

JOSEF M. KRÄMER, KLAUS BRÜCKNER,  
KLAUS IRMSCHER und KARL-HEINZ BORK

## Darstellung von mercapto-substituierten 3-Keto-steroiden der Androstan-Reihe

Aus dem Forschungslaboratorium der E. Merck AG, Darmstadt

(Eingegangen am 18. Mai 1963)

4-Mercapto-testosterone und deren Alkylmercapto-Analoge bilden sich bei der Aufspaltung von 4,5-Oxido-androstanonen-(3) mit Natriumhydrogensulfid bzw. Alkylmercaptid. 2-Alkylmercapto- $\Delta^1$ -androstenone-(3) lassen sich auf analoge Weise aus 1,2-Oxido-androstanonen-(3) und Alkylmercaptid darstellen. Durch Umsetzung von 4-Chlor-testosteronen mit Natriumhydrogensulfid bzw. Kaliumthioacetat sind 4-Mercapto-testosterone sowie deren 4-Acetyl-Derivate ebenfalls zugänglich. Addition von Mercaptanen oder Thioessigsäure an in 1,2- und/oder 6,7-Stellung ungesättigte Androstanone-(3) bzw. Testosterone führt zu 1 $\alpha$ - und/oder 7 $\alpha$ -mercapto-substituierten Steroiden. Chemische Umsetzungen von einigen dieser Verbindungen werden beschrieben.

In Fortsetzung früherer Untersuchungen<sup>1,2)</sup> zur Gewinnung anaboler Steroide mit möglichst geringer androgener Wirkung befaßten wir uns mit der Darstellung im Bereich der Ringe A und B substituierter Abkömmlinge des Testosterons. In entsprechender Stellung substituierte Stoffe haben inzwischen von anderer Seite Eingang in die Therapie gefunden, wie z. B. 1-Methyl- $\Delta^1$ -androstenol-(17 $\beta$ )-on-(3)-acetat<sup>3)</sup>, 2-Hydroxymethylen-17 $\alpha$ -methyl-androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3)<sup>4)</sup>, 4-Chlor-testosteron-acetat<sup>5)</sup>, 4-Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-testosteron<sup>6)</sup> und 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-testosteron<sup>7)</sup>.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Darstellung von in 1-, 2-, 4- und 7-Stellung mercapto-substituierten 3-Keto-steroiden der Androstan-Reihe. Wie weiter unten noch im einzelnen ausgeführt werden wird, sind bisher nur einige in 1- und/oder 7-Stellung mercapto-substituierte  $\Delta^4$ -Androstenon-(3)-Abkömmlinge<sup>8-11)</sup> beschrieben worden.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wurde zunächst die Synthese von 4-Mercapto-testosteronen und ihren Derivaten in Angriff genommen. Damit mußten

1) K. BRÜCKNER, K. IRMSCHER, F. v. WERDER, K.-H. BORK und H. METZ, Chem. Ber. **94** 2897 [1961].

2) K. IRMSCHER, Chem. Ber. **95**, 907 [1962].

3) R. WIECHERT und E. KASPAR, Chem. Ber. **93**, 1710 [1960].

4) H. J. RINGOLD, E. BATRES, O. HALPERN und E. NECOECHEA, J. Amer. chem. Soc. **81**, 427 [1959].

5) B. CAMERINO, B. PATELLI und A. VERCELLONE, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3540 [1956].

6) B. CAMERINO, B. PATELLI und R. SCIACKY, Tetrahedron Letters [London] **1961**, 554.

7) J. A. CAMPBELL und J. C. BABCOCK, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4069 [1959].

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

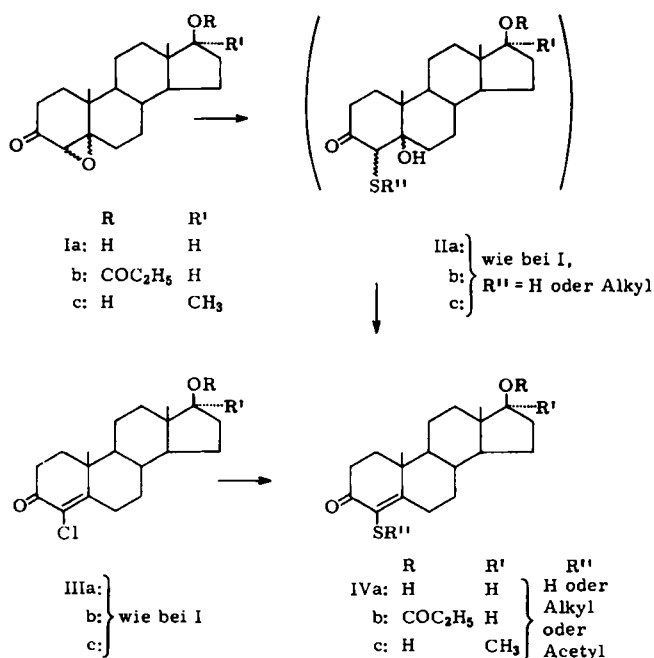
9) R. C. TWEIT und R. M. DODSON, J. org. Chemistry **24**, 277 [1959].

10) R. E. SCHAUB und M. J. WEISS, J. org. Chemistry **26**, 3915 [1961].

11) R. C. TWEIT, J. org. Chemistry **27**, 2693 [1962].

erstmalig Steroide mit dem Mercapto-Substituenten an einer Doppelbindung dargestellt werden.

Die Einführung der 4-Mercapto-Gruppe gelang am besten durch Umsetzung von 4.5-Epoxyden (Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Oxid) mit Natriumhydrogensulfid. Wurde z. B. 4.5-Oxido-androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3) (Ia) in absol. Äthanol bei Raumtemperatur mit einem Überschuß von Natriumhydrogensulfid behandelt, so bildete sich in guter Ausbeute in exothermer Reaktion 4-Mercapto-testosteron (IVa, R''=H). Sein IR-Spektrum zeigt eine charakteristische SH-Bande bei 2600/cm und eine auf 1570/cm verschobene  $\Delta^4(C=C)$ -Valenzschwingung, die für 4-substituierte  $\Delta^4$ -3-Ketone charakteristisch ist. Außerdem erfährt die UV-Absorption eine bathochrome Verschiebung auf 298 m $\mu$ . Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über das 4-Mercapto-5-hydroxy-testosteron (IIa, R''=H), das unter den alkalischen Reaktionsbedingungen sofort Wasser abspaltet.



Auf gleichem Wege konnten IVb: R''=H und IVc: R''=H dargestellt werden. Zur Vermeidung von Disulfid-Bildung war strenger Ausschluß von Luftsauerstoff erforderlich.

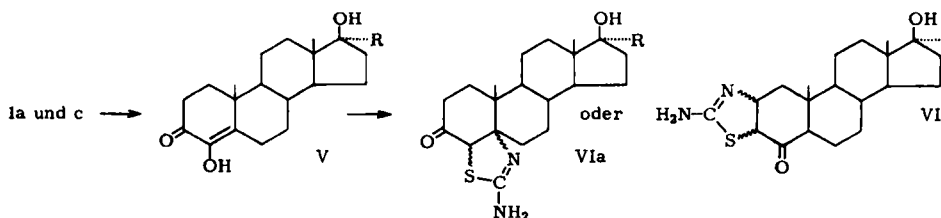
Die 4-Mercapto-Verbindungen konnten ferner glatt durch Reaktion von 4-Halogeniden (III) mit Natriumhydrogensulfid gewonnen werden. Trotz seiner olefinischen Stellung ist das Halogen neben der Keto-Gruppe relativ reaktionsfähig, so daß aus IIIc nach 5stündiger Reaktionszeit 60% IVc (R''=H) erhalten werden konnten. Die dieser Reaktion entsprechende Hydrolyse von 4-Chlor-testosteron-Derivaten wurde kürzlich publiziert<sup>12)</sup>. Varianten der beiden oben genannten Methoden waren Um-

<sup>12)</sup> G. CAVINA und E. CINGOLANI, *Farmaco [Pavia]*, Ediz. prat. **17**, 721 [1962].

setzungen von I bzw. III mit Schwefelwasserstoff in äthanolischem Bariumhydroxyd oder mit Natriumsulfid in wäßrigem Äthanol. Auch in letzterem Falle ist auf Grund des in wäßriger Lösung vorherrschenden Gleichgewichtes das Natriumhydrogensulfid die tatsächlich reagierende Komponente.

Nach Aufarbeitung ohne Sauerstoffausschluß wurde aus der Reaktion von Ic und Schwefelwasserstoff/Bariumhydroxyd ausschließlich das 4,4'-Disulfid des 17 $\alpha$ -Methyl-testosterons erhalten. Die Konstitution der Verbindung ergab sich aus Elementaranalyse, Molekulargewichtsbestimmung, IR-Spektrum (Abwesenheit der SH-Bande) und UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}$  257 m $\mu$ ). Außerdem lieferte die Umsetzung von 4-Chlor-testosteron (IIIa) mit Dinatriumdisulfid in absol. Tetrahydrofuran ein Disulfid, das identisch war mit dem als Nebenprodukt bei der Reaktion von Ia mit Natriumhydrogensulfid anfallenden Stoff.

Die häufig benutzte Methode zur Darstellung von Mercaptanen durch alkalische Spaltung von Isothiuroniumsalzen<sup>13-15</sup> führte bei der Übertragung auf das 4-Chlor-testosteron bzw. 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-testosteron zu einem überraschenden Ergebnis. Zunächst ließ sich eine Umsetzung mit Thioharnstoff nur unter alkalischen Bedingungen erzwingen, jedoch waren die Reaktionsprodukte dann nicht die durch Spaltung des 4-Isothiuronium-testosterons bzw. dessen 17 $\alpha$ -Methyl-Analogen erwarteten 4-Mercapto-Verbindungen. Ihre Elementaranalyse, ihre IR-Spektren, die die Anwesenheit einer isolierten 3-Carbonylgruppe zeigen, sprechen ebenso wie die UV-Absorptionsspektren ( $\lambda_{\max}$  226 und 270 m $\mu$ ) und die Kernresonanzspektren für die Struktur von Thiazolinen der Formel VIa oder VIb.



Die gleichen Produkte konnten aus den entsprechenden 4-Hydroxy-testosteronen (V) erhalten werden, so daß diese wahrscheinlich auch bei der Reaktion mit den 4-Chlorverbindungen als Zwischenprodukte auftreten. Die  $\alpha$ -Stellung des Schwefels zur Ketogruppe wird auf Grund der bekannten bevorzugten Reaktionsfähigkeit des Schwefels gegenüber dem Stickstoff bei nucleophilischen Substitutionen angenommen. Neben der primär zu erwartenden Struktur VIa muß auch die isomere Formel VIb in Betracht gezogen werden, nachdem CAMERINO und Mitarbb.<sup>15a)</sup> gezeigt haben, daß 4-Hydroxy-testosteron-acetat mit Pyrrolidin das 4-Keto- $\Delta^2$ -enamin bildet.

Einen andersartigen Reaktionsverlauf zeigte die entsprechende Umsetzung an gesättigten 2 $\alpha$ -Halogen-3-keto-steroiden. Wie DOORENBOS und DORN kürzlich am 2 $\alpha$ -

<sup>13)</sup> L. C. KING, R. M. DODSON und L. A. SUBLUSKEY, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1176 [1948].

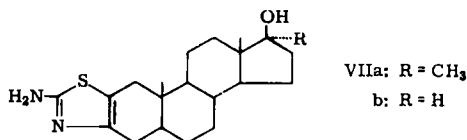
<sup>14)</sup> S. BERNSTEIN und K. J. SAX, J. org. Chemistry **16**, 679 [1951].

<sup>15)</sup> Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 9, S. 141, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

<sup>15a)</sup> B. CAMERINO, D. CATTAPAN, U. VALCAVI und B. PATELLI, Gazz. chim. ital. **89**, 674 [1959].

Brom-4.5-dihydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron berichteten<sup>16)</sup> und wir unabhängig am 2 $\alpha$ -Brom-4.5-dihydro-testosteron fanden, bilden sich dort 2'-Aminothiazol-Derivate VIIb bzw. a.

Durch Acetylierung ließen sich die 4-Mercapto-testosteron-Abkömmlinge leicht in die Acetylmercapto-Verbindungen IVa–c ( $R'' = \text{Acetyl}$ ) überführen. Darüber hinaus konnten IVa ( $R'' = \text{Acetyl}$ ) und IVc ( $R'' = \text{Acetyl}$ ) direkt aus den 4-Chlorsteroiden durch Umsetzung mit Kaliumthioacetat gewonnen werden. Im Dimethyl-



sulfoxyd wurde für diese Reaktion ein Lösungsmittel gefunden, das bei kurzer Reaktionszeit vorzügliche Ausbeuten lieferte. Die Identität der auf den zwei verschiedenen Wegen erhaltenen Acetylmercapto-Verbindungen wurde durch Misch-Schmelzpunkt und Vergleich der IR- und UV-Spektren bewiesen.

Bemerkenswert ist die starke hypsochrome Verschiebung der UV-Absorption um 63  $m\mu$  beim Übergang von den 4-Mercapto-Verbindungen (298  $m\mu$ ) zu deren Acetyl-Derivaten (236  $m\mu$ ), die bei den 4-Hydroxy-Verbindungen nur 32  $m\mu$  beträgt (von 278  $m\mu$  auf 246  $m\mu$ ). Jedoch liegt im Infrarotspektrum die  $\Delta^4(\text{C}=\text{C})$ -Valenzschwingung unverändert bei 1570/cm.

Die Darstellung der 4-Alkylmercapto-Derivate gelang unter sehr milden Bedingungen durch Einwirkung von Natriummercaptid auf ein Gemisch der 4.5-Oxide. Unter gleichzeitiger Wasserabspaltung konnten so aus Ia 4-Methylmercapto-testosteron (IVa,  $R'' = \text{CH}_3$ ) bzw. 4-Äthylmercapto-testosteron (IVa,  $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$ ) und aus Ic deren 17 $\alpha$ -Methyl-Analoge IVc ( $R'' = \text{CH}_3$  bzw.  $\text{C}_2\text{H}_5$ ) gewonnen werden. Auch hier sind die UV-Spektren der Thioäther wesentlich verschieden von denen ihrer Sauerstoffanalogen, die bei 255  $m\mu$  absorbieren. Die Thioäther zeigen nämlich zwei Maxima bei 310  $m\mu$  und 246  $m\mu$ . Die Lage der  $\Delta^4(\text{C}=\text{C})$ -Valenzschwingung im IR ist gegenüber der Mercapto- und Acetylmercapto-Verbindung etwas in den längerwelligen Bereich verschoben (1550/cm).

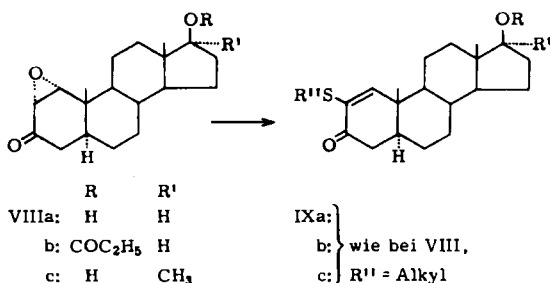
In Tab. 1 sind die UV-Absorptionen der 4-Mercapto-testosteron-Verbindungen im Vergleich zu den entsprechenden Sauerstoffverbindungen zusammengefaßt.

Tab. 1. UV-Absorptionen der 4-Mercapto-testosteron-Verbindungen im Vergleich zu den entsprechenden Sauerstoffverbindungen

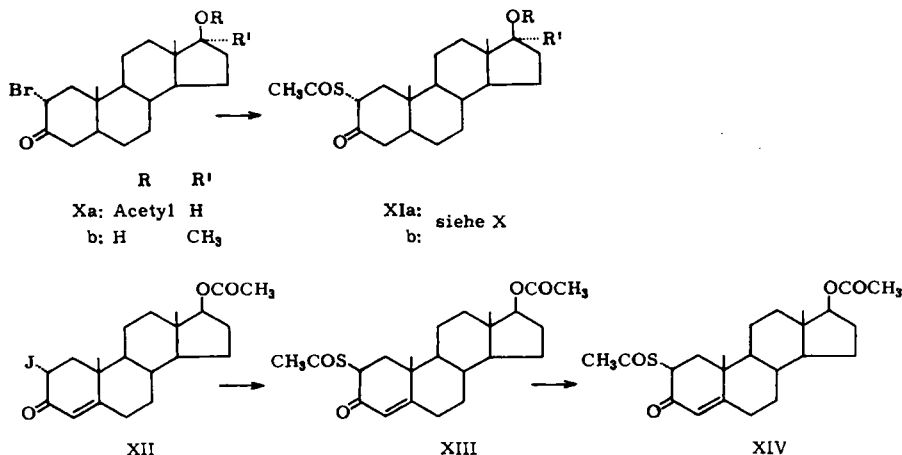
	Absorpt.			Absorpt.	
	$\lambda(m\mu)$	( $\epsilon$ )		$\lambda(m\mu)$	( $\epsilon$ )
4-Mercapto-testosteron	298	(6730)	4-Hydroxy-testosteron	278	(11900)
4-Acetylmercapto-testosteron-acetat	235	(10600)	4-Acetoxy-testosteron-acetat	246	(15500)
4-Methylmercapto-testosteron	245	(11200)	4-Methoxy-testosteron	255	(12400)
	310	(2380)			

<sup>16)</sup> N. J. DOORENBOS und C. P. DORN JR., J. pharmac. Sci. 51, 414 [1962].

Die Darstellung\*) der bisher ebenfalls unbekannten 2-Alkylmercapto- $\Delta^1$ -androstenone-(3) IX gelang in analoger Weise durch Umsetzung der  $1\alpha,2\alpha$ -Oxido-androstan-Derivate VIII mit Alkylmercaptanen. Dagegen schlugen alle Versuche fehl, 2-Chlor- $\Delta^1$ -androstenon-(3)-ol-(17 $\beta$ ), selbst unter härteren Bedingungen, als sie am 4-Chlor-testosteron angewendet wurden, mit Natriumhydrogensulfid bzw. Kaliumthioacetat zu den entsprechenden 2-Mercapto- bzw. Acetylmercapto-Verbindungen umzusetzen. Dieses unterschiedliche Verhalten ließe sich dadurch erklären, daß man bei der Reaktion der 4-Chloride die intermediäre Bildung des dekonjugierten  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketons annimmt, dessen Bildung bei der 1-Dehydro-2-chlor-3-keto-Gruppierung nicht möglich ist. Eine solche Dekonjugation wurde kürzlich von H. J. RINGOLD und S. K. MALHOTRA<sup>16a)</sup> an 4-unsubstituierten 4-Dehydro-3-keto-steroiden präparativ realisiert.



Auch hier treten wie bei den 4-Thioäthern zwei UV-Absorptionsmaxima auf: Das bei 307–309 m $\mu$  liegende Maximum deckte sich mit dem der 4-Thioäther, jedoch war das zweite bei 216 m $\mu$  relativ weit im kurzwelligen Bereich liegende Maximum sehr schwach ausgeprägt. Die (C=C)-Valenzschwingung der  $\Delta^1$ -Doppelbindung liegt bei 1575/cm nur wenig anders als die der  $\Delta^4$ -Doppelbindung der 4-Alkylmercapto-steroido.



\*) Dieser Abschnitt wurde am 27. 8. 63 als Nachtrag bei der Korrektur eingereicht.

16a) Tetrahedron Letters [London] 1962, 669.

Zur Darstellung einiger gesättigter 2-mercapto-substituierter Androstan-Abkömmlinge wurden Xa und b mit Kaliumthioacetat in Dimethylsulfoxyd in die 2-Acetylmercapto-Verbindungen (XI) umgewandelt. Die Kernresonanzaufnahme spricht im Verein mit dem Circular dichroismus für die  $\alpha$ -Stellung der Acetylmercapto-Substituenten.

Es folgt dies aus der Anwendung der von M. KARPLUS<sup>17)</sup> angegebenen Beziehung auf den Ring A der 3-Keto-steroiden. Falls  $-\text{SCOCH}_3$  in  $\beta$ -Stellung stünde und der Ring A eine normale Sessel-Konformation hätte, müßte der Diederwinkel (Dihedral Angle) zwischen  $2\alpha$  H und  $1\alpha$  H bzw.  $1\beta$  H jeweils gleich groß (ca.  $60^\circ$ ) sein. Es läge ein  $A_2X$ -System vor, dessen X-Teil aus einem symmetrischen Triplett mit relativ kleiner Kopplungskonstante bestehen müßte.

Für den Fall, daß  $-\text{SCOCH}_3$  in  $\alpha$ -Stellung steht, müßte unter gleichen Voraussetzungen wie oben der Diederwinkel  $2\beta$  H– $1\beta$  H etwa  $60^\circ$ , der zwischen  $2\beta$  H– $1\alpha$  H etwa  $180^\circ$  sein. Die entsprechenden Kopplungskonstanten wären dann verschieden,  $J(2\beta$  H– $1\beta$  H) wäre klein,  $J(2\beta$  H– $1\alpha$  H) dagegen groß. In diesem Falle wäre ein Quartett mit zwei verschiedenen Kopplungskonstanten zu erwarten. Letzteres wird beobachtet. Man findet  $J(2\beta$  H– $1\beta$  H)  $\approx 6.5$  Hz,  $J(2\beta$  H– $1\alpha$  H)  $\approx 13.5$  Hz. Diese Kopplungskonstanten stehen in sehr guter Übereinstimmung mit den für  $2\alpha$ -Acetoxycholestanon<sup>18)</sup> (6.6 und 13.1) und  $2\alpha$ -Fluorcholestanon<sup>19)</sup> (7.0 und 12.4) gemessenen Werten und sprechen für die  $\alpha$ -Stellung der Acetylmercapto-Gruppe. Im Falle des Umklappens des Ringes A in eine Wannenform ließen sich die gefundenen Kopplungskonstanten auch mit einer  $2\beta$ -Stellung der Acetylmercapto-Gruppe in Einklang bringen. Dies wird durch den vorhandenen positiven Cottoneffekt in den Circular dichrogrammen beider Verbindungen ausgeschlossen, der bei Wannenform des Ringes A negativ sein müßte, wie Modellbetrachtungen unter Anwendung der Octantenregel<sup>19a)</sup> zeigen.

Ein interessantes Ergebnis zeitigte die Umsetzung des 2-Jod-testosteron-acetats (XII)<sup>20)</sup> mit Kaliumthioacetat in Dimethylsulfoxyd. Während die UV-Absorption ( $\lambda_{\text{max}}$  237–238 m $\mu$ ) und die Werte der Elementaranalyse des erhaltenen 2-Acetylmercapto-testosteron-acetats unverändert blieben, war der Schmelzpunkt der Substanz nach 6 Monaten um  $12^\circ$  gestiegen und die dünnschichtchromatographische Anfärbung verändert. Diese Befunde könnten ihre Erklärung finden in der Umlagerung des Acetylmercapto-Restes von der instabilen  $\beta$ -Position (XIII) in die beständige  $\alpha$ -Stellung (XIV). Im Kernresonanzspektrum findet man ebenso wie bei den  $\alpha$ -Acetylmercapto-androstan-Derivaten ein Quartett mit den Kopplungskonstanten 13.5 und 6 Hz, was ebenso für die  $\alpha$ -Stellung des Substituenten spricht. Wegen der durch die  $\Delta^4$ -Doppelbindung hervorgerufenen Deformation des Ringes A ist diese Aussage jedoch nur mit Vorsicht aufzunehmen.

17) J. chem. Physics 30, 11 [1959].

18) K. L. WILLIAMSON und W. S. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 83, 4623 [1961].

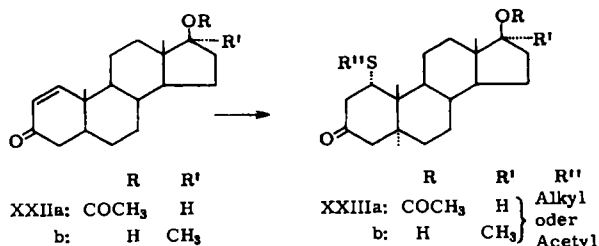
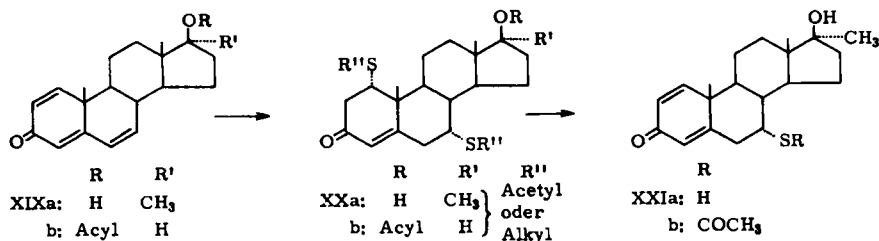
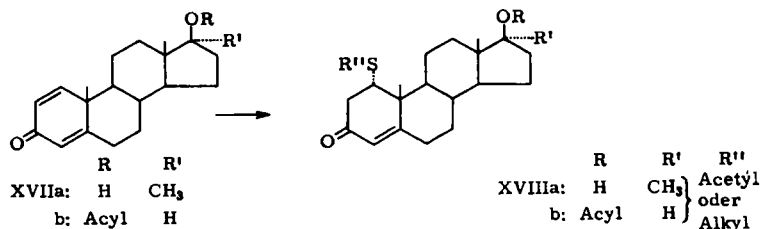
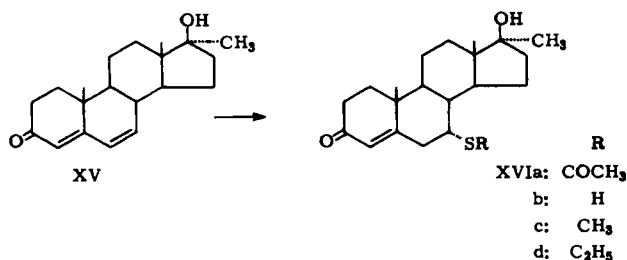
19) N. L. ALLINGER, M. A. DA ROOGE, M. A. MILLER und B. WAEGELL, J. org. Chemistry 28, 780 [1963].

19a) W. MOFFIT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 83, 4013 [1961].

20) G. ROSENKRANZ, O. MANCERA, J. GATICA und C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 72, 4077 [1950]; R. M. EVANS, J. C. HAMLET, J. S. HUNT, P. G. JONES, A. G. LONG, J. F. OUGHTON, L. STEPHENSON, T. WALKER und B. M. WILSON, J. chem. Soc. [London] 1956, 4356.

Außer diesen Versuchen zur Darstellung von Mercapto-steroiden durch Austausch anderer Substituenten liefen Arbeiten zur Darstellung von in 1- und 7-Stellung substituierten Alkylmercapto-, Acylmercapto-testosteronen bzw. 4,5-Dihydro-testosteronen mittels Anlagerung von Mercaptanen oder Thiosäuren an entsprechend ungesättigte Ketone.

Die Darstellung von 1 $\alpha$ -Acetylmercapto-5 $\alpha$ -androstandion-(3.17) und 1 $\alpha$ -Acetylmercapto-testosteron-acetat durch Erhitzen und Bestrahlen mit UV-Licht von  $\Delta^1$ -Androstendion-(3.17) bzw. 1-Dehydro-testosteron in Thioessigsäure wurde bereits beschrieben<sup>8,11)</sup>. Auf gleiche Weise wurden 1 $\alpha$ -Acetylmercapto- $\Delta^{4,6}$ -androstadiendion-(3.17) und 1 $\alpha,7\alpha$ -Bis-acetylmercapto-testosteron-acetat aus  $\Delta^{1,4,6}$ -Androstatrien-



dion-(3.17) bzw. 1.6-Bis-dehydro-testosteron-acetat gewonnen<sup>9)</sup>. SCHAUB und WEISS<sup>10)</sup> gelang es, die 7 $\alpha$ -Acetylmercapto-Derivate des Testosteron-acetats, 19-Nor-testosteron-acetats und 9 $\alpha$ -Fluor-17 $\alpha$ -methyl- $\Delta^4$ -androstendiol-(11 $\beta$ .17 $\beta$ )-ons-(3) durch Anlagerung von Thioessigsäure an die entsprechenden 6-Dehydro-Verbindungen unter dem Einfluß von konzentrierter Salzsäure herzustellen. In unseren Arbeiten erfolgte die Einführung von Acetylmercapto-Resten durch Addition von Thioessigsäure an XV, XVIIa, XIXa und XXIIa und b. Auf diese Weise wurden XVIa, XVIIIa (R'' = Acetyl), XXa (R'' = Acetyl) und XXIIIa und b (R'' = Acetyl) gewonnen. Während die milde Verseifung von 7 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron nach der Methode von SCHAUB und WEISS<sup>10)</sup> das 7 $\alpha$ -Mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XVIb) lieferte, bildete sich unter gleichen Bedingungen aus 1 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron das 1-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron zurück (XVIIa). Diese unterschiedliche Eliminierbarkeit der 1- und 7-ständigen Substituenten erlaubte die Darstellung des 1-Dehydro-7 $\alpha$ -mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosterons (XXIa) durch Alkoholatbehandlung des 1 $\alpha$ .7 $\alpha$ -Bis-acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosterons. Indessen zeigte das Auftreten der UV-Absorption des  $\Delta^{4,6}$ -Dienons-(3) in den Mutterlaugen, daß zu einem geringen Anteil (Verhältnis etwa 15:1) auch der 7-ständige Substituent vor dem 1-ständigen abgespalten wird. Die Acetylierung des 1-Dehydro-7 $\alpha$ -mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosterons ergab das 7 $\alpha$ -Acetylmercapto-Derivat (XXIb), das sich durch direkte 1-Dehydrierung von 7 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron mittels Dichlordicyaninchinons nur in schlechtester Ausbeute hatte gewinnen lassen.

Die Anlagerung von Mercaptanen an  $\Delta^{4,6}$ -Dien-3-keto-steroiden wurde bereits von SCHAUB und WEISS<sup>10)</sup> beschrieben. Im Gegensatz zu der von ihnen als Katalysator verwendeten Säure erreichten wir bei Verwendung von Piperidin höhere Ausbeuten an XVIc und d.

Die bisher unbekannte Anlagerung von Mercaptanen an  $\Delta^{1,4}$ -Dien-3-keto-steroiden (XVII) gelang nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen, da die so gebildeten 1-Alkylmercapto- $\Delta^4$ -3-keto-steroiden (XVIII) extrem leicht sowohl unter saurer als basischer Katalyse Mercaptan abspalten. Das gleiche gilt für die Anlagerung an  $\Delta^{1,4,6}$ -Trien-3-keto-steroiden (XIX), die bei schonender Aufarbeitung in Analogie zu den oben beschriebenen Acetylmercapto-testosteronen die 1.7-Bis-alkylmercapto-testosterone (XX) lieferte. Durch Addition von Mercaptanen an  $\Delta^1$ -3-Ketone entstanden die 1 $\alpha$ -Alkylmercapto-3-keto-steroiden (XXIII). Sie sind wesentlich stabiler als die entsprechenden 1 $\alpha$ -Alkylmercapto-testosterone (XVIII).

Im pharmakologischen Test auf anabole Wirksamkeit zeigte von den angeführten Verbindungen besonders XXa (R'' = Acetyl) hervorragende Eigenschaften. Über die pharmakologischen Eigenschaften der oben beschriebenen Substanzen wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Herrn Dr. B. HAMPEL danken wir für die Aufnahme und Deutung der IR-, UV- und Kernresonanzspektren, Herrn Dr. G. SNATZKE, Universität Bonn, für die Messung der Circular dichroismogramme.



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die spezif. Drehungen wurden, wenn nicht besonders angegeben, in Chloroform, die UV-Absorptionsspektren in Äthanol gemessen. Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Firma E. MERCK AG unter Leitung von Dr. M. HOCHENEGGER durchgeführt.

**4-Mercapto-testosteron (IVa,  $R''=H$ ):** Unter strengem Ausschluß von Luftsauerstoff und Feuchtigkeit wurde eine Lösung von 5.5 g 4.5-Oxido-androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3) (Ia) in absol. Äthanol mit 10.0 g Natriumhydrogensulfid 1 Stde. lang bei Raumtemperatur gerührt. Unter leichter Gelbfärbung erwärmte sich die Reaktionsmischung, die anschließend nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert wurde. Das aus dem Extrakt isolierte Rohprodukt (4.5 g) wurde nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther rein erhalten. Schmp. 190–191°;  $[\alpha]_D$ : +120°;  $\lambda_{\max}$  298 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 6730. IR-Banden bei 2600 (SH), 1665 (C=O) und 1570/cm ( $\Delta^4$ ).

$C_{19}H_{28}O_2S$  (320.5) Ber. C 71.2 H 8.8 S 10.0 Gef. C 70.9 H 8.8 S 9.8

Daneben wurden 0.2 g des weiter unten beschriebenen Bis-[testosteron-yl-(4)]-disulfids isoliert.

**4-Mercapto-testosteron-propionat (IVb,  $R''=H$ ):** Analog wie oben aus Ib, kristallisiert aus Äther, Schmp. 134°;  $[\alpha]_D$ : +120°,  $\lambda_{\max}$  298 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 7900. Ausb. 78%.

$C_{22}H_{32}O_3S$  (376.6) Ber. C 70.1 H 8.5 S 8.5 Gef. C 70.4 H 8.8 S 8.5

**4-Mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IVc,  $R''=H$ ):** 1. Analog aus Ic; kristallisiert aus Äther, Schmp. 157–158°;  $[\alpha]_D$ : +108°;  $\lambda_{\max}$  298 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 7200, Ausb. 71%.

2. Eine Lösung von 3.4 g 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IIIc) in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde mit 5.6 g Natriumhydrogensulfid unter Ausschluß von Sauerstoff und Feuchtigkeit 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit Essigsäure leicht angesäuert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der aus dem Extrakt isolierte Festkörper (2.1 g) kristallisierte aus Äther. Schmp. 155–157°;  $[\alpha]_D$ : +108°;  $\lambda_{\max}$  298 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 7200.

$C_{20}H_{30}O_2S$  (334.7) Ber. C 71.8 H 9.0 S 9.6 Gef. C 70.7 H 9.3 S 8.9

**Bis-[testosteron-yl-(4)]-disulfid:** Eine Lösung von 6.4 g 4-Chlor-testosteron (IIIa) in 90 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde zu einer siedenden Suspension von 6.0 g Dinatriumdisulfid in 70 ccm absol. Tetrahydrofuran unter Rühren getropft und anschließend noch 8 Stdn. erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab nach der Chromatographie über Aluminiumoxyd 0.7 g Disulfid. Aus Aceton/Äther, Schmp. 260–261°;  $[\alpha]_D$ : +104°;  $\lambda_{\max}$  258 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15300 (keine SH-Bande im IR-Spektrum). IR-Banden bei 1665 (C=O) und 1540/cm ( $\Delta^4$ ).

$C_{38}H_{54}O_4S_2$  (641.0) Ber. C 71.4 H 8.5 S 10.5 Gef. C 71.2 H 8.1 S 10.4

**Bis-[17 $\alpha$ -methyl-testosteron-yl-(4)]-disulfid**

1. In eine Lösung von 12.6 g Bariumhydroxyd in 1.5 l 75-proz. Äthanol wurde Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Dazu wurden unter Rühren 6.3 g 4.5-Oxido-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (Ic) in 50 ccm Äthanol gegeben, anschließend wurde nochmals 1.5 Stdn. Schwefelwasserstoff eingeleitet, danach das Barium durch einen kräftigen Strom Kohlendioxyd als Carbonat gefällt und abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgezogen. Der Rückstand des Chloroformextraktes kristallisierte aus Aceton. Bei diesem Ansatz konnte keine Mercaptoverbindung isoliert werden, sondern nur 3.0 g Disulfid (Abwesenheit der charakteristischen SH-Bande im IR-Spektrum). Schmp. 243–244°;  $[\alpha]_D$ : +106°;  $\lambda_{\max}$  259 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 19250. IR-Banden bei 1665 (C=O) und 1540/cm ( $\Delta^4$ ).

$C_{40}H_{58}O_4S_2$  (667.0) Ber. C 71.8 H 9.0 S 9.6 Gef. C 71.5 H 9.1 S 9.4 Mol.-Gew. 630

Bei Durchführung der Reaktion und der Aufarbeitung unter Sauerstoffausschluß entsteht auch hier das 4-Mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IVc, R'' = H).

2. Zu einer Suspension von 6.6 g *Dinatriumdisulfid* in 150 ccm siedendem absol. Äthanol wurden 6.7 g 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IIIc) getropft. Dann wurde noch weitere 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Der Alkohol wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand wie oben aufgearbeitet. Es wurden 1.8 g einer Substanz (Schmp. 244–245°) erhalten, deren Misch-Schmelzpunkt mit dem obigen Disulfid keine Depression ergab. Die analytischen Daten (UV-, IR-Spektrum, Elementaranalyse) stimmten ebenso überein.

*Umsetzung von 4-Chlor-testosteron (IIIa) mit Thioharnstoff*

1. Eine Lösung von 4.3 g 4-Chlor-testosteron (IIIa) und 3.4 g Thioharnstoff in 60 ccm Äthanol wurde mit 35 ccm einer 12-proz. Kalilauge versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde die Lösung etwas eingeeengt, mit verd. Schwefelsäure leicht angesäuert, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen, getrocknet und zum Rückstand abgezogen, der aus Äthanol 2.1 g VI (R = H) ergab. Schmp. 326–328° (beginnt bei 300° sich zu zersetzen);  $[\alpha]_D$ : +81°;  $\lambda_{\max}$  226 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 8450 und 270 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 21900. IR-Banden bei 1725 und 1520/cm.

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (362.5) Ber. C 66.2 H 8.3 N 7.7 S 8.8

Gef. C 66.6 H 8.2 N 7.6 S 8.5

Als Nebenprodukt wurden 0.5 g einer Verbindung erhalten, die ebenfalls C, H, N und S enthält. Die Substanz wurde nicht weiter untersucht. Schmp. über 300° (Zers.);  $\lambda_{\max}$  244 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  110 und 298 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  375.

2. Die Umsetzung von 4-Hydroxy-testosteron (V, R = H) mit Thioharnstoff unter denselben Reaktionsbedingungen führte zu einem in allen Daten mit VI (R = H) identischen Produkt.

*Umsetzung von 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IIIc) mit Thioharnstoff:* Analog VI (R = H) erhalten. Ausb. 56%. Schmp. 293–295°;  $[\alpha]_D$ : +38.8°;  $\lambda_{\max}$  226 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 8750 und 270 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 22800.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (376.5) Ber. C 66.9 H 8.6 N 7.5 S 8.5

Gef. C 66.9 H 9.0 N 7.6 S 8.6

2'-Amino-thiazolo-[d-3,2]- $\Delta^2$ -androst-enol-(17 $\beta$ ) (VIIb): 12.3 g 2 $\alpha$ -Brom-4,5-dihydro-testosteron-acetat wurden mit 6.6 g Thioharnstoff in 100 ccm Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, darauf unter Zugabe von 8.4 g Kaliumhydroxyd in 70 ccm Wasser kurze Zeit erhitzt. Beim Einengen der Lösung fiel ein Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden 6 g reines VIIb erhalten. Schmp. 279–281°;  $[\alpha]_D$ : –100° (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  264.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 7470. IR-Banden bei 1630 und 1525/cm.

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (346.5) Ber. C 69.4 H 8.7 N 8.1 S 9.3

Gef. C 68.9 H 8.8 N 8.0 S 9.5

4-Acetylmercapto-testosteron (IVa, R'' = Acetyl): Zu einer Lösung von 6.0 g 4-Chlor-testosteron (IIIa) in 120 ccm Dimethylsulfoxyd wurden 6.8 g Kaliumthioacetat in 60 ccm Dimethylsulfoxyd gegeben; das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. bei 80° unter Stickstoff erhitzt, danach in 1 l Eiswasser eingerührt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Aus der eingeeengten Ätherlösung kristallisierte die reine Substanz. Ausb. 4.2 g. Schmp. 198–200°;  $[\alpha]_D$ : +120°;  $\lambda_{\max}$  236 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 10200.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>S (362.5) Ber. C 69.5 H 8.4 S 8.8 Gef. C 69.5 H 8.5 S 8.6

*4-Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IVc, R'' = Acetyl)*

1. 6.8 g 4-Chlor-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IIIc) wurden mit 7 g Kaliumthioacetat wie oben beschrieben umgesetzt. Ausb. 4.5 g. Schmp. 160–161°;  $[\alpha]_D$ : +88°;  $\lambda_{\max}$  236 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11200. IR-Banden bei 1772, 1665 (C=O) und 1565/cm ( $\Delta^4$ ).

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>S (376.6) Ber. C 70.2 H 8.6 S 8.5 Gef. C 70.2 H 8.7 S 8.4

2. 4-Mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IVc, R'' = H) wurde mit Acetanhydrid/Pyridin in bekannter Weise acetyliert. Dünnschichtchromatogramm, Schmp., Drehung, IR- und UV-Spektrum waren identisch mit IVc (R'' = Acetyl).

*4-Acetylmercapto-testosteron-propionat (IVb, R'' = Acetyl)*

1. Eine Mischung von 10 ccm Propionsäureanhydrid, 10 ccm trockenem Pyridin und 1.9 g IVa (R'' = Acetyl) wurde über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen, dann in Wasser gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.9 g. Schmp. 145–146°;  $[\alpha]_D$ : +108°;  $\lambda_{\max}$  235 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11000.

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>S (418.6) Ber. C 68.8 H 8.1 S 7.6 Gef. C 68.7 H 8.1 S 7.5

2. 4-Mercapto-testosteron-propionat (IVb, R'' = H) wurde mit Acetanhydrid/Pyridin auf üblichem Wege acetyliert. Dünnschichtchromatogramm, Schmp., Drehung, IR- und UV-Spektrum stimmten völlig mit IVb (R'' = Acetyl) überein.

4-Äthylmercapto-testosteron (IVa, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): In 250 ccm absol. Äthanol wurden 6.5 g Natrium aufgelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt und 15.2 g Äthylmercaptan dazugegeben. Eine Lösung von 15.2 g Ia in 100 ccm absol. Äthanol wurde zutropft und das Gemisch anschließend bei Raumtemperatur 1 Stde. weitergerührt. Das Äthanol wurde i. Vak. abdestilliert, das verbliebene Öl mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen und getrocknet. 12.5 g IVa (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) wurden aus Äther kristallisiert. Schmp. 146–148°;  $[\alpha]_D$ : +120°;  $\lambda_{\max}$  247 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11200 und 311 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 2120. IR-Banden bei 1665 (C=O) und 1550/cm ( $\Delta^4$ ).

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>S (348.5) Ber. C 72.2 H 9.3 S 9.2 Gef. C 71.9 H 9.2 S 9.2

4-Äthylmercapto-testosteron-propionat (IVb, R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): Durch Umsetzung von IVa (R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) mit Propionsäureanhydrid/Pyridin erhalten. Ausb. 85%. Aus Äther, Schmp. 89°;  $[\alpha]_D$ : +120°;  $\lambda_{\max}$  246 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11900 und 312 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 2320.

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>S (404.6) Ber. C 71.2 H 9.0 S 7.9 Gef. C 70.8 H 9.0 S 8.0

4-Äthylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IVc, R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): Analog wie IVa (R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) aus Ic. Ausb. 71%. Aus Äther, Schmp. 144–145°;  $[\alpha]_D$ : +104°;  $\lambda_{\max}$  247 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11250 und 311 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 2170.

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>S (362.6) Ber. C 72.9 H 9.5 S 8.8 Gef. C 72.7 H 9.5 S 8.8

4-Methylmercapto-testosteron (IVa, R'' = CH<sub>3</sub>): Die Darstellung wurde aus Ia mit Methylmercaptan entsprechend der mit Äthylmercaptan durchgeführt mit der Änderung, daß die Reaktionskomponenten bei +5° zusammengegeben wurden. Die Aufarbeitung erfolgte nach 30 Min. langem Stehenlassen bei Raumtemperatur. Ausb. 68%. Schmp. 139°;  $[\alpha]_D$ : +156°;  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11200 und 310 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 2380.

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>S (334.5) Ber. C 71.8 H 9.1 S 9.6 Gef. C 70.6 H 9.2 S 9.4

4-Methylmercapto-testosteron-propionat (IVb, R'' = CH<sub>3</sub>): Durch übliche Umsetzung von IVa (R'' = CH<sub>3</sub>) mit Propionsäureanhydrid/Pyridin. Ausb. 89%. Aus Äther, Schmp. 107°;  $[\alpha]_D$ : +145°;  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11300 und 310 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 2500.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>S (390.6) Ber. C 70.7 H 8.8 S 8.2 Gef. C 70.5 H 8.9 S 8.2

4-Methylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (IVc, R'' = CH<sub>3</sub>): Analog IVa (R'' = CH<sub>3</sub>) aus Ic. Ausb. 65%. Aus Äther, Schmp. 150–152°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +102°;  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 11 100 und 310 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 3340.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>S (348.6) Ber. C 72.2 H 9.3 S 9.2 Gef. C 72.0 H 9.3 S 8.9

Entsprechend den 4-Alkylthioäthern wurden die folgenden 2-Alkylmercapto-Verbindungen IX durch Umsetzung der entsprechenden 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -Oxido-steroiden VIII mit dem entsprechenden Alkylmercaptan dargestellt:

2-Äthylmercapto- $\Delta^1$ -androsthenol-(17 $\beta$ )-on-(3) (IXa, R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): Aus VIIIa; kristallisiert aus Äther, Schmp. 126–128°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +32°;  $\lambda_{\max}$  216 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 6450 und 309 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 4000, Ausb. 67%. IR-Banden bei 1665 (C=O) und 1510/cm ( $\Delta^1$ ).

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>S (348.5) Ber. C 72.4 H 9.3 S 9.2 Gef. C 72.4 H 9.4 S 9.0

2-Äthylmercapto-17 $\alpha$ -methyl- $\Delta^1$ -androsthenol-(17 $\beta$ )-on-(3) (IXc, R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): Aus VIIIc; kristallisiert aus Äther, Schmp. 102–103°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +8°;  $\lambda_{\max}$  308 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 3910, Ausb. 70%.

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>S (362.6) Ber. C 72.9 H 9.5 S 8.8 Gef. C 72.5 H 9.6 S 9.2

2-Methylmercapto- $\Delta^1$ -androsthenol-(17 $\beta$ )-on-(3) (IXa, R'' = CH<sub>3</sub>): Analog IVa (R'' = CH<sub>3</sub>) aus VIIIa, kristallisiert aus Äther, Schmp. 133°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +40°;  $\lambda_{\max}$  307 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 4680, Ausb. 75%.

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>S (334.5) Ber. C 71.8 H 9.1 S 9.6 Gef. C 71.8 H 9.1 S 9.5

2-Methylmercapto-17 $\alpha$ -methyl- $\Delta^1$ -androsthenol-(17 $\beta$ )-on-(3) (IXc, R'' = CH<sub>3</sub>): Analog IVa (R'' = CH<sub>3</sub>) aus VIIIc, kristallisiert aus Äther/Pentan, Schmp. 152–154°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +16°;  $\lambda_{\max}$  307 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 4080, Ausb. 67%.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>S (348.6) Ber. C 72.5 H 9.3 S 9.2 Gef. C 71.7 H 9.3 S 9.0

2-Äthylmercapto- $\Delta^1$ -androsthenol-(17 $\beta$ )-on-(3)-propionat (IXb, R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): Hergestellt durch Veresterung von IXa (R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) mit Propionsäureanhydrid. Aus Pentan, Schmp. 89–90°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +28°;  $\lambda_{\max}$  309 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 3850, Ausb. 93%.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>S (404.6) Ber. C 71.2 H 9.0 S 7.9 Gef. C 70.9 H 9.1 S 7.9

2-Methylmercapto- $\Delta^1$ -androsthenol-(17 $\beta$ )-on-(3)-propionat (IXb, R'' = CH<sub>3</sub>): Erhalten durch Veresterung von IXa (R'' = CH<sub>3</sub>). Aus Äther, Schmp. 140–141°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +32°;  $\lambda_{\max}$  307 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 4530, Ausb. 90%.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>S (390.9) Ber. C 70.7 H 8.8 S 8.2 Gef. C 70.8 H 8.8 S 8.3

2 $\alpha$ -Acetylmercapto-androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3)-acetat (XIa): Zu einer Suspension von 1.7 g Kaliumthioacetat in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden 2 g 2 $\alpha$ -Brom-androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3)-acetat (Xa) gegeben. Dann wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Aus dem gewaschenen und getrockneten Chloroform-Auszug konnten 1.5 g XIa isoliert werden. Schmp. 160–162° (aus Äther); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: –65°;  $\lambda_{\max}$  231 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 4840. IR-Banden bei 1740 und 1695/cm (C=O). Cotton-Effekt bei  $\lambda_{\max}$  296 m $\mu$ ,  $\Delta\epsilon_{\max}$  + 0.89.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>S (406.6) Ber. C 67.9 H 8.4 S 7.8 Gef. C 67.8 H 8.6 S 7.8

2 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3) (XIb): In 50 ccm Dimethylsulfoxyd wurden 3.8 g 2 $\alpha$ -Brom-17 $\alpha$ -methyl-androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3) (Xb) und 3.4 g Kaliumthioacetat gelöst und 1 Stde. bei 60° gehalten. Dann wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Nach zweimaligem Umkristallisieren wurden 1.6 g XIb aus Pentan/Äther in reiner Form erhalten. Schmp. 163–165°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: –60°;  $\lambda_{\max}$

231 m $\mu$ ,  $\epsilon = 4800$ . IR-Banden bei 3560 (OH), 1725 und 1605/cm (C=O). Cotton-Effekt bei  $\lambda_{\max}$  295 m $\mu$ ,  $\Delta \epsilon_{\max} + 0.87$ .

$C_{22}H_{34}O_3S$  (378.6) Ber. C 69.8 H 9.1 S 8.5 Gef. C 69.3 H 9.2 S 8.0

2 $\beta$ -Acetylmercapto-testosteron-acetat<sup>\*)</sup> (XIII): Zu einer Lösung von 3.8 g 2-Jod-testosteron-acetat (XII) in 50 ccm Dimethylsulfoxyd wurden 2.7 g Kaliumthioacetat gegeben. Die Mischung wurde 2 Stdn. bei 60° gehalten, dann in Wasser eingerührt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Rückstand eingedampft. Aus Äther kristallisierte das reine XIII, Ausb. 1.8 g. Schmp. 146–148°;  $[\alpha]_D: -82^\circ$ ;  $\lambda_{\max}$  238 m $\mu$ ,  $\epsilon = 17500$ . IR-Banden bei 1735 (O-Acetyl), 1715 (S-Acetyl), 1675 (C=O) und 1622/cm ( $\Delta^4$ ).

$C_{23}H_{32}O_4S$  (404.6) Ber. C 68.2 H 8.0 S 7.9 Gef. C 68.2 H 8.1 S 8.1

2 $\alpha$ -Acetylmercapto-testosteron-acetat (XIV): Durch Umlagerung von XIII nach 6 monatigem Aufbewahren bei Raumtemperatur. Schmp. 156–158° (aus Äther);  $[\alpha]_D: -150^\circ$ ;  $\lambda_{\max}$  237 m $\mu$ ,  $\epsilon = 18200$ .

$C_{23}H_{32}O_4S$  (404.6) Ber. C 68.2 H 8.0 S 7.9 Gef. C 68.3 H 8.0 S 7.9

7 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XVIa): 20.0 g 6-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XV) wurden in 60 ccm Thioessigsäure 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. zum Rückstand abdestilliert, und aus Methanol konnten 18.7 g rohes XVIa kristallisiert werden. Nach Umkristallisation aus Methanol schmilzt das reine Produkt bei 173–174°.  $[\alpha]_D: -75^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  238.5 m $\mu$ ,  $\epsilon = 19300$ .

$C_{22}H_{32}O_3S$  (376.6) Ber. C 70.2 H 8.6 S 8.5 Gef. C 69.4 H 8.8 S 8.2

1 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XVIIIa, R'' = Acetyl): Analog wie für XVIa beschrieben wurden aus 7.0 g 1-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XVIIa) 5.1 g XVIIIa erhalten. Schmp. 160–161°;  $[\alpha]_D: +98^\circ$ ;  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon = 16000$ .

$C_{22}H_{32}O_3S$  (376.6) Ber. C 70.2 H 8.6 S 8.5 Gef. C 69.9 H 8.7 S 8.5

1 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Bis-acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XXa, R'' = Acetyl): Analog wie für XVIa beschrieben wurden aus 4.0 g 1,6-Bis-dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XIXa) 3.6 g XXa (R'' = Acetyl) erhalten. Schmp. 205–206°;  $[\alpha]_D: -66^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  237.5 m $\mu$ ,  $\epsilon = 19800$ .

$C_{24}H_{34}O_4S_2$  (450.7) Ber. C 64.0 H 7.6 S 14.2 Gef. C 63.3 H 7.7 S 14.2

7 $\alpha$ -Methylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XVIc): 20.0 g 6-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XV) wurden in 100 ccm Dioxan, 100 ccm Methylmercaptan und 10 ccm Piperidin 48 Stdn. im Autoklaven geschüttelt. Danach wurde das Gemisch i. Vak. zum Rückstand abdestilliert, mit Äther angeschlämmt, das Kristallinat abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Es wurden dabei 13.3 g XVIc erhalten, Schmp. 196–197°;  $[\alpha]_D: -32^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon = 16000$ .

$C_{21}H_{32}O_2S$  (348.6) Ber. C 72.4 H 9.3 S 9.2 Gef. C 72.1 H 9.4 S 9.2

7 $\alpha$ -Äthylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XVIId): 200 g 6-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XV) wurden in 800 ccm Äthylmercaptan zusammen mit 80 ccm Piperidin 3 Tage unter Rückfluß gekocht, danach das Reaktionsgemisch i. Vak. zum Rückstand abdestilliert und dieser aus Äther kristallisiert. Nach Umkristallisation aus Methanol resultierten 130 g XVIId. Schmp. 180–182°;  $[\alpha]_D: -55^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  241 m $\mu$ ,  $\epsilon = 15600$ .

$C_{22}H_{34}O_2S$  (362.6) Ber. C 72.9 H 9.5 S 8.8 Gef. C 72.5 H 9.4 S 8.8

<sup>\*)</sup> Anm. b. d. Korr.: In Wiederholungsansätzen unter gleichen und veränderten Bedingungen konnte nur 2 $\alpha$ -Acetylmercapto-testosteron-acetat erhalten werden.

*7 $\alpha$ -Mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XVIb):* 15 g *7 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron* wurden in 700 ccm unter Stickstoff ausgekochtem Methanol gelöst und unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur tropfenweise mit 88 ccm 1 *n* methanolischer, luftfreier Natriummethylatlösung versetzt. Man rührte weitere 20 Min., säuerte dann mit luftfreiem Eisessig an und zog i. Vak. zum Rückstand ab, der in Chloroform unter Stickstoff über Kieselgel filtriert wurde. Die dünnschichtchromatographisch reinen Fraktionen wurden zusammengefaßt und vom Lösungsmittel befreit, wobei 10 g *7 $\alpha$ -Mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron* erhalten wurden. Nach Umkristallisation aus Äther 7.3 g vom Schmp. 158–160°;  $\lambda_{\max}$  237–238 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 14450. IR-Banden bei 2530 (SH), 1655 (C=O) und 1610/cm ( $\Delta^4$ ).

$C_{20}H_{30}O_2S$  (334.5) Ber. S 9.6 Gef. S 9.0 Mol.-Gew. 340

*Behandlung von 1 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XVIIIa, R' = Acetyl) mit Methylat:* 5.00 g XVIIIa (R' = Acetyl) wurden wie im vorstehenden Versuch mit Natriummethylat umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Aceton ausgekocht, wobei das Natriumacetat ungelöst blieb. Das Acetonfiltrat wurde i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äther umkristallisiert, wobei 1.46 g *1-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron* (XVIIa) vom Schmp. 163–165° erhalten wurden;  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16000<sup>21)</sup>. Das IR-Spektrum stimmte völlig mit dem von authentischem 1-Dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron überein.

*1-Dehydro-7 $\alpha$ -mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XXIa):* 14.8 g *1 $\alpha$ -7 $\alpha$ -Bis-acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron* (XXa, R' = Acetyl) wurden in 680 ccm Methanol wie oben mit 132 ccm 1 *n* methanolischer Natriummethylatlösung behandelt. Bei der Filtration des Rohproduktes über Kieselgel wurden aus den ersten 6 l Chloroformeluat 10 g Harz isoliert, aus dem durch Umkristallisation aus Essigester/Äther 3.35 g XXIa vom Schmp. 152–254° erhalten wurden;  $[\alpha]_D$ : –21°;  $\lambda_{\max}$  242–243 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15900. Die Mutterlauge ergab noch weitere 200 mg vom Schmp. 146–150°. IR-Banden bei 2530 (SH), 1660 (C=O), 1620 und 1605/cm ( $\Delta^{1,4}$ ).

$C_{20}H_{28}O_2S$  (332.5) Ber. C 72.2 H 8.5 S 9.7 Gef. C 72.1 H 8.6 S 9.7

*1-Dehydro-7 $\alpha$ -acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XXIb):* 6.3 g nicht kristallines XXIa aus der Mutterlauge des vorigen Ansatzes wurden in 15 ccm Pyridin und 15 ccm *Acetanhydrid* 2 1/2 Tage bei Raumtemperatur verschlossen stehengelassen. Dann wurde mit 1.5 l Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Chloroforms erhielt man 6.2 g Rohprodukt, das an 250 g Kieselgel (0.05–0.2 mm) chromatographiert wurde. Man zog mit Benzol auf, entwickelte mit Benzol/Chloroform (4:1) und eluierte mit Benzol/Chloroform (1:1) 900 mg 1-Dehydro-7 $\alpha$ -mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-7.17-diacetat [IR-Banden bei 1730 (O-Acetyl), 1690 (S-Acetyl), 1665 (3-C=O), 1630 und 1605/cm ( $\Delta^{1,4}$ )], das nach dem UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16200; Haltepunkt  $\lambda$  292 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 3400) und dem Dünnschichtchromatogramm etwas 1 $\alpha$ -Mercapto-6-dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron-1.17-diacetat enthielt und nicht weiter gereinigt wurde. Mit Benzol/Chloroform (1:4) wurden 400 mg 1 $\alpha$ -Acetylmercapto-6-dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron [IR-Banden bei 1690 (S-Acetyl), 1660 (3-C=O), 1615 und 1585/cm ( $\Delta^{4,6}$ )] eluiert, das nach dem UV-Spektrum [ $\lambda_{\max}$  235 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 7850 (1 $\alpha$ -S-Acetyl und XXIb),  $\lambda_{\max}$  290 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 19100] und dem Dünnschichtchromatogramm etwas XXIb enthielt und nicht weiter gereinigt wurde. Chloroform eluierte schließlich 4 g 1-Dehydro-7 $\alpha$ -acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (XXIb), das nach dem UV-Spektrum ( $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15700, Haltepunkt  $\lambda$  292 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 2400) und dem Dünnschichtchromatogramm noch etwas  $\Delta^{4,6}$ -Dienon-(3) enthielt. Es wurde daher nochmals an 200 g Kieselgel chromatographiert.

<sup>21)</sup> Nach E. VISCHER, CH. MEYSTRE und A. WETTSTEIN, *Helv. chim. Acta* **38**, 1502 [1955] Schmp. 163–164°;  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15600.

1 $\alpha$ -Alkylmercapto- und 1 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Bis-alkylmercapto-testosterone sowie 1 $\alpha$ -Alkylmercapto-dihydrotestosterone

Ausgangsmaterial	Alkylmercapto-Verbindungen	Meth.	Ausb. %	Schmp.	$[\alpha]_D$	$\lambda_{\max}$ m $\mu$	$\epsilon$	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. C	Ber. H	Ber. S	Gef. C	Gef. H	Gef. S
XXIIa	XXIIIa, R'' = CH <sub>3</sub>	A/C	52	163–164° (Äther)	+ 55°	—	—	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> S (378.6)	69.8	9.1	8.5	69.7	9.2	8.4
XXIIa	XXIIIa, R'' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B/E	80	121–122° (Meth.)	+ 70°	—	—	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> S (392.6)	70.3	9.2	8.2	69.9	9.2	7.8
XXIIb	XXIIIb, R'' = CH <sub>3</sub>	A/D	24	144–145° (Äther)	+ 40°	—	—	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> S (350.6)	72.0	9.8	9.1	71.9	9.9	9.0
XXIIb	XXIIIb, R'' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A/D	70	99–101° (Äther)	+ 60°	—	—	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> S (364.6)	72.5	10.0	8.8	73.0	10.4	7.8
XVIIb, R = COCH <sub>3</sub>	XVIIIb, R = COCH <sub>3</sub> , R'' = CH <sub>3</sub>	A/E	70	198–201° (Äther)	+ 119°*	241.5	14500	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> S (376.6)	70.2	8.6	8.5	70.1	8.6	8.5
XVIIb, R = COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	XVIIIb, R = COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R'' = CH <sub>3</sub>	A/E	49	145–146° (Äther)	+ 120°*	241.5	14400	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> S (390.6)	70.7	8.8	8.2	70.1	8.6	8.2
XVIIb, R = COCH <sub>3</sub>	XVIIIb, R = COCH <sub>3</sub> , R'' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B/F	44	136–138° (Äther)	+ 135°*	241	15100	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> S (390.6)	70.7	8.8	8.2	70.6	8.9	8.2
XVIIa	XVIIIa, R'' = CH <sub>3</sub>	A/F	51	158–160° (Äther)	+ 120°*	242	13900	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> S (348.6)	72.4	9.3	9.2	71.9	9.3	9.4
XVIIa	XVIIIa, R'' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B/F	59	136–139° (Hexan)	+ 120°*	242	13300	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> S (362.6)	72.9	9.5	8.8	72.6	9.5	9.0
XIXb, R = COCH <sub>3</sub>	XXb, R = COCH <sub>3</sub> , R'' = CH <sub>3</sub>	A/E	57	144–145° (Äther)	+ 6°*	241.5	13500	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (422.7)	65.4	8.1	15.1	65.2	8.3	15.0
XIXb, R = COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	XXb, R = COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R'' = CH <sub>3</sub>	A/F	48	156–157° (Äther)	+ 19°*	241.5	14400	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (436.7)	66.0	8.3	14.7	65.9	8.5	14.6
XIXb, R = COCH <sub>3</sub>	XXb, R = COCH <sub>3</sub> , R'' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B/F	47	159–161° (Hexan)	+ 9°*	242	14100	C <sub>23</sub> H <sub>38</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (450.7)	66.6	8.5	14.2	65.8	8.5	14.1
XIXa	XXa, R'' = CH <sub>3</sub>	A/F	37	148–152° (Hexan)	— 14°*	242	14100	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (394.6)	67.0	8.7	16.3	67.0	8.7	16.2
XIXa	XXa, R'' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B/F	17	170–172° (Äther)	— 5°*	242	14300	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (422.7)	68.2	9.1	15.2	68.3	9.0	15.1

\*) In Dioxan.

Man eluierte mit Benzol/Chloroform (3:7) und erhielt 1 g Mischfraktionen und 2.5 g dünn-schichtchromatographisch reines *XXIb*, das nach Umkristallisation aus Cyclohexan 1.96 g farblose Kristalle vom Schmp. 90–95° bildete;  $[\alpha]_D$ :  $-131^\circ$ ;  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16850. IR-Banden bei 3500 (OH), 1695 (S-Acetyl), 1660 (3-C=O), 1625 und 1605/cm ( $\Delta^{1,4}$ ).

$C_{22}H_{30}O_3S$  (374.5) Ber. C 70.6 H 8.1 S 8.6 Gef. C 70.4 H 8.4 S 8.1

Ein anderer Ansatz, bei dem das gesamte, rohe, durch Verseifung erhaltene 1-Dehydro-7 $\alpha$ -mercapto-17 $\alpha$ -methyl-testosteron eingesetzt wurde, lieferte ein in allen Daten identisches Produkt.

*1 $\alpha$ -Acetylmercapto-17 $\alpha$ -methyl-androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3)* (*XXIIIb*,  $R''$  = Acetyl): Eine Lösung von 7 g *17 $\alpha$ -Methyl- $\Delta^1$ -androstanol-(17 $\beta$ )-on-(3)* (*XXIIb*) in 20 ccm Thioessigsäure wurde nach 2 $\frac{1}{2}$ tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur in Wasser eingegossen. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, der Extrakt neutral gewaschen, getrocknet, nach Zugabe von 0.5 g Aktivkohle 30 Min. zum Sieden erhitzt, filtriert und eingedampft. Aus Äther 4.7 g *XXIIIb* ( $R''$  = Acetyl). Ausb. 55%. Schmp. 169–170°;  $[\alpha]_D$ :  $+52^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  233 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 5600.

$C_{22}H_{34}O_3S$  (378.6) Ber. C 69.8 H 9.1 S 8.5 Gef. C 69.8 H 9.2 S 8.6

Die Darstellung der *1 $\alpha$ -Alkylmercapto-* und *1 $\alpha$ .7 $\alpha$ -Bis-alkylmercapto-testosterone* sowie der *1 $\alpha$ -Alkylmercapto-dihydrotestosterone* erfolgte nach folgenden Methoden:

*Methode A*: 10–20 mMol Steroid in 20–30 ccm wasserfreiem Dioxan, 0.5–1 Mol Alkylmercaptan und 1.5–3 ccm Piperidin werden 24 Std. auf 110° erhitzt.

*Methode B*: wie A, aber ohne Verwendung von Dioxan.

Bei der Aufarbeitung bedeutet

*Methode C*: Eindampfen des Reaktionsgemisches i. Vak. und Kristallisation.

*Methode D*: wie C, aber Chromatographie über neutrales Kieselgel.

*Methode E*: Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Äther, Waschen mit 1 *n* HCl, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Eindampfen bei 50°, am Schluß i. Vak. und Kristallisation.

*Methode F*: wie E, aber Chromatographie über neutrales Kieselgel.

Die Darstellungsmethoden und Daten der erhaltenen Verbindungen zeigt die Tabelle.

---