

HEINRICH HAUPTMANN<sup>\*)</sup> und FLORINDA ORSATTI BOBBIO<sup>1)</sup>

Über Steroidmercaptole, IV<sup>2)</sup>

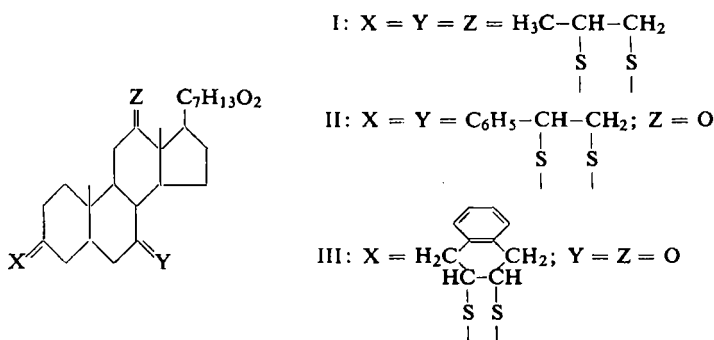
### Die Reaktion des 3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylesters mit substituierten Äthylendimercaptanen

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 23. Mai 1960)

Bei der Reaktion des 3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylesters mit substituierten Äthylendimercaptanen nimmt die Reaktionsfähigkeit der Oxogruppen in der Reihenfolge  $3 > 7 > 12$  ab. Die Äthylendimercaptane wurden durch Reduktion der entsprechenden Trithiocarbonate mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt.

Seit längerer Zeit ist bekannt, daß 6-, 7- und 12-Ketosteroide nicht mit Monothiolen sondern nur mit Dithiolen zu Mercaptolen kondensiert werden können<sup>3)</sup>, wofür sterische Hinderung der in den Ringen B und C befindlichen Ketogruppen als Ursache angenommen worden ist<sup>2)</sup>. Bisher konnte jedoch kein Unterschied in der Reaktionsfähigkeit dieser Ketogruppen festgestellt werden, und auch bei der Äthylen-



<sup>\*)</sup> Herr Professor H. HAUPTMANN ist am 21. Juli 1960 gestorben.

<sup>1)</sup> Aus der voraussichtlichen Dr.-Dissertation von F. O. BOBBIO.

<sup>2)</sup> III. Mitteil.: H. HAUPTMANN und M. MOURA CAMPOS, An. Acad. brasíl. Ci. **25**, 201 [1953].

<sup>3)</sup> a) H. HAUPTMANN, J. Amer. chem. Soc. **69**, 562 [1947]; b) H. HAUPTMANN und M. MOURA CAMPOS, ebenda **74**, 3179 [1952].

ketalbildung, die mechanistisch der Mercaptolbildung am nächsten stehen dürfte, sind keine Ergebnisse bekannt<sup>4)</sup>, die einen derartigen Vergleich erlauben könnten. Es schien möglich, daß Dithiole mit größerer Raumbeanspruchung nicht mit allen in Frage stehenden Ketogruppen mit gleicher Geschwindigkeit reagieren würden. Daß diese Annahme richtig ist, konnte nun für die 7- und 12-Stellung gezeigt werden.

Setzt man 3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester mit Propylendimercaptan in Gegenwart von Chlorwasserstoff um, so reagieren, wie im Falle des Äthylendimercaptans, alle drei Oxogruppen, und man erhält das 3.7.12-Tris-propylendimercaptol des 3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylesters (I) in 25-proz. Ausbeute. Verwendet man jedoch das Styroldimercaptan, so erhält man nur ein Bis-mercaptol in 53-proz. Ausbeute. Durch reduzierende Entschwefelung mit Raney-Nickel wird es in 12-Oxo-cholansäure-äthylester übergeführt, wodurch bewiesen ist, daß ihm die Konstitution eines 3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester-3.7-bis-styroldimercaptols (II) zukommt. Mit Tetralin-dithiol-(2.3) reagiert nur die Ketogruppe in 3-Stellung, was durch Überführung des in 51-proz. Ausbeute entstandenen 3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester-tetrahydronaphthylendimercaptols III in 7.12-Dioxo-cholansäure-äthylester bewiesen werden konnte.

Die verwendeten Dithiole wurden im Verlauf einer Untersuchung über die Aufspaltung der Trithiocarbonate mit verschiedenen Reduktionsmitteln<sup>5)</sup> durch Reduktion der entsprechenden Trithiocarbonate mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Über diese Reaktion haben soeben S. M. IQBAL und C. N. OWEN<sup>6)</sup> ausführlich berichtet, nachdem CHALLENGER und Mitarbeiter<sup>7)</sup> ihre Anwendung auf das Äthylen-trithiocarbonat erwähnt hatten. Unter der Einwirkung von Lithiumalanat in ätherischer Lösung lieferte Phenyläthylen-trithiocarbonat das Styroldimercaptan in 92-proz., Tetralin-2.3-dithiocarbonat (Schmp. 192–194.5°) das Tetralin-dithiol-(2.3) in 86-proz. Ausbeute. Das bereits bekannte Propylendimercaptan wurde in 77-proz. Ausbeute erhalten.

Die oben beschriebenen Reaktionen dieser Dithiole mit 3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester zeigen, daß die geringe Raumbeanspruchung des Propylendimercaptans noch eine Mercaptolbildung aller drei Oxogruppen zuläßt, wenn auch mit einer Erniedrigung der Ausbeute auf 25% gegenüber 77.5% beim Tris-äthylendimercaptol. Das voluminösere Styroldimercaptan reagiert nicht mehr mit der am stärksten gehinderten Oxo-Gruppe in 12-Stellung, Tetralin-dithiol-(2.3) nur noch mit der ungehinderten 3-Oxo-Gruppe.

Weitere Untersuchungen über die Reaktion dieser und anderer Ketosteroide mit Dithiolen, sowie über die reduktive Aufspaltung der Trithiocarbonate sind im Gange.

Wir danken der ROCKEFELLER FOUNDATION, New York, und dem CONSELHO NACIONAL DE PESQUISAS, Rio de Janeiro, für die Unterstützung dieser Arbeit. F. O. Bobbio dankt letzterem für ein Stipendium.

<sup>4)</sup> H. J. LOEWENTHAL, *Tetrahedron* [London] **6**, 269 [1959].

<sup>5)</sup> Teilweise vorgetragen auf der 10. Jahresversammlung der Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, São Paulo, 1958, *Ciência e Cultura* **10**, 125 [1958].

<sup>6)</sup> *J. chem. Soc.* [London] **1960**, 1030. Als diese Arbeit am 1. Mai in unsere Hände gelangte, waren die hier mitgeteilten Versuche bereits abgeschlossen.

<sup>7)</sup> F. CHALLENGER, E. A. MASON, F. S. HOLDSWORTH und R. EMMET, *J. chem. Soc.* [London] **1953**, 252.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester-3.7-bis-styroidimercaptol (II):** Durch eine Mischung von 1.7 g (10 mMol) *Styroidimercaptan* und 1.1 g (2.5 mMol) *3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester* wurde unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. lang Chlorwasserstoff geleitet, das gallertige Reaktionsgemisch zweimal mit Petroläther (Sdp. 50–70°) ausgezogen und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 2.05 g (53% d. Th.), Schmp. 88–90°.

$C_{42}H_{54}O_3S_4$  (734.7) Ber. S 17.46 Gef. S 17.65

**3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester-3-[1.2.3.4-tetrahydronaphthylen-(2.3)-dimercaptol] (III):** In gleicher Weise wurden aus 1.96 g (10 mMol) *Tetralin-dithiol-(2.3)* und 1.1 g (2.5 mMol) *3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester* 3.1 g (51% d. Th.) *III* erhalten. Schmp. 238–243°.

$C_{36}H_{48}O_4S_2$  (608.5) Ber. S 10.41 Gef. S 10.50

**3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester-3.7.12-tris-propyldimercaptol (I):** Aus 2.16 g (20 mMol) *Propyldimercaptan* und 2.0 g (4.5 mMol) *3.7.12-Trioxo-cholansäure-äthylester* wurden nach obiger Vorschrift 1.2 g (25% d. Th.) *I* vom Schmp. 197–199° erhalten.

$C_{35}H_{56}O_2S_6$  (701.1) Ber. S 27.41 Gef. S 27.29

Die Mutterlaugen enthielten beträchtliche Mengen eines Produktes, das von 160–182° schmolz (aus Essigester oder Aceton), offenbar ein Gemisch der obigen Verbindung mit dem entsprechenden Bis-mercaptol.

$C_{32}H_{50}O_3S_4$  (611.0) Ber. S 20.99 Gef. S 23.16

**12-Oxo-cholansäure-äthylester:** Eine Lösung von 1.0 g *II* in 40 ccm Äthanol wurde mit 6 g Raney-Nickel<sup>8)</sup>, in 40 ccm Alkohol aufgeschlämmt, 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das schwefelfreie Filtrat vom Raney-Nickel wurde i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.18 g (32.5% d. Th.), Schmp. 93–94.5° (Lit.<sup>9)</sup>: 95°).

**7.12-Dioxo-cholansäure-äthylester:** In gleicher Weise aus 0.1 g *III* und 4 g Raney-Nickel dargestellt. Ausb. 0.61 g (89% d. Th.), Schmp. 147–149° (aus Alkohol). Lit.: 148–150°<sup>3a)</sup>, 150–152°<sup>3a)</sup>, 153–155°<sup>10)</sup>.

**Cholansäure-äthylester:** Wie oben beschrieben aus 0.8 g *I* und 6 g Raney-Nickel. Ausb. 0.35 g (79% d. Th.), Schmp. 91–92° (aus Äthanol). Lit.: 92°<sup>3a)</sup>, 93–94°<sup>11a)</sup>, 92–93°<sup>11b)</sup>.

**Tetralin-dithiol-(2.3):** Einer Aufschlämmung von 4 g Lithiumaluminiumhydrid in 120 ccm Äther ließ man während etwa 30 Min. eine Lösung von 2.0 g (8.4 mMol) *Tetralin-2.3-trithiocarbonat* in 20 ccm Benzol zutropfen und beließ unter Rühren weitere 4 Stdn. bei Raumtemperatur. Man kühlte im Eisbad und gab erst 20 ccm Essigester und dann 20 ccm 10-proz. Schwefelsäure zu, trennte, schüttelte die wäßrige Phase 3 mal mit Benzol aus, wusch die vereinigten Benzollösungen mit Hydrogencarbonatlösung und mit Wasser und trocknete mit Natriumsulfat. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Rektifizieren bei 162–165.5°/2 Torr verblieben 1.4 g (87% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die ein gelbes Bleimercaptid gibt.

$C_{10}H_{12}S_2$  (196.2) Ber. S 32.65 Gef. S 32.82

<sup>8)</sup> R. MOZINGO, D. E. WOLF, S. A. HARRIS und K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1013 [1943].

<sup>9)</sup> H. WIELAND und TH. POSTERNAK, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **197**, 119 [1931].

<sup>10)</sup> W. BORSCHKE, Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 1363 [1919].

<sup>11)</sup> a) H. WIELAND und F. J. WEIL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **80**, 287 [1912]; b) H. WIELAND und E. BOERSCH, ebenda **106**, 190 [1919].

*Styroidimercaptan*: In gleicher Weise aus 2.5 g (12 mMol) *Phenyläthylen-trithiocarbonat* und 3.0 g Lithiumaluminiumhydrid dargestellt. Sdp.<sub>s</sub> 98–100°. Ausb. 1.8 g (90.5% d. Th.).

$C_8H_{10}S_2$  (170.2) Ber. S 37.64 Gef. S 37.86

*Tetralin-2,3-trithiocarbonat*: Zu einer Mischung von 32 ccm *Schwefelkohlenstoff*, 24 g Kaliumhydroxyd und 104 ccm Methanol gab man langsam unter Rühren 24 g *1,4-Dihydronaphthalinoxyd*. Das anfänglich sich bildende Öl kristallisierte langsam durch. Das Reaktionsprodukt wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Benzol/Alkohol umkristallisiert. Ausb. 31.1 g (79.5% d. Th.). Schmp. 192–194.5°.

$C_{11}H_{10}S_3$  (238.3) Ber. S 40.34 Gef. S 40.56

*Phenyläthylen-trithiocarbonat*: 10 ccm *Schwefelkohlenstoff*, 14 g Kaliumhydroxyd, 50 ccm Methanol und 15 g *Styrol*oxyd wurden wie oben, jedoch unter Eis-Kühlung zusammengegeben. Ausb. 10.8 g (77% d. Th.) vom Schmp. 86–88° (aus Benzol/Alkohol).

$C_9H_8S_3$  (212.2) Ber. S 45.28 Gef. S 45.54

## JOACHIM GOERDELER und HEINZ RACHWALSKY

### Über 1.2.4-Thiodiazole, XII<sup>1)</sup>

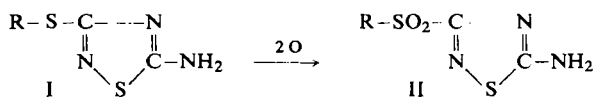
### Darstellung und Umsetzungen, insbesondere Diazotierung, der 3-Alkylsulfonyl-5-amino-1.2.4-thiodiazole<sup>2)</sup>

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 24. Mai 1960)

3-Alkylsulfonyl-5-amino-1.2.4-thiodiazole wurden aus entsprechenden 3-Alkylmercapto-Verbindungen durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd oder mit Chlor dargestellt. Die Reaktion ließ sich auf der Sulfoxyd-Stufe festhalten. — Die Amine fallen auf durch Acidität und schwierige Acylierbarkeit. Mit salpetriger Säure bilden sie relativ stabile Nitrosamine, die erst mit konzentrierten Mineral- oder Lewis-Säuren in sehr reaktive Diazoniumsalze übergehen.

Der fast amidartige Charakter der 5-Amino-1.2.4-thiodiazole<sup>3)</sup> müßte durch stark elektronenaffine Gruppen in der 3-Stellung des Ringes gesteigert werden. Zur Herstellung solcher Verbindungen hielten wir die 3-Alkylmercapto-5-amino-thiodiazole (I)<sup>4)</sup> wegen ihrer leichten Zugänglichkeit und ihrer Oxydierbarkeit für besonders geeignet.



<sup>1)</sup> XI. Mitteil.: J. GOERDELER, K. DESELAERS und A. GINSBERG, Chem. Ber. 93, 963 [1960].

<sup>2)</sup> Auszug aus der Dissertat. H. RACHWALSKY, Univ. Bonn 1959.

<sup>3)</sup> J. GOERDELER, Chem. Ber. 87, 57 [1954].

<sup>4)</sup> Chem. Ber. 89, 2742 [1956].