

Florinda O. Bobbio und Paulo A. Bobbio

Notiz über Steroid-S-Analoga: Darstellung von 3.17-Dimercapto-steroiden

Aus dem Chemistry Department of the Instituto Zimotécnico of the University of S. Paulo-Piracicaba, Brasilien

(Eingegangen am 8. Mai 1968)

Von S-haltigen Steroiden sind solche mit Schwefel in 3-Stellung am häufigsten beschrieben¹⁾; nur in zwei Patenten²⁾ werden Steroide mit S in 17-Stellung dargestellt. Die Einführung von zwei S-Atomen ist für die Positionen 1.5, 2.3 und 1.7 bekannt³⁾. Wir beschreiben im folgenden die Darstellung von 3.17-Dimercapto-steroiden der 5 α -Androstan-Reihe.

Ausgehend von 3 α - oder 3 β -Hydroxy-5 α -androstanon-(17) (**1**, **6**) erhielten wir nach bekannten Verfahren über die 3-Tosylate **2** und **5** die 3-Thiocyanato-Derivate **4** bzw. **3**. Reduktion der daraus mit HCl/H₂S entstandenen 17-Thioketone **7**, **8** mit Lithiumalanat ergab die gewünschten 3.17-Dithiole, die sich als kristallisierte Dibenzoate **9**, **10** gewinnen ließen.

Die sterische Anordnung der Endprodukte an C-3 ist durch die S_N2-Substitution der Tosylate gegeben: 3 α -OH \rightarrow 3 α -OTos \rightarrow 3 β -SCN \rightarrow 3 β -SAcyl bzw. 3 β -OH \rightarrow \rightarrow 3 α -SAcyl. In Analogie zur Reduktion von 17-Carbonylgruppen⁴⁾ und da die Reduktion von Thiocarbonylgruppen entsprechend verläuft^{1a)}, schreiben wir den 17-SH-Gruppen β -Konfiguration zu.

In Verfolgung eines zweiten Weges stellten wir aus 5 α -Androstandion-(3.17) mit HCl/H₂S das 3-Thion-17-on **11** dar, das sich in das 17-Diäthylmercaptopal **12** überführen ließ. Dessen LiAlH₄-Reduktion lieferte jedoch lediglich harziges Material.

Als weitere Möglichkeit untersuchten wir die nucleophile Einführung einer 17-SCN-Gruppe in die leicht erhältlichen 17-Tosylate, erhielten jedoch nur Ausgangsmaterial zurück. Dagegen gelang die Umwandlung einer 17-CO- in eine 17-CS-Gruppe mit HCl/H₂S. LiAlH₄ reduzierte zum 17-Thiol (**13**). Da die Reinigung des 17-Thioketons schwierig und von H₂S-Entwicklung begleitet war, mußte dieses Zwischenprodukt ohne Reinigung und Verzögerung reduziert werden.

Bei Versuchen zur Darstellung von 3.17-Dithioxo-steroiden aus den 3.17-Diketo-Verbindungen beobachteten wir lediglich Einführung von Schwefel in die 3-Stellung.

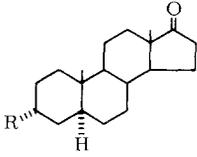
Neben den Analysen diente in einigen Fällen Entschwefelung zu bekannten Verbindungen der Konstitutionsermittlung.

¹⁾ ^{1a)} Eine ausgezeichnete Übersicht bis 1960 gibt R. Bourdon, Produits Pharmaceutiques **16**, 471 (1961); ^{1b)} K. Takeda, T. Komeno, J. Kawanami, S. Ishihara, H. Kadokawa, H. Tokura und H. Itani, Chem. pharm. Bull. (Japan) **13**, 687 (1965) und vorhergehende Arbeiten.

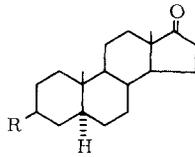
²⁾ Searle & Co. (Erf. R. M. Dodson), Amer. Pat. 2753 361, 2840 577; C. A. **51**, 2079 (1957), **53**, 453 (1959).

³⁾ Unter anderen K. Takeda, T. Komeno, J. Kawanami, S. Ishihara, H. Kadokawa, H. Tokura und H. Itani, Tetrahedron [London] **21**, 329 (1965); R. C. Tweit, J. org. Chemistry **24**, 277 (1959).

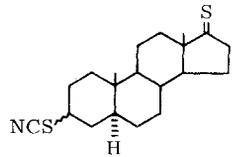
⁴⁾ F. Sondheimer, C. Amendola und G. Rosenkranz, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5930 (1953).



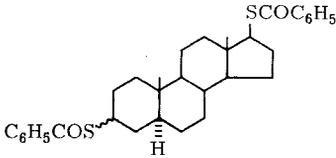
- 1: R = OH
 2: R = OTos
 3: R = SCN



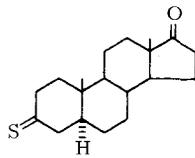
- 4: R = SCN
 5: R = OTos
 6: R = OH



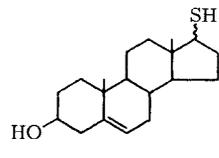
- 7: 3β
 8: 3α



- 9: 3β
 10: 3α



- 11
 12: $\text{>C}(\text{SC}_2\text{H}_5)_2$
 statt >C=O



13

Der Forge Foundation danken wir für finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

3α-p-Toluolsulfonyloxy-5α-androstanon-(17) (2): Die Lösung von 5.0 g *5α-Androstanol-(3α)-on-(17)* (1) und 3.5 g *p-Toluolsulfochlorid* in 20 ccm wasserfreiem *Pyridin* goß man nach 70 Stdn. bei Raumtemp. in 500 ccm 3proz. NaHCO_3 -Lösung, filtrierte das weiße Festprodukt und wusch es mit 3proz. wäßr. NaHCO_3 -Lösung, Wasser, 5proz. Salzsäure und wieder Wasser. Nach Trocknen über CaCl_2 aus Aceton Schmp. 141–142.5°. Ausb. 3.2 g (42%), $[\alpha]_D^{25}$: +165° ($c = 1.72$, CHCl_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}$ (444.6) Ber. S 7.21 Gef. S 6.96

3β-Thiocyanato-5α-androstanon-(17) (4): 3.0 g 2 und 30 g *KSCN* wurden in 500 ccm absol. Aceton 96 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von ca. 200 ccm Aceton goß man in Eiswasser, wusch das ausgefallene Produkt gut mit Wasser, trocknete und erhielt aus Petroläther (30–50°) 1.8 g (81%) 4, Schmp. 120–122.5°. $[\alpha]_D^{25}$: +105° ($c = 2.65$, CHCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NOS}$ (331.5) Ber. S 9.06 Gef. S 8.83

3β-Thiocyanato-5α-androstanthion-(17) (7): In die Lösung von 1.6 g 4 in 250 ccm Äther wurde bei –5° bis –10° 30 Min. trockener *Chlorwasserstoff* und anschließend 7 Stdn. H_2S geleitet. Entfernen des Lösungsmittels bei 30–40° unter vermindertem Druck ergab 1.1 g eines roten Feststoffes mit Schmp. 115–120°. Aus Essigester 800 mg (48%), Schmp. 121 bis 122°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NS}_2$ (347.6) Ber. S 18.45 Gef. S 18.17

3β,17β-Bis-benzoylmercapto-5α-androstan (9): Man ließ 3.0 g 7 in 150 ccm Äther mit 1.5 g LiAlH_4 4 Stdn. bei Raumtemp. stehen, erhitzte dann 4 Stdn. unter Rückfluß, zerstörte überschüss. Hydrid und extrahierte mit Äther. Nach Waschen, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 2 g nichtkristallisierbares Öl, das man in Äthanol/Aceton löste.

Eine 0.25 *m* Lösung von *Bleiacetat* in Äthanol fällt daraus gelbes *Mercaptid*, das abfiltriert und getrocknet wurde (2.8 g). Nach Pulverisieren behandelte man es unter Rückflußkochen mit je 1 ccm *Benzoylchlorid* und *Pyridin* in 70 ccm Benzol, filtrierte das PbCl_2 ab, wusch und trocknete die Lösung, entfernte das Solvens und erhielt aus Benzol 1.2 g (27%) Produkt mit Schmp. 200–201.5°. $[\alpha]_D^{25}$: +33° ($c = 1.99$, CHCl_3).

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}_2$ (532.8) Ber. S 12.03 Gef. S 12.22

5 α -Androstan: 0.2 g **9** wurden in 50 ccm Benzol 10 Stdn. mit 20 g *Raney-Nickel* unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde filtriert, das Lösungsmittel entfernt und das zurückbleibende harzige Material i. Vak. sublimiert. Aus Äther 70 mg, Schmp. 49–51°.

3 β -p-Toluolsulfonyloxy-5 α -androstanon-(17) (**5**): Aus 10.0 g *5 α -Androstanol-(3 β)-on-(17)* (**6**) wie bei **2**. Ausb. 9.1 g (59%), Schmp. 164.5–166°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}$ (444.6) Ber. S 7.21 Gef. S 7.19

3 α -Thiocyanato-5 α -androstanon-(17) (**3**): Analog **4** aus 11.0 g **5**. Ausb. 6.9 g (84%), Schmp. 139–140°, $[\alpha]_D^{25}$: +106° ($c = 1.45$, CHCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NOS}$ (331.5) Ber. N 4.22 Gef. N 4.34

3 α -Thiocyanato-5 α -androstanthion-(17) (**8**): Aus 2.7 g **3** wie bei **7**; Ausb. 2.1 g (75%), Schmp. 133–135°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NS}_2$ (347.6) Ber. N 4.03 S 18.45 Gef. N 4.29 S 18.77

3 α .17 β -Bis-benzoylmercapto-5 α -androstan (**10**): Aus 2.0 g **8** wie bei **9**; Ausb. 800 mg (26%) mit Schmp. 197.5–199° (aus Äthylacetat). $[\alpha]_D^{25}$: +107° ($c = 1.03$, CHCl_3).

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}_2$ (532.8) Ber. S 12.03 Gef. S 12.25

Die Entschwefelung von 200 mg **10** mit 20 g *Raney-Nickel* lieferte 60 mg (61%) *5 α -Androstan*, Schmp. 49.5–50°.

17-Oxo-3-thioxo-5 α -androstan (**11**): Nach Behandlung von 3.0 g *5 α -Androstandion-(3.17)* wie bei **7** isolierten wir einen wachsartigen roten Feststoff, der nicht kristallisierte. Wiederholtes Lösen in Äthylacetat und Wiederausfällen mit Aceton ergab schließlich 2.8 g (87%) eines hellroten Pulvers, das bei 288–291° schmolz.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{OS}$ (304.5) Ber. S 10.53 Gef. S 11.30, 11.00

5 α -Androstanol-(17 β): 300 mg **11** wurden wie bei **10** entschwefelt. Man isolierte 200 mg schwefelfreies Öl und erhielt nach Sublimieren und Umkristallisieren aus Äther 180 mg (67%) kristallisiertes Produkt vom Schmp. 166–167°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}$ (276.5) Ber. C 82.54 H 11.66 Gef. C 81.70 H 11.72

3-Thioxo-17.17-bis-äthylmercapto-5 α -androstan (**12**): Man behandelte eine Lösung von 2.0 g **11** in THF nach *Norimberska et al.*⁵⁾ und erhielt 2.0 g nichtkristallisierendes Harz. Wiederholtes Lösen in CHCl_3 und Wiederausfällen mit Äthanol ergab 1.3 g (48%) feines Pulver, Schmp. 284–286°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{S}_3$ (410.7) Ber. S 23.42 Gef. S 22.92, 22.79

Entschwefelung von 500 mg **12** wie bei **10** führte zu 190 mg *5 α -Androstan* vom Schmp. 49–50.5°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}$ (260.5) Ber. C 87.62 H 12.37 Gef. C 87.46 H 12.49

⁵⁾ *L. Norimberska, J. Norimberski und A. Olalde, J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1256 (1948).

3β-Hydroxy-17-mercapto-Δ⁵-androsten (13): Eine Lösung von 3.4 g *3β-Hydroxy-Δ⁵-androsten-(17)* in 75 ccm THF und 25 ccm Äthanol wurde wie bei **7** behandelt und ergab 3.2 g orangerotes Harz, das man wie bei **9** mit $LiAlH_4$ reduzierte. Ausb. 3.0 g kristallisiertes Produkt mit Schmp. 168–174°, aus Äthylacetat 1.8 g (50%), Schmp. 174–176° (Lit.²⁾: 174.5–175.5°, $[\alpha]_D^{25}$: -65° ($c = 1.22$, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{32}OS$ (308.5) Ber. S 10.39 Gef. S 10.07

Aus den Mutterlaugen von **13** gewann man durch Oxydation mit J_2 das *Disulfid*, aus Amylacetat 400 mg, Schmp. 262–263°.

$C_{38}H_{62}O_2S_2$ (615.0) Ber. S 10.42 Gef. S 10.31

[181/68]