

FRANCISC HODOȘAN, ÁRPÁD BALOGH, IOAN JUDE
und NICOLAE ȘERBAN

Eine neue Synthese des 6 α -Methyl-progesterons aus Hyodesoxycholsäure

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Volksrepublik Rumänien
und dem Chemisch-Pharmazeutischen Forschungsinstitut, Cluj, Rumänien

(Eingegangen am 10. April 1963)

Die beschriebene Synthese beruht auf der Fähigkeit der 3,6-Dioxo-5 α -steroiden, unter bestimmten Bedingungen 3-Monoäthylenketale zu bilden. Die Einführung der 6 α -Methylgruppe erfolgt vor Abspaltung der Seitenkette.

Zahlreiche in der Literatur beschriebene Beispiele haben gezeigt, daß eine Methylgruppe am C-Atom 6 gewisser Steroidhormone eine Steigerung der physiologischen Wirksamkeit hervorruft¹⁾. Diese Gruppe läßt sich entweder über eine intermediäre Δ^5 -Doppelbindung oder über eine Ketogruppe am C-Atom 6 einführen²⁾.

Von den bisher bekannten Darstellungsmethoden des 6 α -Methyl-progesterons^{3,4)} geht nur eine von der Hyodesoxycholsäure (I) aus, bzw. dem Äthylenketal des 3 α ,6 α -Dihydroxy-pregnanons-(20)⁴⁾, das man aus I durch Abspaltung der Seitenkette erhält. Die selektive Oxydation der 6 α -OH-Gruppe mit CrO₃/Pyridin führt zum 3 α -Hydroxy-6-oxo-5 β -steroid, das in alkalischem Medium in das 5 α -Isomere umgewandelt wird. Vor Einführung der Methylgruppe in die 6-Stellung wird die 3 α -Hydroxygruppe über das Tosylat in die 3 β -OH-Gruppe umgewandelt. Kehrt man die Reihenfolge der Isomerisierungen (an C-5 und C-3) um, so erhöht sich die Gesamtausbeute wesentlich. Die folgenden Umwandlungen werden in bekannter Weise vorgenommen.

In der vorliegenden Arbeit wird das als Ausgangsverbindung eingesetzte 3 α ,6 α -Dihydroxy-5 β -steroid zum entsprechenden 3,6-Dioxo-5 β -steroid oxydiert und anschließend zum 5 α -Derivat isomerisiert. Während das so erhaltene sp²-konfigurierte C-Atom 3 die Umwandlung 5 β \rightarrow 5 α nicht behindert, ist die Bildung des 5 α -Isomeren aus dem 3 α -Hydroxy-6-oxo-5 β -steroid wegen des damit verbundenen Umklappens der 3 α -OH-Gruppe aus der äquatorialen in die axiale Lage weniger begünstigt.

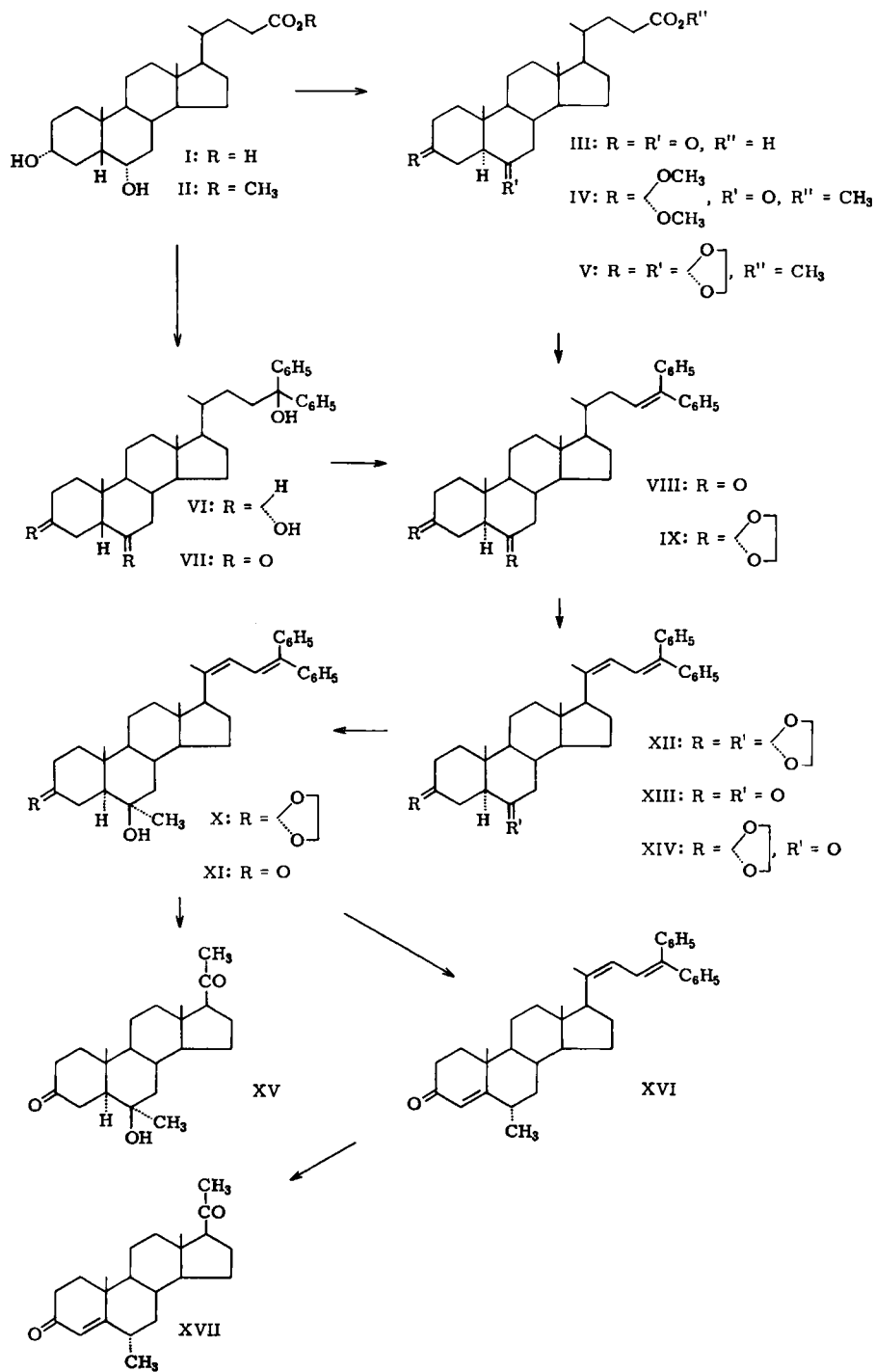
Ein weiterer charakteristischer Schritt unserer Synthese ist die selektive Ketalisierung am C-Atom 3. Sie beruht auf der Eigenschaft des 3,6-Dioxo-5 α -steroids, unter

¹⁾ L. F. FIESER und M. FIESER, Steroids, 1. Aufl. S. 654, 692, Reinhold Publishing Co., New York 1959.

²⁾ E. TOROMANOFF, Bull. Soc. chim. France 1960, 888.

³⁾ H. J. RINGOLD, E. BATRES und G. ROSENKRANZ, J. org. Chemistry 22, 99 [1957]; D. BURN, B. ELLIS, V. PETROW, I. A. STUART-WEBB und D. M. WILLIAMSON, J. chem. Soc. [London] 1957, 4092; P. F. BEAL, M. A. REBENSTORF und J. E. PIKE, J. Amer. chem. Soc. 81, 1231 [1959]; S. LUISBERG, W. O. GODTFREDSEN und S. VANGEDAL, Tetrahedron [London] 9, 149 [1960]; L. MIRAMONTES, P. AGUINACO und M. A. ROMERO, J. Amer. chem. Soc. 82, 6153 [1960].

⁴⁾ R. ZEPTER, Dissertat., Jena 1960.



Säure-Katalyse mit Butanonäthylenketal schneller in 3- als in 6-Stellung zu reagieren⁵⁾. Die freibleibende Ketogruppe am C-Atom 6 ermöglicht dann die Einführung der CH_3 -Gruppe.

Wir zogen es vor, die oben erwähnten Umwandlungen vor der Abspaltung der Seitenkette vorzunehmen. Auf diese Weise vermeidet man das Arbeiten mit einem Triketon, was das Syntheseproblem vereinfacht; man verfügt so bis zu den letzten Syntheseschritten über eine stets herstellbare Ketogruppe in 20-Stellung.

In einer ersten Variante unserer Arbeit stellten wir 3.6-Dioxo-5 α -cholansäure (III) aus I nach der Literaturvorschrift⁶⁾ her. Die Veresterung der Säure III mit Methanol führte zum 3.3-Dimethoxy-ester IV, der sich in das 3.6-Bis-äthylenketal V umwandeln ließ. Verbindung V lieferte bei der Umsetzung mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ und nachfolgender Dehydratisierung des Rohprodukts das 24.24-Diphenyl- Δ^{23} -cholen-Derivat VIII. Die Umwandlung von V in VIII verläuft mit sehr unbefriedigender Ausbeute und führt zu reinem Endprodukt VIII nur durch Chromatographieren. Aus diesem Grund wurde VIII auf folgendem Wege dargestellt: Wir oxydierten zunächst das aus Hyodesoxycholsäure-methylester (II) leicht erhältliche 24.24-Diphenyl-3 α .6 α .24-trihydroxycholan (VI) mit CrO_3 zum Diketon VII und spalteten aus dem Rohprodukt unter der Einwirkung von Mineralsäure Wasser ab. Gleichzeitig isomerisierte sich die Verbindung mit annehmbarer Ausbeute zum leicht zu reinigenden 5 α -Derivat VIII. Zur Einführung der zweiten Doppelbindung in die Seitenkette wurde *N*-Brom-succinimid verwendet. Die Bromierung von VIII in der Allyl-Stellung und die anschließende Bromwasserstoff-Abspaltung zu XIII verliefen mit völlig unbefriedigender Ausbeute, wahrscheinlich infolge sekundärer Bromierungen des Steranskelettes in den α -Stellungen der Ketogruppen. Befriedigende Ausbeuten erhält man bei der Bromierung des 3.6-Bis-äthylenketals IX und seiner Spaltung zur Verbindung XII, die sich leicht zur Verbindung XIII hydrolysieren läßt.

Der folgende von uns vorgeschlagene Syntheseschritt besteht in der selektiven Ketalisierung von XIII in 3-Stellung mit Hilfe von Butanon-äthylenketal. Die in der Literatur⁵⁾ beschriebenen Reaktionen dieses Typs des 3.6-Dioxo-5 α -steroides verlaufen mit Ausbeuten, die im allgemeinen 50% d. Theorie überschreiten. Die Abänderung der Reaktionsbedingungen durch Anwendung eines inerten Lösungsmittels lieferte uns das Monoketal XIV in etwa 70% Ausbeute. Als Nebenprodukt entsteht das 3.6-Bis-äthylenacetal XII, aus dem durch Hydrolyse mit Säure das Ausgangsmaterial XIII zurückgewonnen wird.

Zur Einführung der Methylgruppe wird die Verbindung XIV mit CH_3MgJ zum Methylcarbinol X⁷⁾ umgesetzt, das bei der sauren Hydrolyse unter Freisetzung der Ketogruppe in 3-Stellung das Produkt XI lieferte. Von X aus wurden zwei Wege verfolgt: Auf dem ersten erhielten wir durch Oxydation der Seitenkette und anschließende Hydrolyse des Rohprodukts die Verbindung XV.

⁵⁾ G. ROSENKRANZ, M. VELASCO und F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 76, 5024 [1954]; J. H. FRIED, G. E. ARTH und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. 81, 1235 [1959].

⁶⁾ A. WINDAUS und A. BOHNE, Liebigs Ann. Chem. 453, 278 [1923]; A. WINDAUS, ebenda 447, 233 [1926].

⁷⁾ Die Orientierung der Gruppen am C-Atom 6 der Verbindung X stimmt mit den Resultaten von M. DAVIS und G. H. R. SUMMER, J. chem. Soc. [London] 1960, 4707, überein (betrifft die Einwirkung von CH_3MgJ auf 3 β -Hydroxy-5 α -cholestan-on-(6)).

Ihre Dehydratisierung, nach bekannten Methoden⁸⁾, führte zu einem Rohprodukt, aus dem sich kein 6 α -Methyl-progesteron (XVII) isolieren ließ, obwohl das IR-Spektrum seine Anwesenheit anzeigte.

In der zweiten Variante lieferte die Dehydratisierung von XI die Verbindung XVI, welche bei der Oxydation ein Substanzgemisch ergab, aus dem durch Chromatographieren 6 α -Methyl-progesteron⁹⁾ (XVII) isoliert wurde. Da die Ausbeuten im letzten Syntheseschritt sehr gering sind, werden wir unsere Bemühungen zur Auffindung besserer Reaktions- und Isolierungsbedingungen fortsetzen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden in der Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium unter Leitung von Frau M. IONESCU ausgeführt. Frau E. HAMBURG nahm die IR-Spektren mit einem Zeiß UR-10-Spektrophotometer mit Natriumchlorid-Prisma auf.

3.3-Dimethoxy-6-oxo-5 α -cholansäure-methylester (IV): 13.0 g III (Schmp. 207–208°) werden in 130 ccm Methanol gelöst und mit 1.3 ccm POCl₃ versetzt. Nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur filtriert man die ausgeschiedenen Kristalle ab und wäscht sie mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung. Schmp. 133–134° (aus Methanol mit einer Spur Pyridin). $[\alpha]_D^{25}$: –3° (in Dioxan), Ausb. 9.5 g.

C₂₇H₄₄O₅ (448.6) Ber. C 72.28 H 9.87 Gef. C 72.09 H 10.11

3.6-Bis-äthylendioxy-5 α -cholansäure-methylester (V): Man löst 16 g IV in 40 ccm Butanon-äthylenketal, fügt 0.2 g *p*-Toluolsulfonsäure hinzu und erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß. Man bringt i. Vak. zur Trockne, löst den Rückstand in 100 ccm kochendem, mit einer Spur Pyridin alkalisiertem Methanol, dampft auf die Hälfte ein und läßt auskristallisieren. Schmp. 147–149° (aus Methanol mit einer Spur Pyridin). $[\alpha]_D^{25}$: +2° (in Dioxan). Ausb. 7 g.

C₂₉H₄₆O₆ (490.7) Ber. C 70.99 H 9.45 Gef. C 71.47 H 9.42

3.6-Dioxo-5 α -cholansäure-methylester: 10 g IV, gelöst in 100 ccm Aceton, werden mit 1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ccm Wasser behandelt. Man läßt 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, engt i. Vak. ein und verdünnt mit Wasser. Das abfiltrierte Produkt wird getrocknet und aus Methanol umgelöst. Schmp. 150–152°, $[\alpha]_D^{25}$: +7.5° (in Dioxan), Ausb. 7 g.

C₂₅H₃₈O₄ (402.6) Ber. C 74.59 H 9.51 Gef. C 74.45 H 9.98

3-Äthylendioxy-6-oxo-5 α -cholansäure-methylester: Man löst 2.0 g 3.6-Dioxo-5 α -cholansäure-methylester in 20 ccm Butanon-äthylenketal, destilliert 5 ccm ab und versetzt sofort mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure. Man kocht 5 Min. unter Rückfluß, schreckt mit Wasser ab, verdünnt mit 40 ccm Benzol, wäscht mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet anschließend über MgSO₄. Man dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand nacheinander aus Methanol, Essigester sowie 2mal aus Benzol um. Schmp. 130–131°, $[\alpha]_D^{25}$: –6.5° (in Dioxan), Ausb. 1.2 g.

C₂₇H₄₂O₅ (446.6) Ber. C 72.61 H 9.48 Gef. C 72.76 H 9.51

24.24-Diphenyl- Δ^{23} -5 α -cholen-dion-(3.6) (VIII)

a) 6 g V in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran werden mit C₆H₅MgBr, erhalten aus 5 g Mg, 26 ccm C₆H₅Br und 60 ccm Tetrahydrofuran, unter Wasserkühlung versetzt. Man erhitzt

⁸⁾ L. F. FIESER und J. RIGAUDY, J. Amer. chem. Soc. 73, 4660 [1951]; R. A. SNEEN, J. Amer. chem. Soc. 80, 3982 [1958].

⁹⁾ Die Substanz wurde mit einer Probe von 6 α -Methyl-progesteron verglichen, die uns Herr Dr. R. ZEPTER (VEB Jenapharm) zur Verfügung gestellt hat. Für sein liebenswürdiges Entgegenkommen danken wir ihm an dieser Stelle herzlich.

nachfolgend 15 Stdn. unter Rückfluß, kühlt ab und gießt in Eiswasser, das 15% Salzsäure enthält. Man destilliert das Biphenyl mit Wasserdampf ab, dekantiert und trocknet den Rückstand i. Exsikkator über P_4O_{10} . Anschließend wird in 80 ccm Eisessig und 8 ccm Acetanhydrid 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, in kaltes Wasser gegossen und nach dem Abfiltrieren und Trocknen in 50 ccm absol. Benzol gelöst. Man engt auf 10 ccm ein und chromatographiert an einer Säule aus 75 g Al_2O_3 , die mit Petroläther/Benzol (1:1) präpariert ist. Die ersten 5 Fraktionen des Petroläther/Benzol (1:1)-Eluats (Gesamtvol. 2500 ccm) enthalten 2 g Substanz vom Schmelzbereich 175–187°. Aus Essigester umgelöst Schmp. 184–187°.

$C_{36}H_{44}O_2$ (508.7) Ber. C 84.99 H 8.71 Gef. C 85.00 H 8.95

b) Zur Lösung von 20 g VI (Schmp. 208–210°) (aus II leicht erhältlich) in 400 ccm Eisessig und 60 ccm Chloroform fügt man bei 0° unter Rühren anteilweise 20 g CrO_3 in 400 ccm 10-proz. Schwefelsäure hinzu. Während der 30 Min. dauernden Zugabe hält man die Temperatur auf 0°. Anschließend zerstört man bei der selben Temperatur die überschüss. Chromsäure mit Natriumhydrogensulfidlösung, trennt die Chloroformschicht ab und extrahiert die wäßr. Phase mit Chloroform. Nach dem Waschen der vereinigten $CHCl_3$ -Auszüge mit 3-proz. Natronlauge und Wasser wird über $MgSO_4$ getrocknet, i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand (VII) mit 400 ccm Eisessig und 16 ccm Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man gießt in 2 l Wasser, filtriert ab, trocknet und löst zunächst aus Eisessig, dann aus Benzol um. Schmp. 186–188°, Ausb. 12 g. Nochmalige Umkristallisation aus Dioxan liefert ein Produkt vom Schmp. 188–190°, $[\alpha]_D^{25}$: +30° (in Dioxan). Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Substanz ohne Depression.

$C_{36}H_{44}O_2$ (508.7) Ber. C 84.99 H 8.71 Gef. C 85.11 H 8.80

24.24-Diphenyl-3.6-bis-äthylendioxy- Δ^{23} -5 α -cholen (IX): Der Lösung von 51 g VIII in 1.5 l absol. Benzol setzt man 102 ccm Äthylenglykol sowie 1.5 g *p*-Toluolsulfonsäure zu. Der Reaktionskolben wird mit einem graduierten Wasserabscheider verbunden und das Gemisch bis zur Abscheidung der theoretisch erforderlichen Wassermenge zum Sieden erhitzt (etwa 32 Stdn). Nach dem Abkühlen wäscht man mit Wasser, 1-proz. Natronlauge und wieder mit Wasser. Man trocknet über $MgSO_4$, filtriert, fügt 0.25 ccm Pyridin zu und bringt i. Vak. zur Trockne. Der Rückstand wird aus Methanol/Essigester (zusätzl. einer Spur Pyridin) umgelöst. Schmp. 174–176°, $[\alpha]_D^{25}$: +36° (in Dioxan), Ausb. 47 g.

$C_{40}H_{52}O_4$ (596.8) Ber. C 80.48 H 8.78 Gef. C 80.70 H 8.90

24.24-Diphenyl-3.6-bis-äthylendioxy- $\Delta^{20(22)}$ -23-5 α -choladien (XII): 9.0 g IX werden in 200 ccm absol. CCl_4 gelöst und mit 10 g gut getrocknetem, feingepulvertem Natriumhydrogencarbonat sowie 2.9 g *N*-Brom-succinimid versetzt. Unter kräftigem Rühren und Belichten mit einer 500-Watt-Lampe erhitzt man 18 Min. unter Rückfluß, kühlt ab, filtriert in 40 ccm Pyridin und wäscht den Niederschlag 3 mal mit je 50 ccm CCl_4 . Nach Abdestillieren des CCl_4 wird die Pyridinlösung 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, mit 100 ccm CCl_4 versetzt und mit Wasser gewaschen. Nach 2 maliger Extraktion der wäßr. Phase mit je 50 ccm CCl_4 werden die vereinigten organ. Schichten i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand 2 mal aus Methanol/Essigester (1:2) (zusätzl. einer Spur Pyridin) umkristallisiert. Schmp. 242–243°, $[\alpha]_D^{25}$: +13.5° (in $CHCl_3$), Ausb. 4.5 g. IR-Spektrum (in Nujol): 1100/cm (Äthylendioxy-).

$C_{40}H_{50}O_4$ (594.8) Ber. C 80.77 H 8.47 Gef. C 80.56 H 8.03

24.24-Diphenyl- $\Delta^{20(22)}$ -23-5 α -choladien-dion-(3.6) (XIII)

a) Zur Lösung von 5 g VIII in 80 ccm CCl_4 fügt man 1 g feingepulvertes, gut getrocknetes $NaHCO_3$, 150 mg α,α' -Azoisobuttersäure-dinitril und 1.8 g *N*-Brom-succinimid. Man erhitzt 20 Min. zum Sieden, filtriert, versetzt mit 55 ccm Eisessig sowie 5 g wasserfreiem Natrium-

acetat, destilliert den Tetrachlorkohlenstoff ab, kocht 30 Min. unter Rückfluß, läßt abkühlen, gießt in kaltes Wasser, filtriert ab und wäscht mit Wasser. Nach 2maliger Umkristallisation aus Eisessig Schmp. 208—210°. Ausb. 1 g.

b) 61 g *XII* werden in 1.2 l 80-proz. Essigsäure 2 Stdn. gekocht. Man läßt abkühlen und filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab. Schmp. 210—212°, $[\alpha]_D^{20}$: +4.6° (in CHCl_3), Ausb. 50 g. Aus der Mutterlauge erhält man weitere 2 g Substanz mit den gleichen Konstanten. IR-Spektrum (in Nujol): 1710/cm (C=O).

$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_2$ (506.7) Ber. C 85.33 H 8.35 Gef. C 85.76 H 8.51

24.24-Diphenyl-3-äthylendioxy- $\Delta^{20(22),23}$ -5 α -choladien-on-(6) (*XIV*): 56 g *XIII* werden in 720 ccm absol. Benzol gelöst und davon 100 ccm abdestilliert. Außerdem bereitet man eine Lösung von 2.3 g *p*-Toluolsulfonsäure in 200 ccm Butanon-äthylenketal, von dem man 25 ccm abdestilliert. Man vermischt die beiden siedenden Lösungen und kocht anschließend 5 Min. unter Rückfluß. Nach dem Abschrecken gießt man das Gemisch in 500 ccm gesätt. NaHCO_3 -Lösung, trennt die organ. Phase ab, wäscht sie mit Wasser, bringt i. Vak. zur Trockne und löst den Rückstand 2 mal aus Benzol um. Schmp. 206—208°, Ausb. 43 g. Wiederholtes Umkristallisieren aus Essigester/Benzol (3:1) liefert ein analysenreines Produkt vom Schmp. 213—214°. $[\alpha]_D^{20}$: 0° (in CHCl_3). IR-Spektrum (in Nujol): 1100 (Äthylendioxy-), 1710/cm (C=O).

$\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_3$ (550.8) Ber. C 82.86 H 8.42 Gef. C 82.69 H 8.46

24.24-Diphenyl-6 α -methyl-6 β -hydroxy-3-äthylendioxy- $\Delta^{20(22),23}$ -5 α -choladien (*X*): Die Grignard-Lösung, erhalten aus 6 g Mg, 32 ccm Methyljodid und 300 ccm absol. Äther, wird unter Kühlung mit 12.0 g *XIV* in 150 ccm absol. Äther/900 ccm absol. Benzol versetzt. Man erhitzt 6 Stdn. zum Sieden, läßt abkühlen, gießt in 1.2 l 10-proz. NH_4Cl -Lösung, trennt die organ. Phase ab und extrahiert sie 3 mal mit je 100 ccm Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Auszüge werden mit 1-proz. Natronlauge und mit Wasser gewaschen, i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand aus Essigester umgelöst. Schmp. 235—236°, $[\alpha]_D^{25}$: +41° (in CHCl_3), Ausb. 11.2 g. IR-Spektrum (in CCl_4): 1105 (Äthylendioxy-), 3620/cm (OH).

$\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_3$ (566.8) Ber. C 82.64 H 8.89 Gef. C 82.21 H 8.92

24.24-Diphenyl-6 α -methyl-6 β -hydroxy- $\Delta^{20(22),23}$ -5 α -choladien-on-(3) (*XI*)

a) 2.0 g *X* werden in 60 ccm 80-proz. Essigsäure 2 Stdn. gekocht. Nach 12 Stdn. bei Raumtemperatur werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und aus Essigester umgelöst. Schmp. 202—204°, Ausb. 0.6 g.

b) Die Suspension von 2.0 g *X* in 120 ccm Aceton, das 12 ccm Wasser und 400 mg *p*-Toluolsulfonsäure enthält, wird bei Raumtemperatur bis zur völligen Auflösung geschüttelt (etwa 2 Tage). Nach einem weiteren Tag neutralisiert man mit NaHCO_3 -Lösung, bringt i. Vak. zur Trockne, nimmt den Rückstand in siedendem Essigester auf, filtriert und läßt 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen.

Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und erneut aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 202—204°, $[\alpha]_D^{25}$: +23.4° (in Dioxan), Ausb. 1.5 g. IR-Spektrum (KBr): 1700/cm (C=O).

$\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_2$ (522.7) Ber. C 85.02 H 8.86 Gef. C 85.63 H 8.99

6 α -Methyl-6 β -hydroxy-5 α -pregnan-dion-(3.20) (*XV*): 600 mg *X* werden in 10 ccm Chloroform und 12 ccm 80-proz. Essigsäure gelöst. Man kühlt auf 0° und fügt im Laufe von 15 Min. unter Rühren 800 mg CrO_3 in 12 ccm 80-proz. Essigsäure hinzu, wobei man die Temperatur auf 0° hält. Man rührt noch weitere 4 Stdn. bei 0°, dann 1 Stde. bei Raumtemperatur, zerstört die überschüss. Chromsäure mit 20-proz. NaHSO_3 -Lösung, verdampft i. Vak. zur Trockne, verdünnt mit Wasser und wiederholt die letzten beiden Operationen noch 4 mal. Anschlie-

Bend-nimmt man mit Essigester auf, wäscht mit Wasser und trocknet über MgSO_4 . Nach dem Verdampfen i. Vak. wird der Rückstand in 30 ccm Aceton gelöst, mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 3 ccm Wasser versetzt und 18 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man bringt i. Vak. zur Trockne, nimmt mit Benzol auf, wäscht zunächst mit NaHCO_3 -Lösung, dann mit Wasser und trocknet die Benzollösung über MgSO_4 . Man engt auf 2 ccm ein, stellt kalt, filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht mit Petroläther und trocknet. Ausb. 200 mg, Schmp. 207–209°. Erneute Umkristallisation aus Benzol lieferte ein analysenreines Produkt vom Schmp. 209–210°. $[\alpha]_D^{20}$: +70° (in CHCl_3). IR-Spektrum (in CHCl_3): 1695/cm ($\text{C}=\text{O}$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (346.5) Ber. C 76.26 H 9.89 Gef. C 76.26 H 10.11

24.24-Diphenyl-6 α -methyl- $\Delta^{4,20(22),23}$ -cholatrien-on-(3) (XVI): 1.3 g XI und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 70 ccm Eisessig unter Stickstoff 2 Stdn. gekocht. Man läßt abkühlen gießt in Wasser, trocknet den Niederschlag bei 60° und löst ihn 2 mal aus Essigester um. Schmp. 166–168°, $[\alpha]_D^{20}$: +91° (in Dioxan), Ausb. 0.7 g. IR-Spektrum (in CHCl_3): 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1605/cm (Δ^4).

$\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}$ (504.7) Ber. C 88.04 H 8.78 Gef. C 88.59 H 9.35

6 α -Methyl-progesteron (XVII): 0.6 g XVI werden in 30 ccm Chloroform gelöst und mit 22 ccm 80-proz. Essigsäure sowie 5 ccm Aceton versetzt. Man kühlt auf 0°, fügt im Laufe von 15 Min. 1 g CrO_3 in 22 ccm 80-proz. Essigsäure hinzu und rührt zunächst 4 Stdn. bei 0°, anschließend 2 Stdn. bei Raumtemperatur. Überschüss. Chromsäure wird bei 0° mit NaHSO_3 -Lösung zerstört, das Reaktionsprodukt nachfolgend i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert (etwa 1 l Destillat). Nach Extraktion des Rückstandes mit Benzol, Trocknen der organ. Phase und Verdampfen der Lösung i. Vak. löst man den Rückstand in 3 ccm absol. Benzol/6 ccm absol. Hexan und chromatographiert die Lösung an einer Säule aus Silicagel (100 g, 15% Wasser enthaltend). Die mit Benzol und Benzol/Äther eluierten Kristallfraktionen werden 2 mal aus wäßr. Methanol, anschließend aus Diisopropyläther umgelöst. Schmp. 117–120°, $[\alpha]_D^{20}$: +172° (in Dioxan), (Lit.-Schmp.^{3,4}) 122–123°, 115–120°; Lit.^{3,4}): $[\alpha]_D$: +177°, +171°. Das IR-Spektrum in CCl_4 , 1703 (20-C=O), 1675 (3-C=O), 1610/cm (Δ^4), ist mit dem eines nach der Literatur^{4,9} hergestellten Präparats identisch.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (328.5) Ber. C 80.43 H 9.82 Gef. C 80.56 H 9.88