

SZOMSZÉDCSOPORT RÉSZVÉTEL VIZSGÁLATA
A 16-HIDROXIMETIL-17-HIDROXI SZTEROIDOK SORÁBAN

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

VASS ANDRÁS

JÓZSEF ATTILA TUDOMÁNYEGYETEM SZERVES KÉMIA TANSZÉK

SZEGED

1973

Diss. B 908



TARTALOMJEGYZÉK

	Oldal
Bevezetés	1.
Elméleti rész	
B/I. Szomszédcsoport részvétellel lejátszódó reakciók a szteránvázas vegyületek sorában	2.
B/II. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-androszt-5-én- -3 β -ol izomerek konfiguráció bizonyítása	7.
B/III. A 16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi-androszt- -5-én-3 β -ol előállítása	16.
B/IV. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-androszt-5- -én-3 β -ol izomerek szelektív gyűrűzárási reakciója	24.
B/V. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-androszt-5- -én-3 β -ol származékok összehasonlító ace- tolizis vizsgálata	28.
B/VI. A 16-hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién- -3,17-diol-3-metiléter izomerek konfigurá- ció bizonyítása	31.
B/VII. A 16 α -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién- -3,17 α -diol-3-metiléter előállítása . . .	38.
B/VIII. A 16-hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién- -3,17-diol-3-metiléter izomerek szelektív gyűrűzárási reakciója	40.
B/IX. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-androszt-5-én- -3 β -ol-triacetátok szelektív dezacetilezé- se és acilvándorlási reakciója	42.

	Oldal
B/X. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-ösztro- -1,3,5/10/-trién-3-metiléter diacetátok szelektív dezacetilezése és acilvándor- lási reakciója	51.
B/XI. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-szteroid izomerek szelektív borsavkomplex képzése	56.
Kísérleti rész	59.
Összefoglalás	103.
Irodalom	107.

BEVEZETÉS

A módosított szteroidok szintézisét azok a farmakológiai megfigyelések tették indokolttá, amelyek szerint a szteroidváz bizonyos szénatomjaira bevitt szubsztituensek előnyösen változtatják meg a vegyület élettani hatását. A szubsztitúció lehetőségét a kiindulási anyagként felhasználható szteroid szerkezeti sajátossága messzemenően meghatározza. Az ismert módosított szteroidokban az újonnan beépített szubsztituensek általában a 2,4,5,6,16 vagy 21-es C-atomon találhatók. Beépítésükre a 3,5,17 illetve 20-as C-atomon lévő ketoncsoport, illetve olefin-kötés nyújt lehetőséget.

A szakirodalomban ismert és farmakológiai szempontból vizsgált módosított szteroidok csaknem ötven százaléka a C_{16} -on szubsztituált vegyület.

Munkánk során a C_{16} -os helyen $-CH_2-X$ általános szimbólummal jelzett szubsztituensek bevitelét, továbbá a keletkezett sztereoizomerek egzakt konfigurációbizonyítását kívántuk megadni.

ELMÉLETI RÉSZ

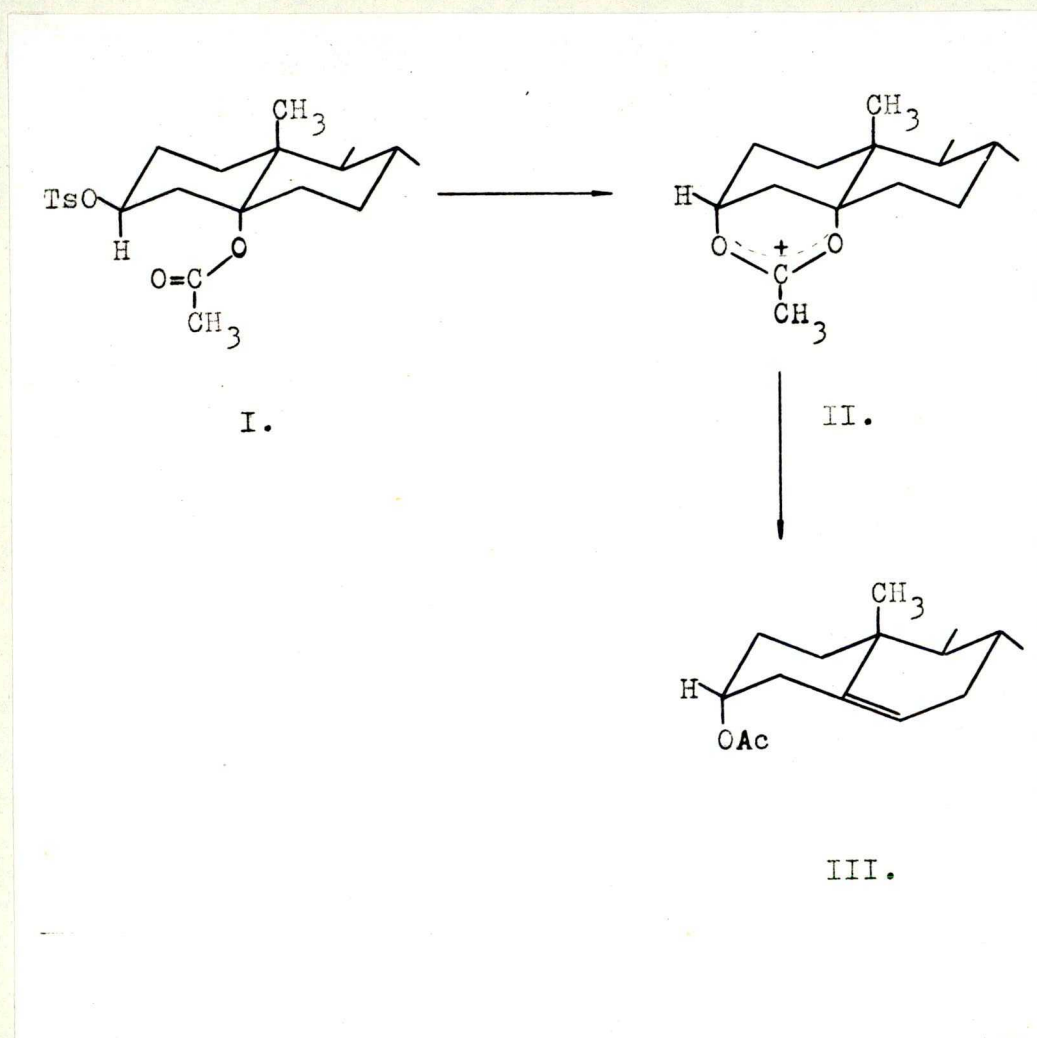
B/I. Szomszédcsoport részvétellel lejátszódó reakciók a szteránvázas vegyületek sorában

WINSTEIN munkáiból ismert, hogy egy reaktív centrum szomszédságában lévő alkalmas térhelyzetű atom, vagy atomcsoport nukleofil szubsztitúciós reakciók során gyűrűzárással járó intramolekulás reakciót képes kiváltani /1/. A szomszédcsoport részvétel vizsgálatával azóta is számos összefoglaló közlemény, így LWOWSKI /2/, CAPON /3/ és legutóbb HÜNIG /4/ foglalkozik. A fenti összefoglaló közleményekben foglalt munkák számának növekedése a WINSTEIN féle elgondolás megerősítését tükrözik, amely szerint a sztereoszelektív gyűrűzárási reakciók fontos lépései a konfigurációbizonyítási módszereknek.

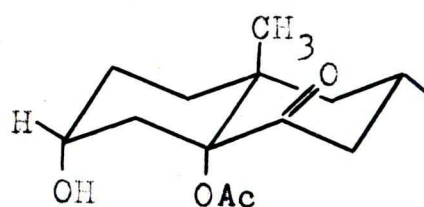
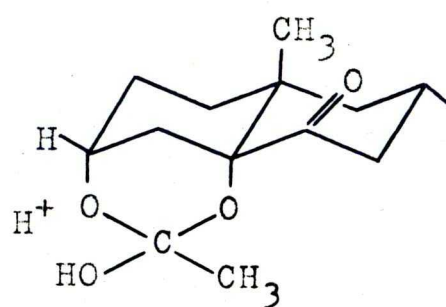
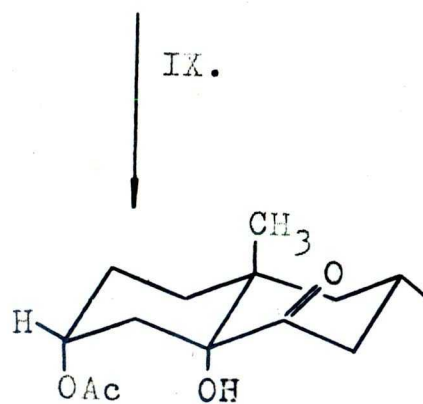
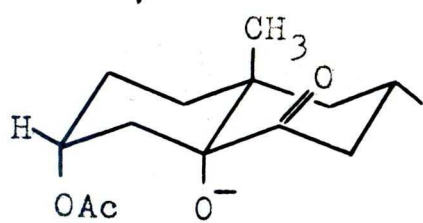
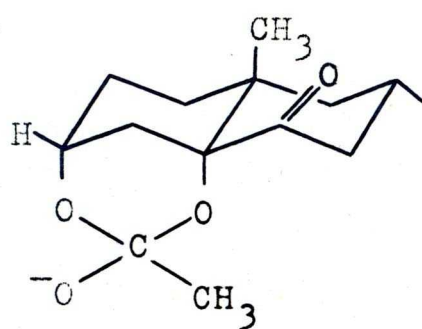
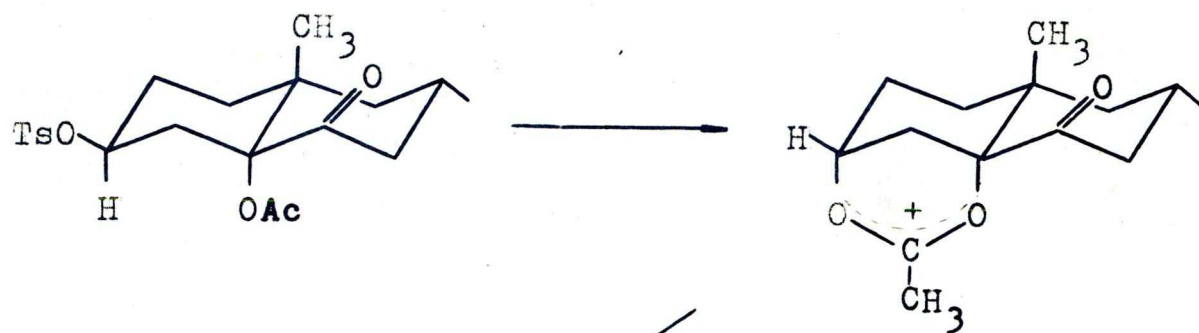
A szteránváz sajátos geometriai viszonyai mellett az alkalmas helyzetű észtercsoport karbonil oxigénje intramolekulás támadást intézhet a könnyen ionizáló csoportok ellen, amikor gyűrűs aciloxónium kation jön létre. A mezomer szerkezetű aciloxónium kation keletkezése, valamint továbbalakulása erősen függ a molekulaszerkezettől és reakció körülményeitől /3/.

A szteránvázas vegyületek sorában az acetoxónium ionnak, mint átmeneti képződménynek a feltételezése már

1944-ben felmerült, amikor a koleszterin $3\beta, 5\alpha$ -diol-
-5-acetát-3-p.toluolszulfonát /I/ epikoleszterin acetá-
tot /III/ adott a jégecetben végzett szolvólízis során
/5/. A 3α -acetoxi csoport az 5α -acetoxi csoportnak
 $3\alpha, 5\alpha$ -acetoxónium ionon /II/ keresztül történő vándor-
lásával alakult ki, majd a stabilizálódás a C_6 -os helyen
történő deprotonálódással zárult:



A könnyebben ionizálódó mezilát csoport alkalmazásával a módszert továbbfejlesztették a 3α -acetoxi- Δ^5 -steroidok előállítására /6/. Ennek a reakciónak a C_6 -ketoszteroidokra való kiterjesztésénél az acetoxónium ionnak a C_5 - C_6 kettőskötés kialakulásával történő stabilizálódására nincs meg a lehetőség, hanem a $3\alpha,5\alpha$ -diol valamelyik monoacetátja jön létre. A hidrolízis feltehetően ortóészteren /VI/ keresztül játszódik le, amely nem pufferolt közegben a nagyobb elektronsűrűséggel rendelkező 3α -oxigénen protonálódik, és ilyen körülmények mellett a főtermék az 5-monoacetát /VII/. Káliumacetát jelenlétében - feltételezés szerint - az acetoxónium ion /V/ más módon nyílik és az 5α -alkoxi-iont /IX/ képezi, amely stabilabb a 3α -alkoxi ionnál a szomszédos ketocsoport elektrosztatikus hatása folytán /7/.



A $3\alpha, 5\alpha$ -acetoxónium szerkezet további bizonyítását jelentette annak só formájában történő izolálása /8/. Az első ilyen típusu só a 6β -fluoro- $3\alpha, 5\alpha$ -acetoxónium-perklorát, amely a $3\beta, 5\alpha$ -diacetát ecetsavanhidrides oldatából perklórsav hatására képződött. További származékként a 6β -klór-, 6β -acetoxi-, és 6-oxo- $3\alpha, 5\alpha$ -acetoxónium-perklorát szintézisét végezték el a 3β -acetyl-szulfátnak, mint könnyen ionizáló csoportnak és az 5α -acetoxi csoportnak perklórsavval való reakciójakor /9/. A kapott só vízmentes ecetsavban stabilis, de víznyomok hatására gyorsan hidrolizál és a $3\alpha, 5\alpha$ -diol-5-monoacetátja keletkezik. Enyhén alkálikus közegben az acetoxi csoport a 3α -oxigénre vándorol a fent leírt ortóésztereken keresztül.

A nukleofil szubsztitúciós folyamatoknál észlelt szomszédcsoporthatás részvétel törvényszerűségét az általunk szintetizált 16-hidroximetil-17-hidroxil szteroidok egzakt konfigurációbizonyítására használtuk fel.

B/II. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-androszt-5-én-3 β -ol
izomerek konfigurációbizonyítása

A szteránvázas vegyületeknél az A gyűrűben lévő 2-hidroximetilén-3-ketoszteroidok komplex fémhidriddel történő redukciója - irodalmi adatok alapján - főleg 2-metil-3-hidroxi, illetve 2-metilén-3-hidroxi származékokhoz vezetnek /10, 11, 12/. A Tanszéken végzett vizsgálatok során ezzel szemben azt tapasztalták, hogy a D gyűrűben szubsztituált 16-hidroximetilén-17-ketoszteroidok azonos kísérleti körülmények mellett 16-hidroximetil-17-hidroxi izomerek keverékét szolgáltatta /13, 14/.

Az izoméria megjelenéséért a C₁₆-hidroximetil és a C₁₇-hidroxil csoport lehet felelős. Az irodalmi adatok alapján ismeretes /15, 16, 17/, hogy a C₁₇-es keto csoport redukciója - kevés kivételtől eltekintve /18,19,20/ - sztereospecifikusan 17 β -hidroxil csoportot szolgáltat és így az izoméria megjelenését a C₁₆-os funkció okozza.

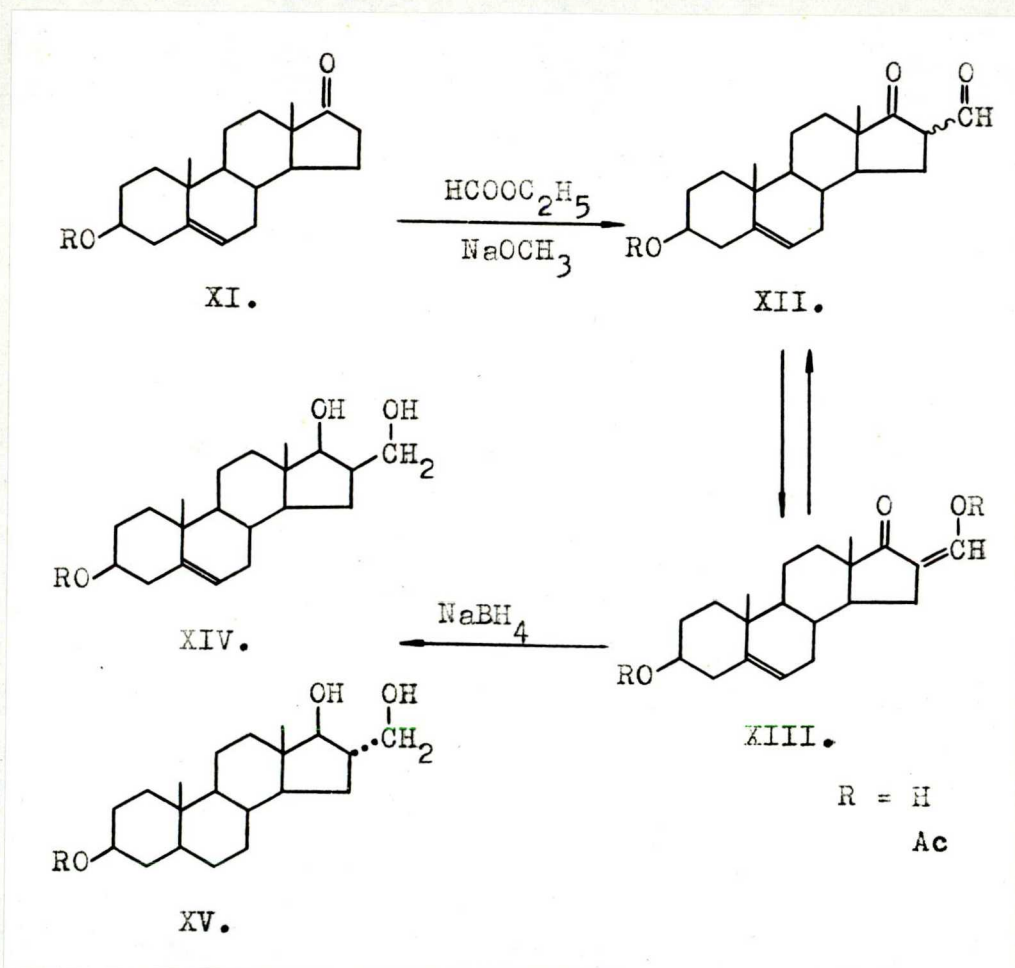
A C₁₆ szubsztituált 17-ketoszteroid izomerek forgatására ismert az a megállapítás, hogy a β izomerek magasabb forgatási értéket mutatnak a megfelelő α izomereknél /21, 22/. A Tanszéken végzett vizsgálatok szerint ez a törvényszerűség a 16-szubsztituált-17-hidroxi származékokra is érvényes nemcsak a Na_D vonalon mért, hanem az egész spektrum tartományban fennáll /14/. Az általunk kapott izomerek konfigurációja így a forgatási szabállyal

meghatározható. A forgatási szabályon tulmenően egzakt kémiai módszerrel is bizonyítani kívántuk a kapott izomerek konfigurációját.

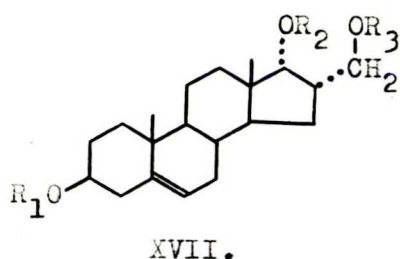
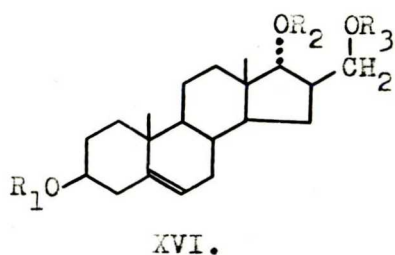
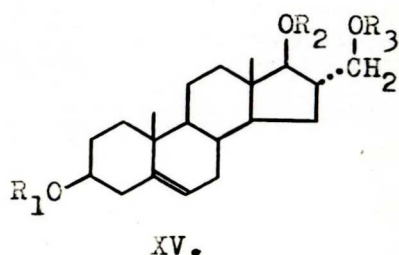
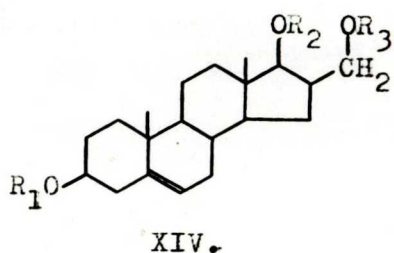
A bizonyításhoz az egyszerű modellvegyületek sorában felismert és tanulmányozott /AcO-6/ és /O⁻-4/ általános szimbolummal jellemezhető szomszédcsoport részvétel törvényszerűségét használtuk /3/.

Munkánk során a dehidroepiandroszteronból /XI/, illetve a dehidroepiandroszteron-acetátból /XIa/. RUZICKA eljárása szerint /23/ 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol-17-on-t /XIII/ készítettünk, amelynek etanolos oldatát NaBH₄-el redukálva főleg két izomer keverékét /XIV, XV/ kaptuk. A keletkezett izomerek C₁₆-os hidroximetil funkciójának p-toluolszulfonsav, valamint a 3 és 17-es hidroxil csoport ecetsav vegyes észtereit kívántuk előállítani. A C₁₆-os hidroximetil csoport p-toluolszulfonsav észterének előállításához a 3-as hidroxil csoportot előzetesen védeni kellett, mert ennek reaktivitása szekunder karaktere ellenére csaknem azonos a primer hidroxil csoporttal /24/. Eljárásunkat ezért úgy módosítottuk, hogy a dehidroepiandroszteronból /XI/ nyert 16-formil /XII/, illetve ennek enol formájában levő 16-hidroximetilén dehidroepiandroszteront /XIII/ ecetsavanhidriddel a megfelelő 16-acetoximetilén-androszt-5-én-3 β -ol-17-on-3-acetáttá /XIIIa/ alakítottuk és ezt redukáltuk.

A redukció során a 16-acetoximetilén csoport dezacetileződött, majd a karbonil funkciók redukálódtak anélkül, hogy a 3-as acetoxi csoport hidrolízist szenvedett volna. A 3-as acetoxi csoport hidrolízisének visszaszorítására a NaBH_4 -el ekvivalens mennyiségű CaCl_2 -ot adtunk a redukciós elegyhez és ezzel a módszerrel teljesen tiszta, fő tömegében 16β és 16α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát /XIV, XV/ keveréket kaptuk:



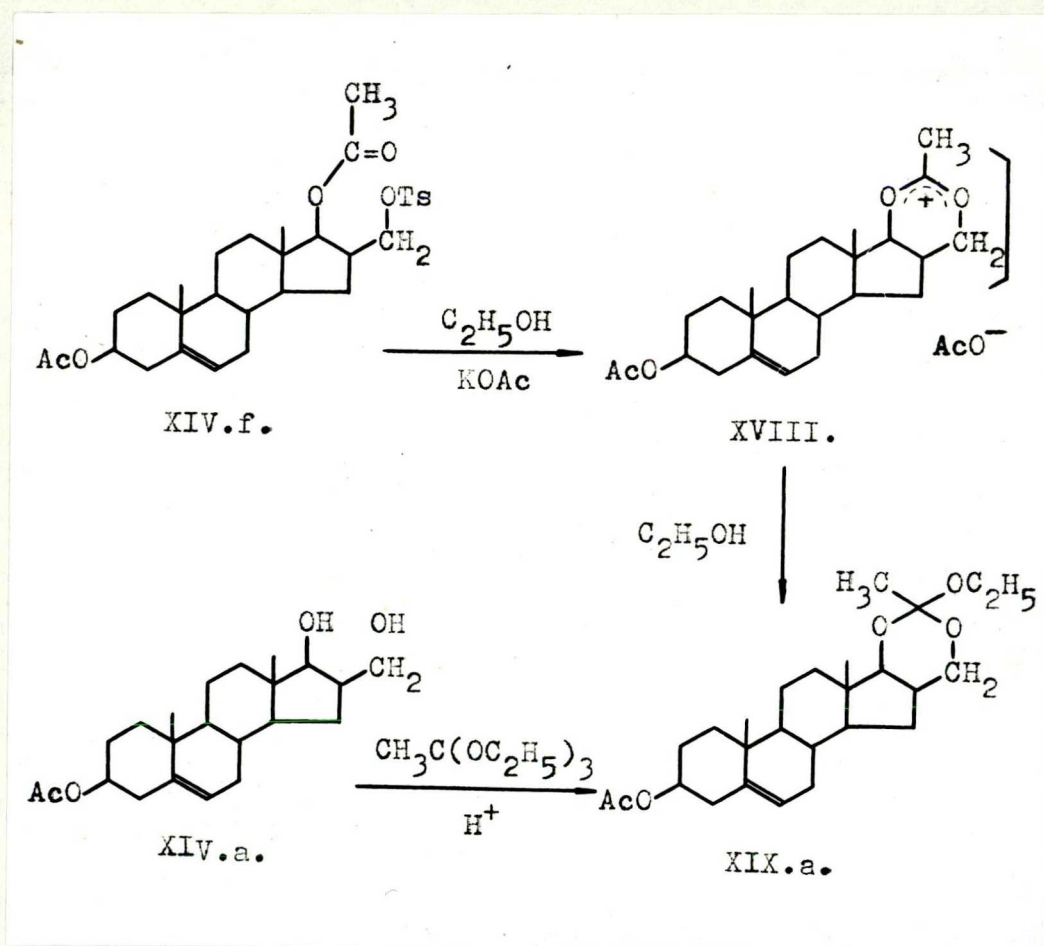
A nyert izomereket Al_2O_3 oszlopon szivatasos kromatográfiás módszerrel tudtuk elválasztani. Az elválasztott izomereket p-toluolszulfonsavkloriddal a megfelelő 16β és 16α -toluolszulfoniloximetil-androszt-5-en- 3β , 17β -diol-3-acetáttá /XIVe, XVe/, illetve ujjabb acetilezéssel a megfelelő 3,17 diacetáttá /XIVf, XVf/ alakítottuk át.



	R_1	R_2	R_3
a	Ac	H	H
b	Ac	H	Ac
c	Ac	Ac	H
d	Ac	Ac	Ac
e	Ac	H	Ts
f	Ac	Ac	Ts
g	Ac	Ts	Ac
h	H	H	NH_2
i	H	H	t.Bu
j	Ac	H	Pr
k	Ac	Ac	Pr

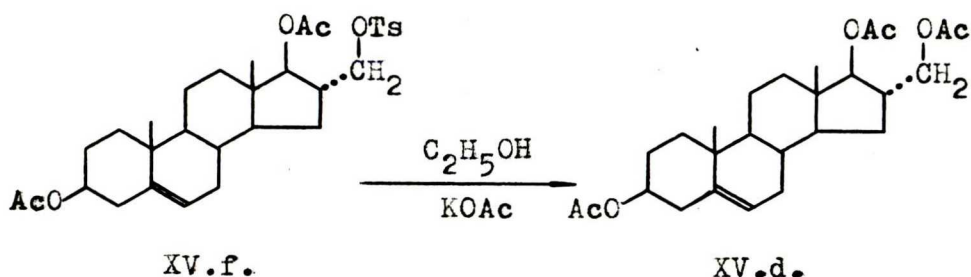
A két izomer közül a β -származék /XIVf/ abszolút alkoholban történő szolvalizise intramolekulás acetoxonium ion /XVIII/ képzés közben ortoészter formában stabilizálódott /XIXa/, míg az α -izomer /XVf/ esetében a p-toluolszulfonil-csoport S_N2 kicserélődése ment végbe anélkül, hogy gyűrűs köztiterméket kellett volna feltételezni.

A β -izomer /XIVf/ esetében fellépő sztereospecifikus reakció a 16 és 17-es funkciós csoportok azonos térhelyzetét bizonyította:

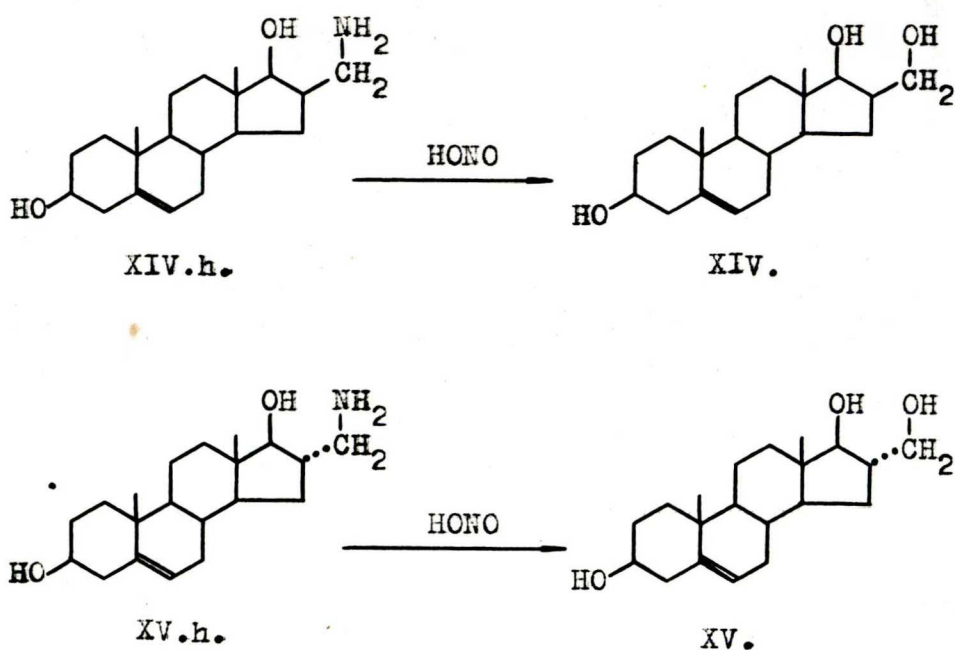


A keletkezett ortóésztert /XIXa/ az alapvegyületből /XIVa/ ortóecetsavtrietilészterrel átészteresített származékkal azonosítottuk.

Az α -izomer esetében a gyűrűzárási reakció kimaradása a 16-os hidroxil csoportnak a 17 β -hidroxil csoporthoz viszonyított transz elrendeződését igazolta:

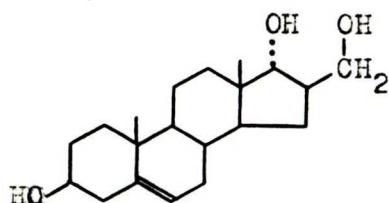


A szomszédcsoport részvétellel történő konfigurációbizonyítás helyességét az időközben megjelenő CORBELLINI és munkatársai munkája is alátámasztotta /25/. Elkészítették a bizonyított konfigurációju 16 β és 16 α -aminometil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diolt /XIVh, XVh/, amelynek salétromossavval történő reakciójával az általunk már korábban bizonyított diolokhoz jutottak /XIV, XV/:

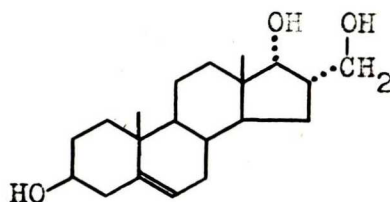


A NaBH_4 -el végzett redukciók során tapasztaltuk, hogy az említett két izomer /XIV, XV/ mellett a kromatográfiás tisztítás során - ha kis mennyiségben is - egy újabb származék is jelen van, amelyet sikerült elkülönítenünk. Ez a vegyület tulajdonságaiban, analízis adataiban, forgatási értékeiben, kromatográfiás viselkedésében az előző két izomerrel mutatott igen nagy hasonlóságot.

ságot. A fennálló variációs lehetőség alapján az új vegyület a cisz szerkezetű 16α -hidroximetil- 17α -hidroxi, vagy a transz térhelyzetű 16β -hidroximetil- 17α -hidroxi származék közül az egyik kellett hogy legyen /XVII, XVI./:



XVI.

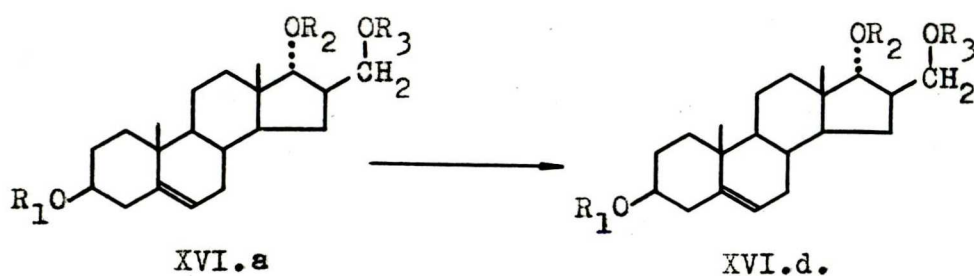


XVII.

Annak a kérdésnek az eldöntése, hogy az új izomerünk a még fennmaradó két lehetőség közül melyiknek felel meg, az első két izomerrel azonos származékokat kívántuk előállítani, és ezek kémiai tulajdonságaiból eldönteni, hogy a cisz 1,3 vagy a transz 1,3 diolok reakcióihoz áll-e közel.

Az elkülönített tiszta harmadik izomert /XVIa/ p-toluolszulfonilkloriddal 16-p-toluolszulfoniloximetil, 17-hidroxi /XVIe/, majd ecetsavanhidriddel a 16-p-toluolszulfoniloximetil-17-acetoxi származékká alakítottuk /XVI f/. Ennek a vegyületnek abszolút alkoholban történő szolvólizise a vizsgált izomer triacetát származékát eredményezte /XVI d/, azaz a 16α , 17β /XVI f/ izomerhez hason-

lőan itt is a p-toluolszulfonil csoport S_N2 kicserélődése ment végbe, mutatva a funkciós csoportok transz térállását, ami 16-hidroximetil csoport β , a 17-hidroxi csoport α helyzetének felel meg /XVI.d/.

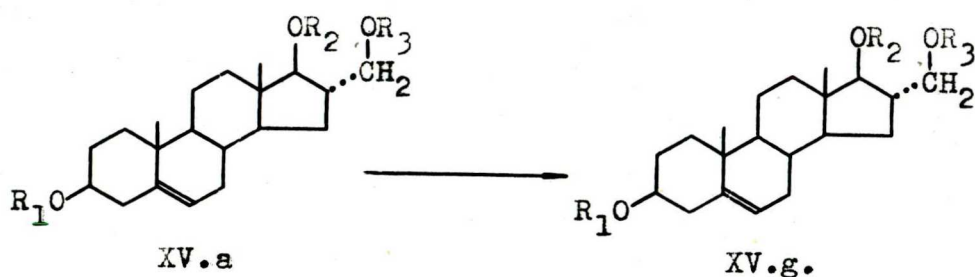


	R_1	R_2	R_3
a	Ac	H	H
d	Ac	Ac	Ac
e	Ac	H	Ts
f	Ac	Ac	Ts

B/III. A 16α -hidroximetil- 17α -hidroxi-androszt-5-én- 3β -ol előállítása

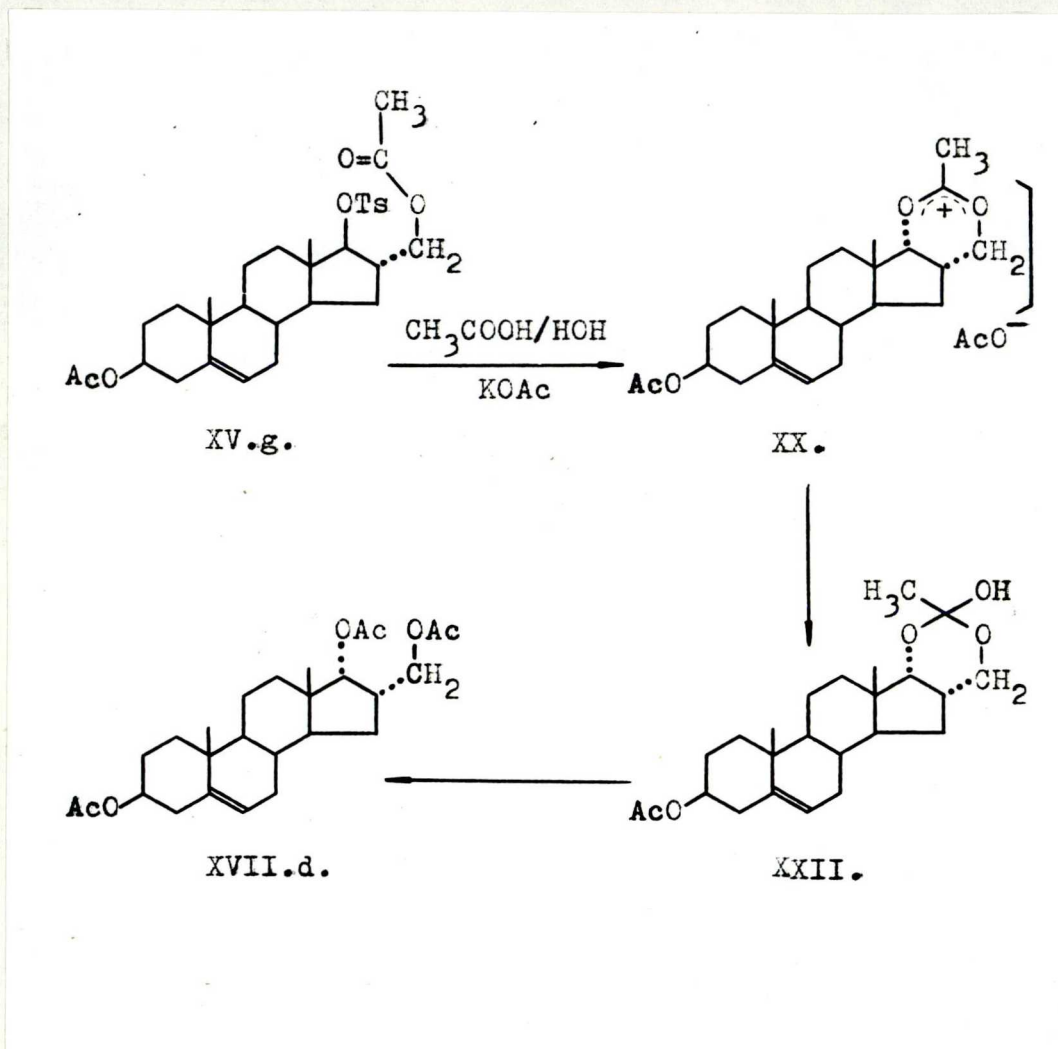
Tekintettel arra, hogy a 16 -hidroximetil csoport p -toluolszulfonsavésztere konfiguráció változás nélkül alakítható át $-\text{CH}_2\text{-X}$ általános szimbolummal leírható vegyületekké /X csoport mono-, dialkilamino-, alkoxi-, illetve halogénszármazék lehet/ és így azok egzakt térszerkezete adható meg, megkíséreltük a három izomer birtokában /XIV, XV, XVI/ a negyedik, 16α -hidroximetil, 17α -hidroxi /XVII/ izomer előállítását.

Erre az adott lehetőséget, hogy a 16 -formil-androszt-5-én- 3β -ol- 17 -on /XII/ redukciójakor nagy tömegben keletkező 16α -hidroximetil- 17β -hidroxi /XV/ izomer viszonylag könnyen alakítható át 16α -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetáttá /XVb/, majd ezt követően 17β - p -toluolszulfonát-vegyesacetáttá /XVg/:



	R_1	R_2	R_3
a	Ac	H	H
b	Ac	H	Ac
g	Ac	Ts	Ac

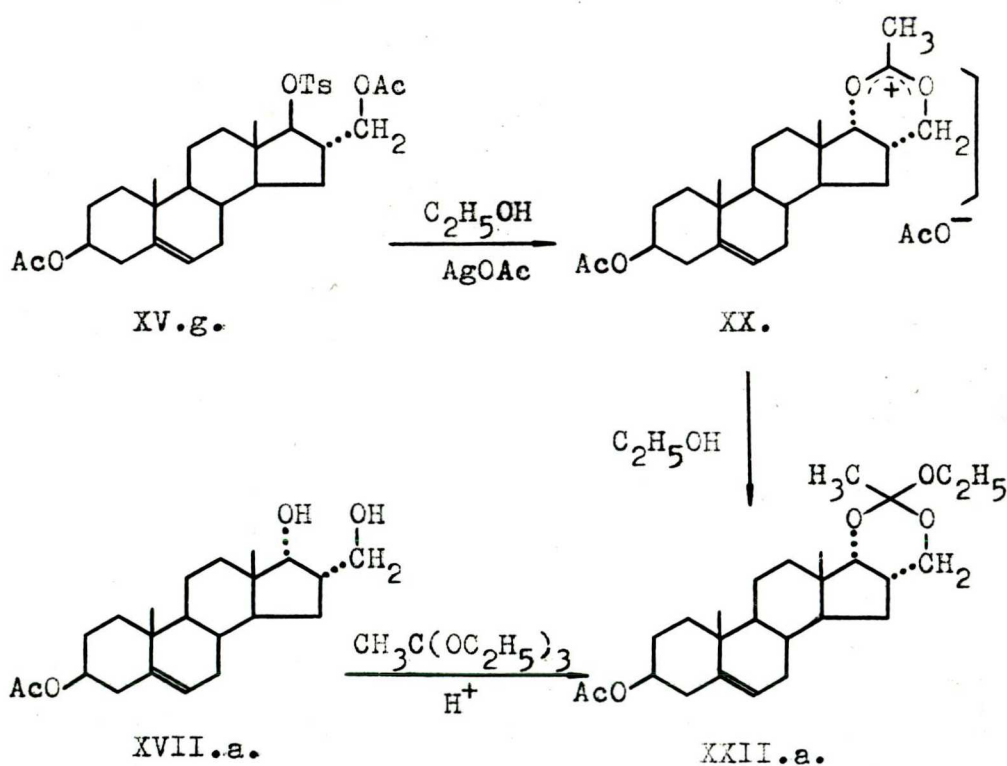
A vegyület /XVg/ 0,3 molos oldatát vizes ecetsavban káliumacetát jelenlétében forraltuk. A 240 óráig tartó főzés után nagy tisztaságban kaptuk a kívánt negyedik izomer triacetátját /XVIIId/.



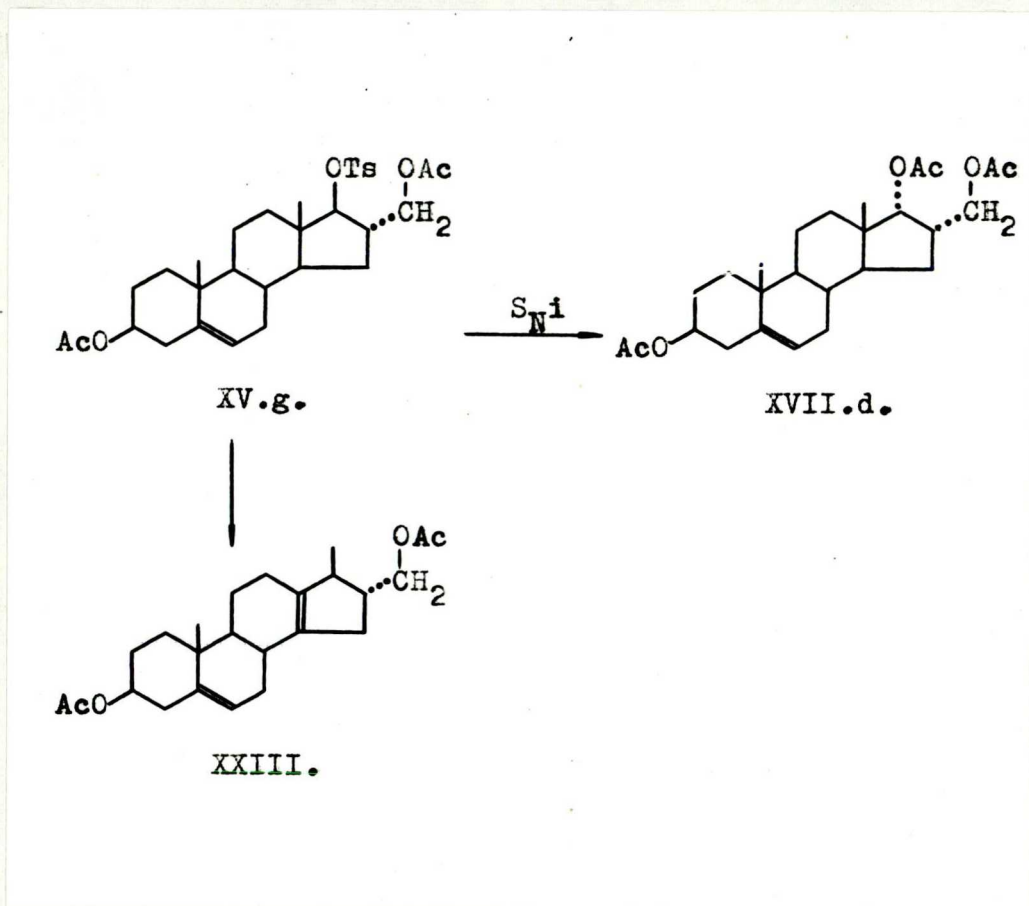
A nagy tisztaságban keletkező negyedik izomer /XVIIId/ képződését a szomszédcsoporthoz részvétellel lejátszódó kicserélődéssel magyaráztuk [3, 4, 22]. Feltételeztük, hogy a 17 β -OTs csoport kicserélődésébe a transz helyzetű

acetoximetil csoport, egy hattagu acetoxonium ion keletkezésével beleszól, amely vizes ecetsavas közegben ortosav vegyesészterre alakul át, majd spontán bomlással a 16α -hidroximetil, 17α -hidroxi származék triacetátja /XVIIId/ keletkezik.

A kialakuló hattagu acetoxonium ion /XX/ bizonyítására a vegyes p-toluolszulfonsav-ecetsavészter /XVg/ vízmentes alkoholban ezüstacetát jelenlétében történő alkoholizisét is elvégeztük. A hasonló mechanizmus szerint képződő acetoxonium ion /XX/ az oldószerként használt etanollal ionasszociációval ortoészter formában /XXIIa/ stabilizálódott:

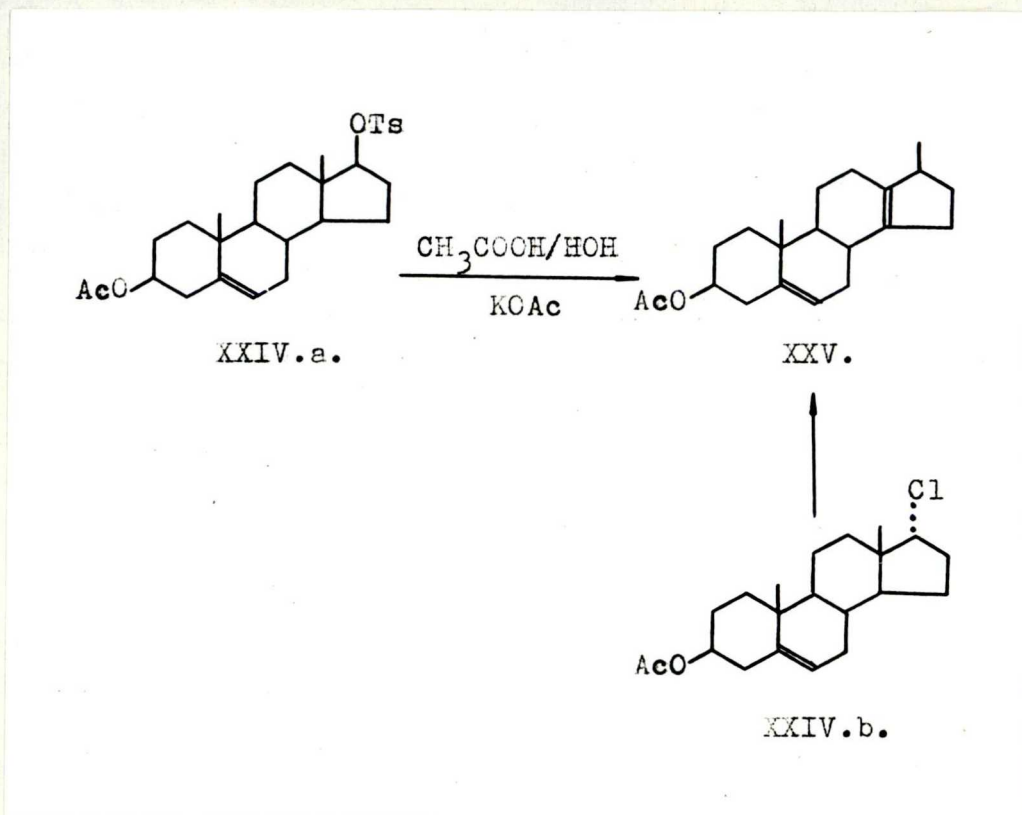


A 16α -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-
-3-acetát-17-p-toluolszulfonát /XVg/ acetolizise és alko-
holizise egy erősen apoláros vegyület kismértékű képző-
déséhez is vezetett. A vegyület /XXIII/ kromatográfiás
tisztítása során egy $C_{24}H_{34}O_4$ általános képletnek megfe-
lelő származékhoz jutottunk. A vegyület az S_N1 reakció
mellett lejátszódó kismértékű WAGNER-MEERWEIN átrendező-
déssel keletkeztetett /26/:



Abban az esetben, ha a 16 -os szénatom szubsztituátlan
a C_{17} -p-toluolszulfonil származéknak /XXIVa/ hasonló kö-

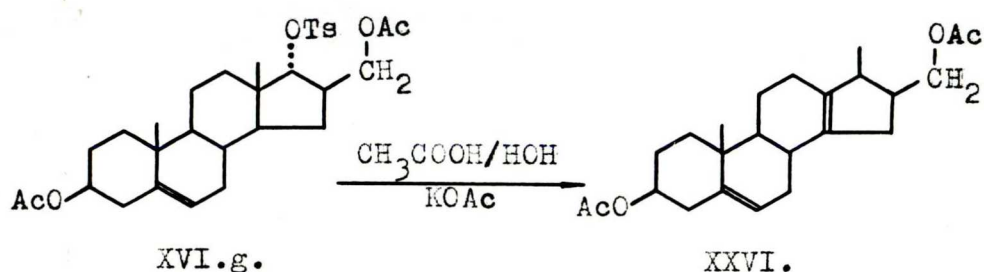
rülmények között történő acetolizisét hajtottuk végre, teljes egészében egy WAGNER-MEERWEIN átrendeződéssel értelmezhető vegyülethez /XXV/ jutottunk:



Ez utóbbi vegyület a 17-Cl származék /XXIVb/ átalakulásából az irodalomban ismert volt /27/.

Ha a C₁₆-os szénatomon a szomszédcsoporthoz részvételre alkalmas elhelyezkedésű acetoximetil csoport van, azonban a gyűrűzárási reakció a β-oldalról történne, úgy a C₁₈-metil csoport gátló hatása miatt a reakció ki marad.

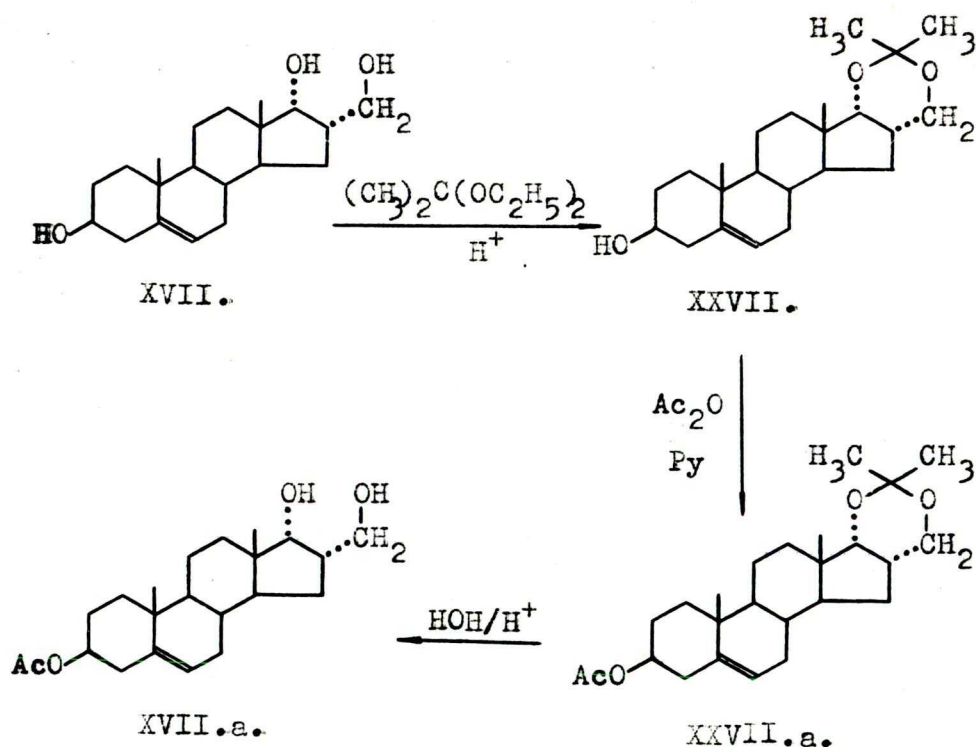
A 16β -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-
-acetát, 17-p-toluolszulfonát /XVIg/ hasonló körülmények
között végzett acetolizise elvileg megengedhetővé tenné
a 16β , 17β izomer /XIV/ keletkezését. A fenti okok mi-
att a C_{18} -metil csoport gátló hatása folytán a gyűrűzá-
rási reakció ugyszólván teljesen kimarad. A rendkívül gyor-
san lejátszódó acetolizis végterméke a WAGNER-MEERWEIN át-
rendeződéssel keletkező telitetlen származék /XXVI/:



Miután az /AcO-6/ általános szimbólummal jellemezhe-
tő szomszédcsoporthoz részvétellel sikerült megvalósítani
a negyedik 16α , 17α /XVII/ izomer előállítását, megki-
sértük a megfelelő 16α -p-toluolszulfoniloximetil szár-
mazék elkészítését.

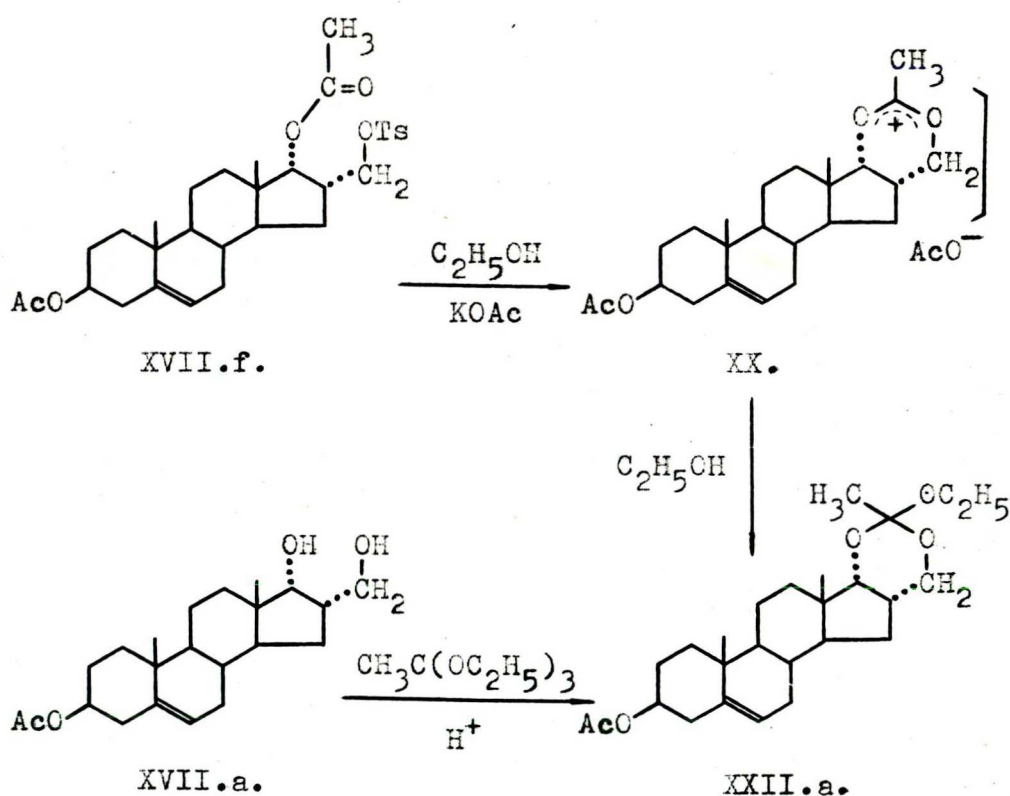
Az alapvegyületnek /XVII/ szelektív p-toluolszulfon-
sav észterképzési reakciója nem volt megvalósítható, hi-
szen a C_{16} -hidroximetil csoport és a 3-as hidroxil-csoport
reaktivitása közel azonos /24/.

A negyedik izomer 3-acetát származékát úgy állítottuk elő, hogy a 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diolt /XVII/ acetondietilketállal a megfelelő acetonniddá alakítottuk, majd az acetonidot /XXVII/ piridines közegben ecetsavanhidriddel acetileztük és a keletkezett acetonid-acetátot /XXVIIa/ vizes metanolos közegben a 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetattá /XVIIa/ bontottuk el:



A negyedik izomer 3-acetátjának /XVIIa/ birtokában a 16-p-toluolszulfonsav észtert /XVIIe/ állítottuk elő, majd további acetilezéssel a 3,17 diacetát-16-p-toluolszulfonátot /XVIIf/ kaptuk meg.

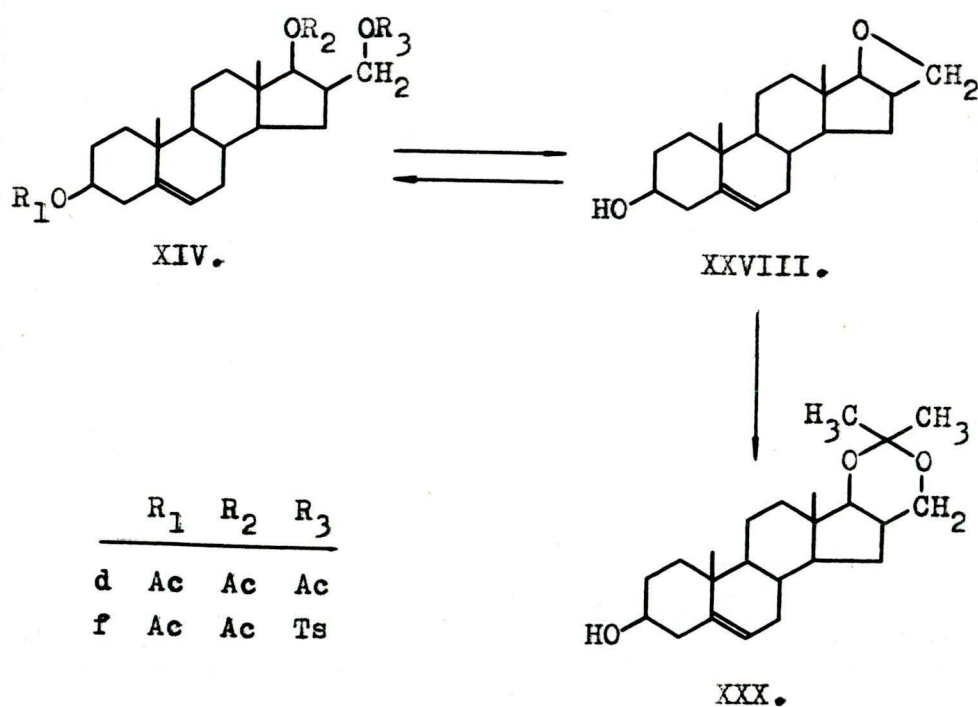
A kapott vegyület /XVIIf/ vízmentes alkoholban történő szolvólizise - a 16β , 17β izomerhez hasonlóan - intramolekulás acetoxonium ion képzés közben ortoészter formában stabilizálódott. A negyedik izomer ezen sztereospecifikus reakciója a 16 és 17-es funkciócsoportok azonos - α, α - térhelyzetét bizonyította.

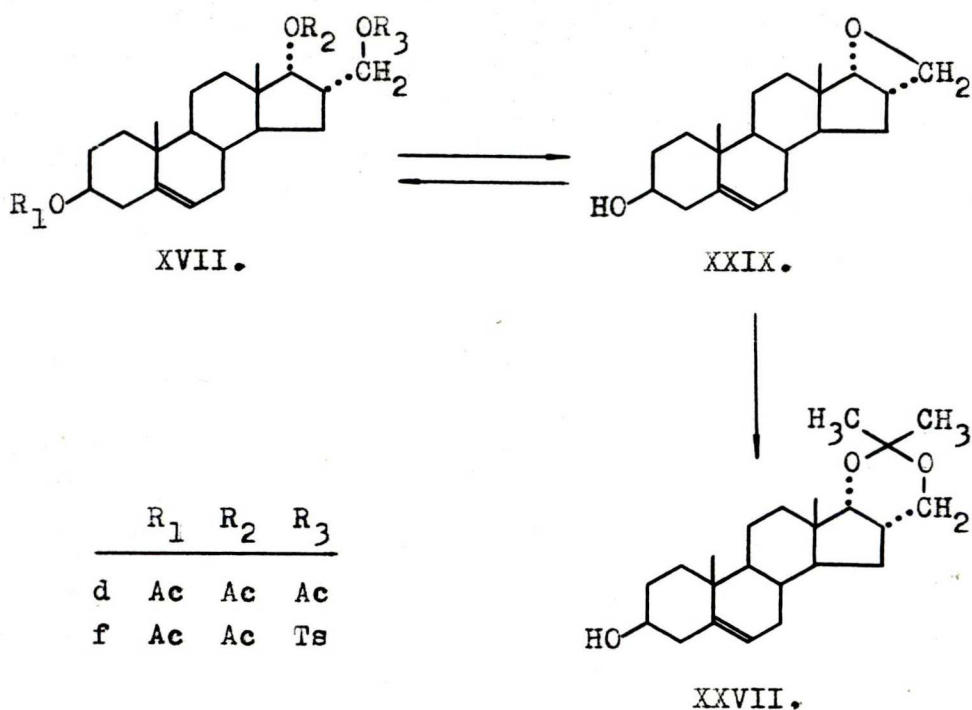


B/IV. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-androszt-5-én-3 β -ol
izomerek szelektív gyűrűzárási reakciója

A 16-p-toluolszulfoniloximetil, 17-acetoxi származékok /XIV, XV, XVI, XVII/ acetoxi csoportjának a nukleofil szubsztitúcióban való közreműködése mellett tanulmányoztuk az alkoholátok intramolekulás reakcióban való részvételét is.

A vegyes p-toluolszulfonsav-ecetsavésztereket HENBEST és MILLWARD /28/ módszere szerint t-butanolban, K-t-butilat jelenlétében forraltuk. Az alkalmazott körülmények mellett a cisz izomerek, -16 β , 17 β ; 16 α , 17 α - esetén a D-gyűrűhöz csatlakozó oxetán származékot kaptunk /XXVIII, XXIX/:





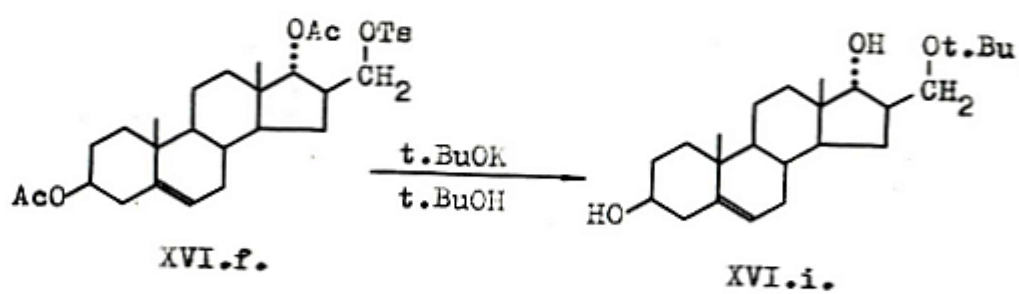
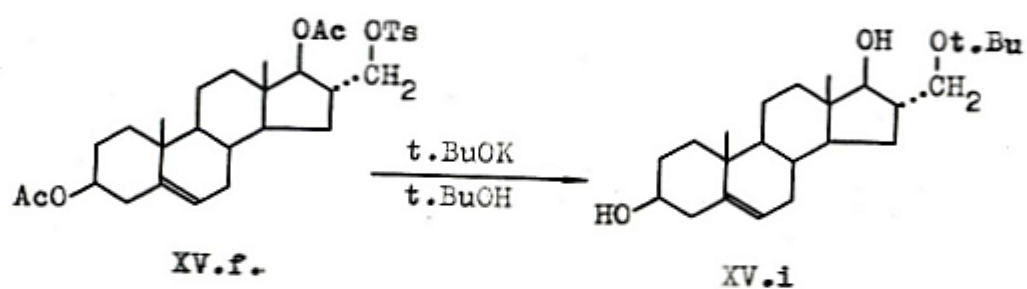
A választott kísérleti feltételek mellett tulajdonképpen egy /O⁻-4/ általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoport részvétel játszódott le. A 17-es acetoxi csoport hidrolizisével a lúgos közegben kialakult alkoholt szólt bele az alkalmas térhelyzetű 16 β , illetve 16 α -p-toluolszulfoniloximetil csoport szolvólizisébe. WINSTEIN munkáiból ismert /29, 30/, hogy a négytagu köztiterméket, illetve végterméket szolgáltató szomszédcsoport részvétel csak akkor következik be, ha a résztvevő csoportok igen kedvező térbeli elrendeződést mutatnak. Jelen esetben ez a feltétel a cisz helyzetű 16 β , 17 β

illetve 16α , 17α -elrendeződés esetében teljesül.

A szteránváz D gyűrűjéhez csatlakozó oxetán gyűrű könnyen felnyílik. Éteres oldatban p-toluolszulfonsavval, majd az ezt követő acetilezéssel a kiindulási vegyület /XIVf, XVIIIf/ képződik vissza. Ecetsavanhidridben p-toluolszulfonsav katalizissal az alapvegyület triacetátja /XIVd, XVIIId/ keletkezik.

Az oxetánok sajátos reakciójaként találtuk, hogy Lewis-sav katalízis hatására acetonban az alapvegyület acetónidja /XXX, XXVII/ keletkezett. A reakció azért meglepő, mert az egyszerű oxetánok hasonló kísérleti feltételek mellett polimerizálódnak /31/. A folyamat hajtóerejeként az ötös-négyes gyűrűkapcsolatnak ötös-hatos kapcsolódássá való fellazulást tartjuk /32/.

A transz izomerek esetén - azaz a 16α , 17β illetve 16β , 17α származékoknál - a választott kísérleti feltételek mellett az oxetán képzés elmarad. A reakció során 16α -t-butiloximetil, 17β -hidroxil /XVI/, illetve 16β -t-butiloximetil, 17α -hidroxil /XVII/ származékok keletkeznek:



B/V. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-androszt-5-én-3 β -ol
származékok összehasonlító acetolízis vizsgálata

A 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-17 β -androszt-5-én-3 β -ol, 3,17-diacetát /XIVf/, valamint az ugyancsak cisz 16 α , 17 α izomer /XVIIIf/ alkoholízisénél egy ambidens kation kialakulásával értelmezhető gyűrűzárási reakciót tapasztaltunk. A gyűrűzárási reakció a megfelelő transz izomerek /XVf, XVIIf/ esetében kimaradt.

Az ambidens kation kialakulásánál gyakran előfordul, hogy a p-toluolszulfonil csoport ionizációjakor kialakult klasszikus karbónium kation az alkalmas helyzetű acetoxi csoporttal utólag alakul gyűrűs ionná. A gyűrűs karboxónium kationná való átalakulás a töltés delokalizációját jelenti, amely általánosságban energiacsökkenéssel jár és ezzel értelmezhető a klasszikus karbónium kationnak ilyen jellegű stabilizálódása /33/.

Abban az esetben azonban, ha az acetoxi csoport karbonil oxigénje beleszól a p-toluolszulfonil csoport ionizációjába, úgy a reakció sebessége nagymértékben megnőhet az egyszerű S_N2 kicserélődési reakcióhoz viszonyítva. Ez utóbbi esetben a szomszédcsoporthoz való részvétel nemcsak a végtermékanalízis alapján, hanem az egyes izomerek p-toluolszulfonil csoportjának kicserélődési sebességéből is megállapítható.

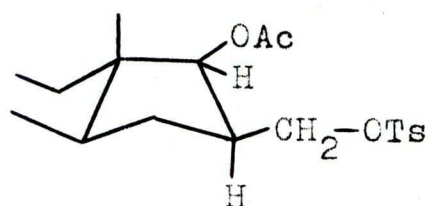
A négy izomer vegyes p-toluolszulfonsav-ecetsav észterével /XIVf, XVIIIf/ összehasonlító szolvolitikus vizsgálatot végeztünk ecetsavban, káliumacetát jelenlétében, 130°C-on. /Táblázat 30.old./

A 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -dioldiacetát /XIVf/ tozil-csoportjának kicserélődésébe az ugyancsak β -helyzetű acetoxi csoport intramolekulás katalizissal beleszól, és a megfelelő 17 α , - tehát transz helyzetű - acetoxi csoportot tartalmazó izomerhez /XVIf/ viszonyítva egy nagyságrenddel gyorsabban szolvolizál.

A 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-diacetát /XVIIIf/ kicserélődési reakciója a leggyorsabb, hiszen ebben az esetben az acetoxónium ion kialakulásába a C₁₈-as metil csoport térgátló hatása sem játszik szerepet. A megfelelő 17 β -transz helyzetű acetoxi csoportot tartalmazó izomerhez /XVf/ viszonyítva csaknem fél nagyságrenddel gyorsabban reagál.

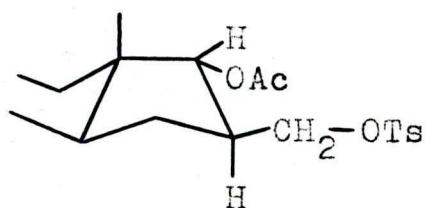
A táblázat adataiból látható, hogy a cisz-izomerek /XIVf, XVIIIf/ esetében jelentkező /AcO-6/ általános szimbóllummal jellemezhető szomszédcsoporthétszoros részvétel a megfelelő transz-izomerekhez /XVf, XVIf/ viszonyított magasabb sebességi állandóban is kifejezésre jut:

Táblázat



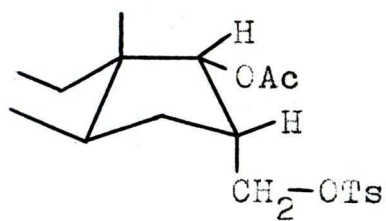
$1,3 \cdot 10^{-4}$

XIV.f.



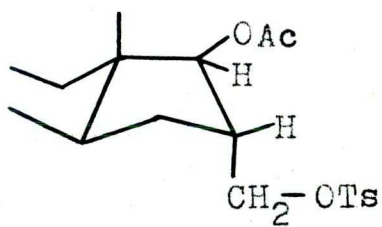
$0,1 \cdot 10^{-4}$

XVI.f.



$6,5 \cdot 10^{-4}$

XVII.f.



$1,5 \cdot 10^{-4}$

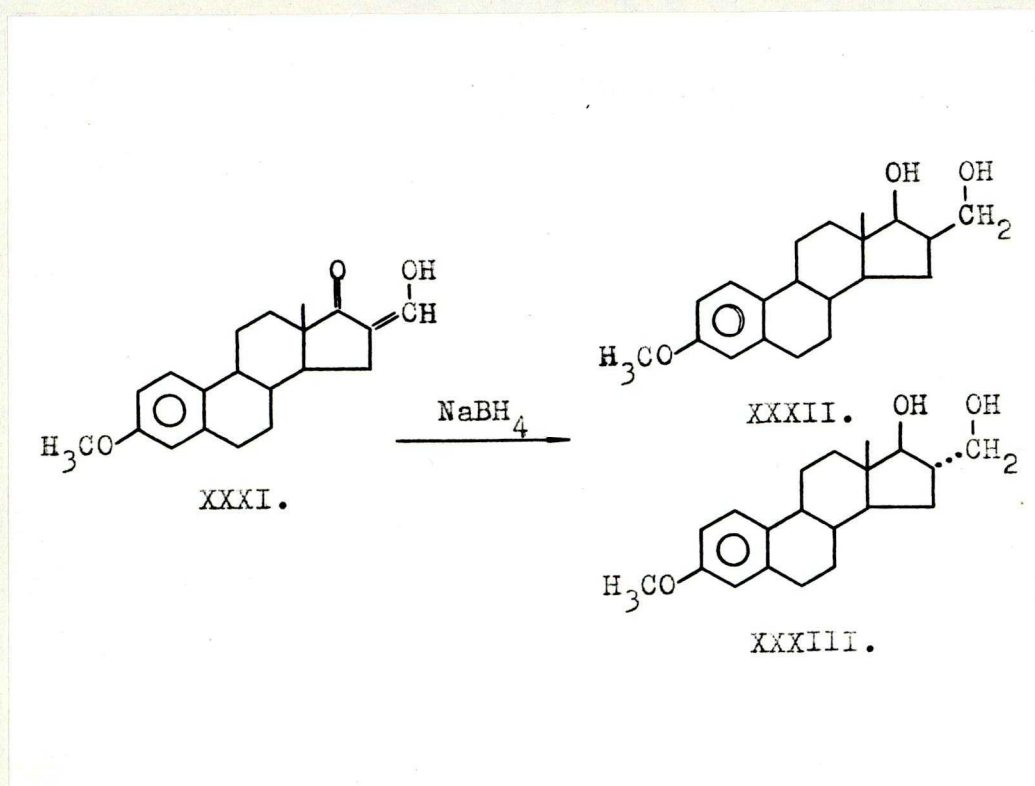
XV.f.

B/VI. A 16-hidroximetil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-
-3-metiléter izomerek konfigurációbizonyítása

Az előzőekben beszámoltunk a 16-hidroximetilén-
-androszt-5-én-3 β -ol,17-on redukciójakor nyert három
izomer izolálásáról, szomszédcsoport részvétellel törté-
nő konfigurációbizonyításukról, továbbá a hiányzó negye-
dik izomer előállításáról. Tekintettel arra, hogy a 16-
-hidroximetil funkció átalakítható a -CH₂-X általános kép-
lettel jellemezhető csoporttá, amely ismeretlen térhely-
zetű származékokkal hozható konfiguratív kapcsolatba, vizs-
gálatainkat érdekesnek látszott az ösztroon vázas vegyüle-
tekre is kiterjeszteni.

Az ösztro-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metilétert
/a továbbiakban ösztroon-3-metiléter/ BARDHAN eljárása sze-
rint /34/ átalakítottuk a megfelelő 16-hidroximetilén-öszt-
roon-3-metiléterre /XXXI/.

A vegyületnek /XXXI/ etanolos oldatban történő NaBH₄-es
redukciója - a vékonyrétegkromatogram alapján - két izomert
szolgáltatót fő tömegben. Az izomer keverék elválasztása -
az androsztén sorban alkalmazott módszer szerint - szivatá-
sos oszlopkromatográfiával volt megoldható.

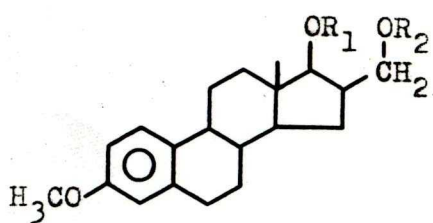


Az izomer keverék apolárosabb komponenséről - a kromatogramban való elhelyezkedése alapján - feltételeztük, hogy a 16β -hidroximetil- 17β -hidroxi, tehát a cisz származékkal /XXXII/ azonos. Ez a feltételezés a későbbiekben be is igazolódott. A kevésbé poláros komponenst a 16α -hidroximetil- 17β -hidroxi, transz származéknak /XXXIII/ valószínűsítettük. Tekintettel arra, hogy az androsztén sorban a transz származék nem volt egységes, mert a fő tömegben nyert 16α , 17β izomer /XV/ mellett kis mennyiségben a 16β , 17α izomert /XVI/ is izolálni tudtuk, felmerült annak a gondolata, hogy az ösztren sorban is két transz származék van jelen a redukciós elegyben. A vékonyrétegekromatográfiás futtatószer

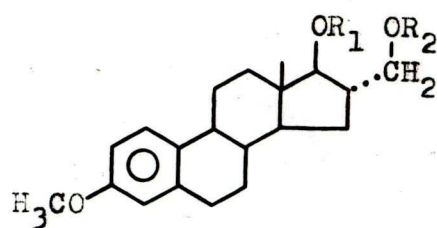
változtatásával sikerült a polárosabb foltból kimutatni, hogy az valóban két anyag keverékéből származik. A két transz izomer /XXXIII, XXXIV/ oszlopkromatográfiás szétválasztását nem tudtuk megvalósítani, tekintettel arra, hogy polaritásuk és kromatográfiás viselkedésük gyakorlatilag megegyezett egymással. A két transz izomer közül az egyiket frakcionált kristályosítással lehetett feloldítani, az anyalug azonban továbbra is keveréket tartalmazott. A transz izomerek /XXXIII, XXXIV/ szétválasztása végül azzal volt megoldható, hogy diacetátjuk /XXXIIIc, XXXIVc/ közül az egyik kristályos vegyület, míg a másik acetát formában nem kristályosuló olaj.

A két transz izomer térszerkezetére még csak következtetni sem tudtunk, mert - ellentétben az androsztén sorban tapasztaltakkal - a két izomer /XXXIII, XXXIV/ közel azonos mennyiségben volt jelen.

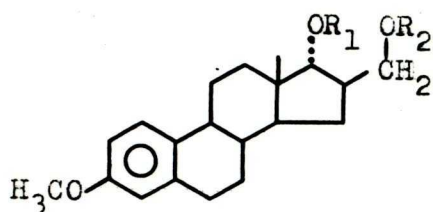
A szétválasztott izomerek szolvilizisvizsgálatához elkészítettük azok vegyes p-toluolszulfonsav-ecetsav származékait:



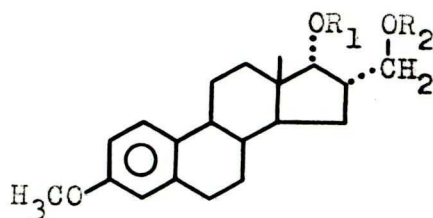
XXXII.



XXXIII.



XXXIV.



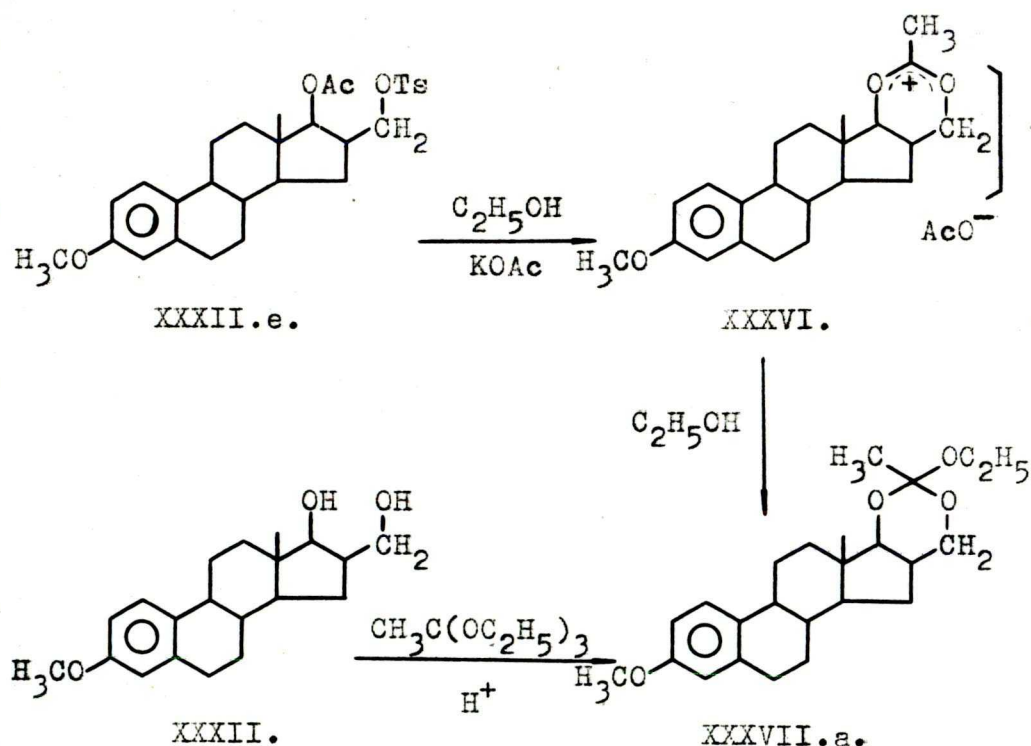
XXXV.

	R ₁	R ₂
a	H	Ac
b	Ac	H
c	Ac	Ac
d	H	Ts
e	Ac	Ts
f	Ts	Ac

A 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-3,17 β -
-diol-3-metoxi,17-acetát /XXXIIe/ vizmentes alkoholban,
káliumacetát jelenlétében gyűrűs ortóésztert /XXXVIIa/
adott. A gyűrűs ortóészter képződése úgy értelmezhető,
hogy a 16 β -p-toluolszulfonil csoport ionizációjába az
ugyancsak β -helyzetű 17-es acetát beleszólt, gyűrűs

acetoxónium ion /XXXVI/ képződött, amely ambidens kation a választott kísérleti feltételek mellett ortoészter formában stabilizálódott. A gyűrűs terméket /XXXVIIa/ az alapvegyületből /XXXII/ ortóecetsavtriethylészterrel történő átészteresítéssel is elkészítettük és a szolvólizis-termékkel azonosítottuk.

Az /AcO-6/ általános szimbóllummal jellemezhető sztereoszelektív gyűrűzárási reakció egyértelműen igazolta a 16- és 17-es funkcióscsoportok cisz helyzetét.



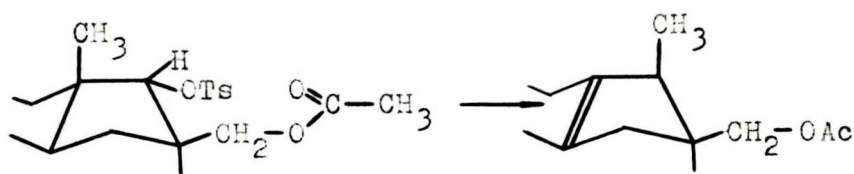
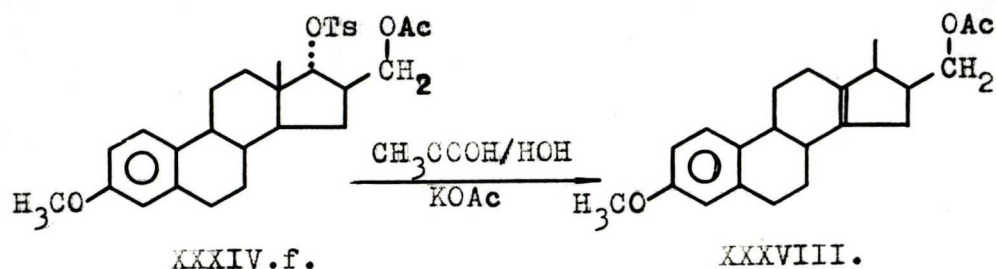
A 16-hidroximetilén-ösztion-3-metiléter redukciójával nyert transz 16-hidroximetil-17-hidroxil származékok /XXXIII, XXXIV/ konfigurációbizonyítására két lehetőség is adódott.

Az androsztion sorba tartozó két transz vegyület egyes p-toluolszulfonsav-ecetsav észterének acetolizisének azt tapasztaltuk, hogy a 16α , 17β származék /XVf/ sebességi állandója 130°C -on egy nagyságrenddel nagyobb, mint a 16β , 17α -származéké /XVif/. Az ösztion sorba tartozó két transz vegyület /XXXIIIe, XXXIVe/ acetolizisének sebességi állandójában hasonló eltérés mutatkozott, amely alapján a két származék 16-, 17-es funkciócsoportjának konfigurációját valószínűsíteni tudtuk.

Az acetolizis sebességi állandójából levont következtetésen túlmenően kémiai reakcióval is dönteni tudunk a két transz vegyület /XXXIII, XXXIV/ szerkezetét illetően. Elkészítettük azok 16-acetoximetil-17-p-toluolszulfonát származékát /XXXIIIIf, XXXIVf/ és preparatív méretű acetolizisnek vetettük alá.

Az acetolizis sebességi állandója alapján a 16β -acetoximetil, 17α -p-toluolszulfonát származék /XXXIVf/ vizes ecetsavban, káliumacetát jelenlétében a forráspont hőmérsékletén egy WAGNER-MEERWEIN átrendeződéssel értelmezhető vegyületet /XXXVIII/ adott. Jóllehet itt is számitani lehet a transz helyzetű acetoxil csoportnak a 17-es

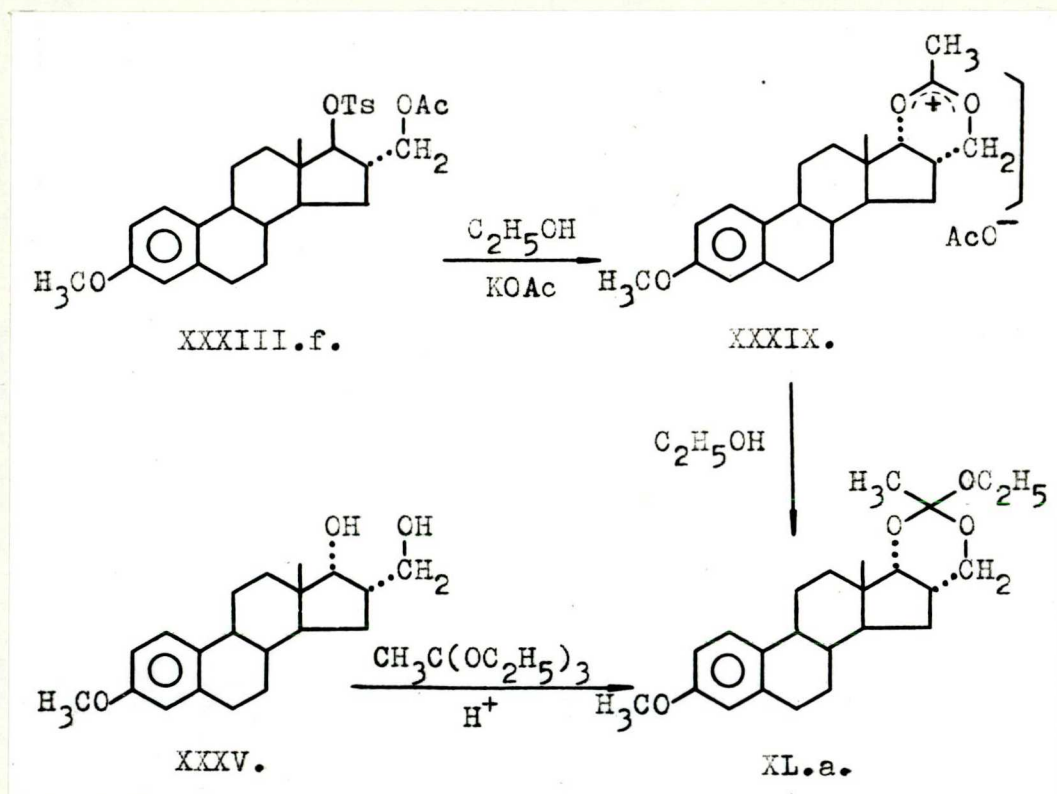
p-toluolszulfonil csoport kicserélődésében való részvételre, ugyanakkor azonban a C₁₃-as szénatomon lévő C₁₈-as metil csoport ellenkező térfélről jövő támadásával is számolni kell. A két konkurráló reakció közül az átrendeződés sebessége gyorsabb, és az elvileg várható acetoxi részvétel kimarad:



Elgondolásunk helyességét igazolta a másik transz izomer /XXXIIIIf/ átalakulása, amely hasonló kísérleti körülmények mellett a hiányzó negyedik, 16 α , 17 α -származékot /XXXVc/ szolgáltatatta.

Feltételeztük, hogy az alkalmas helyzetű 16α -acetoxi csoport egy hattagu acetoxónium ion /XXXIX/ létrejöttével beleszólt a kicserélődési reakcióba. Az acetoxónium ion képződése visszaszorította a klasszikus karbónium kation keletkezését, és egyben az ezen keresztül lejátszódó WAGNER-MEERWEIN átrendeződést. A hattagu acetoxónium ion a vizes ecetsavban ortósavon keresztül diacetáttá bomlott el.

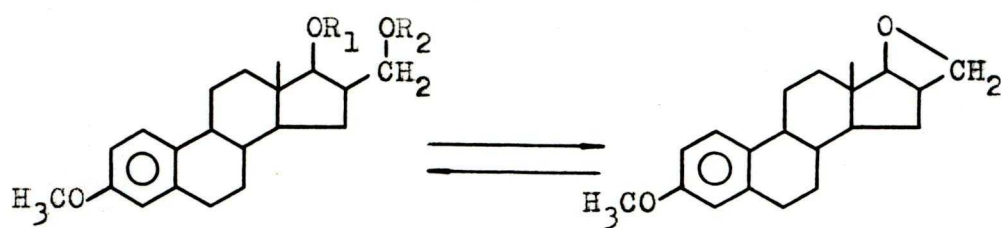
A reakciómechanizmusra vonatkozó elgondolásunk helyességét alátámasztotta a 16α , 17β izomer /XXXIII.f./ alkoholizise. Etanolos közegben a kialakult acetoxónium ion ortóészter /XL.a./ formában stabilizálódott. Az izolált ortóésztert /XL.a./ alapvegyületből /XXXV./ ortóecetsavtri- etilészterrel átészteresített termékkel azonosítani tudtuk:



B/VIII. A 16-hidroximetil-ösztira-1,3,5/10/-trién-3,17-
-diol-3-metiléter szelektív gyűrűzárási reakciója

A 16β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztira-3,17 β -diol-3-metoxi,17-acetát /XXXIIe/, valamint a megfelelő 16α , 17α -izomer birtokában - az androsztén sorban elvégzett szelektív gyűrűzárási reakciókhoz hasonlóan - K-t-butilát jelenlétében t-butanolban történő - intramolekulás reakciót hajtottunk végre. Az erősen lúgos közegben a 17-es acetoxi csoport gyors hidrolizise következett be, majd a kialakult alkoholát ion intramolekulás támadással szólt bele a p-toluolszulfonil csoport ionizációjába, és a kiindulási vegyületektől /XXXIIe, XXXVe/ függően a megfelelő 16β , 17β illetve 16α , 17α anellációju gyűrűs oxetánhoz /XLII, XLIV/ jutottunk el.

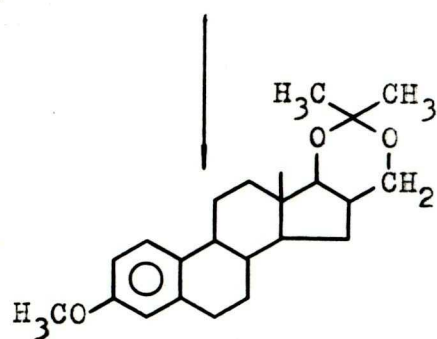
A reakció nagyfokú sztereoszелеktivitása az /O⁻-4/ általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoporthérvételével értelmezhető. A kinetikai kontroll irányította reakció végterméke viszonylag feszült rendszert jelent, mert - az androsztén sorban tapasztaltakkal teljesen megegyezően - mindkét oxetán származék /XLII, XLV/ p-toluolszulfonsavval éteres oldatban, szobahőmérsékleten felnyílik, és az ezt követő acetilezéssel a kiindulási vegyületekké /XXXIIe, XXXVe/ voltak visszaalakíthatók. Ecetsavanhidriddel az alapvegyület diacetátjai /XXXIIc, XXXVc/ képződtek. Acetonnal, bórtrifluoridéteráttal gyűrűbővüléssel történő acetamid /XLII, XLV/ képződést figyeltünk meg:



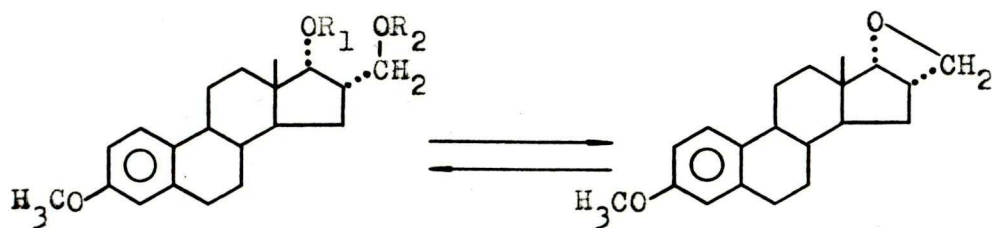
XXXII.

XLII.

	R ₁	R ₂
c	Ac	Ac
e	Ac	Ts



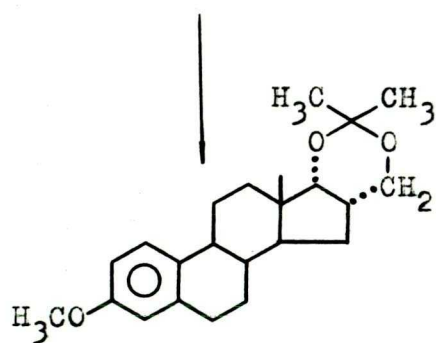
XLIII.



XXXV.

XLIV.

	R ₁	R ₂
c	Ac	Ac
e	Ac	Ts



XLV.

B/IX. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-androszt-5-én-3 β -ol-
-triacetátok szelektív dezacetilezése és acilván-
dorlási reakciója

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a szteroid oldalláncon lévő primer acetoxi csoport közepes aktivitású lugos Al_2O_3 -on viszonylag könnyen szenved hidrolizist, míg a szekunder acetoxi csoport a választott kísérleti körülmények között változatlan marad /35/. Ez a jelenség lehetőséget ad a már védett hidroxi csoportok szelektív felszabadítására és ezt követően olyan észterszármazékok előállítására, amelyeknek elkészítése szelektív észterképzéssel nem, vagy csak igen nehezen megvalósítható. Eddigi munkánk során a 16-p-toluolszulfonátok /XIVe, XVe, XVIe, XVIIe/ előállítását a 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17diol-3-acetátokból /XIVa, XVa, XVIa, XVIIa/ végeztük el.

A 16 α , 17 β izomer /XVa/ esetében a 16-on szelektív p-toluolszulfonsavészterképzési reakció nehezen valósítható meg, mert a nem kívánatos 16 α , 17 β -ditozilát is keletkezett. A 16 α -acetoximetil csoport acetyljének szelektív felszabadítása, majd az azt követő p-toluolszulfonsavészterképzés tisztán és jó nyeredékkal szolgáltatotta a 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetátot /XVf/.

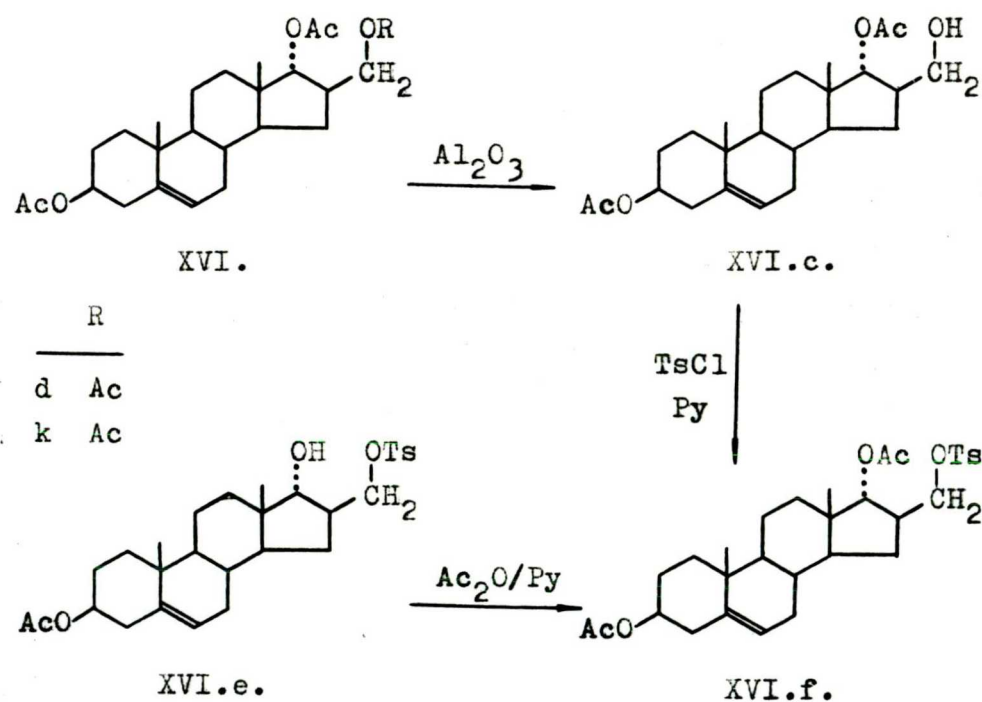
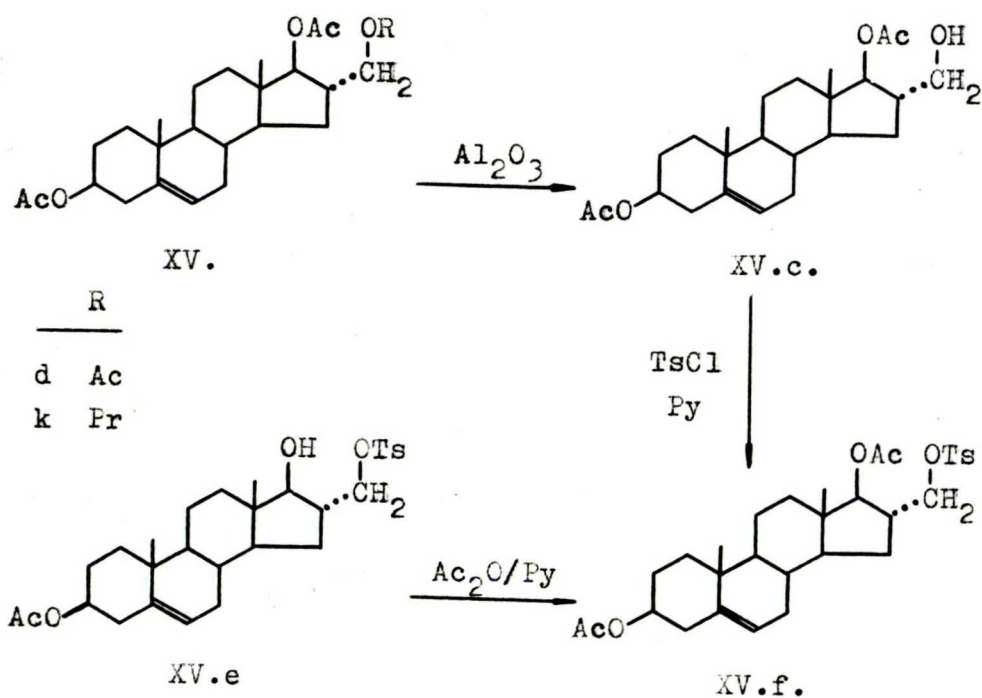
A bázisos Al_2O_3 -on történő dezacetilezési reakciót

mind a négy izomer esetén megvizsgáltuk. Választ kívántunk kapni arra a kérdésre, hogy a 16 illetve 17 funkciós csoportok α illetve β térállása, valamint ezeknek egymáshoz viszonyított transz illetve cisz elrendeződése okoz-e változást a hidrolízis szelektivitásában és sebességében.

Elkészítettük a 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17-diolok triacetátjait /XIVd, XVd, XVIId, XVIIId/ és közepes aktivitásu lugos Al_2O_3 -on /III-IV aktivitás, pH = 8/ szelektív dezacetilezést hajtottunk végre.

A szelektív dezacetilezés a 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetát /XVd/ és a 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diacetát /XVIId/ esetében a bázisos Al_2O_3 -on történő állás során diacetátokhoz vezetett, amely a feltételezés szerint a 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetát /XVc/ illetve 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diacetát /XVIc/ kellett hogy legyen.

Annak bizonyítására, hogy a két transz-anellációju izomer esetén valóban a primer acetoxicsoport szenved hidrolízist, elvégeztük a 16 α -propioniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetát /XVd/ és a 16 β -propioniloximetil-androszt-5-én-3 β 17 α -diacetát /XVIc/ lugos Al_2O_3 -on történő dezacetilezését is.

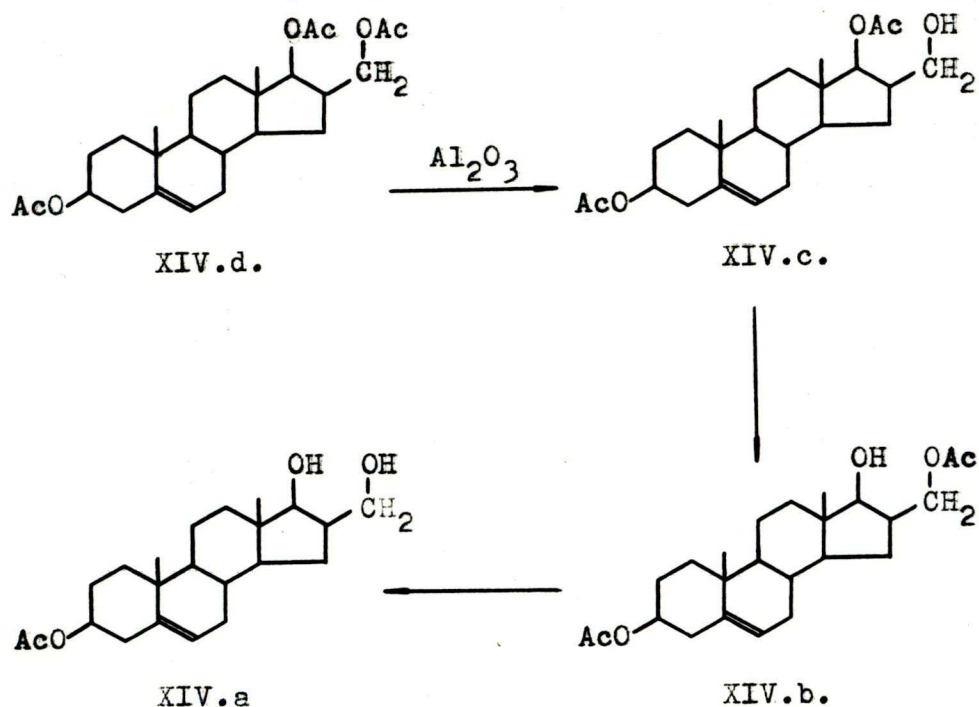


Tekintettel arra, hogy ebben az esetben is a megfelelő 3,17 diacetát származékok /XVc, XVic/ keletkeztek, a hidrolízisnek kizárólag a primer acetoxicsoporton kellett lejátszódnia, mert ha a választott kísérleti körülmények között a 3-as vagy a 17-es acetoxi csoport hidrolízist szenvedne, úgy vegyes propionsav-ecetsavészter származékoknak kellene keletkezni.

További bizonyíték a dezacetilezés szelektív voltára az volt, hogy a dezacetilezett termék p-toluolszulfonsav-kloriddal a megfelelő 16-p-toluolszulfonátokat /XVf, XVIf/ eredményezi. Ezeket a vagyületeket már korábban előállítottuk a 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetátból /XVa/ illetve a 16β -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetátból /XVIa/ szelektív tozilizsterképzéssel, majd az azt követő acetilezéssel. Mivel a két uton nyert termék azonos, a dezacetilezés során nyert diacetát származéknak 3,17-diacetátnak kell lennie.

A szelektív dezacetilezési reakció a két cisz-anellációjú izomer /XIVd, XVIIId/ esetében nem szolgáltatott egységes terméket.

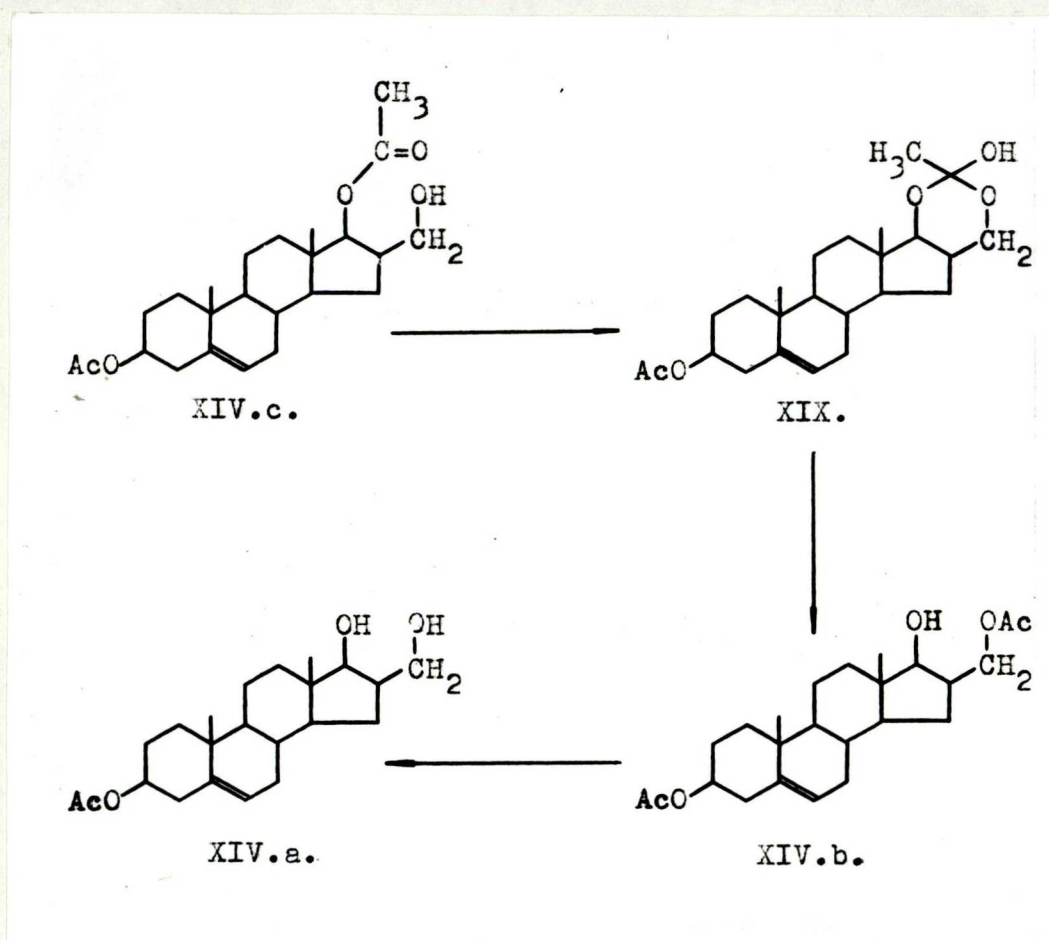
A 16β -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-diacetát /XIVd/ a választott kísérleti körülmények mellett két különböző diacetáthoz /XIVb, XIVc/ vezetett:



A folyamat magyarázata kettős lehet: feltételezhetjük egyrészt, hogy a dezacetilezési reakció a fenti vegyületnél /XIVd/ mind a 16-os, mind a 17-es acetoxi csoportnál bekövetkezhetett. Ez ugyan meglepőnek tűnik, hiszen a 16α , 17β -acetoxi-származéknál /XVd/ az ugyancsak β -konfigurációju 17-acetoxi csoport változatlan maradt a választott kísérleti körülmények között.

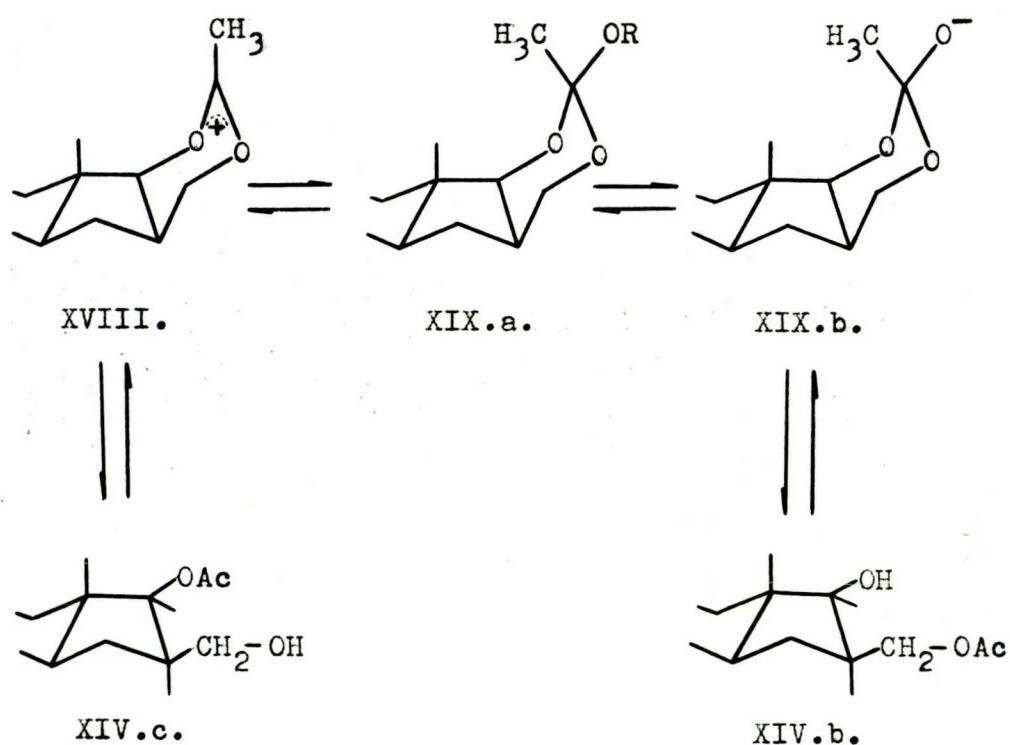
Feltételezhetjük másrészt - amely a későbbiekben igazolódott - hogy a 16-os acetoximetil csoport dezacetileződése következett be elsőként, majd a cisz helyzetű C_{17} -acetyl csoport a C_{16} -os hidroxil csoportra vándorolt át.

A folyamat mechanizmusaként az oxigén-oxigén rendszereknél észlelt acilvándorlási reakciókra általánosan elfogadott /36-42/ ortóészter félészteren keresztül történő utat tételztük fel /43/:

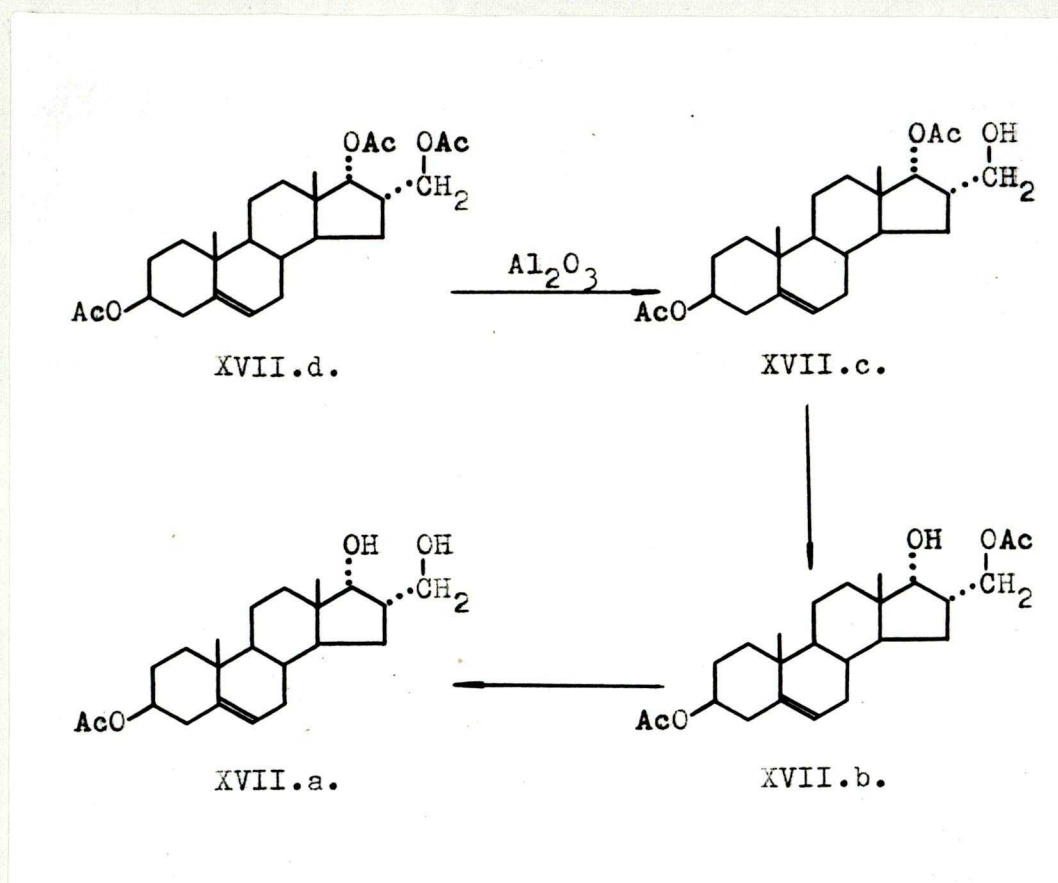


A 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátnak stabil ortóészter származékát /XIXa/ is előállítottuk. Ennek a vegyületnek /XIXa/ a bomlása kálium-acetát biztosította lugos közegben az Al₂O₃-oszlopon történő reakcióval azonos módon 3,16-diacetát származékot

/XIVb/ szolgáltatott. Ugyanez a vegyület /XIXa/ p-toluolszulfonsavval katalizált körülmények mellett 3,17-diacetátot /XIVc/ adott. A folyamat mechanizmusát úgy értelmezhetjük, hogy lúgos közegben az ortósav félészter anion keletkezik, amely a "bázikusabb" hidroxil csoportra történő acil vándorlást eredményez. Savanyu közegben acetoxónium ion /XVIII/ jön létre, amelynek bomlása a "bázikusabb" oxigén könnyebb protonálódása miatt már csak a 3,17-diacetátot /XIVc/ eredményezheti.



A 16α -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-
-diacetát /XVII.d/ teljesen hasonló módon viselkedett a
lúgos Al_2O_3 -on, mint az ugyancsak cisz-anellációjú 16β -
-izomer /XIVd/.

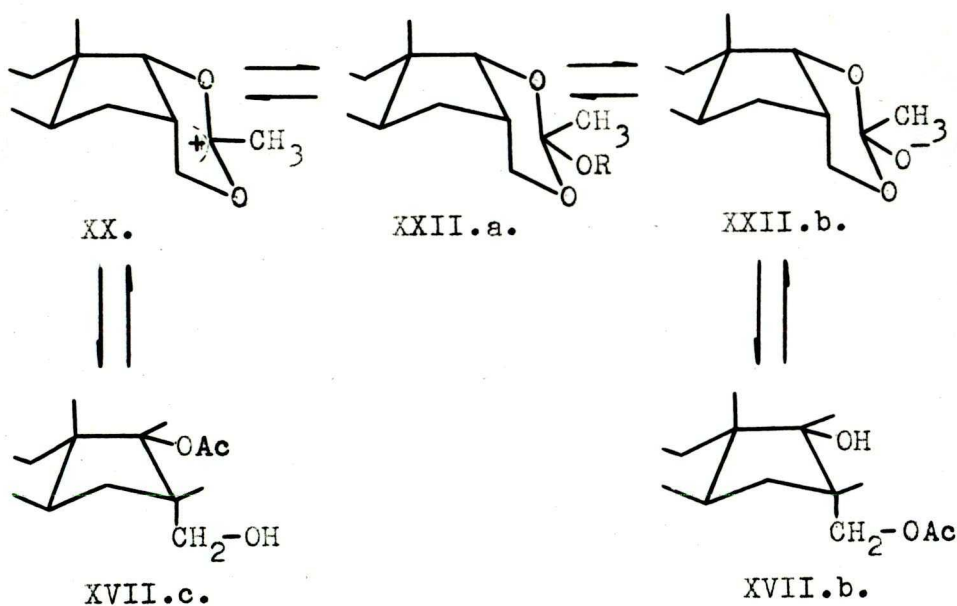


A C_{16} -os acetoximetil csoport dezacetileződése után
itt is C_{17} -es acetoxi csoport acilvándorlása következett
be, majd ezt újabb dezacetileződés zárta. A folyamat vég-
termékeként a 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -
-diol-3-acetátot /XVIIa/ kaptuk meg.



A 16α , 17α -izomer /XVIId/ a 16β , 17β -izomerhez /XIVd/ viszonyítva sokkal gyorsabban vett részt a dezacetil-
leződési, illetve acilvándorlási reakcióban. A különbsé-
get a C_{18} -as metilcsoport ellenkező térhelyzetével magya-
ráztuk, amely a 16α , 17α izomer /XVII/ esetében semmifé-
le gátló hatást nem fejthetett ki.

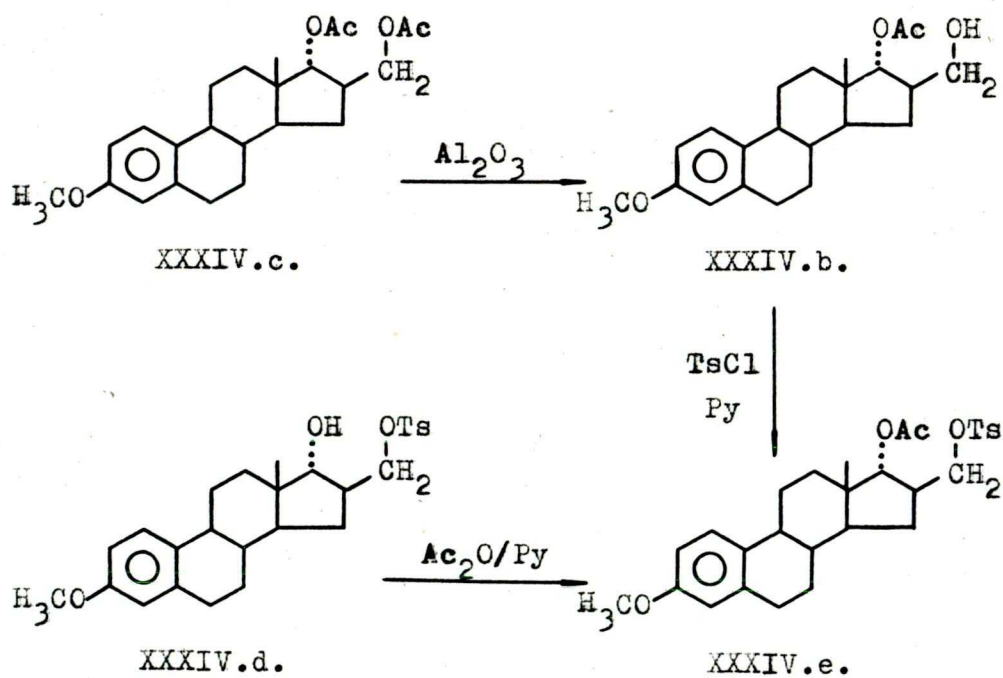
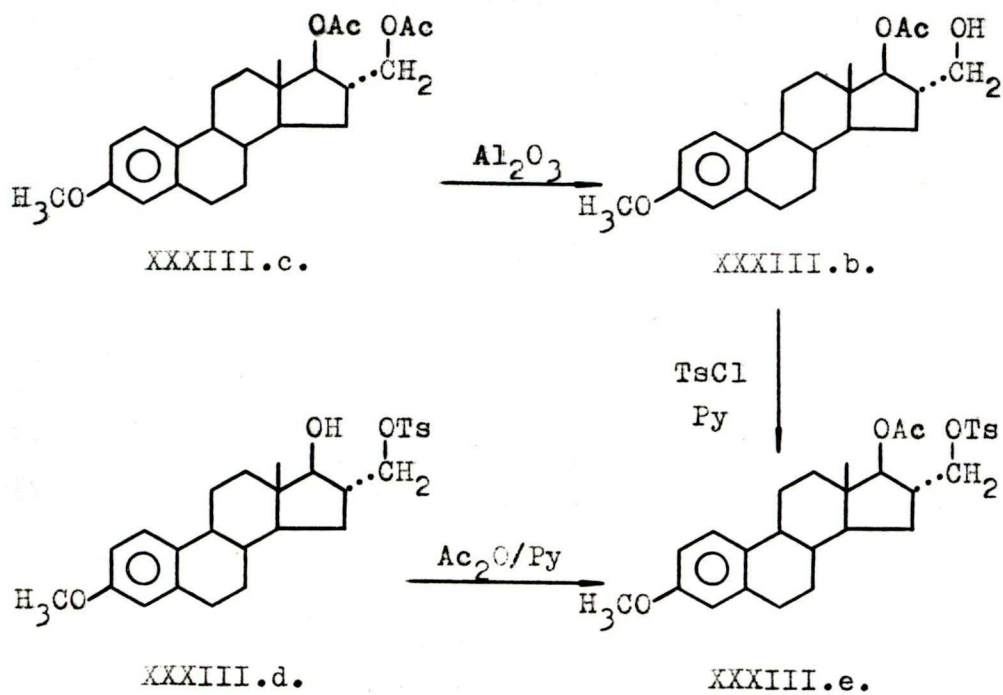
A 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-
-3-acetát /XVIIa/ ortóészterét /XXIIa/ is elkészítettük.
Ennek /XXIIa/ savanyu, illetve lúgos bomlásával kaptuk meg
a 3,17 /XVIIc/ illetve 3,16 /XVIIb/ diacetátokat:



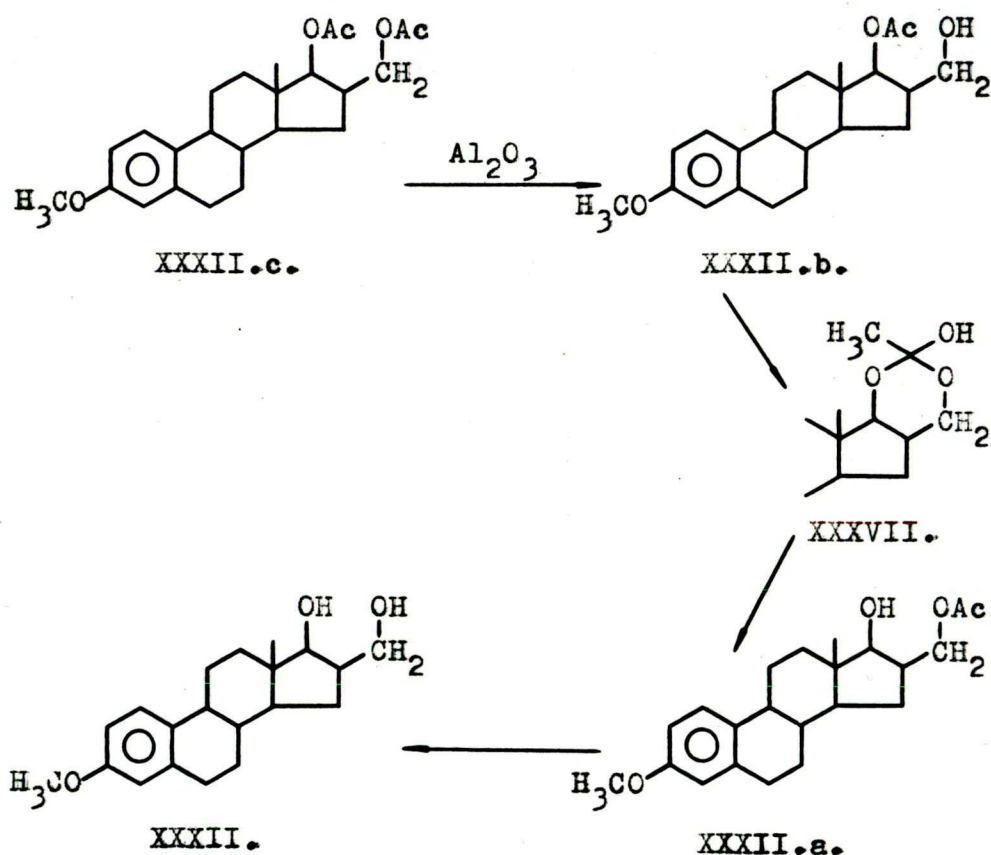
B/X. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter diacetátok szelektív dezacetilezése és acilvándorlási reakciója

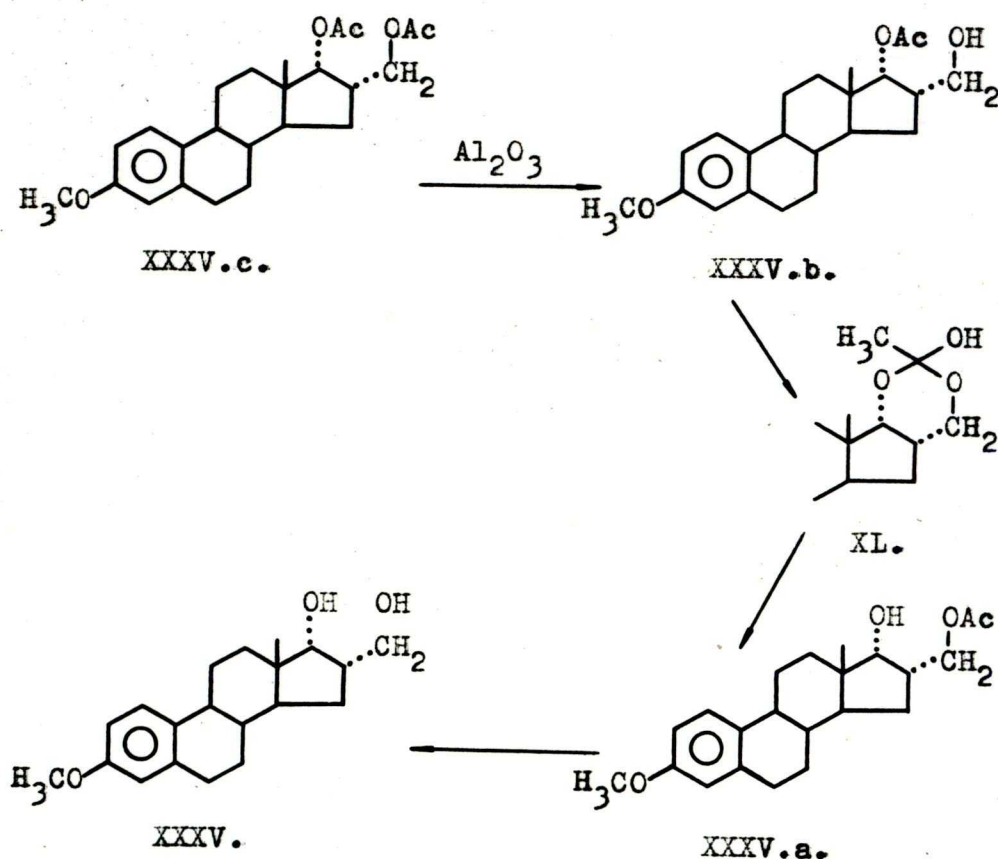
A 16-acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 -diacetátok /XIVd, XVd, XVIId, XVIIId/ bázisos Al₂O₃-on lejátszódó szelektív dezacetilezése és acilvándorlása nem korlátozódik csupán a fenti vegyületekre, hanem feltételezésünk szerint általános érvényű folyamat a 16-acetoximetil, 17-acetoxi szteroidok sorában. Ezen feltevésünk helyességét bizonyítja a 16-acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter, 17 acetátokkal /XXXIIc, XXXIIIc, XXXIVc, XXXVc/ elvégzett dezacetilezési vizsgálatok.

A két transz izomer esetében /XXXIIIc, XXXIVc/ a dezacetilezés terméke - a várakozásnak megfelelően - a 16 α -hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIIb/ illetve a 16 β -hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIVb/. Ezen vegyületeknek p-toluolszulfonsavkloriddal elkészített 16-p-toluolszulfoniloximetil származéka /XXXIIIe, XXXIVe/ azonos a korábban szelektív tozilizster képzéssel és az azt követő acetilezéssel előállított vegyes p-toluolszulfonsav-ecetsavészterekkel.



A két cisz izomer esetén a diacetát származékok /XXXIIc, XXXVc/ szelektív dezacetilezése - teljesen meg-
egyezően az androsztén sorban tapasztaltakkal - összetett
folyamat. Első lépésben a 16-acetoximetil-csoport hidro-
lizise játszódik le, melynek során a 16 β -hidroximetil-
-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-ace-
tát /XXXIIb/ illetve a 16 α -hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXVb/ képződik.





Ezt követi a 17-acetoxi csoport ortosavfélészteren keresztül történő acilvándorlása, majd az így képződő 16-acetoximetil származékok /XXXIIa, XXXVa/ ismételt dezacetileződése zárja a folyamatot és képződik a 16β -hidroximetil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /XXXII/ illetve a 16α -hidroximetil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter /XXXV/.

A szelektív dezacetilezés és acilvándorlás közben
termékeit - a 16-acetoximetil származékok /XXXIIa, XXXVa/
és a 17-acetoxi származékok /XXXIIb, XXXVb/ - a 16 β -hid-
roximetil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-ortoészter-
-3-metiléter /XXXVII/ illetve a 16 α -hidroximetil-ösztro-
-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-ortoészter-3-metiléter savas
és lugos bontásával sikerült előállítani és azonosítani.

**B/XI. A 16-hidroximetil-17-hidroxi-szteroid izomerek
szelektív bórsavkomplex képzése**

Az előző fejezetekben beszámoltunk arról, hogy a cisz-szerkezetű 16-hidroximetil-17-hidroxi szteroidok - mind az androsztén /XIVa, XVa, XVIa, XVIIa/, mind az ösztren /XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV/ sorban - szelektív gyűrűzárási reakciókat adtak. Így a 16-p-toluolszulfoniloximetil-17-acetátok alkoholos közegben intramolekulás ortóészterképzést mutattak /XIXa, XXIIa; XXXVIIa, XLa/ illetve alkálikus közegben oxetánná /XXVIII, XXIX; XLII, XLIV/ voltak átalakíthatók. Karbonil vegyületekkel a megfelelő gyűrűs acetálok /XXX, XXVII; XLIII, XLV/ képződtek. Ezek a szelektív gyűrűzárási reakciók a megfelelő transz vegyületek /XV, XVI; XXXIII, XXXIV/ esetében kimaradtak.

A nagyfoku sztereoszelektivitást mutató reakciók alkalmasak voltak a fenti vegyületek konfigurációjának egzakt meghatározására.

Az egzakt kémiai bizonyítékon tulmenően egy olyan gyors konfiguráció meghatározási módszert is sikerült találnunk, amely az egyes izomerek kromatográfiás viselkedésén alapult.

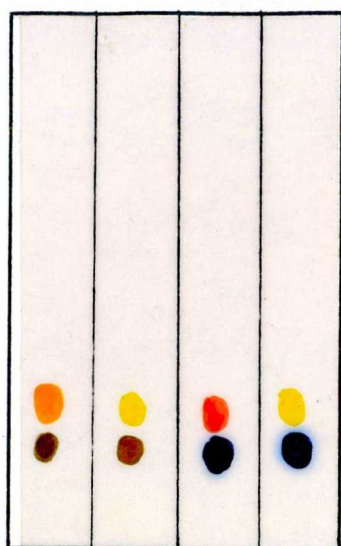
Ismert az irodalomból, hogy a cisz szerkezetű 1,2-cikloalkándiolok szelektív bórsavészter képzésben vesznek részt, míg a megfelelő transz diolok a kelátképzési reakciót nem mutatják /44, 45/.

A cikloalkán-1,2-diolok konfigurációmeghatározásán túlmenően a jelenség a bórsav analitikai meghatározására is alkalmas /46/.

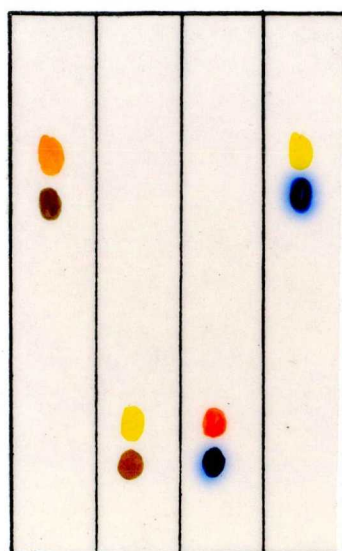
A szterán vázas vegyületek sorában SCHNEIDER és LEWBART /47/ bórsavval impregnált papíron számos 20-, 21-, 17 α és C₂₀ epimerjének szétválasztását valósította meg. Kísérleti eredményeik értelmezésekor kitűnt, hogy a preg-nán váz glicerol oldalláncában nemcsak az 1,2, hanem az 1,3 helyzetű hidroxilcsoportok és résztvettek a komplexképzésben.

Az általunk vizsgált 16-hidroximetil-17-hidroxi szteroidok szilikagél lapon végzett futtatásánál azt tapasztaltuk, hogy 5 % metanolt tartalmazó benzol alkalmazásakor az izomerek elválása gyakorlatilag nem következett be. Abban az esetben azonban, ha bórsavval impregnált lapon végeztük a futtatást, a cisz szerkezetű származékok /XIV, XV; XXXII, XXXV/ jelentős R_F érték növekedést mutattak, míg a megfelelő transz vegyületek /XV, XVI; XXXIII, XXXIV/ gyakorlatilag nem változtak.

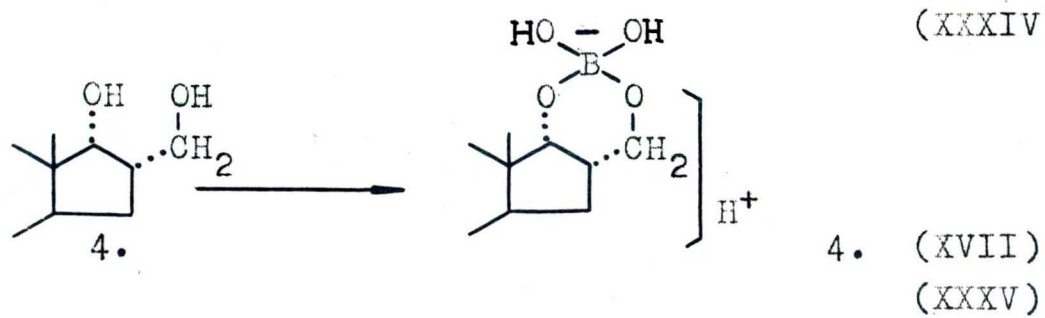
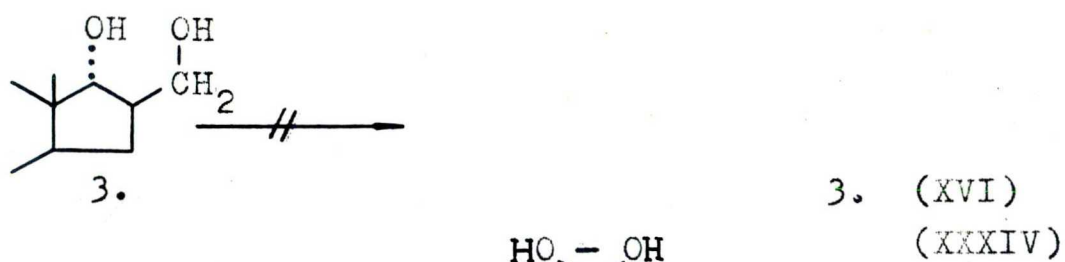
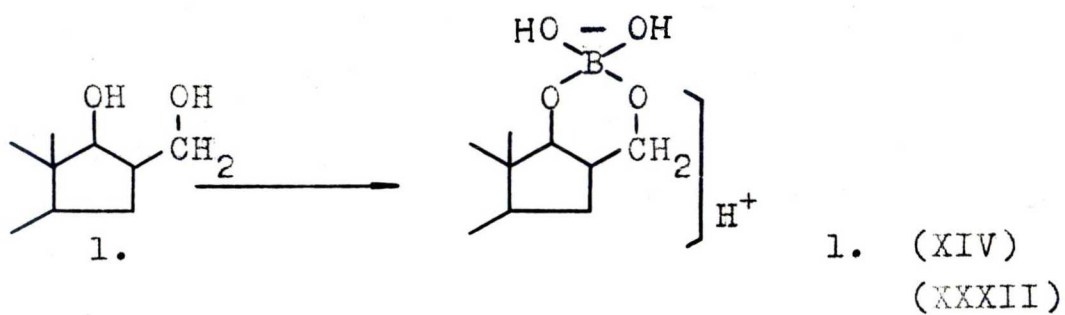
Táblázat



1. 2. 3. 4.



1. 2. 3. 4.



MEGJEGYZÉS A KISÉRLETI RÉSZHEZ

A disszertációban leírt vegyületek szén és hidrogén analízis adatainak számított és talált értékei hibahatáron belül megegyeztek egymással.

Az olvadáspontokat KOFLER blokkban mértük korrekció nélkül.

A fajlagos forgatóképesség meghatározását LIPPICH féle polariméterrel végeztük. A közölt forgatási értékek hibahatára $\pm 2^{\circ}$.

A reakciók lefutását vékonyrétegkromatográfiával követtük. A vékonyréteg kromatogramokat 0,5 mm rétegvastagságú Kieselgél-G (MERCK) rétegen készítettük. A kromatogramok előhívását 50 %-os vizes foszforsavas lefúvással és ezt követő 15 perces 100-120°C-on való melegítéssel végeztük el.

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

KISÉRLETI RÉSZ

Karbonil-szteroidok komplex fémhidrides redukciója

/A-módszer/

0,1 g mol 16-hidroximetilén, 17-keto szteroidot 500 ml etanolba feloldjuk és kis részletekben 20 g NaBH_4 -et adunk hozzá jég-hűtés mellett. Az oldat semlegességét /pH = 6-7/ brómtimolkék indikátor mellett ecetsav adagolásával biztosítjuk. 24 órás állás után 1n sósavval átsavanyítjuk, vízzel hígítjuk, a képződő csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk, szárítjuk.

p-Toluolszulfonátok készítése

/B-módszer/

1. 0,01 g mol észteresítendő anyagot ötszörös mennyiségű piridinben feloldjuk és 0,02 g mol p-toluolszulfonsavkloridot adunk hozzá, majd 10 percig 60°C-os vízfürdőn tartjuk. 24 órás állás után H_2SO_4 -as jégre öntjük, a csapadékot vízzel savmentesre mossuk, szárítjuk.

2. 0,01 g mol észteresítendő anyagot ötszörös mennyiségű piridinben oldjuk és 10 ml piridinben oldott 0,01 g mol p-toluolszulfonsavkloridot csepegtetünk hozzá 90 perc alatt, állandó keverés és só-jég hűtés mellett. A keverést még 4 órán át folytatjuk szobahőmérsékleten. 24 órás állás után H_2SO_4 -as jégre öntjük, a csapadékot vízzel savmentesre

mossuk, szárítjuk.

Acetátok készítése

/C-módszer/

1. 0,01 g mol acetilezendő anyagot ötszörös mennyiségű piridinben feloldjuk és 0,02 g mol ecetsavanhidridet adunk hozzá, majd 1 órán át vízfürdőn tartjuk. Ezután H_2SO_4 -at tartalmazó jégre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk, szárítjuk.

2. 0,01 g mol acetilezendő anyagot ötszörös mennyiségű piridinben oldjuk és 10 ml piridinben oldott 0,01 g mol ecetsavanhidridet csepegtetünk hozzá állandó keverés közben jéghűtés mellett 30 perc alatt. A keverést még 3 órán át folytatjuk szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet H_2SO_4 -as jégre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk, szárítjuk.

Oxetán származékok előállítása

/D-módszer/

0,01 g mol vegyes p-toluolszulfonsav-ecetsavészter 40 ml t-butanolban oldjuk és enyhe melegítés közben 1 g Na-t-butilátot adunk hozzá. 1 órai állás után metanolt, majd vizet adunk a reakcióelegyhez és számított mennyiségű sósavas etanollal átsavanyítjuk /pH = 6/. Az oldatot bepároljuk, a kívánt anyag olajosan kicsapódik. Benzolban feloldjuk az olajos terméket, szárítjuk, szűrjük, bepároljuk.

Ortóészter származékok előállítása

/E-módszer/

0,01 g mol 16-hidroximetil, 17-hidroxiszteroid származékokat 4 ml ortoecetsavtriethylészterben feloldjuk, és 30 percig 100°C-os vízfürdőn tartjuk. Ezután abszolút metanolt adunk hozzá, a kivált kristályt szűrjük, abszolút metanollal ortoecetsavtriethylésztermentesre mossuk.

Ortóészter származékok elbontása

/F-módszer/

0,01 g mol ortóésztert 30 ml metanolban feloldjuk, kevés vizet és p-toluolszulfonsavat adunk hozzá, majd vízzel hígítjuk, a képződő csapadékot szűrjük, szárítjuk.

Dezacetilezés kivitelezése

/G-módszer/

1. 0,01 g mol acetát származékokat 30 ml metanolban feloldjuk és 0,1 g KOH-t adunk hozzá, majd enyhén melegítjük. Ezután vizet adunk az oldathoz a képződő csapadékot szűrjük, vízzel lugmentesre mossuk, szárítjuk.

2. 0,01 g mol acetát származékokat 30 ml benzolba feloldjuk, és 30 perc alatt 150 g lugos Al_2O_3 -al összerázzuk, majd szobahőmérsékleten 20 napig állni hagyjuk /1 kg Al_2O_3 -ra 20 ml 5n NaOH oldatot számítunk/. Az Al_2O_3 -ot kromatografáló oszlopba töltjük, és az oszlopot megfelelő oldószerrel lemossuk.

Acetonid származékok előállítása

/H-módszer/

1. 0,01 g mol 16-hidroximetil, 17-hidroxi-szteroid származékot 500 ml 50 %-os benzol-kloroform elegyben oldunk, majd 250 ml elegy ledesztillálása után kevés p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. Ezután forralás közben apró részletekben 20 ml acetondietilketált adunk hozzá és még 10 percet forraljuk. Piperidinnel semlegesítjük, bepároljuk.

2. 0,01 g mol oxetán-származékot 10 ml acetonban oldunk és katalitikus mennyiségű bórtrifluoridéterátot adunk hozzá. Egy órán át a reakcióelegyet állni hagyjuk, majd piperidinnel semlegesítjük és vízzel kicsapjuk. A csapadékot benzolban oldjuk, Al_2O_3 oszlopon kromatografáljuk.

Szolvolizis kísérletek kivitelezése

/I-módszer/

1. Alkoholizis: 0,01 g mol vegyes p-toluolszulfonsav ecetsavészter származékot 10 ml abszolút etanolban oldunk és 0,6 g káliumacetátot adunk hozzá, majd 240 órán át a forráspont hőmérsékletén tartjuk.

2. Acetolizis: 0,01 g mol acetolizisre előkészített anyagot 50 ml jégecetben oldunk és 3 g káliumacetátot adunk hozzá, majd forraljuk 250 órán át. A reakcióelegyet benzolra öntjük, vízzel hígítjuk és a két fázist elválasztjuk. A benzolos fázist vízzel savmentesre mossuk, Na_2SO_4 -tal szárítjuk és bepároljuk.

16-Hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on/XIII/ elő-
állítás /23/

6,1 g kristályalkoholmentes Na-metilátot 150 ml abszolút benzolban elszuszpendálunk. Hozzáadunk 15 g /0,004 mol/ androszt-5-én-3 β , 17-ont/XI/ és 90 ml abszolút etilformiátot. A reakcióelegyet 3-5 órán át olajfürdőn 80-100°C-on kevertetjük, majd jéggel elbontjuk. Éterrel extraháljuk a szennyeződésekét és az át nem alakult kiindulási anyagot. A vizes részt hig HCl-val pH = 4-5-re savanyítjuk és a keletkezett csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk.

Op: 220-222°C

Rf = 0,31 /10 % metanol-benzol/

16-Acetoximetilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on-3-acetát
/XIIIa/

20 g /0,062 mol/ 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-onból /XIII/ ecetsavanhidriddel állítjuk elő.
/C/1-módszer/. Benzol-petroléter elegyből kristályosítjuk.

Op: 199-203°C

$t_D^{20} = -84^\circ$ /c = 0,5 klóroform, 10 cm-es kütetta/

Rf = 0,4 /1 % metanol-benzol/

16 α - és 16 β -Hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-
-3-acetát /XVa, XIVa/, 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,
17 α -diol-3-acetát /XVIa/

10 g /0,027 mol/ 16-acetoximetilén-androszt-5-én-3 β -
-ol, 17-on-3-acetát /XIIIa/ NaBH₄-del történő redukcióval
állítjuk elő /A-módszer/.

16 α - és 16 β -Hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-
-3-acetát /XVa, XIVa/, 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-
-3 β , 17 α -diol-3-acetát /XVIa/ izomerek szétválasztása

a/ Kristályosítás

A monoacetátok keverését 200 ml kloroformban felold-
juk, majd 200 ml benzolt adunk hozzá, amikor is a 16 α ,
17 β -izomer /XVa/ tulnyomó többsége kiválik, míg a másik
két izomer oldatban marad. A kivált kristályos részt szűr-
jük benzol-kloroform 1:1 arányu elegyével mossuk, majd
szárítjuk.

b/ Kromatografálás

Az előző kristályosításnál nyert anyalug tartalmazza
mind a három izomert, de megváltozott arányban. Az anya-
lugot bepárolva 60 ml kloroformban feloldjuk, 350 g IV-es
aktivitású Al₂O₃ oszlopra visszük és 50 % benzol-kloro-
form eleggyel 500 ml-es részletekben addig mossuk, míg elő-
ször lejönnek a szennyeződések, majd a 16 β , 17 β izomer
/XIVa/ és a 16 α , 17 β és a 16 β , 17 α izomerek keveréke

/XVa, XVIa/. E keverék szétválasztását /XVa, XVIa/ ismételt kromatografálással valósítottuk meg.

16 α , 17 β izomer /XVa/

Op: 242-244°C

$[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ / c = 0,5 kloroform, 10 cm-es kütetta/

Rf = 0,33 /10 % metanol-benzol/

16 β , 17 β izomer /XIVa/

Op: 199-203°C

$[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$ / c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,43 /10 % metanol-benzol/

16 β , 17 α izomer /XVIa/

Op: 223-225°C

$[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ / c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,29 /10 % metanol-benzol/

16 β -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát /XIVe/

7,24 g /0,62 mol/ 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból /XIVa/ p-toluolszulfonsavkloriddal állítjuk elő /B/2-módszer/. Kristályosítás benzol-petroléterből történik.

Op: 168-170°C

$[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ / c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,77 /5 % metanol-benzol/

16 β -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -
-diol-diacetát /XIVf/

5,2 g /0,01 mol/ 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-
-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból /XIVe/ ecetsav-
anhidriddel állítjuk elő /C/1-módszer/. Átkristályosítása
kloroform-petroléterből történik.

Op: 146-148°C

$[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es küvetta/

Rf = 0,46 /1 % metanol-benzol/

16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -
-diol-3-acetát /XVe/

10 g /0,027 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,
17 β -diol-3-acetátból /XVa/ p-toluolszulfonsavkloriddal
állítjuk elő /B/2-módszer/.

Op: 125-128°C

16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -
-diol-diacetát /XVf/

a/ 5 g /0,0095 mol/ 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-
-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból /XVe/ ecetsav-
anhidriddel állítjuk elő /C/1-módszer/. Metanolból kris-
tályosítva a kapott terméket a keletkező ditozilát kivá-
lik, a tozilát-acetát oldatban marad, amit bepárolva ben-
zol-petroléterből kristályosítunk.

b/ 2,1 g /0,0051 mol/ 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-diacetátból /XVc/ p-toluolszulfonsavkloriddal állítjuk elő /B/2-módszer/. Benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: $176-178^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62^{\circ}$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,47 /1 % metanol-benzol/

16β -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetát /XVIe/

1 g /0,0027 mol/ 16β -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetátból /XVIa/ készítjük el p-toluolszulfonsavkloriddal /B/2-módszer/, és közvetlenül p-toluolszulfonsav-ecetsav vegyes észterre alakítjuk át.

16β -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-diacetát /XVI f/

a/ 1,2 g /0,0027 mol/ 16β -p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetátból /XVIe/ ecetsav-anhidriddel készítjük el /C/1-módszer/. Átkristályosítása benzol-petroléter elegyből történik.

b/ 0,7 g /0,0017 mol/ 16β -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-diacetátból /XVIc/ p-toluolszulfonsavkloriddal készítjük el /B/1-módszer/. Benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: 124-125°C

$\alpha/\text{D}^{20} = -29^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,44 /1 % metanol-benzol/

16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -
-diol-3-acetát /XVIIe/

1,3 g /0,0035 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetátból /XVIIa/ p-toluolszulfonsav-kloriddal állítjuk elő /B/2-módszer/. Benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: 136-137°C

$\alpha/\text{D}^{20} = -73^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,81 /5 % metanol-benzol/

16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -
-diol-diacetát /XVIIIf/

1,3 g /0,0025 mol/ 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetátból /XVIIe/ ecetsavanhidriddel állítjuk elő /C/2-módszer/. Benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: 183-184°C

$\alpha/\text{D}^{20} = -23^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,49 /1 % metanol-benzol/

16 α -, 16 β -p-Toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-
-3 β , 17 β -diacetát /XVf, XIVf/ 16 β -, 16 α -p-toluol-
szulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diacetát /XVIf,
XVIIIf/ szolvólizise

550 mg szolvólizálendő anyagot 10 ml abszolút eta-
nolban oldunk és 0,06 g káliumacetátot adunk hozzá, majd
240 órán át a forráspont hőmérsékletén tartjuk a reakció-
elegyet.

A reakcióelegyből vett minta:

a/ 16 α , 17 β izomer esetén: 16 α -acetoximetil-
-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetát /XVd/ képződött.

b/ 16 β , 17 β -izomer esetén: gyűrűzárási reakció
ment végbe, s képződött a 16 β -hidroximetil-androszt-5-
-én-3 β , 17 β -diol-ortoészter-3-acetát /XIX/

c/ 16 α , 17 α izomer esetén: gyűrűzárási reakció
ment végbe, s képződött a 16 α -hidroximetil-androszt-
-5-én-3 β , 17 α -diol-ortoészter-3-acetát /XXIIa/.

d/ 16 β , 17 α izomer esetén: 16 β -acetoximetil-
-androszt-5-én-3 β , 17 α -diacetát. képződött /XVId/.

16 β -Hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-orto-
észter-3-acetát /XIX/

100 mg /0,00027 mol/ 16 β -hidroximetil-androszt-5-
-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból /XIVa/ ortoecetsavtri-
etilészterrel állítjuk elő /E-módszer/.

Op: 148-152°C

$[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,6 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-ortoészter-
-3-acetát /XXIIa/

2,7 g /0,0074 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetátból /XVIIa/ ortoecetsavtriethyl-észterrel készítjük el /E-módszer/.

Op: 156-166°C

$[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,72 /1 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát
/XVb/

25 g /0,068 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból /XVa/ ecetsavanhidriddel állítjuk elő /C/2-módszer/. A kapott termék a kívánt vegyület mellett 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-diacetátot is tartalmaz. A szétválasztást Al₂O₃-on szivatasos kromatografálással végezzük el.

Kromatografálás

A keveréket 20 ml 50 %-os benzol-petroléter elegyben feloldjuk és 700 g IV-es aktivitású Al₂O₃-dal töltött oszlopra visszük fel, majd 500 ml részletekben 50 %-os

benzol-petroléterrel mossuk, amikor is a triacetát /XVd/ jön le. A kromatografálást benzollal, illetve 25 %-os kloroform-benzol eleggyel folytatva a kívánt anyag /XVb/ nagy tisztaságban nyerhető.

Op: 141-142°C

$[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,52 /5 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát, 17-p-toluolszulfonát /XVg/

16,7 g /0,041 mol/ 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból /XVb/ p-toluolszulfonsavkloriddal állítjuk elő /B/1-módszer/. Benzol-petroléterből kristályosítjuk.

Op: 142-143°C

$[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,40 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol /XVII/

10 g /0,017 mol/ 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát, 17-p-toluolszulfonát /XVg/ acetolízisével állítjuk elő /I/2-módszer/. Az így kapott termék tartalmazza a 16 α -acetoximetil-17-metil-18-nor-androszt-5, 13-dién-3 β -ol-3-acetátot, valamint a kívánt vegyület triacetátját /XVIIId/. A szétválasztás Al₂O₃ oszlopon, szivatással történik.

Kromatografálás

A keveréket 20 ml petroléterben oldjuk és 300 g IV-es aktivitású Al_2O_3 -dal töltött oszlopra visszük fel. 100 ml részletekben petroléterrel mossuk az oszlopot, amikor /XXIII/ és a kívánt vegyület triacetátjának /XVIId/ keveréke jön le. További mosással, 20 %-os benzol-petroléter eleggyel a kívánt anyag triacetátja /XVIId/ tisztán nyerhető. A benzol mennyiségét a benzol-petroléter elegyben 25 % fölé emelni nem célszerű, mert ekkor a triacetátot /XVIId/ a vele együtt jövő kiindulási anyag /XVg/ szennyezi, és a tisztítás igen körülményes. A kívánt 16α , 17α izomerhez /XVII/, a triacetát származék /XVIId/ ZEMPLÉN szerinti dezacetilezéssel - /G/1-módszer/ - jutunk, amikor a 16α , 17α izomer /XVII/ kristályosan válik ki. Szűrjük, mossuk, szárítjuk.

Op: $277-278^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = -$

$R_f = 0,57$ /10 % jégecet-kloroform/

16α -Acetoximetil-17-metil-18-nor-androszt-5,13-dién- -3 β -ol-3-acetát /XXIII/

10 g /0,017 mol/ 16α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát, 17-p-toluolszulfonát /XVg/ acetalizálásával állítjuk elő /I/2-módszer/.

Op: $95-97^\circ\text{C}$

$R_f = 0,66$ /1 % metanol-benzol/

Androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát, 17-p-toluolszulfonát
/XXIVa/

1 g androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból állítjuk elő p-toluolszulfonsavkloriddal /B/1-módszer/. Átkristályosítás benzol-petroléterből történik.

Op: 165-166°C

$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kivetta/

Rf = 0,70 /1 % metanol-benzol/

17 β -metil, 18-nor-androszt-5,13-dién-3 β -ol-3-acetát
/XXV/

1 g /0,0021 mol/ androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát, 17-p-toluolszulfonátból /XXIVa/ állítjuk elő acetolizissel /I-módszer/. Átkristályosítás metanol-víz elegyből történik.

Op: 73-75°C

$[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kivetta/

Rf = 0,85 /1 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetát
/XVIb/

0,5 g /0,00014 mol/ 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetátból /XVIa/ állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/2-módszer/. A kapott termék, a kívánt vegyület mellett a 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β ,

17 α -diol-diacetátot /XVIId/ is tartalmazza. A szétválasztást Al₂O₃-on szivatasos oszlopkromatografálással végezzük el. Kristályosítás benzol-petroléter elegyből történik.

Op: 128-131°C

$[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

R_f = 0,53 /5 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetát, 17-p-toluolszulfonát /XVIg/

0,35 g /0,0008 mol/ 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetátból /XVIb/ állítjuk elő p-toluolszulfonsavkloriddal /C/1-módszer/.

Op: 133-137°C

$[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

R_f = 0,43 /1 % metanol-benzol/

16 β -acetoximetil-17-metil-18-nor-androszt-5,13-dién-3 β -ol, 3-acetát /XXVI/

0,1 g /0,0017 mol/ 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetát, 17-p-toluolszulfonát /XVIg/ acetolizisével állítjuk elő /I-módszer/.

Op: 76-86°C

$[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

R_f = 0,68 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil, 17 α -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol /XXVII/

a/ 5,6 g /0,017 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diolból /XVII/ állítjuk elő acetondietilketállal /H/1-módszer/. Benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

b/ 1 g /0,0033 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-oxetánból /XXIX/ /H/2-módszer szerint/ állítjuk elő. Benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: 167-169°C

$[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ /c = 0,5 kloroform 5 cm-es kütetta/

R_f = 0,4 /5 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil, 17 α -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol-3-acetát /XXVIIa/

2 g /0,0055 mol/ 16 α -hidroximetil, 17 α -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3 β -olból /XXVII/ állítjuk elő ecetsav-anhidriddel /C/1-módszer/. Benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: 153°C

$[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

R_f = 0,68 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetát /XVIIa/

2 g /0,0042 mol/ 16 α -hidroximetil, 17 α -hidroxi-

-acetonid-androszt-5-én-3 β -ol-3-acetátot /XXVIIa/ 20 ml metanolban feloldjuk, kevés vizet és p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. 1 napi állás után vízzel higitjuk, a kiváló csapadékot szűrjük, szárítjuk. Kloroform-benzol elegyből átkristályosítjuk.

Op: 230-231°C

$[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kivetta/

R_f = 0,48 /10 % metanol-benzol/

16 β -Hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-oxetán
/XXVIII/

0,516 g /0,00092 mol/ 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-diacetátból /XIVf/ D-módszer szerint készítjük el. Átkristályosítás aceton-víz elegyből történik.

Op: 185-187°C

$[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kivetta/

R_f = 0,32 /5 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-oxetán
/XXIX/

1 g /0,00178 mol/ 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-diacetátból /XVIIIf/ D-módszer szerint állítjuk elő. Aceton-víz elegyből átkristályosítjuk.

Op: 174-175°C

$\alpha_D^{20} = -65^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

R_f = 0,28 /5 % metanol-benzol/

16β -Hidroximetil, 17β -hidroxi-acetonid-androszt-5-én-3β -
-ol /XXX/

a/ 3 g /0,0093 mol/ 16β -hidroximetil-androszt-5-én-
-3β, 17β -diolból /XIV/ állítjuk elő acetondietilketállal
/H/1-módszer/.

b/ 1,2 g /0,0039 mol/ 16β -hidroximetil-androszt-5-
-én-3β, 17β -diol-oxetánból /XXVIII/ állítjuk elő H/2-mód-
szer szerint. Átkristályosítás benzol-petroléter elegyből
történik.

Op: 234-238°C

$\alpha_D^{20} = -24^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

R_f = 0,41 /5 % metanol-benzol/

16β - és 16α -Hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17β -
-diol-3-metiléter /XXXII, XXXIII/, 16β -hidroximetil-öszttra-
-1,3,5/10/-trién-3,17α -diol-3-metiléter /XXXIV,/

25 g /0,08 mol/ 16-hidroximetilén-öszttra-1,3,5/10/-
-trién-3-ol, 17-on-3-metiléter NaBH₄-del történő reduk-
ciójával állítjuk elő /A-módszer/.

16 β és 16 α -hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -
-diol-3-metiléter /XXXII, XXXIII/, 16 β -hidroximetil-
-ösztetra 1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter /XXXIV/
izomerek elválasztása

a/ Kristályosítás

A metiléterek keverékét feloldjuk melegítés közben az éppen szükséges acetonban, majd még 100 ml acetont adunk hozzá. Másnapra kiválik a 16 α , 17 β és a 16 β , 17 α /XXXIII, XXXIV/ izomerek túlnyomó többsége. A kivált kristályos anyagot szűrjük, acetonnal mossuk, szárítjuk. Az anyalug a 16 β , 17 β /XXXII/ izomert tartalmazza, amelyet ismét kristályosítunk kloroform-benzol elegyből.

b/ Kromatografálás

A három izomer /XXXII, XXXIII, XXXIV/ keverékét kloroformban feloldjuk és IV-es aktivitású Al_2O_3 -ot tartalmazó oszlopra visszük. Az oszlopot 50 %-os benzol-kloroform eleggyel mossuk 500 ml-es részletekben. Először a szennyeződések jönnek le, majd a 16 β , 17 β izomer metiléter származéka /XXXII/. Az oszlopot tovább mosva kloroformmal a 16 α , 17 β és a 16 β , 17 α -izomer /XXXIII, XXXIV/ együtt jön le, azaz kromatografálással ezek egymástól nem választathatók el.

A 16 α , 17 β és a 16 β , 17 α izomerek keverékét /XXXIII, XXXIV/ 100 ml piridinben feloldjuk és 10 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá, amikor is a két izomer diacetát származéka keletkezik /XXXIIIc, XXXIVc/. Másnap a reakcióelegyet H_2SO_4 -as

jégre öntjük, a csapadékot mossuk, szárítjuk. Ezután a melegen éppen szükséges metanolban feloldjuk, az oldatból lehűlve lemezes kristályok formájában válik ki a 16α , 17β izomer diacetát származéka /XXXIIIc/, amelyből hidrolízis révén állítjuk elő a 16α , 17β -izomer metiléter származékát /XXXIII/. Az anyalug rendkívül mértékben feldusul a 16β , 17α izomer diacetát származékában, amely nem kristályosodó olaj. Benzolban feloldjuk és lugos Al_2O_3 -ra visszük fel, ahol 20 napi állás során a primer acetoxi csoport hidrolízist szenved. Az Al_2O_3 -ot kromatografáló oszlopba töltjük és benzol-petroléter /1:1/ elegyével mossuk, amikor is az első frakciók nagy tisztaságban tartalmazzák a 16β , 17α izomer 17-acetoxi származékát /XXXIVb/, amelynek hidrolízisével jutunk a 16β , 17α -izomer metiléter származékához /XXXIV/.

16α , 17β izomer /XXXIII/

Op: 178-180 °C

$\alpha/\text{D}_D^{20} = 38^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,17 /1 : 2 : 2 aceton-benzol-petroléter/

16β , 17β izomer /XXXII/

Op: 170-173 °C

$\alpha/\text{D}_D^{20} = 39^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,4 /1 : 2 : 2/ aceton-benzol-petroléter/

16β , 17α izomer /XXXIV/

Op: 163-165 °C

$\alpha/\text{D}_D^{20} = 25^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,15 /1 : 2 : 2 aceton-benzol-petroléter/

16 β -p-Toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /XXXIIId/

3,5 g /0,011 mol/ 16 β -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXII/ p-toluolszulfonsavkloriddal állítjuk elő /B/2-módszer/. Kristályosítás benzol-petroléterből történik.

Op: 158-162 °C

$\alpha /_D^{20} = 18^\circ$ / c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kivetta/

Rf = 0,77 /5 % metanol-benzol/

16 β -p-Toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIe/

3 g /0,0063 mol/ 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β diol-3-metiléterből /XXXIIId/ készítjük el ecetsavanhidriddel /C/1-módszer/. A kristályosítás benzol-petroléterből történik.

Op: 105-108 °C

$\alpha /_D^{20} = 20^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kivetta/

Rf = 0,52 /1 % metanol-benzol/

16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /XXXIIId/

2 g /0,0063 mol/ 16 α -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXIII/ állítjuk elő p-toluolszulfonsavkloriddal /B/2-módszer/, és közvetlenül

p-toluolszulfonsav-ecetsav vegyes észterré alakítjuk át.

16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-észtra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -
-diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIIe/

a/ 2 g /0,0042 mol/ 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-
-észtra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXIIIId/
állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/1-módszer/. A kristályo-
sítás benzol-petroléterből történik.

b/ 3,2 g /0,0089 mol/ 16 α -hidroximetil-észtra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetátból /XXXIIIb/ állít-
juk elő p-toluolszulfonsavkloriddal /B/1-módszer/. A kristá-
lyosítás benzol-petroléterből történik.

Op: 130-131 °C

$n_D^{20} = 1,20$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,52 /1 % metanol-benzol/

16 β -p-Toluolszulfoniloximetil-észtra-1,3,5/10/-trién-
-3,17 α -diol-3-metiléter /XXXIVd/

3,2 g /0,0101 mol/ 16 β -hidroximetil-észtra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXIV/ p-toluolszulfon-
savkloriddal állítjuk elő /B/2-módszer/, és közvetlenül p-
-toluolszulfonsav-ecetsav vegyes észterré alakítjuk át.

16 β -p-Toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-
-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIVe/

a/ 1,3 g /0,0027 mol/ 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-
-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXIVd/
ecetsavanhidriddel állítjuk elő /C/1-módszer/. A kristályo-
sítás benzol-petroléterből történik.

b/ 4,2 g /0,0117 mol/ 16 β -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetátból /XXXIVb/ p-to-
luolszulfonsavkloriddal állítjuk elő /B/1-módszer/. A kris-
tályosítás benzol-petroléter elegyből történik.

Op: 118-124 °C

α / D^{20} = 16° /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kivetta/

Rf = 0,59 /1 % metanol-benzol/

16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-
-3,17 α -diol-3-metiléter /XXXVd/

2 g /0,0063 mol/ 16 α -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXV/ p-toluolszulfon-
savkloriddal készítjük el /B/2-módszer/. Az átkristályosi-
tás benzol-petroléterből történik.

. Op: nem kristályosodik.

16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-
-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXVe/

1,7 g /0,0036 mol/ 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-

-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXVd/
ecetsavanhidriddel készítjük el /C/1-módszer/. Az átkris-
tályosítás benzol-petroléterből történik.

Op: nem kristályosodik.

16 β -, 16 α -p-Toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-
trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIe, XXXIIIe/,
16 β -, 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién 3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIVe, XXXVe/
szolvilizise

550 mg /0,00107 mol/ szolvilizálandó anyagot 10 ml ab-
szolut etanolban oldunk és 0,06 g káliumacetátot adunk hoz-
zá, majd 240 órán át a forráspont hőmérsékletén tartjuk.

A reakcióelegyből vett minta:

a/ 16 α , 17 β izomer esetén: 16 α -acetoximetil-ösztra-
-1,3,5/10/-trién 3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIIc/
képződött.

b/ 16 β , 17 β izomer esetén: a gyűrűzárási reakció
ment végbe, s képződött a 16 β -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién 3,17 β -diol-ortoészter-3-metiléter /XXXVIIa/.

c/ 16 α , 17 α izomer esetén: gyűrűzárási reakció ment
végbe és képződött a 16 α -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-
-3,17 α -diol-ortoészter-3-metiléter /XLa/.

d/ 16 β , 17 α izomer esetén: 16 β -acetoximetil-ösztra-
-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIVc/
képződött.

16 β -Hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-orto-
észter-3-metiléter /XXXVIIa/

2 g /0,0063 mol/ 16 β -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXII/ ortoecetsavtri-
etilészterrel készítjük el /E-módszer/.

Op: 113-120 °C

$[\alpha]_D^{20} = 42^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,68 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-orto-
észter-3-metiléter /XLa/

2 g /0,0063 mol/ 16 α -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-
3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXV/ ortoecetsavtri-
etilészterrel készítjük el /E-módszer/.

Op: 120-123 °C

$[\alpha]_D^{20} = 21^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,72 /1 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-
-metiléter /XXXIVa/

1 g /0,0031 mol/ 16 β -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXIV/ ecetsavanhidriddel
állítjuk elő /C/2-módszer/. A kapott termék keverék, a ki-
vánt vegyület mellett tartalmazza a 16 β -acetoximetil-ösztra-
-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetátot is
/XXXIVc/. Az elválasztást szivatásos oszlopkromatografálás-

sal végezzük el.

Kromatografálás:

A keveréket 10 ml benzolban oldjuk, Al_2O_3 -dal töltött oszlopra visszük, majd 100 ml-es részletekben petroléterrel mossuk. Petroléterrel a 16β -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIVc/ jön le az oszlopról, majd 50 %-os benzol-petroléter eleggyel a kívánt anyag nyerhető. Benzol-petroléterből kristályosítjuk át.

Op: 120-122 °C

Rf = 0,48 /5 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-p-toluolszulfonát /XXXIVf/

0,6 g /0,0016 mol/ 16β -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXIVa/ állítjuk elő p-toluolszulfonsavkloriddal /B/1-módszer/. Benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: 129-130 °C

$\alpha/\text{D}^{20} = 24^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kúvetta/

Rf = 0,67 /1 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-17 β -metil-18-nor-ösztetra-1,3,5/10/13-tetraén-3-ol-3-metiléter /XXXVIII/

0,6 g /0,0011 mol/ 16β -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-p-toluolszulfonátból

állítjuk elő acetolízissel /I-módszer/. A keletkező terméket a kísérő szennyeződéstől szivatasos oszlopkromatográfiás módszerrel választjuk el, majd metanolból átkristályosítjuk.

Op: 75-79 °C

$\alpha/\beta^{\circ} = 17^{\circ}$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,82 /1 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /XXXIIIa/

25,7 g /0,081 mol/ 16 α -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXIII/ készítjük el ecetsavanhidriddel /C/1-módszer/. A kívánt termék mellett képződik a 16 α -acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIIc/ is, a szétválasztást szivatasos oszlopkromatografálással végezzük el.

Kromatografálás:

A keveréket 25 ml 50 %-os benzol-petroléter elegyben feloldjuk és 500 g IV-es aktivitású Al_2O_3 -dal töltött oszlopra visszük fel, majd 250 ml részletekben 25 %-os benzol-petroléter eleggyel mossuk, amikor is a diacetát /XXXIIIa/ jön le. Benzollal tovább mosva az oszlopot a kívánt anyag nagy tisztaságban nyerhető.

Op: 120-122 °C

$\alpha/\beta^{\circ} = 24^{\circ}$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,43 /5 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-
-metiléter, 17-p-toluolszulfonát /XXXIIIIf/

20 g /0,055 mol/ 16 α -acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-acetátból /XXXIIIa/ állítjuk elő p-toluolszulfonsavkloriddal /B/1-módszer/. Benzol-petroléter elegyből kristályosítjuk.

Op: 133-135 °C

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

Rf = 0,65 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-
-metiléter /XXXV/

20 g /0,038 mol/ 16 α -acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-p-toluolszulfonátból /XXXIIIIf/ acetolizissal állítjuk elő /I-módszer/. A kapott termék tartalmazza a 16 α -acetoximetil-17-metil-18-nor-öszttra-1,3,5/10/13-tetraén-3-ol-3-metilétert /XLI/, valamint a kívánt vegyület diacetátját /XXXVc/. A keveréket ZEMPLÉN szerint dezacetilezzük, majd szivatásos oszlopkromatografálással elválasztjuk.

Kromatografálás:

A keveréket 50 ml kloroformban feloldjuk és 500 g IV-es aktivitású Al₂O₃-ot tartalmazó oszlopra visszük. Az oszlopot 500 ml-es részletekben mossuk benzollal, amikor a 16 α -hidroximetil-17-metil-18-nor-öszttra-1,3,5/10/13-tetraén-3-ol-3-

metiléter jön benzollal, illetve kloroformmal folytatva az oszlop mosását a kívánt vegyület nyerhető /XXXV/.

Op: 180-183 °C

$\alpha_D^{20} = 52^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,43 /1 : 2 : 2/aceton-benzol-petroléter/

16 α -Acetoximetil-17-metil-18-nor-ösztetra-1,3,5/10/13-tetraén-3-ol-3-metiléter /XLI/

20 g /0,038 mol/ 16 α -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-p-toluolszulfonátból /XXXIIIIf/ acetolizissal állítjuk elő /I-módszer/. A kapott termék keverék a kívánt vegyület mellett tartalmazza a 16 α , 17 α izomer diacetát származékát /XXXVc/ is. Metanolból átkristályosítva ez utóbbi oldatba marad, míg a kívánt vegyület kristályosan kiválik.

Op: 117-120 °C

$\alpha_D^{20} = 66^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,79 /1 % metanol-benzol/

16 β -Hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-oxetán-3-metiléter /XLII/

0,2 g /0,00038 mol/ 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetátból /XXXIIe/ készítjük el D-módszer szerint. Átkristályosítás aceton-víz elegyből történik.

Op: 164-165 °C

$\alpha_D^{20} = 51^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,63 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-oxetán-3-metiléter /XLIV/

1 g /0,0019 mol/ 16 α -p-toluolszulfoniloximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetátból /XXXVe/ D-módszer szerint készítjük el. Az átkristályosítás éter-petroléter elegyből történik.

Op: 84-86 °C

$\alpha_D^{20} = 66^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,65 /1 % metanol-benzol/

16 β -Hidroximetil-17 β -hidroxil-acetonid-öszttra-1,3,5/10/-trién-3-ol-3-metiléter /XLIII/

a/ 1,2 g /0,0037 mol/ 16 β -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXII/ acetondietilketállal állítjuk elő /H/1-módszer/.

b/ 0,5 g /0,0016 mol/ 16 β -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-oxetán-3-metiléterből /XLIII/ állítjuk elő H/2-módszer szerint. A terméket benzol-petroléterből kristályosítjuk át.

Op: 134-135 °C

$\alpha_D^{20} = 43^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,72 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-17 α -hidroxi-acetonid-öszttra-1,3,5/10/-
-trién-3-ol-3-metiléter /XLV/

a/ 1,5 g /0,0047 mol/ 16 α -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-
trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXV/ állítjuk elő acetone-
diethylketállal /H/1-módszer/.

b/ 0,3 g /0,001 mol/ 16 α -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-oxetán-3-metiléterből /XLIV/ állítjuk elő
H/2-módszer szerint. Az átkristályosítás benzol-petroléter-
ből történik.

Op: 143-145 °C

$\alpha_D^{20} = 38^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,74 /1 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-diacetát
/XIVa/

3,6 g /0,011 mol/ 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-
-3 β -ol, 17 β -diolból /XIV/ állítjuk elő ecetsavanhidrid-
del /C/1-módszer/. Átkristályosítás metanol-víz elegyből
történik.

Op: 122-123 °C

$\alpha_D^{20} = -17^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,55 /1 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-diacetát

/XVd/

1,5 g /0,0046 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diolból /XV/ ecetsavanhidriddel állítjuk elő /C/1-módszer/. Átkristályosítás metanol-víz elegyből történik.

Op: 107-110 °C

$[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,46 /1 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-diacetát

/XVIa/

1,5 g /0,0046 mol/ 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diolból /XVI/ állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/1-módszer/. Átkristályosítás metanol-víz elegyből történik.

Op: 125-128 °C

$[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,45 /1 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-diacetát

/XVIIa/

5,5 g /0,017 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diolból /XVII/ állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/1-módszer/. Metanol-víz elegyből kristályosítjuk át.

Op: 119,5 - 120,5 °C

$\alpha / \alpha_D^{20} = -33^\circ / c = 0,5$ kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,51 /1 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetát hidrolizise lugos Al₂O₃-on /XVd/

27,5 g /0,061 mol/ 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetátot /XVd/ G/2-módszer szerint dezacetilezzük. Az oszlopot 500 ml-es részletekben benzollal mossuk, majd 50 %-os benzol-kloroform eleggyel, végül kloroformmal. A kromatografálás során egy terméket, a 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetátot /XVc/ kapjuk.

Op: 195-198 °C

$\alpha / \alpha_D^{20} = -20^\circ / c = 0,5$ kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,52 /5 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β 17 α -diacetát hidrolizise lugos Al₂O₃-on /XVId/

3 g /0,0068 mol/ 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diacetátot /XVId/ G/2-módszer szerint dezacetilezzük. Az oszlopot benzol-petroléter 1:1 arányu elegyével, majd benzollal mossuk le. A kapott termék kizárólag a 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diacetát /XVIc/.

Op: 167°C

$\alpha / \alpha_D^{20} = -30^\circ / c = 0,5$ kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,50 /5 % metanol-benzol/

16 α -Propioniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát
/XVj/

0,5 g /0,0014 mol/ 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból /XVa/ propionsavanhidriddel állítjuk elő /C/2-módszer/, és közvetlenül a vegyes propionsav ecetsavészterré /XVj/ alakítjuk át.

16 α -Propioniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3,17-
-diacetát /XVk/

0,4 g /0,0013 mol/ 16 α -propioniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetátból /XVj/ állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/1-módszer/. Átkristályosítása benzol-petroléter elegyből történik.

Op: 117-120 °C

$[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es küvette/

Rf = 0,33 /1 % metanol-benzol/

16 β -Propioniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-
-acetát /XVIj/

0,5 g /0,0014 mol/ 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol-3-acetátból /XVIa/ állítjuk elő propionsavanhidriddel /C/2-módszer/, és közvetlenül a vegyes propionsav ecetsav észterré /XVIk/ alakítjuk át.

16 β -Propioniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17 α -diol, 3,17-
-diacetát /XVIk/

0,4 g /0,0013 mol/ 16 β -propioniloximetil-androszt-5-én, 3 β , 17 α -diol-3-acetátból /XVIj/ állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/1-módszer/. Átkristályosítása benzol-petroléter elegyből történik.

Op: 110-114 °C

$\alpha_D^{20} = -4^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,40 /1 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetát hidrolizise
lúgos Al₂O₃-on /XIVd/

2 g /0,0044 mol/ 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diacetátot /XIVd/ G/2-módszer szerint dezacetilezzük. 9 napi állás után 250 ml 50 %-os benzol-petroléterrel, nyolcszor 200 ml benzollal, majd kétszer 200 ml 50 %-os benzol-kloroformmal és végül 350 ml kloroformmal mossuk le az oszlopot. Az oszlopról először a 16 β -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát jön le /XIVb/.

Op: 136-138 °C

$\alpha_D^{20} = -12^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,59 /5 % metanol-benzol/

A lejövő következő anyag a 16β -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diacetát /XIVc/.

Op: $188-190^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = -43^{\circ}$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kúvetta/

Rf = 0,40 /5 % metanol-benzol/

Az utolsó kloroformos frakció a 16β -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetátot tartalmazza /XIVa/.

16α -Acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diacetát hidrolizise lugos Al_2O_3 -on /XVIIId/

5 g /0,011 mol/ 16α -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diacetátot /XVIIId/ G/2-módszer szerint dezacetilezzük. A mintavétel során a vékonyréteg kromatogramon a kiindulási és a végtermékként keletkező 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetát /XVIIa/ mellett két köztitermék is megjelenik, amelyeket a kromatogramon való elhelyezkedés alapján - összehasonlítva a 16β -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diacetát dezacetilezése során keletkező köztitermékkel - 16α -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetát /XVIIb/, illetve a 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α diacetátnak /XVIIc/ valószínűsítettünk. Ezt a két vegyületet más úton is előállítottuk és azonosítottuk a vékonyréteg kromatogramon. A két köztitermék oszlopról történő lemosással nem izolálható tisztán, mert kromatografálás során az Al_2O_3 -on acilvándorlás megy végbe, így minden frakció a

két diacetát /XVIIb, XVIIc/ keverékét tartalmazza.

20 napi állás után az oszlopot kloroformmal lemossuk, amikor is a 16α , 17α izomer 3-acetátja /XVIIa/ nyerhető nagy tisztaságban.

16α -Acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetát /XVIIb/

1,5 g /0,0041 mol/ 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetátból /XVIIa/ állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/2-módszer/. A kapott termék keverék a kívánt anyag mellett a 16α , 17α izomer triacetátját /XVIIId/ is tartalmazza, de csak kis mennyiségben. Benzol-petroléterből átkristályosítva a diacetát /XVIIb/ kiválik, a triacetát /XVIIId/ oldatban marad.

Op: 159-161 °C

$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

Rf = 0,38 /5 % metanol-benzol/

16α -Hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diacetát /XVIIb/

1,5 g /0,0037 mol/ 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-ortóészter-3-acetátot /XXII/ 30 ml metanolban feloldjuk, kevés vizet és p-toluolszulfonsavat adunk hozzá, majd vízzel kicsapjuk, szűrjük, szárítjuk. A keletkezett termék keverék fő tömege 3,17 diacetát /XVIIc/, de jelentős mennyiségben tartalmaz 3,16-diacetátot /XVIIb/ is. A két vegyület el-

választása igen nehéz, frakcionált kristályosítás, kromatografálás sem vezet eredményre. A 3,17 diacetát /XVIIc/ izolálását a következő módon valósíthatjuk meg. 500 mg keveréket 1 ml metanolban feloldunk és felcseppentjük szilikagél vékonyréteg lapra, majd 5 % metanol-benzol elegyben futtatjuk, amikor a két anyag elválík egymástól. A vékonyréteg lapot jóddal telített kádba helyezzük, amikor is a foltok megjelennek. A 3,17 diacetátnak megfelelő helyen a szilikagélt lekaparjuk, a jódot elszublimáltatjuk és az anyagot kloroformmal leoldjuk.

Átkristályosítás benzol-petroléterből történik.

Op: 181-185 °C

$[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kúvetta/

Rf = 0,48 /5 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién, 3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIIc/

3,4 g /0,0107 mol/ 16 α -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXIII/ állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/1-módszer/. Metanolból átkristályosítjuk.

Op: 118-120 °C

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

Rf = 0,57 /1 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-
-metiléter, 17-acetát /XXXIIc/

2,6 g /0,0082 mol/ 16 β -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXII/ állítjuk elő ecet-
savanhidriddel /C/1-módszer/. Metanolból átkristályosítjuk.

Op: 118-120 °C

$[\alpha]_D^{20} = 21^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,52 /1 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-
metiléter, 17-acetát /XXXIVc/

4 g /0,012 mol/ 16 β -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXIV/ állítjuk elő ecet-
savanhidriddel /C/1-módszer/.

Op: nem kristályosodik.

$[\alpha]_D^{20} = 31^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,52 /1 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-
-metiléter, 17-acetát /XXXVc/

1 g /0,0031 mol/ 16 α -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXV/ állítjuk elő ecet-
savanhidriddel /C/1-módszer/.

Op: nem kristályosodik.

$[\alpha]_D^{20} = 36^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kütetta/

Rf = 0,55 /1 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát hidrolizise lugos Al₂O₃-on /XXXIIIc/

3,5 g /0,0087 mol/ 16 α -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetátot /XXXIIIc/ G/2-módszer szerint dezacetilezzük, majd benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: 175-178 °C

$n_D^{20} = 1,50$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

R_f = 0,56 /5 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát hidrolizise lugos Al₂O₃-on /XXXIVc/

5 g /0,0124 mol/ 16 β -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetátot /XXXIVc/G/2-módszer szerint dezacetilezzük. A terméket benzollal mossuk le az oszlopról és benzol-petroléterből átkristályosítjuk.

Op: 128-135 °C

$n_D^{20} = 1,00$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kűvetta/

R_f = 0,47 /5 % metanol-benzol/

16 β -Acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát hidrolizise lugos Al₂O₃-on /XXXIIc/

2 g /0,0049 mol/ 16 β -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetátot /XXXIIc/ G/2-módszer szerint dezacetilezzük.

Mintavétel során a vékonyréteg kromatogramon megjelenik a 16β -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIb/ és a 16β -acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /XXXIIa/ - azaz a dezacetilezés két közti terméke - izolálása az oszlopról történő lemosással nem valósítható meg, az oszlopon történő acilvándorlás miatt. A két közti terméket preparatív vékonyréteg kromatográfiás módszerrel sikerült elválasztani egymástól és azonosítani.

Az oszlopot 20 napi állás után kloroformmal lemossuk, amikor is a 16β , 17 β izomer metiléter származéka /XXXII/ nyerhető nagy tisztaságban.

16β -Acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /XXXIIa/

2 g /0,0063 mol/ 16β -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /XXXII/ állítjuk elő ecetsavanhidriddel /C/2-módszer/. Átkristályosítás benzol-petroléterből történik, amikor is a kívánt termék mellett keletkező 16β -acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát oldatban marad.

Op: 150-153 °C

$[\alpha]_D^{20} = 37^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es küvetta/

Rf = 0,57 /5 % metanol-benzol/

16 β -Hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXIIb/

1,5 g /0,0038 mol/ 16 β -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-ortoészter-3-metilétert /XXXVIIa/ 30 ml metanolban feoldjuk, kevés vizet és p-toluolszulfonsavat adunk hozzá, majd vízzel kicsapjuk, szűrjük, szárítjuk. Benzol petroléterből átkristályosítjuk, amikor a nyomokban jelenlévő 16-acetoximetil származék /XXXIIa/ oldatban marad.

Op: 134-135 °C

$[\alpha]_D^{20} = 8^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,46 /5 % metanol-benzol/

16 α -Acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter-17-acetát hidrolizise lugos Al₂O₃-on /XXXVc/

1 g /0,0024 mol/ 16 α -acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetátot /XXXVc/ G/2-módszer alapján dezacetilezzük.

A dezacetilezés közti termékeként megjelenő 16 α -acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter /XXXVa/ és a 16 α -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter, 17-acetát /XXXVb/ oszlopról történő lemosással nem választható el, a közben lejátszódó acélvándorlás miatt. E két vegyületet más uton sikerült azonban előállítani és azonosítani. Az oszlop 20 napi állás után kloroformmal történő lemosása a 16 α , 17 α izomer metiléter származékát /XXXV/ eredményezi.

16 α -Acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-
-metiléter /XXXVa/

1 g /0,0031 mol/ 16 α -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléterből /XXXV/ ecetsavanhidrid-
del C/2-módszer szerint állítjuk elő, majd benzol-petrol-
éterből átkristályosítjuk.

Op: 142-144 °C

$\alpha /_D^{20} = 26^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,64 /1 % metanol-benzol/

16 α -Hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-
-metiléter, 17-acetát /XXXVb/

0,5 g /0,0012 mol/ 16 α -hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-ortoészter-3-metilétert /XLa/ 15 ml me-
tanolban feloldunk kevés vizet és p-toluolszulfonsavat adunk
hozzá. Másnap vízzel kicsapjuk, szűrjük, szárítjuk, benzol-
petroléterből kristályosítjuk.

Op: 182-184 °C

$\alpha /_D^{20} = 30^\circ$ /c = 0,5 kloroform, 5 cm-es kuvetta/

Rf = 0,46 /5 % metanol-benzol/

ÖSSZEFOGLALÁS

Megállapítottuk, hogy a 16-formil-17-ketoszteroidok komplex fémhidridekkel redukálva 16-hidroximetil-17-hidroxi izomerek keverékét szolgáltatja anélkül, hogy az egyébként érzékeny 1,3-helyzetű karbonil rendszer fragmentálódása következne be.

A 16-formil-androszt-5-én-3 β -ol-17-on nátriumbórhidriddel redukálva fő tömegben 16 β , és 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diolt, kis mennyiségben a megfelelő 16 β , 17 α izomert szolgáltatta. Az oszlopkromatográfiás módszerrel szétválasztott izomerek egzakt konfigurációbizonyítását azok egyes p-toluolszulfonsav-ecetsav észtereivel végzett /AcO-6/ általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoport részvétel törvényszerűségének alkalmazásával oldottuk meg.

A hiányzó 16 α , 17 α -izomer előállítását a 16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β , 17 β -diol-3-acetát, 17-p-toluolszulfonátból ugyancsak az /AcO-6/ szomszédcsoport részvétel törvényszerűségének felhasználásával valósítottuk meg.

A lehetséges négy 16-p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β , 17-diol-diacetát birtokában szelektív gyűrűzárási reakciókat végeztünk. Lugos közegben a cisz szerkezetű 16 β , 17 β illetve 16 α , 17 α izomerek négytagu oxetángyűrűvé zárltak. A választott kísérleti feltételek mellett tulajdonképpen egy /O⁻-4/ általános szimbólummal jellemezhető szom-

szédcsoporthoz részvétel játszódott le. A gyűrűs oxetánok karbonil vegyületekkel bórtrifluoridéterát katalitikus hatására gyűrűbővüléssel járó acetáلكépzési reakcióban vettek részt. A megfelelő transz szerkezetű 16α , 17β illetve 16β , 17α izomerek esetében a sztereospecifikus gyűrűzárási reakció kimaradt.

A négy 16-p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én- 3β , 17-diol-diacetát birtokában összehasonlító jellegű acetolizist végeztünk. Megállapítottuk, hogy a cisz-szerkezetű 16β , 17β illetve 16α , 17α izomer a megfelelő transz elrendezésű 16α , 17β illetve 16β , 17α -izomerekhez viszonyítva egy nagyságrenddel gyorsabban vesznek részt az acetolizisben, jeléül annak, hogy a szomszédos acetoxi csoport a p-toluolszulfonil csoport ionizációjában egy delokalizált rendszerű acetoxónium ion képződése közben beleszól.

A 16-formil-17-ketoszteroidok komplex fémhidriddel történő redukcióját kiterjesztettük a 16-formil-ösztrea-1,3,5/10/-trién-3-ol,17-on-3-metiléterre. A redukció során nyert három 16-hidroximetil-17-hidroxi izomer keverékét szivatásos oszlopkromatográfiával választottuk el, majd a szétválasztott izomerek egzakt konfigurációbizonyítását az androsztén sorban alkalmazott szomszédcsoporthoz részvétellel végeztük el.

A hiányzó 16α , 17α -izomer előállítását ugyancsak az androsztén sorban alkalmazott módszerrel, a 16α -acetoximetil-ösztrea-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter, 17β -p-toluolszulfonát vizes közegben végzett acetolizisével va-

lósítottuk meg.

A bizonyított konfigurációjú négy 16-p-toluolszulfonil-oximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléterrel - az androsztén sorban alkalmazott módon - szelektív gyűrűzárási reakciókat végeztünk. A cisz szerkezetű 16β , 17β , illetve a 16α , 17α izomerek négytagu oxetángyűrűvé zártak. A gyűrűs oxetánok karbonil vegyületekkel bórtrifluoridéterátnak, mint Lewis savnak hatására gyűrűbővüléssel járó acetáltképzési reakcióban vettek részt. A transz szerkezetű 16α , 17β , illetve 16β , 17α izomerek az intramolekulás reakcióban nem vettek részt, csupán a p-toluolszulfonil csoport S_N2 kicserélődése következett be.

A 16-acetoximetil-androszt-5-én-3,17-diol-diacetát, illetve a 16-acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter-17-acetát izomerek lugos alumíniumoxidon szelektív dezacetilezési, illetve acilvándorlási reakciót mutattak.

A cisz szerkezetű 16β , 17β illetve 16α , 17α izomereknél mind az androsztén, mind az ösztratrién sorban a választott kísérleti feltételek mellett a primer acetoximetil csoport dezacetileződött, majd a szomszédos 17-es acetyl csoport vándorlása, majd további dezacetileződése volt megfigyelhető.

A transz szerkezetű 16α , 17β illetve 16β , 17α izomerek mindkét sorban csak a primer acetoximetil csoporton szenvedtek dezacetileződést, a másodlagos acilvándorlás kimaradt.

Az androsztén, illetve az ösztratrién sorban a rendelkezésre álló izomerek konfigurációbizonyítását "in situ"

bórsavészterképzési reakcióval is kiegészítettük. A cisz szerkezetű 16β , 17β illetve 16α , 17α izomer párok bórsavval impregnált szilikagél lapon erős R_f érték növekedést mutattak, míg a transz szerkezetű 16α , 17β illetve 16β , 17α izomerek esetében ez a jelenség elmaradt.

IRODALOM

- /1/ WINSTEIN, S., LUCAS, H.J.: J. Am. Chem. Soc. 61,
1576 /1939/
- /2/ LWOWSKI, W.L.: Angew, Chem. 70, 483 /1958/
- /3/ CAPON, B.: Quart. Rev. 18, 45 /1964/
- /4/ HÜNIG, S.: Angow, Chem. 76, 400 /1964/
- /5/ PLATTNER, P.A., LANG, W.: Helv. Chem. Acta 27,
1872 /1944/
- /6/ a. PLATTNER, P.A., FÜRST, A., KOLLER, F., LANG, W.:
Helv. Chem. Acta 31, 1455 /1948/
b. WILLIAMS, K.I.H., ROSENFELD, R.S., SMULOWITZ, M.,
FUKUSHIMA, D.K.: Steroids I. 377 /1963/
c. WEINMANN, J., WEINMAN, S.: Steroids, 6, 683 /1965/
- /7/ SCHULTZ, R.G.: J. Org. Chem. 24, 1955 /1959/
- /8/ BLUNT, J.W., HARTSHORN, M.P., KIRK, D.N.: J. Chem.
Soc. 1073 /1964/
- /9/ COPPEN, M.J., HARTSHORN, M.P., KIRK, D.N.: J. Chem.
Soc. 6, 576 /1966/
- /10/ KNOX, L.H., VELARDE, E.: J. Org. Chem. 27, 3925
/1962/
- /11/ COUNSELL, R.E., KLIMSTRA, P.D.: J. of Medicinal
Chemistry 6, 736 /1963/
- /12/ KNOX, L.H.: U.S.P. 3 088 954 ; C.A. 59, 11613 g
- /13/ SCHNEIDER, GY., WEISZ-VINCZE, I.: Chem. Comm.
1030, 1968.

- /14/ SCHNEIDER, GY., WEISZ-VINCZE, I.: Kémiai Közlemények
31, 383 /1969/
- /15/ SCHAUB, R.E., KISSMAN, H.M., WEISS, M.J.: J. Org.
Chem. 29, 2775 /1964/
- /16/ ALLEN, G.R., WEISS, M.J.: J. Org. Chem. 27, 4681
/1962/
- /17/ ELLIS, B., PATEL, D., PETROW, V.: J. Chem. Soc.
800, 1958.
- /18/ BIGGERSTAFF, W.R., GALLAGHER, T.F.: J. Org. Chem.
22, 1220 /1957/
- /19/ FISHMAN, J. and BIGGERSTAFF, W.R.: J. Org. Chem.,
23, 1190 /1958/
- /20/ FAJKOS, J.: Coll., 20, 312 /1955/
- /21/ FUKUSHIMA, D.K. and GALLAKHER, T.F.: J. Amer. Chem.
Soc., 73, 196 /1951/
- /22/ GOULD, D., SHAPIRO, E.I., FINCHENOR, L.E., GRVEN, F.
and HERSBERG, E.B.: J. Amer. Chem. Soc.
79, 3158 /1956/
- /23/ RUZICKA, L., PRELOG, V., BATTERAY, J.: Helv. Chim.
Acta 31, 1296 /1948/
- /24/ UHLE, F.C.: J. Amer. Chem. Soc. 83, 1460 /1961/
- /25/ CORBELLINI, A., GERALI, G., SPORTOLETTI, G.,
TORTI, U.: ll. Farmaco, 22, 698 /1967/
- /26/ MAYO de P.: Molecular Reanangements, New York, 1964
- /27/ WESTPHAL, U., WANG, Y.L., HELLMANN, H.: Berichte
6, 1233 /1939/

- /28/ HENBEST, H.B., MILLWARD, B.B.: J. Chem. Soc. 3575
/1960/
- /29/ WINSTEIN, S., ALLRED, E., HECK, R., GLICK, R.:
Tetrahedron 3, 1 /1958/
- /30/ WINSTEIN, S.: Experientia Suppl. 2, 137 /1955/
SCHNEIDER, J.J., LEWBART, M.L.: Tetrahedron 20,
943 /1964/
- /31/ DITTUS, G.; HOUBEN-WEYL "Methoden der Organischen
Chemie, VI/3.
G. THIEME Verlag STUTTGART, 1965 p.493-515.
- /32/ SCHNEIDER, GY., WEISZ-VINCZE, I., VASS, A.,
KOVÁCS, K.: Chem. Comm. 713, 1972.
- /33/ BETHEL, D., GOLD, V.: Quart. Rev. 12, 173 /1958/
- /34/ BARDHAN, J.C.: J. Chem. Soc. 1848 /1936/
- /35/ JOHNS, W.F., JERINA, D.M.: J. Org. Chem. 28, 2922
/1963/
- /36/ TARLTON, E.J., FIESER, M., FIESER, L.F.: J. Amer.
Soc. 75, 4423 /1953/
- /37/ BLUNT, I.W., HAPSTHORN, M.P., KIRK, D.N.: Chem.
and. Ind. 1955 /1963/
J. Chem. Soc. 1073 /1964/
- /38/ COPPEN, M.J., HARSTHORN, M.P., KIRK, D.N.:
J. Chem. Soc. 576 /1966/
- /39/ CROSS, A.D., DENOT, E., ACAVEDO, R., URQUIZA, R.,
BOWERS, A.: J. Org. Chem. 29, 2195 /1964/
- /41/ SANDS, B.W., ROWLAND, A.T.: Steroids, 4, 175 /1964/

- /42/ TSCHESCHE, R., TJOG, B.T., WULFF, G.: Ann. 695,
160 /1966/
- /43/ SCHNEIDER, GY., WEISZ-VINCZE, I., VASS, A.,
KOVÁCS, K.: Tetrahedron Letters 32,
3349 /1972/
- /44/ DARMOIS, E., PERYRAUX, R., Chem. Zbl. II., 359
/1932/
- /45/ BÖESEKEN, D.: Ber, 46, 2612 /1913/
- /46/ FRESSENIUS, R., JANDER, G.: Handbuch der Anal. Chem.
III. /1942/
Springer Verlag. Berlin.
- /47/ SCHNEIDER, J.J., LEWBART, M.L.: Tetrahedron 20,
943 /1964/

Hálás köszönetemet fejezem ki Dr. Kovács Kálmán egyetemi tanárnak, hogy az általa vezetett Tanszéken tudományos ösztöndíj biztosításával lehetővé tette a doktori értekezésem elkészítését.

Hálásan köszönöm Dr. Schneider Gyula tudományos főmunkatársnak a munkámhoz nyújtott önzetlen segítségét és szakmai irányítását.

Köszönetet mondok Dr. Lakosné Dr. Láng Kornélia és Dr. Bartókné Bozóki Gizellának az analízisek elvégzéséért, továbbá Jancsó Ferencnének a technikai segítségért.

