

271. Über Steroide und Sexualhormone.

(147. Mitteilung¹⁾)

Zur Überführung von Cholsäure in Lithocholsäure

von H. Heusser und H. Wuthier.

(28. X. 47.)

Die Gallensäuren sind durch die von *Miescher*, *Wettstein* und Mitarbeitern²⁾ ausgearbeitete Abbaumethode geeignete Ausgangsmaterialien für die Herstellung von C₂₁-Steroiden geworden. Zur Bereitung des 3 α -Oxy-20-keto-pregnans, das ein wertvolles Zwischenprodukt zur Gewinnung verschiedener Steroid-Hormone ist, muss nach diesem Verfahren die Lithocholsäure als Ausgangsprodukt verwendet werden³⁾.

Lithocholsäure wurde aus Rindergallensteinen⁴⁾, Rinder⁻⁵⁾, Menschen⁻⁶⁾ und Kaninchen-Galle⁷⁾ isoliert. In diesen natürlichen Quellen ist sie jedoch nur in sehr geringer Menge vorhanden und ihre Isolierung gestaltet sich schwierig.

Aus Desoxycholsäure ist Lithocholsäure leicht zugänglich⁸⁾⁻¹²⁾; da jedoch Desoxycholsäure selbst ein relativ kostbares Material ist — sie wird übrigens heute vielfach aus Cholsäure gewonnen¹³⁾⁻²⁰⁾ — so ist auch dieser Weg nicht lohnend. Das gleiche gilt für die Überführung von Cheno- und Urso-desoxycholsäure in Lithocholsäure²¹⁾.

¹⁾ 146. Mitt. Helv. **30**, 1460 (1947).

²⁾ *K. Miescher*, *A. Wettstein* und Mitarb. Helv. **27**, 1815 (1944); **28**, 1252, 1401 (1945); **29**, **33**, 627 (1946); **30**, 1022, 1037 (1947); Exper. **3**, 185 (1947).

³⁾ *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, Helv. **29**, **33** (1946).

⁴⁾ *H. Fischer*, Z. physiol. Ch. **73**, 234 (1911).

⁵⁾ *H. Wieland* und *P. Weyland*, Z. physiol. Ch. **110**, 123 (1920).

⁶⁾ *H. Wieland*, Z. physiol. Ch. **142**, 191 (1925).

⁷⁾ *S. Kishi*, Z. physiol. Ch. **238**, 210 (1936).

⁸⁾ *H. Wieland*, *E. Dane* und *E. Scholz*, Z. physiol. Ch. **211**, 266 (1932).

⁹⁾ *L. Ruzicka* und *M. W. Goldberg*, Helv. **18**, 668 (1935).

¹⁰⁾ *J. D. Dutcher* und *O. Wintersteiner*, Am. Soc. **61**, 1992 (1939).

¹¹⁾ *E. Schwenk*, *B. Riegel*, *R. B. Moffett* und *E. Stahl*, Am. Soc. **65**, 549 (1943).

¹²⁾ *B. F. McKenzie*, *W. F. McGuckin* und *E. C. Kendall*, J. Biol. Chem. **162**, 555 (1946).

¹³⁾ *W. Borsche* und *E. Feske*, Z. physiol. Ch. **176**, 109 (1928).

¹⁴⁾ *F. Boedecker* und *H. Volk*, B. **55**, 2302 (1922).

¹⁵⁾ *S. Bergström* und *G. A. D. Haslewood*, Soc. **1939**, 540 (1939).

¹⁶⁾ *G. A. D. Haslewood*, Nature **150**, 211 (1942).

¹⁷⁾ *A. W. Schneider* und *W. M. Hoehn*, Am. Soc. **65**, 485 (1943).

¹⁸⁾ *T. F. Gallagher* und *W. P. Long*, J. Biol. Chem. **147**, 131 (1943).

¹⁹⁾ *G. A. D. Haslewood*, Biochem. J. **37**, 109 (1943).

²⁰⁾ *W. M. Hoehn* und *J. Linsk*, Am. Soc. **67**, 312 (1945).

²¹⁾ *Takeshi Iwasaki*, Z. physiol. Ch. **244**, 181 (1936).

Die am leichtesten zugängliche Gallensäure ist die Cholsäure. Ihre direkte Überführung in Lithocholsäure wurde bis heute auf drei verschiedenen Wegen durchgeführt. a) Durch Oxydation der Cholsäure zur 3,7,12-Triketo-cholansäure, partielle Reduktion der 3-ständigen Keto-Gruppe zum Alkohol¹⁾²⁾³⁾ und Elimination der verbliebenen Keto-Gruppen an C 7 und 12 nach *Wolff-Kishner*³⁾⁴⁾⁵⁾. b) Partielle Oxydation⁵⁾⁶⁾ der Cholsäure zur 3 α -Oxy-7,12-diketo-cholansäure und deren Reduktion nach *Wolff-Kishner*. c) Schutz der 3-ständigen Hydroxyl-Gruppe durch partielle Veresterung⁷⁾⁻¹¹⁾, Oxydation der freien Hydroxyle in 7 und 12 zu Keto-Gruppen und deren Eliminierung. Die auf diesen drei Wegen erzielten Ausbeuten betragen im günstigsten Falle 20–30%, bezogen auf die angesetzte Cholsäure bzw. deren Methylester.

Da wir für synthetische Arbeiten auf dem Gebiete der digitaloiden Aglykone eine grössere Menge von 3 α -Oxy-20-keto-pregnan, das, wie schon bemerkt, aus Lithocholsäure nach der Methode von *Miescher* leicht zugänglich ist¹⁰⁾, benötigten, haben wir die Überführung von Cholsäure in Lithocholsäure erneut untersucht.

Es gelang uns, Cholsäure-methylester mit einer Ausbeute von 88% in Lithocholsäure überzuführen. Der eingeschlagene Weg, der sich an die unter c) angegebenen Methoden anlehnt, führte über das 3-Mono-succinat des Cholsäure-methylesters zum 3 α -Succinoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylester, der ausserordentlich gut kristallisiert und leicht mit einer Ausbeute von 92% gewonnen werden kann. Dieses günstige Ergebnis ist dem Umstand zu verdanken, dass Bernstein-säure-anhydrid unter den angegebenen Reaktionsbedingungen sehr selektiv mit dem 3 α -ständigen Hydroxyl der Cholsäure reagiert, während die 3-Mono-ester, die sich von der Essigsäure⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾, der p-Nitrobenzoesäure⁷⁾, der p-Methoxy-benzoesäure⁷⁾ und der Phthalsäure¹²⁾ ableiten, relativ schwer oder nur mit schlechten Ausbeuten zugänglich sind¹³⁾. Die Reduktion des 3 α -Succinoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylesters nach *Wolff-Kishner* führte unter gleichzeitiger Verseifung der Bernstein-säurehalbester-Gruppierung direkt zu Lithocholsäure. Die Ausbeute dieser Stufe beträgt 96%. In mehreren Versuchen wurden

¹⁾ *O. Hammarsten*, B. **14**, 71 (1881).

²⁾ *M. Schenck*, Z. physiol. Ch. **63**, 308 (1909); **69**, 383 (1910).

³⁾ *W. Borsche* und *F. Hallwas*, B. **55**, 3318; 3324 (1922).

⁴⁾ *L. Ruzicka* und *W. M. Goldberg*, Helv. **18**, 668 (1935).

⁵⁾ *S. Bergström* und *G. Haslewood*, Soc. **1939**, 540 (1939).

⁶⁾ *K. Kaziro* und *T. Shimada*, Z. physiol. Ch. **249**, 220 (1937).

⁷⁾ *W. Borsche*, B. **57**, 1620 (1924).

⁸⁾ *Pl. A. Plattner* und *H. Heusser*, Helv. **27**, 748 (1944).

⁹⁾ *R. Grand* und *T. Reichstein*, Helv. **28**, 344 (1945).

¹⁰⁾ *Ch. Meystre* und *K. Miescher*, Helv. **29**, 33 (1946).

¹¹⁾ Vgl. dazu auch das Am. Patent 2 398 709 von *W. M. Hoehn* und *A. W. Schneider*; Chem. Abstr. **40**, 3781 (1946).

¹²⁾ Nach eigenen Versuchen.

¹³⁾ Nach dem Am. Patent 2398709 haben *W. M. Hoehn* und *A. W. Schneider* das Monobenzoat des Cholsäure-methylesters bereitet. Chem. Abstr. **40**, 3781 (1946).

mit stets gleichbleibendem Ergebnis insgesamt 157 g Lithocholsäure aus 200 g Cholsäure-methylester bereitet.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil^{1) 2)}.

3 α -Succinoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylester.

106 g trockener³⁾ Cholsäure-methylester wurden in 400 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 32,5 g (= 1,3 Mol) Bernsteinsäure-anhydrid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht im Ölbad auf 100° erwärmt. Das Pyridin wurde im Vakuum abdestilliert⁴⁾, der Rückstand in 300 cm³ Eisessig gelöst, unter Kühlung auf 15–20° langsam mit 900 cm³ einer 5-proz. essigsauren Chromtrioxyd-Lösung versetzt und anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Durch Zusetzen von 100 cm³ Methanol und kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die überschüssige Chromsäure zerstört, worauf das Reaktionsgemisch unter gutem Umrühren in 8 Liter heisses Wasser eingetragen wurde. Nach dem Erkalten wurde der krystalline Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und im Vakuum bei 90° getrocknet. Ausbeute: 119 g 3 α -Succinoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylester vom Smp. 175–178°. Zur Analyse wurde eine Probe viermal aus Benzol-Benzin umkrystallisiert und 15 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Smp. 182–183°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{14} = +52,5^{\circ}; +53,0^{\circ} \quad (c = 0,820; 0,843 \text{ in Chloroform})$$

3,839 mg Subst. gaben 9,447 mg CO₂ und 2,795 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_8 \quad \text{Ber. C } 67,16 \quad \text{H } 8,16\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 67,16 \quad \quad \text{,, } 8,15\% \end{array}$$

Lithocholsäure.

10 g roher 3 α -Succinoxy-7,12-diketo-cholansäure-methylester vom Smp. 175–178° wurden zu einer Lösung von 10 g Natrium in 100 cm³ Alkohol (96-proz.) gegeben, mit 50 g Hydrazinhydrat versetzt und im Stahlrohr 12 Stunden auf 180° erhitzt. Auf diese Weise wurden insgesamt 180 g Diketo-ester umgesetzt. Die vereinigten Reaktionsprodukte wurden mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und dann 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Aus der Lösung wurde der grösste Teil des Alkohols abdestilliert, worauf sie in heisse verdünnte Salzsäure eingetragen wurde. Beim Erkalten schieden sich feine farblose Nadeln aus, die, abgenutscht, mit viel Wasser gewaschen und im Vakuum bei 90° getrocknet wurden. Ausbeute: 126 g Lithocholsäure vom Smp. 180–182°. Zur Analyse wurde das Präparat dreimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und 15 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet. Smp. 187–188°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{11} = +32,1^{\circ} \quad (c = 0,967 \text{ in Feinsprit})$$

3,725 mg Subst. gaben 10,424 mg CO₂ und 3,552 mg H₂O

$$\begin{array}{l} \text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,55 \quad \text{H } 10,71\% \\ \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 76,37 \quad \quad \text{,, } 10,67\% \end{array}$$

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

²⁾ Mitbearbeitet von Hrn. *K. Eichenberger*, Diplomarbeit E.T.H. Zürich 1947.

³⁾ Durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum getrocknet.

⁴⁾ Das 3 α -Mono-succinat des Cholsäure-methylesters konnte nicht in krystallisierter Form erhalten werden. Eine Reinigung in dieser Stufe (Abtrennung von Spuren neutraler Anteile...) brachte keine Vorteile.