

103. Erling Frederiksen und Sv. Liisberg: Über die Rhodanierung von Steroiden I. Die Rhodanierung von Cholesterin

[Løvens Kemiske Fabrik-Kopenhagen]

(Eingegangen am 26. Februar 1955)

Cholesterin und Cholesterylbenzoat werden von freiem Rhodan bei Bestrahlung mit UV-Licht in der 7-Stellung rhodaniert. Die gebildeten 7-Thiocyanverbindungen können in 7-Oxy-, 7-Dehydro- und 7-Mercaptoderivate übergeführt werden.

Die Bromierung von Cholesterylestern mit freiem Brom führt im allgemeinen zu 5.6-Dibrom-cholesterylestern. Wird aber das Reaktionsgemisch während der Bromierung mit kurzwelligem Licht bestrahlt, werden vorzugsweise die 7-Bromverbindungen gebildet¹⁾. Der Reaktionsverlauf ist also der von K. Ziegler und Mitarbeitern beschriebenen Bromierung mit Bromsuccinimid analog²⁾. Da das freie Rhodan in seinem chemischen Verhalten den Halogenen sehr ähnlich ist, untersuchten wir die direkte Rhodanierung von einigen ausgewählten Steroiden.

Wir haben gefunden, daß Cholesterin und seine Ester bei der Behandlung mit freiem Rhodan leicht in die entsprechenden 7-Thiocyanverbindungen übergeführt werden können, wenn die Reaktion unter Belichtung mit UV-Licht durchgeführt wird. Im Dunkeln oder im zerstreuten Tageslicht findet keine Reaktion statt³⁾. Die Konstitution der 7-Thiocyanverbindungen geht aus folgendem hervor:

Beim Erhitzen in Gegenwart von säurebindenden Mitteln wird Rhodanwasserstoff unter Bildung von 7-Dehydroderivaten abgespalten, während die Thiocyangruppe durch Alkalicarbonat und Wasser gegen eine 7- β -OH-Gruppe ausgetauscht wird.

Wird aber 7-Thiocyan-cholesterylbenzoat mit starken Säuren erhitzt, so erhält man $\Delta^{2,4,6}$ -Cholestatrien, welches unter den Versuchsbedingungen leicht in eine gelbe Substanz übergeht, die mit dem von C. Ottke und W. Bergmann⁴⁾ beschriebenen Bicholestatrien identisch zu sein scheint. Auch von Natriumjodid wird 7-Thiocyan-cholesterylbenzoat in $\Delta^{2,4,6}$ -Cholestatrien verwandelt.

Bei der Reduktion von Thiocyancholesterin mit Lithiumaluminiumhydrid entsteht 7-Mercapto-cholesterin, welches durch Oxydation mit Jod in ein Dicholesteryldisulfid verwandelt wird.

Beschreibung der Versuche*)

7-Thiocyan-cholesterin: 250 ccm einer Lösung von Rhodan in Äther (aus 50 g Bleirhodanid)⁵⁾ wurden mit einer Lösung von 25 g Cholesterin in 250 ccm Äther gemischt. Nachdem 2.5 ccm Eisessig zugesetzt worden waren, wurde die Lösung 1 Stde.

¹⁾ H. Schaltegger, *Helv. chim. Acta* **33**, 2101 [1950].

²⁾ K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann u. E. Winkelmann, *Liebigs Ann. Chem.* **551**, 80 [1942].

³⁾ Vergl. H. E. Stavely u. W. Bergmann, *J. org. Chemistry* **1**, 580 [1937].

⁴⁾ *Nature* [London] **166**, 997 [1950]. *) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁵⁾ E. Söderbäck, *Liebigs Ann. Chem.* **419**, 217 [1919]; **465**, 184 [1928].

bei 10–15° mit Quecksilberlicht bestrahlt. Der krist. Niederschlag wurde abfiltriert und in 200 ccm Chloroform gelöst. Nach Behandlung mit aktiver Kohle wurde die Lösung auf 70 ccm eingeeengt und bis zur beginnenden Kristallisation mit Petroläther versetzt. Umkristallisation aus 50 ccm Äthylacetat. Ausb. 20 g, Schmp. 139–140°, $[\alpha]_D^{20}$: –350° (Chloroform).

$C_{28}H_{45}ONS$ (443.6) Ber. C 75.9 H 10.27 N 3.13 S 7.22
Gef. C 75.8 H 10.28 N 3.20 S 6.80

7-Thiocyan-cholesterylbenzoat: Ein Gemisch von 50 g Cholesterylbenzoat in 250 ccm Chloroform und 1 l Rhodan in Äther (aus 160 g Bleirhodanid) wurde 2 Stdn. bestrahlt. Der Niederschlag wurde aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 40 g, Schmp. 164–165°; $[\alpha]_D^{20}$: –224° (Chloroform).

$C_{35}H_{49}O_2NS$ (547.6) Ber. C 76.6 H 9.04 N 2.56 S 5.84
Gef. C 76.8 H 8.99 N 2.60 S 5.79

7-β-Oxy-cholesterin: 1 g 7-Thiocyan-cholesterin wurde 1/2 Stde. mit einem Gemisch von 10 ccm Amylalkohol und einer Lösung von 2 g Natriumcarbonat in 50 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Der Amylalkohol hinterließ nach Eindampfen einen Rückstand, der erst aus Chloroform-Methanol und dann aus Äthanol umkristallisiert wurde⁶). Ausb. 0.8 g; Schmp. 184–185°; $[\alpha]_D^{20}$: –84.6° (Chloroform).

$C_{27}H_{46}O_2$ (402.6) Ber. C 80.5 H 11.51 Gef. C 80.6 H 11.52

7-Dehydro-cholesterylbenzoat: Einem siedenden Gemisch von 70 ccm Diäthylamin und 20 g Bariumoxyd wurden 10 g 7-Thiocyan-cholesterylbenzoat auf einmal zugesetzt. Nach 2 Min. wurde das Gemisch in verd. Salzsäure gegossen, ausgeäthert und der Ätherauszug über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung wurde Aceton zugesetzt. Ausb. 3 g; Schmp. 139–140° (klar bei 183°). λ_{max} : 229, 271, 281 und 292 m μ (Äthanol).

$C_{34}H_{48}O_2$ (488.7) Ber. C 83.6 H 9.90 Gef. C 83.1 H 10.10

$\Delta^{2,4,6}$ -Cholestatrien: 0.8 g 7-Thiocyan-cholesterin wurde mit einer Lösung von 1 g Natriumjodid in 25 ccm Aceton 2 Stdn. gekocht. Nach Zusatz von 100 ccm Äther wurde die Lösung mit 100 ccm 5-proz. Natriumthiosulfat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.62 g; Schmp. 76–77°; $[\alpha]_D^{20}$: –20° (Chloroform); λ_{max} : 305 m μ (Äthanol).

$C_{27}H_{42}$ (366.6) Ber. C 88.5 H 11.55 Gef. C 88.2 H 11.30

Dimeres Cholestatrien: 1 g 7-Thiocyan-cholesterin wurde 2 Stdn. mit einer Lösung von 1 g konz. Schwefelsäure in 30 ccm Äthanol gekocht. Die ausgeschiedenen gelben Kristalle wurden aus Chloroform-Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.3 g; Schmp. 255–256°; $[\alpha]_D^{20}$: –284° (Chloroform); λ_{max} : 253, 262, 338, 353 und 271 m μ (Äthanol).

$C_{34}H_{84}$ (733.2) Ber. C 88.5 H 11.55 Gef. C 88.3 H 11.38
Mol.-Gew. (nach Rast) 750, 728, 740

7-Mercapto-cholesterin: 0.55 g 7-Thiocyan-cholesterin wurden mit einer Lösung von 0.1 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ccm Äther 1/2 Stde. im Sieden erhalten. Nach Zersetzung des unverbrauchten Lithiumaluminiumhydrids mit Eis und Salzsäure wurde die Ätherphase abgeschieden, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.36 g; Schmp. 143–144°; $[\alpha]_D^{20}$: –182° (Chloroform).

$C_{27}H_{46}OS$ (418.6) Ber. C 77.5 H 11.08 S 7.65 Gef. C 77.1 H 11.02 S 7.56

Di-[cholesteryl-(7)]-disulfid: Eine Lösung von 4.2 g 7-Mercapto-cholesterin in 75 ccm Äthanol wurde mit einer alkohol. Lösung von 1.3 g Jod versetzt, wobei sich das Gemisch momentan entfärbte; der ausgeschiedene weiße kristalline Niederschlag wurde aus Amylacetat umkristallisiert. Ausb. 3.4 g; Schmp. 230–231°; $[\alpha]_D^{20}$: –351° (Chloroform).

$C_{54}H_{90}O_2S_2$ (835.2) Ber. C 77.7 H 10.86 S 7.66 Gef. C 77.8 H 10.80 S 7.75

⁶) Vergl. O. Wintersteiner u. W. Ruigh, J. Amer. chem. Soc. 64, 2455 [1942].