

A KOLESZTERIN SZUBSZTITUÁLT AMINOALKIL ÉTEREINEK
ELŐÁLLÍTÁSA

Egyetemi doktori értekezés

Írta:

Török Attiláné Pusztay Éva

Készült

a József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai
Intézetében

Szeged, 1972.



Diss. B 811



TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	1
ELMÉLETI RÉSZ	5
1. Aminoalkil- 3β -szteroil éterek élettani hatása	5
2. Aminoalkil- 3β -szteroil éterek szintézis-módjai	16
SAJÁT VIZSGÁLATAIM LEÍRÁSA	30
3. Koleszterin szubsztituált aminoetil étereinek szintézise	31
4. Szteroid p-toluol-szulfonátok reakciói terciér aminokkal	38
5. Kísérleti rész	46
ÖSSZEFOGLALÁS	62
IRODALOM	65

BEVEZETÉS

A szteroid típusú vegyületek az emberi, állati és növényi szervezetben egyaránt előforduló, jelentős élettani funkciót betöltő, nélkülözhetetlen anyagok, így már régóta felismerték a gyógyászatban betöltött fontos szerepüket. A természetes eredetű szteroidok azonban igen kis mennyiségben állnak rendelkezésre, és izolálásuk is igen költséges. Megfelelő hatás eléréséhez nagy dózisokban kellett őket alkalmazni, amely néha nem kívánatos mellékhatások jelentkezését is kiváltotta. Ezért már hosszú idő óta folynak a kutatások e vegyületek szintetizálására, valamint nagyobb hatású, vagy más hasznos élettani hatással rendelkező, szteroid típusú anyagok előállítására.

Ilyen vegyületek a természetes szteroidok szerkezetének kémiai úton történő megváltoztatásával, különböző szubsztituensek beépítésével nyerhetők. A módosított szteroid vegyületek kialakítását a gazdaságossági szempont mellett alkalmazhatósági szempontok is szükségessé tették. A legtöbb természetes szteroid hormon ugyanis szájon át adagolva hatástalan, injekciós kezelés esetében pedig fájdalmas helyi tünetek léphetnek fel. Gyógyszerként történő felhasználásuk

nálás esetén tehát fontos cél, hogy orálisan adagolva is jól felszívódó, aktív hatást kifejtő vegyületeket állítsanak elő.

Az ez irányú kutatások kezdetben nem hoztak ki-elégítő eredményt, főleg a nem kívánatos mellékhatások jelentkezése miatt. Az 1950-es években azonban a progeszteron molekula 17-es, majd 6-os helyzetben történt szubsztituálásával nagy hatású, egyre tökéletesebb készítményeket hoztak létre. Kezdetben főleg alkil-, hidroxil- és acetil-csoportokat építettek be a szteránvázba. Az első orálisan aktív progeszteron analóg a 17α -etinil-tesztoszteron, a leghatásosabb pedig a 6α -metil- 17α -acetoxi-progeszteron volt.

Később a figyelem a halo- és aminoszteroidok, valamint a szteroidéterek felé fordult, amelyek között már nemcsak szexuál-hormon hatású, hanem egyéb fontos gyógyhatású /gyulladásgátló, nyugtató stb./ vegyületek is voltak /1/.

A számos módosított szteroid előállításával és vizsgálatával sok érdekes összefüggésre derült fény a kémiai szerkezet és a biológiai hatás viszonylatában /2/. Megállapították, hogy azon esetekben, amikor egy funkciós csoport beépítése az eredeti hatás fokozódását vonja maga után, valószínűleg a biológiailag aktív csoport lebomlása lassul le, ezáltal kisebb dózis is

tartósabb hatást fejt ki a szervezetben.

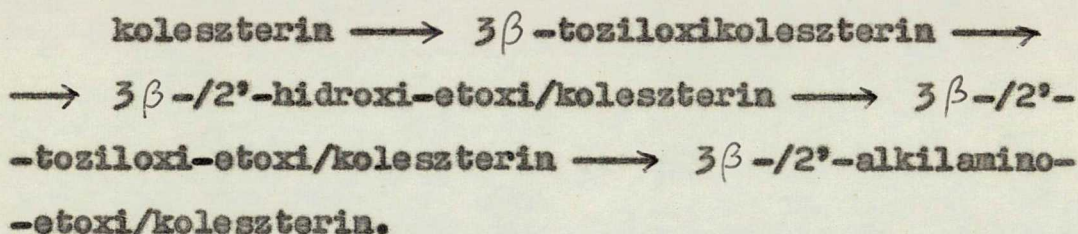
Az utóbbi évtizedben sok közlemény jelent meg a szteroid vegyületek 3-as szénatomján lévő hidroxil-csoport éteresítésének lehetőségeiről, és az így nyert szteroid-éterek élettani hatásának vizsgálatáról. Egyes szerzők különösen kedvező biológiai hatásról számoltak be olyan szteroid származékok esetében, ahol az éteresítés aminoalkil-vegyületekkel történt, és így amino-alkil-3-szteroid-éterek jöttek létre. Mivel jelen dolgozatomban ilyen típusú vegyületek szintézisével foglalkozom, az 1. és 2. pontban részletesen kitérek e vegyületcsoport jelentőségére és az eddig közölt szintézismódszerek ismertetésére.

Az irodalomban található szintézisek lényeges része megegyezik abban, hogy alkalmas módon ω -halogén-alkilétert alakítanak ki közbeeső lépésként, és a halogén atom segítségével kapcsolják az aminovegyületet a molekulához.

Érdekesnek mutatkozott egy lehetséges másik út megvizsgálása az amino-alkil-3-szteroid-éterek kialakítására. Nevezetesen, közti vegyületként ω -hidroxil-alkil-3-szteroid étert kiépíteni, majd ennek tozilkloriddal történő észteresítésével létrehozni azt az aktív centrumot, amellyel az aminovegyületek kondenzálása megvalósítható. Ismeretes ugyanis /28/,

hogy ugyanazon rendszerben a toziloxi-csoport lehasadásának sebessége egy nagyságrenddel nagyobb, mint a halogéneké. Ha tehát az adott vegyület tozilátja előállítható, az ezt követő szolvolitikus reakciólépés igen jó hatásfokkal megy végbe.

Munkám első részét ennek a szintézismódnak megvalósítása képezte, amelyet a modellül választott koleszterinből kiindulva végeztem el különböző primer és szekunder aminok, valamint amino-alkoholok felhasználásával, a következő reakciólépéseken keresztül:



Munkám második részében a 3β -toziloxi-koleszterin és a 3β -/ 2° -toziloxi-etoxi/koleszterin reakcióit vizsgáltam tercier aminokkal. Az idevonatkozó irodalom /20/ alapján a toziloxi-csoport aminocsoporttal történő szubsztitúcióját vártam, amely egy kvaterner aminoszármazék, mint átmeneti termék demetilezése révén jön létre. A fenti reakciók esetében azonban ezt a reakciómechanizmust nem tapasztaltam, és az említett irodalomtól eltérő aminoszármazékokat nyertem.

Dolgozatomban Chemical Abstracts által használt nevezéktant vettem át fonetikus magyar átírásban, alkalmazva az ott előfordult rövidítéseket is.

ELMÉLETI RÉSZ

1. Aminoalkil- 3β -szteroid éterek élettani hatása

Az aminoalkil- 3β -szteroid éterek előállítására és vizsgálataira vonatkozó kutatások nem tekintenek hosszú múltra, az első szabadalmak 1959-60-ban jelentek meg. Applezweig "Steroid Drugs" című monográfiájának 1964-ben megjelent II. kötetében /3/ még alig 5-6 ilyen típusú vegyületet ismertet. Az azóta eltelt években azonban több kutató foglalkozott szintézisükkel és hatásuk felderítésével, így ma már sokkal több adat áll rendelkezésre jellemzésükhöz.

Az aminoalkil- 3β -szteroid éterek jelentős biológiai aktivitást mutatnak, azonban nem azt a hormonhatást fokozzák, vagy befolyásolják, amellyel a módosítás alapjául szolgáló szteroid rendelkezik, hanem attól lényegesen eltérő, sőt ellentétes hatást is kifejthetnek.

Marshall /4/ pregnén-, kolesztén- és androsztén- 3 -amino-alkoxi származékokat állított elő, amelyek nyugtató, görcsoldó és vérnyomáscsökkentő hatásának bizonyultak. Tiernen /5/ alkil-androszteronok 3 -aminoalkil étereit vizsgálva gyulladásgátló, véralvadást elősegítő és anti-ödémás hatást tapasztalt. Centrall

/6, 7, 8/ és munkatársai dimetilanino-etoxi származékokat készítettek el, amelyek különböző mértékben, de hatékonyan csökkentették a vér szérumkoleszterinszintjét. E vegyületek közül mindössze kettőt találtak inaktívnak, amit az orális adagoláskor bekövetkező csekély felszívódóképességüknek tulajdonítottak. Gordon /9/ abban látta a fent említett vegyületek antikoleszterin hatásának magyarázatát, miszerint a dezmoszterin koleszterinné történő konverziójának leblokkolása révén gátolják a koleszterin bioszintézisét.

Bencze és munkatársai /10/ fungicid hatású bázikus étereket állítottak elő, amelyek között szteroid származék is volt. Evans /11/ genotrópiás, Birkenmayer /12/ a központi idegrendszerre ható, Gaustaud /13/ helyi érzéstelenítő hatású dialkilamino-etoxi-szteroid származékokat állítottak elő. Holmlund /14/ megvizsgálta néhány alkilamino-3-szteroid éter hatását csillós egysejtűek /*Tetrahymena pyriformis*/ növekedésére és azt tapasztalta, hogy gátló hatást fejtenek ki.

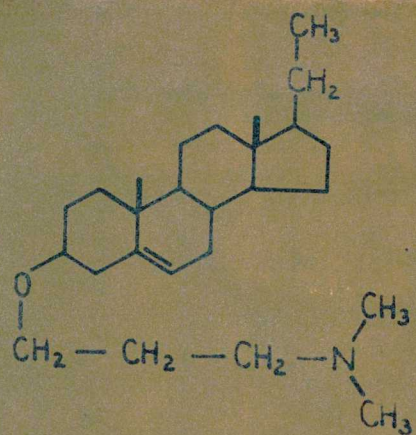
Az I. táblázat összefoglalást ad az 1972-ig - főleg szabadalmakban - közzétett aminoalkil-3-szteroid éterek élettani hatásáról.

I. táblázat

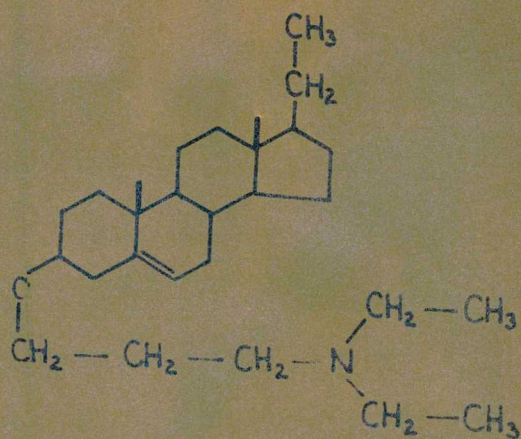
Szám	N é v	H a t á s	Iroda- lom
I	3 β - /3'-dimetilamino-propoxi/- -pregn-5-én	nyugtató, göres- oldó, magas vér- nyomás csökkentő	/4/
II	3 β - /3'-dietilamino-propoxi/- -pregn-5-én	"	"
III	3 β - /3'-dietilamino-propoxi/- -koleszt-5-én	"	"
IV	3 β - /2'-/1"-pirrolidinil/- -etoxi/pregn-5-én	"	"
V	3 β - /3'-/1"-pirrolidinil/- -propoxi/pregn-5-én	"	"
VI	3 β - /3'-/1"-pirrolidinil/- -propoxi/androszt-5-én	"	"
VII	17 β -metil-3 β - /3'-/1"-pirroli- dinil/propoxi/androszt-5-én	"	"
VIII	3 β - /3'-1"-pirrolidinil/propoxi/- -koleszt-5-én	"	"
IX	3 β - /3'-piperidino-propoxi/- -pregn-5-én	"	"
X	3 β - /3'-morfolino-propoxi/- -pregn-5-én	"	"
XI	3 β - /3'-/1"-pirrolidinil/pro- poxi/-5 α -pregnan	"	"
XII	17 β -metil-3 β - /3'-/1"-pirroli- dinil/propoxi/-5 α -androsztán	"	"
XIII	3 β - /2'-/bisz/2"-hidroxietyl/- -amino-etoxi/koleszt-5-én- -hidroklorid	gyulladásgátló, antiödémás véralvadást elősegítő	/5/
XIV	3 β - /2'-piperidino-etoxi/- -koleszt-5-én-hidroklorid	"	"
XV	3 β - /2'-morfolino-etoxi/- -koleszt-5-én-hidroklorid	"	"
XVI	3 β - /2'-hidroxi-3'-piperidino- -propoxi/koleszt-5-én-hidro- klorid	"	"
XVII	3 β - /2'-izoindolino-etoxi/sztig- maszt-5-én-hidroklorid	"	"
XVIII	3 β - /2'-dietilamino-etoxi/and- roszt-5-én	antikoleszterin antiszterin	/6/
XIX	3 β - /2'-dimetilamino-etoxi/- -androszt-5-én-17-on	"	/7/

I. táblázat folytatása

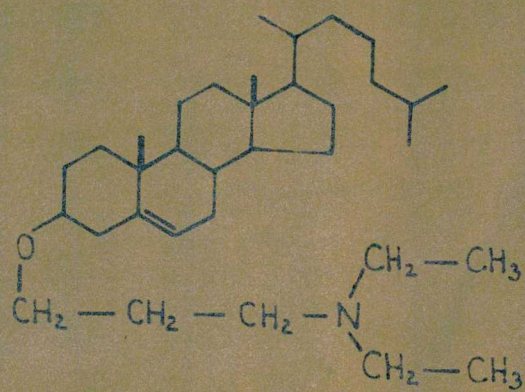
XX	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -androszt-5-én-17 β -ol	antikoleszterin /7/ antiszterin
XXI	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -androszt-5-én	" "
XXII	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -androszt-5-én-17 α -metil- -17 β -ol	" "
XXIII	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -androszt-5-én-17 α -etinil- -17 β -ol	" "
XXIV	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -androszta-5,16-dién	" "
XXV	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -pregn-5-én	inaktív "
XXVI	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -sztigmaszt-5-én	inaktív "
XXVII	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -pregna-5,16-dién-20-on	antikoleszterin /8/
XXVIII	3 β -/3'-dimetilamino-propoxi/- -pregna-5,16-dién-20-on	" "
XXIX	3 β -/2'-dietilamino-etoxi/- -pregna-5,16-dién-20-on	" "
XXX	3 β -/3'-dimetilamino-propoxi/- -16 α -17 α -dihidroxi-pregn- -5-én-20-on	" "
XXXI	3 β -/2'-dietilamino-etoxi/- -koleszt-5-én	fungicid /10/
XXXII	3 β -/2'-dietilamino-etoxi/- -5 β -pregnan-11,20-dion	központi ideg- /12/ rendszerre hat, paraziták ellen
XXXIII	3 β -/2'-dietilamino-etoxi/- -11 α -hidroxi-5 β -preg- nan-20-on	hatékony "
XXXIV	3 β -/2'-dietilamino-etoxi/- -pregn-5-én-20-on-hidro- klorid	helyi érzéste- /13/ lenítő, görcs- oldó
XXXV	3 β -/2'-dietilamino-etoxi/- -androszt-5-én-17-on-hid- roklorid	lipodiacticum /27/
XXXVI	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/- -androszt-5-én-17-on-oxim	csillós egysej- /14/ tűk növekedé- sét gátolja



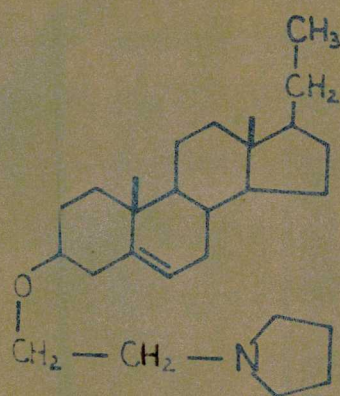
I.



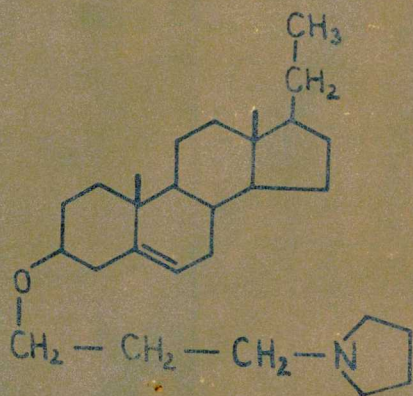
II.



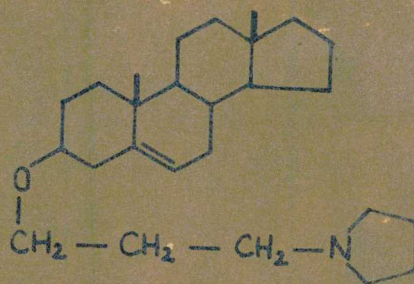
III.



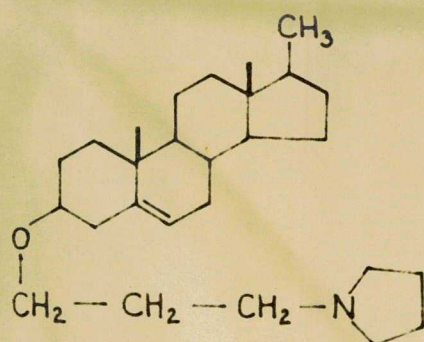
IV.



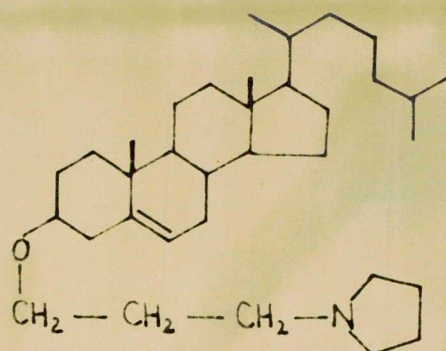
V.



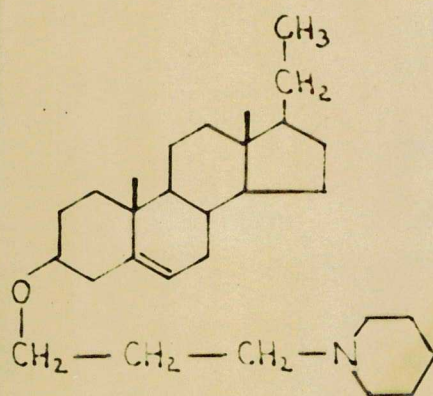
VI.



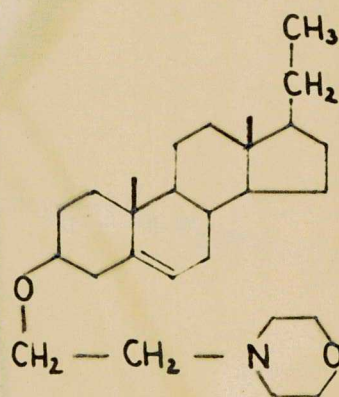
VII.



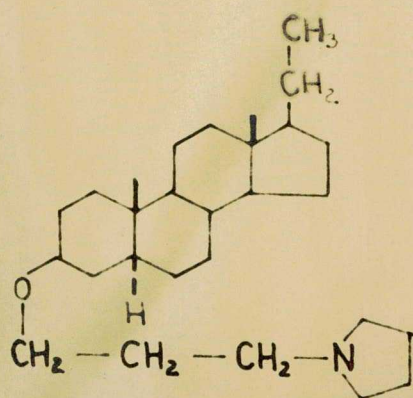
VIII.



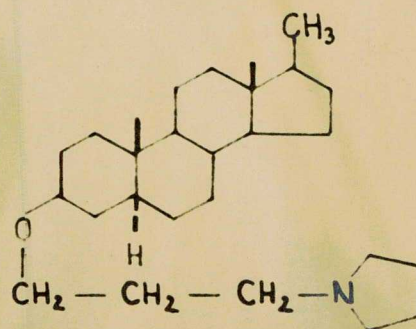
IX.



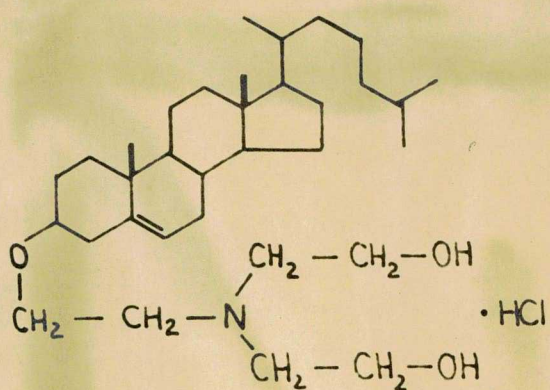
X.



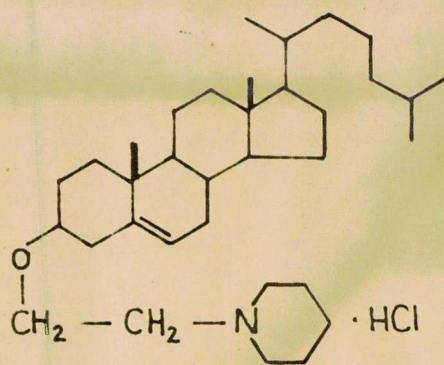
XI.



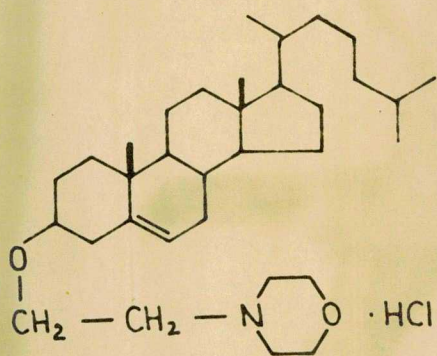
XII.



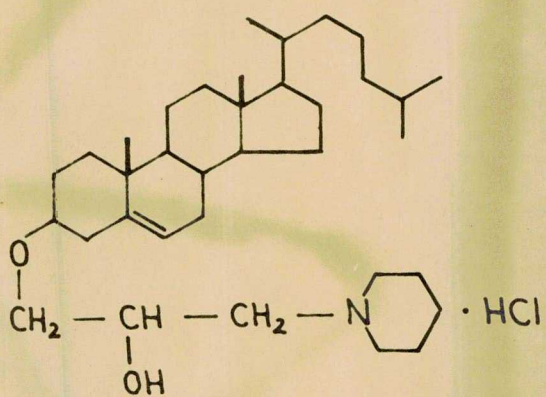
XIII.



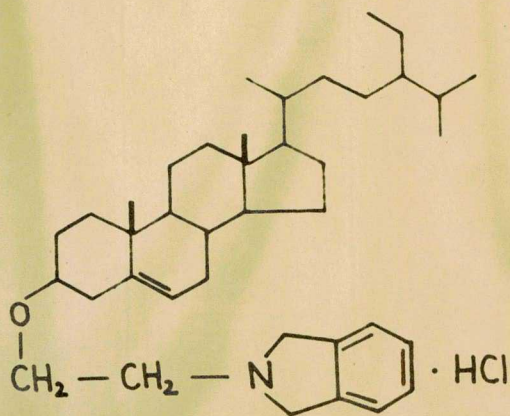
XIV.



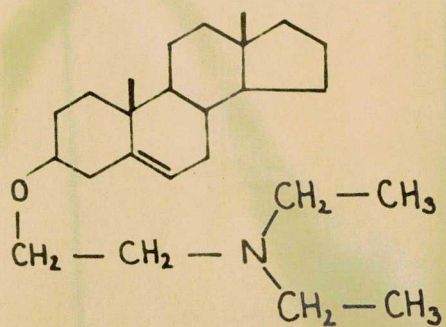
XV.



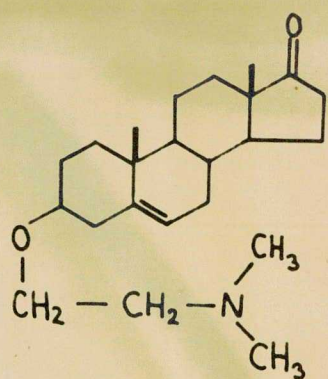
XVI.



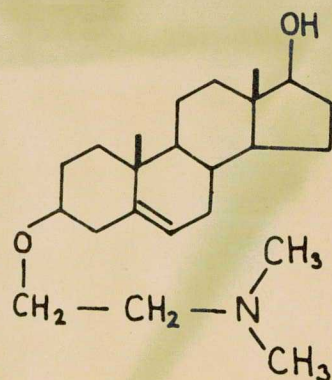
XVII.



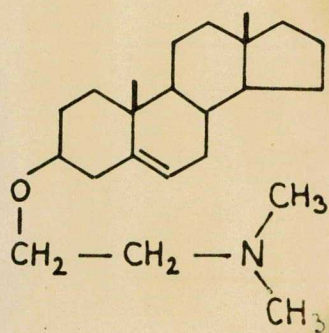
XVIII.



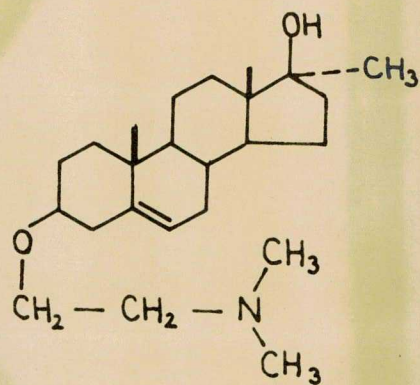
XIX.



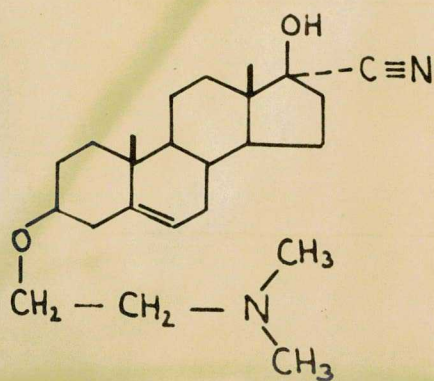
XX.



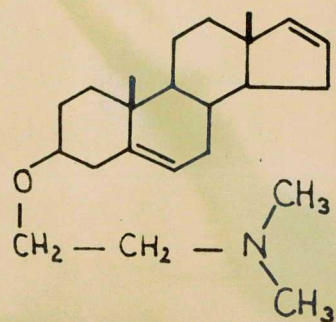
XXI.



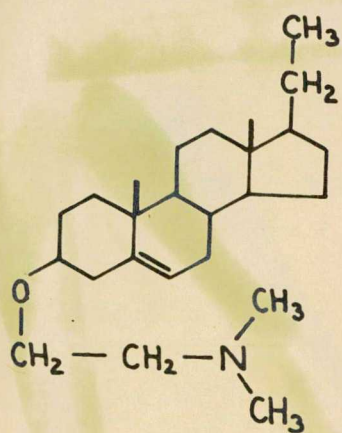
XXII.



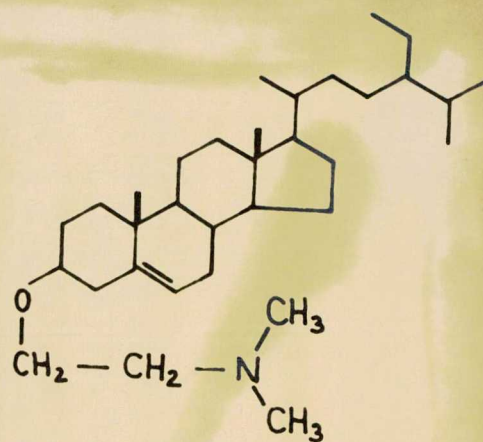
XXIII.



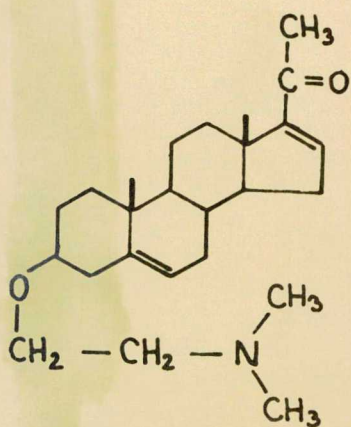
XXIV.



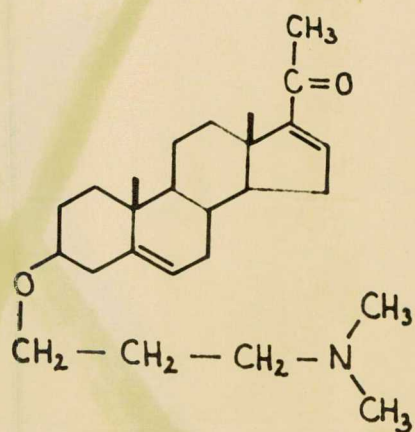
XXV.



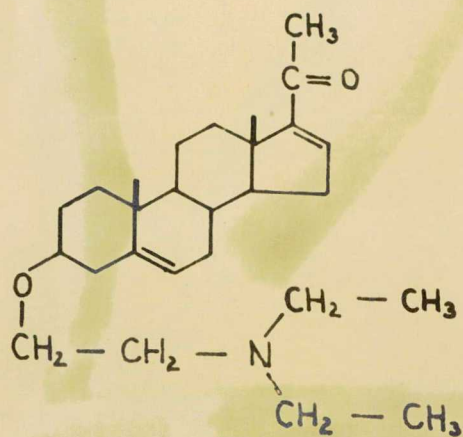
XXVI.



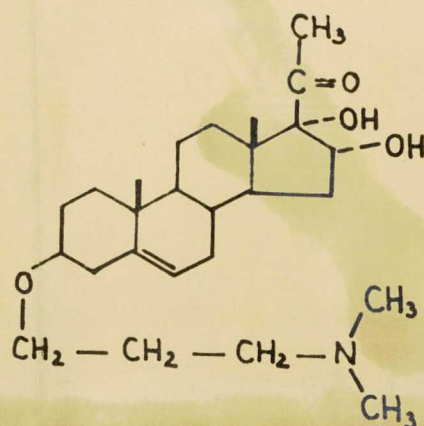
XXVII.



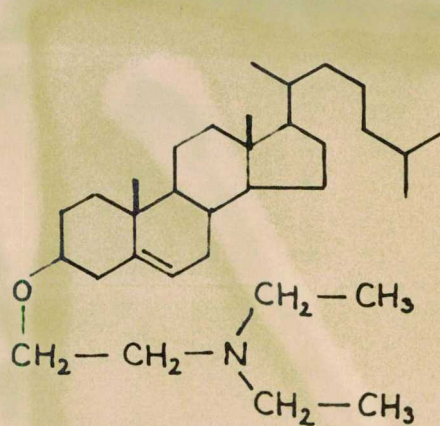
XXVIII.



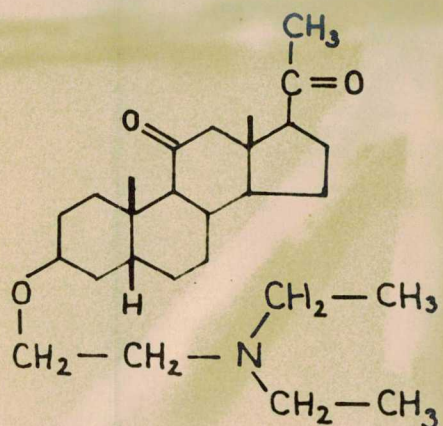
XXIX.



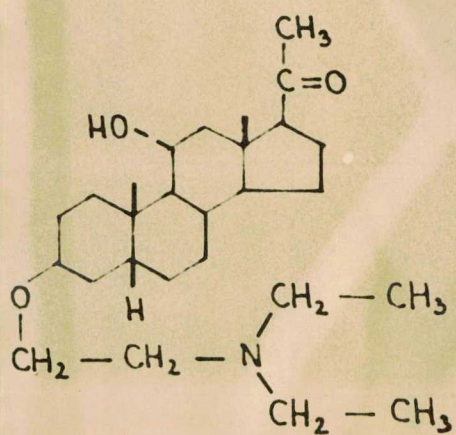
XXX.



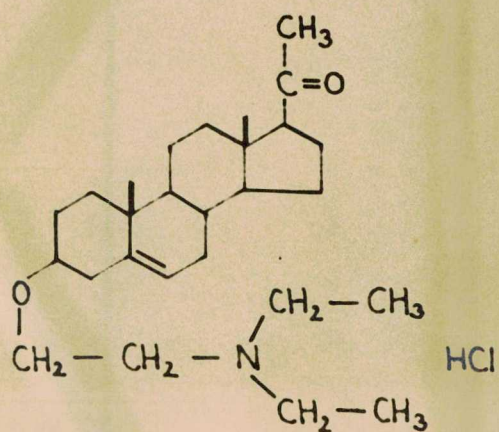
XXXI.



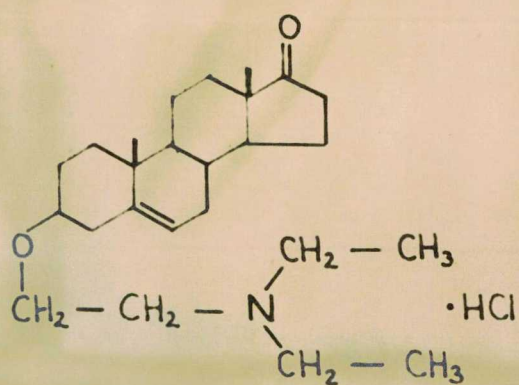
XXXII.



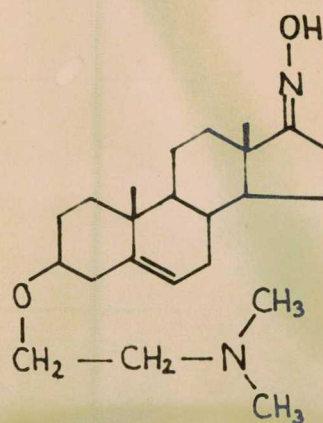
XXXIII.



XXXIV.



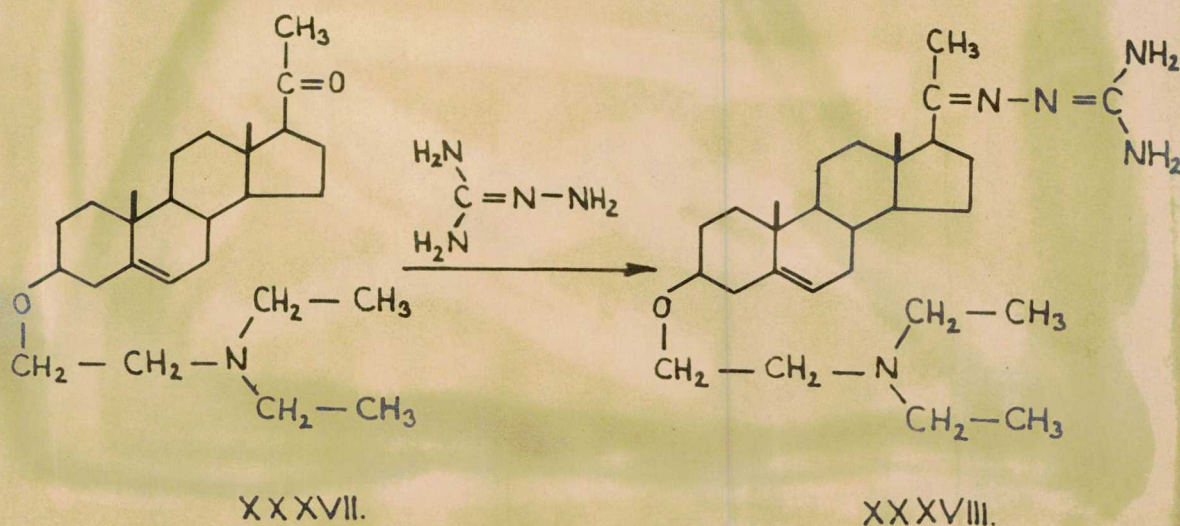
XXXV.



XXXVI.

Az alkilamino-3-szteroil éterek tehát változatos fiziológiás hatásuk révén széleskörű felhasználást nyerhetnek a gyógyszergyártásban. Alkalmazhatósági területük tovább bővül azáltal, hogy a már alkilamino-alkoxi-csoportot tartalmazó szteroidvegyületet újabb módosításnak vetik alá, és ezáltal további biológiailag aktív anyagokat nyernek.

Meyer és munkatársai /15/ olyan alkilamino-3-szteroil étereket használtak fel módosításra, amelyek karbonil csoportot tartalmaztak, ezt aminoguanidinnel kondenzáltatva értékes farmakológiai hatású vegyületeket állítottak elő. Így 3 β -/2'-dietilamino-etoxi/pregn-5-én-20-onból /XXXVII/ kiindulva 3 β -/2'-dietilamino-etoxi/pregn-5-én-20-guanilhidrazont /XXXVIII/ nyertek, amely kardiotóniás hatással rendelkezik:

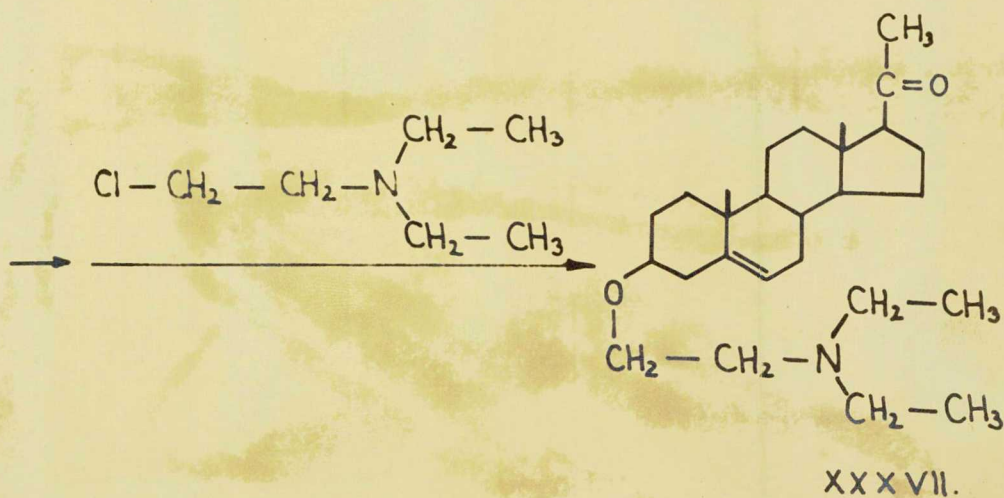
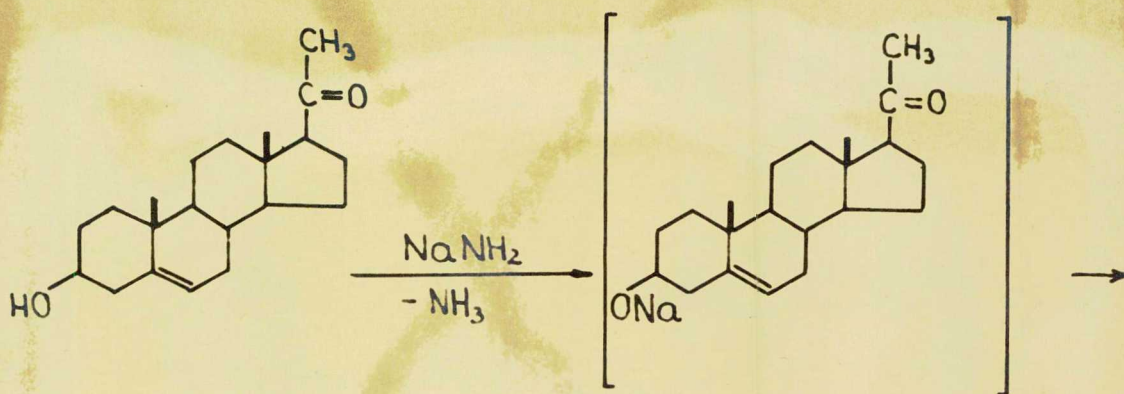


2. Aminoalkil- 3β -szteroid éterek szintézismódjai

Az aminoalkil- 3β -szteroid éterek szintézise a 3β -hidroxi szteroid vegyületekből indul ki. Az irodalomban eddig leírt módszereket elvileg két nagyobb csoportra oszthatjuk, aszerint, hogy milyen típusú reagenssel, milyen közbeeső vegyületeken keresztül történik a molekula felépítése.

- A/ Az egyik módszer, amelyet több szerző is alkalmazott, a szteroid 3-as hidroxil-csoportjának hidrogénjét alkáli ionra cseréli. Ehhez Gaustaud /13/ butil-litiumot; Bencze /10/ és Birkenmayer /12/ olajban szuszpendált nátriumhidridet; Meyer /15/ nátriumamidot; Cantrall /8/ káliumbutilátot alkalmazott toluol, vagy tetrahidrofurános közegben. Ezután a reakciótermék izolálása nélkül, dietilamino-etilkloriddal történt reagáltatással nyerték a végterméket, amelynek előbb a hidrokloridját állították elő savas közegben, majd nátriumkarbonátos kezeléssel kapták a szabad bázist. A reakció 25-30 óra alatt megy végbe. Ha a szteroid molekula karbonil csoportot is tartalmaz, akkor a reakciók többsége esetében védeni kell. Az említett szerzők etilén-glikollal etilénketált alakítottak ki, amelyet az aminoalkil-éter kiépítése után ecetsavval elbontottak.

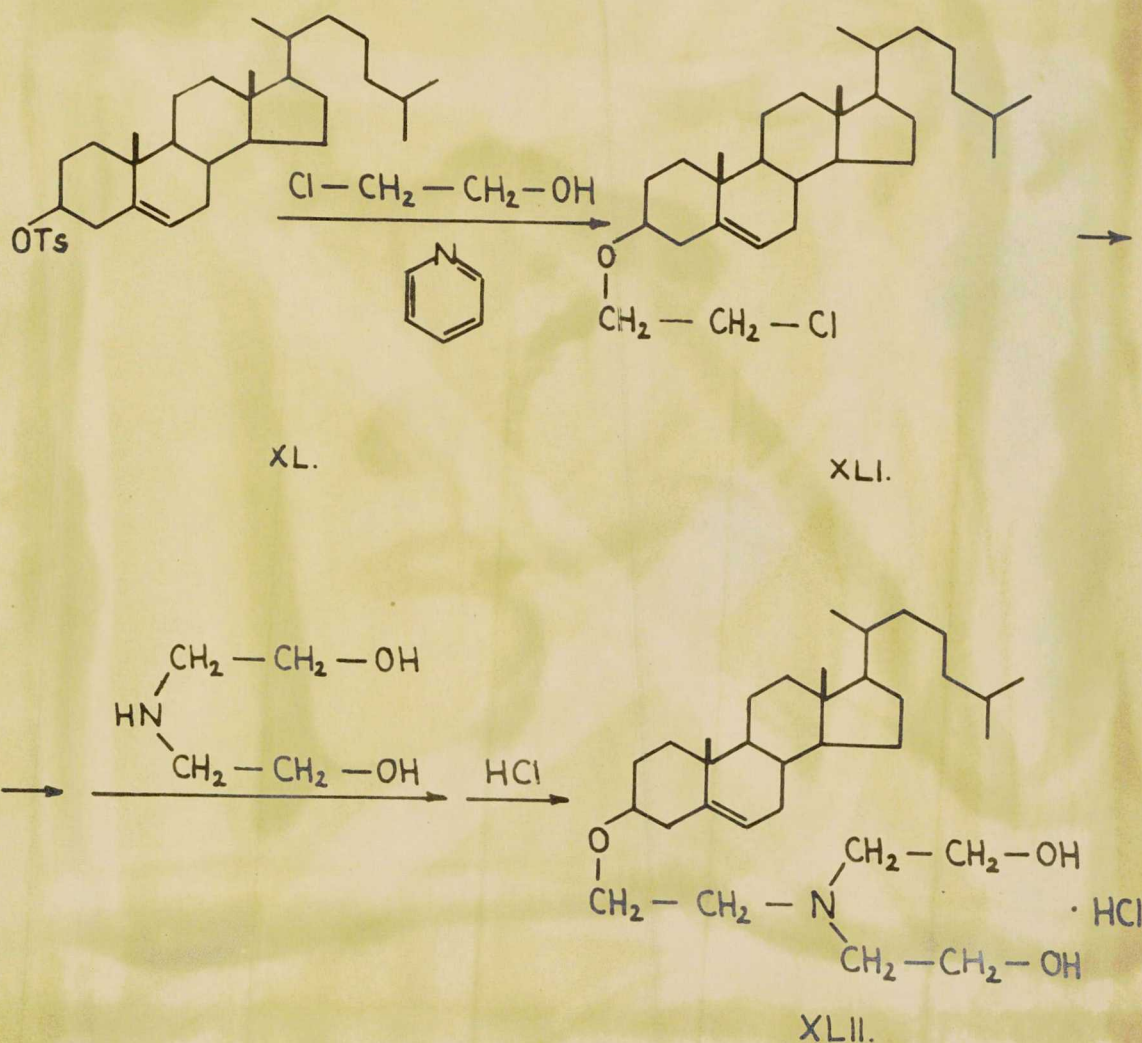
A szintéziseknek ezt a csoportját Meyer /15/ eljárása jól illusztrálja: pregn-5-én-3 β -ol-20-on /XXXIX/ absz. tetrahidrofurános oldatát nátrium-amiddal reagáltatta, majd az ammóniafejlődés befejeződése után 2-dietilamino-etilkloriddal 20 órán át visszafolyatva 3 β -/2'-diethylamino-etoxi/pregn-5-én-20-ont /XXXVII/ kapott:



B/ A másik eljárástípus a 3-as szénatomon először ω -halogénalkilétert alakít ki, amely szekunder aminekkel reakcióba hozva vezet a kívánt végtermékhez. Tiernan /5/ ezt a reakcióutat kétféle reagenssel is megvalósította:

- a/ α - ω halogénalkohollal, amely esetben a szteroid tozilészteréből indul ki; és
- b/ epihalohidrinrel.

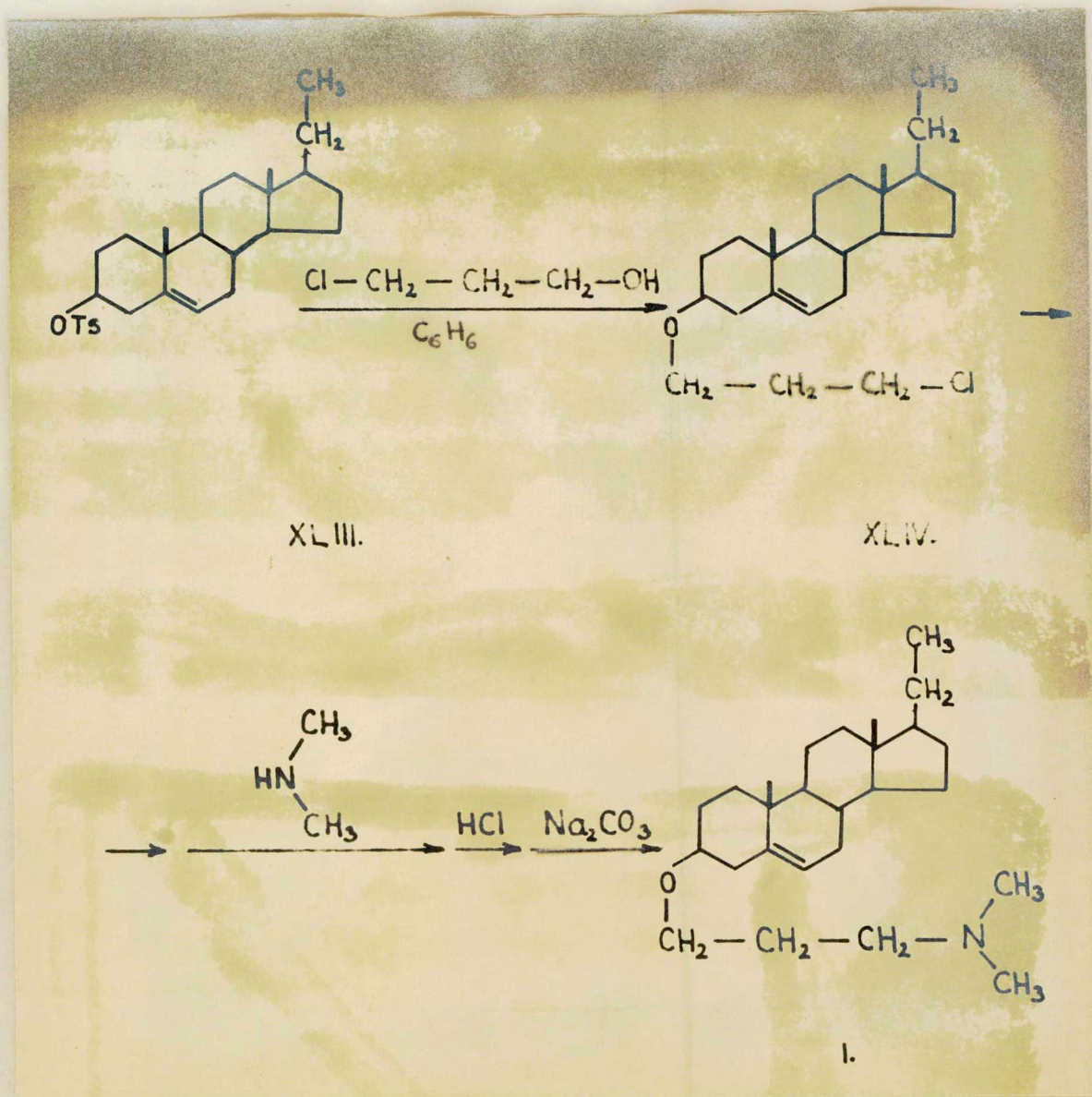
a/ Koleszterintozilátot /XL/ piridines közegben



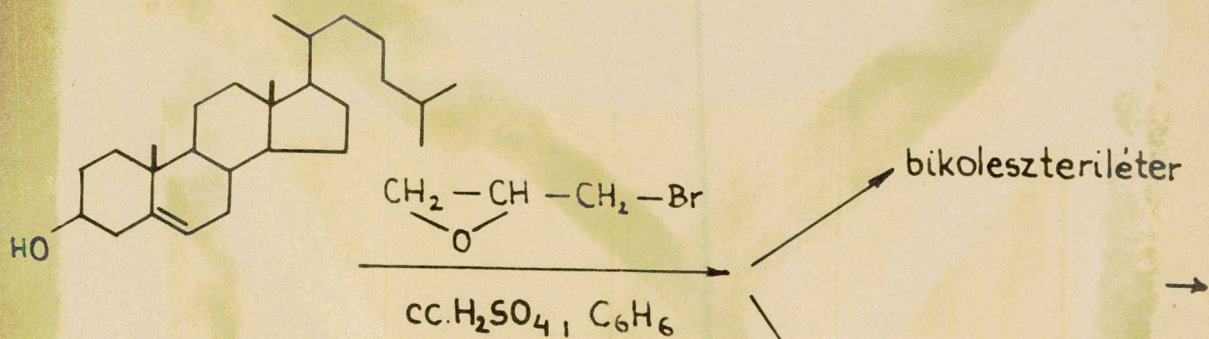
2-klór-etilalkohollal 20 órán át visszafolyatva 3β -
-/ $2'$ -klóretoxi/koleszt-5-én /XLI/ keletkezett mint
közti termék, amelyet dietanolaminnal izoamilalkoho-
los közegben 24 órán át visszafolyatva, majd ezt kö-
vető sósavas kezeléssel 3β -/ $2'$ -bisz/ $2''$ -hidroxietil-
-/amino/-etoxi/koleszt-5-én-hidrokloridot /XLII/ ka-
pott.

Marshall /4/ is ezen elv alapján állított elő
a pregnán és androsztán sorban aminoalkil- 3β -szteroil
étereket azzal az eltéréssel, hogy az első lépésben
reagensként γ -klór-propilalkoholt használt benzolos
közegben, és a reakció folyamán nitrogénatmoszférát
alkalmazott. Ily módon 3β -toziloxi-pregn-5-énből /XLIII/
kiindulva 3β -/ $3'$ -klórpropoxi/pregn-5-én /XLIV/ kelet-
kezett. Ezt toluolos közegben, nátriumjodid jelenlé-
tében dimetilaminnal reagáltatta, majd sósavas keze-
léssel 3β -/ $3'$ -dimetilaminopropoxi/pregn-5-én-hidro-
kloridot állított elő. Ebből nátriumkarbonáttal
 3β -/ $3'$ -dimetil-amino-propoxi/pregn-5-ént /I/ nyert.

Ennél az eljárásnál minden közti terméket elkü-
lönítenek. A szerző az aminnal történő kondenzáció
idejét 42 órában állapította meg.

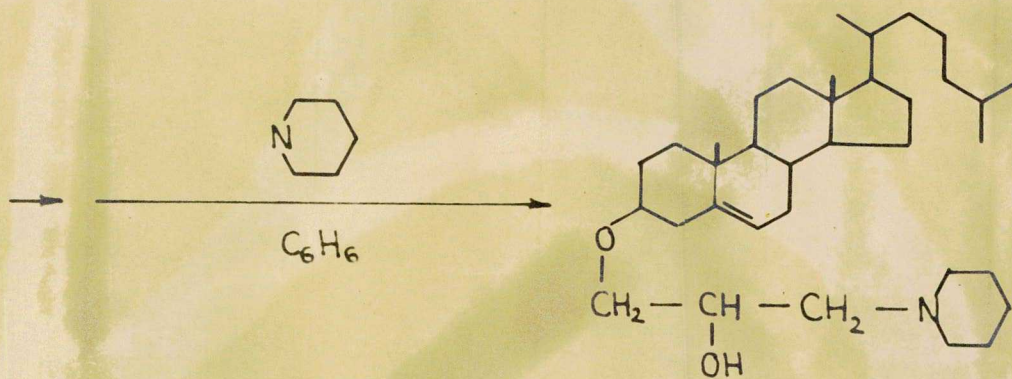


b/ Tiernan szintézisének másik változatában epihalohidrineket alkalmaz benzolos közegben, tömény kénsav jelenlétében az ω -halogénalkil-éter kialakításához: koleszterinből /XLV/ kiindulva epibrómhidrinrel 18 órás visszafolyatás után bikoleszteril-éter képződése mellett 3β -/ $2'$ -hidroxi- $3'$ -bróm-propoxi/koleszt-5-ént /XLVI/ kapott, ami benzolos közegben piperidinnel reagáltatva 3β -/ $2'$ -hidroxi- $3'$ -piperidino-propoxi/koleszt-5-én-hidrekloriddá /XLVII/ alakult:



XLV.

XLVI.



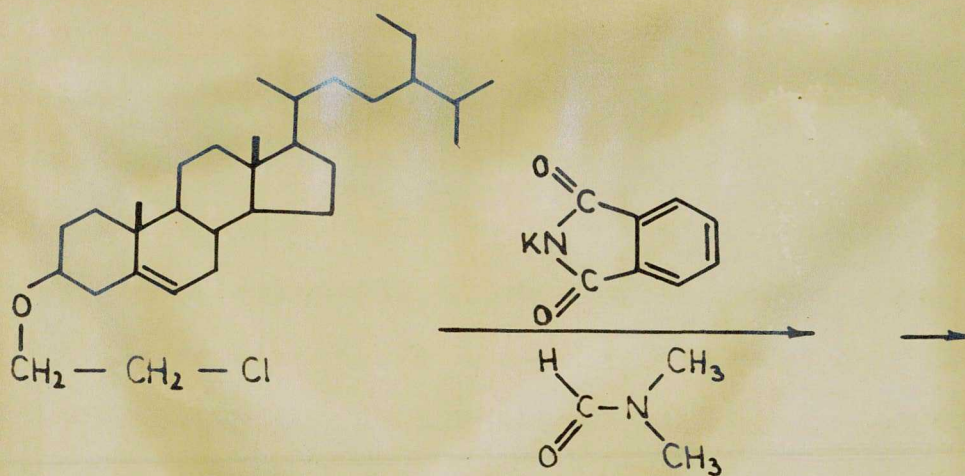
XLVII.

A kétféle szintézismódot összehasonlítva úgy tűnik, hogy az első eljárás egyszerűbben kivitelezhető, mivel a kiindulási anyagból a reagenseket egymás után adagolva, a közti termék elkülönítése nélkül nyerjük a végterméket. Itt a 3β -hidroxil csoporthoz fűződő alkil-lánc kiépítése tehát nem külön reakciólépésben történik, hanem az alkilamin reagens alkotórészeként kapcsolják a szteroid vázhoz, az éterképzés révén. Ez az előny azonban egyúttal a felhasználható aminok számát lecsökkenti, mivel olyan tercier amin reagenset kell a szintézisben alkalmazni, amelyet előzőleg az egyik alkil-csoportban halogénnel szubsztituáltak. Így az idézett szerzők az első módszerrel dietilaminoetil- 3β -szteroil étereket állítottak elő, mivel az alkalmazott reagens minden esetben 2-dietilamino-etilklorid volt.

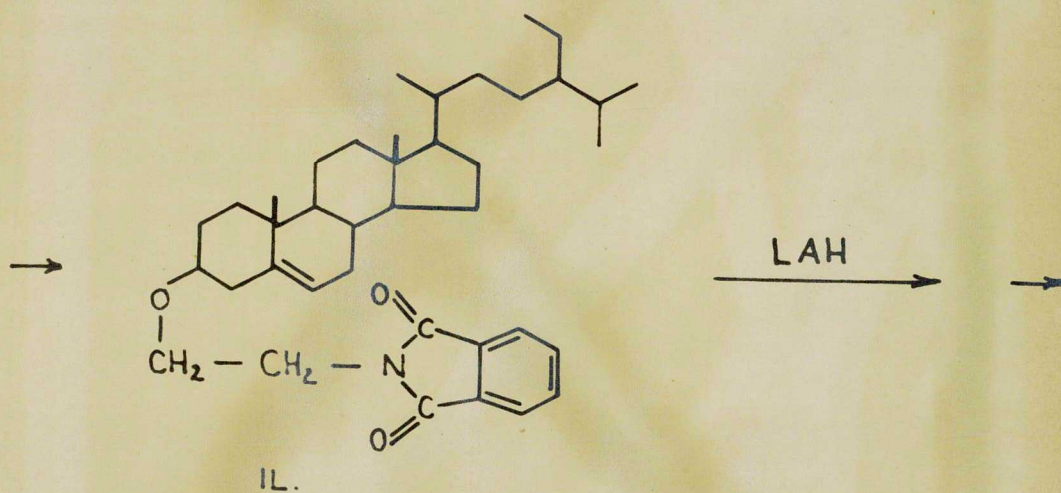
A második eljárás előbb a szteroid alkiléterét készíti el, ahol az alkil-csoport magában foglalja a következő lépéshez, az amin-kondenzációhoz szükséges reaktív centrumot, a halogén atomot. Már ez a lépés is bővíti az elkészíthető éterek körét, mivel az alkalmazott halogénalkoholtól függően nemcsak etil-, hanem más alkil-csoporttal is éteresíthető a 3β -hidroxil csoport. Mivel az amino-alkil-éterek elkészítéséhez az aminvegyület átalakítás nélkül felhasználha-

tó, az említett szerzők különböző szekunder aminokkal igen változatos aminoalkohol- 3β -szteroil étereiket állítottak elő. A szintézishez fel lehet még használni egyéb, nukleofil nitrogént tartalmazó vegyületet, ami további variációs lehetőségeket nyújt. Erre igen jó példát szolgáltat Tiernan egyik szintézise, amelyben a 3β -/ $2'$ -klóretoxi/sztigmaszt-5-ént /XLVIII/ dimetilformamidos közegben ftálimid-káliummal kapcsolja össze, és a kapott 3β -/ $2'$ -ftálimido-etoxi/-5-sztigmasztént /II/ litiumaluminiumhidriddel 3β -/ $2'$ -izindolino-etoxi/-5-sztigmasztinné /L/ redukálja.

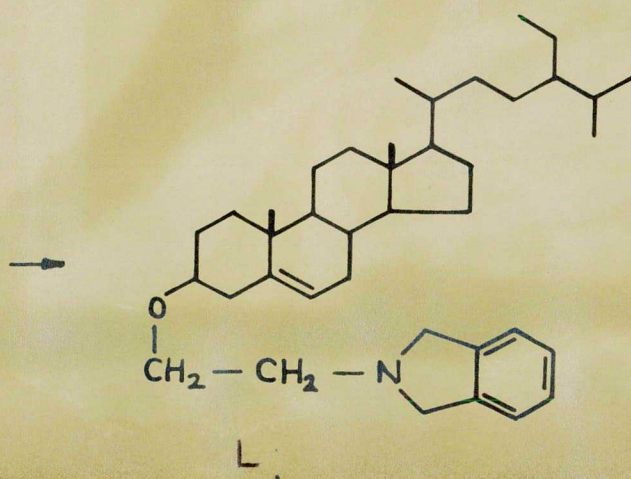
Mindkét szintézistípus azonban hosszú reakcióidejű lépéseket foglal magában és melléktermék-képződéssel is számolni kell /pl. biszteroiléter-képződés/.



XLVIII.



IL.



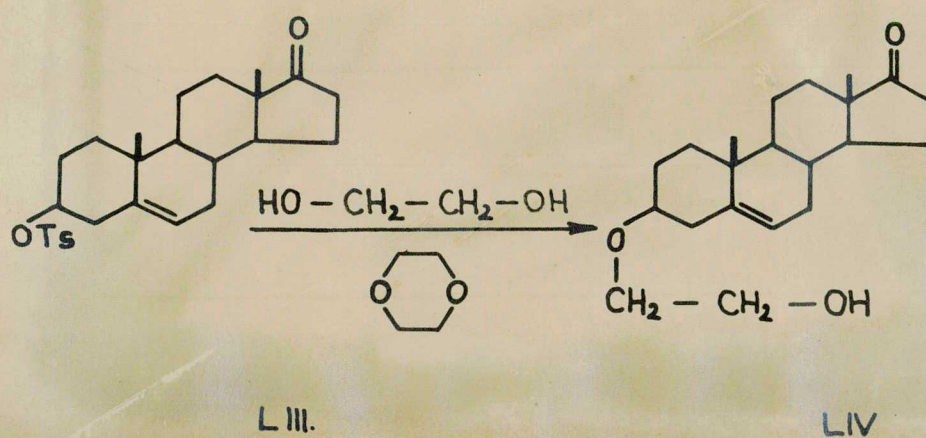
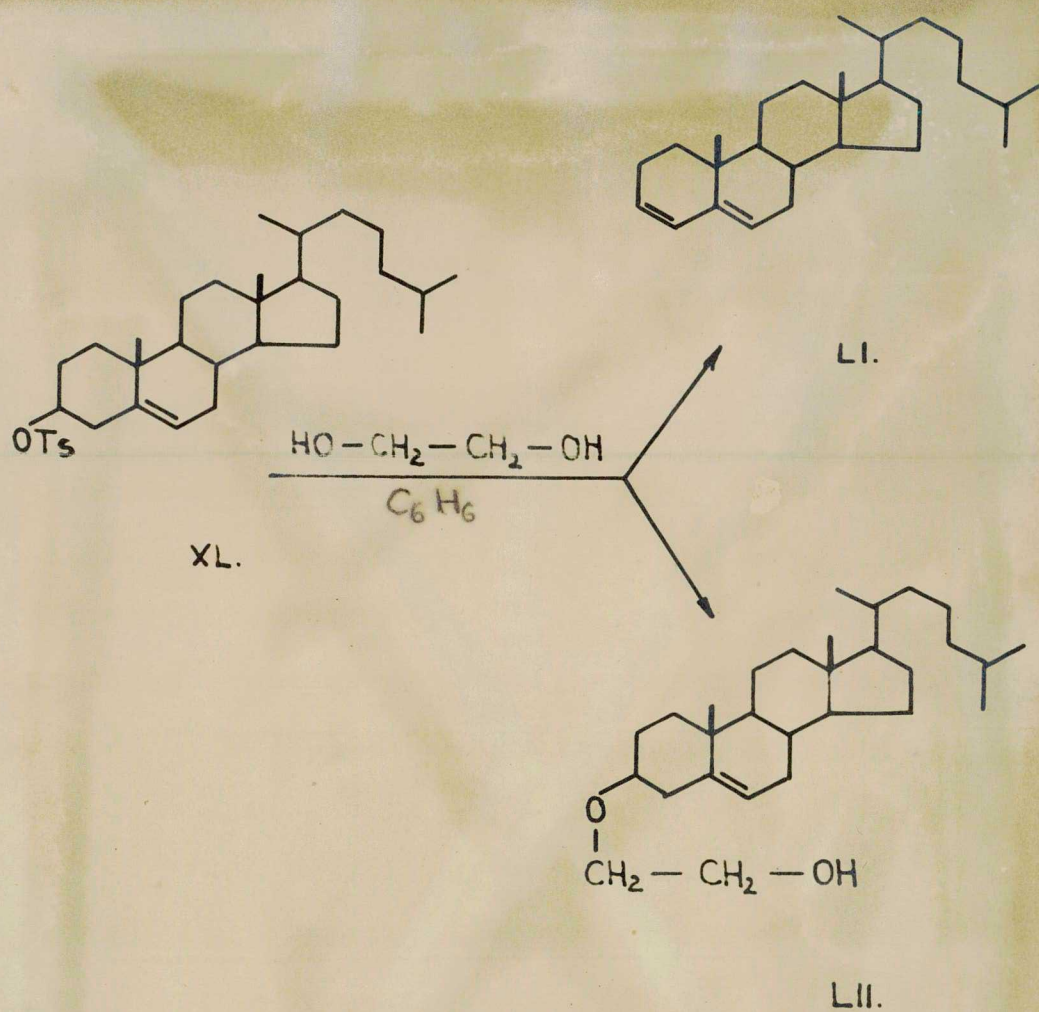
L.

C/ A fent ismertetett eljárásokon kívül elvileg lehetséges az aminoalkil- 3β -szteroil éterek felépítése a következő módon is.

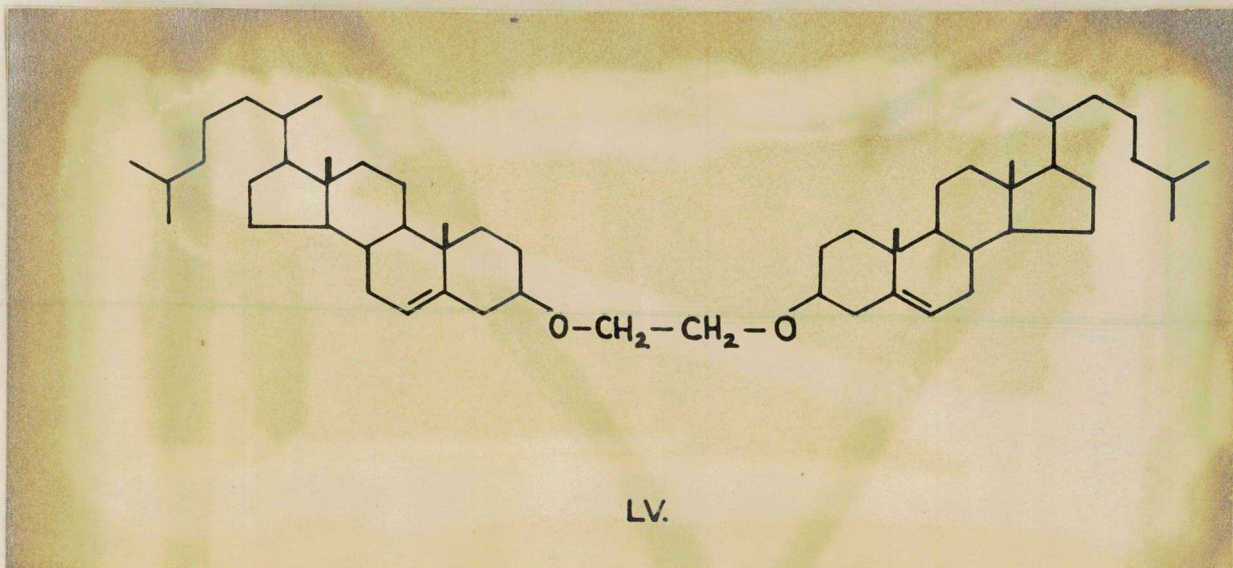
A 3β -hidroxi-szteroid tozilátját α,ω -diollal reagáltatva ω -hidroxi-alkil- 3β -szteroil étert alakítunk ki első lépésként. A reakció szteroidtozilátok és egyértékű alkoholok között jól végbemegy és általánosan felhasznált eljárás szteroid-alkiléterek előállítására /16, 17/. Találunk példát szteroidtozilátok diolokkal történő reakciójára is. Julia és Neuville /18/ koleszterintozilátot /XL/ absz. benzolos közegben p-toluolszulfonsavval és etilén-glikollal reagáltattak, a keletkező vizet folyamatosan elkülönítve. A reakció folyamán koleszta- $3,5$ -dién /LI/ keletkezése mellett 3β - $2'$ -hidroxi-etoxi/koleszt-5-én /LII/ jött létre. A keveréket alumíniumoxid oszlopon választották el.

Ugyancsak a fenti szerzők androsztenolon-tozilátot /LIII/ absz. dioxános közegben etilén-glikollal reagáltatva 3β - $2'$ -hidroxi-etoxi/androszt-5-én-17-ont /LIV/ állítottak elő.

Davis /19/ is utóbbi módon állította elő LII-t. Kísérleteiből fény derül arra, hogy ennél a reakciónál milyen fontos a közegül szolgáló oldószer helyes megválasztása. Nem megfelelő közegben, vagy oldószer



alkalmazása nélkül ugyanis diszteroiloxi-etán keletkezik. Ilymódon XI-ből etilénglikollal mint közeggel 1,2-di/koleszt-5-én-3 β -il-oxi-etánt /LV/ kapott.

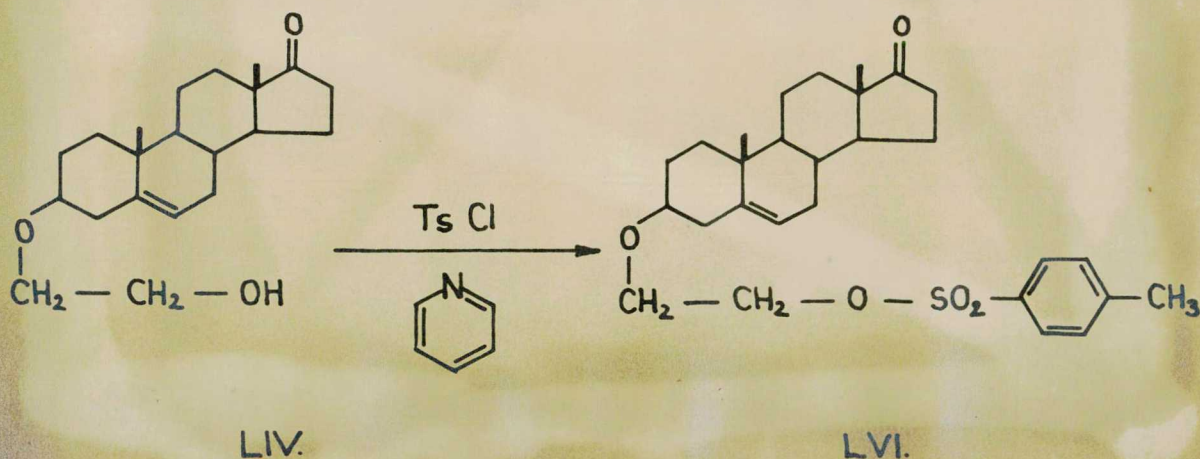


A szintézis második lépése az ω -hidroxialkil-szteroil éter p-toluolszulfonsav észterének elkészítése. A tozilcsoport beépítése a molekulába ugyanis előnyösebbnek tűnik az eddigi szintézisekben alkalmazott halogénatommal, mint a reakció következő lépéséhez szükséges aktiv centrummal szemben. Streitweiser /28/ összehasonlította a helyettesítési reakciók sebességét a molekulát elhagyó csoportok szempontjából. Adatai szerint, azonos rendszerben a tozilcsoport lehasadásának sebessége egy nagyságrenddel nagyobb, mint a halogéneké /70°C-on: $\text{Br}^- = 0,039$; $-\text{OTs} = 0,64/$.

Ha tehát mód van a vegyület tozilészterének elkészítésére, akkor a molekulával igen jó hatásfokkal hajthatók végre nukleofil szubsztitúciók. Ezen megfontolások alapján döntöttünk a tozilészteren keresztül vezető szintézismód megvizsgálása mellett, szemben a halogén-származékokkal.

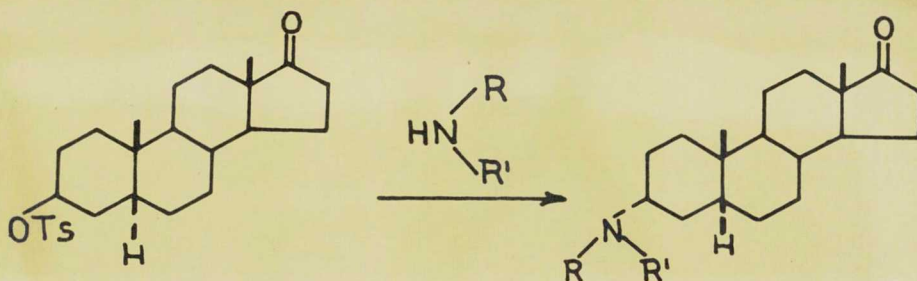
A hidroxi-alkil-szteroil éterek tozilészterének elkészítésére azonban alig található leírás az irodalomban. Feltehetően ezért alkalmazzák az előzőekben ismertetett szintézisek a halogénszármazékot az aminokkal történő kondenzációhoz annak ellenére, hogy a reakció lefolyása 35-40 órát is igénybe vesz.

Evans és Hussey /20/ ismertet hasonló vegyület tozilészterének elkészítésére eljárást: LIV-et tozil-klorid piridines oldatával állni hagyták szobahőmérsékleten, egy éjjelen át, így 3 β -/2'-toziloxi-etoxi/-androszt-5-én-17-ont /LVI/ kaptak.



A reakció hasonló a hidroxí-szteroidok tozil-észterének elkészítéséhez.

A befejező lépés a toziloxi-alkoxi-szteroid kondenzációja aminovegyülettel. A fent ismertetett megfontolások alapján feltehető, hogy ez a reakciólépés jól végbemegy. Ezt alátámasztják Davis, Parnell és Rosenbaum /21, 22/ munkái is, akik 3β -toziloxi-, valamint 17β -toziloxi szteroidokból számos alifás és heterociklusos szekunder aminnal szteroid-amino-akat állítottak elő. Ilymódon 3β -toziloxi- 5α -androsztán-17-onból /LVII/ kiindulva 3β -aminoszárnazé-
kot nyertek.



LVII.

Ennél a folyamatnál inverzió lejátszódását figyelték meg. Esetünkben azonban a tozilészter aminnal történő szubsztitúciója az alkil-csoporton történik, így nem befolyásolja a 3β -kötés helyzetét.

SAJÁT VIZSGÁLATAIM LEÍRÁSA

3. Koleszterin szubsztituált aminoetil étereinek szintézise

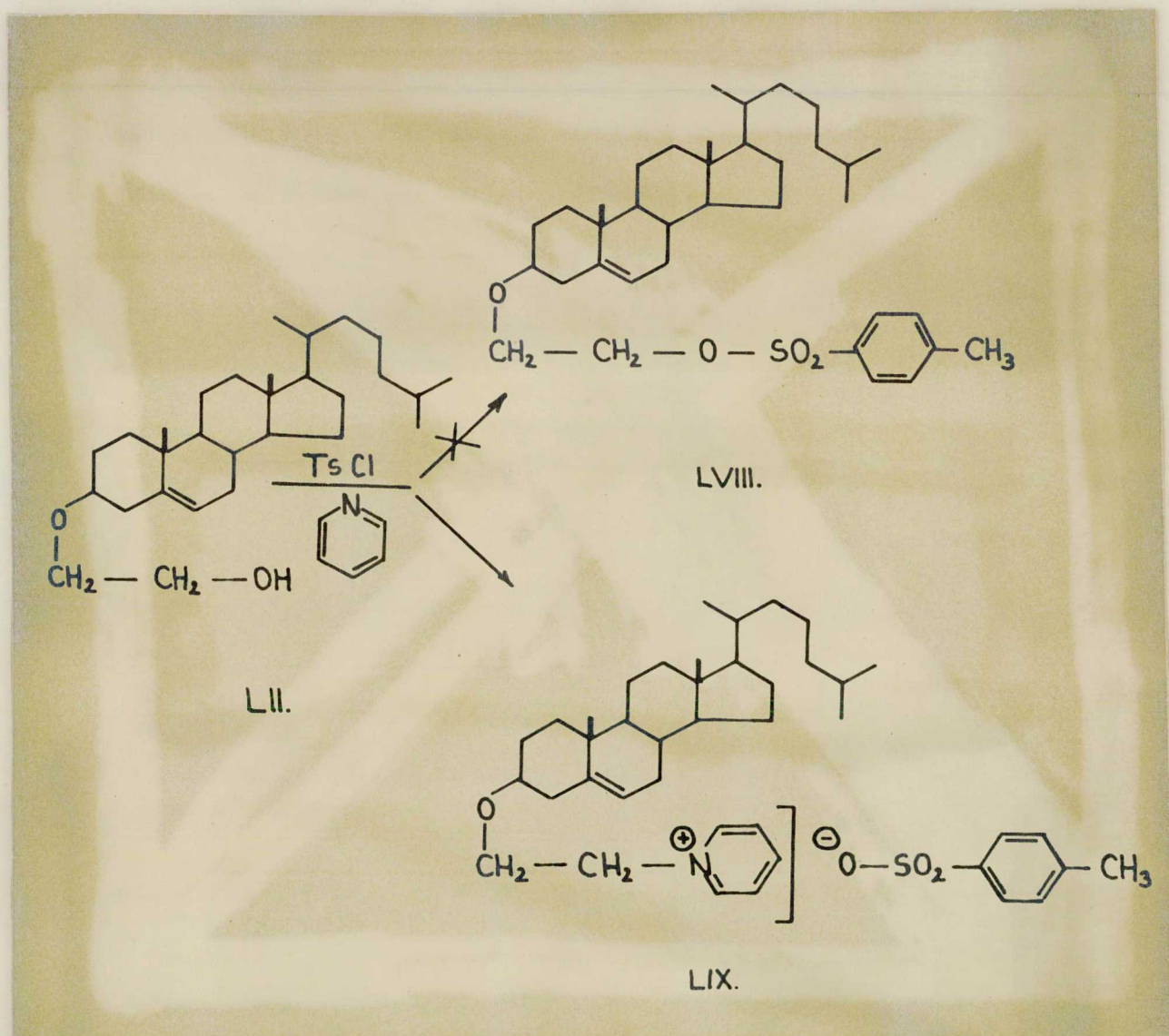
Munkánk során az előző rész C/ pontjában ismertetett elgondolás elvi menetét követve építettünk fel aminoalkil- 3β -szteroil étereket. A szintézist a modellül választott koleszterinből végeztük el az alábbi módon.

Koleszterinből Butenandt /23/ eljárásával tozilkloriddal, piridines közegben koleszterintozilátot /XL/ készítettünk, amit absz. tetrahidrofurános közegben etilénглиkollal reagáltattunk. A reakció lefolyását vékonyrétegkromatográfiásan ellenőriztük. A legalkalmasabb rendszernek absz. benzol:absz. etil-acetát = 6:4 arányú elegye bizonyult, amelyet a további reakciólépések követésére is jól tudunk alkalmazni. A kromatogramokat tömény kénsavval hívtuk elő.

A reakció eredményéül 3β -/ $2'$ -hidroxil-etoxil/-koleszt-5-ént /LII/ kaptunk. A termék vékonyrétegkromatogram alapján egységesnek bizonyult. A vegyület infravörös spektruma mind az éterkötés, mind pedig a hidroxil-csoport jelenlétét igazolta.

A következő lépés LII tozilészterének elkészítése volt. E célból LII-t Evans és Hussey /20/ eljárás-

sával analóg módon tozilkloriddal reagáltattuk, piridines közegben, szobahőmérsékleten. A kapott termék egységesnek bizonyult, de fizikai állandói és infravörös spektruma alapján nem felelt meg a várt 3β - $2'$ -toziloxi-etoxi/koleszt-5-énnek /LVIII/.



A kapott termék olvadáspontja az irodalomban /20/ megadott $111-112^\circ C$ helyett $187^\circ C$ volt. Infravörös

spektruma alapján feltételezhető, hogy a megadott körülmények között β -/2'-piridinium-etoxi/koleszt-5-én-tozilát /LIX/ keletkezett. A feltevést megerősíti a nitrogénanalízis eredménye.

Miután fenti módon nem a kívánt vegyületet nyertük, megkíséreltünk a reakciókörülmények megváltoztatásával eredményt elérni. LII-t benzolban oldottuk fel, és számított mennyiségű tozilkloridot és piridint alkalmaztunk szobahőmérsékleten. A reakció eredményeként ismét az előző piridinium-tozilátot /LIX/ kaptuk.

Ezután ugyanebben az összetételben, de nem szobahőmérsékleten, hanem $+5^{\circ}\text{C}$ -on kíséreltük meg a reakció végrehajtását. Ebben az esetben a vékonyrétegkromatogram és az olvadáspont alapján nem történt változás, a kiindulási anyagot /LII/ nyertük vissza.

Majd megkíséreltük a reakció lejátszódása esetén felszabaduló sósav megkötését piridin helyett hig lúggal végrehajtani. LII-t éterben oldottuk, hozzáadtuk a tozilkloridot és hig vizes nátriumhidroxid oldattal többször összeráztuk. A vékonyrétegkromatogramok alapján a tozilátképződés ismét nem játszódott le.

A következőkben megvizsgáltuk a lehetőségét piridin helyett más tercier aminok alkalmazásának. Elgondolásunk szerint két eset volt várható:

a/ az alkalmazott tercier amin a piridinhez hasonlóan kvaternerizálódva beépül a molekulába, amelyből a kvaterner megbontásával megkísérélhetjük kinyerni a bázikus szteroid étert;

b/ a tercier amin mint proton akceptor működik, amely esetben a várt szteroid-etilétertozilát keletkezik.

Elsőként 2-dimetilamino-etanol alkalmazását próbáltuk ki. LII-t feloldottuk dimetilaminban, majd tozilkloriddal, szobahőmérsékleten állni hagytuk. Vékonyrétegkromatogram alapján reakció nem játszódott le még több nap eltelte után sem, tehát a dimetilamino-etanol sem az a/, sem a b/ reakcióút megvalósítására nem elég reaktív.

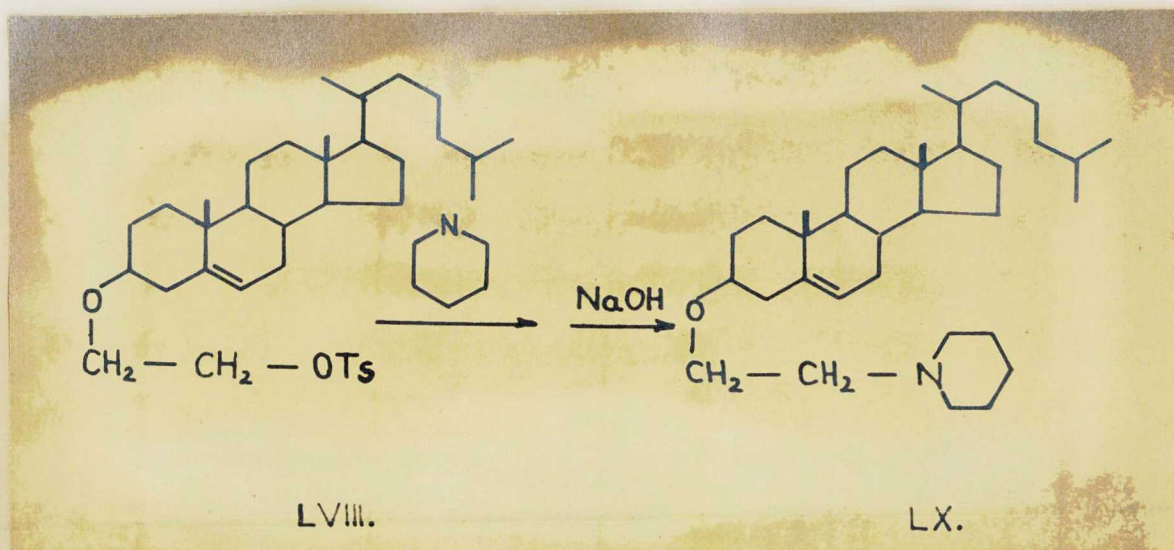
Ezután Hünig /24/ szerint etildiciklohexil-amint készítettünk és az előző reakciónál leírt módon alkalmaztuk. Fehér tús, kristályos anyagot nyertünk, amely igen magas olvadáspontú. Infravörös spektruma azonban nem mutatta szteroid jelenlétét. Ezért a reakciót ellenőrzésképpen LII hozzáadása nélkül is megismételtük és ugyanezt a vegyületet nyertük. Az etildiciklohexil-amin tozilátjának keletkezése elméleti feltevések alapján nem következhet be - az említett szerző /24/ kizárja kvaternerizálódásának lehetőségét -, amely a kapott anyag analízise és infravörös spektruma alapján szintén kizárható. Az analízis ada-

tainak megfelelően az etildiciklohexilamin hidrokarbonátjának keletkezését lehet feltételezni - a levegő széndioxidtartalmának megkötése révén. Tehát az etildiciklohexilamin alkalmazásával sem jutottunk a kívánt eredményhez.

A következőkben trietilamin alkalmazását vizsgáltuk meg. LII-t trietilaminban feloldva tozilklorid hozzáadásával, szobahőmérsékleten állni hagytuk. 90 perc reakcióidő elteltével olyan erős színváltozást és hőfejlődést észleltünk, hogy megfelelőnek láttuk a reakció befejezését. A kapott termék infravörös spektruma, analízise és olvadáspontja alapján a várt 3β -/ 2° -toziloxi-etoxi/koleszt-5-énnel /LVIII/ volt azonosítható. A reakciótermék vékonyrétegkromatogram alapján egységes volt. A trietilamin tehát a b/ reakcióút megvalósításához alkalmasnak bizonyult.

A szintézis befejező lépéseként végrehajtottuk LVIII kondenzációját különböző aminokkal.

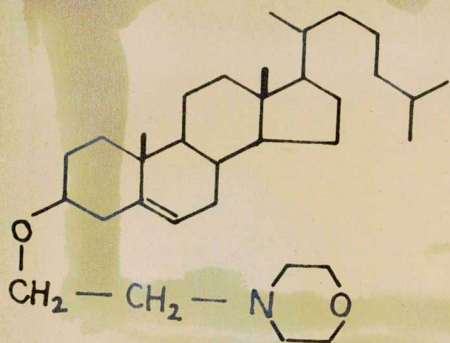
Elsőként piperidinnel végeztük el a reakciót, amelyet közegül alkalmazva az oldatot melegítettük. A szubsztitúció lefolyását vékonyrétegkromatográfián követtük, amely szerint másfél óra múlva egységes termék képződött. A savas vízre öntéskor kivált piperidintozilát leszűrése után a lúgosítással nyert kristályos anyag 3β -/ 2° -piperidino-etoxi/koleszt-5-énnek /LX/ bizonyult:



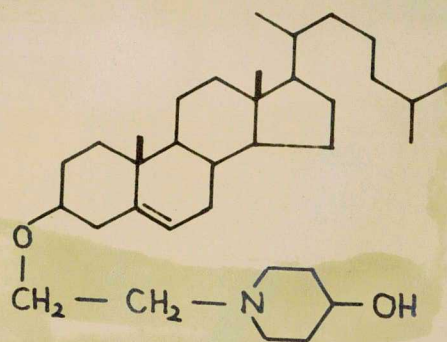
A fent leírt eljárás alkalmazásával primer és szekunder aminok, valamint aminoalkoholok felhasználásával - amelyek a megfelelő reakció közegéül szolgáltak - még a következő szubsztituált koleszterin-2'-aminoetil étereket szintetizáltuk.

II. táblázat

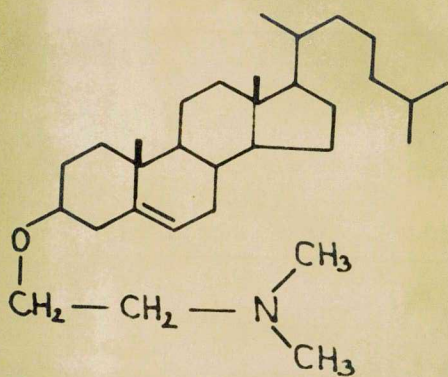
Szám	N é v
LXI	3 β -/2'-morfolino-etoxi/koleszt-5-én
LXII	3 β -/2'-/4"-hidroxi/piperidino-etoxi/- -koleszt-5-én
LXIII	3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/koleszt-5-én
LXIV	3 β -/2'-diethylamino-etoxi/koleszt-5-én
LXV	3 β -/2'-metilamino-etoxi/koleszt-5-én
LXVI	3 β -/2'-n-butylamino-etoxi/koleszt-5-én
LXVII	3 β -/2'-i-butylamino-etoxi/koleszt-5-én
LXVIII	3 β -/2'-t-butylamino-etoxi/koleszt-5-én
LXIX	3 β -/2'-/3'-hidroxipropil/amino-etoxi/- -koleszt-5-én
LXX	3 β -/2'-/2"-hidroxiethyl/metilamino-etoxi/- -koleszt-5-én



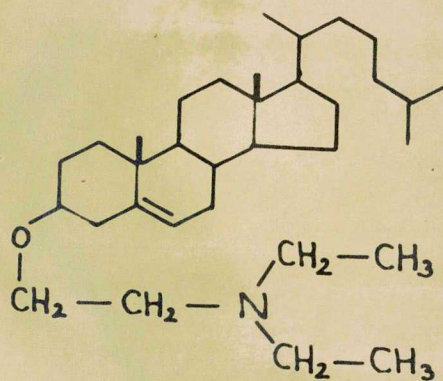
LXI.



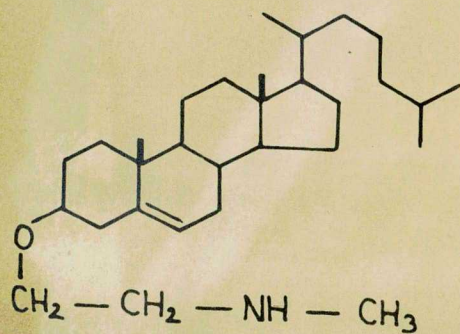
LXII.



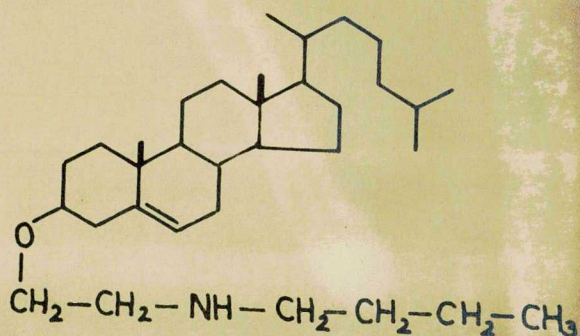
LXIII.



LXIV.



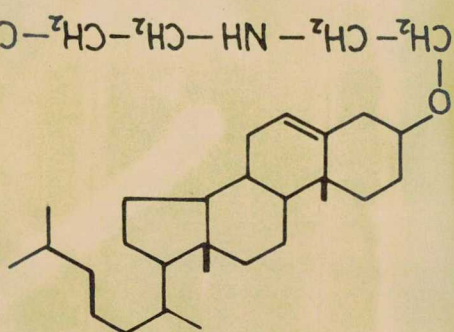
LXV.



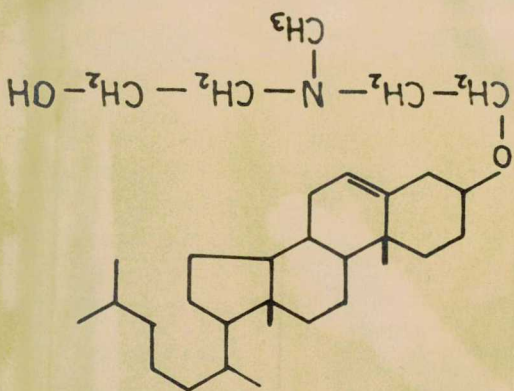
LXVI.

Az általunk készített vegyületek közül csak LXV-nek, valamint LX és LXI hidrokloridjának más uton történő előállítását taláható meg az irodalom-
ban /5, 10/. A további kollesztarin-alkilamino-etil-
éterek még le nem írt, új származékok. A további sz-
terem át történő aminóalkil-szteroid-éter szintézis-
ténát a várakozásnak megfelelően rövid reakciólépé-
sekből álló, jó hatásokkal kivitelezhető eljárás

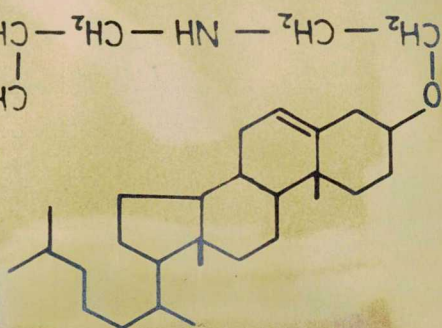
LXIX.



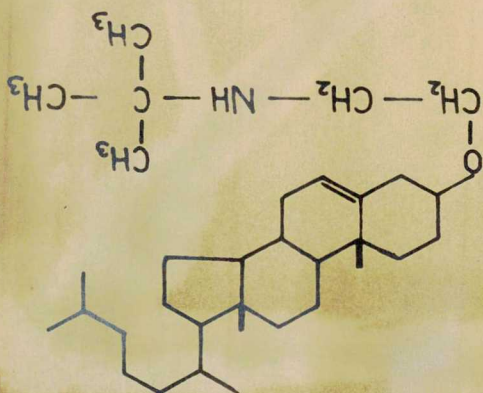
LXX.



LXVIII.



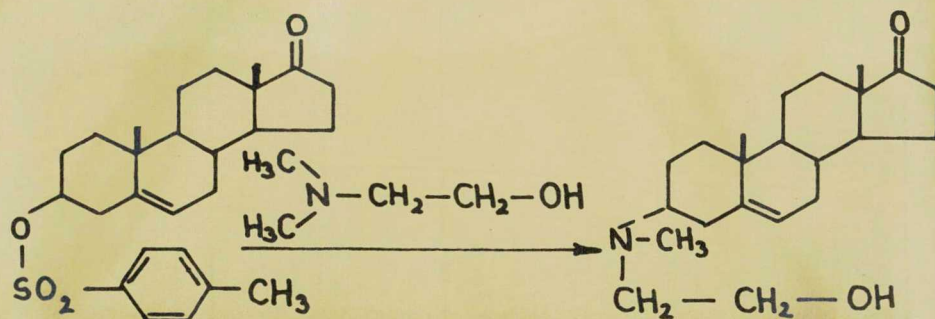
LXVIII.



az ismertetett reakciókörülmények között. /Tozil-
észterképződés: 90 perc, aminkondenzáció: 1-3 óra
között, szemben az eddig leírt 35-40 órával. /

4. Szteroid p-toluol-szulfonátok reakciói tercier aminokkal

Evans és Hussey /20/ szteroid p-toluol-szulfo-
nátok reakcióit vizsgálták 2-dimetilamino-etanollal.
Megállapították, hogy a reakció során a tozilészter
csoport helyébe 2-hidroxi-1-metilamino csoport
lép, miközben a 3-as szénatomnál inverzió következik
be. Ily módon 3β -ol-dehidroepiandrosz-5-én-17-on-
-p-toluol-szulfonát /LXXI/ a fenti reagenssel 3α -[2'-
-hidroxi-1-metilamino]androsz-5-én-17-on /LXXII/
keletkezését eredményezi.

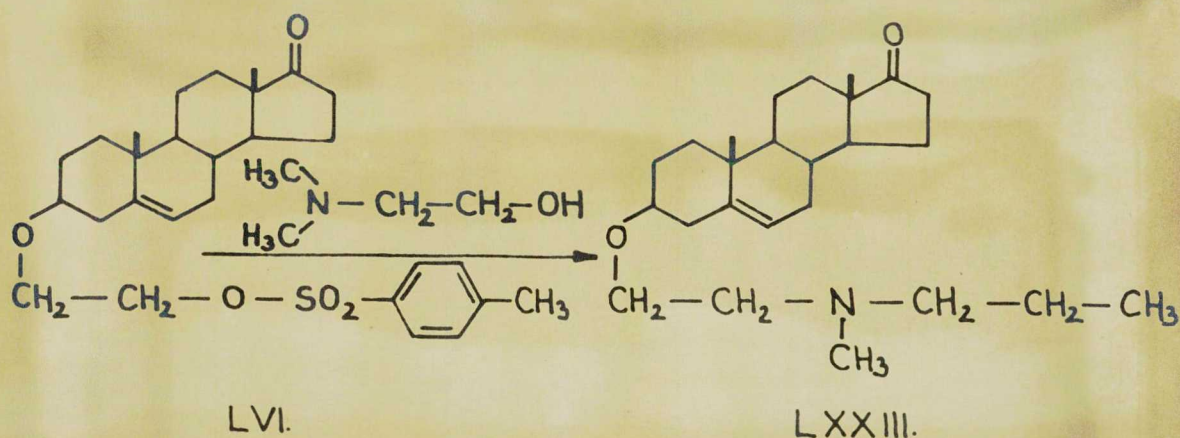


LXXI.

LXXII.

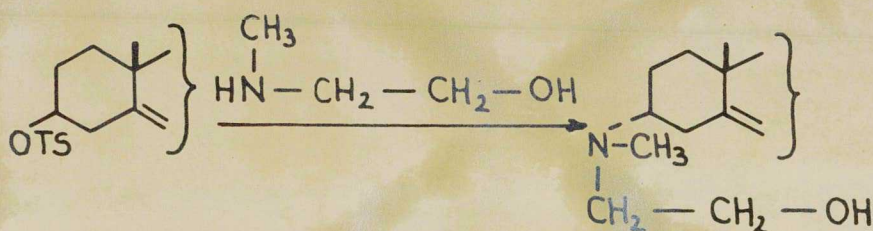
A reakció pregnenolon- és koleszterintozilátok esetében is hasonló aminoszármazékokat eredményezett. A szerzők szerint a p-toluol-szulfonát-észter kvaternerizálja a 2-dimetil-amino-etanol, amelyet a kvaternersó demetileződése követ. A reakciók kálium-acetát, vagy dimetilformamid jelenlétében is ugyanezen aminoszármazékokhoz vezetnek.

A fenti reakció nem korlátozódik a 3β -toziloxi csoportra. Ugyanezen körülmények között a 3β -/ $2'$ -toziloxi-etoxi/androszt-5-én-17-on /LVI/ 2-dimetil-aminoetanollal hasonlóan reagálva 3β -/ $2'$ -/ $2''$ -hidroxietil-metilamino/etoxi/androszt-5-én-17-ont /LXXIII/ eredményezi.



Ezután az említett 3β -toziloxi- Δ^5 -szteroidokat 2-metilamino-etanolal is reagáltatták. A reakciók eredményeképpen ugyanazon aminoszármazékokat

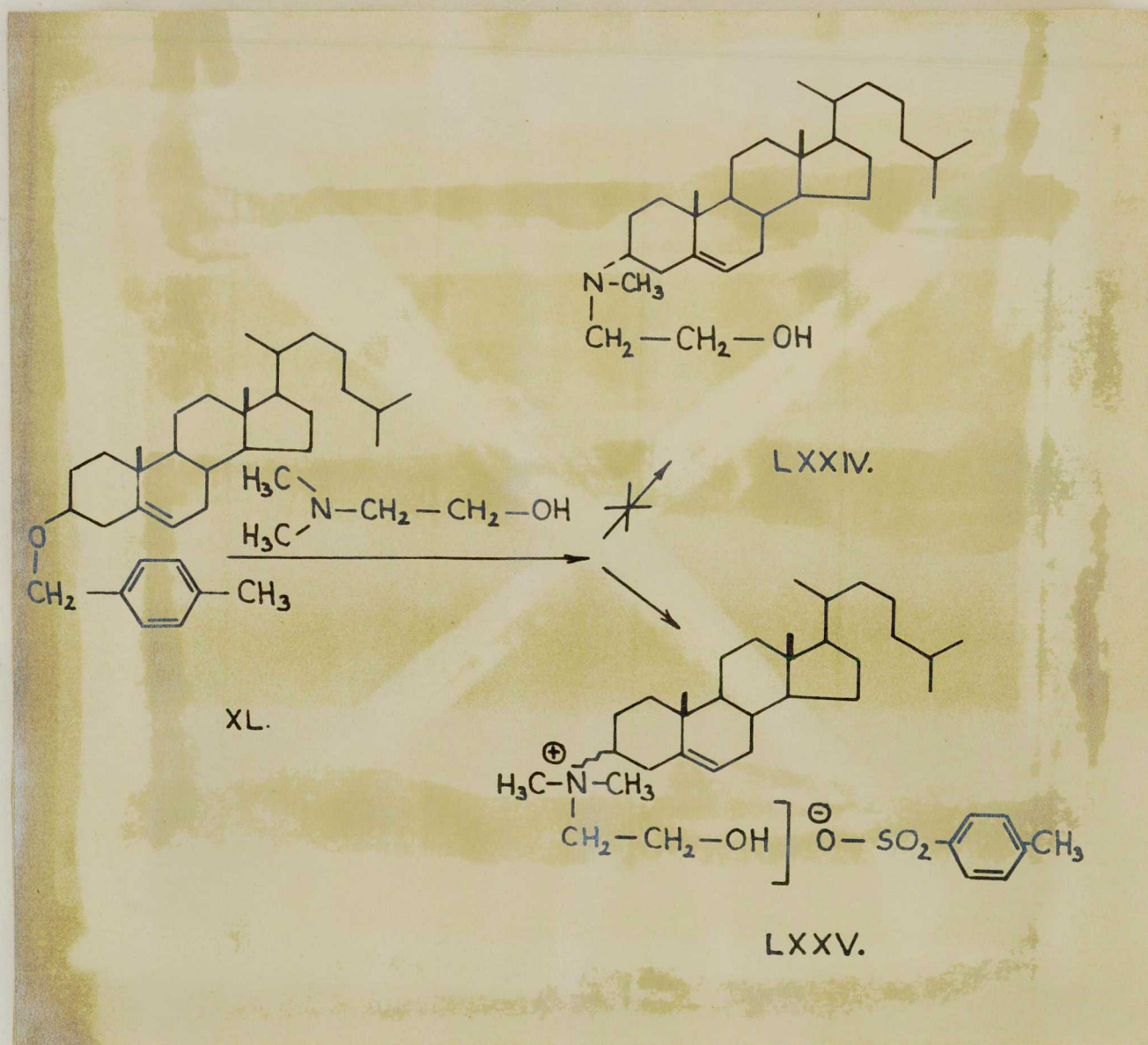
kapták, mint 2-dimetilaminoetanol alkalmazása esetében, vagyis szintén a 2-hidroxietyl-metilamino-csoport lépett be a molekulába a toziloxi-csoport helyébe.



Bertho és munkatársai /25, 26/ szintén foglalkoztak ez utóbbi reakciótípussal, valamint a reakció mechanizmusával, és hasonló eredményre jutottak.

Munkánk további részében a fent említett irodalom alapján megvizsgáltuk a koleszterintozilát /XL/, valamint a 3β -/ $2'$ -toziloxi-etoxi/koleszt-5-én /LVIII/ reakcióját 2-dimetilamino-etanolal. Az említett szerzők a reakció lefolyására nézve 19 órás hevítést adtak meg. Azt tapasztaltuk, hogy ha 90°C fölé emelkedik a hőmérséklet, a reakcióelegy megsötétedik és a vékonyrétegekromatogram több anyag jelenlétét mutatja. Ezért a hőmérsékletet nem emeltük 85°C fölé, így az oldat szintelen maradt. Már három óra melegítés után kristályos anyag kiválása kezdődött meg. A kapott ter-

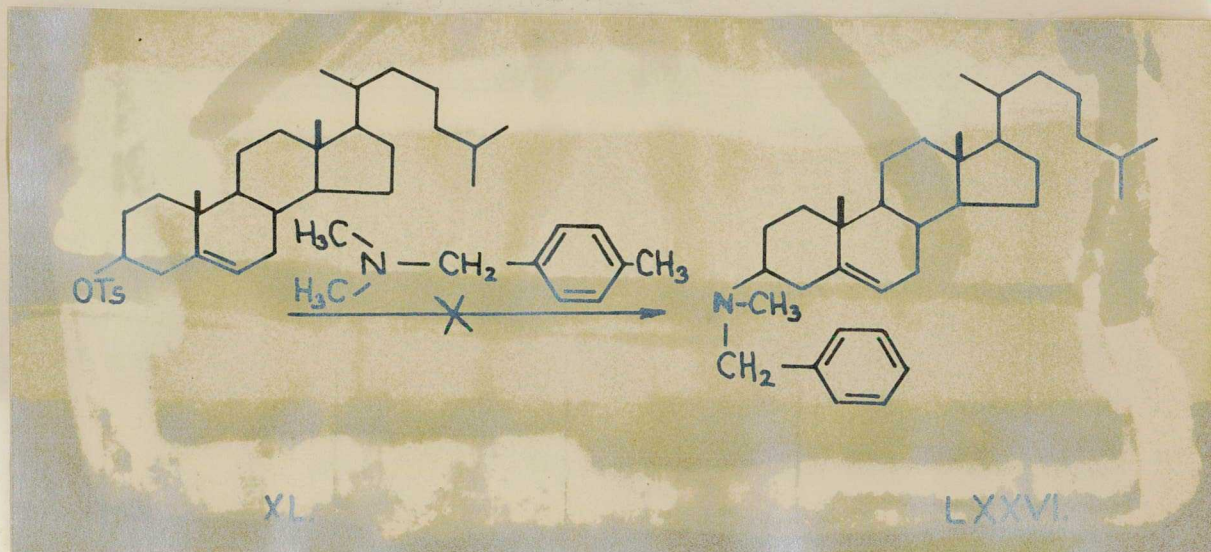
mék egységes volt, infravörös spektrumából következően azonban nem az irodalom alapján várt 3-[[2'-hidroxietyl/metilamino]/koleszt-5-én /LXXIV/ képződött, hanem az alábbi kvaterner nitrogént tartalmazó, 3-[[2'-hidroxietyl/-dimetilamino]/koleszt-5-én-tozilát /LXXV/ jött létre:



Az infravörös spektrum /l. i.r. spektrum/ és az analízis eredménye az utóbbi vegyület feltételezésének helyességét támasztja alá.

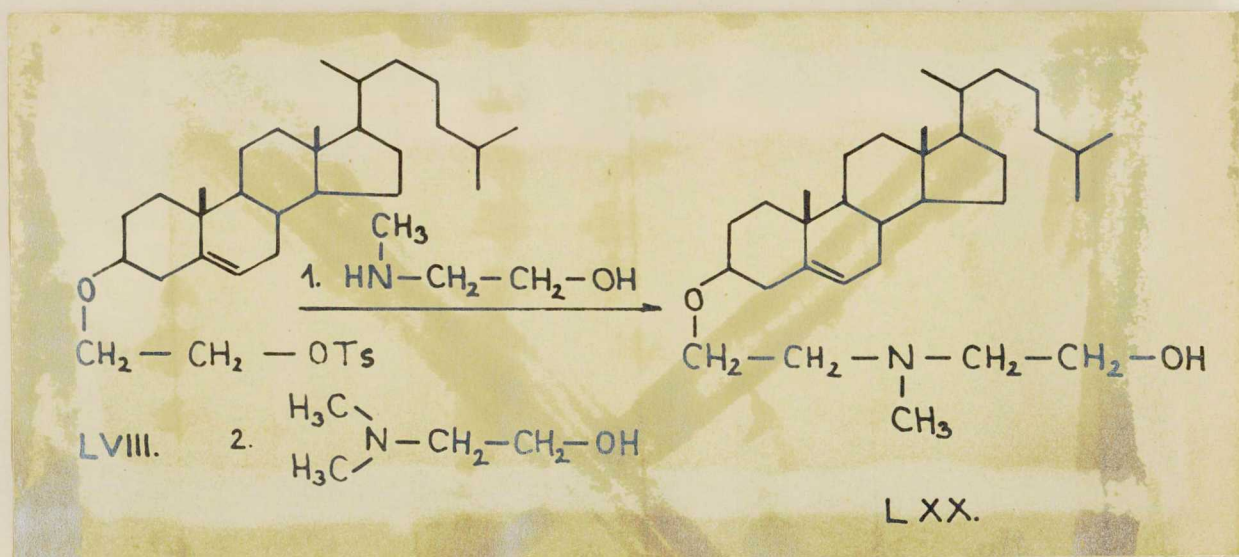
A reakciót megismételtük más körülmények között is - hosszabb reakcióidővel, absz. oldószeres közegben -, de minden esetben az előzővel azonos vegyületet nyertük.

A továbbiakban megvizsgáltuk még egy tercier amin, az N-benzil-dimetilamin reakcióját koleszterintoziláttal /XL/, hasonló körülmények között. A vékonyrétegekromatogram nem mutatott egységes termék keletkezésére. A feldolgozás során kinyert anyag a kiindulási vegyülettel /XL/ bizonyult azonosnak. A reakciót megismételtük acetonos, majd absz. tetrahidrofuranos közegben, az amint feleslegben alkalmazva, több napig tartó reakcióidővel, de egyik esetben sem tapasztaltunk átalakulást, és nem következett az irodalomban leírt reakciómechanizmusnak megfelelő 3-/N-benzil-metilamino/koleszt-5-én /LXXVI/.

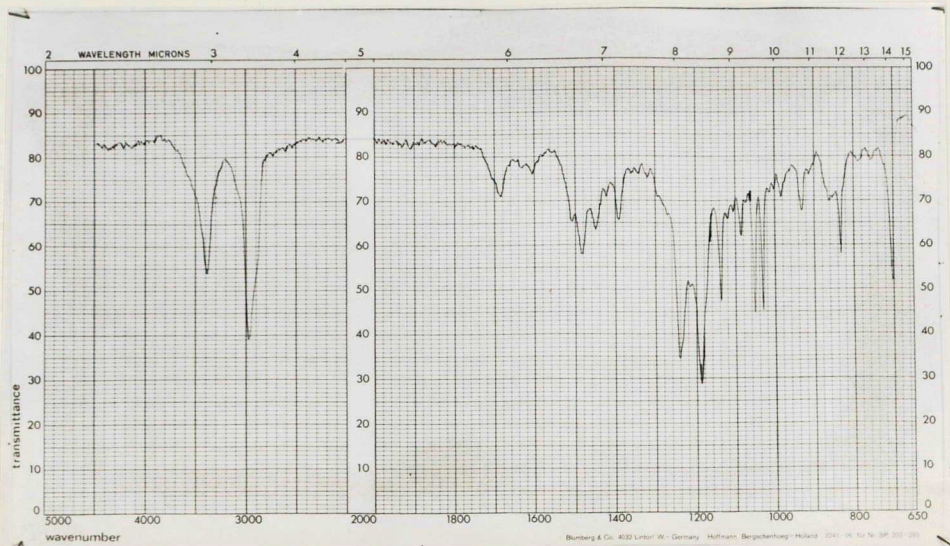


További munkánk során a 3β -/ $2'$ -toziloxi-etoxi/-
-koleszt-5-én /LVIII/ reakcióját vizsgáltuk meg e-
lőbb 2-metilaminoetanollal, majd 2-dimetil-amino-
etanollal.

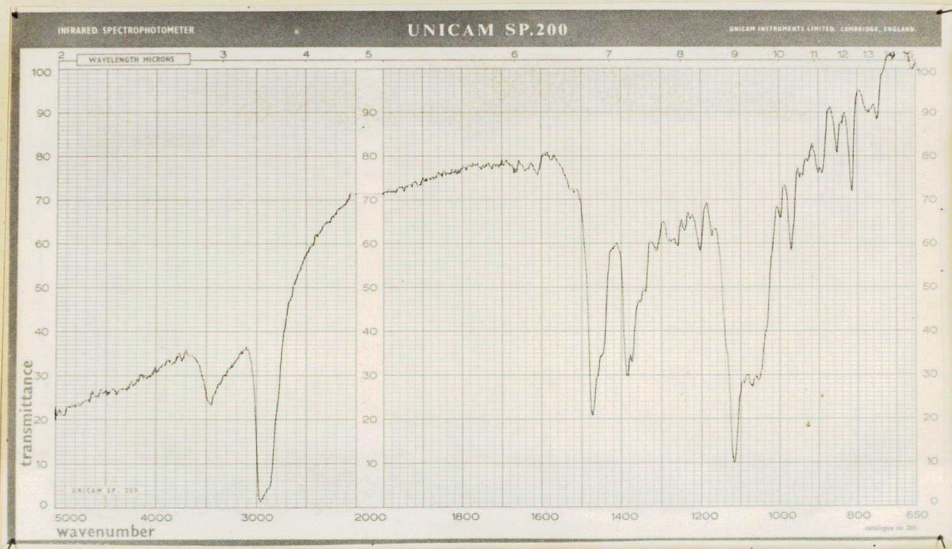
Az idézett szerzők /20/ eredményei alapján a
két reakciónak azonos végterméke, a 3β -/ $2'$ -/ $2''$ -hid-
roxietil/metilamino-etoxi/-koleszt-5-én /LXX/ volt
várható:



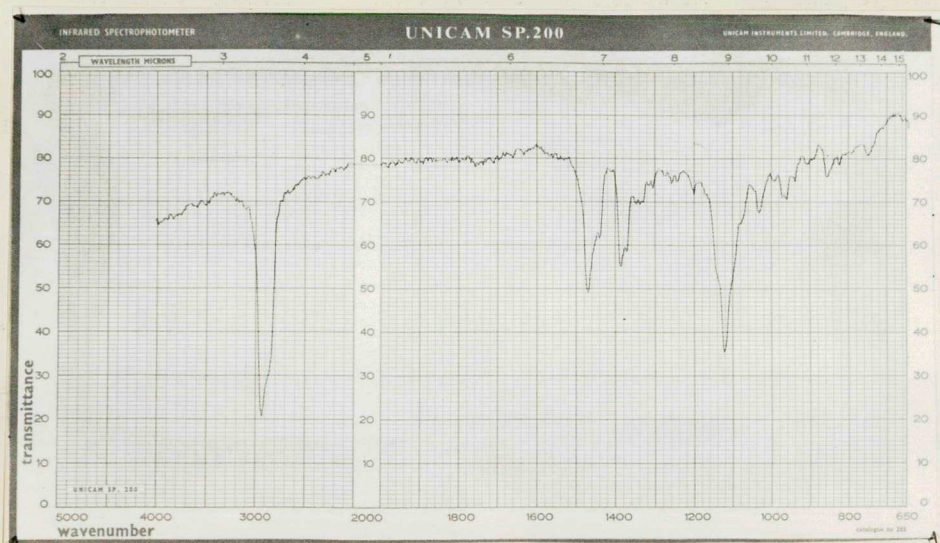
A 2-metilaminoetanollal történt reakció ese-
tében valóban ezt a vegyületet kaptuk. Az infravö-
rös spektrum hidroxilcsoport és éterkötés jelenlé-
tét mutatja /2. i.r. spektrum/. A vegyület olvadás-
pontja: $81,5-82^\circ\text{C}$. A 2-dimetilaminoetanollal történt
reakciónál már a vékonyrétegekromatogram is eltérést
mutatott az előzőétől. A kapott anyag olvadáspontja
sokkal magasabb volt: $186-187^\circ\text{C}$. Az infravörös spekt-



1. infravörös spektrum

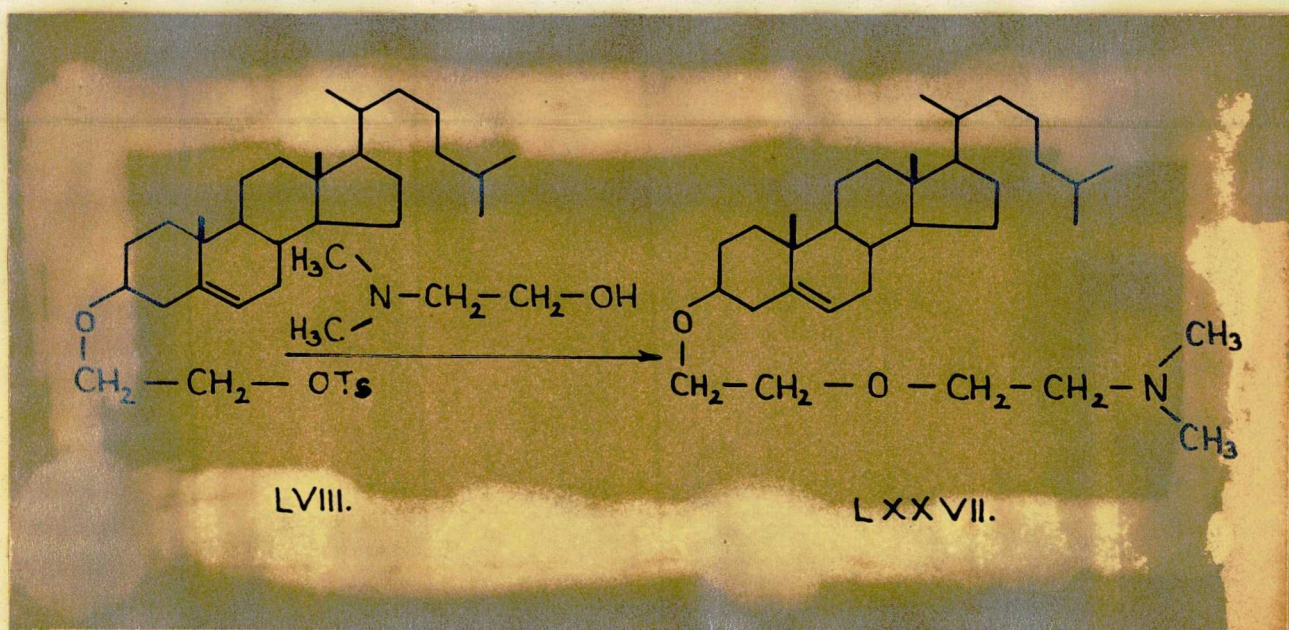


2. infravörös spektrum



3. infravörös spektrum

rum nem mutatja a hidroxilcsoport jelenlétét /3. i.r. spektrum/. Ezen adatok, és az analízis eredményének figyelembevételével a reakció termékéül az alábbi vegyület tétélezhető fel: 3β -/ $2'$ -/ $2''$ -dimetilamino-
-etoxi/etoxi/koleszt-5-én /LXXVII/.



5. KISÉRLETI RÉSZ

Koleszterintozilát /XL/

Butenandt /23/ szerint 15 g koleszterint feloldunk 60 ml piridinben, és 15 g tozilkloriddal egy éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. 800 ml, sósavval megsavanyított, hideg vízre /pH=2/ öntjük, a kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, 20 g koleszterintozilátot /XL/ nyerünk. O.p.: 129-30°C. Acetonból átkristályosítjuk, 17 g. O.p.: 132-134°C.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 940, 960, 1090, 1180, 2450 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{S}$.

Számított: C 75,50; H 9,69;

Talált: C 75,28; H 9,64 %.

3 β -/2'-hidroxi-etoxi/koleszt-5-én /LII/

25 g koleszterintozilátot feloldunk 50 ml absz. tetrahidrofuránban, hozzáadunk 30 ml etilén-glikolt és vízfürdőn, nedvesség kizárásával három órán át melegítjük. Az oldószerfelesleget ledesztilláljuk. 1000 ml, sósavval megsavanyított /pH=2/, hideg vízre öntjük, a kivált csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, éter-petroléter 1:1 arányú elegyében feloldjuk, vízzel többször mossuk, sicc. Na_2SO_4 -on szárítjuk. Szárazra pároljuk, a kivált anyagot éter-petroléter e-

legyből átkristályosítjuk, 10 g 3β -/ $2'$ -hidroxi-etoxi/-
-koleszt-5-ént /LII/ kapunk, o.p.: $92-93^{\circ}\text{C}$. Többszö-
ri átkristályosítás után 94°C -nál átalakul, o.p.: 98°C
/éter-petroléter/. $[\alpha]_D = -32^{\circ}$ / $c=1$, kloroform/.

$\checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1080, 1120, 2950, 3490 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2$.

Számított: C 80,87; H 11,70;

Talált: C 80,80; H 11,77 %.

3β -/ $2'$ -hidroxi-etoxi/koleszt-5-én /LII/ reakciója
tozilkloriddal I.

Evans és Hussey /20/ szerint 1 g 3β -/ $2'$ -hidroxi-
-etoxi/koleszt-5-ént /LII/ 10 ml absz. piridinben fel-
oldunk és 1 g tozilkloridot adunk hozzá. Szobahőmér-
sékleten állni hagyjuk. 200 ml, sósavval megsavanyi-
tott, / $\text{pH}=2$ /, hideg vízre öntve a kivált csapadékot
leszűrjük, vízzel mossuk, petroléterben feloldjuk,
semlegesre mossuk, sicc. Na_2SO_4 -on szárítjuk. Szár-
ra pároljuk, a kivált anyagot acetontól átkristályosít-
juk, 820 mg 3β -/ $2'$ -piridinium-etoxi/koleszt-5-én-to-
zilátot /LIX/ nyerünk, o.p.: $183-187^{\circ}\text{C}$. Etilalkohol-
ból átkristályosítjuk, 705 mg, o.p.: $201-202^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D = -14^{\circ}$ / $c=1$, kloroform/.

$\checkmark_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1030, 1050, 1130, 1190, 1230, 1630, 2950 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{O}_4\text{SN}$. Számított: C 74,16; H 9,26; N 2,1;

Talált: C 73,96; H 9,14; N 2,01 %.

3 β -/2°-hidroxi-etoxi/koleszt-5-én /LII/ reakciója
tozilkloriddal II.

1 g 3 β -/2°-hidroxi-etoxi/koleszt-5-ént /LII/
feloldunk 25 ml benzolban, hozzáadunk 0,5 g tozil-
kloridot és 0,42 ml piridint. Szobahőmérsékleten
egy napig állni hagyjuk. A továbbiakban I. reakció-
val azonosan járunk el. A reakció eredményéül ismét
LIX-et kapunk. O.p.: 199-200°.

Anal. C₄₁H₆₁O₄SN. Számított: C 74,16; H 9,26; N 2,1;

Talált: C 74,32; H 9,22; N 2,34 %.

3 β -/2°-hidroxi-etoxi/koleszt-5-én /LII/ reakciója
tozilkloriddal III.

1 g 3 β -/2°-hidroxi-etoxi/koleszt-5-ént /LII/
feloldunk 25 ml benzolban, hozzáadunk 0,5 g tozil-
kloridot és 0,42 ml piridint. +5°C-on állni hagyjuk.
Vékonyrétegekromatogram alapján nem játszódik le re-
akció hosszabb idő eltelte után sem. LII-t nyerjük
vissza. O.p.: 94-96°C.

Anal. C₂₉H₅₀O₂.

Számított: C 80,87; H 11,70;

Talált: C 84,05; H 11,82 %.

3 β -/2°-hidroxi-etoxi/koleszt-5-én /LII/ reakciója
tozilkloriddal IV.

1 g 3 β -/2°-hidroxi-etoxi/koleszt-5-ént /LII/
feloldunk 20 ml éterben, hozzáadunk 1 g tozilkloridot,

és 4 %-os vizes nátriumhidroxid oldat 20 ml-es részleteivel többször összerázzuk. Vékonysrétegkromatogram alapján nem játszódik le reakció.

3 β -/2'-hidroxil-etoxi/koleszt-5-én /LII/ reakciója tozilkloriddal V.

1 g 3 β -/2'-hidroxil-etoxi/koleszt-5-ént /LII/ feloldunk 20 ml 2-dimetilaminoetanolban, hozzáadunk 1 g tozilkloridot, és szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Vékonysrétegkromatogram alapján nem játszódik le reakció több nap elteltével sem.

Etil-diciklohexil-amin

Hünig /24/ szerint 200 g dietilszulfát és 140 g diciklohexil-amin felhasználásával 120 g etil-diciklohexil-amint nyerünk. F.p. /15 torr/: 138-140°C, $n = 1,4806$ /22°C-on/.

Anal. C₁₄H₂₇N.

Számított: C 80,30; H 12,99; N 6,68;

Talált: C 80,66; H 13,12; N 6,73 %.

3 β -/2'-hidroxil-etoxi/koleszt-5-én /LII/ reakciója tozilkloriddal VI.

1 g 3 β -/2'-hidroxil-etoxi/koleszt-5-ént /LII/ 18 ml etildiciklohexil-aminban feloldunk, hozzáadunk 1 g tozilkloridot, szobahőmérsékleten többször összerázva, egy napig állni hagyjuk. 150 ml, sósavval meg-



savanyított /pH=2/, hideg vízre öntjük, a kivált kristályokat leszűrjük, kloroformban feloldjuk, 3 x 150 ml vízzel mossuk, sicc. Na_2SO_4 -on szárítjuk. Bepároljuk, a maradék sárga olajos anyaghoz acetont adva kristályos anyaggá alakul. Leszűrjük, etilalkoholból átkristályosítjuk, 1500 mg fehér, tűs kristályokat nyerünk, amely az etildiciklohexil-amin hidrokarbonátja. 225-275° között elillan.

$\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$: 1050, 1300, 1380, 1470, 2750, 2870 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$. Számított: C 66,38; H 10,77;

Talált: C 66,04; H 11,07 %.

Etildiciklohexil-amin átalakulása etildiciklohexilamin-hidrokarbonáttá

18 ml etildiciklohexilaminhoz 1 g tozilkloridot adunk. Többször összerázva szobahőmérsékleten állni hagyjuk egy napig. A továbbiakban a VI. reakcióval azonos módon járunk el. 1,5 g etildiciklohexilamin-hidrokarbonátot kapunk, fizikai állandói megegyeznek a VI. reakciónál megadottakkal. 215-270°C között elillan.

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$. Számított: C 66,38; H 10,77;

Talált: C 66,15; H 10,95 %.

3 β -/2'-p-toluol-szulfoniloxi-etoxi/koleszt-5-én /LVIII/

17,5 g 3 β -/2'-hidroxil-etoxi/koleszt-5-ént /LII/ feloldunk 60 ml trietilaminban, hozzáadunk 17,5 g tozilkloridot. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegy bedermed, hamarosan sárga, majd piros színt vesz fel. 90 perc múlva 1000 ml, sósavval megsavanyított /pH=2/, hideg vízre öntve amorfi anyag válik ki, amely lehűtve megdermed és kifehéredik. Leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, 25 g nyers 3 β -/2'-p-toluol-szulfonil-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/ kapunk. O.p.: 108-113°C. Acetonból átkristályosítjuk, 20 g, /86 %/. O.p.: 113-114°C.

$[\alpha]_D = -20^\circ$ /c=1, kloroform/.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 810, 925, 1010, 1090, 1110, 1160, 2910 cm⁻¹

Anal. C₃₆H₅₆O₄S₁. Számított: C 73,92; H 9,65;

Talált: C 73,76; H 9,54 %.

3 β -/2'-piperidino-etoxi/koleszt-5-én /LX/

4 g 3 β -/2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/ 25 ml piperidinben feloldunk, vízfürdőn egy órán át melegítjük. 800 ml, sósavval megsavanyított /pH = 2/, hideg vízre öntve mikrokristályos anyag formájában piperidino-tozilát válik ki, amelyet leszűrünk. /1,4 g, o.p.: 98,5°C/. A szűrletet 10 %-os nátriumhidroxid oldattal meglúgosítjuk /pH = 12/. A kivált csapadé-

kot leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, 2,1 g 3β -
-/ $2'$ -piperidino-etoxi/koleszt-5-ént /LX/ nyerünk,
o.p.: $92-96^{\circ}\text{C}$. Etilalkoholból átkristályosítjuk,
1,6 g, o.p.: $96-97^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D = -27^{\circ}$ /c=1, kloroform/.

$\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}: 1120, 2970 \text{ cm}^{-1}$

Anal. $\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{ON}$.

Számított: C 82,02; H 11,94; N 2,81;

Talált: C 82,43; H 12,02; N 3,03 %.

3β -/ $2'$ -morfolino-etoxi/koleszt-5-én /LXI/

2 g 3β -/ $2'$ -toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/
20 ml morfolinban feloldunk, vízfürdőn másfél órán át
melegítjük. 600 ml, sósavval megsavanyított /pH = 2/,
hideg vízre öntjük, a kivált morfolintozilátot le-
szűrjük. A szűrletet 10 %-os nátriumhidroxid oldattal
meglúgosítjuk /pH = 12/. A kivált kristályokat leszűr-
jük, vízzel mossuk, megszáritjuk, 1,2 g 3β / $2'$ -morfo-
lino-etoxi/koleszt-5-ént /LXI/ kapunk, o.p.: $83-84^{\circ}\text{C}$.
Acetonból átkristályosítjuk, 1 g, o.p.: $85-86,5^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D = -27^{\circ}$ /c=1, kloroform/.

$\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}: 1120, 2940 \text{ cm}^{-1}$

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{O}_2\text{N}$.

Számított: C 79,29; H 11,49; N 2,8;

Talált: C 79,33; H 11,41; N 3,12 %.

3 β -/2'-/4"-hidroxi/piperidino-etoxi/koleszt-5-én /LXII/

32 g kristályos 4-hidroxi-piperidint feloldunk 50 ml etilalkoholban, majd hozzáadunk 4,5 g 3 β -/2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/. Vizfürdőn három órán át melegítjük. Az oldószerfelesleget ledesztilláljuk, 800 ml, 10 %-os nátriumhidroxid oldattal meg-lúgosított, hideg vízre /pH=12/ öntjük, 3 x 300 ml benzollal extraháljuk, a benzolos fázist semlegesre mossuk, sicc. Na₂SO₄-on szárítjuk. Bepároljuk, a kivált kristályos anyagot éterből átkristályosítjuk, 2,85 g 3 β -/2'-/4"-hidroxi/piperidino-etoxi/koleszt-5-ént /LXII/ kapunk. *o. p.*: 129-130°C. Éterből átkristályosítjuk, 2,5 g, *o. p.*: 129,5-130,5°C.

$[\alpha]_D = -26$ /c=1, kloroform/.

$\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$: 1075, 1115, 2950, 3430 cm⁻¹

Anal. C₃₄H₅₉O₂N. Számított: C 79,47; H 11,57; N 2,72;

Talált: C 79,14; H 11,27; N 2,98 %.

3 β -/2'-dimetilamino-etoxi/koleszt-5-én /LXIII/

2 g 3 β -/2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/ feloldunk 30 ml 33 %-os etilalkoholos dimetilamin oldatban. Vizfürdőn két órán át melegítjük, majd az oldószerfelesleget ledesztilláljuk. 600 ml, 10 %-os nátriumhidroxid oldattal meg-lúgosított, hideg vízre /pH=12/ öntjük, a kivált csapadékot leszűrjük, vízzel

mossuk, megszárítjuk. 1,2 g 3β -/ $2'$ -dimetilamino-etoxi/-
-koleszt-5-ént /LXIII/ kapunk, o.p.: $75-78^{\circ}\text{C}$. Aceton-
ból többször átkristályosítjuk, 0,7 g, o.p.: $88,5-90^{\circ}\text{C}$.
 $[\alpha]_D = -31^{\circ}$ / $c=1$, kloroform/.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1120, 2930 \text{ cm}^{-1}$

Anal. $\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{ON}$. Számított: C 81,33; H 12,11; N 3,06;
Talált: C 81,16; H 12,25; N 3,41 %.

3β -/ $2'$ -dietilamino-etoxi/koleszt-5-én /LXIV/

4g 3β -/ $2'$ -toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/
feloldunk 80 ml dietilaminban. Vízfürdőn három órán
át melegítjük. Az oldat kezdetben zavaros, csak később
tisztul ki. 800 ml, sósavval megsavanyított, hideg víz-
re / $\text{pH}=2$ / öntve a kivált dietilamin-tozilátot leszűr-
jük, a szűrletet 10 %-os nátriumhidroxid oldattal meg-
lúgosítjuk / $\text{pH}=12$ /. A kivált csapadékot leszűrjük, víz-
zel mossuk, szárítjuk. 2,2 g 3β -/ $2'$ -dietilamino-etoxi/-
-koleszt-5-ént /LXIV/ kapunk, o.p.: 45°C . Acetonból
többször átkristályosítjuk, 1,55 g, o.p.: $52-54^{\circ}\text{C}$ /iro-
dalom /10/: $52-54^{\circ}\text{C}$ /.

$[\alpha]_D = -28^{\circ}$ / $c=1$, kloroform/

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}: 1115, 2960 \text{ cm}^{-1}$

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{ON}$. Számított: C 81,58; H 12,24; N 2,88;
Talált: C 81,18; H 12,23; N 3,59 %.

3 β -/2^o-metilamino-etoxi/koleszt-5-én /LXV/

3 g 3 β -/2^o-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/ feloldunk 50 ml 33 %-os etilalkoholos metilamin oldatban. Vizfürdőn három órán át melegítjük. Az oldószerfelesleget ledesztilláljuk, 600 ml, 10 %-os nátriumhidroxid oldattal meglúgosított hideg vízre öntjük /pH = 12/. 3 x 200 ml benzollal extraháljuk. A benzolos fázist semlegesre mossuk, sicc. Na₂SO₄-on szárítjuk. Bepároljuk, a visszamaradt anyagot acetontól átkristályosítjuk, 1,2 g 3 β -/2^o-metilamino-etoxi/-koleszt-5-ént /LXV/ kapunk, o.p.: 60°C. Acetontól többször átkristályosítjuk, 0,75 g, o.p.: 63-64°C. / α /_D = -25° /c=1, kloroform/

ν _{KBr}_{max}: 1110, 2950 cm⁻¹

Anal. C₃₀H₅₃O N. Számított: C 81,19; H 12,03; N 3,15;
Talált: C 80,85; H 11,87; N 3,62 %.

3 β -/2^o-n-butilamino-etoxi/koleszt-5-én /LXVI/

4 g 3 β -/2^o-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/ feloldunk 30 ml n-butilaminban. Vizfürdőn három órán át melegítjük. 1000 ml, sósavval megsavanyított, hideg vízre öntjük /pH=2/, a keletkezett csapadékot leszűrjük, acetonnal mossuk, 3,75 g 3 β -/2^o-n-butilamino-etoxi/koleszt-5-én-hidrokloridot kapunk, o.p.: 208-15°C /bomlik/. A hidrokloridot 100 ml benzolban feloldjuk,

5 %-os káliumhidroxid oldat 3 x 50 ml-ével összerázzuk. A benzolos fázist semlegesre mossuk, sicc.

Na_2SO_4 -on szárítjuk. Bepároljuk, a visszamaradó sárga olajhoz acetont adunk, ekkor kristályos anyagot nyerünk. Leszűrjük, acetonnal mossuk, 2,44 g 3β -/2'-n-butilamino-etoxi/koleszt-5-ént /LXVI/ kapunk, o.p.: 75-79°C. Metilalkoholból kétszer átkristályosítva, 1,72 g, o.p.: 79-80°C.

$[\alpha]_D = -26^\circ$ /c=1, kloroform/.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1120, 2960 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{ON}$.

Számított: C 81,85; H 12,24; N 2,88;

Talált: C 82,11; H 12,13; N 3,26 %.

3β -/2'-i-butilamino-etoxi/koleszt-5-én /LXVII/

2 g 3β -/2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/ feloldunk 30 ml izobutilaminban. Másfél órán át vízfürdőn melegítjük. 600 ml, sósavval megsevanyított, hideg vízre öntjük /pH=2/. A kivált csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, 100 ml kloroformban feloldjuk, 2 x 100 ml vízzel mossuk, sicc. Na_2SO_4 -on szárítjuk. Bepároljuk, a visszamaradt habos anyagot éter-petrol-éter 1:1 arányú elegyből átkristályosítjuk. Szűrjük, acetonnal mossuk, 1,1 g 3β -/2'-i-butilamino-etoxi/koleszt-5-én-hidrokloridot kapunk. 180°C-tól szublimál, o.p.: 239-40°C. A hidrokloridot 100 ml benzolban

feloldjuk, 5 %-os káliumhidroxid oldat 3 x 50 ml-ével
összerázzuk. A benzolos fázist semlegesre mossuk,
sicc. Na_2SO_4 -on szárítjuk. Szárazra pároljuk, a
visszamaradt kristályos anyagot acetontól átkristá-
lyosítjuk, 0,68 g 3β -/ $2'$ -i-butilamino-etoxi/koleszt-
5-ént /LXVII/ kapunk, o.p.: $57,5-58^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = -26^\circ$ /c=1, kloroform/.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1120, 2960 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{ON}$.

Számított: C 81,85; H 12,24; N 2,88;

Talált: C 81,71; H 12,17; N 3,24 %.

3β -/ $2'$ -t-butilamino-etoxi/koleszt-5-én /LXVIII/

3 g 3β -/ $2'$ -toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/
feloldunk 50 ml t-butilaminban, vízfürdőn két órán
át melegítjük. Az amin feleslegét ledesztilláljuk.
800 ml, 10 %-os nátriumhidroxiddal meglúgosított hideg
vizre /pH=12/ öntjük. A kivált kristályokat leszűr-
jük, vízzel mossuk, 1,9 g 3β -/ $2'$ -t-butilamino-etoxi/-
koleszt-5-ént /LXVIII/ kapunk. O.p.: $78-80,5^\circ\text{C}$. Ace-
tonból többször átkristályosítjuk, 1,06 g, o.p.: $87-89^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = -27^\circ$ /c=1, kloroform/.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1115, 2930 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{ON}$.

Számított: C 81,85; H 12,24; N 2,88;

Talált: C 81,92; H 12,39; N 3,32 %

3 β /2'-/3"-hidroxipropil/amino-etoxi/koleszt-5-én /LXIX/

3 g 3 β -/2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént 45 ml 3-aminopropanolban feloldunk, vízfürdőn három órán át melegítjük. 800 ml, 10 %-os nátriumhidroxiddal meglúgosított, hideg vízre /pH=12/ öntjük. 3 x 200 ml kloroformmal extraháljuk, az összegyűjtött kloroformos fázist semlegesre mossuk, sicc. Na₂SO₄-on szárítjuk. Bepároljuk, a visszamaradó anyagot etilalkoholból átkristályosítjuk, 0,9 g 3 β -/2'-/3"-hidroxipropil/-amino-etoxi/koleszt-5-ént /LXIX/ kapunk, o.p.: 92-96°C. Etilalkoholból kétszer átkristályosítjuk, 450 mg, o.p.: 95-97°C.

$[\alpha]_D = -30^\circ$ /c=1, kloroform/

$\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}: 1115, 2950 \text{ cm}^{-1}$

Anal. C₃₂H₅₇O₂N

Számított: C 78,78; H 11,77; N 2,87;

Talált: C 78,96; H 11,59; N 3,2 %.

3 β /2'-/2"-hidroxietyl/metilamino-etoxi/koleszt-5-én /LXX/

3,5 g 3 β -/2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/ feloldunk 50 ml 2-metilaminoetanolban. Vízfürdőn melegítjük három órán át. Az aminfelesleget ledesztilláljuk. 1000 ml, 10 %-os nátriumhidroxiddal meglúgosított, hideg vízre /pH=12/ öntjük, 3 x 350 ml benzollal extraháljuk, a benzolos fázist semlegesre mossuk, sicc. Na₂SO₄-on szárítjuk. Bepároljuk, az olajos maradékhoz acetont adva kristályos anyag válik ki. Leszűr-

jük, acetonnal mossuk, 0,8 g 3β -2'-2"-hidroxietil/-
metilamino-etoxi/koleszt-5-ént /LXX/ kapunk, o.p.:
75-79°C. Etilalkoholból kétszer átkristályosítjuk,
0,5 g, o.p.: 81,5-82°C.

$[\alpha]_D = -30^\circ$ /c=1, kloroform/

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1070, 1118, 2970, 3450 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{O}_2\text{N}$. Számított: C 78,78; H 11,77; N 2,87;

Talált: C 78,56; H 12,00; N 3,15 %.

Koleszterintozilát reakciója 2-dimetilaminoetanollal I.

0,3 g koleszterintozilátot /XL/ feloldunk 5 ml
2-dimetilaminoetanolban, nedvesség kizárásával hevít-
jük öt órán át. A reakcióelegy megbarnul, a termék vé-
konyrétegekromatogram alapján nem egységes.

Koleszterintozilát reakciója 2-dimetilaminoetanollal II.

1 g koleszterintozilátot /XL/ feloldunk 15 ml
2-dimetilaminoetanolban, és nedvesség kizárásával
80-85°C-on tartjuk. Három óra elteltével kristályos
anyag kiválását tapasztaljuk. 400 ml, sósavval megsa-
vanyított, hideg vízre /pH=2/ öntjük, a kivált kris-
tályokat leszűrjük, acetonnal mossuk, 0,6 g 3β -2'-
-hidroxietil/dimetilamino/koleszt-5-én-tozilátot
/LXXV/ kapunk, o.p.: 214-20°C. Etilalkoholból átkris-
tályosítjuk, 450 mg, o.p.: 226-28°C.

$[\alpha]_D = -21^\circ$ /c=1, kloroform/

✓ KBr. 700, 830, 1030, 1050, 1138, 1190, 1240, 2980
 max: 3400 cm^{-1}

Anal. $\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{NS.}$

Számított: C 72,33; H 10,22; N 2,22; S 5,08;

Talált: C 71,94; H 10,20; N 2,46; S 4,71 %.

Koleszterintozilát reakciója 2-dimetilaminoetanollal III.

1 g koleszterintozilátot /XL/ feloldunk absz. tetrahidrofuránban, hozzáadunk 15 ml 2-dimetilaminoetanolt és vízfürdön 18 órán át visszafolyatjuk. Továbbiakban II. szerint járunk el. A reakció eredményéül a II-ben leírt LXXV-öt kapjuk. O.p.: 225-27°.

Koleszterintozilát reakciója N-benzil-dimetilaminnal I.

1 g koleszterintozilátot /XL/ feloldunk 5 ml N-benzil-dimetilaminban, nedvesség kizárásával vízfürdön melegítjük négy órán át. A reakció eredményéül a kiindulási vegyületet kapjuk vissza. O.p.: 130-132°C.

Anal. $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{S.}$ Számított: C 75,50; H 9,69;

Talált: C 75,72; H 9,57 %.

Koleszterintozilát reakciója N-benzil-dimetilaminnal II.

1 g koleszterintozilátot /XL/ feloldunk acetonban, 15 ml N-benzildimetilamint adunk hozzá, és vízfürdön, nedvesség kizárásával visszafolyatjuk 24 órára. Nem játszódik le reakció.

Koleszterintozilát reakciója N-benzil-dimetilaminnal III.

1 g koleszterintozilátot /XL/ feloldunk absz. tetrahidrofuránban, 5 ml N-benzil-dimetilamint adunk hozzá, vízfürdön nedvesség kizárásával 48 órán át visszafolyatjuk. Nem játszódik le reakció.

3 β -/2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-én reakciója 2-dimetil-amino-etanollal

2 g 3 β -/2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-ént /LVIII/ feloldunk 30 ml 2-dimetilaminoetanolban, és vízfürdön, öt órán át melegítjük. Az aminfelesleget ledesztilláljuk. 700 ml, 10 %-os nátriumhidroxiddal meglúgosított, hideg vízre /pH=12/ öntjük. 6 x 250 ml benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot semlegesre mossuk, sicc. Na₂SO₄-on szárítjuk. Bepároljuk, sárga olaj marad vissza, amelyhez acetont adva, kristályos anyag válik ki, leszűrjük, acetonnal mossuk, 0,5 g 3 β /2'-/2"-dimetilamino-etoxi/etoxi/-koleszt-5-ént /LXXVII/ kapunk, o.p.: 185-86°C. Etilalkoholból átkristályosítjuk, 280 mg, o.p.: 186-187°C.

$[\alpha]_D = -26^\circ$ /c=0,5, kloroform/

Anal. C₃₃H₅₉O₂N. Számított: C 78,97; H 11,85;

Talált: C 79,44; H 12,01 %

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1120, 2945 cm⁻¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Az aminoalkil- 3β -szteroid éterek több irányú élettani hatással rendelkeznek, amelyek közül különösen a vér koleszterin szintjét csökkentő hatásuk tarthat érdeklődésre számot. Több kutató foglalkozott az utóbbi években előállításukkal és hatásuk vizsgálatával.

Tanulmányoztuk e vegyületeknek az irodalomban eddig leírt előállítási módjait, amelyek közös vonása, hogy az aminoalkoxi-csoport kiépítése a szteroid 3-as szénatomján halogén-származék közti terméken át valósul meg, a halogénatom aminokkal történő szubsztitúciója révén. E folyamat reakciósebessége azonban egy nagyságrenddel kisebb, mint ugyanazon molekulán lévő tozilészter-csoport nukleofil szubsztitúciója. Így, ha a toziloxi-alkoxi-csoport kialakítása a 3-as szénatomon megvalósítható, az ezt követő aminkondenzáció jobb hatásfokkal végbemenő folyamat, az eddigi eljárásokkal szemben.

Ebből a megfontolásból kiindulva, munkánk első részében koleszterin-aminoetil éterek szintézisét valósítottuk meg a következő módon.

Koleszterinből koleszterintozilátot készítettünk, majd etilénглиkollal 3β - $2'$ -hidroxietoxi/koleszt-5-ént hoztunk létre. A következő lépés, a 3β - $2'$ -

-toziloxi-etoxi/koleszt-5-én kialakítása az irodalomban talált eljárással analóg módon tozilkloriddal, piridines közegben, nem valósult meg. Ezért ennek a reakciónak a megoldásához többféle reagens és reakciókörülmeny alkalmazását vizsgáltuk meg. Végül trietilamin közegként történő alkalmazása vezetett eredményhez. Az ily módon kapott tozilésztert primer és szekunder aminokkal és aminoalkoholokkal reagáltatva koleszterin-aminoetil-étereket szintetizáltunk. Megállapítottuk, hogy a befejező lépés, az aminkondenzáció 1-3 óra között végbemenő folyamat, az eddigi eljárásokban megadott 30-40 órával szemben, tehát a tozilészteren át megvalósított szintézis jól kivitelezhető folyamat aminoalkil-3 β -szteroil éterek előállítására.

Munkánk második részében koleszterin-tozilát és 3 β -2'-toziloxi-etoxi/koleszt-5-én reakcióit vizsgáltuk meg tercier aminokkal, az idevonatkozó irodalom alapján /20/. A fenti két vegyületnél eltérő típusú aminoszármazékokat nyertünk, és nem tapasztaltuk az irodalomban megadott reakciómechanizmust.

Ezúton mondok köszönetet dr. Kovács Kálmán tanszékvezető egyetemi tanár úrnak, hogy lehetővé tette számomra disszertációmnak a JATE Szerves Kémiai Intézetében történő elkészítését.

Megköszönöm dr. Halmos Miklós docens úrnak a téma kijelölését, munkám irányítását és disszertációm átnézését; dr. Szabó József adjunktus úrnak értékes tanácsait, amelyekkel munkám sikeres elvégzését elősegítette.

Köszönet illeti az Intézet analitikai csoportjának munkatársait a mikroanalízisek és az infravörös spektrumok elkészítéséért, valamint Kertész Ferencné technikust és Kaza Ilona könyvtárost közvetlen segítőkészségükért.

IRODALOM

1. Applezweig, N.: Steroid Drugs. Mc Grow-Hill Book Company, INC. New York, 1962. 87.
2. Heftmann, E., Mosettig, E.: Biochemistry of Steroids. Reinhold Publishing Corporation, New York 1960.
3. Applezweig, N.: Steroid Drugs II. Holden-Day INC. San Francisco 1964.
4. Marshall, C.W.: U.S. 3,013,009 /1959/ /C.A. 57, 13836 g /1962//.
5. Tiernan, P.L.: U.S. 3,038,897 /1961/ /C.A. 57, 12587 a /1962//.
6. Cantrall, E.W., Gordon, S., Bernstein, S.: U.S. 3,060,204 /1961/ /C.A. 58, 6890 a /1963//.
7. Cantrall, E.W., Littell, R., Stolar, S.M., etc.: Steroids 1, 173-8 /1963/.
8. Cantrall, E.W., Bernstein, S., Riccardi, B.A.: U.S. 3,185,683 /1963/. /C.A. 63, 3020 b /1965//.
9. Gordon, S., Cantrall, E.W., Cekleniak, W.P., etc.: Biochem. Biophys. Research Commun. 6, 359-63 /1961/.
10. Bencze, W.L., Konopka, E.A., etc.: Pharm. Acta Helv. 39, /4/5/, 216-22 /1964/.
11. Evans, D.D., Evans, D.E., Lewis, G.S., etc.: J. Pharm. Pharmacol. 16, 717 /1964/.

12. Birkenmayer, R.D., Lednicer, D., etc.:
U.S. 3,169,132 /1965/. /C.A. 62, 13215 c /1965//.
13. Gaustaud, J.M.: Ger. Offen. 1,919,852 /1969/
/C.A. 72, 55769 z /1970//.
14. Holmlund, C.E., Bohonos, N.: Life Sci. /Oxford/
2, /22/, 2133-9 /1966/. /C.A. 66, 9045 g /1967//.
15. Meyer, K.H., Schuetz, S., etc.: Brit. 1,043,018 /1966/.
/C.A. 66, 115872 r /1967//.
16. Fieser, L., Fieser, M.: Steroids. Reinhold Publishing Corporation, New York 1959, 314.
17. Snatzke, G.: Ann. 686, 167 /1965/.
18. Julia, S., Neuville, C.: Bull. Soc. Chim. France
2, 297 /1960/.
19. Davis, M.: J. Chem. Soc. C. 1962. I. 178-181.
20. Evans, D.D., Hussey, J.: J. Chem. Soc. C. 1969. 2504.
21. Davis, M., Parnell, E.W., Rosenbaum, J.: J. Chem.
Soc. C. 1966 /21/ 1983-8.
22. Davis, M., Parnell, E.W.: J. Chem. Soc. C. 1966.
/19/ 1698-1700.
23. Butenandt, A., Surányi, L.A.: Chem. Ber. 75, 591 /1942/.
24. Hünig, S., Kiessel, M.: Ber. 91, 380 /1958/.
25. Bertho, A., Tessin, I.: Chem. Ber. 90, 395 /1957/.
26. Bertho, A.: Liebig's Ann. Chem. 714, 155-73 /1968/.
27. Kagan, F.: U.S. 3,389,051 /1968/. /C.A. 69, 96995 b
/1968//.
28. Streitweiser, A.Jr.: Solvolytic displacement reactions.
Mc Graw-Hill Book Company, INC. New York, 1962. 81.