

kristallisierbare Substanz ab. Das kristalline Reaktionsprodukt wurde in Benzol aufgenommen und mit Petroläther versetzt. Schmp. 101–102°.

Die Verbindung wurde in Prismen erhalten, während sie aus Äther/Petroläther in Nadeln ausfiel.

$C_{18}H_{23}N_3O_4$ (345.4) Ber. C 62.59 H 6.71 N 12.17 Gef. C 62.97, 63.09 H 6.98 N 11.87

Durch 3 stdg. Kochen mit 5-proz. Salzsäure wurde die Verbindung hydrolysiert und im Hydrolysat papierchromatographisch bei Verwendung von Butanol/Eisessig/Wasser (70:7:23) als Laufmittel Tryptophan und Glycin mit Ninhydrin nachgewiesen.

	<i>R_F</i> -Werte		
Hydrolysat	0.07	0.24	(0.52)
Glycin	0.07		
Tryptophan		0.24	

HEINRICH HAUPTMANN und PAULO ANA BOBBIO¹⁾

Notiz über 7-Mercapto-cholesterin

Aus dem Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras und dem Instituto Zimotécnico da Escola Superior de Agronomia Luiz de Queiroz der Universität São Paulo, Brasilien

(Eingegangen am 8. Juni 1959)

7-Mercapto-cholesterin wurde durch Hydrogenolyse des aus 7-Brom-cholesterylbenzoat hergestellten 7-Acetylmercapto-cholesterylbenzoats erhalten. Seine Konfiguration am Kohlenstoff 7 wird diskutiert.

3-Mercapto-steroiden sind seit längerer Zeit bekannt²⁾, während 17-Mercapto-steroiden erst vor kurzem beschrieben worden sind³⁾. Vor einigen Jahren hat jedoch FREDERIKSEN⁴⁾ ein 7-Mercapto-cholesterin durch Reduktion des durch direkte Rhodanierung von Cholesterin mit Rhodan unter UV-Bestrahlung dargestellten 7-Rhodan-cholesterins erhalten.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über geschwefelte Steroide haben wir 7 α -Brom-cholesterylbenzoat⁵⁾ mit Kaliumthioacetat zu 7-Acetylmercapto-cholesterylbenzoat vom

¹⁾ Teil der voraussichtlichen Dissertat. P. A. BOBBIO, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo.

²⁾ TH. WAGNER-JAUREGG und T. LENNARTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 27 [1941]; A. MÜLLER und E. BÁTÝKA, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 705 [1941]; L. C. KING, J. Amer. chem. Soc. **70**, 7176 [1948]; J. W. RALLS, R. M. DODSON und B. RIEGEL, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3320 [1949]; J. STRATING und H. J. BACKER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **69**, 638, 909 [1950]; J. BERNSTEIN und K. J. SAX, J. org. Chemistry **16**, 679 [1951]; J. A. K. BUISMAN und P. WESTERHOF, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **71**, 592 [1952]; PHILIPS' GLOELAMPENFABRIKEN, Engl. Pat. 681216, 681217; C. A. **47**, 12429, 12430 [1953]; R. BOURDON, Bull. Soc. chim. France **1958**, 722, 1117.

³⁾ R. M. DODSON und P. B. SOLLMAN, Amer. Pat. 2763669; C. A. **51**, 5134a [1957].

⁴⁾ E. FREDERIKSEN und Sv. LIISBERG, Chem. Ber. **88**, 648 [1955].

⁵⁾ a) A. E. BIDE, H. B. HENBEST, E. R. H. JONES, R. W. PEEVERS und P. A. WILKINSON, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1783; b) H. SCHALTEGGER, Helv. chim. Acta **33**, 2101 [1950]; **34**, 1096 [1951].

Schmp. 142–143°, $[\alpha]_D^{30}$: +176.0°, umgesetzt, das bei Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid⁶⁾ glatt in 7-Mercapto-cholesterin vom Schmp. 123–124.5°, $[\alpha]_D^{30}$: +99.6°, übergeführt wurde. Dieses lieferte mit alkoholischer Jodlösung das entsprechende Disulfid vom Schmp. 225.5–226°, $[\alpha]_D^{30}$: +356.8°. Das 7-Acetylmercapto-cholesteryl-benzoat konnte durch reduzierende Entschwefelung mit Raney-Nickel in Cholesteryl-benzoat übergeführt werden. Eine Allylumlagerung, wie sie von JONES⁷⁾ bei der Hydrolyse des 7-Brom-cholesteryl-benzoats beobachtet worden ist, hat also während der Einführung des Acetylmercaptoestes nicht stattgefunden.

Bei in 7-Stellung substituierten Cholesterinderivaten kann man, wie JONES⁸⁾ gezeigt hat, aus dem Drehungssinn auf die Konfiguration am Kohlenstoff 7 schließen, und zwar haben die rechtsdrehenden die 7 β -, die linksdrehenden die 7 α -Konfiguration⁹⁾. Die von FREDERIKSEN⁴⁾ dargestellten linksdrehenden Verbindungen gehören also der 7 α -, die hier beschriebenen rechtsdrehenden der 7 β -Reihe an.

Die direkte Rhodanierung des Cholesteryl-benzoats mit Rhodan unter Bestrahlung mit UV-Licht liefert also in Analogie zur Bromierung^{5b, 10)} das α -Rhodan-cholesteryl-benzoat, während dessen Reduktion die Konfiguration am Kohlenstoff 7 erhalten bleibt. Die Umsetzung des α -Brom-cholesteryl-benzoats mit Kaliumthioacetat verläuft offenbar unter Waldenscher Umkehrung und führt so zu 7 β -Acetylmercapto-cholesteryl-benzoat, das zu 7 β -Mercapto-cholesterin reduziert wird. Die von FREDERIKSEN⁴⁾ beschriebene Hydrolyse des 7 α -Rhodan-cholesterins muß dann, da sie zum 7 α -Hydroxy-cholesterin führt¹¹⁾, ohne Umkehrung verlaufen, in Analogie zu JONES^{5a, 7)} Beobachtungen, nach denen 7 α -Brom-cholesteryl-benzoat mit Silberacetat in Pyridin unter Umkehrung, mit Kaliumhydrogencarbonat ohne Konfigurationsänderung reagiert.

Die Beobachtung, daß die hier beschriebene Reaktionsfolge 7 β -Mercapto-sterioide liefert, ist um so interessanter, als auch die Anlagerung von Thioessigsäure an $\Delta^{4,6,3}$ -Oxo-sterioide nur zu 7 α -Acetylmercaptoderivaten führt¹²⁾.

6) Weitere Versuche über die Hydrogenolyse von Thioestern mit Lithiumalanat zu Mercaptanen werden a. a. O. beschrieben werden.

7) H. B. HENBEST und E. R. H. JONES, J. chem. Soc. [London] 1948, 1792.

8) A. E. BIDE, H. B. HENBEST, E. R. H. JONES und A. P. WILKINSON, J. chem. Soc. [London] 1948, 1788.

9) L. F. FIESER, M. FIESER und R. N. CHAKRAVARTY, J. Amer. chem. Soc. 71, 2226 [1949]; H. HEYMANN und L. F. FIESER, Helv. chim. Acta 34, 631 [1952]; D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] 1949, 2174; D. H. R. BARTON und W. J. ROSENFELDER, J. chem. Soc. [London] 1951, 1048; PL. A. PLATTNER und H. HEUSSER, Helv. chim. Acta 27, 748 [1948]; J. A. K. BUISMAN, W. STEVENS und J. v. D. VLIET, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 66, 83 [1947]; C. W. GREENHALG, H. B. HENBEST und E. R. H. JONES, J. chem. Soc. [London] 1952, 2375; W. KLYNE, Helv. chim. Acta 35, 1224 [1952]; W. M. STOKES und W. BERGMANN, J. org. Chemistry 17, 1194 [1952].

10) K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAEF, W. SCHUMANN und E. WINKELMANN, Liebigs Ann. Chem. 551, 80 [1942]; K. TSUDA, K. ARIMA und R. HAYATSU, J. Amer. chem. Soc. 76, 2933 [1954]; F. HUNZIKER, F. X. MÜLLNER, K. G. REUTELER und H. SCHALTEGGER, Helv. chim. Acta 38, 1316 [1955]; W. NOVACKI, H. BÜRKI, G. F. BONSMAN und H. JAGGI, Chimia [Zürich] 10, 254 [1956], C. A. 51, 16498 b [1957].

11) FREDERIKSEN bezeichnet das von ihm erhaltene 7-Hydroxy-cholesterin, Schmp. 184 bis 185°, $[\alpha]_D$: –84.6°, als 7 β . Nach oben Gesagtem besitzt es jedoch die 7 α -Konfiguration und ist identisch mit dem zuerst von T. BARR, I. M. HEILBRON, E. G. PARRY und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] 1936, 1437, hergestellten 7 α -Hydroxy-cholesterin (Schmp. 184–185°, $[\alpha]_D$: –86.4°), das auch von O. WINTERSTEINER und W. L. RUGH, J. Amer. chem. Soc. 64, 2453 [1942], erhalten wurde, die ihrerseits das isomere 7 β -Hydroxy-cholesterin (Schmp. 177–178.5°, $[\alpha]_D$: +7.2°) als erste beschrieben haben.

12) R. M. DODSON und R. C. TWEIT, J. Amer. chem. Soc. 81, 1224 [1959].

Wir danken der ROCKEFELLER FOUNDATION, New York, und dem CONSELHO NACIONAL DE PESQUISAS, Rio de Janeiro, für die Unterstützung dieser Arbeit. P. A. Bobbio dankt letzterem, sowie der CAMPANHA DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DO ENSINO SUPERIOR (C. A. P. E. S.), Rio de Janeiro, für Stipendien. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Frau A. F. BETTA.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹³⁾

7-Acetylmercapto-cholesteryl-benzoat: 11 g 7-Brom-cholesteryl-benzoat wurden in 30 ccm Benzol gelöst und zu einer Lösung von 3 g Kaliumthioacetat in 45 ccm absol. Alkohol zugegeben. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei 30° wurde abfiltriert, das Filtrat in 500 ccm Wasser gegossen und die wäßrige Lösung zweimal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der verbleibende leicht gelbliche Rückstand wurde dreimal aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 8.2 g (75 % d. Th.). $[\alpha]_D^{20}$: +176.0° (Chloroform).

$C_{36}H_{54}O_3S$ (564.7) Ber. S 5.68 Gef. S 5.97

7-Mercapto-cholesterin: Zu einer mit Wasser gekühlten 1-proz. ätherischen Lithiumalanat-Lösung ließ man unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff eine Lösung von 4 g 7-Acetylmercapto-cholesteryl-benzoat zutropfen und beließ 30 Min. unter Rühren im Stickstoffstrom bei Raumtemperatur. Danach wurde das überschüssige Lithiumalanat mit Essigester zerstört, die Lösung mit 2*n* HCl versetzt und nach Abtrennen der Ätherschicht mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 3.7 g einer kristallinen Substanz vom Schmp. 110–130° verblieben. Nach mehrfachem Umkristallisieren zuerst aus Aceton, dann aus Petroläther (Siedebereich 30–50°) wurden 2.4 g (80% d. Th.) 7-Mercapto-cholesterin vom Schmp. 123–124.5° erhalten. $[\alpha]_D^{20}$: +99.6° (Chloroform).

$C_{27}H_{46}OS$ (418.6) Ber. C 77.50 H 11.08 S 7.65 Gef. C 77.54 H 10.91 S 7.66

Di-[cholesteryl-(7)]-disulfid: Zu einer Lösung von 10 mg 7-Mercapto-cholesterin in 5 ccm Alkohol wurde alkoholische Jodlösung bis zum Bestehenbleiben der gelben Farbe zugegeben. Der Niederschlag, 8 mg, schmolz nach Umkristallisieren aus Amylacetat bei 225.5–226°, $[\alpha]_D^{20}$: +356.8° (Chloroform).

$C_{54}H_{90}O_2S_2$ (835.5) Ber. S 7.79 Gef. S 7.55

Entschwefelnde Reduktion des 7-Acetylmercapto-cholesteryl-benzoats: Eine Lösung von 0.9 g 7-Acetylmercapto-cholesteryl-benzoat in 10 ccm Benzol wurde zu 6 g Raney-Nickel in 50 ccm 98-proz. Alkohol zugegeben, 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, vom Raney-Nickel abfiltriert und zur Trockne verdampft, wobei 0.8 g einer festen schwefelfreien Substanz vom Schmp. 113–145° erhalten wurden, die erst aus Äther und absol. Alkohol, dann aus Petroläther (Siedebereich 50–70°) umkristallisiert wurde. Schmp. 149–151° (klar bei 180°); Ausb. 0.4 g (56.5% d. Th.). Misch-Schmp. mit Cholesteryl-benzoat 149–151° (klar bei 180°). Aus den Mutterlaugen wurden weitere 0.2 g vom Schmp. 138–146° (klar bei 175°) erhalten, auf deren weitere Reinigung verzichtet wurde.

¹³⁾ Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Heiztisch bestimmt.