Liebigs Ann. Chem. 703, 176–181 (1967)

Schweinegallensäuren, VI[1]

Progesteron aus 3α-Hydroxy-6-oxo-5α-cholansäure

von *Gerhard Lehmann, Hans-Joachim Tepper* und *Günter Hilgetag* *)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof, und dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

Eingegangen am 29. September 1966

Der Abbau des aus 3α-Acetoxy-6-oxo-5α-cholansäuremethylester (**2**) zugänglichen 3α-Acetoxy-Δ^5-cholensäuremethylesters (**5**) zu Progesteron wird beschrieben.

Die erstmals von *Fernholz*[2] in der Schweinegalle nachgewiesene 3α-Hydroxy-6-oxo-5α-cholansäure (**1**) läßt sich nach neueren Untersuchungen[3–6] auch in größeren Mengen bequem isolieren. Sie rückt damit in die Reihe der leicht zugänglichen und billigen Ausgangsmaterialien für Steroid-Partialsynthesen.

Uns interessierte die Umwandlung dieser Ketosäure in Progesteron. Der Abbau der Carbonsäureseitenkette nach *Meystre-Miescher*[7,8] setzt eine geeignete Abwandlung der störenden 6-Oxo-Gruppe voraus. Eine Hydrierung zum 6β-Alkohol kommt dem geplanten Aufbau der Δ^4-3-Keto-Gruppierung entgegen. Der Abbau der Seitenkette kann dann auf verschiedenen Stufen der weiteren Umwandlung des 3α.6β-Diols zum Δ^4-3-Keton durchgeführt werden. Den Abbau der 5α-Cholansäure als 3α-Hydroxy-6β.19-epoxid haben *Zepter* und Mitarbeiter[9] ausgeführt; über den Abbau als 3α.6β-Diol werden wir demnächst berichten[10]. Der nachstehend beschriebene Abbau führt über den 3α-Acetoxy-Δ^5-cholensäuremethylester.

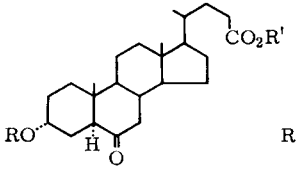
Als Ausgangsmaterial diente 3α-Acetoxy-6-oxo-5α-cholansäuremethylester (**2**), den wir mit 5–7-proz. Ausbeute aus den Abfallmutterlaugen der Gewinnung von α-

*) Herrn Prof. Dr., Dr. h. c., Dr. h. c. *Alfred Rieche* in Verehrung zum 65. Geburtstag.

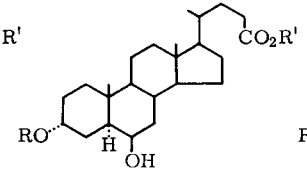
1) V. Mitteilung: *G. Lehmann, L. Koppe* und *G. Hilgetag*, J. prakt. Chem. [4] **32**, 217 (1966).
2) *E. Fernholz*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **232**, 202 (1935).
3) *D. Bor, G. Hortobagyi* und *J. Fari*, Ungar. Pat. 151 398 v. 19. 4. 1963, Chemische Fabrik Gedeon Richter, Budapest [C. A. **61**, 7274 (1964)].
4) *G. Lehmann, H.-J. Tepper* und *G. Hilgetag*, Biochem. Z. **340**, 75 (1964).
5) *G. Lehmann, L. Koppe, H.-J. Tepper* und *G. Hilgetag*, Biochem. Z. **341**, 430 (1965).
6) *G. Lehmann, L. Koppe* und *G. Hilgetag*, Biochem. Preparations **11**, 58 (1966).
7) *Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. chim. Acta **27**, 1815 (1944).
8) *Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher* und *K. Miescher*, Helv. chim. Acta **28**, 1252 (1945).
9) *R. Zepter, H. Rosenberger, K. Barnikol-Oettler, H. Greiner* und *F. W. Kunstmann*, Chem. Ber. **100**, 9 (1967).
10) *G. Lehmann, K. Liebsch* und *G. Hilgetag*, in Vorbereitung.

Hyodesoxycholsäuremethylester isolierten[6]. Bei der *Reduktion* zum 6β-Alkohol **3** lieferte Natriumborhydrid in Äthanol nur Ausbeuten bis zu 80% d. Th.; die katalytische Hydrierung in Eisessig verlief demgegenüber selbst bei Ansätzen von 100 g **2** nahezu quantitativ. Die Dehydratisierung des 6β-Hydroxy-3α-acetoxy-5α-cholansäuremethylesters (**3**) zum 3α-Acetoxy-Δ^5-cholensäuremethylester (**5**) gelang mit Pyridin/$POCl_3$ in ca. 90-proz. Ausbeute. Bei der anschließenden *Grignardierung* des Esters mit Phenylmagnesiumbromid wurde unter den gewählten Bedingungen das intermediär entstehende 3α.24-Dihydroxy-24.24-diphenyl-Δ^5-cholen zugleich zum 3α-Hydroxy-24.24-diphenyl-$\Delta^{5.23}$-choladien (**8**) dehydratisiert. Die Diphenyläthylen-Gruppierung der Seitenkette weist sich im UV-Spektrum durch ein Maximum bei 251 mμ aus. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte am besten über das Acetat **9**.

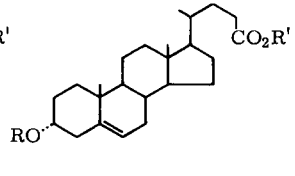
Um bei der anschließend vorgesehenen Allyl-Bromierung der Seitenkette an C-22 Nebenreaktionen durch die Gegenwart der Δ^5-Doppelbindung auszuschließen, planten wir einen Schutz dieser Doppelbindung durch Anlagerung von HCl zum 5α-Chlor-Derivat. Überraschenderweise gelang die HCl-Anlagerung aber weder beim Cholensäureester **5** noch beim Grignardierungsprodukt **8** oder dessen Acetat **9**.



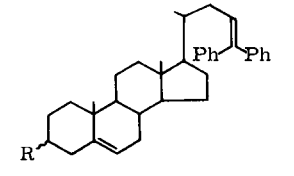
1: R = H, R' = H
2: R = CH_3CO, R' = CH_3



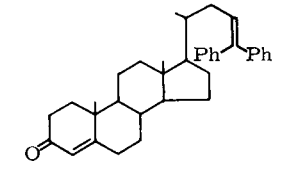
3: R = CH_3CO, R' = CH_3
4: R = H, R' = H



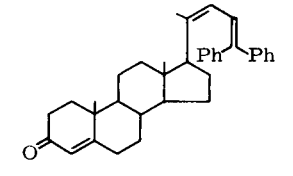
5: R = CH_3CO, R' = CH_3
6: R = H, R' = CH_3
7: R = H, R' = H



8: R = α-OH, Ph = C_6H_5
9: R = α-CH_3CO_2, Ph = C_6H_5
10: R = β-CH_3CO_2, Ph = C_6H_5



11: Ph = C_6H_5



12: Ph = C_6H_5

Gearbeitet wurde in Methylenchlorid, Chloroform oder CCl_4 unter Zusatz wechselnder Mengen Eisessig und z. T. mit katalytischen Mengen Fe(III)- oder Bi(III)-Salzen bei Temperaturen zwischen −15 und 0°. Nach Sättigen mit trockenem HCl-Gas ließ man 1−10 Tage im Kühlschrank stehen. Bei der Aufarbeitung wurden 80−98% Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Ursache für das Ausbleiben der HCl-Addition ist wahrscheinlich eine sterische Behinderung der axialen 5α-Position durch den ebenfalls axialen 3α-Substituenten. Wie bekannt ist[11], und wie wir bestätigen können, reagiert das isomere 3β-Acetoxy-24.24-diphenyl-$\Delta^{5.23}$-choladien (**10**), mit äquatorialem Substituenten in 3-Stellung, glatt mit Chlorwasserstoff. Die 3β-Verbindung **10** gewannen wir auf bekannten Wegen aus α-Hyodesoxycholsäure[11,12].

Die für den Abbau der Seitenkette notwendige *Allyl-Bromierung* mit *N*-Brom-succinimid erschien in Gegenwart einer Δ^5-Doppelbindung nicht angebracht. Wir dehydrierten daher den bei der Grignardierung erhaltenen Δ^5-3α-Alkohol **8** nach Oppenauer und isomerisierten das dabei anfallende Gemisch von Δ^4- und Δ^5-3-Keton entweder während der Aufarbeitung durch Wasserdampfdestillation oder durch nachträgliches Erhitzen mit Oxalsäure in Methanol zu einheitlichem 3-Oxo-24.24-diphenyl-$\Delta^{4.23}$-choladien (**11**).

Der Weg über dieses Keton erschien angezeigt, weil es von *Meystre* und Mitarbeitern[13] schon auf anderem Wege dargestellt und zu Progesteron abgebaut worden war. Die Autoren erwähnen dabei ausdrücklich, daß die Ausbeute an 3-Oxo-24.24-diphenyl-$\Delta^{5.20(22).23}$-cholatrien (**12**) bei der Allyl-Bromierung und der folgenden HBr-Abspaltung durch die Gegenwart der Δ^4-3-Ketogruppe kaum beeinträchtigt wird, geben für **12** jedoch keine Ausbeute an.

Das Δ^4-3-Keton **11** wurde nach den Angaben von *Meystre* und Mitarbeitern[13] mit *N*-Brom-succinimid zum Cholatrien **12** umgesetzt und dieses, wie angegeben, mit Chromsäure zu Progesteron oxydiert. Die erzielte Ausbeute an Progesteron lag mit durchschnittlich 33% d. Th. (bez. auf das Choladien **11**) in der angegebenen Größenordnung (31%).

Es ließ sich zeigen, daß diese wenig befriedigende Ausbeute durch den uneinheitlichen Ablauf der Allyl-Bromierung und der HBr-Abspaltung (**11** → **12**) bedingt ist. So lieferte das mit 88-proz. Ausbeute aus **11** erhaltene rohe Cholatrien **12** bei der Oxydation nur 37% Progesteron, das mit nur 40-proz. Ausbeute erhaltene reine Cholatrien **12** dagegen bis zu 70%. Diese Befunde lassen sich nur durch eine erhebliche Verunreinigung des rohen **12** erklären. Es ist anzunehmen, daß **11** in Analogie zum Verhalten anderer Δ^4-3-Ketone[14] durch *N*-Brom-succinimid erheblich auch in 6-Stellung angegriffen wird. Wir halten es daher für nicht empfehlenswert, die Allyl-Bromierung der Seitenkette in Gegenwart ungeschützter Ringdoppelbindungen vorzunehmen.

[11] *Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. chim. Acta **29**, 627 (1946).

[12] *K. R. Bharucha, G. C. Buckley, C. K. Cross, L. J. Rubin* und *P. Ziegler*, Canad. J. Chem. **34**, 982 (1956) [C. A. **51**, 2839 (1957)]; *L. Vargha, M. Rados* und *M. Kraut*, Acta chim. Acad. Sci. hung. **8**, 303 (1956) [C. A. **51**, 16505 (1957)]; *I. Ushizawa*, J. Yonago med. Assoc. **11**, 14 (1960) [C. A. **55**, 6534 (1961)]; *B. Riegel, M. F. W. Dunker* und *Mc. C. J. Thomas*, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2115 (1942).

[13] *Ch. Meystre, A. Wettstein* und *K. Miescher*, Helv. chim. Acta **30**, 1022 (1947).

[14] *Ch. Meystre* und *A. Wettstein*, Experientia [Basel] **2**, 408 (1946).

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* wurden in offenen Röhrchen im Schwefelsäurebad bestimmt und sind nicht korrigiert. — Die *IR-Spektren* wurden mit dem Zeiss-Zweistrahl-Spektralphotometer UR 10 aufgenommen, die *UV-Spektren* mit dem selbstregistrierenden Spektralphotometer Unicam SP 700.

6β-Hydroxy-3α-acetoxy-5α-cholansäuremethylester (**3**). — 100.0 g *3α-Acetoxy-6-oxo-5α-cholansäuremethylester*[6] (**2**) werden in 2 *l* Eisessig gelöst und in Gegenwart von 2.0 g PtO_2 bei Raumtemperatur bis zur Aufnahme der ber. Menge *Wasserstoff* hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, die Lösung i. Vak. auf 500 ccm eingeengt und mit 3.5 *l* Wasser versetzt. Nach einigen Stunden wird abgesaugt, säurefrei gewaschen und getrocknet. Ausbeute 99.7 g vom Schmp. 188—190°, nach Umkristallisieren aus Methanol 96.0 g vom Schmp. 193—194° (Lit.[15] 192°); $[\alpha]_D^{21} = +11.1°$ ($c = 1$, $CHCl_3$) [Lit.[15] +12.9 ± 3° ($CHCl_3$)]. — Charakteristische *IR-Banden* (CCl_4): 1740, 1730, 1245, 1170 cm^{-1}.

3α.6β-Dihydroxy-5α-cholansäure (*4*). — Die Substanz wird aus **3** durch 4stdg. Kochen mit *methanol. NaOH* erhalten. Schmp. 249—251° (aus Äthanol) [Lit.[15] 251°], $[\alpha]_D^{21} = +9.36°$ ($c = 1$, $CHCl_3$/n-Propanol) [Lit.[16] +9.36°, Äthanol]. — Charakteristische *IR-Banden* (Nujol): 3400 (breit), 1703, 1463 cm^{-1}.

3α-Acetoxy-Δ⁵-cholensäuremethylester (**5**). — 50 g **3** werden bei Raumtemperatur in 100 ccm *Pyridin* gelöst und portionsweise unter Umschütteln mit 30 ccm $POCl_3$ versetzt. Unter Selbsterwärmung auf 80—100° tritt Lösung ein. Beim Erkalten sorgt man durch gelegentliches Umschütteln für die Bildung eines lockeren Kristallbreies, den man nach 24 Stdn. in 500 ccm Wasser einrührt und dann absaugt. Das Filtrat wird ausgeäthert, die Substanz in Äther gelöst und mit verd. Salzsäure, Natriumacetat-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Der Ätherabdampfrückstand (48 g) wird aus 175 ccm Methanol kristallisiert. Ausbeute 43 g; Schmp. 109—111° (Lit.[15] 109.5°), $[\alpha]_D^{21} = -18.5°$ ($c = 1$, $CHCl_3$) [Lit.[15] −15.6°, $CHCl_3$]. — Charakteristische *IR-Banden* (CCl_4): 1740, 1725, 1670, 1240, 1170 cm^{-1}.

$C_{27}H_{42}O_4$ (430.6) Ber. C 75.31 H 9.83 Gef. C 75.26 H 9.91

3α-Hydroxy-Δ⁵-cholensäuremethylester (**6**). — Er wird aus **5** durch 4 stdg. Erhitzen mit 1-proz. *methanol. Schwefelsäure* dargestellt. Schmp. 127°, $[\alpha]_D^{21} = -30°$ ($c = 1$, $CHCl_3$). — Charakteristische *IR-Banden* (CCl_4): 3620—3590, 1735, 1668, 1170 cm^{-1}.

$C_{25}H_{40}O_3$ (388.6) Ber. C 77.27 H 10.38 Gef. C 77.05 H 10.12

3α-Hydroxy-Δ⁵-cholensäure (**7**). — Man erhält die Säure aus **5** durch Verseifung mit *methanol. KOH*. Schmp. 199—200° (Lit.[15] 195°), $[\alpha]_D^{21} = -25.5°$ ($c = 1$, $CHCl_3$). — Charakteristische *IR-Banden* (Nujol): 3430 (breit), 1711, 1670, 1465 cm^{-1}.

3α-Acetoxy-24.24-diphenyl-Δ⁵.²³-choladien (**9**). — a) *Aus* **5**: Zu einer Grignardlösung aus 48 g *Magnesium* und 210 ccm *Brombenzol* in 700 ccm Diäthyläther tropft man innerhalb 45 Min. unter Rühren eine Lösung von 43 g **5** in 500 ccm trockenem Toluol. Nach dem Ab-

---

[15] *A. Schubert* und *Ch. Damker*, J. prakt. Chem. [4] **4**, 260 (1957).

[16] *G. Sugiyama*, J. Biochemistry [Tokyo] **25**, 157 (1937) [C. A. **31**, 4337 (1937)].

destillieren der bis 80° übergehenden Lösungsmittel wird 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei man so kräftig rührt, daß kein Bodenkörper liegen bleibt. Dann zersetzt man durch Eingießen in 3 *l* Eis/Wasser und setzt 2 *l* konz. Salzsäure zu. Die organische Phase wird abgetrennt, neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der harzige Rückstand wird mit 250 ccm Methanol 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisieren 38 g (77%) rohes **8** vom Schmp. 200–202°.

Durch 2tägiges Stehenlassen mit 185 ccm *Acetanhydrid* und 38 ccm *Pyridin* wird das Rohprodukt (**8**) in das Acetat **9** übergeführt. Überschüssiges Anhydrid wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 500 ccm Benzol gelöst und neutral gewaschen. Der Benzolabdampfrückstand liefert, aus der 10fachen Menge Äthanol kristallisiert, 30 g (56%, bez. auf **5**) Nadeln vom Schmp. 145–147°, $[\alpha]_D^{22} = +16.1°$ ($c = 1$, $CHCl_3$). – Charakteristische *IR-Banden* (CCl_4): 1735, 1672, 1600 und 1245 cm^{-1} (Multiplett). – *UV-Spektrum* (Cyclohexan): λ_{max} (log ε) = 220, 226, 253 mμ (4.172, 4.160, 4.209).

$C_{38}H_{48}O_2$ (536.8) Ber. C 85.03 H 9.01 Gef. C 85.05 H 9.06

b) *Aus* **6**: Analog a) erhält man 68% d. Th. Rohprodukt **8**, daraus 53% (bez. auf **6**) reines **9** vom Schmp. 146–147°.

3α-Hydroxy-24.24-diphenyl-Δ5.23-choladien (**8**). – 19.5 g **9** werden in 760 ccm *Äthanol* gelöst und mit 6.1 g *KOH* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ausbeute 16.8 g feine Nadeln vom Schmp. 210–212°, $[\alpha]_D^{22} = -15.1°$ ($c = 1$, $CHCl_3$). – Charakteristische *IR-Banden* (CCl_4): 3620–3590, 1670 und 1603 cm^{-1}. – *UV-Spektrum* (Cyclohexan): λ_{max} (log ε) = 219, 225, 251 mμ (4.176, 4.153, 4.20).

$C_{36}H_{46}O$ (494.8) Ber. C 87.40 H 9.37 Gef. C 87.19 H 9.50

3-Oxo-24.24-diphenyl-Δ4.23-choladien (**11**). – Zu einer Lösung von 7.5 g **8** in 60 ccm *Cyclohexanon* (frisch dest.) + 270 ccm Toluol tropft man innerhalb 30 Min. eine Lösung von 7.5 g *Aluminiumisopropylat* in 75 ccm Toluol und destilliert währenddessen 90 ccm ab. Nach dem Erkalten setzt man 40 ccm gesättigte *Seignettesalz*-Lösung zu und treibt mit Wasserdampf 800–900 ccm Destillat über. Der Rückstand wird 3mal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen. Der Chloroformabdampfrückstand wird aus Hexan und dann unter Zusatz von Aktivkohle aus Methanol kristallisiert. Ausbeute 3.8 g; Schmp. 144–145° (Lit.[13] 142–144°), $[\alpha]_D^{20} = +95.5°$ ($c = 1$, $CHCl_3$). – Charakteristische *IR-Banden* (CCl_4): 1675, 1620, 1600 cm^{-1}.

3-Oxo-24.24-diphenyl-Δ4.20(22).23-cholatrien (**12**). – Es wird aus **11** nach Lit.[13] erhalten; Ausbeute 88% d. Th. Rohprodukt, Schmp. zwischen 80 und 100°. Nach Behandlung der äthanol. Lösung mit Aktivkohle und Aluminiumoxid kristallisieren 39.8% d. Th. reine Substanz; Schmp. 104–107° (Lit.[13] 106–109°).

Progesteron. – Nach Lit.[13] erhält man aus *rohem* **12** eine Ausbeute von 37% d. Th., aus *reinem* **12** (Schmp. 104–107°) 65–70% d. Th. an Progesteron vom Schmp. 127° (aus Diäthyläther). Es ist nach IR- und UV-Spektrum identisch mit authent. Material.

5α-Chlor-3β-acetoxy-24.24-diphenyl-Δ23-cholen. – Eine Lösung von 1.0 g *3β-Acetoxy-24.24-diphenyl-Δ5.23-choladien*[11,12] (**10**) in 25 ccm Chloroform + 25 ccm Eisessig wird bei

$-5°$ mit trockenem *HCl-Gas* gesättigt und nach 5tägigem Stehenlassen bei 0° eingedampft. Der Rückstand wird aus der 30fachen Menge Heptan kristallisiert. Ausbeute 0.77 g (72%) Nadeln vom Schmp. 178–179° (Lit.[11] 179–181°), $[\alpha]_D^{21} = +37.8$ ($c = 1$, $CHCl_3$) [Lit.[11] $+39 \pm 4°$, $CHCl_3$]. – *IR-Banden* (CCl_4): 1740, 1602, 1240 cm^{-1}.

5, **8** und **9** reagieren unter diesen Bedingungen nicht mit Chlorwasserstoff und lassen sich unverändert zurückgewinnen.

[163/66]