

PAULO A. BOBBIO und FLORINDA O. BOBBIO

Darstellung von Cholestanthiol-(3 α)

Aus dem Chemistry Department of Institut Zimotécnico, E. S. A.

„Luiz de Queiroz“, University of Sao Paulo, Brasilien

(Eingegangen am 18. Mai 1962)

Cholestanthiol-(3 α) wurde aus Cholestanon mittels einer katalytischen Methode, ferner durch Reduktion von Cholestanol-rhodanid-(3 α) hergestellt.

R. BOURDON¹⁾ beschrieb 1958 die Gewinnung von Cholestanthiol durch Reduktion des zugrundeliegenden Thioketons. Nach BOURDON war die SH-Gruppe des Cholestanthiols β -orientiert.

FARLOW und Mitarbb.²⁾ fanden 1950, daß sich eine Reihe von Mercaptanen bequem bereiten läßt, indem man Schwefel und einen Schwermetallpolysulfid-Katalysator unter Wasserstoffdruck auf die entsprechenden Carbonylverbindungen einwirken läßt. Die Behandlung von Cholestanon unter ähnlichen Bedingungen³⁾ lieferte ein Cholestanthiol, das über das Benzoat und anschließende Reduktion mit Lithiumalanat zum Thiol gereinigt wurde. Da das gleiche Thiol und das gleiche Thio-benzoat entstanden, wenn man Cholestanol-*p*-tosylat mit Kaliumrhodanid⁴⁾ behandelte und das resultierende Rhodanid mit Lithiumalanat reduzierte, möchten wir unserem Produkt die α -Konfiguration zuschreiben. Dies umso mehr, als ΔM_D für das Cholestanthiol-benzoat und das Thiol +22 beträgt, verglichen mit $\Delta M_D = +22$ für Cholestanol-(3 α)-benzoat/Cholestanol-(3 α) und mit $\Delta M_D = +5$ für Cholestanol-(3 β)-benzoat/Cholestanol-(3 β), was ebenfalls auf die α -Konfiguration für das dargestellte Cholestanthiol weist.

Mit Raney-Nickel ließ sich das Cholestanthiol zu 5 α -Cholestan entschwefeln. Milde Oxydation des Thiols in äthanolischer Lösung mit Jod führte zum Di-cholestan-yl-(3)-disulfid.

Behandelte man Dehydrocholsäure (3.7.12-Trioxo-cholansäure) mit Schwefel und einem Co_xS_y-Katalysator unter Wasserstoffdruck, wie oben für Cholestanon beschrieben, so entstand ein nicht kristallisierbares Harz. Dieses Produkt ließ sich nach Überführung in den Äthylester mit 50% Ausbeute zum 7.12-Dioxo-cholansäure-äthylester entschwefeln, woraus ersichtlich ist, daß primär als Hauptreaktionsprodukt ein 3-Mercaptoderivat der Dehydrocholsäure entstanden war.

Anm. b. d. Korrr.: Nach Eingang dieser Mitteilung bei der Redaktion (18. 5. 1962) kamen zwei weitere Arbeiten über den gleichen Gegenstand zu unserer Kenntnis:

¹⁾ Bull. Soc. chim. France 1958, 722.

²⁾ M. W. FARLOW, W. A. LAZIER und F. K. SIGNAIGO, Ind. Engng. Chem., ind. Edit. 42, 2547 [1950].

³⁾ Dieses Experiment wurde unter der Leitung von Prof. H. HAUPTMANN (†) an der Fac. Fil. C. L. University of Sao Paulo, Chemistry Department, ausgeführt.

⁴⁾ Diese Reaktion ist von Inversion an C-3 begleitet, wie für mehrere andere Substitutionsreaktionen an C-3 von Hydroxy-steroiden gezeigt wurde; s. z. B. a) E. J. COREY, M. G. HOWELL, ALMA BOSTON, R. L. YOUNG und R. SNEEN, J. Amer. chem. Soc. 78, 5036 [1956]; b) C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. [London] 1946, 1147; c) R. BOURDON, Bull. Soc. chim. France 1958, 1117.

R. BOURDON⁵⁾ (Bull. Soc. chim. France 1962, 844 (Aprilheft)), J. RINGHARDTZ⁶⁾ (Dissertat. Univ. Freiburg/Brsg. 1962).

BOURDON⁵⁾ stellte das Cholestanthiol-(3 α) aus dem Cholestanol-tosylat-(3 β) über das Rhodanid-(3 α) sowie das Isothiuroniumtosylat-(3 α) dar. Das epimere Cholestanthiol-(3 β) stellte er aus dem gleichen Tosylat-(3 β) her, indem er dieses (bekanntlich unter Waldenscher Umkehrung, wie auch obige Umsetzungen) zum Cholestanol-(3 α) verseifte; dessen Tosylat lieferte über das Rhodanid-(3 β) bzw. das Isothiuroniumsalz-(3 β) das Thiol-(3 β), welches auch^{4c)} durch Hydrierung von Cholestanthion-(3) entsteht.

RINGHARDTZ⁶⁾ erhielt das Cholestanthiol-(3 α) ebenfalls aus dem Tosylat-(3 β) über das Isothiuroniumtosylat-(3 α); aus dem Thiol-(3 α) erhielt er das offensichtlich gleiche Disulfid (3 α ; 3 α) wie wir.

Die Tabelle zeigt befriedigende Übereinstimmung zwischen den drei Autoren (vgl. auch⁴⁾); damit erscheint die sterische Zuordnung der beiden 3-Mercaptoderivate des Cholestans (dieses stets mit dem 5 α -Gerüst!) endgültig gesichert.

Vergleichende Übersicht über die Eigenschaften der von verschiedenen Arbeitskreisen synthetisierten Cholestanthiole bzw. Disulfid-Abkömmlinge

	Cholestanthiol-(3 β)	Cholestanthiol-(3 α)	Di-cholestanyl-(3 α)-disulfid
P. A. und F. O. BOBBIO (vorliegende Mitteil.)	—	Schmp. 80–81° [α] _D ²⁵ : +36.3° (0.9-proz. in Chlf.)	Schmp. 178–180°
R. BOURDON ⁵⁾	Schmp. 96° [α] _D ²⁵ : +35.5° (Chlf., ohne Konz.- Angabe)	Schmp. 81° [α] _D ²⁵ : +32° (Chlf., ohne Konz.- Angabe)	—
J. RINGHARDTZ ⁶⁾	—	Schmp. 78° (unkorr.) [α] _D ²⁵ : +33.2° (1-proz. in Chlf.)	Schmp. 174–175° (unkorr.)

Wir vermerken dankbar die Unterstützung unserer Arbeit durch die ROCKEFELLER FOUNDATION, den CONSELHO NACIONAL DE PESQUISAS (CNPq) und die CAMPANHA DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Cholestanthiol-(3 α) aus Cholestanon*³⁾: Die Lösung von 4 g *Cholestanon* in 150 ccm Benzol, 1.0 g Schwefel und Co_xS_y⁷⁾ als Katalysator wurde in einer Druckbombe bei 138 at *Wasserstoff*-Anfangsdruck 9 Stdn. auf 150° erhitzt. Das als Reaktionsprodukt erhaltene gelbe Harz (4.1 g) zog man mit 95-proz. Äthanol aus. Das extrahierte Material, das mit Bleiacetatlösung eine positive SH-Reaktion gab, wog 1.8 g und wurde mit *Benzoylchlorid* in üblicher Weise benzoiliert. Das *Thiobenzoat*, aus Petroläther 1.3 g (25%), bildete farblose Kristalle vom Schmp. 149–151°; [α]_D²⁶: +33.0° (1.1-proz. in Chlf.); *M*_D: +168.

C₃₄H₅₂OS (508.8) Ber. C 82.51 H 10.30 S 6.30 Gef. C 81.40 H 10.35 S 6.27

Das *Thiobenzoat* (1.1 g) verseifte man durch Reduktion mit *Lithiumalanat*⁸⁾. Aus Äthanol kamen 0.6 g (65%) des *Thiols* mit Schmp. 80–81.5°; [α]_D²⁵: +36.3° (0.9-proz. in Chlf.); *M*_D: +146.

C₂₇H₄₈S (404.7) Ber. S 7.43 Gef. S 7.71, 7.65

⁵⁾ R. BOURDON, Bull. Soc. chim. France 1962, 844.

⁶⁾ J. RINGHARDTZ, Dissertat. Univ. Freiburg/Brsg. 1962.

⁷⁾ Bereitet aus 7.1 g CoCl₂·6 H₂O in 4.9 ccm H₂O und 7.2 g Na₂S·10 H₂O sowie 2.0 g S in 4.6 ccm H₂O.

⁸⁾ P. A. BOBBIO, J. org. Chemistry 26, 3023 [1961].

5 α -Cholestan: 300 mg des *Cholestanthiols* erhitzte man mit 3 g Raney-Nickel⁹⁾ in Äthanol 8 Stdn. unter Rückfluß. Übliche Aufarbeitung des Reaktionsprodukts lieferte ein Harz, das aus Äther/Äthanol 0.2 g Kristalle vom Schmp. 79–80° ergab.

C₂₇H₄₈ (372.6) Ber. C 87.02 H 12.98 Gef. C 86.91 H 12.90

Di-cholestan-yl-(3 α)-disulfid: Einer siedenden Lösung von 0.25 g des *Cholestanthiols* in Äthanol ließ man eine 1-proz. Lösung von *Jod* in Äthanol zutropfen, bis die braune Farbe bestehen blieb. Die beim Abkühlen abgeschiedenen Kristalle lieferten aus Essigester 0.2 g *Disulfid* mit Schmp. 178–180°.

C₅₄H₉₄S₂ (807.4) Ber. S 7.95 Gef. S 7.87

Cholestanol-tosylat-(3 β): Eine Lösung von 2.1 g *Cholestanol* und 1.8 g *p-Toluolsulfocchlorid* in 8 ccm Pyridin hielt man 3 Tage bei 25–27°, fügte sodann Wasser zu und extrahierte das Reaktionsgemisch mit Benzol. Aus den Benzolextrakten gewann man 3.2 g wachsartige Masse, die aus Aceton 2.6 g (92%) Kristalle vom Schmp. 140–142°¹⁰⁾ lieferte.

C₃₄H₅₄O₃S (542.8) Ber. S 6.48 Gef. S 6.41

Cholestanol-rhodanid-(3 α): Die Mischung von 2.7 g *Cholestanol-tosylat* und 18 g *Kalium-rhodanid* in 150 ccm Aceton wurde 60 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen setzte man Wasser zu, filtrierte den weißen Niederschlag ab und kristallisierte ihn mehrmals aus Aceton um: 1.4 g (63%) Kristalle vom Schmp. 93.5–95°; $[\alpha]_D^{25}$: +39° (1.1-proz. in Chlf.).

C₂₈H₄₇NS (429.7) Ber. N 3.26 S 7.46 Gef. N 3.07 S 7.21, 7.31

Cholestanthiol-(3 α) aus Cholestanol-rhodanid: Einer Suspension von 0.5 g *Lithiumalanat* in 100 ccm Äther ließ man die Lösung von 0.40 g *Cholestanol-rhodanid* in 50 ccm Äther zutropfen und beließ das Reaktionsgemisch 2 Stdn. bei Rückflußtemperatur. Übliche Aufarbeitung ergab aus dem Ätherextrakt 0.37 g blaßgelbes Harz. Aus Äthanol kamen 0.34 g (91%) farblose Kristalle mit Schmp. 81–82°. Misch-Schmp. mit dem aus Cholestanon bereiteten Produkt 80–82°. $[\alpha]_D^{27}$: +36.30° (0.88-proz. in Chlf.).

Mit *Benzoylchlorid* ließ sich aus dem Thiol ein *Thiobenzoat* vom Schmp. 149–151°, $[\alpha]_D^{25}$: +33.0° (1.15-proz. in Chlf.), gewinnen.

Entschwefelung des Thiols (0.25 g) mit Raney-Nickel⁹⁾ führte zu 0.18 g *5 α -Cholestan* vom Schmp. 78–80°.

C₂₇H₄₈ (372.7) Ber. C 87.02 H 12.98 Gef. C 86.76 H 12.85

Umsetzung von Dehydrocholsäure mit Schwefel und Wasserstoff unter Co_xS_y-Katalyse³⁾: Eine Mischung von 5.0 g Dehydrocholsäure (3.7.12-Trioxo-cholansäure), 3.0 g Schwefel und der doppelten Menge an Co_xS_y-Katalysator⁷⁾, wie für die Darstellung von Cholestanthiol verwendet, wurde, mit 150 ccm Benzol vermischt, im Autoklaven unter 138 at Wasserstoff-Anfangsdruck 10 Stdn. bei 130° geschüttelt. Aus den Reaktionsprodukten isolierte man 4.1 g eines grünlichen Harzes, das mit Bleiacetatlösung eine positive Reaktion auf SH-Gruppen zeigte. Weder die freie Säure noch ihr Äthylester ließen sich zur Kristallisation bringen. 2.0 g des Esters wurden mit 25 g Raney-Nickel⁹⁾ entschwefelt. Mehrfaches Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Äthanol ergab 1.0 g Kristalle mit Schmp. 150–153°.

Dioxim¹¹⁾: Schmp. 245–247°. Misch-Schmp. mit authent. *Dioxim des 7.12-Dioxo-cholansäure-äthylesters¹²⁾* 244–247°.

C₂₆H₄₂N₂O₄ (446.6) Ber. N 6.27 Gef. N 6.01, 6.19

⁹⁾ Bereitet nach R. MOZINGO, Org. Syntheses 21, 15 [1941].

¹⁰⁾ Zwischen 125 und 130° erfolgt rasches Schmelzen und unmittelbares Wachsen von Kristallen, also eine Kristall-Umwandlung.

¹¹⁾ W. BORSCHKE, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1364 [1919].

¹²⁾ Eine authent. Probe des Dioxims (Schmp. 244–246°) stellte uns freundlicherweise Herr Prof. H. HAUPTMANN (†) von der Fac. Fil. C. L. University of Sao Paulo zur Verfügung.