

FRED A. KINCL

Steroide, CXLI¹⁾

Steroid-thiole-(3)

Aus den Forschungslaboratorien der SYNTEX S. A., Mexico City, Mexico *)

(Eingegangen am 8. Dezember 1959)

Im Testosteron läßt sich nach der BOURDON-SENSchen-Methode mittels Schwefelwasserstoffs und Chlorwasserstoffs der 3-ständige Oxo-Sauerstoff durch Schwefel substituieren; Lithiumaluminiumhydrid reduziert die Thion- zur Mercapto-gruppe. — Auch bei Δ^5 -Androsten-ol-(3 β)-on-(17) bzw. 17 α -Methyl-androstandiol-(3 β .17 β) gelingt in Analogie zu THURNBULL die Einführung der Schwefelfunktion in die 3-Stellung durch Umsetzung der 3-Tosylate mit Thioharnstoff und alkalische Zersetzung der so gewonnenen Thiuroniumtosylate.

In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele für die Gewinnung schwefelhaltiger Steroide beschrieben. DODSON und Mitarb. führten einen Schwefelsubstituenten durch Addition von Thioessigsäure^{2a,b)} oder durch transannuläre Addition von Hydrogendisulfid³⁾ an eine Doppelbindung ein. R. BOURDON⁴⁾ erzielte die Schwefelsubstitution durch eine Modifikation der SENSchen⁵⁾ Methode, wonach bei Behandlung von Cholestenon mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff unterhalb von 0° unter Ausschluß von Wasser das Thion entsteht, welches zum Thiol reduziert wird. Schließlich stellte J. H. THURNBULL⁶⁾ Androstan-thiol-(3 α) und -(3 β) durch alkalische Hydrolyse der entsprechenden Thiuroniumtosylate her.

Die beiden letzten Reaktionsfolgen sind zur Gewinnung verschiedener Androstanthiole-(3) anwendbar. Behandelte man Testosteron in äthanol. Lösung bei -5° etwa 5 Stdn. mit trockenem Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff wie beschrieben^{4,5,7)}, so wurde der Carbonylsauerstoff direkt durch Schwefel substituiert. Im Anfangsstadium wurde die Reaktionslösung tief violett, wonach sich ein farbloser Niederschlag abschied. Aus dem letzteren gewann man durch Chromatographie an Aluminiumoxyd etwa 20% nicht umgesetztes Testosteron sowie ungefähr 10% einer farblosen Substanz vom Schmp. 209–210°, die im UV keine spezif. Absorption aufwies. Nach den Analysendaten und in Analogie zu den Schlüssen Bourdons schreiben wir dieser Verbindung die Konstitution I zu.

*) Apartado Postal Nr. 2679.

1) CXL. Mitteil.: J. ZDERIC, E. BATRES, D. CHÁVEZ LIMÓN, J. LISCI, G. MONROY, E. NEOCHEA und H. J. RINGOLD, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

2) a) R. M. DODSON und R. C. TWEIT, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1224 [1959]; b) R. C. TWEIT und R. M. DODSON, J. org. Chemistry **24**, 277 [1959].

3) R. C. TWEIT und R. M. DODSON, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4409 [1959].

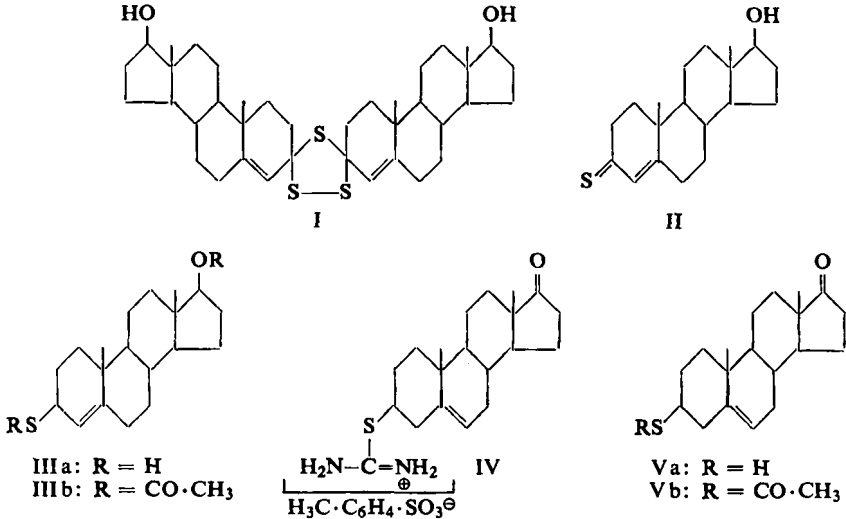
4) Bull. Soc. chim. France **1958**, 722.

5) D. C. SEN, J. Indian chem. Soc. **13**, 268 [1936].

6) Chem. and Ind. **1959**, 515.

7) Weitere einschlägige Literaturhinweise vgl. Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 9, S. 704, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1955.

Nach Abtrennung des farblosen Niederschlags erhielt man aus dem Filtrat Δ^4 -Androsten-ol-(17 β)-thion-(3) (II) als tief violett Rohprodukt. Es schmolz bei 83 bis 92° und zeigte λ_{\max} 308 und 514m μ . (log ϵ 3.94 und 1.92); infolge schlechter Löslichkeitsverhältnisse erwies sich die Reinigung dieses Produktes zur Analyse als schwierig. Seine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuranlösung lieferte das 3 β -Thiol III a⁸⁾; dessen Acetylierung zur Diacetyl-Verbindung III b nahmen wir mit Acetanhydrid/Pyridin vor.



Da die vorstehend geschilderte Methode nur bescheidene Ausbeuten an den gewünschten Thiolen ergab, stellten wir sie durch alkalische Zersetzung von Thiuroniumtosylaten^{6,9)} her.

Erhitzte man Δ^5 -Androsten-ol-(3 β)-on-(17)-tosylat in äthanol. Lösung mit überschüss. Thioharnstoff unter Rückfluß, so erhielt man in guter Ausbeute das entspr. Thiuroniumtosylat IV. Dieses Salz ließ sich mit 3-proz. äthanol. Kalilauge glatt zum gewünschten 3 β -Thiol Va hydrolysieren, welches mit Acetanhydrid/Pyridin in Vb übergeführt wurde.

Durch eine ähnliche Reaktionsfolge gewannen wir aus 17 α -Methyl-androstan-diol-(3 β .17 β)-3-monotosylat mittels Thioharnstoffs das 3-Thiuroniumtosylat und reinigten es über das entspr. Hydrochlorid. Behandlung mit Alkali gab dann das erwartete 17 α -Methyl-androstan-thiol-(3 β)-ol-(17 β).

Wir sind Herrn Dr. J. MATHEWS und Mitarbb. zu Dank verpflichtet für alle spektralen und Drehwertmessungen. Die Analysen wurden von A. BERNHARDT, Mülheim-Ruhr, ausgeführt. Ebenso sind wir Fräulein E. REITER für wertvolle technische Assistenz dankbar.

⁸⁾ Wir schreiben dem Thiol die 3 β -Konfiguration zu, da die Reduktion der 3-Oxo-Verbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid, wie wohl gesichert ist, überwiegend zur Bildung von 3 β -Alkoholen führt.

⁹⁾ Vgl. E. E. REID, *Organic Chemistry of Bivalent Sulphur*, Vol. I, S. 32, Chemical Publ. Co., New York, N. Y. 1958.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmp. sind unkorrt. Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle Drehwerte in Chloroformlösung, die UV-Spektren in 96-proz. Äthanol gemessen.

Δ^4 -Androsten-thiol-(3 β)-ol-(17 β) (IIIa): Eine mit Eis/Kochsalz auf -5° gekühlte Lösung von 3 g Testosteron in 85 ccm absol. Äthanol passierte ein langsamer Strom von trockenem Schwefelwasserstoff und Chlorwasserstoff¹⁰, wobei die Temperatur um -5° gehalten wurde. Langsam wurde die Lösung tief violett, während sich ein farbloser Niederschlag abschied. Er wurde nach 4 Stdn. abgesaugt, mit wenig kaltem Äthanol gewaschen und getrocknet: Rohausb. 1.09 g, Schmelzintervall 150–175°.

Bei der anschließenden chromatographischen Reinigung an aktiviertem Aluminiumoxyd eluierte Benzol/Äther (1:1) 600 mg nicht umgesetztes Testosteron und Benzol/Äther (1:4) 350 mg der Trithia-Verbindung I vom Schmp. 190–200°; aus Methylenchlorid/Methanol Schmp. 209–210°, $[\alpha]_D$: -204° .

$C_{38}H_{56}O_2S_3$ (641.1) Ber. C 71.20 H 8.82 S 15.03 Gef. C 70.70 H 8.63 S 14.10, 16.10

Das nach Abtrennung des farblosen Niederschlags oben erhaltene Filtrat verdünnte man mit kaltem Wasser, saugte den dabei ausgefallenen tief violetten Niederschlag ab, wusch mit Wasser und trocknete im Exsikkator. Das Rohprodukt (2.03 g, Schmelzintervall 83–92°) reduzierte man, gelöst in 35 ccm Tetrahydrofuran, mit 2.0 g Lithiumaluminiumhydrid durch $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen unter Rückfluß. Überschüss. Reduktionsmittel zersetzte man mit einer gesätt. Lösung von Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das so gewonnene Rohprodukt (1.73 g) reinigte man durch Chromatographie an aktiviertem Aluminiumoxyd; Benzol/Äther (9:1)¹¹ eluierte Fraktionen von insgesamt 945 mg einer Substanz, die von 97–107° schmolz. Wiederholte Kristallisation aus Aceton/Hexan ergab reines Δ^4 -Androsten-thiol-(3 β)-ol-(17 β) (III a) vom Schmp. 118–121°.

$C_{19}H_{30}OS$ (306.5) Ber. C 74.57 H 9.88 Gef. C 75.00 H 9.68

Δ^4 -Androsten-thiol-(3 β)-ol-(17 β)-diacetat (IIIb): Die Lösung von 200 mg IIIa in 1 ccm Acetanhydrid und 1 ccm Pyridin beließ man über Nacht bei Raumtemperatur, verdünnte sodann das Reaktionsgemisch mit Wasser, saugte den abgeschiedenen Niederschlag ab, wusch mit Wasser und trocknete. Rohausb. 180 mg, Schmp. 45–52°. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus wäbr. Methanol Schmp. 97–103°, λ_{\max} 236m μ (log ϵ 3.70).

$C_{23}H_{34}O_3S$ (390.6) Ber. S 8.22 Gef. S 7.88

Δ^5 -Androsten-on-(17)-thiuroniumtosylat-(3 β) (IV): Die Lösung von 11.5 g Δ^5 -Androsten-ol-(3 β)-on-(17)-tosylat (Schmp. 149–151°) und 22 g Thioharnstoff in 250 ccm absol. Äthanol erhitzte man 16 Stdn. unter Rückfluß. Das gekühlte Reaktionsgemisch schied beim Eingießen in Wasser einen Niederschlag ab, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde: 9.6 g IV vom Schmp. 249–250°. Aus Methanol/Äther Schmp. 252–253°, $[\alpha]_D$: $+18^\circ$ (Äthanol).

$C_{20}H_{31}N_2OS[C_7H_7O_3S]$ (518.8) Ber. N 5.39 Gef. N 5.00

Δ^5 -Androsten-thiol-(3 β)-on-(17) (Va): Die Lösung von 4.18 g des Thiuroniumsalzes IV in 25 ccm 3-proz. äthanol. Kalilauge wurde 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Durch Verdünnen mit kaltem, mittels HCl angesäuertem Wasser schied man das rohe Thiol ab, saugte ab, wusch mit Wasser und trocknete. 2.3 g Rohprodukt vom Schmp. 166–169° lieferten beim

¹⁰) Der Schwefelwasserstoff, erzeugt in einem Kipp-Apparat, wurde mittels zweier Trocken-eis/Aceton-Kühlfallen getrocknet, der Chlorwasserstoff wie üblich mit konz. Schwefelsäure.

¹¹) Elution mit Benzol/Äther (1:4) ergab 440 mg Δ^4 -Androsten-diol-(3 β ,17 β).

Umkristallisieren aus Äther die reine Verbindung in Nadeln vom Schmp. 170–172°; $[\alpha]_D$: +24°; IR-Frequenz (in KBr) 2381/cm (schw.).

$C_{19}H_{28}OS$ (304.5) Ber. C 75.06 H 9.28 O 5.26 S 10.55
Gef. C 74.99 H 9.46 O 5.40 S 10.60

Δ⁵-Androsten-thiol-(3β)-on-(17)-acetat (Vb): 500 mg des freien *Thiols Va* behandelte man mit 3 ccm *Acetanhydrid* und 3 ccm Pyridin 16 Stdn. bei Raumtemperatur. Anschließend goß man das Reaktionsgemisch in Wasser, saugte den abgeschiedenen Niederschlag ab, wusch mit Wasser und trocknete: Rohausb. 460 mg vom Schmp. 186–188°. Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert: Schmp. 188–190°; $[\alpha]_D$: –12°; λ_{max} 234 m μ (log ϵ 3.64).

$C_{21}H_{30}O_2S$ (346.5) Ber. C 72.81 H 8.74 O 9.25 S 9.27
Gef. C 73.05 H 8.59 O 9.49 S 9.05

17 α -Methyl-androstan-diol-(3β,17β)-3-monotosylat: Der auf 0° gekühlten Lösung von 5 g *17 α -Methyl-androstan-diol-(3β,17β)* in 23 ccm Pyridin setzte man 4.7 g *Tosylchlorid* zu und hielt das Reaktionsgemisch 72 Stdn. bei dieser Temperatur. Die übliche Aufarbeitung ergab 5 g des rohen *3-Tosylats* vom Schmp. 85–92°, das, aus Äther umkristallisiert, Platten vom Schmp. 105–108° bildete; $[\alpha]_D$: –19°; λ_{max} 262 m μ (log ϵ 2.72).

$C_{27}H_{40}O_4S$ (460.7) Ber. C 70.49 H 8.77 O 13.91 S 6.94
Gef. C 70.29 H 8.33 O 13.94 S 7.49

17 α -Methyl-androstan-ol-(17β)-thiuroniumchlorid-(3): Die Lösung von 4.8 g des vorstehenden *Tosylats* und 9 g *Thioharnstoff* in 100 ccm absol. Äthanol erhitze man 32 Stdn. unter Rückfluß, wobei man gegen Ende der Reaktion etwa 50 ccm Äthanol unter vermindertem Druck abdestillierte. Die eingeeengte Lösung goß man auf Eis/Wasser, sammelte den abgeschiedenen Niederschlag, suspendierte ihn in 100 ccm 3-proz. wäbr. Salzsäure und rührte 1 Stde. bei Raumtemperatur. Anschließend filtrierte man das gebildete Hydrochlorid ab, wusch gründlich mit Wasser und trocknete. Ausb. nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther 2.79 g, Schmp. 230–235°. Zur Analyse wurde aus Äthanol/Äther umkristallisiert: Schmp. 245–246° (*Zers.*); $[\alpha]_D$: +18°.

$C_{21}H_{36}N_2OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ (410.1) Ber. C 61.51 H 9.34 Cl 8.65 N 6.83 O 5.85 S 7.82
Gef. C 61.95 H 9.05 Cl 8.87 N 6.58 O 5.60 S 7.75

17 α -Methyl-androstan-thiol-(3β)-ol-(17β): Die Lösung von 890 mg des vorstehenden *Thiuroniumsalzes* in 50 ccm 3-proz. äthanol. Kalilauge erhitze man 1 Stde. unter Rückfluß. Sodann goß man in angesäuertes Wasser, saugte das abgeschiedene Rohprodukt ab, wusch und trocknete es. Rohausb. 500 mg, Schmp. 125–130°. Aus Äther kristallisierte das reine *Thiol* mit Schmp. 139–142°; $[\alpha]_D$: $\pm 0^\circ$.

$C_{20}H_{34}OS$ (322.6) Ber. C 74.60 H 10.64 O 4.97 S 9.96
Gef. C 74.40 H 10.63 O 4.99 S 9.61