch verlaufen, damit keine unbrauch-

¹⁰⁾ H. M. E. Cardwell, J. W. Cornforth, S. R. Duff, H. Holtermann u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1953, 361.

¹¹⁾ R. B. Woodward, F. Sondeheimer, D. Taub, K. Heusler u. W. M. McLamore, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223 [1952].

¹²⁾ W. S. Johnson, B. Bannister u. R. Pappo, J. Amer. chem. Soc. 78, 6331 [1956].

¹³⁾ W. S. Johnson, B. Bannister, R. Pappo u. J. E. Pike, J. Amer. chem. Soc. 78, 6354 [1956].

¹⁴⁾ G. I. Poos, R. M. Lukes, G. E. Arth u. L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 76, 5031 [1954].

¹⁵⁾ L. B. Barkley, M. W. Farrar, W. S. Knowles u. H. Raffelson, J. Amer. chem. Soc. 76, 5017 [1954].

¹⁶⁾ J. Schmidlin, G. Aner, J.-R. Billeter u. A. Wettstein, Experientia 11, 365 [1955]; J. Schmidlin, G. Aner, J.-R. Billeter, K. Heusler, H. Ueberwasser, P. Wieland u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 40, 2291 [1957].

¹⁷⁾ A. Lardon, O. Schindler u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 40, 666 [1957].

¹⁸⁾ W. J. Van der Burg, D. A. Van Dorp, O. Schindler, C. M. Siegmund u. S. A. Szilpilfogel, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 77, 171 [1958].

¹⁹⁾ W. S. Johnson, J. C. Collins, R. Pappo u. M. B. Rubin, J. Amer. chem. Soc. 80, 2585 [1958].

²⁰⁾ W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 78, 6278 [1956].

²¹⁾ L. Velluz, L'industrie Nationale 1959, 71.

*) Unter Mitarbeit von E. Toromanoff, D. Bertin, R. Bucourt, J. Tessier, A. Pierdet und M. Vignau.
¹⁾ W. E. Bachmann, W. Cole u. A. L. Wilds, J. Amer. chem. Soc. 62, 824 [1940].
²⁾ W. S. Johnson, J. W. Petersen u. C. D. Gutsche, J. Amer. chem. Soc. 67, 2274 [1945]; 69, 2942 [1947].
³⁾ D. K. Banerjee, S. Chatterjee, C. N. Pillai u. M. V. Bhatt, J. Amer. chem. Soc. 78, 3769 [1956].
⁴⁾ W. E. Bachmann, S. Kushner u. A. C. Stevenson, J. Amer. chem. Soc. 64, 974 [1942].
⁵⁾ G. Aner u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 31, 2173 [1948]; 32, 1957 [1949].
⁶⁾ W. S. Johnson, D. K. Banerjee, W. P. Schneider, C. D. Gutsche, W. E. Shelberg u. L. J. Chinn, J. Amer. chem. Soc. 74, 2832 [1952].
⁷⁾ W. S. Johnson, R. G. Christiansen u. R. E. Ireland, J. Amer. chem. Soc. 79, 1995 [1957].
⁸⁾ J. E. Cole jr., W. S. Johnson, P. A. Robins u. J. Walker, Proc. chem. Soc. [London] 1958, 114.
⁹⁾ G. A. Hughes u. H. Smith, Proc. chem. Soc. [London] 1960, 74.

baren Isomeren entstehen und umständliche Trennungen und Reinigungen vermieden werden. Eine Racemat-Spaltung auf einer der ersten Stufen würde u.a. den Vorteil bieten, daß sich der weitere Reaktionsverlauf und damit der räumliche Bau der Produkte durch Messung der optischen Aktivität oder der Rotationsdispersion kontrollieren läßt.

Unter Berücksichtigung all dieser Gesichtspunkte haben wir eine Synthese ausgearbeitet (vgl. die vorläufigen Mitteilungen²²⁻²⁴), die einen wichtigen Vorteil aufweist: Sie erlaubt den Zugang zu verschiedenen Steroiden über eine Reihe gemeinsamer Vorstufen. Hauptziel der Arbeit war die Synthese der tricyclischen 19-nor-Verbindung I²⁵), deren 9,10-Doppelbindung die Möglichkeit zu Alkylierungen, Reduktionen, Oxydationen und Umlagerungen gibt.

Mit der Verbindung I sind die folgenden Synthesen möglich:

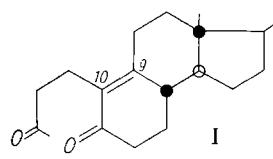
a) Durch Reduktion und Cyclisierung ist nor-Testosteron zugänglich.

b) Cyclisierung und Aromatisierung führen zu Östradiol.

c) Wird durch Alkylierung in 10-Stellung die Doppelbindung nach 9,11 verschoben, dann kann Testosteron durch Reduktion oder Adrenosteron durch Oxydation erhalten werden.

d) Der Anschluß einer Kette in 17-Stellung ermöglicht außerdem die Synthese von nor-Progesteron aus nor-Testosteron oder von Cortison aus Adrenosteron.

e) Schließlich können durch Einführung anderer Substituenten als Methyl in 10-Stellung neue Verbindungen geschaffen werden, die aus den natürlichen Steroiden nur schwer zugänglich sein dürften.



$F_p = 117^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = +43^\circ$ ($c = 1\%$ in Methanol)

Tricyclische Verbindung I

Obgleich die trans-Verknüpfung zweier Sechsringe leichter möglich ist^{11, 12, 20, 26-28}, synthetisierten wir sofort einen fünfgliedrigen D-Ring, um die mühsame Ringverengerung am Schluß der Synthese zu vermeiden. Von den bekannten Zugängen zum D-Fünfring^{1, 2, 10, 29, 30} wählten wir das 1945 von Johnson bei der Equilenin-Synthese angewendete Verfahren²). Es wurde von Banerjee³) weiterentwickelt, wobei es sich zeigte, daß man eine ausschließlich trans-orientierte C-D-Verknüpfung erhalten kann. Unsere ersten Stufen sind daher die gleichen wie die von Banerjee beschriebenen. Allerdings führen wir eine Racemat-Spaltung frühzeitig aus.

²²) L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier u. A. Pierdet, C. r. hebdo. Scéances Acad. Sci. 250, 1084 [1960].

²³) L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, R. Bucourt u. J. Tessier, C. r. hebdo. Scéances Acad. Sci. 250, 1293 [1960].

²⁴) L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, M. Vignau u. J. Tessier, C. r. hebdo. Scéances Acad. Sci. 250, 1510 [1960].

²⁵) In allen Zwischenprodukten wurden die C-Atome ebenso nummeriert wie im späteren Steroid. — Brückenkopf-C-Atome, die einen β -orientierten Substituenten tragen, sind nach Linstead durch einen ausgefüllten Kreis (●), Brückenkopf-C-Atome mit einem α -Substituenten durch einen offenen Kreis (○) gekennzeichnet.

²⁶) P. Wieland, H. Ueberwasser, G. Ander u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 36, 376 [1953]; 36, 1231 [1953].

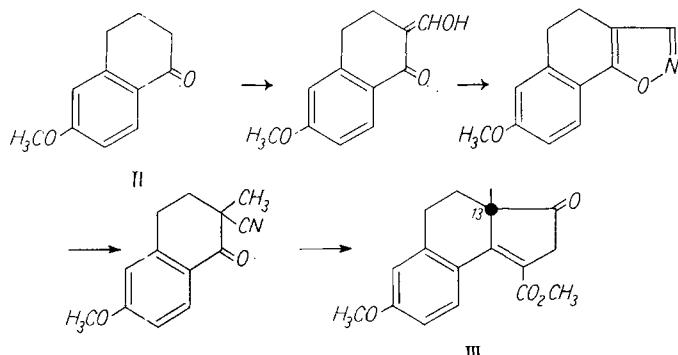
²⁷) G. Stork, H. J. E. Loewenthal u. P. C. Mukharji, J. Amer. chem. Soc. 78, 501 [1956].

²⁸) I. N. Nasarow u. I. A. Gurwitsch, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1959, 293.

²⁹) A. L. Wilds, J. W. Ralls, D. A. Tyner, R. Daniels, S. Kraychy u. M. Harnik, J. Amer. chem. Soc. 75, 4878 [1953].

³⁰) W. F. Johns, R. M. Lukes u. L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 76, 5026 [1954]; G. I. Poos, W. F. Johns u. L. H. Sarett, ebenda 77, 1026 [1955]; G. E. Arth, G. I. Poos u. L. H. Sarett, ebenda 77, 3834 [1955].

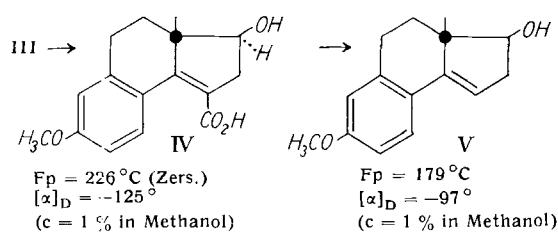
1. Aus dem Methoxy-tetralon (II) gewinnt man durch Formylierung, Oximierung, Dehydratisierung, Methylierung und Stobbe-Kondensation mit Äthylsuccinat in einer Gesamtausbeute von 50% den tricyclischen Ester III, der nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (C-13) besitzt.



Dieses Asymmetrie-Zentrum vermag den räumlichen Verlauf weiterer Reaktionen zu lenken, da die angulare Methylgruppe senkrecht über dem Molekül steht, das durch zehn trigonale Kohlenstoffatome eine weitgehend ebene Gestalt besitzt. Diese Stellung der Methylgruppe ermöglicht die stereospezifische Reduktion der 17-ständigen Carbonylgruppe mit Borhydrid (IIIa³).

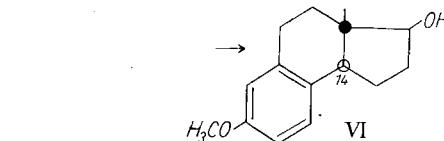
Nach der Verseifung läßt sich das Racemat der Carbonsäure IV mit optisch aktiven Chloramphenicolbasen spalten³¹). Man erhält so die beiden enantiomeren Säuren IV, $F_p = 226^\circ\text{C}$ (Zers.), $[\alpha]_D = \pm 125^\circ$ ($c = 1\%$ in Methanol).

Nach der Decarboxylierung von IV mit kochender, äthanolischem HCl wird das zweite Asymmetrie-Zentrum (C-14) durch katalytische Hydrierung (Pd/Kohle) gebildet (VI),



$F_p = 226^\circ\text{C}$ (Zers.)
 $[\alpha]_D = -125^\circ$
($c = 1\%$ in Methanol)

$F_p = 179^\circ\text{C}$
 $[\alpha]_D = -97^\circ$
($c = 1\%$ in Methanol)

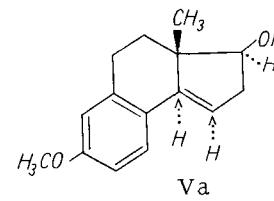


$F_p = 69^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = +12^\circ$ ($c = 1\%$ in Dioxan)

$\lambda_{\text{Schulter}} = 220 \text{ m}\mu (\epsilon = 7900)$
 $\lambda_{\text{max}} = 280 \text{ m}\mu (\epsilon = 2100)$
288 $\text{m}\mu (\epsilon = 1930)$

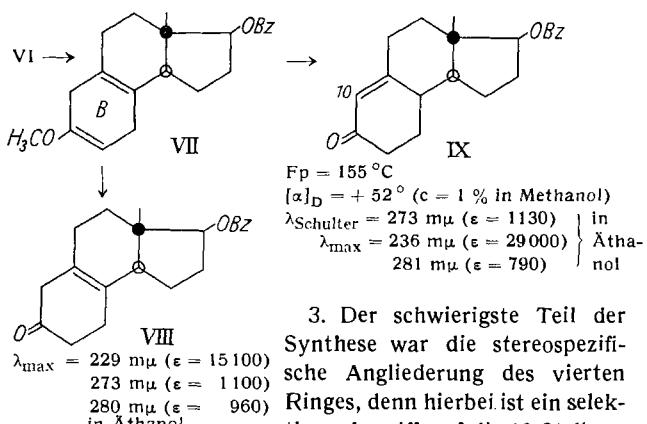
Ausbeute bezogen auf V: 80%). Die Methylgruppe über dem flachen Molekül erlaubt die Annäherung an den Katalysator nur von einer Seite her, so daß der Wasserstoff stereospezifisch in α -Stellung gebunden wird. Dadurch kommt die C-D-trans-Anordnung zustande (Va), die später für die „richtige“ Konfiguration aller anderen Asymmetrie-Zentren sorgen wird. Der Hinweis, daß wir



³¹) L. Velluz, G. Amiard u. R. Heymès, Bull. Soc. chim. France 1953, 904; 1954, 1015.

den Antipoden mit der natürlichen Konfiguration erhalten hatten, ergab sich durch Vergleich des Drehvermögens des tricyclischen Alkohols VI, $[\alpha]_D = +12^\circ$ (Dioxan), mit dem seines Benzologen, dem Dihydro-equilenin, $[\alpha]_D = +56^\circ$ (Dioxan)^{32).}

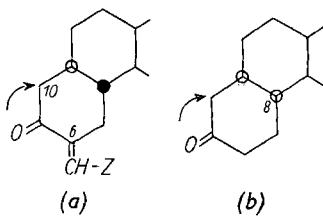
2. Die Entaromatisierung des B-Ringes gelingt nach Birch^{20, 27, 33}) mit Lithium in flüssigem NH₃/Äther. Das Methoxydien VII entsteht dabei mit 75% Ausbeute. Bei der Hydrolyse des Enoläthers bestimmt das Reaktionsmedium die Lage der Doppelbindung im Produkt: in oxalsäurem Medium (3% Oxalsäure in 90-proz. Äthanol) bleibt die Doppelbindung in der isolierten Stellung (VIII), in 10-proz. methanolischer Salzsäure wandert sie in die Konjugation zur Carbonylgruppe (IX).



VIII
 $\lambda_{\text{max}} = 229 \text{ nm} (\epsilon = 15100)$
 $273 \text{ nm} (\epsilon = 1100)$
 $280 \mu\text{m} (\epsilon = 960)$
 in Äthanol

3. Der schwierigste Teil der Synthese war die stereospezifische Angliederung des vierten Ringes, denn hierbei ist ein selektiver Angriff auf die 10-Stellung des Ketons erforderlich, damit die für Steroide charakteristische Phenanthren-Struktur zustandekommt.

In β -trans-Dekalonen ist wegen der ungünstigen Enolisierung*) die 10-Stellung ohne Blockierung der 6-Stellung



nicht selektiv anzugreifen (a)³⁴). Bei den cis-Dekalonen gelingt zwar der selektive Angriff auf die 10-Stellung (b)^{35, 36}), doch müsste hier die gewünschte B/C-trans-Verknüpfung durch eine nachträgliche Inversion an C-8 gebildet werden.

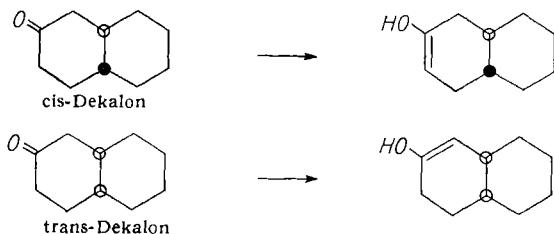
Obwohl Steroide in Position 9 ein gesättigtes Kohlenstoffatom besitzen, gingen wir bei der Anknüpfung des Ringes A von einem ungesättigten Keton aus, denn solche Derivate reagieren ohne Blockierung der 6-Stellung selektiv an C-10, wenn sie einen fünfgliedrigen D-Ring enthalten^{11, 37, 38}.

³²⁾ C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, St. Kaufmann u. J. Pataki, J. Amer. chem. Soc. 72, 4534 [1950].

³³) L. J. Chinn u. H. L. Dryden jr., 134. Meeting Amer. chem. Soc. 1958, 14-0.

³⁴⁾ A. R. Pinder u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1952, 1224.

^{*)} Nach D. Taylor, Chem. and Ind. 1954, 250, läßt sich das unterschiedliche Verhalten von cis- und trans-Dekalonen durch unterschiedliche Epolisierung erklären:



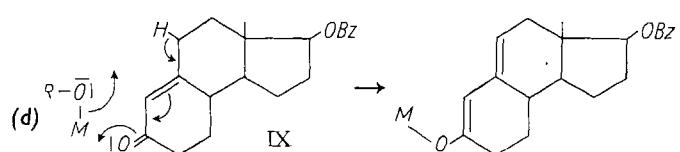
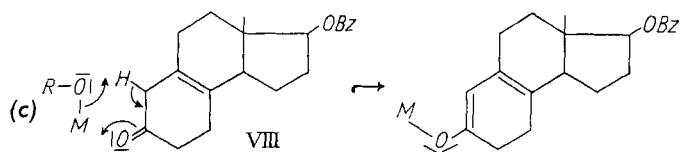
³⁵) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler u. L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 75, 422 [1953].

³⁶) G. Stork, unveröffentl.

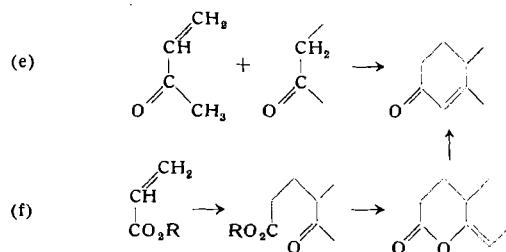
³⁷) L. B. Barkley, W. S. Knowles, H. Raffelson u. Q. E. Thompson, J. Amer. chem. Soc., 78, 4111 [1956].

³⁸⁾ L. B. Barkley, M. W. Farrar, W. S. Knowles, H. Raffelson u. Q. E. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 76, 5014 [1954].

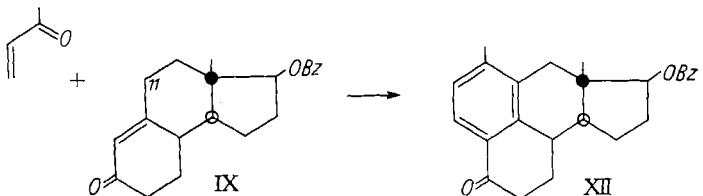
Da das konjugierte Keton IX leicht an C-10 unter Umlagerung der Doppelbindung in 9,11-Stellung dialkyliert wird, haben wir das nicht-konjugierte Keton VIII verwendet, das zudem an C-10 aktiviert ist, wie die Enolat-Bildung (c) zeigt. Das konjugierte Keton IX ist dagegen am vinylogen C-11 aktiviert (d).



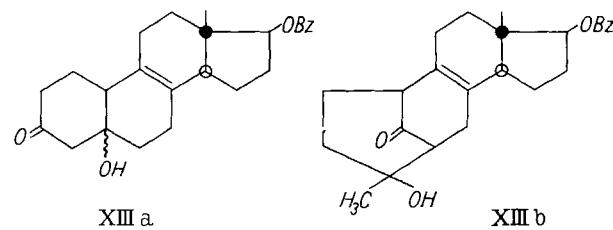
Für den Aufbau des A-Ringes bietet sich vor allem das Methyl-vinyl-keton an (e); wegen seiner Alkali-Empfindlichkeit zieht man ihm aber Acrylsäure-äthylester³³⁾ oder Acryl-nitril vor, doch ist dies mit einem Umweg verbunden, weil zunächst ein Enol-lacton entsteht (f).



Bei unseren ersten Versuchen am Racemat, die mit Methyl-vinyl-keton und dem konjugierten Keton IX in Gegenwart von Triton B (Trimethyl-benzyl-ammoniumhydroxyd) ausgeführt wurden, entstand die Verbindung XII mit einer Phenalen-Struktur auf Grund der vinylogen Aktivierung der 11-Stellung.

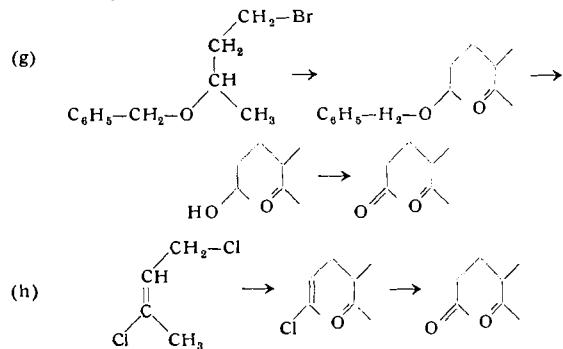


Das nicht-konjugierte Keton VIII zeigt diese störende Aktivierung nicht, es führt in Gegenwart von Natriumamylat direkt — ohne Isolierung eines offenkettigen Zwischenproduktes — zu einem Gemisch epimerer Ketole (XIII). Wir nehmen an, daß sie der Formel XIIIa und nicht der Formel XIIIb nach *Johnson*³⁹⁾ entsprechen, da sie in der Wärme leicht zu Steroid-Derivaten XVIII dehydratisiert werden können.

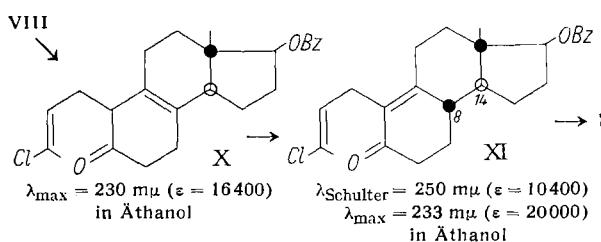


³⁹⁾ W. S. Johnson, J. J. Korst, R. A. Clement u. J. Dutta, J. Amer. chem. Soc. 82, 614 [1960].

Um die mit den ungesättigten Reagentien verknüpften Schwierigkeiten zu umgehen, schlug Stork²⁷⁾ 3-Benzoyloxybutylbromid als Kondensations-Komponente vor, da sich das Kondensationsprodukt durch Hydrogenolyse und Oxydation in ein γ -Keto-butyl-Derivat überführen läßt (g). Wir haben jedoch das von Wichterle⁴⁰⁾ bei anderen Synthesen verwendete 1,3-Dichlor-butene-(2) vorgezogen, dessen eines Chlor-Atom allylständig und damit aktiviert ist, und bei dem eine einfache Schwefelsäure-Hydrolyse genügt, um das Keton zu erhalten (h). Wie von Julia⁴¹⁾ nachgewiesen wurde, kondensiert dieses Reagens unter den von Conia⁴²⁾ angegebenen Bedingungen, d.h. bei Gegenwart von Natrium-tert.-amylat in Benzol, in α -Stellung zur Ketogruppe.



Aus dem nicht-konjugierten Keton VIII erhielten wir so mit sehr guter Ausbeute (80%) das mono-alkylierte Produkt X, das durch Säurebehandlung in die konjugierte Verbindung XI umgelagert wird. Die Wasserstoffatome an C-8 und C-14 befinden sich danach in der gewünschten trans-Stellung^{11,27)}. Die konjugierte Doppelbindung hält die eingeführte Kette coplanar zur 5-ständigen Carbonylgruppe und verhindert dadurch den unerwünschten Brücken-Ringschluß mit C-6 während der Hydrolyse des Vinylchlorids XI zum Diketon I.



19-nor-Testosteron

Die 9,10-Doppelbindung in I wird katalytisch hydriert (Pd/Kohle in Äthanol; Ausbeute: 95%). Der dirigierende Einfluß der angularen Methylgruppe reicht aus, um eine selektive Hydrierung von der Rückseite her zu ermöglichen (Ia). Die cis-Hydrierung führt zwar zur erwünschten Konfiguration an C-9, doch das α -gebundene Wasserstoffatom an C-10 (XIV) würde bei der Bildung des A-Ringes ein nicht-natürliches 19-nor-10 α -Testosteron (XV) entstehen lassen.

Um zu einem natürlichen Produkt zu gelangen, muß also an C-10 epimerisiert werden. Die Carbonylgruppe in 5-Stellung lockert die benachbarten Wasserstoffatome, und da die äquatoriale Stellung für den großen Keto-

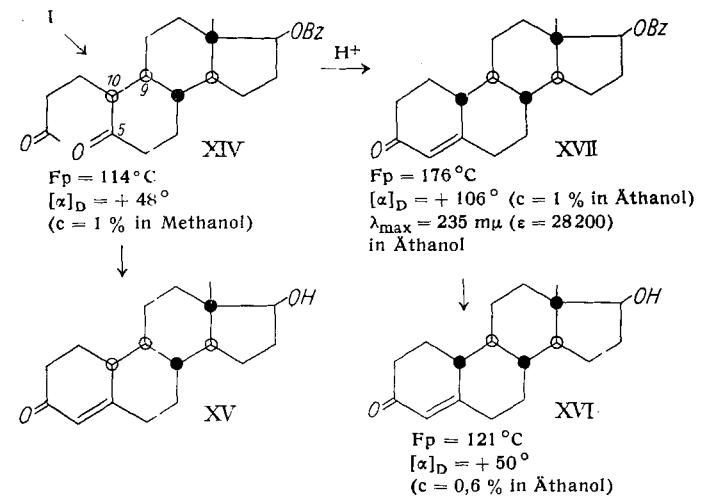
⁴⁰⁾ O. Wichterle, J. Procházka u. J. Hofman, Coll. Czech. chem. Comm., 13, 300 [1948].

⁴¹⁾ S. Julia, Bull. Soc. chim. France 1954, 780.

⁴²⁾ J.-M. Conia, Bull. Soc. chim. France 1954, 690.

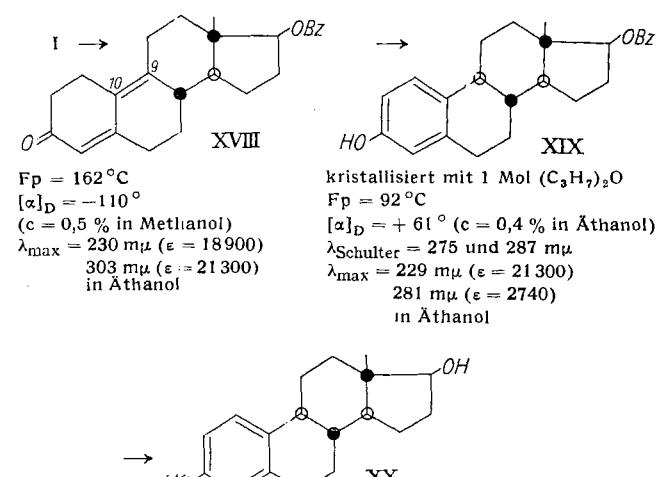
butyl-Rest thermodynamisch stabiler ist, erhält der Wasserstoff an C-10 bei der Epimerisierung die axiale β -Orientation. In saurem Medium (Essigsäure/HCl) erhält man ausschließlich nor-Testosteron-benzoat natürlicher Konfiguration (XVII, Ausbeute: 90%).

Das Benzoat XVII läßt sich zum nor-Testosteron (XVI) verseifen, das mit dem physiologisch aktiven 10-nor-Testosteron in jeder Hinsicht identisch ist.



Östradiol

Von den Katalysatoren hängt es ab, in welcher Weise der unvollendete Ring des Zwischenproduktes I geschlossen wird: Während Triton B (Trimethyl-benzyl-ammoniumhydroxyd) zur Phenalenstruktur XII führt, liefert Natrium-tert.-amylat in Benzol das Benzoyloxy-keto-östradien XVIII. Die Verschiebung der Doppelbindung von 9,10 nach 1,10 würde bereits zur Aromatisierung des A-Ringes führen, doch ist die Verbindung XVIII sowohl in saurem als auch im alkalischen Medium beständig. Die Umlagerung zum Östradiol-17 β -benzoat (XIX) gelingt aber durch katalytische Isomerisierung (Pd/Kohle) in siedendem Alkohol (Ausbeute: 40%). Wie bei der Hydrierung nimmt der 9-ständige Wasserstoff die richtige Orientierung an, da das Molekül mit seiner α -Seite am Katalysator haftet. Wahrscheinlich wandert das axiale Wasserstoffatom von C-1 in einem cis-Mechanismus auf die „richtige“ Seite des C-9⁴³⁾. Die Verseifung des Benzoësäure-esters XIX liefert sofort ein synthetisches Östradiol (XX), das frei von Diastereomeren ist. Es besitzt die gleiche physiologische Aktivität wie das natürliche Hormon.



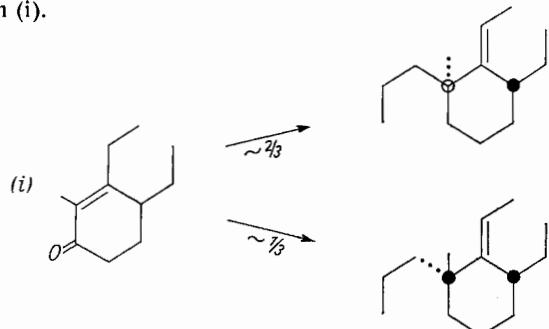
⁴³⁾ J. B. Bream, D. C. Eaton u. H. B. Henbest, J. chem. Soc. [London] 1957, 1974.

Diese Synthese unterscheidet sich von allen anderen Östradiol-Synthesen dadurch, daß man nicht von einem bereits aromatischen A-Ring ausgeht. Der räumliche Bau des Ausgangsproduktes I bietet aber den Vorteil einer totalen Stereoselektivität.

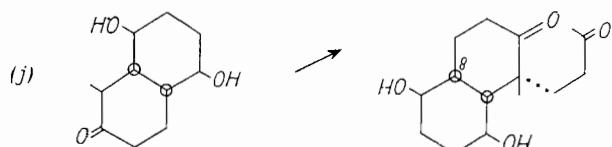
9.11-Dehydro-testosteron

Man könnte erwarten, daß die stereospezifische Einführung der 19-Methylgruppe so schwierig ist, daß eine andere Synthese zweckmäßiger wäre, bei der zunächst die „richtige“ Konfiguration an C-10 gebildet wird²⁰⁾ und danach die an allen übrigen Asymmetrie-Zentren.

Es gibt viele Methoden, die Ring A nach Einführung der angularen Methylgruppe aufzubauen. Bei allen dazu verwendeten Substanzen, Methyl-vinyl-keton²⁰⁾, Acrylnitril^{11,26,37,38)} oder Propiolacton³⁸⁾, führen die Kondensationen aber überwiegend zu nicht natürlichen Isomeren (i).



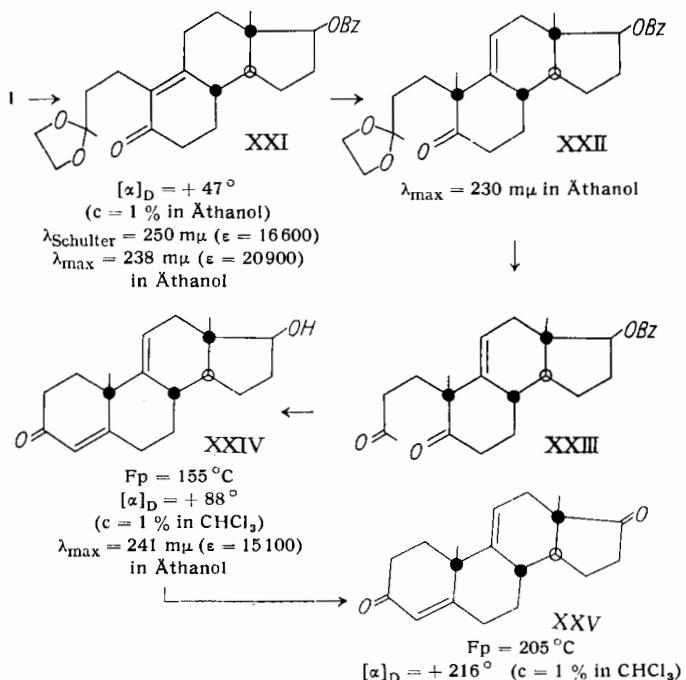
Bei einem Molekül mit *cis*-8 α .9 α -Struktur wäre ein Angriff auf der Rückseite begünstigt (j). So konnte Sarett³⁵⁾ Methyl-vinyl-keton ausschließlich an die α -Seite des *cis*-Decalons knüpfen, doch die danach notwendige Inversion



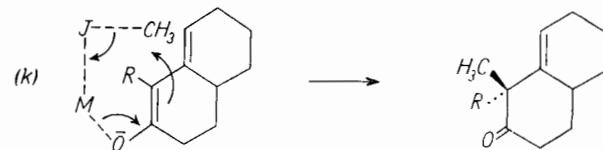
an C-8 ist schwierig³⁶⁾. Um das *cis*-Zwischenprodukt zu vermeiden, muß man zunächst Ring A durch Anknüpfung des C₄-Fragmentes beginnen und erst danach die angulare Methylgruppe einführen (Barkley³⁷⁾). Man erhält dann zu $\frac{2}{3}$ das natürliche Isomer³⁷⁾. Auch Stork²⁷⁾ synthetisierte ein 19-nor-Zwischenprodukt und führte die axiale Methylgruppe zuletzt ein.

Modellversuche⁴¹⁾ zeigten uns, daß das Chlor-but enylketon XI nicht direkt zur Einführung einer Methylgruppe verwendet werden kann. Wir hydrolysierten XI daher zum Diketon I und schützten die Carbonylgruppe der aliphatischen Kette durch selektive Acetalisierung in siedendem Benzol. Das entstandene Dioxolan XXI läßt sich mit Methyljodid und Natrium-tert.-amylat in Toluol zu XXII mit der natürlichen Konfiguration methylieren (Ausbeute: 65%). Nach der sauren Hydrolyse des Ketals wird das Diketon XXIII in alkalischerem Medium cyclisiert. Das 17 β -Hydroxy-3-keto-androsta-4.9(11)-dien (XXIV) ist identisch mit der Verbindung, die durch Wasserabspaltung aus 11 β .17 β -Dihydroxy-3-keto-androsten-(4) entsteht⁴⁴⁾.

Die angulare Methylierung scheint vollkommen stereospezifisch zu verlaufen: Weder beim 17-Hydroxy- (XXIV) noch beim 17-Keto-Derivat (XXV) war bisher das unnatürliche Isomer mit α -orientierter 10-Methylgruppe durch fraktionierte Kristallisation, Silicagel- oder Papierchromatographie nachzuweisen. Erklären könnte man dieses Resultat durch einen axialen, β -seitigen Angriff auf das Natrium-enolat von XXII, dem eine Elektronenverschiebung im spannungsfreien Sechsring über der Halbsessel-form⁴⁵⁾ des B-Ringes folgen würde (k).

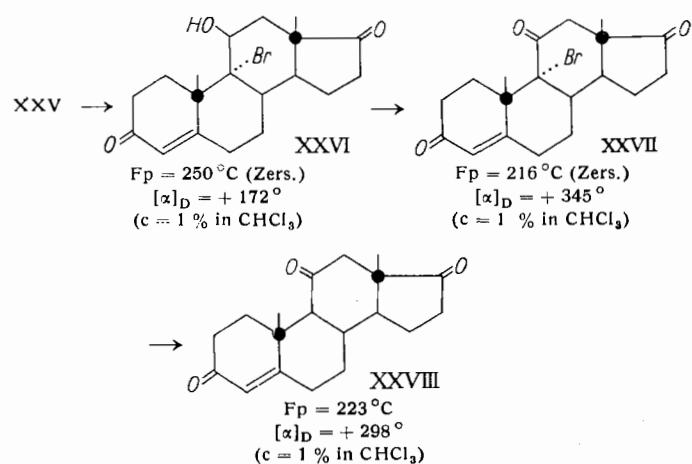


matographie nachzuweisen. Erklären könnte man dieses Resultat durch einen axialen, β -seitigen Angriff auf das Natrium-enolat von XXII, dem eine Elektronenverschiebung im spannungsfreien Sechsring über der Halbsessel-form⁴⁵⁾ des B-Ringes folgen würde (k).



Adrenosteron

Nachdem so die Synthese des vollständigen Steroid-Gerüstes möglich ist, konnte versucht werden, von der 9.11-Dehydro- zur 11-Keto-Reihe überzugehen. Dies gelingt, wenn man, wie bei der Cortison-Synthese⁴⁶⁾, in 17-Stellung oxydiert (XXV), das 9.11-Bromhydrin (XXVI) herstellt⁴⁷⁾, die 11-ständige Hydroxylgruppe oxydiert (XXVII) und das Brom reduktiv entfernt (XXVIII). Das Adrenosteron (XXVIII) ist identisch mit der Verbindung, die bei der oxydierenden Spaltung von Cortison entsteht⁴⁸⁾.



⁴⁵⁾ J. Valls u. E. Toromanoff, unveröffentl.

⁴⁶⁾ J. Fried u. E. F. Sabo, J. Amer. chem. Soc. 75, 2273 [1953].

⁴⁷⁾ R. H. Lenhard u. S. Bernstein, J. Amer. chem. Soc. 77, 6665 [1955].

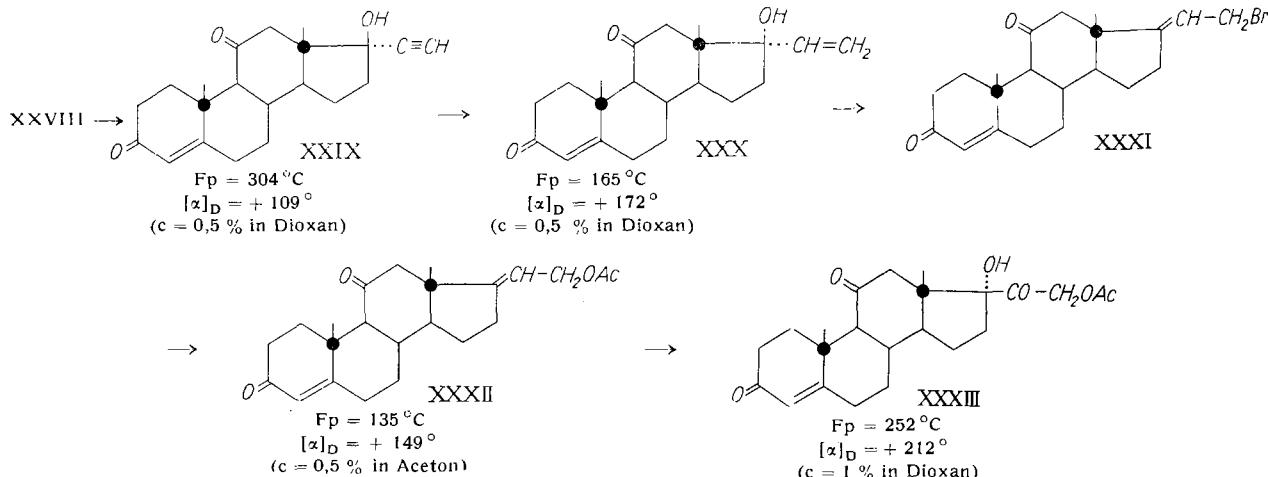
⁴⁸⁾ A. S. Meyer, J. biol. Chemistry 203, 469 [1953].

⁴⁴⁾ F. W. Heyl u. M. E. Herr, J. Amer. chem. Soc. 77, 488 [1955].

Cortison

Mit Hilfe der Methoden von Ruzicka⁴⁹⁾ und Hogg⁵⁰⁾ ist der Übergang von Adrenosteron zum Cortison möglich: Es wird zunächst äthinyliert (XXIX)⁵¹⁾ und dann die Dreifachbindung zur Doppelbindung reduziert (XXX). Das

Vinyl-carbinol liefert unter Allyl-Umlagerung ein primäres Bromid (XXXI), welches leicht in das entsprechende Acetat überführt werden kann. Das 21-Acetoxy-3,11-diketopregna-4,17(20)-dien (XXXII) ist das trans-Isomer einer bereits beschriebenen Verbindung⁵⁰⁾. Die oxydierende Hy-



⁴⁹⁾ L. Ruzicka u. P. Muller, Helv. chim. Acta 22, 416 [1939].

⁵⁰⁾ J. A. Hogg, P. F. Beal, A. H. Nathan, F. H. Lincoln, W. P. Schneider, B. J. Magerlein, A. R. Hanze u. R. W. Jackson, J. Amer. chem. Soc. 77, 4436 [1955].

⁵¹⁾ L. Velluz, G. Müller, R. Jéquier u. C. Plotka, J. Amer. chem. Soc. 80, 2026 [1958].

droxylierung mit Jodoso-benzol-diacetat führt zum Cortisol-acetat (XXXIII). Die Gesamtausbeute bezogen auf XXV beträgt 10%.

Übersetzt von Dr. G. Scheuerbrandt, Freiburg/Brsig.
Eingegangen am 3. Mai 1960 [A 54]

Elektrophotographie

Von Prof. Dr. K. HAUFFE

Kalle AG., Wiesbaden-Biebrich

Eine im Dunkeln auf eine geerdete, photoleitende Schicht aufgebrachte elektrische Ladung fließt beim Belichten ab. Auf dieser Grundlage läßt sich ein elektrophotographisches Reproduktionsverfahren aufbauen. Die einzelnen Verfahrensschritte und deren Mechanismen werden am Beispiel des Zinkoxyds diskutiert. Sowohl bei der elektrischen Aufladung wie bei der anschließenden Belichtung wird die Erzeugung und Vernichtung von Ladungsträgern maßgeblich durch Chemisorptions- und Desorptionsvorgänge von Sauerstoff sowie durch Oberflächenreaktionen beeinflußt. Diese Vorgänge hängen mit der hohen Feldbeweglichkeit der Donatoren zusammen. Mit zunehmender Dauer der elektrostatischen Aufladung werden in steigendem Umfange Donatoren aus der Schicht zur sauerstoff-chemisorbierenden Oberfläche „herausextrahiert“ und freie Elektronen zur geerdeten Seite „abgewehrt“. Der Photohalbleiter nähert sich in seinem Leitwert einem Isolator.

1. Einleitung

Die Elektrophotographie ist ein neues Reproduktionsverfahren, das im Gegensatz zu den bisherigen Verfahren — einschließlich der Photographie — nicht auf lichtchemischen Reaktionen, sondern ausschließlich auf photoelektrischen und elektrostatischen Effekten beruht. P. Selenyi¹⁾ erkannte wohl als erster dieses neue Verfahren in seinen wesentlichsten Zügen. Durch partielle Aufbringen von negativen Ladungen auf eine isolierte Unterlage, z. B. eine Hartgummiplatte, konnte er ein unsichtbares elektrostatisches Bild erzeugen in Analogie zum latenten Bild einer photographischen Platte. Durch Ausnutzung des triboelektrischen Effektes von Mennige und Schwefel, die sich bei Berührung unter Bewegung elektrostatisch aufladen, wobei Mennige eine positive und Schwefel eine negative Ladung annimmt, wird das elektrostatische Bild dadurch sichtbar, daß die positiv geladenen Mennige-Teilchen sich auf die negativ geladenen Stellen der Platte setzen. Das unsichtbare elektrostatische Bild ließ sich auch auf der Rückseite der Platte durch Bestäuben mit einem

Mennige-Schwefel-Gemisch sichtbar machen. Zur Fixierung dieses Bildes wurden schon von Selenyi leichtschmelzende Stoffe als Zusätze zum „Toner“, wie z. B. Paraffin und Schellack, vorgeschlagen. Vom gleichen Autor wurden bereits klare Vorstellungen entwickelt und erste Versuche unternommen, um elektrische Signale mit hoher Geschwindigkeit sichtbar zu machen, ein Verfahren, das heute in seiner großen Bedeutung erkannt ist und in der Entwicklung steht.

Ein wesentlicher Fortschritt auf dem Gebiet der elektrostatischen Bilderzeugung, für das sich in den angelsächsischen Ländern der Name Xerographie und in Deutschland der Name Elektrophotographie eingebürgert hat, wurde von dem amerikanischen Physiker und Patentanwalt C. F. Carlson²⁾ dadurch erreicht, daß an Stelle einer isolierenden Platte bzw. Schicht eine photoleitende Schicht auf einem leitenden Träger, Metall oder Papier, verwandt wurde. Auf Grund der photoelektrischen Erscheinung bei Lichteinstrahlung kann man eine vorher im Dunkeln auf

¹⁾ P. Selenyi, Tungsram Radio, Mai 1935.

²⁾ C. F. Carlson, USP. 2221776 [Nov. 1941], 2297691 [Okt. 1942], 2357809 [Sept. 1944].