

DISS. B 984

16-METILÉN-17-KETOSZTEROIDOK ELŐÁLLÍTÁSA

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

POLÁK ARANKA

JOZSEF ATTILA TUDOMÁNYEGYETEM SZERVES KÉMIA TANSZÉK

SZEGED

1973

TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés.....	1. oldal
1. Elméleti rész	
1.1. Aktivált kettőskötésű rendszer nukleofil addíciója.....	2. oldal
1.2. Aktivált kettőskötésű rendszer kialakítása.....	12. oldal
2. Kísérleti eredmények	
2.1. 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on előállítása.....	18. oldal
2.1.1. A spiro-ciklofélacetál szerkezetének bizonyítása.....	26. oldal
2.1.2. Szeko karbonsav szerkezetének bizonyítása.....	33. oldal
2.1.3. 16-etoxalil-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on bontása.....	37. oldal
2.2. 16-metilén-androszt-4-én-3,17-dion előállítása.....	39. oldal
2.3. 16-metilén-ösztron-3-metiléter előállítása.....	42. oldal
2.4. 16-etoxalil-ösztron-3-metiléter bontása.....	48. oldal
3. Kísérleti rész.....	49. oldal
4. Összefoglalás.....	88. oldal
5. Irodalom.....	91. oldal

B E V E Z E T É S

A szteroid alapvázat tartalmazó vegyületek a legkülönbözőbb hormonhatást mutatják. A gyógyszerkémia általános törekvése, hogy valamely hormonhatással rendelkező vegyületet kis módosítással megváltoztasson, hogy ezzel a hormonhatást fokozza. A szteránvázon kialakítható funkcióscsoportok minőségét és helyét a gyógyszerkutatási cél ellenére nem annyira a farmakológiai vizsgálatok, mint a vegyület kémiai reaktivitása határozza meg. Az ismert módosított szteroidokban a beépített szubsztituens-ek helye általában a 2,4,5,6,16 vagy 21-es szénatomon található. Ezeknek a csoportoknak a beépítésére a 3,5,17 illetve 20-as szénatomon lévő karbonil csoport, vagy olefin kötés ad lehetőséget.

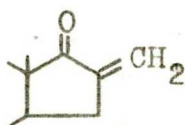
Munkánk során a C_{16} -os metilénkötés kialakítását végeztük el. A metilénecsoport kiépítésére használt új módszer alkalmas volt egyben arra is, hogy számos, eddig nem ismert C_{16} -on szubsztituált származékot állítsunk elő.

1. ELMELETI RÉSZ

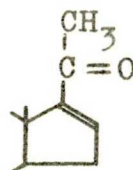
1.1. Aktivált kettőskötésű rendszer nukleofil addíciója.

A módosított szteroidok szintézisének egyik lehetőségét az aktivált kettőskötésre történő nukleofil addíció jelenti. A karbonil /de ugyanúgy észter, vagy nitrilcsoport/ által aktivált α , β kettőskötésű rendszer nukleofil addíciója MICHAEL-reakció néven ismert az irodalomban /1/

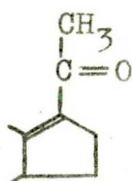
A szteránvázás vegyületek sorában ilyen aktivált kötést képviselnek a C_{16} -metilén, C_{17} -keton /I/, a $\Delta^{16/17/}$, C_{20} -keton /II/, a $\Delta^{13/17/}$, C_{20} -keton /III/, illetve a $\Delta^{16/17/}$, C_{16} -formil /IV/ rendszerek:



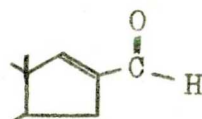
I.



II.



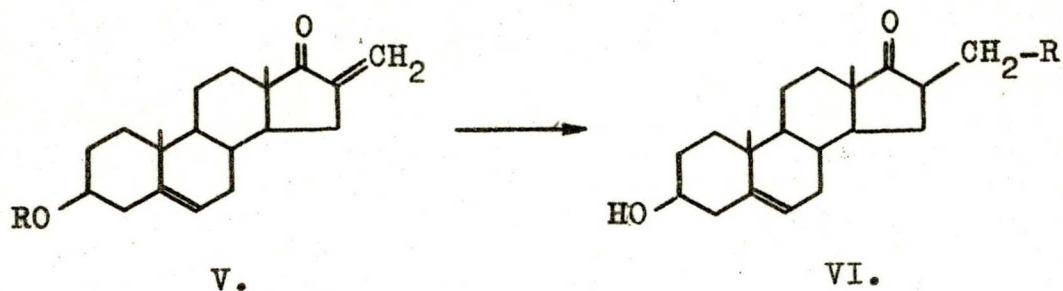
III.



IV.

Az említett vegyülettipusok közül főleg az /I/ és /II/ került nukleofil szubsztitúcióban való felhasználásra, míg a /III/ és /IV/ esetében csak újabban találunk irodalmi utalást.

BRÜCKNER és munkatársai 1961-ben a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onból /V/ kiindulva megvalósították a metanol, továbbá piperidin, morfolin, etilénimin, illetve a ciánhidrogén, tioecetsav, etilmerkaptánés malonsav addícióját /2/. A reakciókat szobahőmérsékleten hajtották végre sav, illetve lúg katalízissel. A keletkezett addíciós vegyületek /VI. a-h/ konfigurációjára vonatkozóan az irodalomból ismert /3/ empirikus forgatási szabályból vontak le következtetéseket.

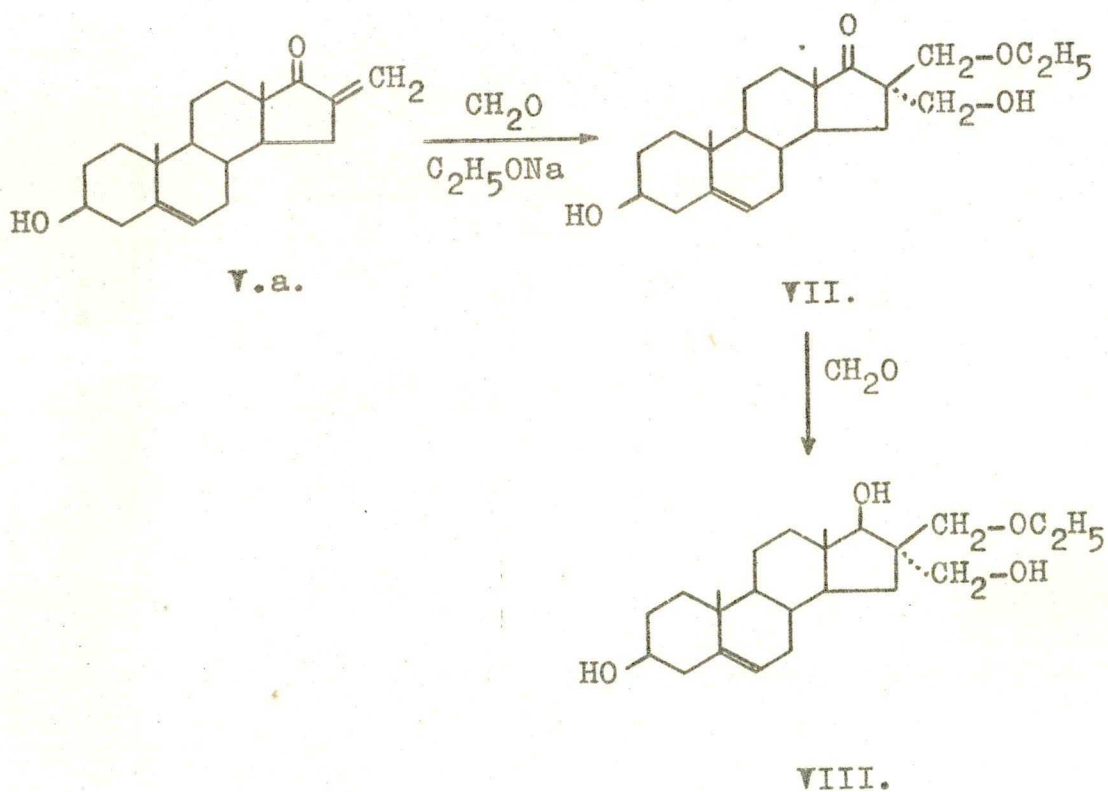


R
a: -H
b: -Ac

R
a: -OCH ₃
b:
c:
d:
e: -C≡N
f:
g: -S-C ₂ H ₅
h: -CH/COOH/ ₂

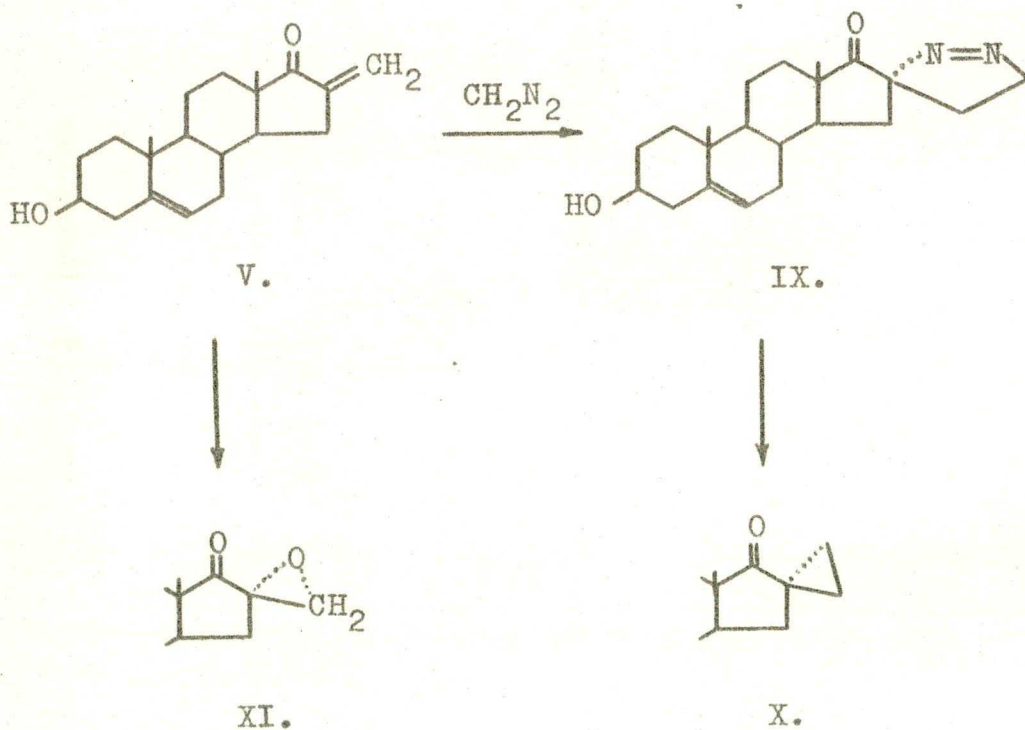
W.-VINCZE és munkatársai a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onból /V/ kiindulva annak alkáli-alkoholátos formaldehid addícióját hajtották végre. /4/. Megállapították, hogy a választott kísérleti feltételek mellett a 16 α -hidroximetil, 16 β -alkoximetil-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on /VII/, illet-

ve feleslegben vett formaldehid hatására vegyes CANNIZZARO reakció folytán a 17-es keton redukciójával a 16α - hidroximetil, 16β -alkoximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol/VIII/ keletkezett:



A reakciót számos ösztroter származék esetében is elvégezték, és hasonló eredményre jutottak /5/.

GEORGIAN és KUNDU a 16-metilén-androszt-5-én-
-3 β -ol, 17-onnak /V/ diazometánnal történő reak-
ciójával a 16-spiro-3'- / Δ 1'- pirazolin/-androszt-
-5-én-3 β -ol, 17-onhoz /IX/ jutottak el, amelynek
a hőbontása a megfelelő 16-ciklopropil származék-
hoz /X/ vezetett /6/:

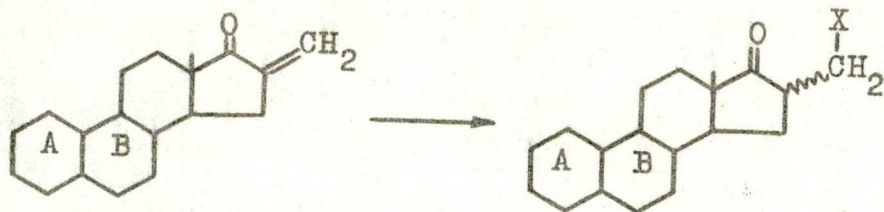


SCHNEIDER és munkatársai a 16-metilén-androszt-
-5-én-3 β -ol, 17-onnak /V/ etilénimin addícióját
hajtották végre. A reakciót kiterjesztették a 16-

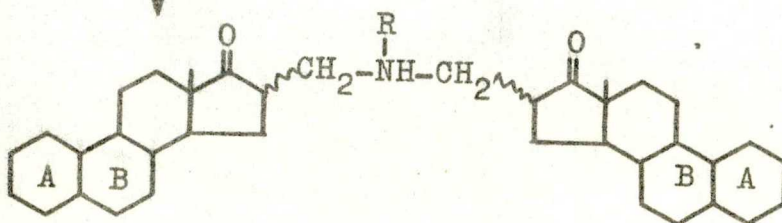
-metilén-androszt-4-én-3, 17-dionra /XII/ is /7/.

SCHWARZ a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on /V/ epoxidálásával a 16-spiro-/2'-oxirán/-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onhoz /XI/ jutott /8/.

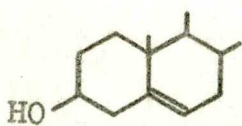
W.VINCZE és munkatársai az elmúlt évek során különböző alapvázú C₁₆-metilén, C₁₇-ketoszteroid aminaddíciós reakcióját végezték el. Ezeknek a szintéziseknek a során a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on /V/, a 16-metiléntesztoszteron /XII/, a 16-metilén-19-nortesztoszteron /XIII/, és 16-metilén-ösztra-1,3,5/10/-trién-3 β -ol, 17-on /XIV/, illetve ennek számos éterszármazékából /XV/ kiindulva szekunder aminokkal való addícióját hajtották végre /9/. A reakció sztereospecifikus lejátszódására vonatkozó korábbi megállapításokat /2/ ezeknek a kísérleti eredményeknek az alapján korrigálni lehetett. A C₁₆-metilén, C₁₇-ketoszteroidok /V, XII-XV/ aminaddícióját újabban kiterjesztették a primer aminok vizsgálatára is /10/. Elvileg várható volt, hogy a primer aminok addíciója monoalkilamino-biszteroid /XVII/ származékokat eredményez. A kísérletek meglepő módon azt mutatták, hogy a várt biszteroid /XVII/ helyett C₁₆-monoalkilaminometil /XVI/ származékok keletkeztek:



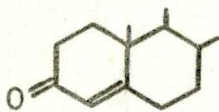
XVI.



XVII.



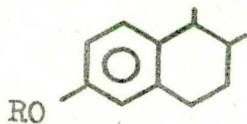
V.



XII.



XIII.



XIV.

- X
- a:
 - b:
 - c: $-\text{HN}-n\text{C}_3\text{H}_7$
 - d: $-\text{HN}-i\text{C}_3\text{H}_7$
 - e:

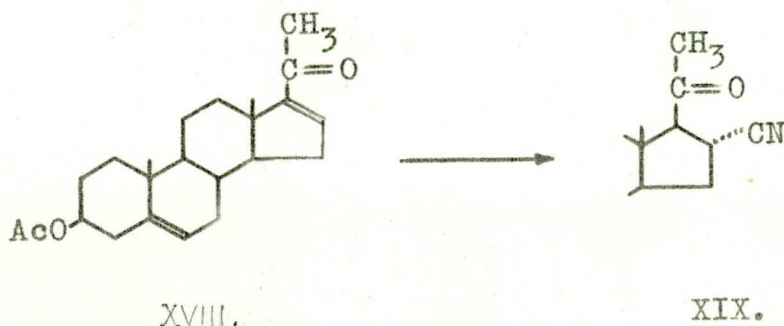
- R
- H

- XV.a: $-\text{CH}_3$
- b:
 - c:

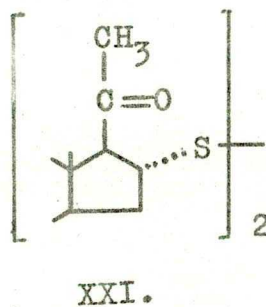
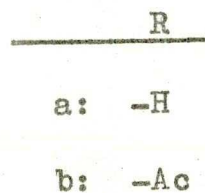
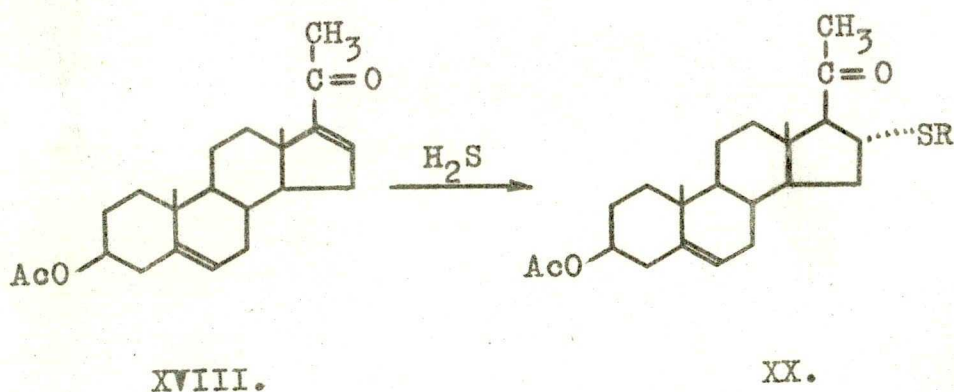
A $\Delta^{16/17}$, C_{20} -keton rendszer /II/ legelterjedtebb képviselője a preгна-5,16-dién-3 β -ol,20-on-3-acetát /XVIII/, amelyen - viszonylag könnyű hozzáférhetősége miatt - a legkülönbözőbb átalakításokat hajtották végre.

KASPAR és WIECHERT haloformok addícióját végezték el /11/, míg HOFFMAN és munkatársai nitrometánt alkalmaztak nukleofil ágensként /12/. A diazometán az aktivált kettőskötésű rendszerre 1,2-dipoláros cikloaddíció folytán pirazolin származék kialakítására alkalmas /13/, hasonló mechanizmus szerint H_2O_2 -vel epoxidálható /14/.

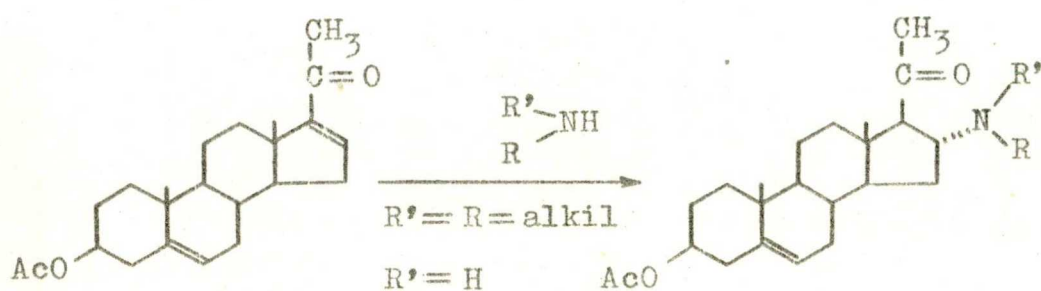
A preгна-5,16-dién-3 β -ol,20-on-3-acetát /XVIII/ hidrogéncianid addíciójával különösen sokat foglalkoztak az utóbbi években /15-27/. A reakciónak az adott különös érdekessége, hogy az addíció folytán keletkezett 16 α -cián vegyület /XIX/ alkálikus hidrolízis során izomerizálódik, és izomer keveréket szolgáltat. Az izomerizáció körülményeit KOVÁCS és munkatársai vizsgálták behatóan /28/.



DODSON és munkatársai végezték el a prena-5,16-dién-3 β -ol,20-on-3-acetát /XVIII/ kettős-kötésű rendszerére történő kénhidrogén addíciót /29/. A keletkezett merkaptánról /XX.a/ megállapították, hogy α -helyzetű a belépő csoport helyzete. AKHREM és munkatársai káliumacetátot tartalmazó jégecetben végezték el a kénhidrogén addíciót, amikor 16 α -tiolacetátot /XX.b/ és dimer terméket /XXI/ kaptak /30/:



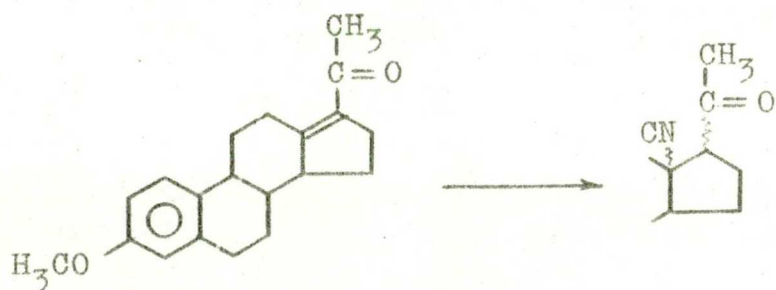
GOULD és munkatársai a pregna-5,16-dién-3 β -
-ol,20-on-3-acetát /XVIII/ primer és szekunder ami-
nokkal történő addíciós reakcióját végezték el. Meg-
állapításuk szerint a keletkezett aminok /XXII/ α -
térhelyzetűek voltak /31/:



XVIII.

XXII.

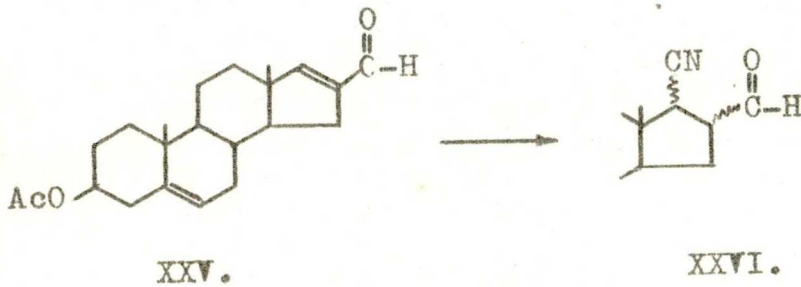
A III. típusú aktivált kettőskötésű rendszer
/XXIII/ nukleofil addíciójára újabban találunk iro-
dalmi utalást. NAGATA és munkatársai számolnak be a
viszonylag kevésbé aktivált kettőskötésű rendszerek
ciánhidrogénezési reakciójáról, amely alumíniumtri-
alkil hatására jó nyeredékkal játszódik le /32/:



XXIII.

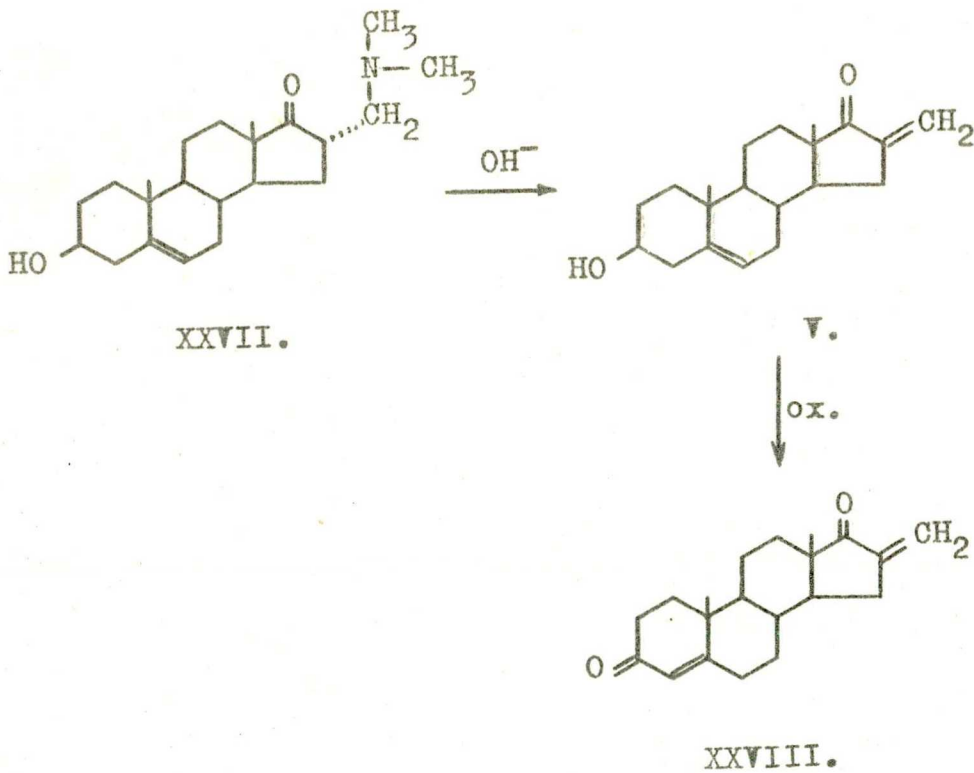
XXIV.

A IV. típusú, karbonil csoport által aktivált
kötési rendszer /XXV/ ciánhidrogén addíciójával
újabbán SCHNEIDER és munkatársai foglalkoznak /33/.
A reakciónak az ad fontosságot, hogy a módszerrel
lehetőség van a kortikoszteroid oldallánc kiépíté-
sére:



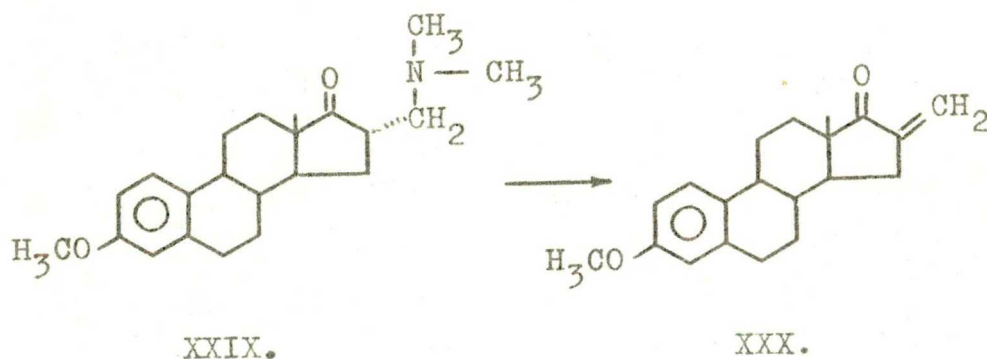
1.2. Aktivált kettőskötésű rendszer kialakítása.

A C₁₆-metilén, C₁₇-keton rendszer előállítására - az irodalomban használt általános módszerként - a C₁₆-dialkilaminometil-C₁₇-ketoszteroidok lugos közegben történő β eliminációja szolgál. JULIAN és munkatársai 1948-ban írták le elsőként a 16-dimetilaminometil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XXVII/ lugos közegben történő bontását, amikor jó nyeredéssel jutottak a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-onhoz /V/ /34/:

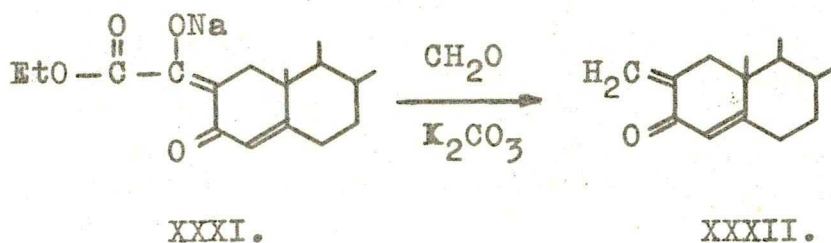


NEUMANN és munkatársai 1955-ben a fenti módszerrel /34/ állították elő a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /V/, amelyet OPPENAUER oxidációval alakítottak át 16-metilén-androszt-4-én-3,17-dionná /XXVIII/. Az oxidáció viszonylag alacsony, 20 %-os nyeredékkal szolgáltatta a diketont /XXVIII/ /35/.

KINCL és GARCIA 1959-ben állította elő 16-metilén-ösztion-3-metilétert /XXX/. Az előállítás alapja ugyancsak a 16-dialkilaminometil származék /XXIX/ lúgos hőbontása volt /36/:

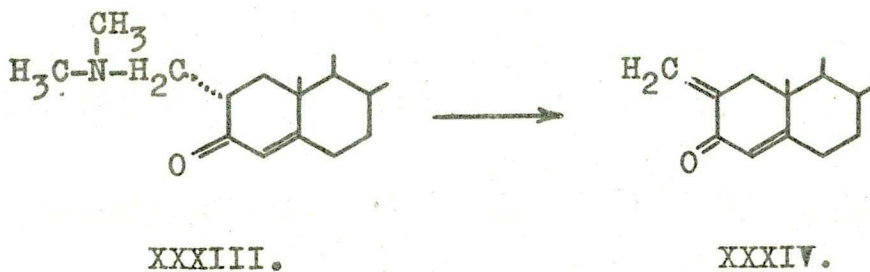


Az aktivált kettőskötésű rendszer kialakítására további módszerként az α -etoxalil, β -keton rendszerek lúgos formaldehiddel történő kezelése szolgál. BEAL a 2-metilén-hidrokkortizon /XXXII/ előállítására a 2-etoxalil-hidrokkortizon /XXXI/lúgos formaldehiddel való reakcióját alkalmazta /37/:



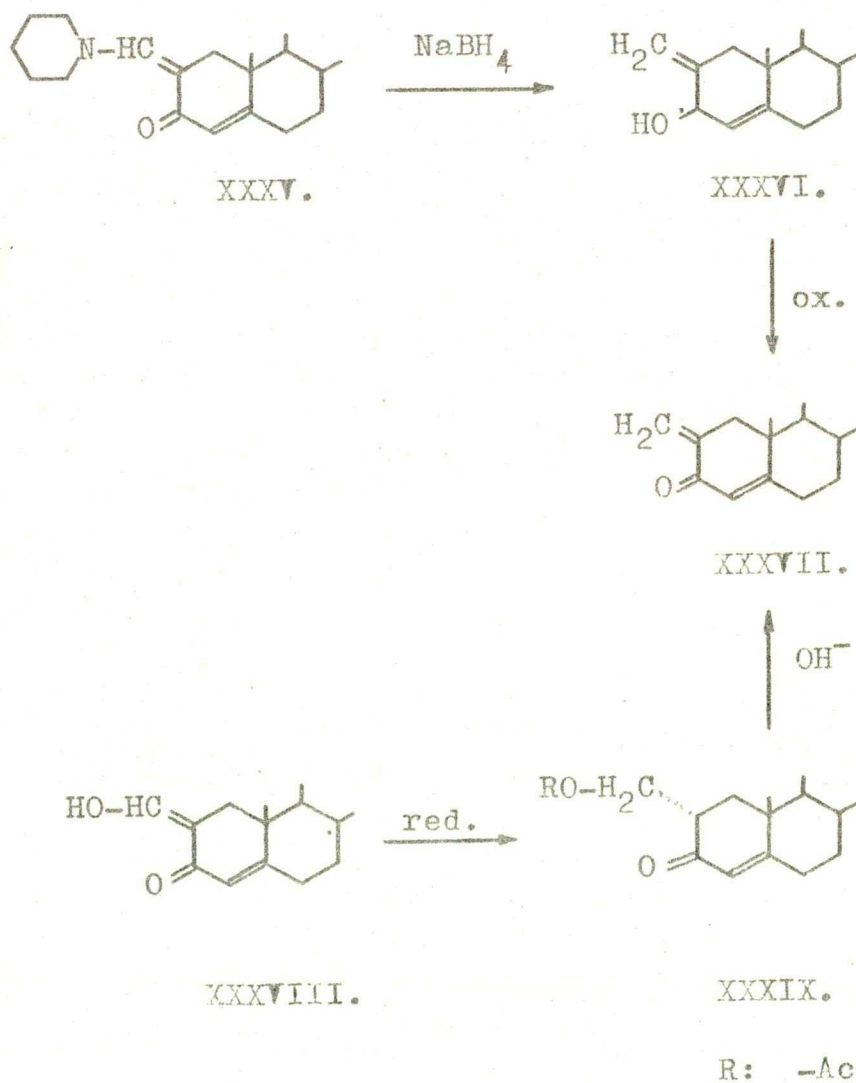
EVENS és munkatársai ezt a módszert alkalmazták a legkülönbözőbb 2-metilén-androsztán származék előállítására /38/.

CARRINGTON és munkatársai a 2-metilén-kortizon /XXXIV/ előállítására MANNICH-reakciót használtak, amikor a keletkezett terméket /XXXIII/ a megfelelő metilén származékká bontották el /39/:



EDWARDS és munkatársai a 2-metilén-17 α -metiltesztoszteron /XXXVII/ előállítására a megfelele-

16 aminometilén vegyületet /XXXV/ NaBH_4 -el megredukálták, és a keletkezett metilén származékot /XXXVI/ oxidálták /40/:

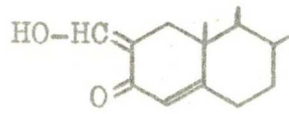


MANSON és munkatársai a 2-hidroximetilén-3-ketonrendszer /XXXVIII/ mikrobiológiai redukció-

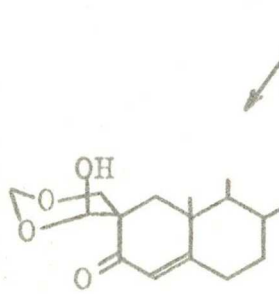
jával 2-hidroximetil-3-ketonhoz /XXXIX/ jutottak, amelynek acetátját lugos dezacetilezés közben metiléné /XXXVII/ alakították át /41/.

MANSON és WOOD 1967-ben megjelent közleménye /42/ kritikailag értékelte a 2-metilén Δ^4 -3-ketoszteroidok képződési reakcióit és megállapította, hogy ezek közül egyik sem alkalmas nagyobb mennyiségben való 2-metilén- Δ^4 -3-ketoszteroid előállítására, miután a nyeredék egyik módszernél sem haladja meg a 20 %-ot.

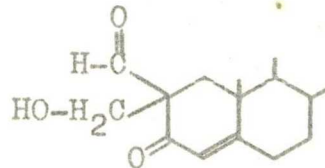
Uj módszert dolgoztak ki a 2-metilén-17 α -etinil-tesztoszteron előállítására. A 2-hidroximetilén-17 α -etinil-tesztoszteront /XXXVIII/ vizes formaldehiddel reagáltatták tercier bázis jelenlétében, amikor jó nyeredékkal kapták meg a megfelelő 2-metilén származékot /XXXVII/. A reakció mechanizmusára vonatkozóan feltételezték, hogy első lépésben hidroximetileződik a 2-es szénatom. Ha a hidroximetileződés két mól formaldehiddel történik, úgy egy spirofélacetál gyűrű /XL/ alakul ki, amely tercier amin vagy már K_2CO_3 hatására is 2-metiléné /XXXVII/ bomlik el. Egy mól formaldehiddel 2-formil-2-hidroximetil vegyület /XLI/ keletkezik, amely szénmonoxid vesztéssel 2-hidroximetil vegyületet /XLII/ ad. Ez nem vesz részt a metilénképzési reakcióban, miután izolálható a reakcióelegyből:



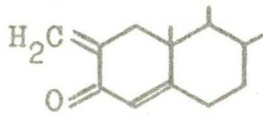
XXXVIII.



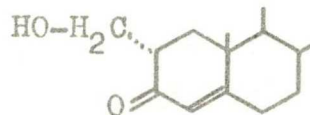
XL.



XLI.



XXXVII.



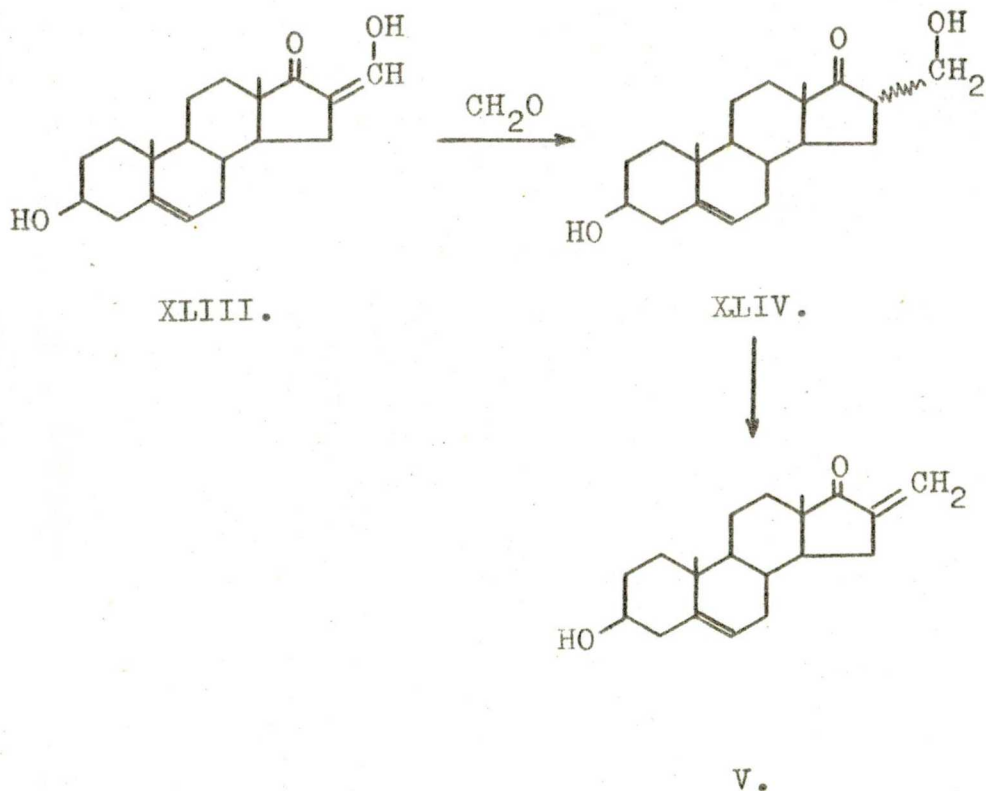
XLII.

2. KISÉRLETI EREDMÉNYEK

2.1. 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on előállítás.

A MICHAEL-típusú átalakulásokhoz szükségünk volt tiszta 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-onra /V/. Tekintettel arra, hogy az irodalomban általánosan használt dialkilaminometil vegyületek β -eliminációja mindig szolgáltat kiindulási vegyületet is -feltehetően retro MANNICH reakció eredményeként- megkíséreltük MANSON és WOOD módszerét /42/ a 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIII/ esetében alkalmazni.

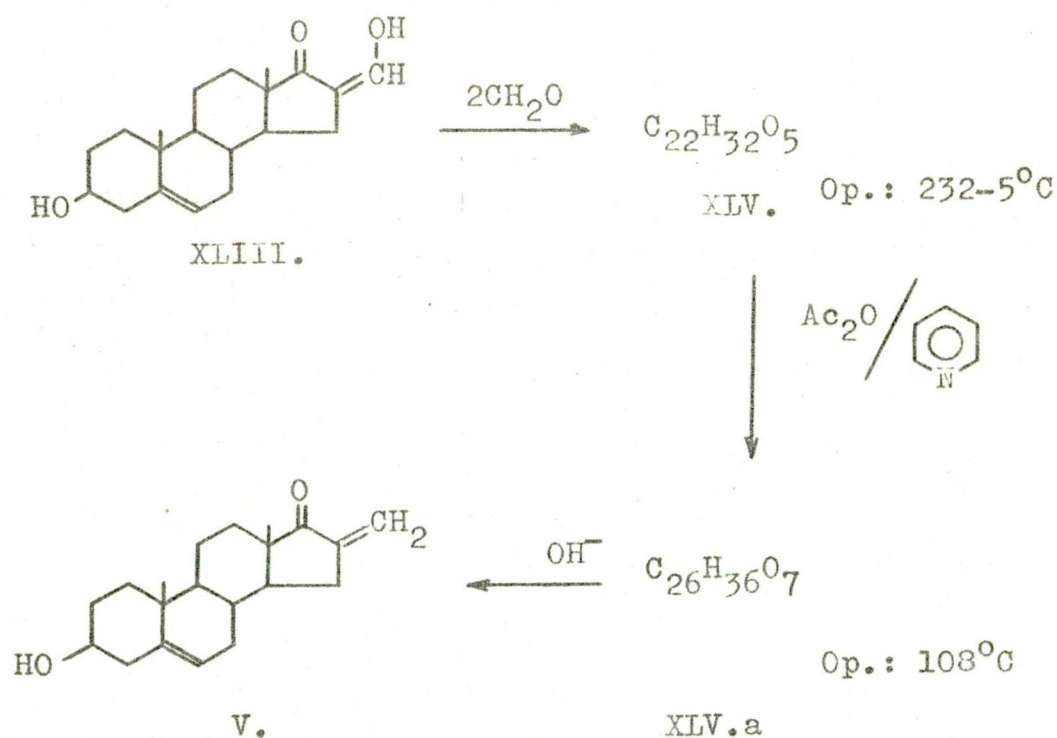
A 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIII/ piridinben, trietilaminban, vagy acetonban K_2CO_3 jelenlétében, vizes formaldehid hatására szobahőmérsékleten pár óra alatt nagy tisztaságban szolgáltatta a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on-t /V/. A reakció mechanizmusának értelmezésénél kényelmesnek látszott az a feltételezés, hogy egy vegyes CANNIZZARO reakció folytán 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIV/ keletkezik, amely a választott kísérleti feltételek mellett könnyen bomlik a kívánt 16-metilén származékká /V/:



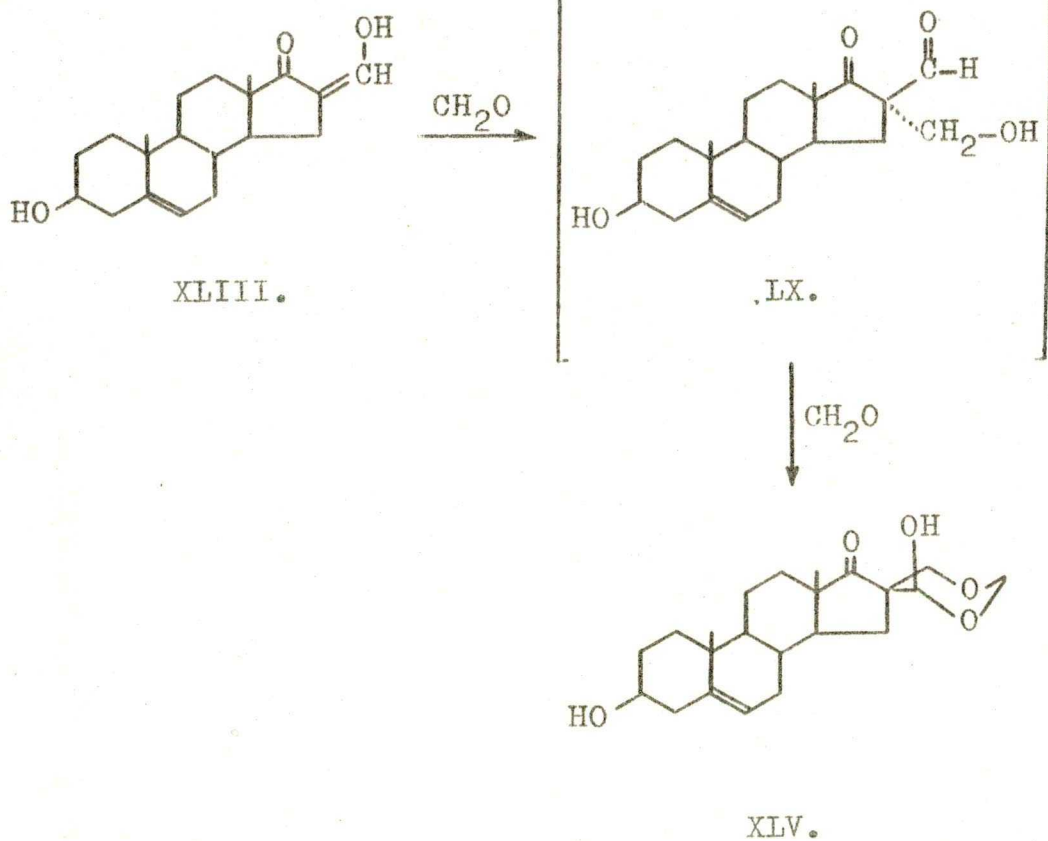
A reakciónak vékonyrétegekromatográfiás követése azt mutatta, hogy a folyamat ennél összetettebb és több lépésen keresztül játszódik le.

Azt tapasztaltuk, hogy a 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIII/ acetonos szuszpenzióját elkészítve és vizes formaldehid oldatot hozzáadva az oldékonyság nem romlott, hanem egy idő után a reakcióelegy teljesen feltisztult, és rövid idő után hosszú, tűs kristályok váltak ki. A

nyert vegyület az elemi analízis alapján $C_{22}H_{32}O_5$ általános képletnek megfelelő új anyagnak adódott. Olvadáspontja $10^{\circ}C$ -al volt magasabb, mint a kiindulási vegyület /XLIII/ bomlásponjtja. A meghatározott összegképlet alapján az alapvegyület /XLIII/ két mól formaldehidet vett fel. A keletkezett új vegyület /XLV/ enyhe kísérleti körülmények mellett diacetáttá /XLV.a/ volt átalakítható. Mind az új vegyület /XLV/, mind a diacetátja /XLV.a/ K_2CO_3 biztosította lugos közegben 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onná /V/ bomlott el:

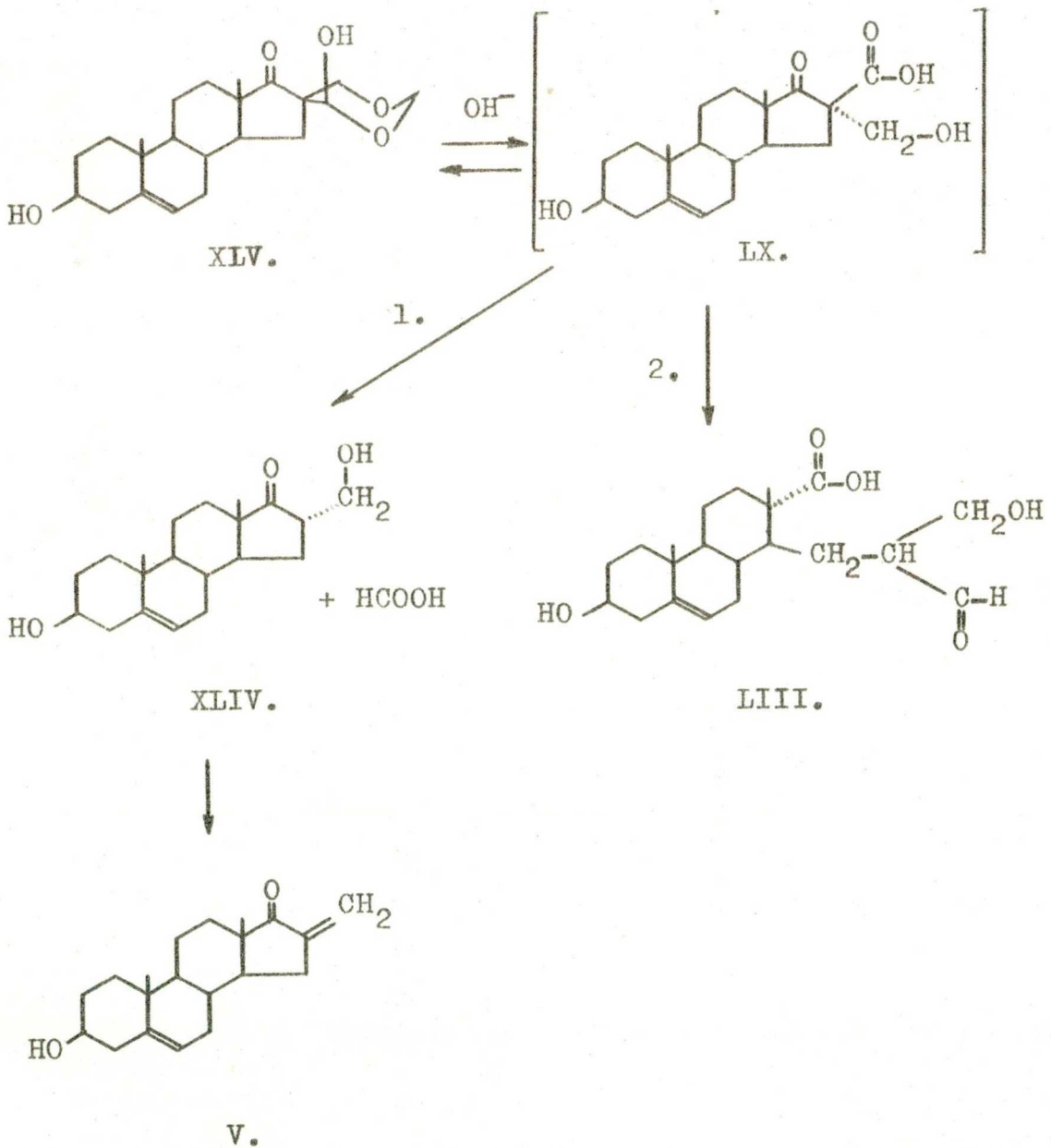


A vizes formaldehid hatására lejátszódó reakcióról feltételeztük, hogy első lépésben a C₁₆-os helyen hidroximetileződés következik be. Ez a feltételezés kézenfekvő, hiszen ez a szénatom mind a C₁₆-formil, mind a C₁₇-keton csoport által aktivált helyet jelent. W.VINCZE és munkatársainak vizsgálataiból /4/ ismert, hogy a hidroximetileződés ezen a helyen viszonylag könnyen játszódik le. MANSON és WOOD /42/ megfigyelése alapján feltételeztük, hogy esetünkben a hidroximetileződést követően még egy mól formaldehid hatására spiro-ciklofélacetál szerkezet /XLV/ alakul ki. A hidroximetileződés elvileg mind az α , mind a β térhelyzetből bekövetkezhet. BRÜCKNER és munkatársai /2/ szerint a 16-os szénatomon bekövetkező támadás igen nagy valószínűséggel α térhelyzetből játszódik le. Ezt a feltételezést alátámasztotta az a megfigyelésünk is, hogy a 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLV/ lúgos körülmények között történő bontásakor izolálni tudtuk a 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /XLIV/. A fenti kísérleti eredmények és megfontolások alapján a spiro-ciklofélacetál szerkezet /XLV/ kialakulását a következő módon valószínűsítettük:



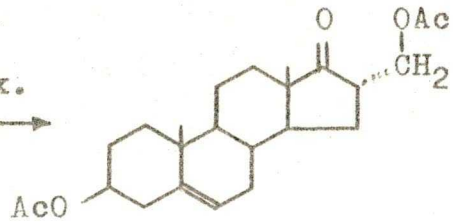
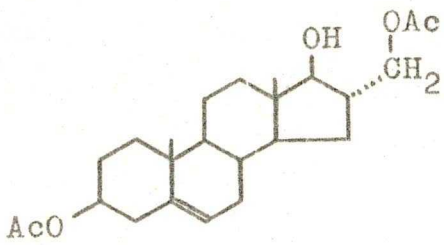
Feltételezésünk szerint a 16-spiro-/5'-4'-hidroxil-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLV/ lugos körülmények között -ez mind az acetonos K_2CO_3 jelenlétében, mind a terciér aminok hatására- egyensúlyt tart a 16-formil,16-hidroximetil-származékkal. A vegyület rendkívül labilis, - hiszen 1,3-dikarbonil rendszerről van szó - és lugos közegben lehetősége van mind a C_{16} és formil közötti disszociáció-

ra, mind a C_{16} és C_{17} közötti bomlásra. Első esetben 16-hidroximetil-17-keton /XLIV/ és hangyasav, második esetben egy szeko-karbonsav /LIII/ mellett keletkezzen. Ez utóbbi vegyület /LIII/ vizoldékony és viszonylag nehezen tudtuk a reakcióelegyből izolálni.

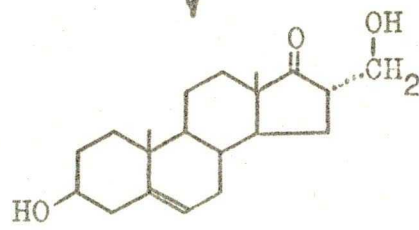


Ha a 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on/ XLV/ lugos közegben történő bontását - amely gyakorlatilag 24 óra alatt szobahőmérsékleten lejátszódik - 6 óra után megszakítjuk, a reakcióelegyből preparatív vékonyrétegkromatográfiás módszerrel izolálni tudtuk a 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /XLIV/. Annak eldöntésére, hogy a ketonszármazék /XLIV/ α , vagy β konfigurációjú - hiszen ebből kaphattunk felvilágosítást a reakció térbeli lefutására - a kétféle ketont /XLIV, L/ a megfelelő 16-acetoximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-acetátból /LI, LII/ JONES oxidációval elkészítettük.

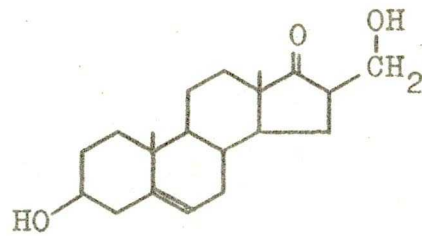
A 16-acetoximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on-3-acetátok /XLIV.a és L.a/ bázis érzékenységre jellemző, hogy a ZEMPLEN szerinti dezacetilezés körülményei mellett már 16-metilén származékká /V/ bomlottak el. Dezacetilezésüket csak metanolos perklórsavval tudtuk végrehajtani.



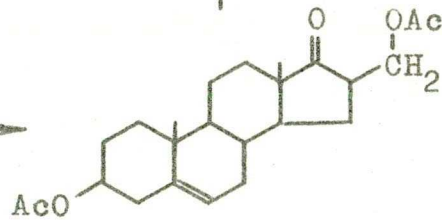
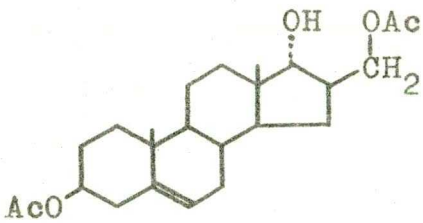
XLIV.a



XLIV.



L.

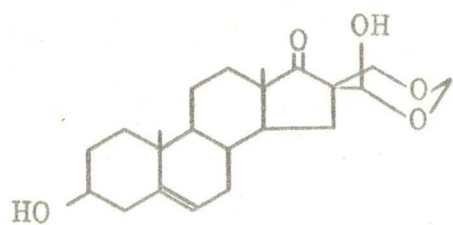


L.a

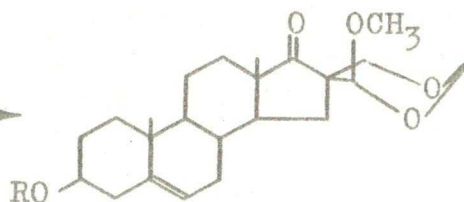
2.1.1. A spiro-ciklofélacetál szerkezetének bizonyítása.

A 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onból /XLIII/ képződött 16-spiro- /5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLV/ félacetál jellegét azzal bizonyítottuk, hogy diazometánnal, de ugyanúgy metanollal BF₃-éterát katalitikus hatására teljes acetállá alakítottuk át. A keletkezett 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/ -androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLVI/ NaBH₄-el redukálható volt anélkül, hogy a spiro gyűrűrendszer dekomponálódást szenvedett volna.

Ha a 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /XLVI/ metanos NaOH-al kezeltük, úgy a 16-metoximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-onhoz /XLVII/ jutottunk el. A vegyület /XLVII/ a 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onból /XLIII/ metanollal, BF₃-éterát katalizissal könnyen előállítható volt /43/, amellyel a lugos metanollal kezelt teljes acetál /XLVI/ azonosnak bizonyult:



XLV.

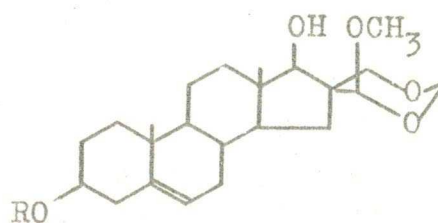


XLVI.



a: -H

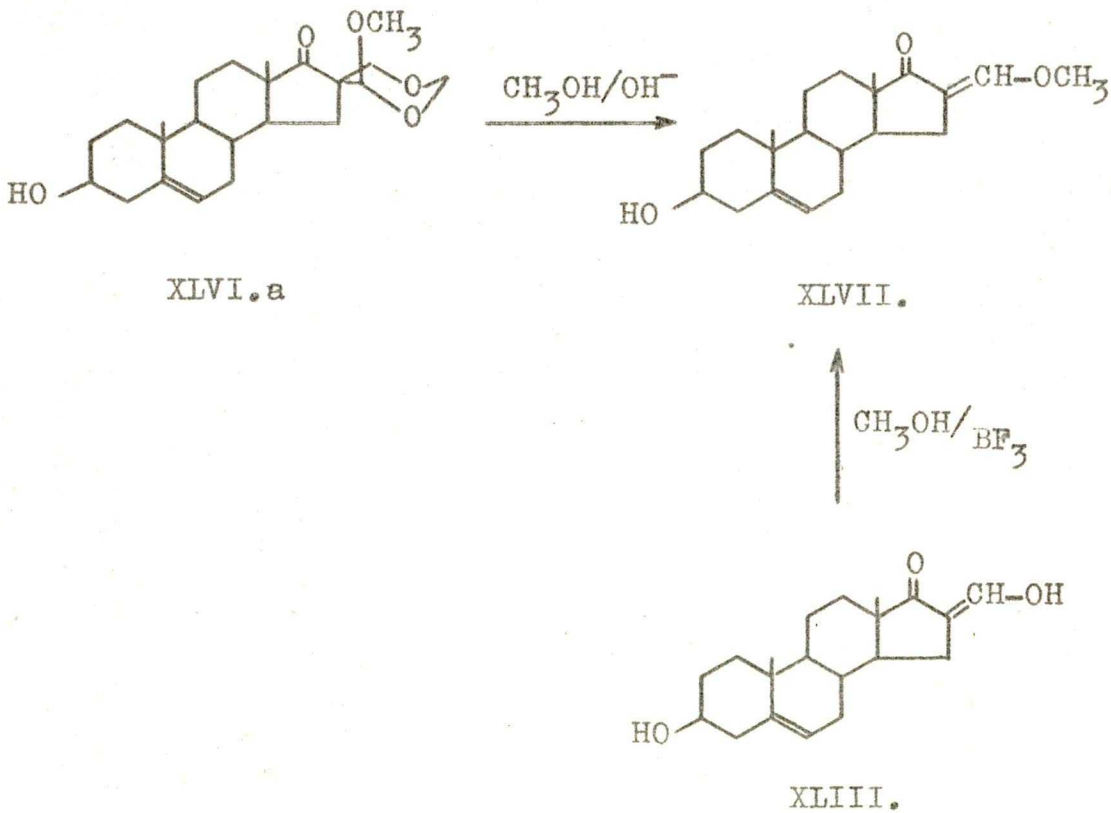
b: -Ac



XLVIII.

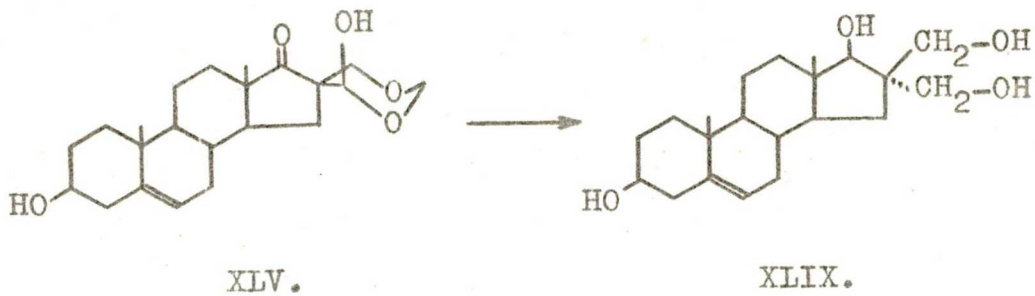


a: -H



Addig, amíg a 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLVI/ viszonylag stabil, és a C_{17} -es ketoncsoport redukálható, addig a 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLV/ NaBH_4 -el történő redukció során dekomponálódik, és 16-biszhidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diollá /XLIX/ alakul át. A 16-biszhidroximetil származék /XLIX/ ismert volt az irodalomból /4/, amellyel vegyületünket

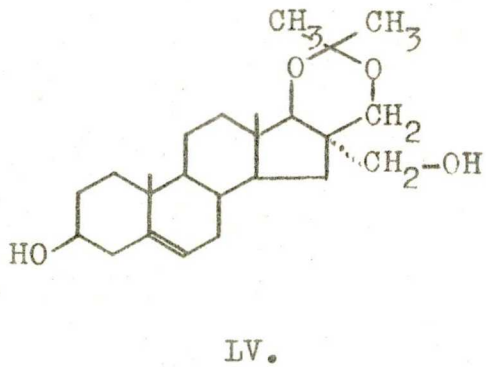
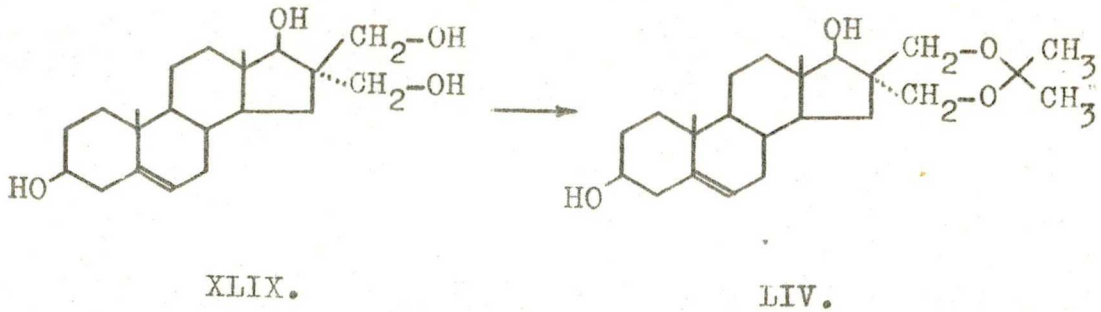
/XLIX/ azonosítani tudtuk:



A 16-biszhidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol /XLIX/ acetondietilketállal, savkatalizis alkalmazásával kétféle acetondot adott. Az acetond-képzésben mind a két primer hidroxicsoport, mind a C₁₇-es β -hidroxi, és C₁₆-os β -hidroximetilcsoport vehetett részt. Korábbi vizsgálatainkból ismert, hogy a C₁₇-es β -hidroxi, és C₁₆-os α -hidroximetilcsoport a C₁₈-as metilcsoport gátló hatása miatt acetondot nem ad /44/.

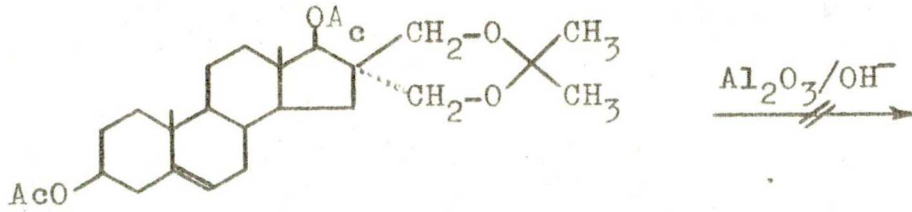
Annak a kérdésnek az eldöntésére, hogy a kétféle lehetséges acetond /LIV, LV/ közül melyik melyiknek felel meg, a kromatogramban elfoglalt helyükön túlmenően semmiféle támpontunk nem volt. Feltételeztük, hogy a kevésbé poláros anyag - az árnyékolt C₁₇-es hidroxil miatt - a 16-biszhidroximetil-acetond-androszt-5-én-3 β ,17 β -diolnak /LIV/, míg a primer hidroxilcsoport miatt polárosabb tulajdonságú anyag a 16 α -hidroximetil-16 β -hidroxi-

metil,17 β -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol-
nak /IV/ felel meg.

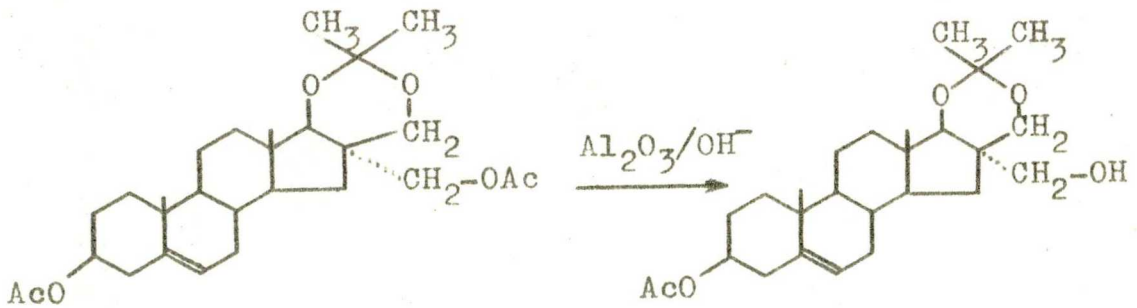


Hogy a feltételezésünk valóban helyesnek bizonyult, azt azzal bizonyítottuk, hogy az acetonidokat acetilezéssel a megfelelő vegyes acetonid-acetátokká /LVI, LVII / alakítottuk át, és az általunk már korábban kidolgozott szelektív dezacetilezésnek vetettük alá /45/. A várakozásnak megfelelően azt tapasztaltuk, hogy a primer acetoxi-csoportot tartalmazó vegyület / LVII/ lugos alumini-
umoxidon szelektíven dezacetileződött, míg a

csak szekunder acetoxicsoportokat tartalmazó származék /LVI/ a választott kísérleti feltételek mellett változatlan maradt:



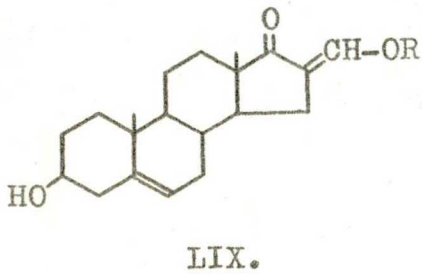
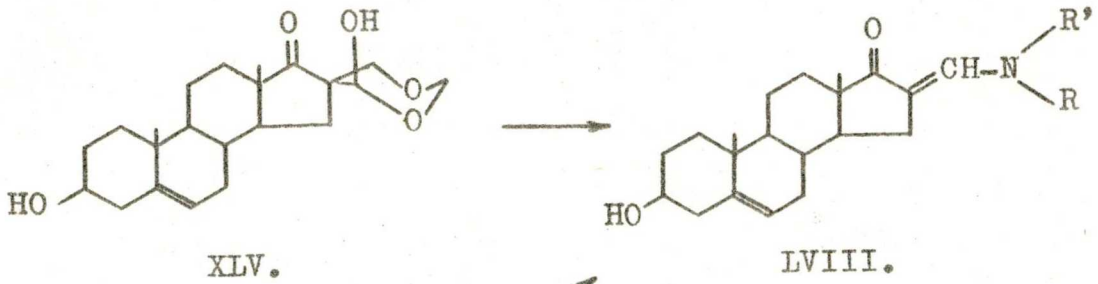
LVI.



LVII.

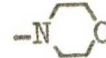
LVII.a

A 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLV/ tercier aminok hatására jó nyeredékkal szolgáltatja a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /V/. Abban az esetben, ha a reakciót nem tercier, hanem szekunder, vagy primer aminnal hajtjuk végre, úgy a metiléné való dekomponálódás kimarad, és a reakcióelegyből jó nyeredékkal lehet a megfelelő énamint izolálni:

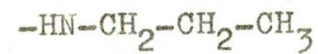
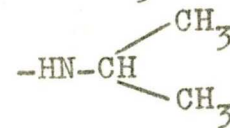
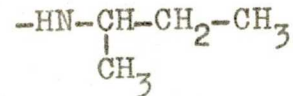
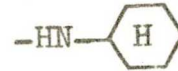


R: -CH₃

R=R'



R=H

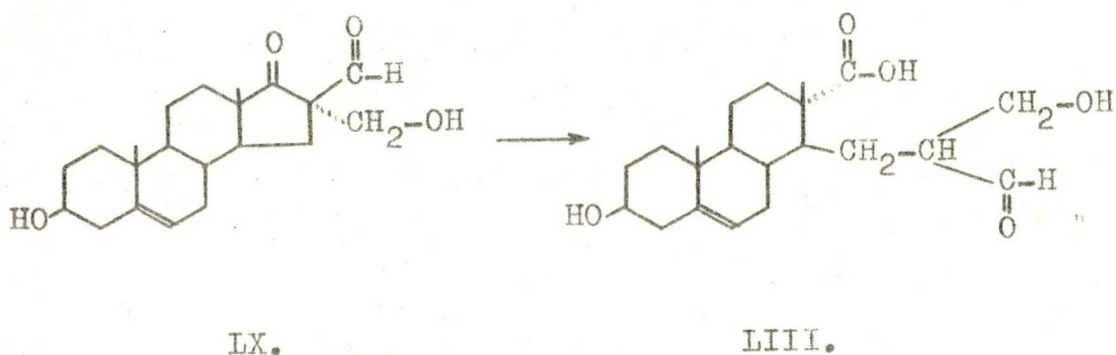


Az énaminek /LVIII/ előállítását a megfelelő 16-alkilaminometilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onból /LIX/ átaminálással kényelmesen lehetett megoldani. A 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on /XLV/ aminolízisével nyert termékek ezekkel azonosíthatók voltak /50/.

2.1.2. Szeko karbonsav szerkezetének bizonyítása.

A 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIV/ lugos körülmények között dekomponálódik és a 16-formil, 16-hidroximetil származékká /LX/ alakul át. A vegyület az 1,3-dikarbonil vegyületekre jellemző módon kétféle úton bomolhat tovább. Ha a C₁₆ és formil közötti disszociáció következik be, úgy a labilis 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIV/ keletkezik és hangyasav. Ez a bomlás megfigyelésünk alapján mintegy 80 %-ban következik be. Viszonylag kedvezményezetlenebb a C₁₆-C₁₇ közötti bomlás, amikor egy szeko karbonsavhoz -a 16-hidroximetil, 16-formil-16,17-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsavhoz /LIII/ - kell elvileg eljutni. A reakcióelegy feldolgozásakor a vizoldékony karbonsav kimosható, és a mosóvizből savval kicsapható. Ennél egyszerűbb módszerként azt az eljárást alkalmaztuk, hogy a metiléné bontott reakcióelegyet Al₂O₃ oszlopra öntöttük fel, és a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /V/ lekromatografálása után a karbonsavat /LIII/ vízzel lemostuk az oszlopról.

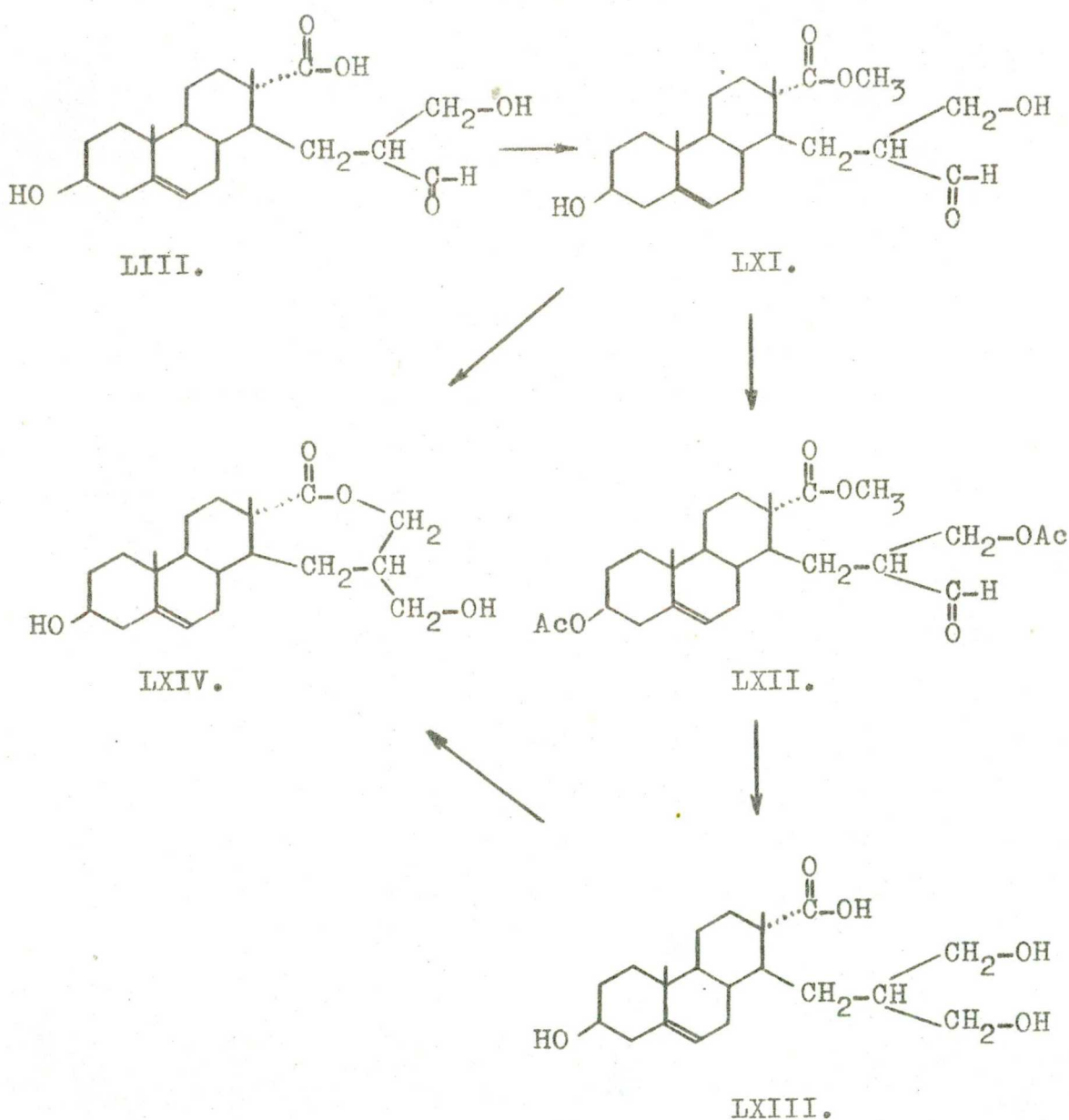
A szeko karbonsav szerkezetére csak az elvileg történhető bomlás alapján tudtunk elsőként következtetni:



Ez alapján a molekulában szabad karboxil, formil és két hidroxil csoportnak kell lennie, amely két utóbbi nem egyenértékű. Ezeknek a csoportoknak a jelenlétét az infravörös spektrum is alátámasztotta.

A szabad karbonsavat /LIII/ szépen kristályosodó kálium sója formájában is leválasztottuk. Dioxános oldatában éteres diazometánnal elkészítettük a 16-hidroximetil, 16-formil-16,17-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsav-metilészterét /LXI/. Ennek /LXI/ acetilezett származékát /LXII/ NaBH₄-el megredukáltuk, amikor a formilcsoport hidroximetillé alakult át /LXIII/. Ezt az átalakulást az infravörös spektrum alapján is követni lehet. A 16-biszhidroximetil-16,17-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsav /LXIII/ metilészterét elkészítve acetileztük -anélkül, hogy kristályosítottuk volna - és a lugos hidrolízis elegyet kisavanyítva

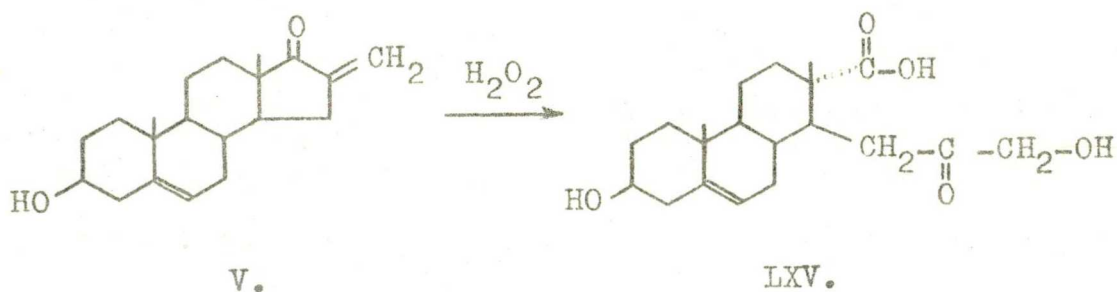
laktongyűrűvé /LXIV/ zártuk. Ezt a 16-biszhidroximetil-16,17-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsav-laktont /LXIV/ akkor is megkaptuk, amikor a formil-metilészter származékot /LXI/ redukáljuk, és a reakcióelegyet kisavanyítottuk:



A szeko karbonsav szerkezetére elsőként az elvi keletkezés alapján következtettünk. A lehetséges szerkezetet a származékok /LXI és LXII/ elkészítésével, illetve az átalakított termékek /LXIII és LXIV/ szerkezetével bizonyítottuk.

Tekintettel arra, hogy a vegyület /LIII/ mind-azideig ismeretlen az irodalomban, közeli analógokat igyekeztünk összegyűjteni, amelyek alapján összehasonlító jellegű vizsgálatok végezhetőek el.

Azt találtuk, hogy BRÜCKNER és munkatársai /2/ a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on /V/ H_2O_2 -al végzett oxidációjánál az általunk izolált szeko karbonsav homológját kapták meg:



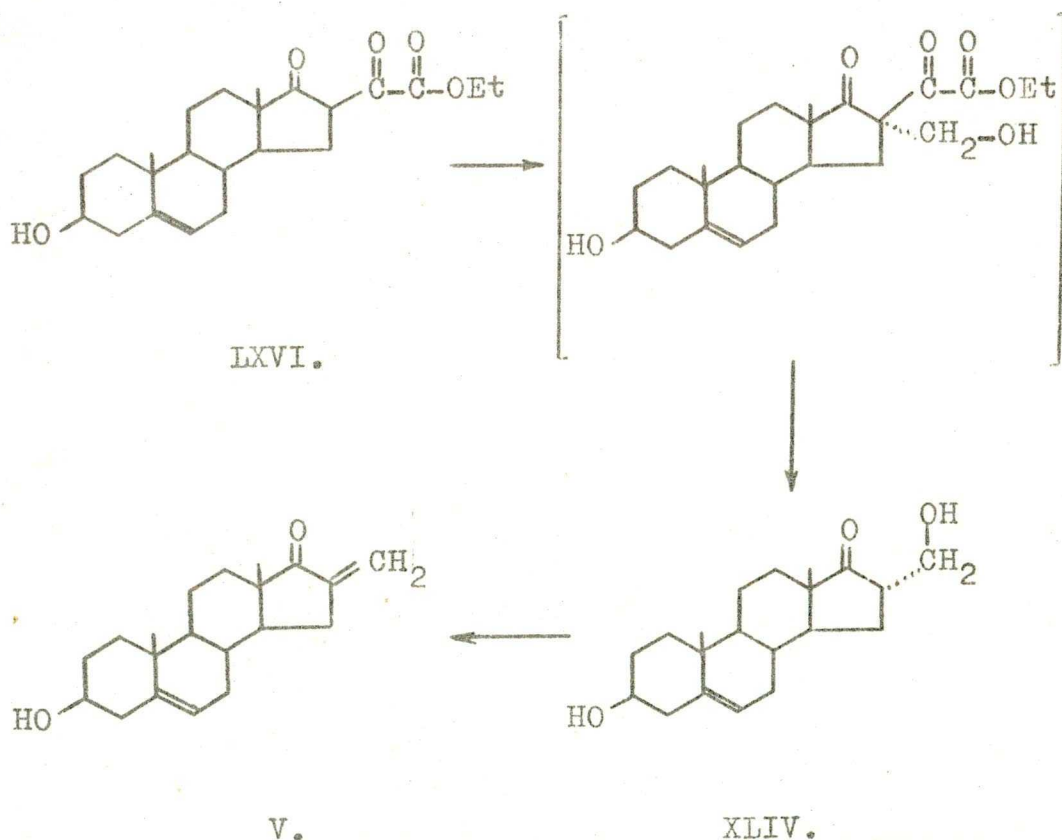
Kísérletüket megismételtük, és a keletkezett karbonsav /LXV/ illetve annak metilésztere /LXVI/ érdekes infravörös összehasonlítási lehetőséget adott.

2.1.3. 16-etoxalil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on bontása.

A 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIII/ hidroximetileződött termékének könnyű 16-metilénné /V/ való dekomponálódási készsége vezetett arra, hogy a 16-etoxalil származéknak /LXVI/ hasonló bomlási folyamatát tanulmányozzuk. Jóllehet MANSON és WOOD /42/ megfigyelése szerint a 2-etoxalil-3-eton rendszerek /XXXI/ metilénné /XXXII/ bomlása alig játszódik le 20 %-os nyeredékkal, mégis megkíséreltük a bomlási folyamat tanulmányozását. Egyrészt azért, mert esetünkben az etoxalil rendszer nem stabilizálta egy endo konjugált kettőskötés, másrészt a D gyűrű geometriai viszonyai merőben mások, mint a hattagú A gyűrűé.

A 16-etoxalil-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /LXVI/ RUGGIERI és munkatársai /45/ leírása alapján készítettük el. A vegyületet /LXVI/ acetonban oldottuk és vizes formaldehid oldatot adtunk hozzá. A vékonyrétegkromatogrammal történő ellenőrzés alapján a hidroximetileződés be kellett hogy következzen, mert a kiindulási vegyülettel csaknem azonos, de más színű folt jelent meg. A reakcióelegy kilugosításával csaknem 85 %-os nyeredékkal kaptuk meg a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /V/. A reakciómechanizmus eddigi értelmezése alapján feltételez-

tük, hogy a 16-etoxalil származék /LXVI/ hidroximetileződött, majd a kialakult 1,3-helyzetű karbonyl-keton rendszer a lúgos közegben dekomponálódott. A keletkezett 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on /XLIV/ a lúgos közegben 16-metilén-
né /V/ bomlott el:

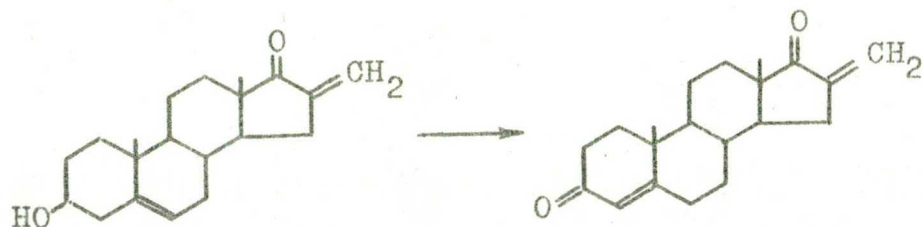


A reakció során a megfelelő szeko karbonsav is keletkezett, ez azonban ketokarbonsav jellege miatt sokkal érzékenyebbnek bizonyult, mint a 16-spiro származék /XLVI/ bomlásakor képződött karbonsav /LIII/.

2.2. 16-metilén-androszt-4-én-3,17-dion előállítás.

Az előzőekben láttuk, hogy a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /V/ előállítására több módszer alkalmazható. A legrégebbi előállítás JULIAN és munkatársaitól származik, akik a megfelelő 16-dialkilaminometil-17-etonok /XXVII/ hőbontásával járó β -eliminációt használták fel /34/.

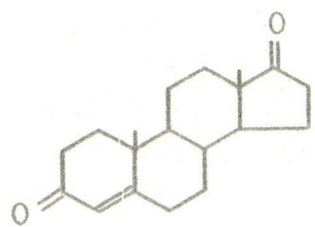
A 16-metilén-androszt-4-én-3,17-dion /LXVII/ előállítására a MANNICH vegyületeken keresztül történő eljárás - éppen azok érzékenysége miatt - nem volt alkalmazható. Az irodalomban NEUMANN és munkatársainak módszere ismert, akik a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-onnak /V/ OPPENAUER oxidációját hajtották végre /35/. Az ezen az úton történő előállítás nyeredéke nem haladja meg a 20 %-ot. Miután az irodalomban más eljárás nem ismeretes, ennek tulajdonítható, hogy a 16-metilén-androszt-4-én-3,17-dionnak MICHAEL-típusú kondenzációját alig alkalmazták.



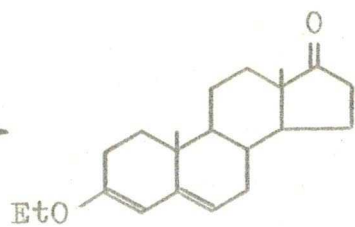
V.

LXVII.

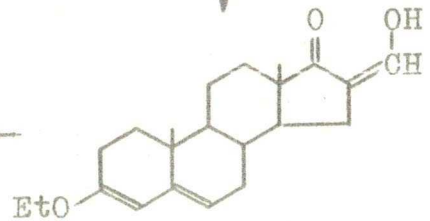
Megkíséreltük az androszt-4-én-3,17-dionból /LXVIII/ kiindulva annak 16-formil származékát előállítani, és az általunk alkalmazott módszerrel bontani. Ahhoz azonban, hogy a 16-formil-androszt-4-én-3,17-diont előállíthassuk, az androszt-4-én-3,17-diont /LXVIII/ előzőleg védenünk kellett. Elkészítettük SERINI és KÖSTER módszere szerint az androszt-4-én-3,17-dion-3-enol-etiléterét /LXIX/ /46/, majd RUZICKA és munkatársainak módszerével formileztünk /47/. A 16-hidroximetilén-androszt-4-én-3,17-dion-3-enol-etilétert /LXX/ acetonban formaldehid oldattal, K_2CO_3 jelenlétében kezeltük. A metilénné való bomlás gyakorlatilag 6 óra alatt lejátszódott. A reakcióelegy óvatos bepárlásával, majd kiéterezésével kapott nyers terméket Al_2O_3 oszlopon kromatografáltuk. Benzol-petroléterrel igen nagy tisztaságban jutottunk a 16-metilén-androszt-4-én-3,17-dion-3-enol-etiléteréhez /LXVII/. A reakció 63 %-os nyeredékkal játszódott le. Összehasonlítva az irodalomban ismert NEUMANN módszerével /35/, az általunk kidolgozott eljárás egyszerűbb, és háromszor jobb nyeredékkal kapható meg a kívánt vegyület /LXVII/:



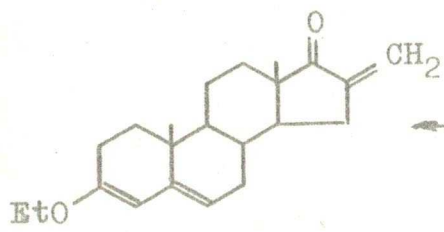
LXVIII.



LXIX.



LXX.



LXVII.

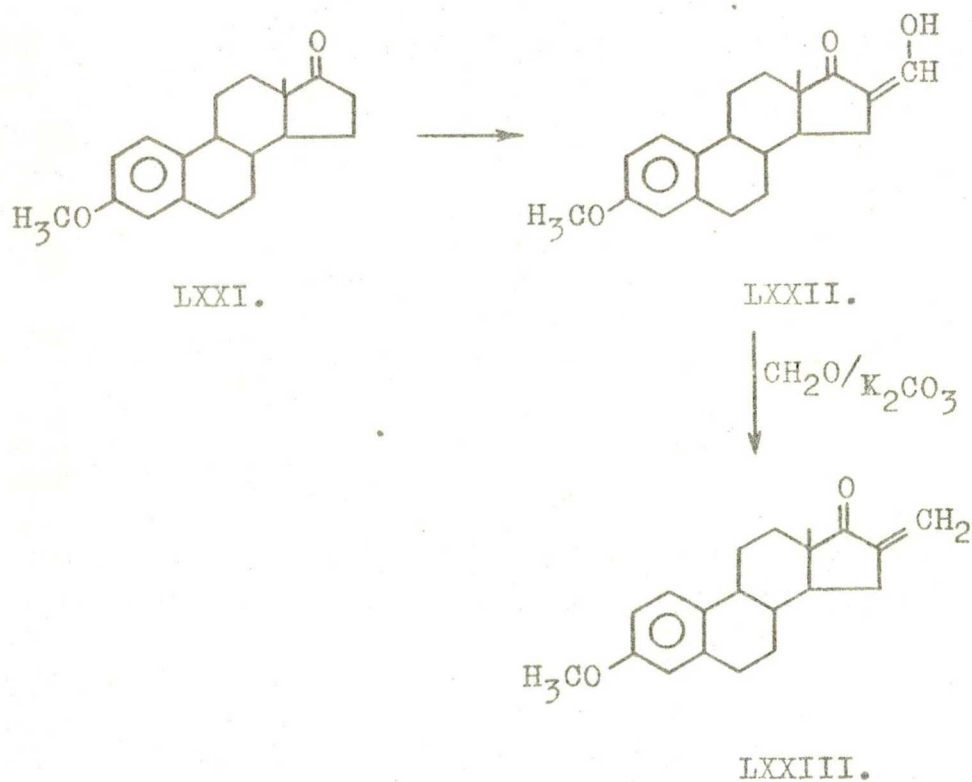
2.3. 16-metilén-ösztron-3-metiléter előállítása.

A 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onnak /V/, valamint a 16-metilén-androszt-4-én-3, 17-dionnak /LXVII/ a megfelelő 16-formil származékból /XLIII illetve LXX/ magas nyeredékkal történő előállítása indokoltá tette, hogy módszerünket a 16-formil-ösztron-3-metiléterre /LXXII/ is kiterjesszük.

Az irodalomban ismert volt ugyan a 16-metilén-ösztron-3-metiléter /LXXIII/ előállítása. Az eljárás lényege a MANNICH-típusú vegyületek β -eliminációja, amelyet JULIAN dolgozott ki a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on /V/ esetében, és amelyet KINCL és GARCIA alkalmazott az ösztron sorban /36/. Tekintettel azonban arra, hogy az általunk alkalmazott átalakítás mechanizmusának ismeretében értékes új anyagok előállítására is meg volt a lehetőség, indokoltá tette módszerünk kiterjesztését.

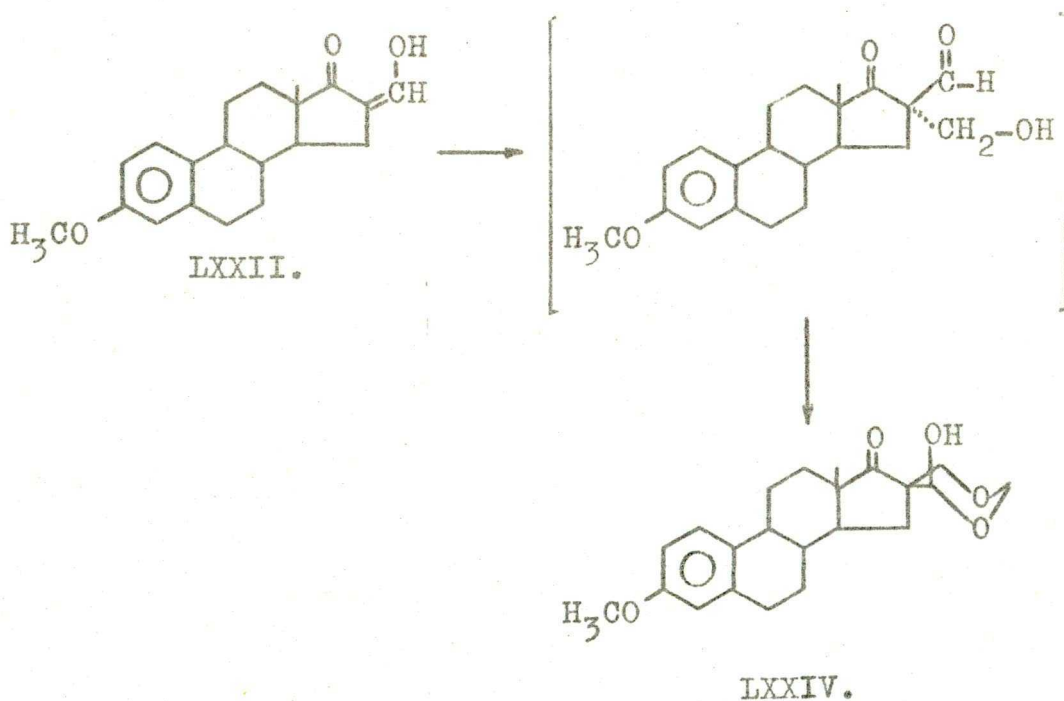
BARDHAN módszerének módosításával elkészítettük a 16-hidroximetilén-ösztron-3-metilétert /LXXII/. A kapott vegyületet Al_2O_3 oszlopon kromatografáltuk, amikor nagy tisztaságban kaptuk meg a kívánt anyagot /LXXII/.

A 16-hidroximetilén-öszttron-3-metiléter /LXXII/ acetonban oldva, vizes formaldehid és K_2CO_3 hatására pár óra alatt nagy tisztaságban szolgáltatta a 16-metilén-öszttron-3-metilétert /LXXIII/:

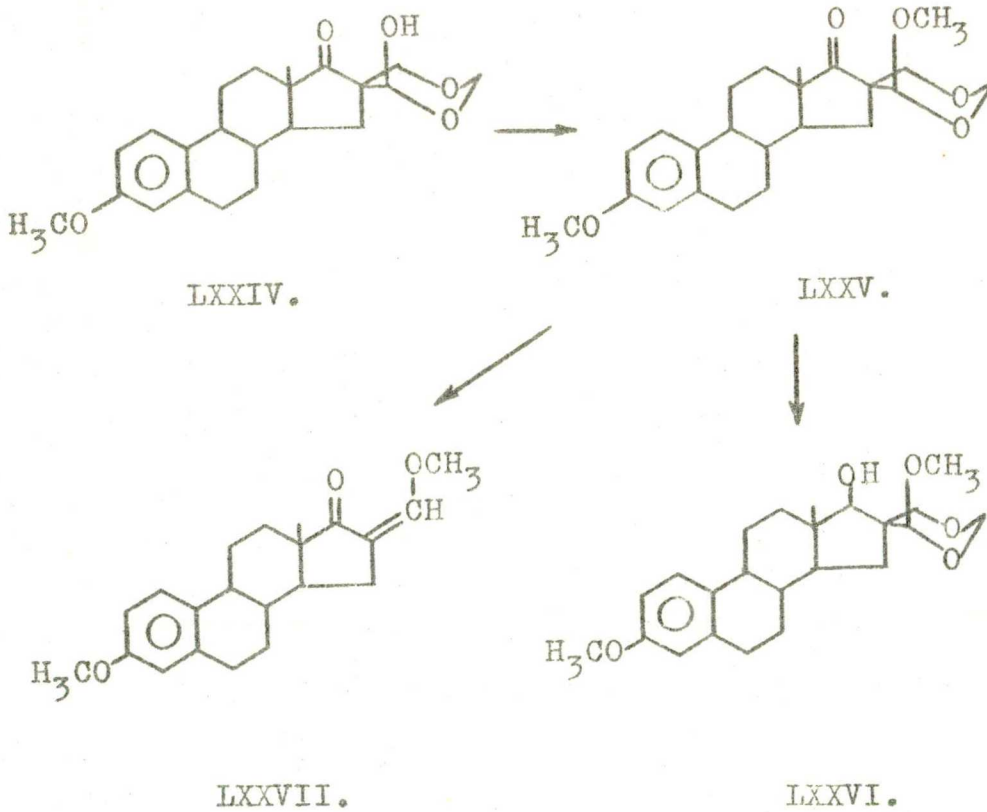


A folyamat mechanizmusa a 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIII/ esetében szerzett tapasztalat szerint az, hogy a 16-hidroximetilén-öszttron-3-metiléter /LXXII/ első lépésben hidroximetileződik, majd újabb mól formal-

dehid hatására 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-
-ösztron-3-metiléter /LXXIV/ keletkezik. A spiro-
-ciklofélacetál /LXXIV/ az ösztron sorban koránt-
sem olyan jól kristályosodó anyag, mint az androsztén
sorban. Az a tény, hogy mind a hidroximetilén
/LXXII/, mind a spiro-ciklofélacetál /LXXIV/ ace-
tonban jól oldódik, képződésének egyensúlyát kris-
tálykiválás nem tölja el a spiro-ciklofélacetál
/LXXIV/ felé, azt eredményezi, hogy mindig van ki-
indulási anyag /LXXII/ a reakcióelegyben.

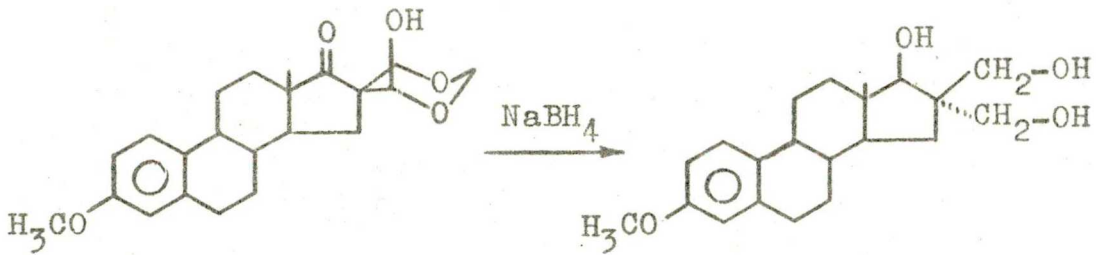


A reakcióelegy kivizezésével kapott olajat éteres diazometánnal kezelve 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /LXXV/ kaptuk meg. A jelenlévő kiindulási anyag /LXXII/ ugyancsak elreagál a diazometánnal, és 16-metoximetilén-ösztion-3-metilétert /LXXVII/ ad. A két vegyület /LXXV és LXXVII/ elég nagy R_f értékben különbözik egymástól és így kromatografálással jól elkülöníthetők:



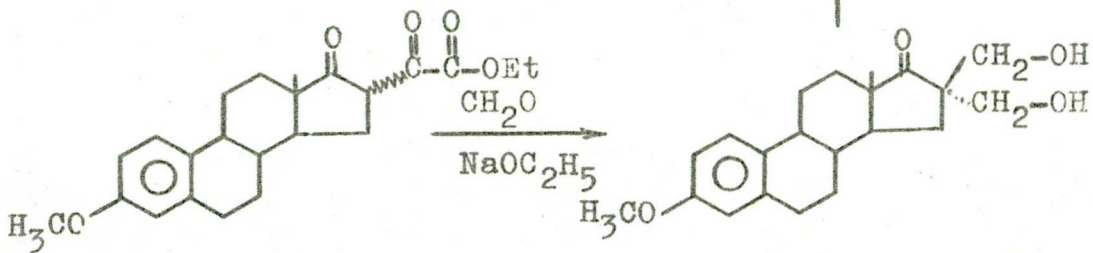
A 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metiléter /LXXV/ metanolban, NaBH_4 jelenlétében redukálható anélkül, hogy a spiro gyűrűrendszer dekomponálnék. A C_{17} -es ketoncsoport redukciójával így a 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-ösztra-3 β , 17 β -diol-3-metiléterhez /LXXVI/ jutottunk.

A 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metiléter /LXXV/ metanolban, NaOH jelenlétében pár óra alatt dekomponálódik, és a 16-metoximetilén-ösztron-3-metilétert /LXXVII/ szolgáltatja. A vegyület /LXXVII/ a 16-hidroximetilén-ösztron-3-metiléterből /LXXII/ BF_3 -éteráttal könnyen előállítható:



LXXIV.

LXXVIII.



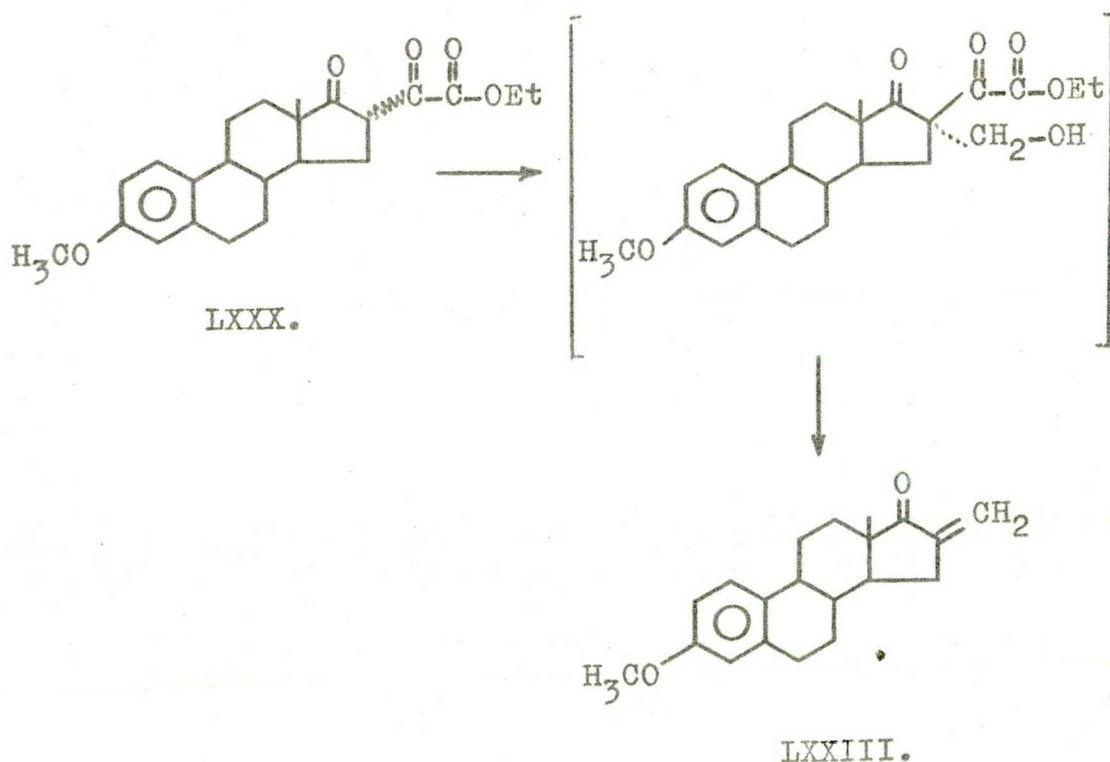
LXXX.

LXXIX.

A 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metilétert /LXXIV/ metanolban, NaBH_4 -el redukálva -hasonlóan az androsztén sorban tapasztalttal-16-biszhidroximetil-ösztra-3,17-diol-3-metilétert /LXXVIII/ kaptuk meg. A vegyület ismert volt az irodalomból /5/; a 16-etoxalil-ösztron-3-metiléter /LXXX/ lugos közegben, paraformaldehiddel történő reakciója során jó nyeredékkal képződött a 16-biszhidroximetil-ösztron-3-metiléter /LXXIX/, amelynek NaBH_4 -es redukciójakor keletkezett ez a származék /LXXVIII/. A kétféle módszerrel készült származék azonosnak bizonyult.

2.4. 16-etoxalil-öszttron-3-metiléter bontása.

A 16-etoxalil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /LXVI/ formaldehiddel, lugos közegben történő reakciójakor jó nyeredékkal kaptuk meg a megfelelő 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /V/. Az ott nyert tapasztalatok alapján indokoltnak látszott, hogy az eljárást a 16-etoxalil-öszttron-3-metiléter /LXXX/ esetében is kipróbáljuk. A kiindulási vegyületet ROBINSON eljárása szerint egy lépésben készítettük el /49/. Az igen jó nyeredékkal keletkezett 16-etoxalil-öszttron-3-metilétert /LXXX/ trimetilaminban, formaldehiddel, szobahőmérsékleten néhány óra alatt csaknem kvantitatively tudtuk 16-metilén-öszttron-3-metiléterre /LXXIII/ bontani. A reakció acetonban, K_2CO_3 jelenlétében ugyancsak jó nyeredékkal játszódott le:



3. KISÉRLETI RÉSZ

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon mértük korrekció nélkül.

A fajlagos forgatóképesség meghatározását Lipich-féle polariméterrel végeztük. A közölt forgatóási értékek hibahatára $\pm 2^\circ$.

Az infravörös színeképek felvétele UNICAM SP 200-as készüléken történt KBr-tablettákban.

A vékonyrétegekromatogramokat 0,5 mm rétegvastagságú KIESELGEL G /MERCK/ rétegen készítettük a következő oldószerkezegekben:

kloroform : jégecet = 90 : 10

benzol : metanol = 98 : 2

benzol : metanol = 95 : 5

benzol : metanol = 90 : 10

benzol : metanol = 80 : 20

aceton : benzol : petroléter = 40 : 30 : 30

A kromatogramok előhívása 50 %-os vizes foszfor-savas lefúvással és ezt követő 15 perces 100-120° C-os melegítéssel történt.

Az R_f értékek megállapítása 365 nm hullámhosszúságú ultraibolya fényben észlelt foltok alapján történt.



16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 / β -ol,17-on
/XLIII/ előállítás /47/

5,1 g /0,094 mol/ kristályalkoholmentes Na-
metilátot 150 ml absz. benzolban felszuszpendá-
lunk. Hozzáadunk 15 g /0,044 mol/ androszt-5-én-
-3 / β -ol,17-on-t és 92 ml absz. etilformiátot. A
reakcióelegyet 3-5 órán át olajfürdőn 80-100°C-on
kevertetjük, majd jéggel elbontjuk. Éterrel ext-
raháljuk a szennyezéseket és az át nem alakult
kiindulási anyagot. A vizes részt híg HCl-val pH
4-5-re savanyítjuk és a keletkezett fehér csapa-
dékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A kapott
termékek átlagos

súlya : 12,3 g /82,4 % /.

Op.: 220-222° C

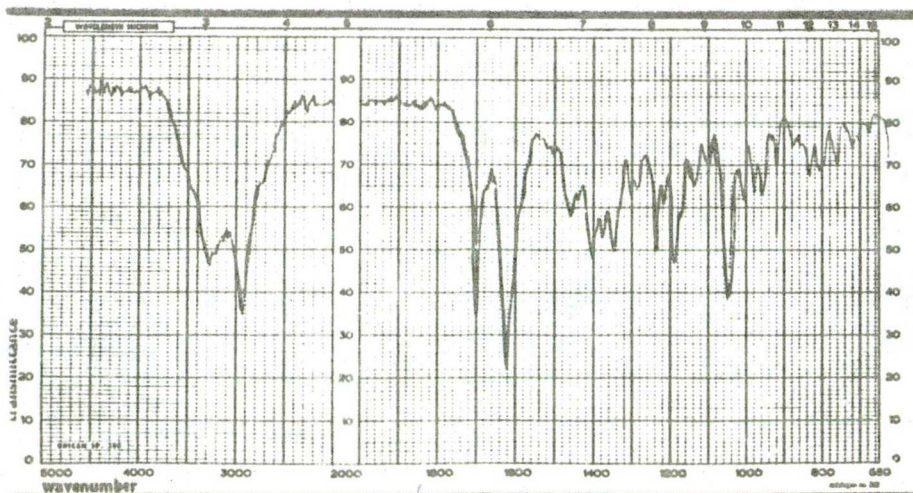
R_f.: 0,9 /10 % jégecetes kloroform /

Analízis: C₂₀H₂₈O₃ /316,44 /

Számított: C: 75,93 % H: 8,92 %

Talált: C: 75,49 % H: 8,80 %

$[\alpha]_D^{20} = -58^\circ / c=0,5$ kloroform, 5 cm kúvetta/



16-spiro-5^o-4^o-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-
-3^β-ol,17-on /XLV/

20 g 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3^β-ol,
17-ont /XLIII/ elporítunk, 80 ml 33 %-os formalin
oldattal felfuszpendáljuk, majd 500 ml acetont a-
dunk hozzá. Egy órai állás után még 40 ml formalint
adagolunk. Egy éjszakán át jegesben állni hagyjuk.
Másnap a keletkezett selymes, tűs kristályokat le-
szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk.

Súly: 12 g /50,4 % /

Az anyalugból még kapható: 4,4 g

Op.: 232-235° C

R_f.: 0,35 /10 % metanolos benzol/

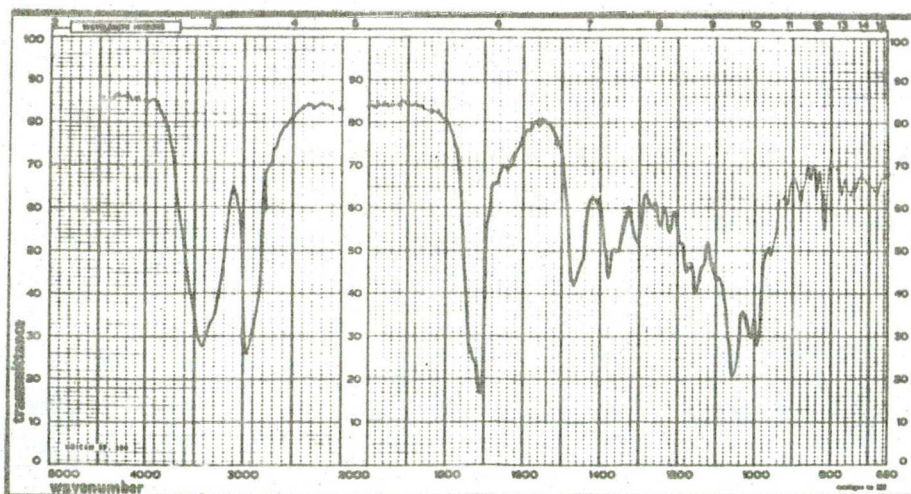
0,80 /10 % jégecetes kloroform/

Analízis: C₂₂H₃₂O₅ /376,496/

Számított: C: 70,19 % H: 8,56 %

Talált: C: 70,67 % H: 7,94 %

$\alpha_D^{20} = +73^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kúvetta/



16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-
-3 β -ol,17-on-3,4'-diacetát /XLVa/

3,65 g 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-
-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /XLV/ 20 ml piridin-
ben oldunk, 4 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. Egy
napig állni hagyjuk. Vizzel kicsapjuk, a kivált o-
lajos terméket benzollal extraháljuk, a benzolos
oldatot vizzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. Pet-
rolétert rárétegezve kristályok válnak ki, melye-
ket szűrünk.

Súly: 3,08 g /68,5 % /

Op.: 108-120° C

R_f: 0,8 /10 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₆H₃₆O₇ /460,58/

Számított: C: 67,81 % H: 7,87 %

Talált: C: 68,12 % H: 7,70 %

$\alpha_D^{20} = +51^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kütetta/

ν_{\max} : 1740, 1245 cm⁻¹

16-biszhidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol
/XLIX/

1 g 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-and-
roszt-5-én-3 β -ol,17-ont /XLV/ 50 ml etanolban ol-
dunk és 1 g NaBH₄-t adunk hozzá kis részletekben.
Másnapig állni hagyjuk. Vizzel elbontjuk a válto-

zatlan NaBH_4 -t, hig HCl -al pH 4-5-re állítjuk, majd
vizzel kicsapjuk. A fehér csapadékot szűrjük, szá-
ritjuk. Dioxánból átkristályosítjuk.

Súly: 0,62 g /66,5 %/

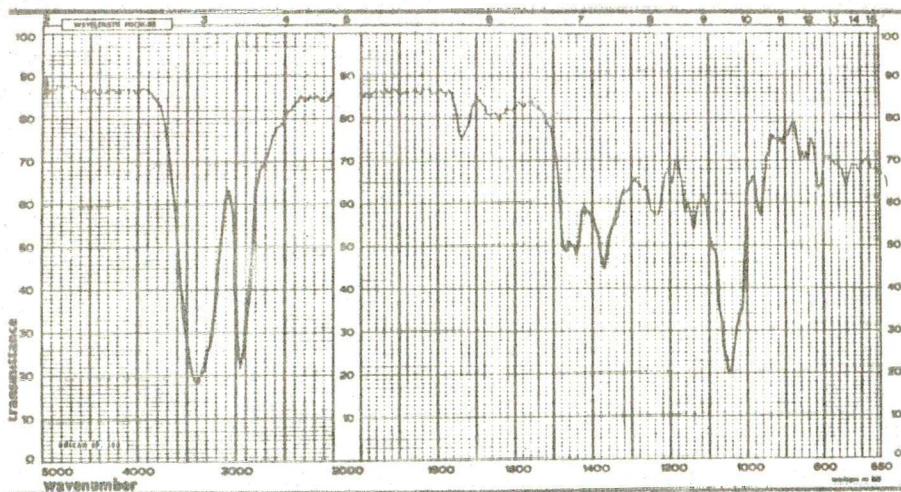
Op.: 256-258° C

R_f.: 0,35 /10 % jégecetes kloroform/

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$ /350,50/

Számított: C: 71,97 % H: 9,77 %

Talált: C: 71,47 % H: 9,39 %



16-biszhidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-
-tetraacetát /XLIXa/

1,65 g 16-biszhidroximetil-androszt-5-én-3 β ,
17 β -diolt/XLIX/ 20 ml piridinben felszuszpendálunk

és 10 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. Fokozatosan feltisztul az elegy. Vizzel kicsapjuk, benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot vizzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A kapott anyagot metanolból átkristályosítjuk.

Súly: 0,92 g /41,3 %/

Op.: 170,5-172° C

R_F.: 0,75 /10 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₉H₄₂O₈ /518,66/

Számított: C: 67,16 % H: 8,16 %

Talált: C: 67,46 % H: 8,14 %

$[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kúvetta/

ν_{\max} : 1740, 1250 cm⁻¹

16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3/β-ol,17-on /XLVIA/

10,5 g 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3/β-ol,17-ont /XLV/ 250 ml absz. metanolban felfuszpendálunk. Katalizátorként 20 csepp BF₃-éterátot alkalmazunk. Vízfürdőn melegítjük, amíg feltisztul. Egy napig állni hagyjuk. Ezután metanolos KOH oldattal vagy nátriumetiláttal semlegesítjük, átszűrjük. Vizzel kicsapjuk, majd szűrjük. A kapott rózsaszín kristályokat szárítjuk, benzol-petroléterből átkristályosítjuk. Az ismételt átkristá-

lyosítást acetón-vizből végezzük, így fehér kristályokat kapunk.

Súly: 5,05 g /46,4 %/

Op.: 199-203° C

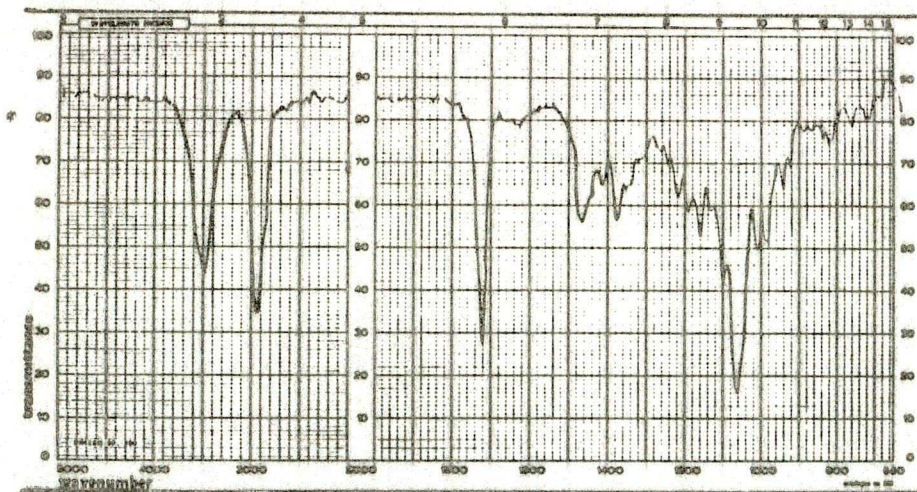
R_f: 0,4 /10 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₃H₃₄O₅ /390,5/

Számított: C: 70,73 % H: 8,78 %

Talált: C: 70,01 % H: 8,66 %

$[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kúvetta/



16-spiro-/5^o-4^o-metoxi-1,3-dioxán/--androszt-5-én-3 β -ol,17-on-3-acetát/ XLVIb/

0,5 g 16-spiro-/5^o-4^o-metoxi-1,3-dioxán/--androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /XLVIa/ 10 ml piridinben

felszuszpendálunk és 2 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. Az elegy rövid idő alatt feltisztul. Másnapig állni hagyjuk. Vizzel kicsapjuk, a kapott fehér csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk. Aceton-vizből átkristályosítva fehér, kristályos anyagot kapunk.

Súly: 0,41 g /73,4 %/

Op.: 179,5-183° C

R_f.: 0,8 /10 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₅H₃₆O₆ / 432,54 /

Számított: C: 69,43 % H: 8,39 %

Talált: C: 67,60 % H: 8,04 %

$[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kúvetta/

ν_{\max} : 1745, 1250 cm⁻¹

16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3-β,17-β-diol /XLVIIIa/

1 g 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3-β-ol,17-ont /XLVIa/ 50 ml etanolban oldunk és 1 g NaBH₄-t adunk hozzá kis részletekben. Egy napig állni hagyjuk. Vizzel elbontjuk a változatlan NaBH₄-t, majd kivizezzük a reakcióelegyet. A kivált csapadékot szűrjük, szárítjuk. Forró dioxánból átkristályosítjuk /pár csepp vizet adunk hozzá/.

Súly: 0,79 g /78,7%/

Op.: 196-204° C

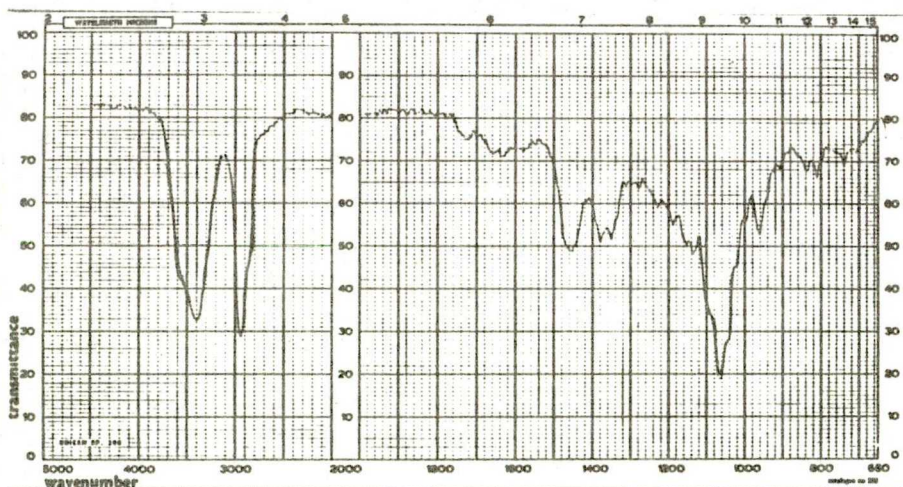
R_f: 0,3 /10 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₃H₃₆O₅ /392,54/

Számított: C: 70,38 % H: 9,24 %

Talált: C: 64,09 % H: 8,32 %

Az analízis elvégzésekor fe-
hér maradékot találtak.



16-metoximetilén-androszt-5-én-3β-ol,17-on /XLVII/

1 g 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3β-ol,17-onhoz /XLVIa/ 0,2 g NaOH 20 ml metanolban készült oldatát adjuk. Egy éjszakán át állni hagyjuk. Vizzel elhigitjuk, majd a kivált

kristályokat szűrjük, metanol-vizből átkristályosítjuk.

Súly: 0,73 g /83%/

Op.: 217-219° C

R_F.: 0,45 /10 % metanos benzol/

Analízis: C₂₁H₃₀O₃ /330,47/

Számított: C: 76,32 % H: 9,15 %

Talált: C: 76,40 % H: 9,08 %

16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIV/ izolálása preparatív vékonyrétegekromatográfiával

100 mg 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /XLV/ 3 ml acetonban feloldunk, majd 0,5 g K₂CO₃-ot adunk hozzá. Hat óra múlva a reakcióelegyből vett mintát Kieselgel G-ből /MERCK/ készült vékonyrétegen futtatjuk 10 % metanos benzolban, majd a 16-hidroximetil vegyületnek /XLIV/ megfelelő részt lekaparjuk és kloroformmal kioldjuk a 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol, 17-ont /XLIV/.

Az így nyert vegyület /XLIV/ azonosnak bizonyult a 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-acetátból /LI/ előállított 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-onnal /XLIV/.

16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-
-acetát /LI/ és 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-
-3 β ,17 α -diol-3-acetát /LII/

15 g 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -
-diol-3-acetát és 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-
-3 β ,17 α -diol-3-acetát keverékét 100 ml piridin-
ben oldunk és 7,5 ml ecetsavanhidrid 40 ml-es olda-
tát csepegtetjük hozzá két óra alatt, jéghűtés köz-
ben. Egy éjszakán át állni hagyjuk. 40 ml jeges cc.
H₂SO₄-re öntjük, majd a kivált olajat benzollal ext-
raháljuk. A benzolos oldatot szárítjuk, bepároljuk.
A nyert olajat petroléterben felvesszük és IV-es
aktivitású Al₂O₃-al töltött oszlopon kromatografál-
juk. Benzollal mosva az oszlopot a 16 α -acetoximetil-
-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-acetátot /LI/, 25 %
os benzol-kloroform eleggyel pedig a 16 β -acetoxime-
til-androszt-5-én-3 β ,17 α -diol-3-acetátot /LII/
kapjuk.

16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on-3-a-
acetát /XLIVa/

1 g 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -
-diol-3-acetátot /LI/ 50 ml acetonban oldunk és 1,3
ml JONES-reagenst adunk hozzá jéghűtés közben. Egy
óráig állni hagyjuk, majd kevés vizet adva a reak-

cióelegyhez az olajos fázistól elválasztjuk az oldatot, melyet kivizezünk, a kivált anyagot szűrjük, acetón-vizből átkristályosítjuk.

Op.: 144-145° C

$[\alpha]_D^{20} = -29,4^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kűvetta/

16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on-3-acetát /La/

1 g 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β ,17 α -diol-3-acetátot /LII/ 50 ml acetónban oldunk, majd 1,3 ml JONES-reagenst adunk hozzá jégűtés közben. Egy óráig állni hagyjuk, majd kivizezzük a reakcióelegyet. A vizes oldatot éterrel extraháljuk, az éteres oldatot szárítjuk, bepároljuk. A kapott olajat acetón-vizből kristályosítjuk.

Op.: 114° C

$[\alpha]_D^{20} = -29,6^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kűvetta/

16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLIV/

1 g 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on-3-acetátot /XLIVa/ 50 ml metanolban oldunk, majd 2 csepp 92 %-os perklórsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet egy napig állni hagyjuk, majd vízzel elhigitjuk. A kivált olaj egy éjszaka alatt kristályosan átdermed. Kloroform-petroléterből átkristályosít-

juk.

Op.: 193-195° C

R_f.: 0,3 /5% metanolos benzol/

$\alpha/D^{20} = -23,8^{\circ}$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kivetta/

16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /L/

1 g 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on-3-acetátot /La/ 50 ml metanolban oldunk és 2 csepp 92 %-os perklórsavoldatot adunk hozzá. Egy napig állni hagyjuk, majd kivizezzük a reakcióelegyet. Az olajos termék kristályosan átdermed. Kloroform-petroléterből átkristályosítjuk.

Op.: 178-185° C

R_f.: 0,2 / 5 % metanolos benzol/

16 α -hidroximetil-16 β -hidroximetil,17 β -hidroxid-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol /LV/ és 16-biszhidroximetil-acetonid-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol /LIV/

3 g /0,01 mol/ 16-biszhidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diolt /XLIX/ 300 ml absz. kloroformban felszuszpendálunk, majd 15 ml acetondietilketált és 3 csepp BF₃-éterátot adunk hozzá. Hatvan percig forraljuk. Morfolinnal semlegesítjük, bepároljuk. Kloroform-petroléterből kristályosítjuk.

Az acetonidok keverékét kromatografálással választ-

juk szét.

Kromatografálás: az acetonidok keverékét tartalmazó anyagot 20 ml benzolban feloldunk és 100 g IV-es aktivitású Al_2O_3 -mal töltött oszlopra visszük fel. Ezután 250 ml-es részletekben 25 %-os kloroform-benzol eleggyel mossuk az oszlopot és így nyerjük a 16-bisz-hidroxi-metil-acetonid-androszt-5-én-3 β , 17 β -diolt /LIV/. Kloroform-petroléterből kristályosítjuk.

Súly: 1,20 g /36 %/

Op.: 209-214° C

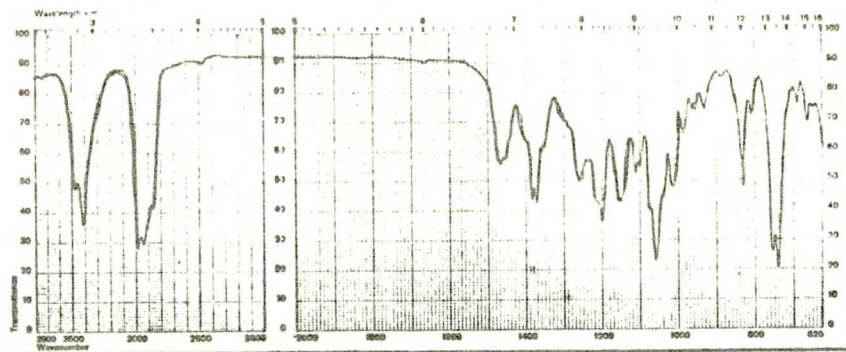
R_f .: 0,35 /10 % metanolos benzol/

Analízis: $C_{24}H_{38}O_4$ /390,56/

Számított: C: 73,86 % H: 9,82 %

Talált: C: 73,20 % H: 9,30 %

$[\alpha]_D^{20} = -45,1^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm követta/



A kromatografálást folytatva, kloroformmal történő eluálással nyerhető a 16 α -hidroximetil-16 β -hid-

roximetil, 17 β -hidroxil-acetonid-androszt-5-én-3 β -
-ol /LV/. Kloroform-petroléterből átkristályosít-
juk.

Súly: 0,65 g /19,7 %/

Op.: 194-213° C

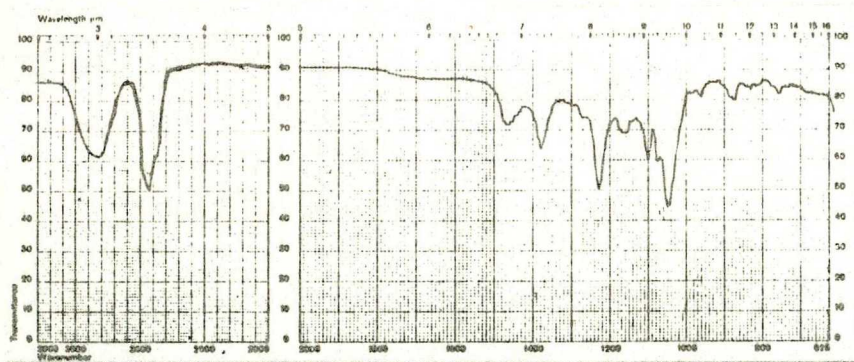
R_f.: 0,15 /10 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₄H₃₈O₄ /390,56/

Számított: C: 73,86 % .H: 9,82 %

Talált: C: 73,35 % H: 9,57 %

$[\alpha]_D^{20} = -17,2^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kütetta/



16-biszhidroximetil-acetonid-androszt-5-én-3 β .

17 β -diol-diacetát /LVI/

0,7 g 16-biszhidroximetil-acetonid-androszt-
-5-én-3 β ,17 β -diolhoz /LIV/ 10 ml piridint és 5
ml ecetsavanhidridet adunk. A reakcióelegyet vizre
öntjük. A kapott olajos termék rövid állás után
kristályosan átdermed. Szűrjük, metanolból átkris-

tályosítjuk.

Súly: 0,50 g /58 %/

Op.: 137-141° C

R_f.: 0,85 /aceton:benzol:petroléter=40:30:30/

Analízis: C₂₈H₄₂O₆ /474,65/

Számított: C: 70,85 % H: 8,92 %

Talált: C: 70,38 % H: 8,37 %

$\alpha/\alpha_D^{20} = -66,1^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm küvetta/

ν_{\max} : 1750, 1250 cm⁻¹

16 α -acetoximetil-16 β -hidroximetil, 17 β -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol-3-acetát /LVII/

0,50 g 16 α -hidroximetil-16 β -hidroximetil, 17 β -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -olhoz /LV/ 5 ml piridint és 3 ml ecetsavanhidridet adunk. A reakcióelegyet egy napig állni hagyjuk, majd vízre öntjük. Benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. Olaj, amely semmiféle oldószerből nem kristályosodott.

16-biszhidroximetil-acetonid-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-diacetát /LVI/ reakciója lugos Al₂O₃-on

500 mg 16-biszhidroximetil-acetonid-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-diacetátot /LVI/ 3 ml benzolban oldunk, majd 20 g lugos Al₂O₃-ra visszük. A ben-

zolos oldatot elhomogenizáljuk a lugos Al_2O_3 -on, majd 10 napig állni hagyjuk.

Kromatografáló oszlopba töltve az Al_2O_3 -ot, kloroformmal mosva a kiindulási vegyületet /LVI/ kapjuk.

16 α -hidroximetil-16 β -hidroximetil, 17 β -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol-diacetát /LVII/ reakciója lugos Al_2O_3 -on

500 mg 16 α -hidroximetil-16 β -hidroximetil, 17 β -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol-diacetátot /LVII/ 3 ml benzolban oldunk, majd 20 g lugos Al_2O_3 -ra visszük. Tíz napig állni hagyjuk, majd kromatografáló oszlopba töltjük az Al_2O_3 -t. Kloroformmal eluálva az oszlopot a 16 α -hidroximetil-16 β -hidroximetil, 17 β -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol-3-acetátot /LVIIa/ nyerjük.

16-aminometilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on /LVIII/ előállítás 1.

3,80 g /0,01 mol/ 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol, 17-ont/ XLV/ 5 ml primer illetve szekunder aminban oldunk. Kevés p-toluolszulfonsav hozzáadása után 24 órán keresztül állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. Aceton-vizből vagy kloroform-petroléterből

átkristályosítjuk.

R_f.: átlagosan 0,6 / 10 % metanolos benzol /

16-c-hexilaminometilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on

/LVIIIa/

Op.: 188-192° C

16-morfolinometilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on

/LVIIIb/

Op.: 278-281° C

16-piperidinometilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on

/LVIIIc/

Op.: 223-225° C

16-i-butilaminometilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on

/LVIIId/

Op.: 119-122° C

16-metoximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /XLVII/

/43/

10 g 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,
17-ont /XLIII/ 50 ml absz. metanolban felszuszpendá-
lunk, kevés BF₃-éterátot adunk hozzá. A reakcióelegy
feltisztul, majd hosszú tűs kristályok válnak ki.

Nátriumetiláttal semlegesítjük, majd szűrjük az anyagot. Metanol-vizből kristályosítjuk.

Súly: 9,50 g /91,3%/

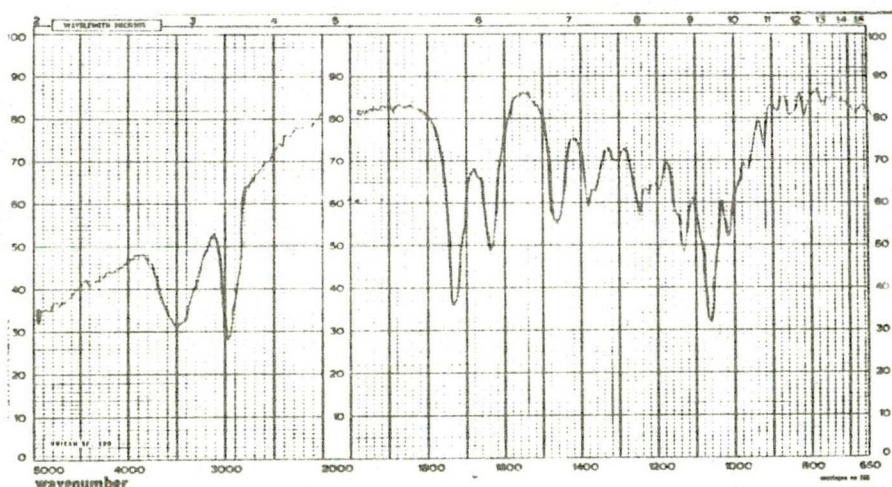
Op.: 217-219° C

R_f.: 0,45 /10 % metanos benzol/

Analízis: C₂₁H₃₀O₃ /330,47/

Számított: C: 76,32 % H: 9,15 %

Talált: C: 76,18 % H: 9,28 %



16-aminometilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on /LVIII/
előállítás 2.

3,30 g /0,01 mol/ 16-metoximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /XLVII/ 5 ml primer illetve szekunder aminban oldunk, majd kevés p-toluolszul-

fonsav jelenlétében 24 órán át állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. Acetonvizből átkristályosítjuk.

R_f.: átlagosan 0,6 /10 % metanolos menzol/

16-c-hexilaminometilén-androszt-5-én-3/β -ol,17-on
/LVIIIa/

Op.: 188-192,5° C

16-morfolinometilén-androszt-5-én-3/β -ol,17-on
/LVIIIb/

Op.: 277-280° C

16-piperidinometilén-androszt-5-én-3/β -ol,17-on
/LVIIIc/

Op.: 222-225° C

16-i-butylaminometilén-androszt-5-én-3/β -ol,17-on
/LVIIId/

Op.: 120-122° C

16-hidroximetil,16-formil-16,17-szeko-androszt-5-én-3/β -ol,13 α -karbonsav /LIII/

20 g /0,063 mol/ 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3/β -ol,17-ont /XLIII/ 400 ml acetonban felszusz-

pendálunk, majd 30 ml 33 %-os formalin oldatot és 30 g K_2CO_3 -ot adunk hozzá. Egy napig állni hagyjuk. A reakcióelegyet szűrjük, jeges vízre öntjük. A kivált anyagot szűrjük. Ez adja a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-ont /V/.

Az anyalugot hig HCl-al 2-3-as pH értékre állítjuk be. A kivált anyagot szűrjük, kloroformból átkristályosítjuk.

Súly: 4,10 g /20,5%/

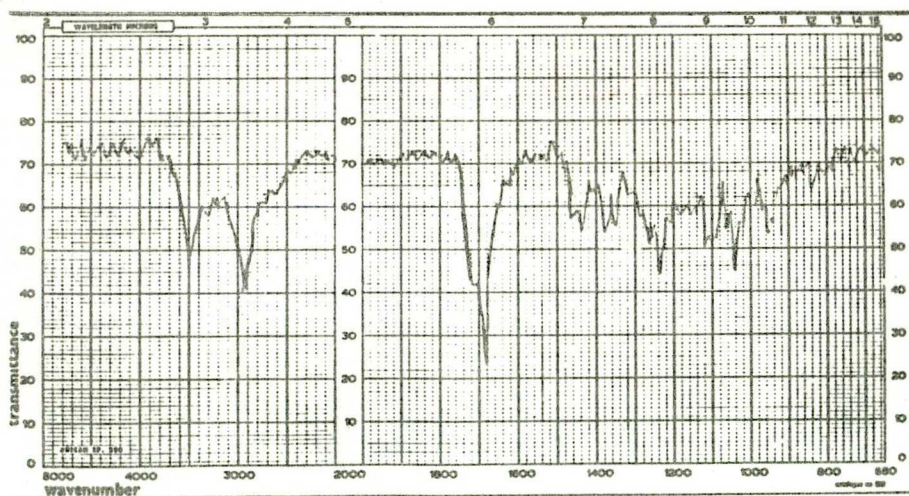
Op.: 210-216° C

R_f.: 0,3 /20 % metanolos benzol/

Analízis: $C_{21}H_{32}O_5$ /364,49/

Számított: C: 69,20 % H: 8,85 %

Talált: C: 68,70 % H: 8,04 %



16-biszhidroximetil-16,17-szeko-androszt-5-én-3 β -
-ol,13 α -karbonsav /LXIII/

8 g /0,022 mol/ 16-hidroximetil,16-formil-16,
17-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsavat
/LIII/ 200 ml etilalkoholban oldunk és 10 g NaBH_4 -t
adunk hozzá kis részletekben. Vizzel elbontjuk a
változatlan NaBH_4 -t, majd híg sósavval pH 3-4-re
savanyítjuk. A kivált kristályokat szűrjük, szárít-
juk.

Súly: 5,30 g /62 %/

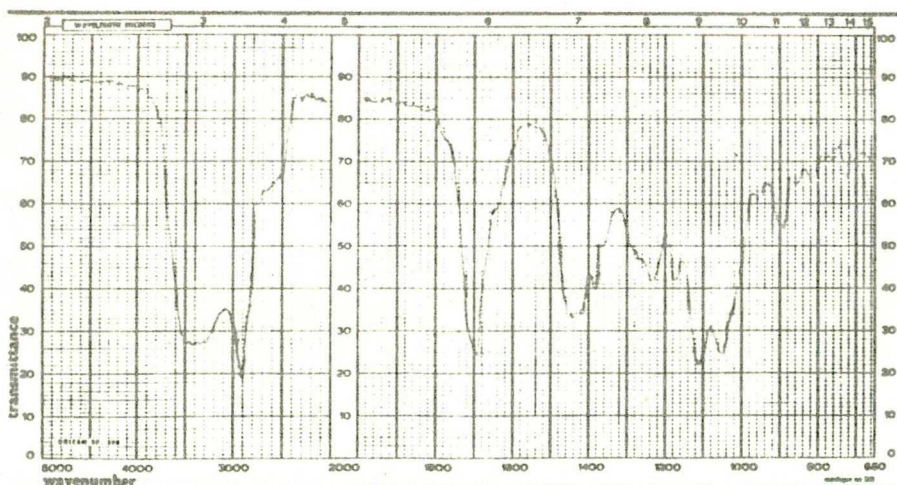
Op.: 175-190° C

R_f .: 0,5 /10 % jégecetes kloroform/

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5$ /366,50/

Számított: C: 68,82 % H: 9,35 %

Talált: C: 63,18 % H: 8,35 %



16-hidroximetil,16-formil-16,17-szeko-androszt-5-
-én-3 β -ol,13 α -karbonsavmetilészter /LXI/

10 g /0,03 mol/ 16-hidroximetil,16-formil-16,
17-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsavat
/LIII/ 200 ml dioxánban szuszpendálunk és 3,4 g di-
azometán éteres oldatát adjuk hozzá állandó hűtés
és keverés közben. Az étert óvatosan ledesztillál-
juk, majd bepároljuk a reakcióelegyet. A kapott o-
lajat kloroformban felvesszük, vízzel kimossuk, szá-
ritjuk, bepároljuk. Kromatografálással tisztítjuk.
Kromatografálás: az anyagot 20 ml benzolban felold-
juk és 300 g IV-es aktivitású Al_2O_3 -al töltött osz-
lopra visszük. Az oszlopot 100 ml-es részletekben
benzollal mosva a kívánt vegyület nyerhető, melyet
kloroform-petroléterből átkristályosítunk.

Súly: 1,50 g /15 %/

Op.: 163-167° C

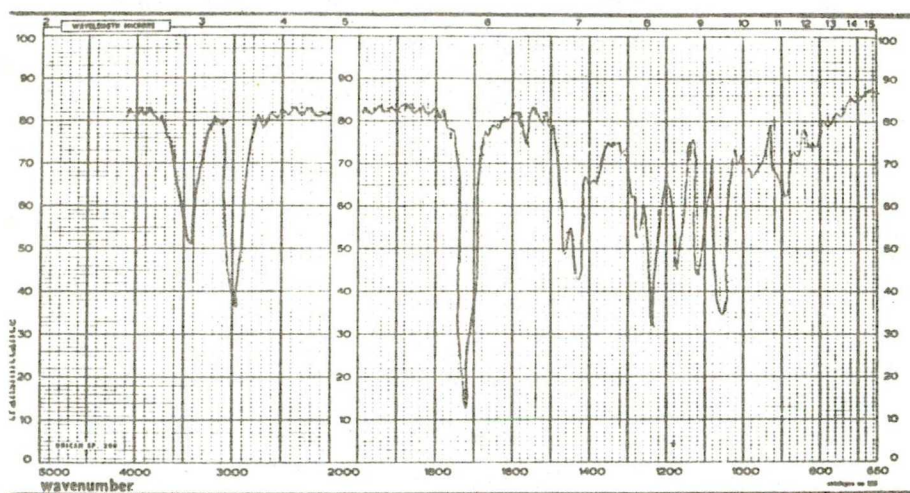
R_f : 0,45 / 10 % metanolos benzol/

Analízis: $C_{22}H_{34}O_5$ /378,51/

Számított: C: 69,81 % H: 9,06 %

Talált: C: 69,19 % H: 8,40 %

$[\alpha]_D^{20} = -8,6^\circ$ /c=1 kloroform, 5 cm kütetta/



16-hidroximetil,16-formil-16,17-szeko-androszt-5-
-én-3 β -ol,13 α -karbonsavmetilészter-diacetát
/LXII/

0,30 g /0,0008 mol/ 16-hidroximetil,16-formil-
-16,17-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsav-
metilésztert /LXI/ 5 ml piridinben felszuszpendá-
lunk és 1,5 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A fel-
tisztult reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagy-
juk, majd két ml jeges cc. H₂SO₄-re öntjük. A ki-
vált olajat benzollal extraháljuk, a benzolos olda-
tot vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. Metanolból
átkristályosítjuk.

Súly: 0,20 g /57 %/

Op.: 132-135° C

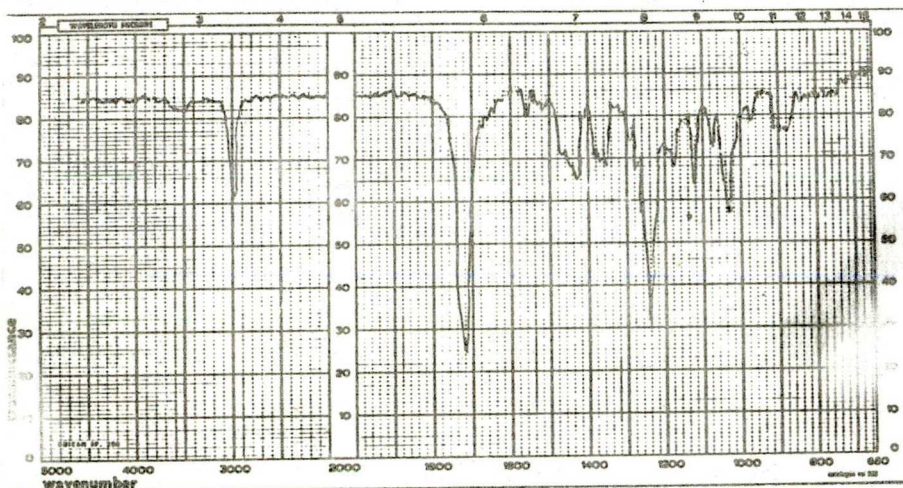
R_f.: 0,85 /10 % metanolos benzol/

Analizis: $C_{26}H_{38}O_7$ /462,59/

Számított: C: 67,51 % H: 8,28 %

Talált: C: 67,80 % H: 7,98 %

$[\alpha]_D^{20} = -11,8^\circ$ /c=1 kloroform, 5 cm kúvetta/



16-biszhidroximetil-16,17-szeko-androszt-5-én-3 β -
-ol,13 α -karbonsav-lakton /LXIV/

5 g /0,013 mol/ 16-biszhidroximetil-16,17-
-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsavat /LXIII/
100 ml dioxánban oldunk és 5 g diazometán éteres ol-
datát adjuk hozzá állandó keverés és hűtés közben.
Egy napi állás után az étert óvatosan ledesztillál-
juk, majd a reakcióelegyet kivizezzük, benzollal
extraháljuk. A benzolos oldatot vízzel mossuk, szá-
ritjuk, bepároljuk. Kromatografálással tisztítjuk.
Kromatografálás: 10 ml benzolban oldva az anyagot

200 g IV-es aktivitású Al_2O_3 -al töltött oszlopra visszük, majd 100 ml-es részletekben 50 %-os benzol-petroléterrel eluálva a kívánt vegyület nyerhető.

Súly: 2,00 g

A kapott 16-biszhidroximetil-16,17-szeko-androszt-én-3 β -ol,13 α -karbonsavmetilésztert /LXI/ 100 ml metanolban szuszpendáljuk és 0,5 g KOH-t adunk hozzá. 10 ml jeges HCl-re öntjük. A kapott fehér, kristályos anyagot szűrjük, petroléterrel mossuk, szárítjuk.

Súly: 0,56 g /31 %/

Op.: 157-161° C

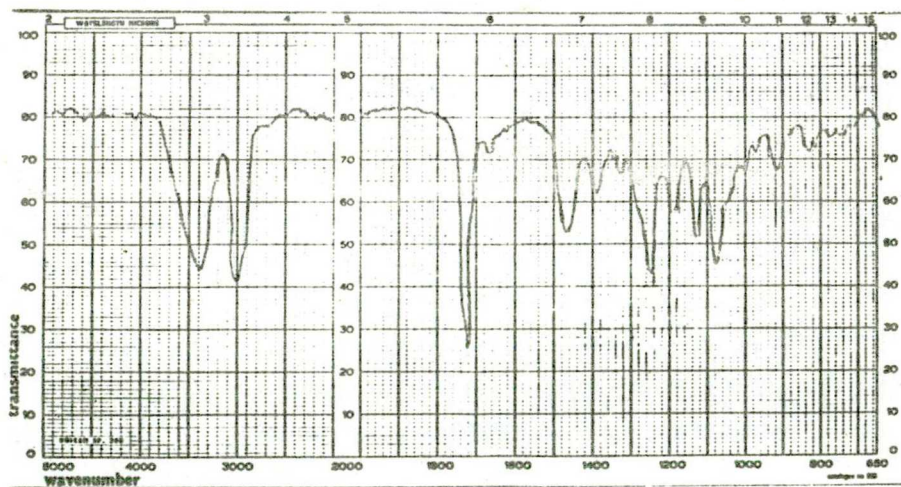
R_f.: 0,35 /10 % metanolos benzol /

Analízis: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_4$ /335,47/

Számított: C: 71,60 % H: 9,31 %

Talált: C: 71,36 % H: 8,94 %

$[\alpha]_D^{20} = -58,6^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kivetta/



16-etoxalil-androszt-5-én-3/β -ol,17-on /LXVI/

5 g /0,015 mol/ androszt-5-én-3/β -ol,17-on-3-acetáthoz 1,5 g kristályalkoholmentes Na-metilátot, 100 ml absz. benzolban szuszpendálva, majd 5 ml oxálsavdiethylésztert adunk. A reakcióelegyet petroléterrel higitjuk. A kapott kristályokat szűrjük, majd 1 n HCl-be öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot szárítjuk, bepároljuk. Kevés étert adva a nyert olajhoz kristályosan átderm d.

Súly: 5,10 g /87 %/

Op.: 75-80° C

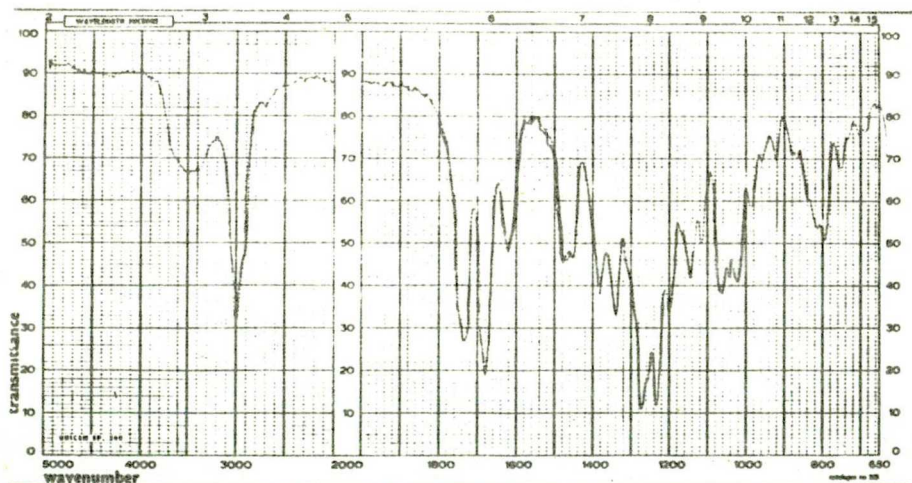
R_f.: 0,10 /5 % metanolos benzol/

Analizis: C₂₃H₃₂O₅ / 388,51/

Számított: C: 71,11 % H: 8,30 %

Talált : C: 71,05 % H: 8,21 %

$[\alpha]_D^{20} = -85^{\circ}$ /c=1 kloroform, 5 cm kivetta/



16-metilén-androszt-5-én-3/β-ol,17-on /V/

5 g /0,012 mol/ 16-etoxalil-androszt-5-én-3/β-ol,17-onhoz /LXVI/ 15 ml trietilamint és 15 ml 33 %-os formalin oldatot adunk. Két óra állás után a reakcióelegyet vízzel elhígítjuk és a kivált olajos részt éterrel, majd benzollal extraháljuk. Az éteres és benzolos oldatokat egyesítve vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. Kloroform-petroléterből kristályosítjuk.

Súly: 3,25 g /84,5 %/

Op.: 183-184° C

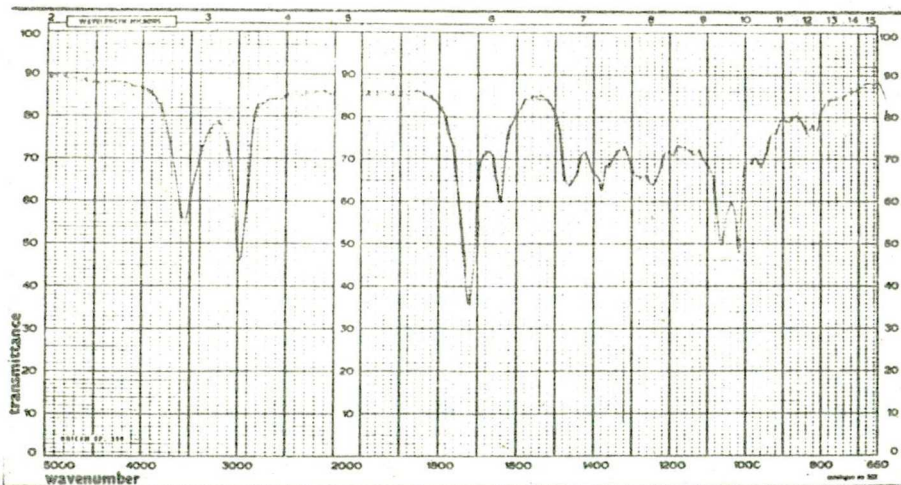
R_f.: 0,80 /aceton:benzol:petroléter=40:30:30/

Analízis: C₂₀H₂₈O₂ /300,44/

Számított: C: 79,97 % H: 9,39 %

Talált: C: 79,68 % H: 9,37 %

$\alpha_D^{20} = -56^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kúvetta/



Androszt-4-én-3,17-dion-3-enol-etiléter /LXIX/

14,30 g androszt-4-én-3,17-diont /LXVIII/ 50 ml absz. benzolban oldunk, majd 8,5 g orto-hangyasavtriethylésztert, 7,0 g absz. alkoholt és katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet vízfürdőn melegítjük, majd másfél óra után nátriumetiláttal semlegesítjük, bepároljuk, etanolból átkristályosítjuk.

Op.: 140-145° C

R_p.: 0,85 / 5 % metanolos benzol/

16-hidroximetilén-androszt-4-én-3,17-dion-3-enol-
-etiléter /LXX/

5 g androszt-4-én-3,17-dion-3-enol-etiléterhez /LXIX/ két g kristályalkoholmentes Na-metilátot 80 ml absz. benzolban felfuszpendálva adunk. Jégthézés közben 30 ml etilformiátot összegeztünk a reakcióelegybe, majd 2 óra hosszánig kevertetjük. A keverést tovább folytatjuk szobahőmérsékleten 4-5 óra hosszánig. Egy éjszakán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet benzollal felhígítjuk. Számított mennyiségű borkósavat adunk hozzá hideg vizes oldatban. A vizes részt /NH₄/₂SO₄-el telítjük, benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot szárítjuk, bepároljuk, petroléterből kristályosítjuk.

Op.: 135-137° C

R_f.: 0,8 / 5 % metanolos benzol/

16-metilén-androszt-4-én-3,17-dion-3-enol-etiléter /LXVII/

5 g 16-hidroximetilén-androszt-4-én-3,17-dion-3-enol-etilétert /LXX/ 320 ml acetonban oldunk, majd 10 g K₂CO₃-at és 10 ml 33 %-os formalin oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 6 óra hosszáig. A K₂CO₃-ot kiszűrve, a reakcióelegyet vákuumon kb. fele térfogatára pároljuk, /NH₄/₂SO₄-al telítjük, majd éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot szárítjuk, bepároljuk. A kapott olajat kromatografáljuk.

Kromatografálás: az anyagot kevés benzolban oldva 200 g IV-es aktivitású Al₂O₃-al töltött oszlopra visszük fel, majd 200 ml-es részletekben 25 %-os benzol-petroléterrel mosva az oszlopot kapjuk meg a kívánt vegyületet, mely olaj, de azonnal kristályosodik.

Súly: 3,21 g /63 %/

Op.: 102-105° C

R_f.: 0,85 / 2 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₂H₃₀O₂ /326,48/

Számított: C: 80,96 % H: 9,26 %

Talált: C: 81,00 % H: 9,17 %

16-hidroximetilén-öszttron-3-metiléter /LXXII/

20 g /0,071 mol/ öszttron-3-metilétert /LXXI/
200 ml absz. benzolban oldunk, majd hozzáadunk 8 g
kristályalkoholmentes Na-metilátot és 120 ml absz.
etilformiátot. A reakcióelegyet addig kevertetjük,
amíg vékonyrétegekromatogramon kiindulási anyagot
már nem észlelünk, majd jéggel elbontjuk. A benzo-
los részt elválasztva a vizes oldatot hig sósavval
pH 3-ra savanyítjuk. A kiváló csapadékot szűrjük,
vizzel mossuk, szárítjuk.

Súly: 18 g /82 %/

Op.: 170-171° C

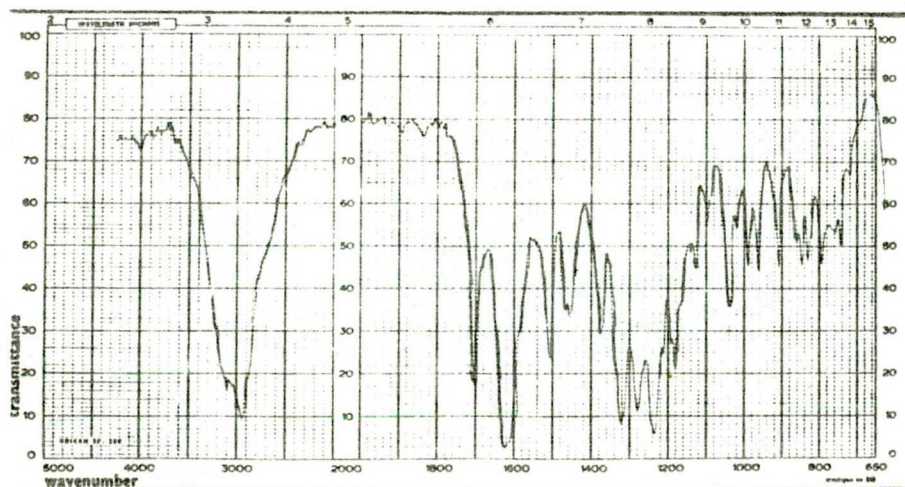
R_f.: 0,4 / 10 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₀H₂₄O₃ /312,41/

Számított: C: 80,24 % H: 8,51 %

Talált: C: 80,22 % H: 8,23 %

α /_D²⁰ = +171° /c=0,5 kloroform, 5 cm kűvetta/



16-metilén-öszttron-3-metiléter /LXXIII/

5 g 16-hidroximetilén-öszttron-3-metilétert /LXXII/ 320 ml acetonban oldunk, majd 10 g K_2CO_3 -t és 10 ml 33 %-os formalin oldatot adunk hozzá. Hét óra hosszágig kevertetjük. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatot szárítjuk, bepároljuk. A kapott olajat kromatografálással tisztítjuk, melynek során a IV-es aktivitású Al_2O_3 -al töltött oszlopot benzollal mosva nagy tisztaságban nyerhető a kívánt vegyület /LXXIII/.

Súly: 3,52 g /77%/

Op.: 121-123° C

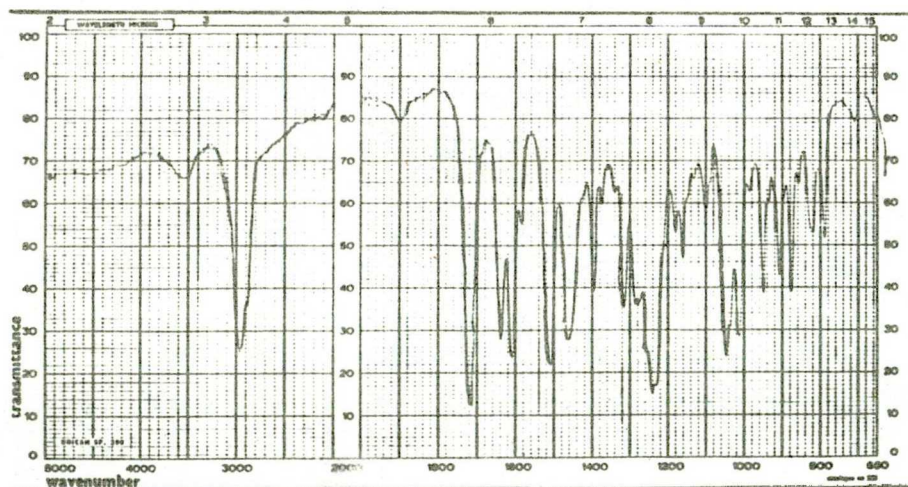
R_f : 0,75 /aceton:benzol:petroléter=40:30:30/

Analízis: $C_{20}H_{24}O_2$ /296,41/

Számított: C: 81,04 % H: 8,16 %

Talált: C: 81,01 % H: 8,48 %

$[\alpha]_D^{20} = +129^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kűvetta/



16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metiléter /LXXIV/

10 g /0,03 mol/ 16-hidroximetilén-ösztron-3-metilétert /LXXII/ 100 ml acetonban felszuszpendálunk, majd 25 ml 33 %-os formalin oldatot adunk hozzá. Egy éjszakán át jegesben állni hagyjuk. A reakcióelegyet kivizezzük, a kivált olajos anyag kristályosan átdermed.

Súly: 2,21 g /73,6%/

Op.: 91-101° C

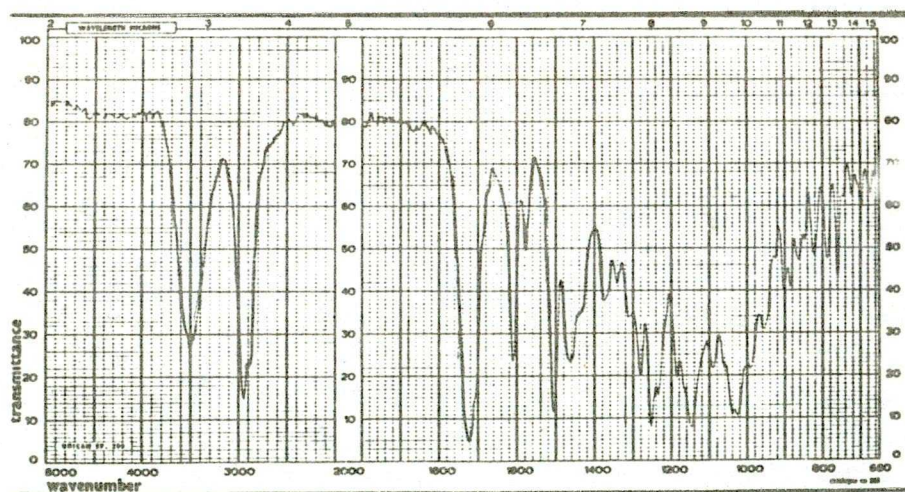
R_f.: 0,5 / 5 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₂H₂₈O₅ /372,46/

Számított: C: 70,94 % H: 7,58 %

Talált: C: 70,64 % H: 7,51 %

$\alpha_D^{20} = +120^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kivetta/



16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metiléter-acetát /LXXIVa/

0,50 g /0,0014 mol/ 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metiléterhez /LXXIV/ 3 ml ecetsavanhidridet és 1 ml piridint adunk. Egy napig állni hagyjuk, majd szűrjük, metanol-vizből át-kristályosítjuk a vízzel kicsapott anyagot.

Súly: 0,50 g /92 %/

Op.: 84-87° C

R_f.: 0,9 /10 % metanolos benzol/

Analízis: C₂₄H₃₀O₆ /414,50/

Számított: C: 69,55 % H: 7,30 %

Talált: C: 70,32 % H: 7,54 %

$[\alpha]_D^{20} = +143^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kivetta/

ν_{\max} : 1740, 1250 cm⁻¹

16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metiléter /LXXV/

10 g /0,03 mol/ 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metilétert /LXXIV/ 100 ml metanolban oldunk és 3 csepp BF₃-éterátot adunk hozzá. A kapott vegyületet kromatografálással tisztítjuk.

Kromatografálás: az anyagot 10 ml benzolban oldjuk, majd 300 g IV-es aktivitású Al₂O₃-al töltött

oszlopra visszük. 200 ml-es részletekben 50 %-os benzol-petroléterrel mosva az oszlopot nyerjük a kívánt vegyületet, mely éter-petroléterből átkristályosítható.

Súly: 3,20 g /30 %/

Op.: 165-168° C

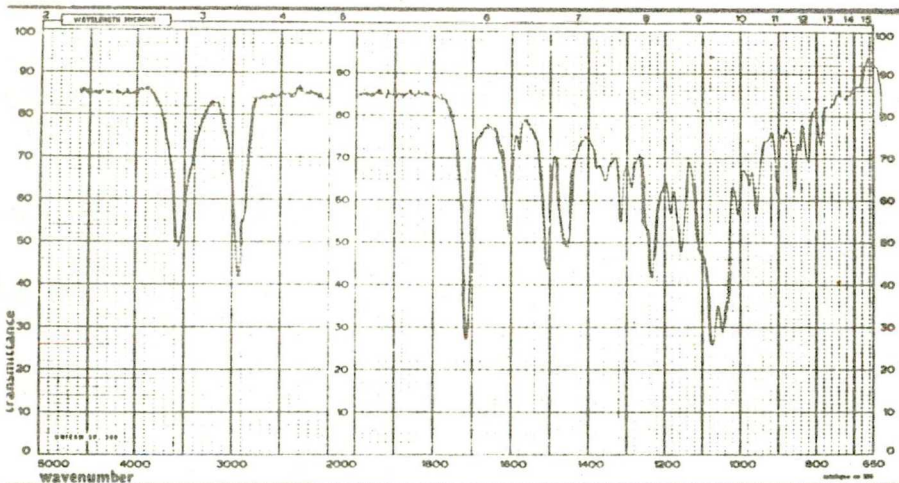
R_f.: 0,65 /10% metanolos benzol/

Analízis: C₂₃H₃₀O₅ /386,49/

Számított: C: 71,49 % H: 7,82 %

Talált: C: 71,70 % H: 7,58 %

$[\alpha]_D^{20} = +185,7^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kúvetta/



16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-ösztra-3,17/β-
-diol-3-metiléter /LXXVI/

3 g /0,008 mol/ 16-spiro-/5'-4'-metoxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metilétert /LXXV/ 50 ml etilalko-

holban oldunk, majd 3 g NaBH_4 -et adunk hozzá, kis részletekben. Egy napig állni hagyjuk, majd híg alkoholos sósavval a pH értékét 6-ra állítjuk. Az olajosan kivált anyagot éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. Éter-petroléterből átkristályosítjuk.

Súly: 2,60 g /86 %/

Op.: 136-138° C

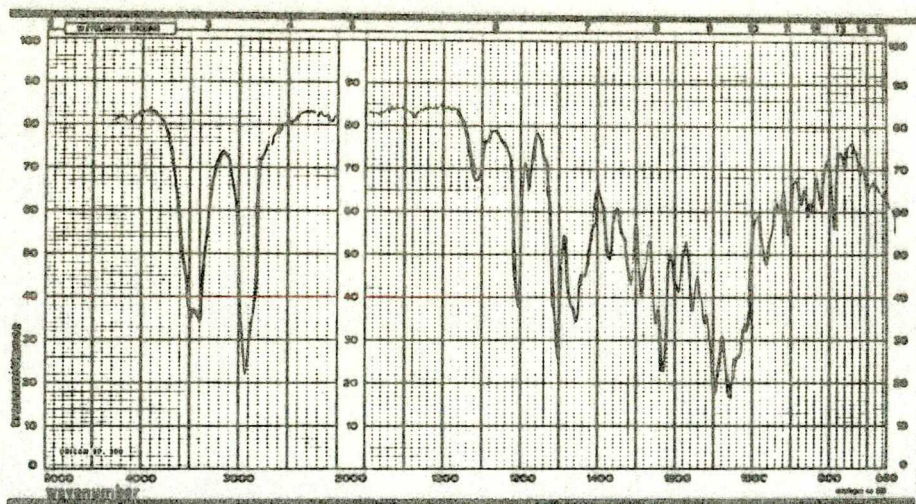
R_F: 0,1 /5 % metanolos benzol/

Analízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ /388,56/

Számított: C: 71,10 % H: 8,30 %

Talált: C: 71,25 % H: 8,51 %

$[\alpha]_D^{20} = +92,2^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kúvetta/



16-biszhidroximetil-ösztro-3 β , 17 β -diol-3-metiléter /LXXVIII/

1,00 g /0,0028 mol/ 16-spiro-/5'-4'-hidroxil-
-1,3-dioxán/-ösztron-3-metilétert /LXXIV/ 10 ml
etanolban feloldunk, majd 1 g NaBH_4 -et adunk hoz-
zá kis részletekben. Egy napi állás után híg sósav-
val semlegesítjük, majd szűrjük a kivált anyagot.

Súly: 0,47 g /51%/

Op.: 184-186° C

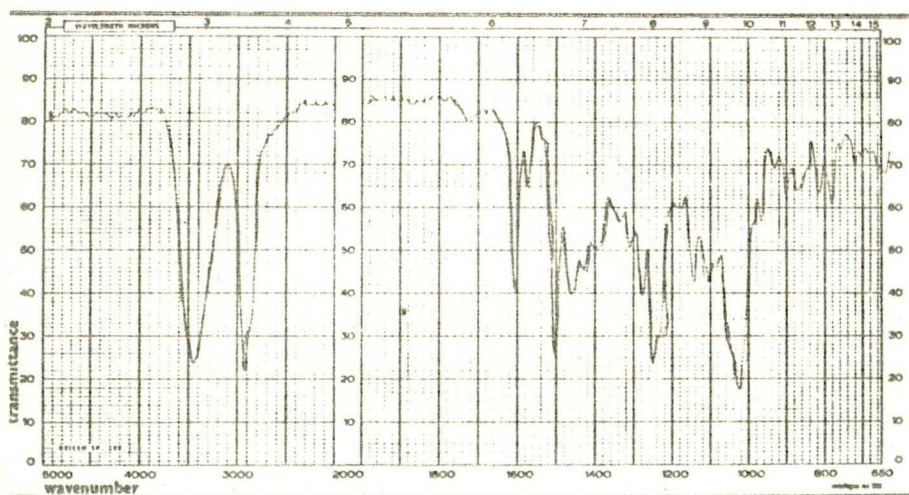
R_f : 0,35 / 10 % jégecetes kloroform/

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ /346,47/

Számított: C: 72,80 % H: 8,73 %

Talált: C: 72,53 % H: 8,50 %

$[\alpha]_D^{20} = +100,1^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kütetta/



16-metoximetilén-ösztron-3-metiléter/ LXXVII/

1 g 16-hidroximetilén-ösztron-3-metilétert
/LXXII/ 10 ml metanolban felszuszpendálunk, majd

10 csepp BF_3 -éterátot adunk hozzá. A reakcióelegy rövid állás után feltisztul, majd kristályosan kiválik a 16-metoximetilén-ösztron-3-metiléter /LXXVII/.

Op.: 164-166° C

R_p.: 0,85 / 10 % metanolos benzol/

16-etoxalil-ösztron-3-metiléter /LXXX/

4 g /0,014 mol/ ösztron-3-metilétert /LXXI/ adunk 0,64 g kristályalkoholmentes Na-metilát 200 ml absz. benzolos szuszpenziójához, majd 8 ml oxálsavdiethylésztert adagolunk a reakcióelegyhez. Szobahőmérsékleten egy napig állni hagyjuk. Utána 2 n sósavval a pH értékét 3-ra állítjuk, vízzel elhigítjük. A vizes részt benzollal extraháljuk, az egyesített benzolos oldatokat vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A kapott anyag metanollal szétejtethető, etanolból kristályosítjuk.

Súly: 4,20 g /54 %/

Op.: 223-227° C

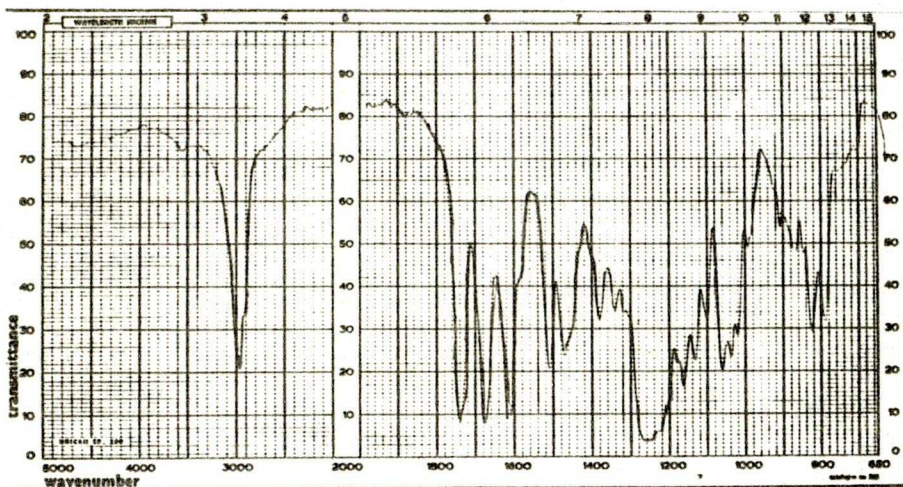
R_p.: 0,35 / 5% metanolos benzol/

Analízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$ /384,47/

Számított: C: 71,85 % H: 7,34 %

Talált: C: 71,63 % H: 7,21 %

$\alpha_D^{20} = +85^\circ$ /c=1 kloroform, 5 cm kivetta/



16-metilén-ösztron-3-metiléter /LXXIII/

0,5 g /0,0013 mol/ 16-etoxalil-3-metiléterhez /LXXX/ 3 ml trietilamint és 1 ml 33 %-os formalin oldatot adunk. Két óráig állni hagyjuk, majd vízzel elhígítjuk és a kivált kristályokat szűrjük.

Súly: 0,26 g /68%/

Op.: 121-123° C

R_f.: 0,75 /aceton:benzol:petroléter=40:30:30/

Analízis: C₂₀H₂₄O₂ /296,41/

Számított: C: 81,04 % H: 8,16 %

Talált: C: 81,01 % H: 8,48 %

$[\alpha]_D^{20} = +129^\circ$ /c=0,5 kloroform, 5 cm kuvetta/

4. ÖSSZEFOGLALÁS

Megállapítottuk, hogy a 16-formil-17-ketoszteroidok vizes formaldehid oldat hatására, terciér aminok jelenlétében a megfelelő 16-metilén-17-ketoszteroidokká bonthatók. A folyamat mechanizmusa egyes CANNIZZARO-reakcióval ugyan értelmezhető lenne, az átalakulás azonban ennél összetettebb.

Igy a 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on trietilaminos oldatban, formaldehid hozzáadására igen jó nyeredékkal szolgáltatja a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-ont.

A reakció lefutását acetonos oldatban követni tudtuk. Megállapítottuk, hogy első lépésben 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on képződik. A vegyület keletkezése úgy értelmezhető, hogy a 16-formil-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on először hidroximetileződik, majd a keletkezett 16-formil, 16-hidroximetil vegyület egy újabb mol formaldehid hatására spiro-ciklofélaacetállá alakul át. A vegyület bázisérzékeny, és -akár terciér aminok, akár lugos alkáli sók hatására- a megfelelő 16-metilén-17-ketoszteroiddá bomlik el.

Az 1,3-helyzetű dikarbonil rendszer bázis hatására bekövetkező bomlása kétféle lehet. A kedvezmé-

nyezetesebb út vezet a 16-metilén-17-keton rendszerhez, a kevésbé kedvezményezett egy szeko karbonsavat, a 16-hidroximetil,16-formil-16,17-szeko-androszt-5-én-3 β -ol,13 α -karbonsavat eredményezi.

A szeko karbonsavat kristályos kálium só formájában izoláltuk, és több átalakulási termékéből bizonyítottuk a szerkezetét.

A 16-androszt-5-én-3 β -ol,17-onból keletkező 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on spiro-félacetál jellegét teljes acetállá való átalakítással bizonyítottuk. A teljes acetál enyhe lúgos körülmények között 16-metoximetilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-onná volt átalakítható.

A 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-androszt-5-én-3 β -ol,17-on metanolos közegben NaBH_4 -el redukálva 16-biszhidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diollá volt átalakítható. A biszhidroximetil vegyületből kétféle acetamidot tudtunk elkészíteni. Az acetamidok szerkezetére az acetamid-acetát szelektív dezacetilezésével következtettünk.

A 16-metilén-17-ketoszteroiddá történő átalakítást kiterjesztettük a 16-hidroximetilén-androszt-4-én-3,17-dionra. Az általunk alkalmazott módszerrel mintegy háromszor jobb termeléssel tudtuk az egyéb-

ként érzékeny vegyületet előállítani.

A 16-hidroximetilén-ösztron-3-metiléterből kiindulva lugos formaldehydes kezeléssel ugyancsak jó nyeredékkal jutottunk a 16-metilén-ösztron-3-metiléterhez. A reakció köztitermékét, a 16-spiro-/5'-4'-hidroxi-1,3-dioxán/-ösztron-3-metilétert izolálni tudtuk, és több átalakulási termékét állítottuk elő. A lugos formaldehydes bontást az ösztron sorban a 16-etoxalil-ösztron-3-metiléterre is kiterjesztettük, amelyből ugyancsak jó nyeredékkal jutottunk a 16-metilén-ösztron-3-metiléterhez.

Kísérleteink során eljárást dolgoztunk ki a 16-formil illetve 16-etoxalil származékokból történő 16-metilén-17-ketoszteroidok előállítására. Az eljárás alkalmas volt a 16-metilén-androszt-5-én-3 β -ol,17-on, a 16-metilén-tesztoszteron, illetve a 16-metilén-ösztron-3-metiléter előállítására.

A 16-metilén származékoknak ezen az úton való előállítása az irodalomban ismert módszereknél jobb kitermelésű és egyben szabadalomképes eljárást jelent.

5. IRODALOM

- /1/ a. MICHAEL, A.: J.prakt.Chem. 35, 349 /1887/
b. HOUBEN-WEYL-MÜLLER: J.prakt.Chem. 8, 590
/1952/, 4/II, 47 /1955/, 7/1, 96
/1954/, 6/II, 702 /1963/
- /2/ BRÜCKNER, K., IRMSCHER, K., WERDER, F., BORK, K.,
METZ, H.: Ber. 94, 2897 /1961/
- /3/ a. FUKUSHIMA, D.K., GALLAGER, T.F.: J.Am.Chem.
Soc. 73, 196 /1951/
b. GOULD, D., SHAPIRO, E.L., FINCKENOR, L.E.,
GRUEN, F., HERSHBERG, E.B.: J.Am.Chem.
Soc. 78, 3158 /1956/
c. FASKOS, J.: Chem.Listy 48, 1800 /1954/
Coll.Czechoslov.Comm. 20, 312 /1955/
- /4/ W.-VINCZE, I., KOVÁCS, Ö.K.J., DEÁK, A.: Eur.J.
Steroids 2, 139 /1967/
- /5/ W.-VINCZE, I., KOVÁCS, Ö.K.J., DÖMÖK, L., RAU-
SCHER, A.: Eur.J.Steroids 2, 157
/1967/
- /6/ GEORGIAN, V., KUNDU, N.: Chem.and Ind. 1755
/1962/
- /7/ SCHNEIDER, F., HAMSHER, J., BEYLER, R.E.: Stero-
ids 8/4/ 553 /1966/
- /8/ SCHWARZ, V.: Chem.Comm. 37, 637 /1972/

- /9/ W.-VINCZE, I., SCHNEIDER, GY.: Stereoisomere 16-substituirte 17-ketosteroide. Internationals Symposium über Konstitution und Reaktionsfähigkeit organischer Substanzen. Sofia 1966. Ref. 68-69.
- /10/ W.-VINCZE, I., SCHNEIDER, GY.: Magyar Szabadalom / Előkészületben /
- /11/ KASPAR, E., WIECHERT, R.: Chem. Ber. 91, 2664 /1958/
- /12/ HOFFMAN, A.S., KISSMAN, H.V., WEISS, M.J.: J. Med. Pharm. Chem. 5, 962 /1962/
- /13/ SCHERING, A.G., KASPAR, E., WIECHERT, E., WIECHERT, R., SCHENCK, M.: 1096903 sz. német szabadalom /1961/; C.A. 55, 27 433f /1961/
- /14/ VILLOTTI, R., HALPERN, O., BOWERS, A.: Gazzetta Chim. Ital. 93, 244 /1963/
- /15/ ROMO, J.: Tetrahedron 3, 37 /1958/
- /16/ ELLIS, B., PETROW, V., WEDLAKE, D.: J. Chem. Soc. 1958, 3748
- /17/ MAZUR, R.J., CELLA, J.A.: Tetrahedron 7, 130 /1959/
- /18/ a. STRUCK, W.A., HOUTMAN, R.L.: J. Org. Chem. 26, 3883 /1961/
b. BEAL, P.F., PIKE, J.E.: J. Org. Chem. 26, 3887

/1961/

- /19/ a. CRABBÉ, P., ROMO, J.: Chem. and Ind. 1962, 408
b. CRABBÉ, P., ROMO, J.: Ciencia Mexice 22, 29

/1962/

- /20/ HELLER, M., STOLAR, S.M., BERNSTEIN, S.: J.Org.
Chem. 27, 2673 /1962/

- /21/ CRABBÉ, P., GUERRERO, L.M., ROMO, J., SÁNCHEZ-
VIESCA, F.: Tetrahedron 19, 25 /1963/

- /22/ CRABBÉ, P.: Tetrahedron 19, 51 /1963/

- /23/ CRABBÉ, P., PÉREZ, M., VERA, G.: Canad. J. Chem.
41, 156 /1963/

- /24/ WOROCH, E.L.: J.Org. Chem. 28, 855 /1963/

- /25/ CRABBÉ, P., ROMO, J.: Bull. Soc. Chim. Belg. 72,
208 /1963/

- /26/ CRABBÉ, P., ROMO, J., RODRIGUEZ-HAHN, L.: Bull.
Soc. Chim. France 1963, 2675

- /27/ CROSS, A.D., CRABBÉ, P.: J. Amer. Chem. Soc. 86,
1221 /1963/

- /28/ KOVÁCS, Ö., HALMOS, M., SZABO, J.: Acta Chim. Hung.
48, 129 /1966/

- /29/ DODSON, R.M., SOLLMAN, P.B., DEASON, J.R.: J.
Org. Chem. 30, 2009 /1965/

- /30/ AKHREM, A.A., ISZTOMINA, Z.J., KUZNYECOVA, A.I.,
TURUTA, A.M.: Izv. Akad. Nauk. SSSR 1970,
2073

- /31/ GOULD, D., SHAPIRO, E. L., FINCKENOR, L. E., GRUEN, F., HERSBERG, E. B.: J. Am. Chem. Soc. 78, 3158 /1956/
- /32/ NAGATA, W., YOSHIOKA, M., HIRAI, S.: J. Am. Chem. Soc. 94, 4635 /1972/
- /33/ SCHNEIDER, GY., W.-VINCZE, I., VASS, A.: Magyar Szabadalom / Előkészületben /
- /34/ JULIAN, P. L., MEYER, E. W., PRINTY, H. C.: J. Am. Chem. Soc. 70, 3872 /1948/
- /35/ NEUMANN, F., MANCERA, O., ROSENKRANZ, G., SONDEHEIMER, F.: J. Am. Chem. Soc. 77, 5676 /1955/
- /36/ KINCL, F. A., GARCIA, M.: Ber. 92, 595 /1959/
- /37/ BEAL, P. F.: U. S. Patent 2847430
- /38/ EVANS, D. D., EVANS, D. E., LEWIS, G. S., PALMER, P. J.: J. Chem. Soc. 4312 /1963/
- /39/ CARRINGTON, T. R., LONG, A. G., TURNER, A. F.: J. Chem. Soc. 4312 /1963/
- /40/ EDWARDS, J. A., CALZADA, M. C., BOWERS, A.: J. Med. Chem. 6, 178 /1963/ ; 7, 528 /1964/
- /41/ MANSON, A. J., SJOGREN, R. E., RIANO, M.: J. Org. Chem. 30, 307 /1965/
- /42/ MANSON, A. J., WOOD, D.: J. Org. Chem. 32, 3434 /1967/

- /43/ GERALLI, G., SPOROLETTI, G. C., PARINI, C.,
IUS, A., CORBELLINI, A.: Il Farma-
co 23 /7/ 679 /1968/
- /44/ SCHNEIDER, GY., W.-VINCZE, I.: Kémiai Köz-
lemények 31, 383 /1969/
- /45/ RUGGIERI, P., FERRARI, C., GANDOLFI, C.:
Gazetta Chim. Ital. 91, 672 /1961/
- /46/ SERINI, A., KÖSTER, H.: Ber. 71, 1766 /1938/
- /47/ RUZICKA, L., PRELOG, V., BATTERAY, J.: Helv.
Chim. Acta 31, 1296 /1948/
- /48/ BARDHAN, J. C.: J. Chem. Soc. 1848 /1936/
- /49/ ROBINSON, C. H.: U. S. P. 3048602
C. A. 57, 15189d /1962/
- /50/ KETCHESON, B. G., TAURINS, A.: Canad. J. Chem.
38, 972 /1960/

Köszönetemet fejezem ki Dr. Kovács Kálmán egyetemi tanárnak, hogy az általa vezetett Tanszéken lehetővé tette doktori értekezésem elkészítését.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Schneider Gyula tudományos főmunkatársnak munkámhoz nyújtott önzetlen segítségéért, szakmai irányításáért.

Köszönetet mondok Dr. Lakosné, Dr. Láng Kornéliának és Dr. Bartókné, Bozóki Gizellának az analitikai elemzések elvégzéséért, valamint Jancsó Ferencnének a technikai segítségért.

