

胆甾醇衍生的几种含硫化合物的合成

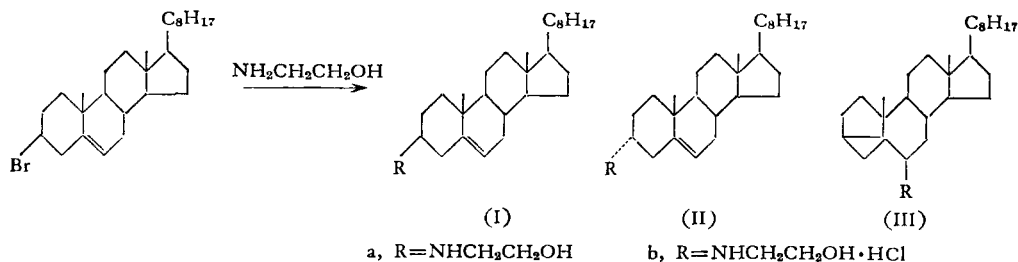
袁承業 徐元耀 李鴻緒

(中国科学院有机化学研究所, 上海)

β -巯基乙胺(半胱胺, MEA)与S- β -氨基乙基异硫脲双溴氢酸盐(AET)系对哺乳动物具有显著功效的电离辐射化学防护剂^[1, 2], 但由于它们的毒性较高, 有效的作用时间也较短, 未获得广泛的临床应用。因此进一步研究这类化合物的生理作用和改进它们的性能是有重要意义的。

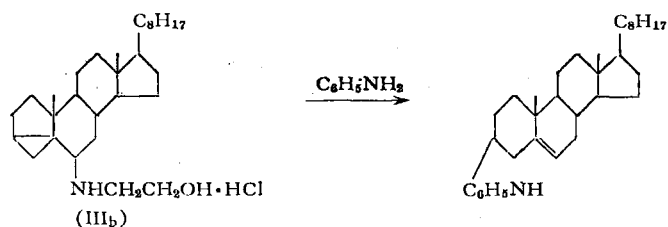
我们认为, 若将半胱胺分子与具有生理作用的化合物相结合, 俾其能在体内作用于最易受电离辐射损伤的部位, 可能是一个减低毒性提高防护效力的重要途径。最近, Christensen等^[3]合成了一系列具有 β -巯基乙胺结构的糖类化合物, 也是属于这方面的一个尝试。但由于糖类在体内的分布较广, 这类化合物似乎较难获得良好的作用专属性。哺乳动物的生殖系统对电离辐射有较高的敏感性, 所以若将半胱胺分子导入作用于生殖系统的化合物如甾族, 或可能获得效力较高的电离辐射化学防护剂。本文是报导某些自胆甾醇衍生的含硫化合物的合成, 这些合成方法将有助于制备具有类似结构的甾体族激素衍生物。在我们的实验工作结束时, Милич等^[4]报导了 3β -巯基- Δ^5 -胆甾烯的辐射防护作用。

从胆甾醇与三溴化磷作用而制得的 3β -溴代- Δ^5 -胆甾烯^[5], 与 β -氨基乙醇回流33小时后, 经过处理, 获得三个产物: I_a, II_b和III_b。这些化合物的分离是利用它们在乙醚中的溶解度的差别而达到的。I_a在乙醚中的溶解度最小, II_a和III_a在乙醚中的溶解度都较大, 但后二个化合物的盐酸盐, II_b和III_b, 在乙醚中的溶解度又有所不同, III_b的溶解度比II_b为大。I_a, 熔点160—161°C, $[\alpha]_D^{25} - 29.5^\circ$ 。生成盐酸盐I_b, 熔点250°C(分解), $[\alpha]_D^{25} - 25.1^\circ$; II_b, 熔点264°C, $[\alpha]_D^{25} - 40.0^\circ$, 用氢氧化铵溶液中和得其游离碱II_a, 熔点107—108°C, $[\alpha]_D^{25} - 26.8^\circ$; III_b, 熔点214°C, $[\alpha]_D^{25} + 19.7^\circ$ 。



III_b能与苯胺起异甾族化合物所特有的重排反应^[6]而生成 3β -苯代氨基- Δ^5 -胆甾烯, 在室温时III_b对溴素不饱和试验呈阴性, 旋光又为右向的, 因此我们拟定它为6-(2'-羟乙

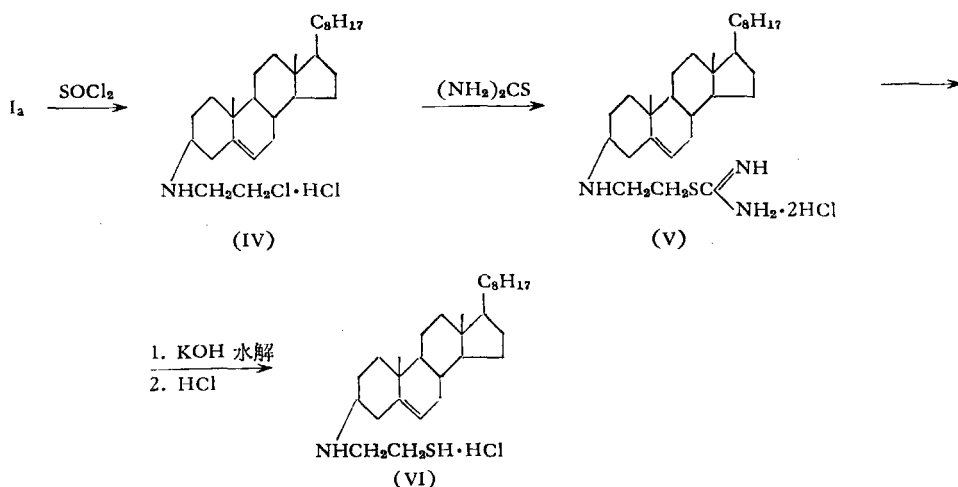
基氨基)-3:5-环胆甾烷盐酸盐。



I_b 和 II_b 与苯胺都不起重排反应; I_a , I_b , II_a , II_b 在室温时对溴素不飽和試驗均呈阳性,它們的旋光又都是左向的,化合物 I_a 与 II_a 的紅外光譜皆不具游离伯胺特征的双吸收峯(3500—3300 厘米⁻¹),它們均能与对硝基苯甲酰氯反应,生成相应的 N, O-二(对硝基苯甲酰)衍生物,这两个化合物的紅外光譜皆显示有酯羰基(1730—1720 厘米⁻¹)及酰胺羰基(1640 厘米⁻¹)的吸收峯。因此我們拟定它們都是 3 位上取代的 2'-羥乙基氨基化合物,不同的只是空間的排列而已,即其中一对是 β 构型的,而另一对是 α 构型的。具有高丙烯型(honoallic)结构的 3β -取代的 Δ^5 -甾族化合物,經亲核取代反应,由于反应动力学及热力学的因素,在一般情况下分离所得者虽多为 β 构型化合物,但文献上也有經過这类反应分离得到 α 构型化合物的記載^[7]。按照 Bernstein 的規律^[8], 3β -取代的甾族化合物的旋光总要比其相应的 3α 化合物的旋光要更左向一些。既然 I_a 的旋光比 II_a 的旋光更左向一些,因此我們拟定 I 为 3β -取代的化合物,而 II 为 3α -取代的化合物*。

3β -溴代- Δ^5 -胆甾烯与 β -氨基乙醇在封管中于 200°C 加热 8 小时,經過处理分离得到 I_a 和 II_b ,熔点、旋光均分别与上述在回流情况下得到的相应产物相同,但没有 III 生成,这可能是由于异甾族化合物是 3 位取代化合物的前身,因此在反应条件較剧烈的情况下即不能获得。Julian 等^[6]在研究对甲苯磺酸胆甾酯与苯胺的反应时,也曾得到相似的结果。

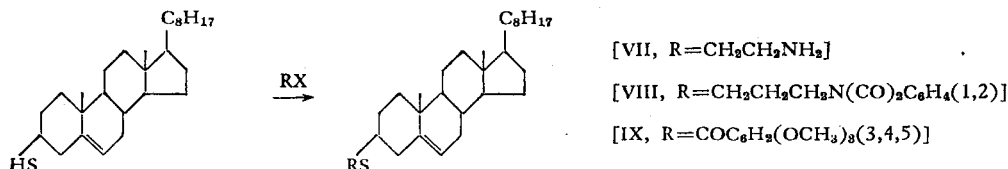
3β -(2'-羥乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯 (I_a) 与亚硫酸氯反应生成 3β -(2'-氯代乙氨基)- Δ^5 -



* 虽然 I_a 的旋光比 II_a 更左向一些,但 I_b 的旋光却比 II_b 的旋光少左向一些,这可能由于 I_b 与 II_b 是 3 位上連着铵离子的化合物, Bernstein 規律不能适用。

胆甾烯盐酸盐(IV), 后者与硫脲作用生成 3β -(2'-异硫脲代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯双盐酸盐(V). 化合物 V 经碱水解再经盐酸酸化则生成 3β -(2'-巯代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(VI). 化合物 VI 与碘-迭氮化钠试剂^[9]呈游离巯基反应, 红外光谱在 2510 厘米^{-1} 处显示巯基特征的吸收峰.

3β -巯基- Δ^5 -胆甾烯, 由 3β -溴代- Δ^5 -胆甾烯与硫氰化钠作用再经锂铝氢还原而得^[10], 前者在乙醇钠的存在下, 能与 β -溴代乙胺或 γ -(邻苯二甲酰亚胺基)溴丙烷作用, 分别生成 3β -(2'-氨基乙基巯基)- Δ^5 -胆甾烯(VII)与 3β -(3'-邻苯二甲酰亚胺丙基代巯基)- Δ^5 -胆甾烯(VIII). 化合物 VII 是以烟酸盐形式分离得到的, 其红外光谱在 630 厘米^{-1} 处显示 C-S-C 键特征的吸收峰, 化合物 VIII 则经氧化铝层析处理反应产物而获得. 3β -巯基- Δ^5 -胆甾烯在无水二甲苯中与 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯共回流, 生成 3β -(3',4',5'-三甲氧基苯甲酰巯基)- Δ^5 -胆甾烯(IX).



这些化合物的电离辐射防护作用试验的结果将另文报导.

实 验 部 分*

3β -溴代- Δ^5 -胆甾烯^[5]

按 Fieser 方法^[11]纯化过的胆甾醇 20 克(熔点 $145-147^\circ\text{C}$), 加入无水苯 40 毫升, 三溴化磷 6 毫升, 回流 2.5 小时. 倒入冰浴冷却的无水乙醇 100 毫升中, 即析出油状液体, 不断搅拌之即固化. 冰浴冷却放置 12 小时后, 过滤, 固体用无水乙醇重结晶二次, 得 3β -溴代- Δ^5 -胆甾烯 7.2 克, 熔点 $96-98^\circ\text{C}$.

3β -溴代- Δ^5 -胆甾烯与 β -氨基乙醇作用

1. 3β -溴代- Δ^5 -胆甾烯 4.5 克与 β -氨基乙醇 15 毫升的混合物在搅拌下回流 33 小时. 冷却后, 加入水 50 毫升, 用乙醚提取. 乙醚溶液用水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 蒸除乙醚, 得稠液. 加入无水乙醚 50 毫升, 有无色片状结晶析出, 过滤, 重 270 毫克(产物甲). 滤得母液通入干燥氯化氢气体, 有固体析出, 重 1.06 克(产物乙). 由此滤得母液加入少许无水乙醚后, 放置冰箱中过夜, 有针状结晶析出, 重 780 毫克(产物丙).

产物甲用丙酮重结晶数次后, 得 3β -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯(I_a), 无色片状结晶, 熔点 $160-161^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} - 29.5^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿).

分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}$

计算值, % C 81.05; H 11.96; N 3.26

实验值, % C 81.28; H 11.58; N 3.39

化合物 I_a 500 毫克, 加热溶于无水乙醚 120 毫升中, 冷却后通入干燥氯化氢气体, 10 分钟后, 过滤. 用无水乙醚洗涤, 重 520 毫克. 用氯仿-丙酮重结晶 2 次后, 得 3β -(2'-羟

* 熔点皆未经校正, 元素微量分析系由刘亮, 王晓麟等所作, 红外光谱系用 Zeiss UR-10 型红外分光光度计测定, 皆以石蜡油为介质.

乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(I_b), 无色片状结晶, 熔点 250°C (分解, 212°C 开始变色, 收缩), $[\alpha]_D^{25} - 25.1^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿).

分析 $C_{29}H_{52}ClNO$

计算值, % C 74.71; H 11.24; Cl 7.61; N 3.00

实验值, % C 74.99; H 11.18; Cl 7.73; N 3.03

产物乙用丙酮-乙醇重结晶数次后, 得 3α -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(II_b), 无色片状结晶, 熔点 264°C, $[\alpha]_D^{25} - 40.0^\circ$ ($C = 0.6$, 氯仿).

分析 $C_{29}H_{52}ClNO$

计算值, % C 74.71; H 11.24; Cl 7.61; N 3.00

实验值, % C 75.09; H 11.23; Cl 8.02; N 3.03

化合物 II_b 360 毫克, 加入乙醚 15 毫升, 10% 氢氧化铵溶液 6 毫升, 在分液漏斗中摇动至固体完全溶解为止. 分去水层, 将乙醚层用水洗涤至中性, 用无水硫酸钠干燥. 蒸除乙醚, 将残余物加入丙酮加热溶解, 然后在回流下加水至恰呈混浊, 冷却后即析出无色针状结晶, 重 260 毫克. 用丙酮重结晶二次后, 得 3α -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯(II_a), 熔点 107—108°C, $[\alpha]_D^{25} - 26.8^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿).

分析 $C_{29}H_{51}NO$

计算值, % C 81.05; H 11.96; N 3.26

实验值, % C 81.29; H 11.97; N 3.38

产物丙用丙酮-乙醇重结晶数次后, 得 6-(2'-羟乙基氨基)-3:5-环胆甾烷盐酸盐(III_b), 无色针状结晶, 熔点 214°C, $[\alpha]_D^{25} + 19.7^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿).

分析 $C_{29}H_{52}ClNO$

计算值, % C 74.71; H 11.24; Cl 7.61; N 3.00

实验值, % C 75.12; H 11.58; Cl 8.02; N 3.05

2. 3β -溴- Δ^5 -胆甾烯 25 克与 β -氨基乙醇 35 毫升, 置于封管中在 200°C 加热 8 小时. 反应产物用乙醚提取, 乙醚溶液经水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 蒸除乙醚, 残余物置于冰箱中冷却, 有无色片状结晶析出. 加入无水丙酮 100 毫升, 过滤, 重 1.55 克(母液处理见后), 用无水乙醇重结晶数次后, 得 3β -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯(I_a), 无色结晶, 熔点 160—161°C, $[\alpha]_D^{25} - 29.1^\circ$ ($C = 0.9$, 氯仿).

分析 $C_{29}H_{51}NO$

计算值, % C 81.05; H 11.96; N 3.26

实验值, % C 81.20; H 11.88; N 3.12

上述丙酮母液加入无水乙醚 200 毫升, 通入干燥氯化氢气体 5 分钟. 析出固体, 过滤, 用乙醚洗涤, 重 9 克(滤液再置冰箱冷却, 无固体析出). 用氯仿加热溶解之, 在回流下加入无水丙酮至恰呈混浊, 冷却后, 有无色片状结晶析出, 再用相同方法重复结晶二次后, 得 3α -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(II_b), 熔点 264°C, $[\alpha]_D^{25} - 40.3^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿).

分析 $C_{29}H_{52}ClNO$

计算值, % C 74.71; H 11.24; Cl 7.61; N 3.00

实验值, % C 74.57; H 11.21; Cl 7.98; N 2.95

3 β -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯的 N,O-二(对硝基苯甲酰)衍生物

3 β -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯(I_a) 150 毫克, 对硝基苯甲酰氯 260 毫克, 无水吡啶 1.5 毫升, 在油浴上回流半小时。冷却后, 倒入水中过滤, 滤得固体用 10% 碳酸钠溶液研磨及洗涤, 再经水洗滌后, 真空干燥, 重 240 毫克。用异丙醇-苯重结晶二次后, 熔点 185—186°C, $[\alpha]_D^{25} - 27.3^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿)。该化合物对溴素不飽和試驗呈阳性, 其紅外光譜在 1720 厘米⁻¹ 及 1640 厘米⁻¹ 处分別显示酯羰基及酰胺羰基吸收峯。

分析 C₄₁H₅₇N₃O₇

計算值, % C 70.94; H 7.89; N 5.77

实验值, % C 71.16; H 7.90; N 5.64

3 α -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯的 N,O-二(对硝基苯甲酰)衍生物

3 α -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯(II_a) 150 毫克, 对硝基苯甲酰氯 260 毫克, 无水吡啶 1.5 毫升, 在油浴上回流半分钟。冷却后, 倒入水中, 过滤, 滤得固体用 10% 碳酸钠溶液研磨及洗涤, 再经水洗滌后, 真空干燥, 重 220 毫克。用乙醇-氯仿重结晶二次后, 熔点 194°C, $[\alpha]_D^{25} + 20.6^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿)。该化合物对溴素不飽和試驗呈阳性, 其紅外光譜在 1730 厘米⁻¹ 及 1640 厘米⁻¹ 处分別显示酯羰基及酰胺羰基吸收峯。

分析 C₄₃H₅₇N₃O₇

計算值, % C 70.94; H 7.89; N 5.77

实验值, % C 70.71; H 8.17; N 5.83

6-(2'-羟乙基氨基) 3:5-环胆甾烷盐酸盐(III_b)与苯胺作用

6-(2'-羟乙基氨基) 3:5-环胆甾烷盐酸盐(III_b) 200 毫克, 加入新鲜蒸馏过的苯胺 1.5 毫升, 在氮气流下回流 4 小时。冷却, 过滤, 得无色晶体 120 毫克, 熔点 187—189°C。用乙醇-苯重结晶后, 得胆甾苯胺 90 毫克, 熔点 189—190°C, 与从 3 β -氯代- Δ^5 -胆甾烯和苯胺作用而生成的胆甾苯胺^[12]混合熔点无降低。

3 β -(2'-氯代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(IV)

3 β -(2'-羟乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯(I_a) 5 克, 加入无水苯 45 毫升, 亚硫酸氯 9 毫升, 回流 1 小时后, 室温放置 22 小时。减压蒸除溶剂, 残余物用丙酮洗涤, 再用氯仿重结晶后, 得 3 β -(2'-氯代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(IV) 3.6 克, 无色片状结晶, 熔点 264—265°C (分解), $[\alpha]_D^{25} - 6.7^\circ$ ($C = 0.2$, 氯仿)。

分析 C₂₉H₅₁ClN

計算值, % C 71.90; H 10.61; Cl 14.63; N 2.89

实验值, % C 72.14; H 10.94; Cl 14.63; N 3.21

3 β -(2'-异硫脲代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯双盐酸盐(V)

3 β -(2'-氯代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(IV) 3 克, 加热溶解于乙醇-苯(1:1) 90 毫升中, 加入硫脲 2.25 克, 回流 72 小时。冷却后, 过滤, 滤得固体用丙酮洗涤, 重 2.4 克。用甲醇加热溶解, 过滤, 滤液加入丙酮即析出白色固体。过滤, 得 3 β -(2'-异硫脲代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯双盐酸盐(V), 熔点 239—240°C, $[\alpha]_D^{25} - 13.2^\circ$ ($C = 0.3$, 甲醇)。

分析 C₃₀H₅₅Cl₂N₃S

計算值, % Cl 12.65; S 5.72

实验值, % Cl 12.63; S 5.41

3 β -(2'-巯基乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(VI)

3 β -(2'-异硫脲代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯双盐酸盐(V) 790 毫克, 用甲醇 60 毫升加热溶解, 然后加入水 6 毫升, 氢氧化钾 12 克, 在氮气流下回流 23 小时。用冰浴冷却, 过滤, 滤液用 6N 盐酸酸化, 析出白色沉淀, 重 400 毫克。用无水乙醇重结晶二次后, 得 3 β -(2'-巯基乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯盐酸盐(VI), 无色针状结晶, 熔点 258—260°C (分解), $[\alpha]_D^{25} - 13.8^\circ$ ($C = 0.2$, 氯仿)。其红外光谱在 2510 厘米⁻¹ 处显示吸收峰。

分析 C₂₉H₅₂ClNS

计算值, % Cl 7.35; S 6.65

实验值, % Cl 7.51; S 6.25

3 β -(2'-氨基乙巯基)- Δ^5 -胆甾烯(VII)

3 β -巯基- Δ^5 -胆甾烯^[10] 2.5 克 (熔点 95—96°C), 溶于由金属钠 0.3 克与无水乙醇 30 毫升制得的乙醇钠溶液中, 加入 β -溴代乙胺溴氢酸盐 1.3 克, 在氮气流下回流 48 小时后, 冷却。加入水, 用乙醚提取, 乙醚溶液经水洗滌后, 用无水硫酸钠干燥, 蒸除乙醚, 得固体 2.15 克。将此固体溶于无水乙醇 50 毫升中, 温热之, 有少量固体不溶解, 滤去。该固体熔点 142—143°C, 系二胆甾二硫化物^[13]。滤液加入烟酸 0.53 克, 回流 15 分钟后, 冷却。析出固体, 重 2 克, 用无水乙醇重结晶后, 得 3 β -(2'-氨基乙巯基)- Δ^5 -胆甾烯烟酸盐 1.57 克, 淡黄色针状结晶, 熔点 192—194°C, $[\alpha]_D^{25} - 22.8^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿)。其红外光谱在 630 厘米⁻¹ 处有微弱吸收峰。

分析 C₃₅H₅₆N₂O₂S

计算值, % C 73.86; H 9.92; N 4.93; S 5.64

实验值, % C 73.52; H 9.72; N 4.55; S 5.78

3 β -(3'-邻苯二甲酰亚氨基丙基巯基)- Δ^5 -胆甾烯(VIII)

3 β -巯基- Δ^5 -胆甾烯 2.5 克溶于由金属钠 0.5 克及无水乙醇 15 毫升制成的乙醇钠溶液中, 加入 γ -(邻苯二甲酰亚氨基)溴丙烷 2 克, 在氮气流下回流 5 小时后, 冷却。加入水 15 毫升, 过滤, 滤得黄色半固体物质在丙酮中研磨之, 得淡黄色固体 3.6 克。取 700 毫克先后以甲醇-丙酮、乙酸酐、无水丙酮重结晶各一次后, 仍未能得到晶体, 重 570 毫克。再将其溶于无水苯 5 毫升中, 在 15 克中性氧化铝(本所实验厂出品)柱上进行柱上层析(柱长 17.5 厘米, 直径 1.1 厘米), 用无水苯 100 毫升洗脱, 分二十部分收集。第四至第八部分合并, 蒸干重 340 毫克。再用丙酮-苯重结晶一次后, 得 3 β -(3'-邻苯二甲酰亚氨基丙基巯基)- Δ^5 -胆甾烯(VIII), 无色针状晶体, 熔点 113—114°C, $[\alpha]_D^{10} - 13.5^\circ$ ($C = 0.2$, 二甲基甲酰胺)。

分析 C₃₈H₅₅NO₂S

计算值, % C 77.37; H 9.40; N 2.37

实验值, % C 77.37; H 9.62; N 2.49

3 β -(3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酰巯基)- Δ^5 -胆甾烯(IX)

3 β -巯基- Δ^5 -胆甾烯 1.21 克, 加入 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氯^[14] 1.4 克, 无水二甲苯 10 毫升, 回流 20 小时后, 冷却。加入乙醇, 析出淡黄色固体, 过滤, 重 1.5 克。用乙醇-苯重结晶二次, 丙酮重结晶一次后, 得 3 β -(3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酰巯基)- Δ^5 -胆甾烯(IX)

1.2 克, 无色晶体, 熔点 167—168°C, $[\alpha]_D^{25} = 13.7^\circ$ ($C = 1.0$, 氯仿)。

分析 $C_{37}H_{56}O_4S$

計算值, % C 74.01; H 9.62; S 5.46

实验值, % C 74.24; H 9.61; S 5.63

摘 要

1. 由 3 β -溴代- Δ^5 -胆甾烯与 β -氨基乙醇反应, 分离得到三种产物: 3 β -(2'-羥乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯; 3 α -(2'-羥乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯与 6-(2'-羥乙基氨基)-3:5-环胆甾烷。

2. 3 β -(2'-羥乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯經亞硫酰氯作用后, 与异硫脲反应可获得 3 β -(2'-异硫脲代乙氨基)- Δ^5 -胆甾烯。繼續水解得 3 β -(2'-巯乙基氨基)- Δ^5 -胆甾烯。它們可分別視為 N 取代的半胱胺或 β -氨基乙基异硫脲的衍生物。

3. 由 3 β -巯基- Δ^5 -胆甾烯与 β -溴代乙胺作用, 制得 3 β -(2'-氨基乙基巯基)- Δ^5 -胆甾烯。后者可視為 S 取代的半胱胺衍生物。3 β -(3'-邻苯二甲酰亚胺丙基代巯基)- Δ^5 -胆甾烯与 3 β -(3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酰巯基)- Δ^5 -胆甾烯也由类似方法合成。

参 考 文 献

- [1] Bacq, Z. M., Herve, A., Leconte, J., Fisher, P., Blavier, J., Dechamps, G., Le Bihan, H. and Rayet, P., Protection Against X-Rays by 2-Mercaptoethylamine. *Arch. intern. physiol.*, 1951, **59**, 442.
- [2] Doherty, D. G. and Burnett, W. T., Protective Effect of S-(2-Amino ethyl) isothiuronium Bromide Hydrobromide and Related Compounds Against X-Radiation Death in Mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1955, **89**, 312.
- [3] Christensen, J. E. and Goodman, L., Potential Antiradiation Drugs. I. Sugar Ethenimines and Episulfides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4738; Goodman, L. and Christensen, J. E., Potential Antiradiation Drugs. II. β -Aminomercaptans Derived from D-Allose. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 3823; Christensen, J. E. and Goodman, L., Potential Antiradiation Drugs. III. β -Aminomercaptans Derived from D-Altrose. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 3827.
- [4] Миялич, Д. и Носек, Я., Влияние защитных веществ на содержание нуклиновых кислот в органах после облучения. *Медицинская радиология*, 1960, **5**, (2), 31.
- [5] Kolm, R., Über neue Halogenverbindungen des Cholesterins. *Monats.*, 1912, **33**, 447.
- [6] Julian, P. G., Magnani, A., Meyer, E. W. and Cole, W., Sterols, V., The *i*-Cholesterylamines. *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1834.
- [7] Vavasour, G. R., Bolker, H. I. and McKay, A. F., A Case of Walden Inversion with Nucleophilic Substitution at Position 3 of Δ^5 -Steroids. *Can. J. Chem.*, 1952, **30**, 933.
- [8] Bernstein, S., Hicks, E. M., Jr., Clark, D. M. and Wallis, E. S., The Relationship Between Optical Rotatory Power and Constitution of the Sterols. III. *J. Org. Chem.*, 1946, **11**, 646.
- [9] Feigl, F., Spot Tests, 4th ed., 1954, Vol. 2, p. 164.
- [10] O'Conner, G. L. and Nace, H. P., Further Studies on the Chugaev Reaction and Related Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2118.
- [11] Fieser, L. F., Cholesterol and Companions. VII. Steroid Dibromides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 5421.
- [12] Lieb, H., Winkleman, K. and Koepl, F., Kondensation des Cholesterins mit Aromatischen Aminen. *Ann.*, 1934, **509**, 214.
- [13] King, L., Dodson, P. M., Subluskey, L. A., Preparation and Structure of Cholesteryl Quaternary Salts. *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1176.
- [14] Marsh, J. T. and Stephen, H., Hydroxybenzils. *J. Chem. Soc.*, 1925, **127**, 1633.

SYNTHESIS OF SOME SULFUR CONTAINING STEROIDS DERIVED FROM CHOLESTEROL

YUEN CHENG-YIH, HSU YUEN-YAO AND LEE HUNG-SU
(Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

ABSTRACT

Some sulfur containing steroids derived from cholesterol were synthesized for the study of their protective effect against ionizing radiation on mammals.

On refluxing cholesteryl bromide with ethanolamine followed by suitable treatment three isomeric products were isolated in the form of 3 β -(2'-hydroxyethylamino)- Δ^5 -cholestene (I_a), 3 α -(2'-hydroxyethylamino)- Δ^5 -cholestene hydrochloride (II_b), and 6-(2'-hydroxyethylamino)-3:5-cyclocholestane hydrochloride (III_b) from the reaction mixture. However, when the two were allowed to react at 200°C in a bomb, only I_a and II_b were obtainable. The *i*-structure is assigned to III_b on the basis of its dextrorotatory power, negative bromine unsaturation test, and ready conversion to cholesteryl aniline on treatment with aniline. Both I_a and II_a, when reacted with *p*-nitrobenzoyl chloride, were easily converted to the corresponding N, O-di(*p*-nitrobenzoyl) derivatives, which showed maxima at 1730–1720 cm⁻¹ and 1640 cm⁻¹ in the infrared region, characteristic for the ester C=O and amide C=O groups respectively. Furthermore, neither I_b nor II_b gave cholesteryl aniline on treatment with aniline, so both I and II must be C₃-substituted 2'-hydroxyethylamino derivatives of Δ^5 -cholestene, but differing in configuration. By the difference in the rotatory power, I and II are assigned as 3 β - and 3 α -orientations respectively, according to Bernstein's rule.

I_a, when treated with thionyl chloride, gave 3 β -(2'-chloroethylamino)- Δ^5 -cholestene hydrochloride (IV), which on reacting with thiourea, yielded 3 β -(2'-isothiuroniumethylamino)- Δ^5 -cholestene chloride hydrochloride (V). V gave 3 β -(2'-mercaptoethylamino)- Δ^5 -cholestene hydrochloride (VI) on alkaline hydrolysis followed by acidification with hydrochloric acid. VI showed positive iodine-azide test and absorption band at 2510 cm⁻¹ in the infrared region, both characteristic for sulfhydryl group.

Thiocholesterol, on treatment with β -bromoethylamine in ethanolic sodium ethoxide solution, gave 3 β -(2'-aminoethylmercapto)- Δ^5 -cholestene (VII), which was isolated in the form of nicotinic acid salt. Similarly, 3 β -(3'-phthalimidopropylmercapto)- Δ^5 -cholestene (VIII) was obtained by the reaction of thiocholesterol with γ -phthalimidopropylbromide in ethanolic sodium ethoxide solution. Thiocholesterol, when treated with 3, 4, 5-trimethoxybenzoyl chloride gave 3 β -(3', 4', 5'-trimethoxybenzoylmercapto)- Δ^5 -cholestene (IX).