

**KÉNTARTALMU PREGNÁNSZÁRMAZÉKOK KÉSZÍTÉSE
ÉS VIZSGÁLATA**

Doktori értekezés

ISTVÁN LÁSZLÓ

Szeged

1972



Diss. B 796



TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés	1 oldal
I. Δ^{16} -20-keto szteroidok nukleofil ad-	
diciója	7 "
II. Kénhidrogén és merkaptánok addíciója	
Δ^{16} -20-keto szteroidokon	14 "
III. A PDA addíciója szulfinsavakkal,	
nátrium-biszulfittal és kénessavval	35 "
Kísérleti rész	49 "
Összefoglalás	62 "
Köszönet	65 "
Irodalom	66 "

B e v e z e t é s

Közismert, hogy az élő szervezetekben a szteránvázas vegyületek milyen sokrétű és fontos funkciókat töltenek be. A szteroid kutatások még manapság is újabb és újabb szteroid vegyületeket mutatnak ki élő szervezetekben. Másként jelentőssé fejlődött a kémiának azon része is, mely a szteroid vegyületek átalakításával foglalkozik. Ezen vizsgálatok korábban arra irányultak, hogy félszintetikus uton előállítsanak viszonylag nehezen hozzáférhető hatásos vegyületeket pl. ösztron kortikoszteroidok stb. A későbbiekben ebből fejlődött ki az a szintén szintetikus ág, mely feladatául tűzte ki az egyes szteroid vegyületek származékainak elkészítését. Ennek két alapvető célja lehet. Az első és legfontosabb abban gyökerezik, hogy számos hatás rendkívül szelektíven kötődik egy-egy funkcióhoz és elegendő a metabolizmus során ennek a funkciónak megváltoznia ahhoz, hogy a vegyület hatását teljesen elvesse. Ilyen pl. a kortikoszteroidokban a 20-as oxo funkció, melynek redukciójával kapott vegyületek hatástalanok. Olyan származékokat próbáltak tehát készíteni, melyekből in-vivo a kérdéses funkció las-

san szabaddá válik, vagy gátoltta válik azon a receptoron való megkötődés, mely a hatás elvesztéséért felelős. Így terelődött a figyelem pregnánvázas vegyületek esetén a 16-os szubsztitúció lehetőségére, mely elsősorban térgátlásánál fogva biztosítja a 17 és 20 funkciók átalakulásának lecsökkenését. Az így előállított vegyületek azonban újabb hatásokat is mutattak, mely a módosított szteroidok készítésének egy másik útját jelentette. Létrejött a szintetikusan módosított szteroidok olyan nagy csoportja, melyekben számos olyan funkciót találunk, mely a természetben egyáltalán nem fordul elő. Nagyon fontosak elsősorban a különböző halogén tartalmu vegyületek pl. a fluor szubsztituált szteroidok, de igen sok nitrogén tartalmu szubsztituenst hordozó vegyület is ismert. Viszonylag kevés olyan szteroid származék ismeretes, mely az organogén elemek körébe tartozó kén és foszfort tartalmazzák annak ellenére, hogy kén és foszfortartalmu vegyületek önmagukban is rendkívül erős fiziológiás hatással rendelkeznek.

A hatásos kén tartalmu szteroid származékok jó összefoglalásának vehetjük APPLEZWEIG /1,2/ kétkötetes munkáját. Mint az alábbi táblázatból is kitűnik, az említett szerző által felsorolt kén tartalmu szteroidok rendkívül sokfajta hatással rendelkeznek. A táblázatban szereplő vegyületek típusa mellett feltüntettük az idézett mű szerinti képletszámokat is.

funkció	hatás	APPLEZWEIG /1,2/ képletszám
tiol	antihormonális	2539; 2537; 2546 2547
szulfid, tioéter	kortikoid	3126; 3127
	antibakteriális	2964
	antikoleszterol	2121
szulfoxid	kortikoid	3128
	antibakteriális	2965
szulfon	kortikoid, anti- bakteriális	3129
tioészter	kortikoid	3080
	progeszteron	2913
	diuretikus	2616; 2618; 2587 2497; 2498; 2495
szulfonsav	antiallergiás	2460 - 2463 2385 - 2387
szulfit	kortikoid	3363; 3361; 3353; 3305;
	progeszteron	2953; 2922
szulfát	kortikoid	3361; 3354
CNS	kortikoid, anti- bakteriális	3125
C = S	antihormonális	2540; 2548; 2538

Feltűnő, hogy ezen vegyületek nagy többségénél a kén nem közvetlenül a szteroid vázhoz kapcsolódik, hanem oxigénen vagy nitrogénen keresztül, ami azt jelenti, hogy enyhe behatásra a vegyületből eltávolítható. Viszonylag kevés ismeret van a közvetlenül szterán vázhoz kapcsolódó kén atomot tartalmazó vegyületek előállítását és hatását illetően.

A kéntartalmu funkciók nagytöbbségéhez igen jelentős fiziológiás hatás kapcsolódik. A legjelentősebb fiziológiásan aktív vegyületcsoportot képezik a tiolok és különböző szulfonszármazékok, pl. szulfonamidok, továbbá a szulfonok.

Mindezek figyelembevételével célul tűztük ki különböző 16-szubsztituált kéntartalmu pregnán származékok szintézisét.

Értekezésemben a pregnadienolon-acetátból /PDA/ mint alapvegyületből kiindulva megvalósítottam a Δ^{16} -os definkötésre számos kénvegyület addícióját és foglalkoztam ezek további vizsgálatával is.

Sikerült megvalósítanom a kénhidrogén addíciót. Az irodalomban tapasztalt /8,9,12,13/ ellentmondásokat tisztáztam és azt tapasztaltam, hogy az addíció nem sztereospecifikus és a zömmel keletkező 16α -tiol mellett 16β -származék is keletkezett. A tiolok tér-

állítását ORD-vel bizonyítottam.

Nátrium-etilátos etanolos közegben végezve a reakciót vékonyréteg kromatogramok alapján kimutatható volt ugyan tiol keletkezése, azonban a jelen lévő oldott oxigén hatására oxidálódott diszulfiddá. A várható három diszulfid izomer közül csak a 16α , $16\alpha'$ -diszulfidot izoláltam a kis mennyiségben keletkezett 16β , $16\beta'$, valamint 16α , $16\beta'$ -diszulfidot feldolgozás és kristályosítás során elvesztettem.

A továbbiakban megvalósítottam néhány merkaptán addícióját az irodalomból ismert módszerrel [6]. A keletkezett tioéterek további vizsgálatával elkészítettem azok oxidált termékeit a megfelelő szulfoxidokat ill. szulfonokat.

Munkám második részét képezte néhány aromás szulfinsav előállítása és annak megállapítása, hogy azok milyen körülmények között és milyen mértékben addicionálódnak. Megállapítottam, hogy a szulfinsavak addicionálódtak vizes etanolos közegben és a reakció csaknem kvantitativ 16α -szulfonokat eredményezett.

A korábbiakban leírt tioéterek alkalmat nyújtottak arra, hogy oxidálásukkal a szulfinsav adduktok létezését és pontos téralkatát igazoljam.

Harmadsorban foglalkoztam a nátrium-biszulfit és a kénessav addíció körülményeinek tisztázásával és a kapott adduktok további vizsgálatával.

A keletkező 16-il-szulfonsav nátrinsóból kiindulva kísérleteket végeztem szteroid szulfonamidok előállítására. A szulfonamid elkészítését az ismert módon szulfokloridon keresztül valósítottam meg.

I. Δ^{16} -20-keto szteroidok nukleofil addíciója

Pregnánvázas vegyületek készítésének alapanyagaként hozzáférhetősége miatt a pregnadienolon acetátot /I./ széles körben használják. 16-szubsztituált származékok készítésénél jól bevált és elterjedten használatos az α, β telítetlen ketonok nukleofil addíciója, közismertebb nevén a Michael-addíció. Az elkövetkezőkben, éppen ezért, szükségesnek tartjuk röviden összefoglalni az ilyen típusu átalakulások főbb vonásait, különös tekintettel a Δ^{16} -20-keto szteroidokra.

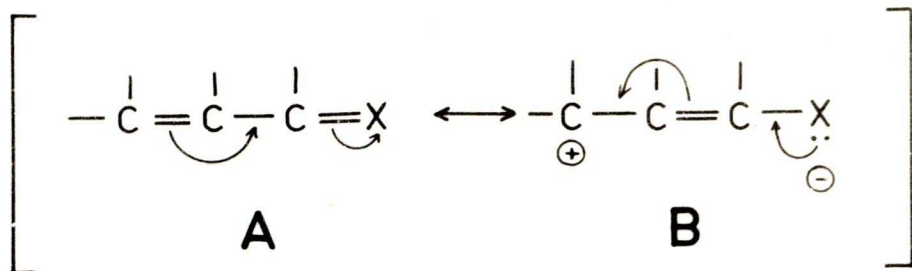
Az α, β -telítetlen ketonok, karbonsav származékok nukleofil addíciója régóta ismert. Az ilyen rendszereket heterokonjugált rendszereknek tekinthetjük, reaktivitásuk magyarázatát elsősorban a heteroatom által okozott elektroneltolódás segítségével tudjuk megmagyarázni.

Mivel a heteroatom, mely lehet oxigén, nitrogén a szénnél nagyobb elektronegativitása, a szén - heteroatom kötés polarizált.

A $C = X / X = \text{heteroatom} /$ kötés elektronjai a heteroatom irányában el vannak tolódva és a heteroatom elektronban gazdag nukleofil jellegűvé válik.

Ez a hatás, mivel a $C = X$ kötés konjugációban

van a molekula többi részével, azzal jár együtt, hogy a heteroatom felé irányuló elektroneltolódás kiterjed az α ill. β szénre is. Így viszont a β helyzetű szénatom lesz az elektrofil centrum.



Ez a kép alapállapotban többé-kevésbé megfelel a valóságnak. Abban az esetben, amikor a rendszer reakcióba lép valamely addícióra képes molekulával, már figyelembe kell vennünk a reagens ill. a közeg okozta változásokat is. Vizsgáljuk meg azt, milyen típusu molekulák azok, melyek a heterokonjugált rendszerrel reakcióba léphetnek. Kézenfekvő az a feltevés, hogy minden olyan reagens megfelelő, mely képes aniont ill. kationt szolgáltatni, vagy megfelelő körülmények között ez a disszociáció kiváltható. Ezenkívül azok a molekulák is képesek addícióra, melyek bipoláris jellegűek, vagy az adott körülmények között egy elektrofil és egy nukleofil centrum alakítható ki a rendszeren.

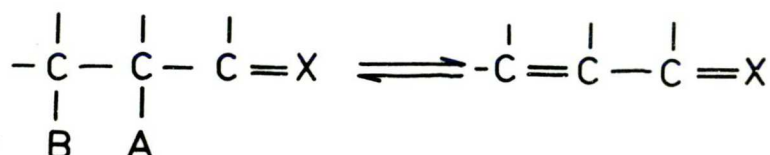
A fentiekből megállapítható az, hogy nemcsak a reaktánsnak és a reagensnek van jelentősége az ad-

díció szempontjából, hanem a közegnek és a megfelelő katalizátornak is szerepe van.

A katalizátor szerepe kettős. Egyrészt a heterokonjugált rendszer alapállapotú elektroneltolódását növeli, egyes esetekben az enolszerű forma kialakításáig. Másrészt a reagenst aktiválja, hogy az addíció lejátszódhassék.

Természetesen annak eldöntése, hogy a katalizátor - mely lehet sav, vagy bázis, de lehet foton is - milyen mértékben hat a reagensre ill. a reakcióra, igen nehéz feladat. Feltehetően arról van szó, hogy mindkét molekula elektroneltolódását valamilyen mértékben megváltoztatja.

ROBINSON és munkatársai [3] megfigyelték azt, hogy β -szubsztituált oxovegyületek [pl. Mannich vegyületek] lugos alkoholos közegben úgy viselkednek, mint az α, β -telítetlen vegyületek. Ezt azal magyarázták, hogy ilyen körülmények között a β szubsztituált származék és a heterokonjugált rendszer között egyensúly jön létre.



MARKER /4/ tapasztalta először, hogy heterokonjugált rendszer addicionál alkoholokat bázikus körülmények között, ő azonban tévesen vizaddíciót tételezett fel. GALLACHER és munkatársai /5/ bizonyították be azt, hogy ebben az esetben reverzibilis alkohol addíció történik. Az alkoholátok katalizálják az aktív metilénvegyületek addícióját.

ROMO és munkatársai /6/ Δ^{16} -20-ketoszteroidok merkaptán addícióját hajtották végre benzolos közegben piperidinnel katalizálva.

Az irodalomból /7/ ismeretes az, hogy a piperidin is addicionál Δ^{16} -20-ketoszteroidokon erősen alkalikus közegben.

Ezekből a kísérleti eredményekből levonható az a következtetés, hogy a katalizátorok erősen polarizálják a heterokonjugált rendszert, és ezzel nagymértékben elősegítik a nukleofil addíció lejátszódását, olyan esetben is, amikor a reagens nukleofilitása nem elegendő mértékű.

Ugyanakkor nem lehet azt sem figyelmen kívül hagyni, hogy a katalizátor képes a reagens nukleofil jellegét növelni. Szembetűnő ez a hatás az aktív metilénvegyületek esetében, amikor a katalizátor az aktív metilénvegyületből karbanion rendszert alakít ki, mely erős nukleofil jellegénél fogva képes addi-

ciós reakcióra.

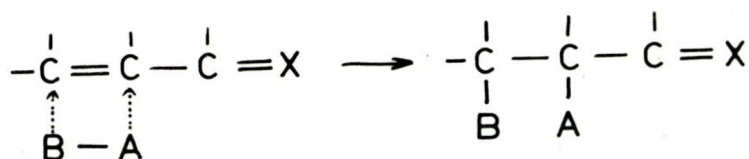
Számos olyan vegyület addíciója ismert, melyek addicionálnak katalizátor nélkül is. Ezen vegyületek vagy erősen dipoláris jellegűek /pl. diazometán/ vagy disszociálnak nukleofil anionra és valamilyen elektrofil kationra.

Az olyan típusu addíciókat, melyek bázis katalizissal játszódnak le általában, Michael vagy ROBINSON-MICHAEL addícióknak nevezik.

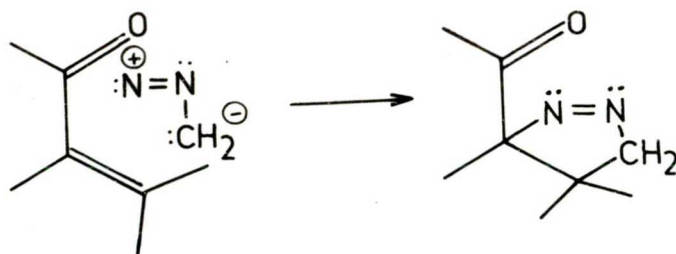
Jól ismert, hogy a heterokonjugált rendszerek különböző savakat is könnyen addicionálnak. Az ilyen vegyületeknél a disszociáció folytán létrejön spontán a nukleofil és az elektrofil reagens. Ez azt jelenti, hogy a proton mint elektrofil reagens primer megkötődése is elképzelhető, és ez azt jelenti, hogy ezáltal a β helyzetű szénatom elektrofil jellege megnövekszik. A savmaradék ionok nukleofil jellegük miatt a β szénen addicionálódnak. Látható, hogy nincs alapvető különbség a bázis katalizált addíció és a savak addíciója között.

Mechanizmusukat tekintve ezek az addíciók lehetnek 1,2 ill. 1,4 mechanizmusúak.

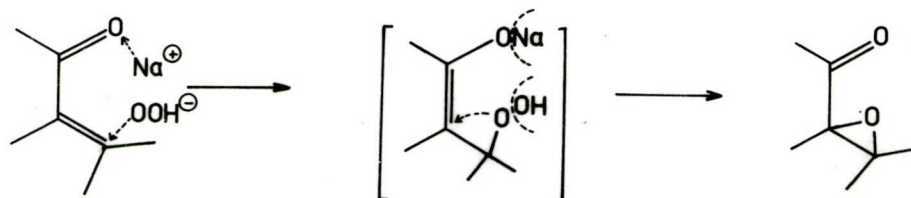
1,2 addíció:



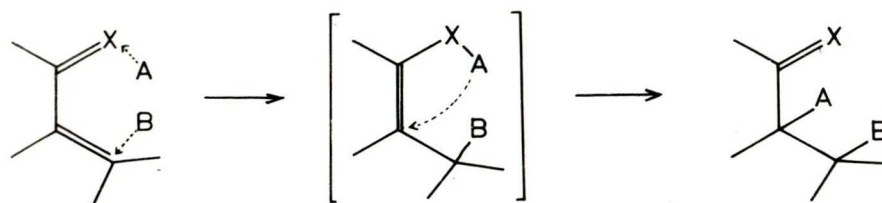
Ilyen addíció tipikus esete a diazometán addíciója. A diazometán bipoláris molekula lévén képes 1,2 bipoláris cikloaddícióra.



Különleges esete az ilyen típusu addícióknak az epoxidálás. Ez lugos közegben hidrogén-peroxid-dal játszódik le. Ekkor a lug hatására kialakul az enolszerű forma és a hidroperoxil anion addíció, ami 1,4 mechanizmusnak felel meg, majd ezt követi a hidroperoxil csoport támadása az α szénen, ami már 1,2 addíció. Tehát itt egy formális 1,2 addíció játszódik le tulajdonképpen, az 1,4 addíciót követő 1,2 addíciós folyamatról van szó.



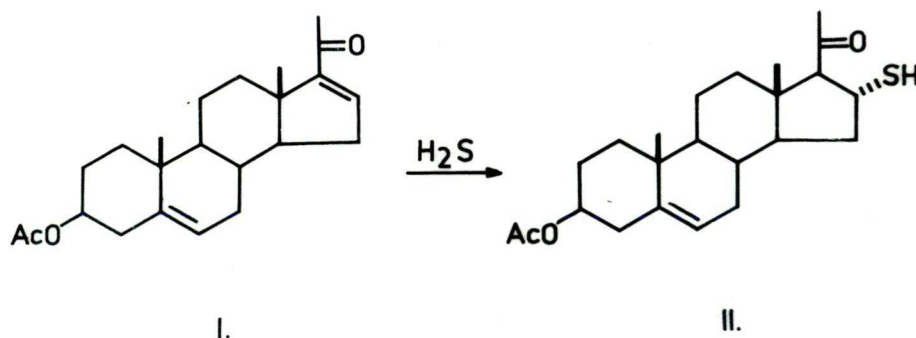
Számolnunk kell azonban - amint ezt az epoxidálás mechanizmusa is mutatja - 1,4 addícióval is.



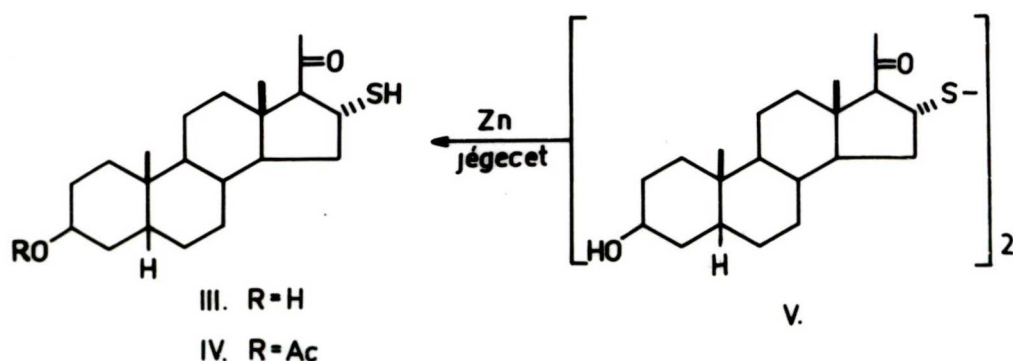
Mint látható, ilyen esetben az addíciót követi egy enol-oxo tautomer átalakulás.

II. Kénhidrogén és merkaptánok addíciója Δ^{16} -20-
-keto szteroidokon

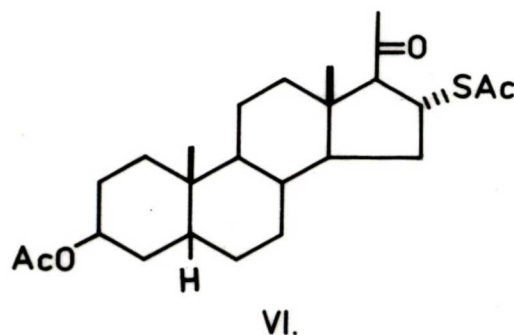
A szakirodalom már régóta foglalkozik 16 merkaptó szteroidok előállításával. A 16-tiolok várhatóan igen jelentős fiziologiás hatással rendelkeznek, lévén a megfelelő 16-hidroxi szteroidok kén analogjai és ezen származékok fiziologiai hatásával már régóta foglalkoztak. A merkaptánok előállításának igen egyszerű módja a kénhidrogén addíciója az olefinkötésre. DODSON és munkatársai /9,13/ leírták a kénhidrogén addícióját PDA /I/-ra. Az addíciót piridin-piperidin közegben valósították meg, nagyon rossz /kb. 10 %/ nyeredéssel. Szerzők nem szólnak arról, milyen egyéb termékek keletkeztek a reakció folyamán.



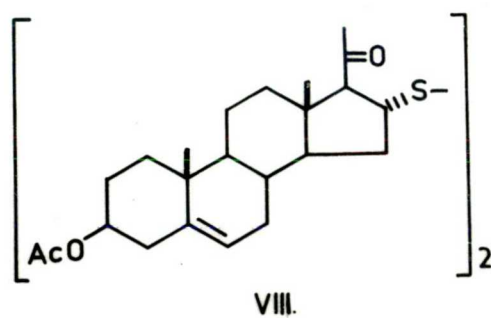
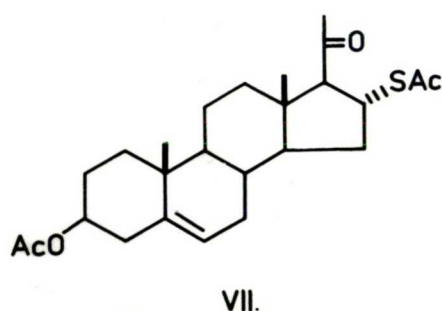
A keletkezett merkaptán /II/ térhelyzetéről azt állapították meg, hogy az α térállású. TELLER és munkatársai /8/ az előbbihez hasonló módon piridines piperidin közeg jelenlétében addicionáltak a kénhidrogént Δ^{16} -20-keto-5 β -pregnánszármazéokra. A reakció során csak nagyon kis mennyiségben keletkezik a 16 α merkaptó /III/ származék és zömmel 16 α' -diszulfidot /V/ nyertek.



A merkaptán /III/ és diszulfid /V/ keverékéből kiindulva leírták a diszulfid redukcióját cinkkel jégecetes közegben. A redukció még rosszabb nyereddékel eredményezett merkaptánt /III/ és annak 3-acetátját /IV/, mint a kénhidrogén addíció. Kétségesse teszi ezt a redukciós módszert az, hogy a leírt körülmények között a 20-keton funkció is redukálódik és az a tény is, hogy 3-acetát /IV/ mellett miért nem kaptak diacetátot /VI/ is.

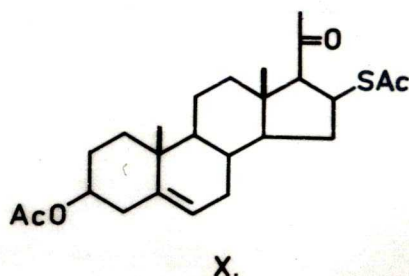
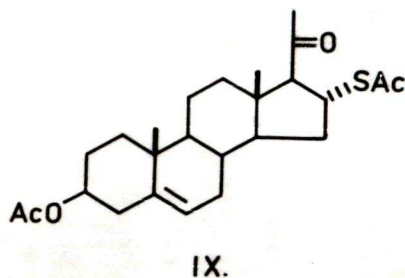


AKHREM és munkatársai [12] szintén beszámolnak közleményükben a PDA [I] kénhidrogén addíciójáról. Az általuk alkalmazott körülmények között /jégetet, kálium-acetát/ ~~án~~ nem alakult PDA-n [I] kívül kevés 16α tiolacetátot [VII] és zömmel 16α , $16\alpha'$ di-szulfidot [VIII] izoláltak a reakcióelegyből.



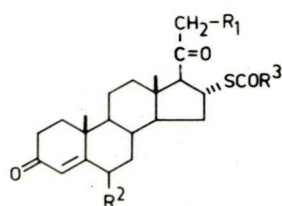
Mivel a leírt eljárások egyike sem vezetett megfelelő nyeredéssel tiolokhoz, a szerzők foglalkoztak a tiolok savanalogonjainak addíciójával.

DODSON és munkatársai /9,13/ tioecetsavat addiconáltak PDA /I/-ra fotokémiai uton ill. besugárzás nélkül. A szerzők szerint a tiosav addició nem sztereoszelektív és 16α - ill. 16β -tioészter keletkezik /IX,X/.



A 16α -tiolacetátot /IX/ előállították a megfelelő tiol /II/ acetilezésével ecetsavanhidrid-piridinnel. Szerzők nem szólnak a tiolacetátok /IX,X/ hidrolíziséről. Közleményükben a vegyületek Raney-nikkel katalizással történő deszulfurilálását írják le.

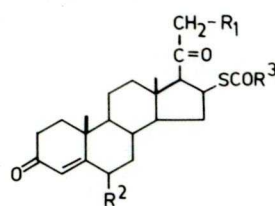
TELLER és munkatársai /8/ ugyancsak vizsgálták néhány tiosav addícióját Δ^{16} -20-keto pregnánszarmazékokon. A reakció során szintén keletkeztek 16α ill. 16β szubsztituált szarmazékok.



XI $R^1 = \text{OCOCH}_3$ $R^2 = \text{H}$ $R^3 = \text{CH}_3$

XII $R^1 = R^2 = \text{H}$ $R^3 = \text{C}_3\text{H}_7$

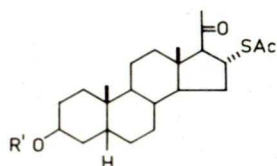
XIII $R^1 = \text{H}$ $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$



XIV.

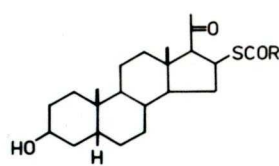
XV.

XVI.



XVII $R' = \text{H}$

XVIII $R' = \text{COCH}_3$



XIX. $R = \text{CH}_3$

XX. $R = \text{C}_2\text{H}_5$

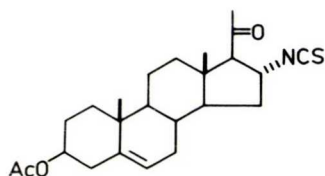
Vizsgálták a keletkezett tioészterek izomerizációs reakcióit és azt tapasztalták, hogy a 16β izomer jégecetes nátrium-acetáttal minden esetben átizomerizálódik a stabilabb 16α izomerré. Szerzők nem szólnak arról, milyen eredménnyel járt, vagy megkísérelték-e a tioészterek hidrolizisét.

AKHREM és munkatársai [10, 11, 12] részben reproductív jellegű közleményükben beszámolnak arról, hogy a PDA [I] tioecetsavat addicionál. Hasonlóan mint DODSON és munkatársai, ők is izolálták a 16α ill.

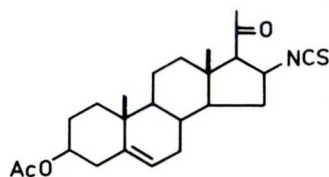
16 β -tiolacetátot /IX,X/.

Kísérleteket végeztek a tiolacetát hidrolizisére a megfelelő tiol előállításának érdekében. A hidrolizis eredménye azonban nem derül ki a közleményből, ugyanis nem identifikálták a keletkező anyagot, hanem további reakció eredményeként diszulfidot /VIII/ izoláltak. Véleményük szerint, ha keletkezett is a hidrolizis folytán 16 α -tiol /II/, az alkalmazott körülmények között /nátrium-hidrogén-karbonát, etanol/ az azonnal oxidálódik diszulfiddá /VIII/.

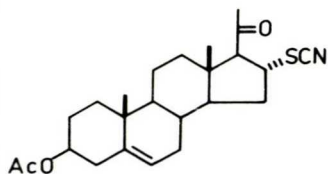
Szerzők közleményükben leírják rodánsav addícióját PDA-/I/-ra, ecetsavas kálium-acetátos közegben 60° körüli hőmérsékleten. A reakció eredményeképpen tulnyomó részben keletkező 16 α ill. 16 β -izotiocianát /XXI,XXII/ származék mellett kevés 16 α és 16 β -tiocianát /XXIII,XXIV/ is keletkezett. Sikerült izolálniuk 16 β -izocianátot -17 α -izo-pregnén /XXV/ származékot is.



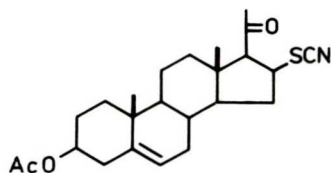
XXI.



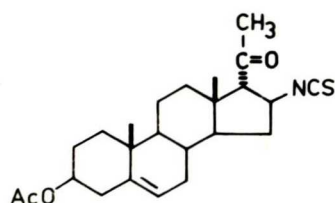
XXII.



XXIII.



XXIV.



XXV.

Nem szólnak a szerzők arról, hogy megkísérelték-e a keletkező tiocianátok /XXIII, XXIV/-ból előállítaniuk tiolt. Ha az előbb leírt módon, de 100°C körüli hőmérsékleten végezték a kálium-rodanit addíciót, akkor zömmel 16 α tiolacetátot /IX/ kaptak.

Az elmondottakból látható az, hogy a tiol előállítása nem történhet meg tioészteren vagy pedig más tiosav származékon keresztül, mivel az adduktok hidrolízisével a tiolt előállítani meglehetősen nehéz feladat.

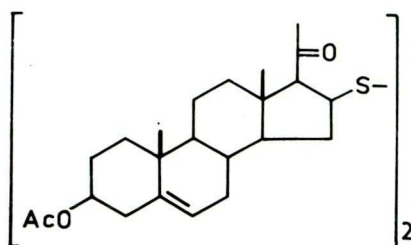
Az is biztos, hogy a kénhidrogén addicionáló-

dik Δ^{16} -20-kezon rendszerekre, de a leirt körülmények között nehézségekbe ütközik a tiol izolálása.

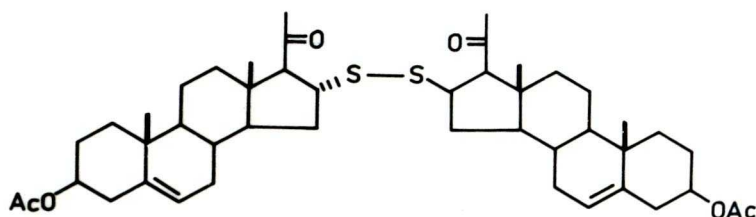
Meg kellett tehát keresni azokat a reakció-körülményeket, amelyek között a kénhidrogén addíció megvalósítható viszonylag jó nyeredékkal. Mivel laboratóriumunkban már régóta foglalkozunk különböző aktiv metilénvegyületek, foszforsav származékok stb. nukleofil addíciójával PDA-/I/-ra, és ezek az addíciók az esetek többségében igen jó nyeredékkal szolgáltatják a megfelelő 16-szubsztituált származékokat, megkíséreltük ugyanilyen körülmények között végrehajtani a kénhidrogén addíciót. Az említett addíciók etanolban nátrium-etilát katalizissal valósíthatók meg.

Kénhidrogénnel végrehajtva a reakciót, azt tapasztaltuk, hogy zömmel a kiindulási anyaggal /I/ majdnem azonos Rf értékű addukt keletkezett, két másik, ennél valamivel kisebb Rf értékű addukt mellett. A szokásos módon feldolgozva a reakcióelegyet a keletkező vegyület zömmel 16 α , 16 α' -bisz-szteroid-diszulfid /VIII/ volt. A keletkező /kb. 5%/ másik két vegyület nagyon hasonló Rf értékük miatt, feltehetően a másik két lehetséges diszulfid izomer /XXVI, XXVII/, amelyeket azonban a feldolgozás során kinyerni nem tudtunk. Kromatográfiás elválasztásuk nagyon közeli

Rf értékük miatt nem valósítható meg.



XXVI.



XXVII.

A diszulfidok keletkezése kétféleképpen képzelhető el. Vagy a primer termékként keletkező 16-merkaptó-származékok oxidálódnak az adott körülmények között a jelenlévő oxigén hatására diszulfidokká, vagy a nátrium-etilát és a kénhidrogén reakciójából nátriumhidrogén-diszulfid vagy dinátrium-diszulfid keletkezik, ami aztán két molekula szteroiddal lép reakcióba. Ez utóbbi mechanizmus ellen szól az, hogy a reakcióelegyből kis idő elteltével vékonyrétegen kimutatható a tiol jelenléte, valamint az a tény is, hogy a más úton előállított 16 α -tiol /II/ etanolban oldva nátrium-etilát hatására kvantitatíve diszulfiddá /VIII/ alakul. Mivel az etanol jelentős mennyiségű oxigént ké-

pes oldatban tartani, végrehajtottuk a reakciót nitrogén atmoszférában az előbbi módon etanolos közegben nátrium-etiláttal.

A reakció során ebben az esetben is diszulfidok /VIII,XXVI,XXVII/. keletkeztek hasonló arányban, mint fentebb leírtam. Feltehetően arról van szó, hogy az alkohol tartalmazott oldott állapotban elegendő mennyiségű oxigént, ami oxidálni tudta a tiolt /II/ diszulfiddá. Az irodalomban nem találtunk utalást arra nézve, hogy etanolos oldatban nátrium-etilát jelenlétében, hogyan oxidálódnak a tiolok és milyen szerepe van ebben a nátrium-etilátnak. Feltételezésünk szerint a 20-keton funkció lazító hatásának is szerepe van abban, hogy a tiol /II/ ilyen oxidálható.

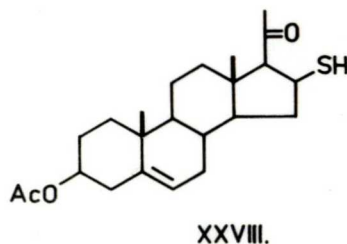
Mivel ezen kísérletekkel párhuzamosan foglalkoztunk merkaptánok addíciójával is, kísérleteket végeztünk a kénhidrogénnel, hogy azonos körülmények között mint a merkaptánok addicionálódik-e.

A PDA /I/ benzolos oldatát, melyet nitrogénnel átmostunk, telítettük kénhidrogénnel és piperidint adtunk a reakcióelegyhez. Szilikagél lapon követtük a reakció előrehaladását. Megjelent egy új termék, amely a keletkező diszulfiddal közel egyenlő mennyiségben volt jelen és izomerek keverékének tűnt. Enyhe melegítéssel vákuumban bepároltuk a benzolos oldatot, melyet előzőleg piperidin mentesre mostunk, majd a ter-

méket szilikagél oszlopon kromatografáltuk éter-petroléter eleggyel.

Az első frakció amit az oszlopról leoldottunk 16α -tiolnak /II/ bizonyult infravörös spektruma alapján 2560 cm^{-1} -nél közepes erősségű S - H sáv jelentkezett/.

A második frakció - kevés keverék frakciót nem számítva - az izomer tiolnak /XXVIII/ bizonyult.

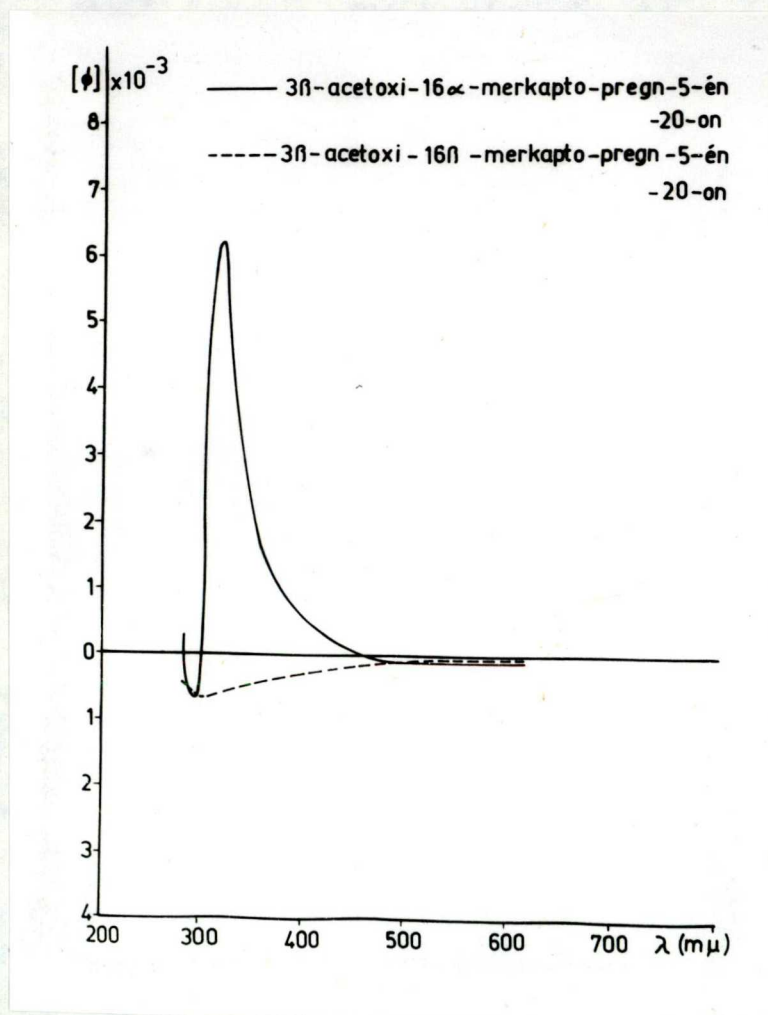


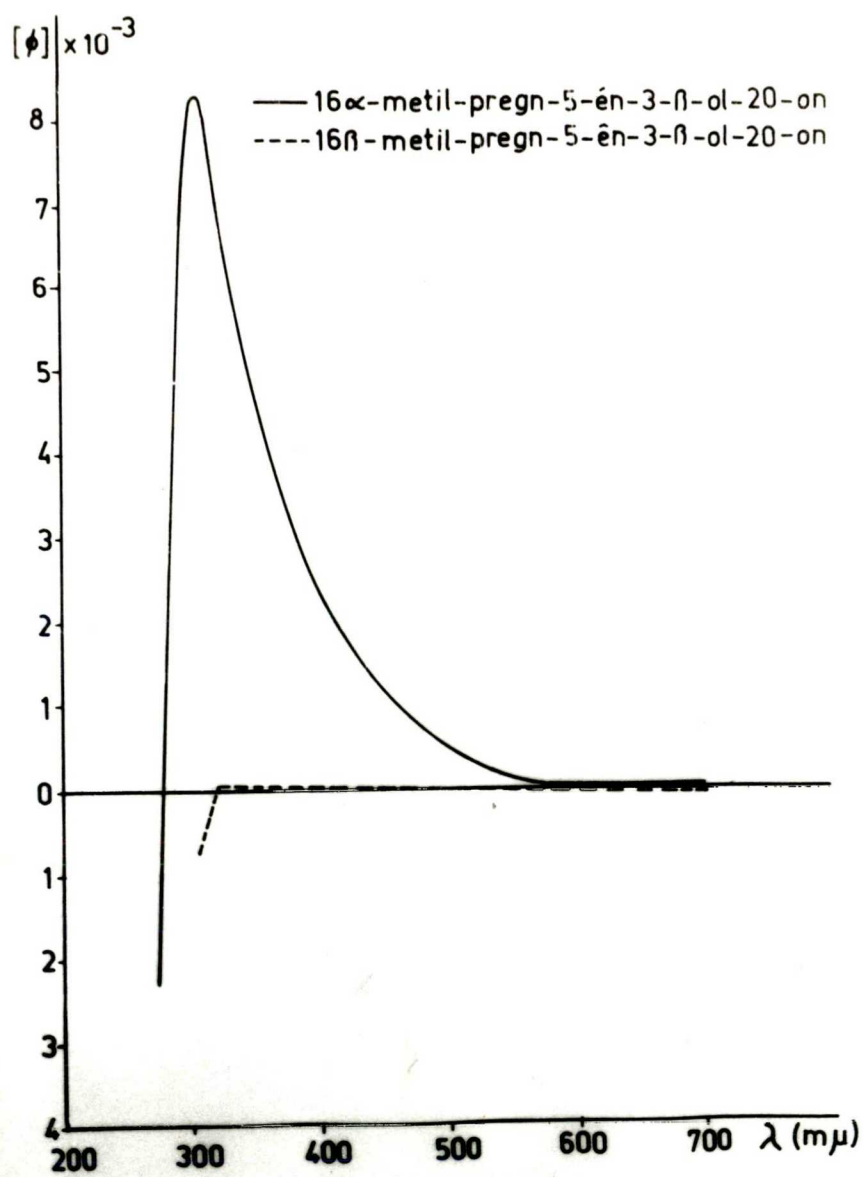
Tovább eluálva az oszlopot etanollal a tiolok összmenyiségével azonos mennyiségű diszulfidot kaptunk /VIII/.

A 16-szubsztituált 20-keto pregnánok ORD és CD vizsgálatai zömében arra korlátozódnak, hogy az acetyl oldallánc térállását bizonyítsák /18,19/. A 17α -izo származékok esetén ugyanis szembetűnő nagy negatív Cotton-effektust figyeltek meg mely csaknem tükröképe a 17β -acetyl származéknál megfigyelhető nagy pozitív Cotton-effektusnak.

A 16-os funkció hatását csupán olyan szempontból vizsgálták, hogy az említett effektusra annak amplitudóját tekintve milyen hatással van. Ezeknek a vizsgálatoknak értelmében a 16-os funkció hatása elsősorban azon alapszik, hogy megváltoztatja a 17-es oldallánc legkedvezőbb konformációját. Viszonylag nehéz ezen vizsgálatokból arra következtetni, hogy a rendkívül mobilis öttagu D gyűrű konformációja milyen mértékben változik meg és ez mennyiben felelős a változásokért. A 16 α és 16 β -szubsztituensek viszonylatában kevés adat áll rendelkezésre és ezek egyrésze is olyan vegyületektől ered, melyeknél a 16-szubsztituens kapcsolódó szénén kettőskötést találunk, ami azt jelenti, hogy ezek is kromofórok. Nyilvánvalóan ezek térállása jelentős különbségeket mutat az α és β izomereknél, ezáltal nehéz értékelni azt, hogy a hatás mely része ered az epimerektől és mely része a különböző térállást mutató kromofóroktól. Másrészt problémát okozhat az is, hogy a 17 epimerek nehezen hozzáférhetőek. Számos esetben találunk olyan vegyületeket, melyek előállítására, eredete nem közölt, ORD viselkedésük viszont arra utal, hogy feltehetően nem a kérdéses anyagok. Az összehasonlítást az is megnehezíti, hogy a különböző diszperziós görbéket különböző oldószerekkel írják le. Mindezek figyelembevételével úgy tűnik, hogy a két

izomer tiol /II,XXVII/ ORD viselkedéséhez a legközelebbi példát a 16-metil izomerek szolgáltatják, tekintetbe véve, hogy ezek térhelyzete régóta tisztázott, térkitöltésük és így konformatív hatásuk is, közel azonos, ezenkívül hidrogén-híd létesítésére nem képesek.





Az ábra szerint látható, hogy a megfelelő izomerek ORD görbéi nagyon hasonló lefutásuak. A 16α -izomereknél pozitív Cotton-effektust a 16β -izomereknél negatív Cotton-effektust figyelhetünk meg. A görbék szektorszábállyal /oktánszábály/ való értelmezésére a kromofórok bonyolultsága miatt nem gondolhatunk, meg kell elégednünk egyszerű összehasonlításukkal.

Vizsgáltuk a 16α -tiol /II/ reakcióját benzilbromiddal különböző körülmények között. Célunk az volt, hogy előállítsuk a már ismert 16α -benzilszulfanil pregnánszármazékot /XXXIII/. Nátrium-etilátos, etanolos közegben a reakció nem járt eredménnyel, mivel kvantitativ diszulfidot /VIII/ kaptunk. Ez a reakció bizonyítja azon feltételezésünket, hogy etanolos, nátrium-etilátos közegben, ha keletkezik is tiol, az nagy sebességgel át is alakul teljes egészében diszulfiddá /VIII/.

Ahhoz, hogy megvalósíthassuk a tioéter /XXXIII/ tiolból /II/ történő előállítását, megfelelő savmegkötőről kell gondoskodnunk, mégpedig olyan bázisról, amely nem kvaternerezhető, mivel ellenkező esetben benzil-ammónium só keletkeznék.

Az ilyen bázisokat szokás "proton spongyának" nevezni, mivel csak protonálódni képesek. Az etil-diklohexil-amin ilyen bázis, ezért a kísérletet ezzel végeztük el benzolos oldatban. Több napig tartó re-

akcióidő után sem tapasztaltunk reakciót, a tiol /II/ változatlanul megmaradt. Feltehetően szterikus okok miatt nem tapasztaltunk reakciót, mivel az amin nagy térkitöltésű csoportjai miatt, továbbá a szteroid tiol /II/ a szomszédos funkciók, valamint a 18-metil-csoport következtében nehezen hozzáférhető, is így nem annyira reaktív, ilyen körülmények között.

Kísérleteket végeztünk azzal a céllal, hogy a 16α -tiolt /II/ oxidálva előállítsuk a 16α -il szulfinsavat vagy a 16α -il szulfonsavat. Kísérleteink nem jártak sikerrel, mivel minden esetben az oxidáció mindig diszulfidig /VIII/ futott le.

A keletkező diszulfid /VIII/ viszont meglehetősen reakcióképtelen vegyület.

Megpróbáltuk a diszulfidot különböző körülmények között hasítani. Az irodalomból ismert redukciós módszerek /cink jégecet, fém nátrium-cseppfolyós ammónia stb.../ nem alkalmasak, mert a szteroid váz egyéb funkciós csoportjainak redukálása nélkül nem valósíthatók meg. Viszonylag legenyhébb módszernek látszott a diszulfid bontására a szulfuril-kloriddal történő reakció, amikor a szakirodalom szerint /14,15/ szulfenil-klorid keletkezik -20°C körüli hőmérsékleten. Végrehajtva a reakciót, a reakcióelegyből vékonyrétegkromatogrammal számos nem identifikált termék mutatható ki. Véleményünk szerint a szulfuril-klorid

dehidratáló hatásánál fogva ill. a kis mennyiségben mindig jelenlévő kénsav hatására a szteroid már ~~ron-~~csolódott.

Megkíséreltük megvalósítani a PDA /I/ merkap-
tán addícióját nátrium-etiláttal katalizálva. A ki-
vánt reakció, a tioéter képződés nem játszódott le.

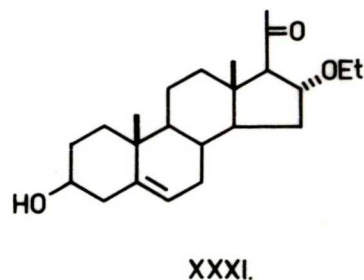
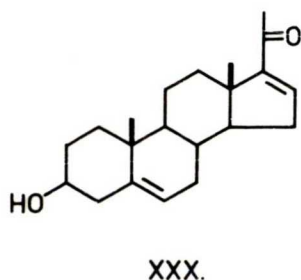
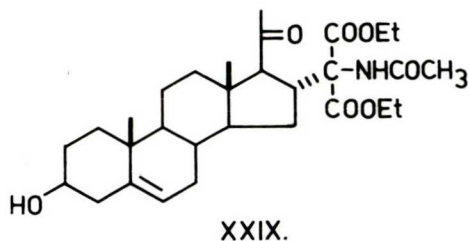
Ezt azzal magyarázhatjuk, hogy ilyen körülmé-
nyek között a reakció reverzibilis. Az alkoholok ad-
dicióját már régen leírták /4,5/ és megállapították,
hogy a folyamat reverzibilis ill. nukleofilebb ágen-
sek jelenléte esetén meg sem történik az alkohol ad-
diciója.

Ezt alátámasztják azok a kísérleteink is, ame-
lyek szerint az acetamido-malonészter addíciója tel-
jessé tehető /XXIX/, ha nagy fölöslegben alkalmaz-
zuk az acetamido-malonésztert, ha nem, akkor mindig
keletkezik 16 α -etoxi pregnenolon származék /XXXI/
is.

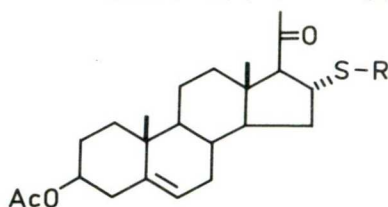
A merkaptánok, lévén az alkoholok tioanalogon-
jai, hasonló tulajdonságu vegyületek, mint az alko-
holok, valószínűleg szintén képesek addícióra ilyen
körülmények között, azonban ez reverzibilis folya-
mat.

Ezt bizonyítja az a kísérletünk, amikor az elő-
állított 16 α -fenil~~X~~szulfenil-pregnolon 3 acetátot
/XXXII./ hidralizáltuk nátrium-etiláttal etanolos ol-

datban. Azt tapasztaltuk, hogy a reakció során nemcsak a 3 acetát hidrolizise történik meg, hanem a tioéter rész is eliminálódik és $\Delta^{5,16}$ pregnadi~~20-~~l~~ent~~ /XXX/ kapunk a reakció eredményeképpen.



Az irodalomban már ismert volt /6/ az, hogy a PDA benzil-merkaptánt addicionál benzolos oldatban piperidinnel katalizálva a reakciót. Ezen módszerrel mi is megvalósítottuk a szakirodalomban még nem ismert tiofenol addíciót, és elkészítettük a benzil merkaptán adduktot is.



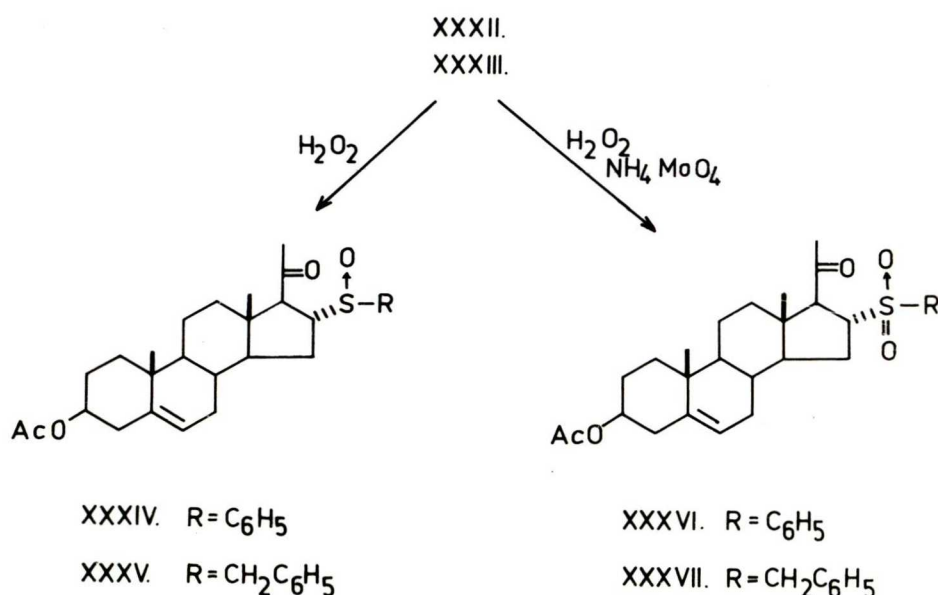
XXXII $R = C_6H_5$

XXXIII $R = CH_2C_6H_5$

Az így előállított tioéterekből /XXXII,XXXIII/ azok oxidálásával szulfoxidokat /XXXIV,XXXV/ nyerünk. Az irodalomban /6/ már leírták lugos hidrogénperoxiddal történő oxidációt, mi azonban azt tapasztaltuk, hogy az oxidációt szulfoxiddá sokkal kedvezőbb lug nélkül végeznünk, a reakció gyorsabb és kevesebb melléktermék keletkezik.

Megjegyezzük, hogy a keletkező szulfoxid aszimmetriás kénatomja révén új aszimetriacentrum beépítését jelenti. Az alkalmazott körülmények között azonban a lehetséges két epimer közül valószínűleg csak az egyik keletkezett, vagy azok kromatográfián nem különíthetők el egymástól. Annak valószínűsége, hogy az oxidáció során az egyik vagy a másik epimer keletkezik 50-50%, ha csak az egyik epimer keletkezett, azt a királis környezet hatásának tulajdoníthatjuk. Peroxidos oxidáció közben a reakcióelegyből mindig kimutatható volt vékonyréteg-

kromatogramon az eggyel magasabb oxidációs fokú termék, a szulfon /XXXVI,XXXVII/ is. Ezért a tiszta szulfoxidot minden esetben szilikagél oszlopon történő kromatográfiával nyertük.



Mivel a peroxidos oxidációval csak igen csekély mennyiségű szulfon /XXXVI,XXXVII/ keletkezett, kísérleteket végeztünk ezek előállítására a tioészterekből /XXXII,XXXIII/ más módszerrel. A tioészterek /XXXII,XXXIII/ oxidálására valamely nagyobb redoxpotenciálú ágenssel történő oxidáció látszott alkalmasnak. Számításba jöhet valamilyen persavval való oxidáció, ebben az esetben azonban a szteroid váz Δ^5 -definkötése is epoxidálódhat.

A szakirodalomban /16,17/ találtunk utalást arra, hogy tioéterek szobahőmérsékleten oxidálhatók szulfonná hidrogén-peroxiddal, ha katalitikus mennyiségű ammonium-molibdenátot alkalmazunk.

Ezzel a módszerrel a tioétereket /XXXII,XXXIII/ egy-két óra alatt oxidálni tudtuk kvantitativ szulfonokká /XXXVI,XXXVII/.

III. A PDA /I/ addíciója szulfinsavakkal, nátrium
biszulfittal és kénessavval

A szakirodalomban a legutóbbi időkhöz nincs utalás szulfinsavak szteroidokon történő addíciójára. A keletkező adduktok, a szulfonok igen érdekes új módosított szteroidok lennének és mivel a szulfonok fiziológiás hatása jelentős, szteroiddal kombinálva várhatóan nagyon erős fiziológiás hatással rendelkeznének. Megvalósításukat célul tűztük ki.

KOHLER /20/ és munkatársai irták le α , β tetra-
litetlen karbonsavak, karbonsav származékok, aldehid-
ek és ketonok reakcióját szulfinsavakkal. Az esetek
többségében jó nyeredéssel β szénen szubsztituált
származékot, szulfont kaptak. A szulfinsavak maga-
sabb hőmérsékleten az oxo funkción is addicionáló-
tak és triszulfon származékok keletkeztek. A reakciót
poláros közegben végezték szobahőmérsékleten, vagy
enyhe melegítéssel. A későbbiekben GILMAN és CASON
/21/ foglalkozott szulfinsavak és alkáli sóik addi-
ciójával kalkonokon.

Szerzők leírják számos szulfinsav és szulfinsav
só addícióját jónéhány kalkon esetében. A reakció kö-
rülményei nem sokban tértek el egymástól, erősen po-

láros közegben hajtották végre. A heterokonjugált rendszer alkoholos oldatához adták hozzá a szulfinsavsókat és az oldatot megsavanyították ecetsavval, vagy sósavval, egyes esetekben közegként alkalmazták a jégecetet.

Az említett közlemények /20,21/ beszámolnak arról, hogy apoláris közegben a reakció nem hajtható végre.

Az alkalmazott körülmények között feltételezhetünk 1,4 mechanizmus szerint lejátszódó addíciót. Ilyen savas körülmények között a viszonylag nagy mennyiségben jelenlévő erősen elektrofil protonok a heterokonjugált rendszer enol-szerű, poláris formájában az oxigénen képesek primer megkötődésre.

Abban az esetben, ha nem savas körülmények között a szulfonsav sóval végeztünk kísérletet, nem tapasztaltunk addíciót.

Ha feltételezzük azt, hogy az adott körülmények között a szulfinsav és a szulfinsav só is disszociál, akkor nemegészen érthető az, hogy miért csak a szulfinsav képes addícióra. Mindkét esetben jelen van a nukleofil savmaradék ion.

Felvetődik az a probléma, hogy a szulfinsav tautomériára képes és csak az egyik tautomer forma szerint vezethető le szulfon keletkezés.



Szulfinsav sók esetén viszont nem veszélhetünk ilyen tautomér átalakulásról.

Számos szerző /22,23/ foglalkozott ezzel a problémával. GURJANOVA és munkatársai /22/ szerint mindkét forma létképes valamilyen egyensúlyi állapotban. Infravörös spektrumok alapján a 2560 cm^{-1} hullámszámmértéknél talált sávot rendelték a S - H rezgéshez. DETONI és HADZI /23/ szintén vizsgálták szulfinsavak tautomeriáját. Véleményük szerint a rendszer nem képes tautomeriára és oxigén-hidrogén kapcsolat van. Különböző hígítású szulfinsavak infravörös spektrumaiban ők is észleltek elnyelést 2560 cm^{-1} -nél ez a sáv azonban a hígítás növelésével a magasabb hullámszámok felé tolódott el egészen 3400 cm^{-1} körüli értékig, amely már tipikus O - H sáv. A hullámszám eltolódást azzal magyarázták, hogy tömény oldatban az erős hidrogén hidak miatt észleltek 2500 cm^{-1} tájékán elnyelést, ami a hígítással megszűnt.

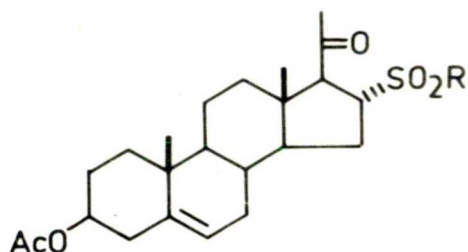
Ezen vizsgálatokból nem lehet egyértelműen azt a következtetést levonni, hogy a szulfinsavak nem tautomer egyensúlyban tartalmazzák az egyik és a másik izomert. Mindenesetre megállapítható az, hogy nem lehet, csak és kizárólag tautomeriával magyarázni a szulfinsav sók viselkedését, azt, hogy nem addicionálódnak.

Véleményünk szerint az addíció azért nem játszódik le, mivel a szulfinsav sók vizes oldatainak kémhatása közel semleges, gyengén lúgos. Ez a körülmény pedig nem megfelelő a heterokonjugált rendszer bipoláris határszerkezetének kialakulására. Erősen bázikus ill. erősen savanyu körülmények között képzelhető el az, hogy az ilyen enol-szerű, bipoláris határszerkezet kialakulhasson. Minden olyan esetben, amikor a heterokonjugált rendszer polarizációja olyan nagymértékű, hogy számolhatunk ezen bipoláris határszerkezet kialakulásával, megtörténik a nukleofil addíció.

Munkánk során megvizsgáltuk azt, hogy a szulfinsavak addíciója PDA-ra /I/ hogyan valósítható meg. A szulfinsavakat /p-toluolszulfinsav, p-acetamidobenzolszulfinsav, és benzol-szulfinsavat/ a megfelelő szulfokloridból nátrium-szulfittal redukáltuk. A redukció eredményeként kapott szulfinsav nátrium-

sóból kénsavval felszabadítottuk a szulfinsavat és kristályosítottuk.

A kristályosított szulfinsavakat addicionáltuk PDA/I/-ra. Ha a szteroid abszolút etanolos oldatához adtuk hozzá a szulfinsavat, az addíció nagyon lassan játszódott le, még egy hét elteltével is ki-mutatható volt a reakcióelegyből vékonyrétegen a kiindulási anyag. Vizes etanolos közegben az addíció gyorsan, egy nap alatt megtörtént és nagyon kevés melléktermék keletkezését lehetett vékonyrétegen észlelni. Az adduktok 16-szubsztituált szulfonok voltak /XXXVI,XXXVIII,XXXIX/.



XXXVI. $R = C_6H_5$

XXXVIII. $R = C_6H_4CH_3$

XXXIX. $R = C_6H_4NHCOCH_3$

Az irodalomban ezen szulfonok nem ismertek, nem végeztek ezidáig szteroidokon hasonló szulfinsav addíciókat sem.

Tisztázni kellett a keletkező szulfonok térhelyzetét is. Analogiák alapján feltételeztük a 16α -szubsztituált termékek keletkezését, mivel számos hasonló, vagy azonos körülmények között végrehajtott addíció /24,25,26,27/ 16α -szubsztituált terméket eredményezett. Az előbb említett körülmények feltételezik ugyan azt, hogy az addíció nem ennyire sztereospecifikus és vékonyrétegen ki-mutatható volt egyes esetekben 16β -izomer keletkezése is, de fő tömegben minden esetben 16α származékot kaptak.

A korábban előállított 16α -fenilszulfenil /XXXII/ származékból kiindulva mód nyílt a szulfonok térhelyzetének tisztázására. A tioéterszármazék /XXXII/ oxidálásával előállított szulfon azonos fizikai és spektroszkópiai tulajdonságokkal rendelkezett mint a benzolszulfinsav addukt.

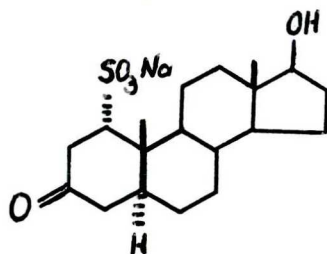
A tioéter /XXXII/ térhelyzetét már korábban tisztázták és az alfa helyzetű lévén, valamint meggondolva azt, hogy az oxidáció a tioéter /XXXII/ szén-kén kötését nem érinti, annak térhelyzete nem változott, az oxidált termék a szulfon /XXXV/ és α térállásu.

Mindez bizonyítja azt, hogy a szulfinsav addíciója szintén 16α szubsztituált szulfont eredményez.

Közismert és régóta alkalmazott reakció ketonok és aldehidek nátrium-biszulfit és kénessav addíciója.

KRATZL és munkatársai /28/ foglalkoztak α, β -telítetlen oxovegyületek biszulfittal ill. kénessavval lejátszódó reakciójával. Azt tapasztalták, hogy az ismert keton biszulfit képződés elmaradt és 1,4 addícióval a β szénen szubsztituált származék, szulfonsav ill. nátrium-szulfonát keletkezett. A reakciót vizes etanolos közegben hajtották végre, forralás közben. Ez az addíció már korántsem ment olyan könnyen mint a szulfinsavak addíciója. Kalkonokon mint modellvegyületeken kívül hasonló reakciókat hajtottak végre α, β telítetlen karbonsavszármazékokon és kinonokon.

Szteroidok biszulfit addícióját 1968-ban hajtották végre először Δ^1 -3-keto-androsztán származéokra /29/.



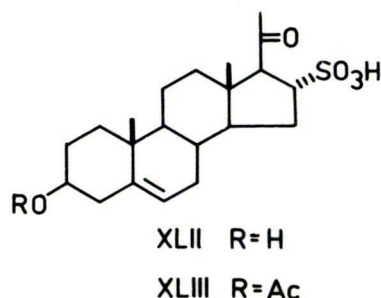
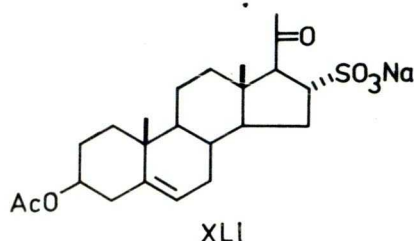
XL

Az addíciót a szteroid és a biszulfit vizes etanolos oldatának forralásával hajtották végre. A ke-

letkezett származék /XL/ igen jelentős fiziológiás hatásokkal rendelkezett /anabolikus, androgén, anti-ösztrogén, antibakteriális és antiprotozoid/.

Az előbbiekkal azonos körülmények között végrehajtottuk a PDA nátrium-biszulfit addícióját. Jól kristályosodó egységes terméket kaptunk, melynek funkciót IR spektrum alapján igazoltuk /XLI/.

Az SO_3Na funkció beépítése a szteroid molekulába nagyon érdekes új tulajdonságok megjelenésével jár. Köztudott az, hogy a szteroidok zsírszerű anyagok lévén vízben oldhatatlanok. A biszulfit addíció eredményeként kapott 16-i² szulfonsav só /XLI/ viszont meglehetősen jól oldódik vízben, bizonyos detergens hatással is rendelkezik, ugyanis vizes oldata erősen habzik. Az alkáli szulfátokhoz hasonlóan jelentős mennyiségű kristályvízzel, kristályosodik. Ez megnehezítette a mikroanalízis elvégzését is, mivel attól függően, hogy mennyire tudtuk kiszáritani, különböző analízisértékeket kaptunk, amelyek 2-3, sőt esetenként 4-5 kristályvíz jelenlétét is feltételezték. A kristályvíz jelenlétét DTA felvétel diagramjából is leolvashattuk.



A biszulfít addícióval azonos körülmények között a kénessav is adicionálódik PDA-ra /I/, a reakció azonban már szobahőmérsékleten 48 óra állás után kvantitativ 16-ik szulfonsavat /XLII/ eredményezett.

A keletkezett szulfonsav /XLII/ nagyon higroszkópos vizoldékony volt és levegőn állva két nap alatt megbarnult. Ezt valószínűleg az okozta, hogy a szulfonsav lévén erős sav, mintegy önmagát roncsolta el.

Megkíséreltük a szulfonsav 3-acetátját /XLIII/ elkészíteni ecetsavanhidriddel történő acetilezéssel, azonban a reakcióelegyből a szteroidot visszanyerni nem tudtuk.

A kénessav addíciót olyan körülmények között próbáltuk végrehajtani, amikor várhatóan 3⁻acetát keletkezik /XLIII/. Azt tapasztaltuk, hogy eléggé

hig kénessavval hosszú reakcióidő után vékonyrétegen 3-acetát volt kimutatható, azonban a feldolgozás során a keletkezett szulfonsav és víz hatására mindig bekövetkezett a hidrolízis.

Vizmentes etanolban viszont a kéndioxid nem volt addicionálható a PDA-ra, ami arra utal, hogy nem kén-dioxid, hanem kénessav addíciót kell feltételeznünk és ilyen módon sem nyílt lehetőség arra, hogy szulfonsav acetátot /XLIII/ előállíthassunk.

A 3-hidroxi-16 szulfonsav /XLII/ rendkívül érzékeny vegyület, elsősorban a szabad hidroxil funkció jelenléte miatt.

Kiváncosnak mutatkozott a 3-hidroxil funkció védeése, melyet megkíséreltünk acilezéssel megoldani. A kísérleteink arra engednek következtetni, hogy a szokásos körülmények között ecetsavanhidriddel a reakcióban a szulfonsav is résztvesz, belőle stabilis vegyes anhidrid keletkezik. Ezen vegyület mellett vékonyrétegen számos más vegyület keletkezése is megfigyelhető volt, melyet az magyaráz, hogy a savkatalizált acilezés körülményei igen közel esnek a szteroidok kimutatására szolgáló Liebermann-Burchardt próbához, amikor a szteroid váz lebontása is bekövetkezik. Tekintettel erre a kérdéses vegyületet továbbiakban nem használtuk a szulfokloridon keresztül el-

képzelt szulfonamid előállításra.

A szulfonsav nátriumsó /XLI/ viszonylag jó kezelhetősége miatt kiindulási anyagként szolgált szulfonamid előállításra. Az előállítás legegyszerűbben szulfo-kloridon keresztül valósítható meg, figyelembe kellett vennünk azonban azt a körülményt, hogy a szulfonát /XLI/ a nagyon érzékeny szterán vázzal rendelkezik.

Nagyon megnehezítette a szulfo-klorid /XLIV/ előállítását az, hogy a nátrium szulfonát /XLI/ aprotikus, organikus oldószerekben csekély mértékben oldható. Problémát jelentett még a nátrium szulfonát /XLI/ már említett tulajdonsága, hogy kristályvizet köt meg. Bármelyik savklorid készítési módszert is választjuk, ezek a klórozószerek - lévén savkloridok - a vízzel azonnal reagálnak és a keletkező többnyire erős savak roncsolják a szteroid vázat.

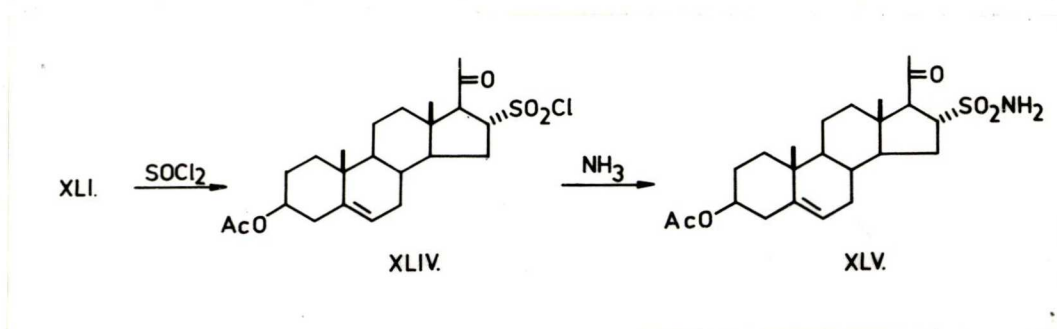
A kristályviz eltávolítása igen nehéz feladat, vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítva 110° körüli hőmérsékleten még mindig tartalmazott a nátrium szulfonát /XLI/ kevés vizet.

A szulfo-klorid előállítása rendkívüli nehézségeket jelentett, tekintve a szteroid vázon jelenlévő egyéb funkciókat. A szulfo-kloridok előállítására kiterjedten alkalmazott PCl_5 -t, PCl_3 -t, POCl_3 és HOSO_2Cl -t annak ellenére, hogy várhatóan ezek káro-

sitják a legjobban a szteroid részt, a választható legenyhébb körülmények között igyekeztünk kipróbálni, de sajnos a reagensek mindegyikénél rendkívül erős szineződés kíséretében több anyag keletkezése volt kimutatható vékonyrétegekromatogramon. Célszerűnek tűnt gyengébb savak savkloridjait alkalmazni a savklorid előállítására. Ecélből kipróbáltuk az oxalil-kloridot, a foszgent, a difoszgent, a benzo-trikloridot, több módon; szobahőmérséklettől kb. 110°C -ig, különböző oldószerekben /pl. benzol, klórbenzol, nitrobenzol stb.../, de a szulfo-klorid még igen hosszú reakcióidők mellett is csak kismértékben keletkezett.

Nem vezetett eredményre a klorszénsav-amidokkal történő reakció sem.

Végül tionil-kloriddal sikerült megvalósítani a szulfo-klorid /XLIV/ előállítását. A szulfonsav sót /XLI/ oldottuk tionil-kloridban és vizsugár vákuummal leszivattuk azért, hogy a keletkező sósavat lehetőség szerint eltávolítsuk. Nagyon enyhén melegítettük is az oldatot kb. $40-50^{\circ}\text{C}$ -ra és bepárolva sárgás színű anyagot, szulfo-kloridot /XLIV/ kaptunk.



A szulfo-kloridot nem izoláltuk, hanem absz. benzolos oldatát ammóniával reagáltattuk. A választott eljárást indokolja, hogy kísérleteink szerint a szulfo-klorid kinyerése nem célszerű, mert ilyenkor szulfonsavval szennyezetté válik, mely praktikusan nem választható el tőle és ammóniás kezelése a megfelelő ammóniumsót eredményezi. A kapott szulfonsavamid /XLV/ a sav nátriumsó és a kiindulási vegyület /PDA /I// közé esik elég tekintélyes mértékben oldódik vizes alkoholban. Szerkezetét tekintve IR spektrum arra utal, hogy mind a 3β -acetoxi, mind a 20-keton funkciót tartalmazza. Az infravörös színkép megerősíti továbbá az analízis adatok alapján feltételezett molekulánkénti két kristályvizet, mely 3600 cm^{-1} ill. 1600 cm^{-1} körüli jellemző maximumok formájában mutatkozik meg a spektrumban. Kétségtelen továbbá az is, hogy nem szulfonsav-ammóniumsóval van doltunk, tekintve a karakterisztikus 3200 cm^{-1} -

-es SO_2NH_2 sávot. Az ammóniumsávot, mely a $\text{SO}_3^- \text{NH}_4^+$ szerkezetet jellemezné 2900 cm^{-1} tájékán figyelhetnénk meg, lényegesen nagyobb intenzitással.

Indokoltnak tűnik a szubsztituált savamidok előállítása is, melyet elsősorban a kismennyiségű alapanyag miatt megoldanunk nem sikerült, csupán piperidinnel és morfolinnal próbáltunk kvalitatív megfigyeléseket tenni. Ezek arra utalnak, hogy nagyon hasonló módon a vegyületek egész sora állítható elő. Tekintve, hogy tudomásunk szerint ezek az első szteroid szulfamidok, ilyen kísérleteinket tovább folytatjuk. Ezt indokolja az is, hogy szteroid funkciókhoz kötött aromás szulfonamidok esetén erős virusellenes hatást tapasztaltak.

Kísérleti rész

3β -acetoxi-pregn-5^{16di}én-20-on /I/ reakciója kénhidrogénnel nátrium-etilátos-etanolos közegben

a., 5 g 3β -acetoxi-pregn-5^{16di}én-20-ont /I/ feloldunk 500 ml absz. etanolban és 2 óráig kénhidrogént buborékoltatunk át az oldaton. Majd hozzáadunk 2g fém nátriumból készült nátrium-etilát oldatot. Szobahőmérsékleten /25 °C/ állni hagyjuk az oldatot 48 óráig, ezután hideg sósavas vízre öntjük. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Sulya 5,2 g. Vékonnyréteg lapon /szilikagél G Reanal/ egységes anyag /éter:petrol-éter 2:3/ kristályosítottuk benzol etanolból 4 g fehér kristály, mely 16α , $16\alpha'$ -bisz/ 3β -acetoxi-pregn-5-én-20-on/diszulfid /VIII/

Op : 258 - 259 °C

/ n_D = +145°/c=0,99 CHCl₃/

Anal : C₄₆H₆₆O₆S₂

számított C 70,00 H 8,43 S 8,12

talált C 69,60 H 8,32 S 7,90

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4; 5,75; 5,8; 8,0; 9,7 μ

b., 1 g 3β -acetoxi-pregn-5^{16di}én-20-ont /I/ oldottuk 100 ml absz. etanolban és az oldaton kb. 5 liter nitrogéngázt buborékoltatunk keresztül. A továbbiakban min-



den az "a" pont alatti módon történt, csak a nátrium-etilát oldatot is átmostam gázzal. A reakció végeredménye 0,8 $16\alpha,16\alpha'$ -bisz/ 3β -acetoxi-pregn-5-én-20-on/diszulfid volt /VIII/.

Op 257 - 259 °C

$16\alpha,16\alpha'$ -bisz/ 3β -acetoxi-pregn-5-én-20-on/diszulfid
/XXIV/ reakciója szulfuril-kloriddal

1 g $16\alpha,16\alpha'$ -bisz/ 3β -acetoxi-pregn-5-én-20-on/diszulfidot /VIII/ feloldunk 100 ml diklór etilénben és lehütjük só-jéggel -15-20 °C-ra. Hozzá csepegtetünk lassan 2 ml szulfuril kloridot, majd felmelegítjük szobahőmérsékletre. Bepárolva az oldatot narancssárga olajat kapunk. Vékonyrétegen /szilikagél benzo:etil-acetát 9:1/ több nem identifikált termék keletkezik.

3β -acetoxi-pregn-^{16-di}5-én-20-on /I/ reakciója kénhidrogénnel benzolos, piperidines közegben

15 g 3β -acetoxi-pregn-^{16-di}5-én-20-on /I/ feloldottunk 800 ml absz. benzolban és 1/4 óráig intenzíven nitrogént buborékolattunk keresztül az oldaton. Ezután kénhidrogénnel telítettük /kb. 2 óráig/ majd hozzáadtunk 40 ml absz. piperidint. 24 óra múlva a reakcióelegyet sósavval pH 1-re savanyított jeges vízzel, majd még háromszor 500 ml jeges vízzel mostuk. Száritottuk nátrium-szulfáton a benzolos fázist és vákuumban szárazra

pároltuk.

A 17 g kristályosodó olajat kromatografáltuk szilikagél oszlopon petroléter:éter 5:1 eluáljuk.

Első frakció 3,7 g 3β -acetoxi-16 α -merkaptopregn-5-én-20-on /II/ kristályosítva metanolból

Op : 148-152 és 158-159 °C $[\alpha]_D = -7^\circ / c=1,0 \text{ CHCl}_3 /$

Anal : $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$

számított: C 70,72 H 8,77 S 8,22

talált: C 70,43 H 8,69 S 7,98

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4; 3,9; 5,8; 5,9; 8,0; 9,8 μ

ORD $/c=0,3$; dioxán/: $[\phi]_{600}^{-64^\circ}$, $[\phi]_{589}^{-62^\circ}$, $[\phi]_{315}^{+6205^\circ}$
 $[\phi]_{290}^{-729^\circ}$, $[\phi]_{280}^{+351^\circ}$

Második frakció 500 mg vegyes 16 α és 16 β -tiol /XVII, XXIII/

Harmadik frakció 1,1 g 3β -acetoxi-16 β -merkaptopregn-5-én-20-on /XXVIII/

Op : 142 - 145 °C $[\alpha]_D = -28^\circ / c=1,0 \text{ CHCl}_3 /$

Anal : $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$

számított: C 70,72 H 8,77 S 8,22

talált: C 70,43 H 8,57 S 8,00

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4; 3,9; 5,8; 5,9; 8,0; 9,7 μ

ORD $/c=0,2$ dioxán/: $[\phi]_{600}^{-99,5^\circ}$, $[\phi]_{589}^{-160^\circ}$, $[\phi]_{300}^{-162^\circ}$,
 $[\phi]_{280}^{-375^\circ}$

Eluáltam az oszlopot ezután etanollal, negyedik frakció 3,5 g 16 α , 16 α' -bisz/ 3β -acetoxi-pregn-5-én-

-20-on/diszulfid /VIII/.

Op: 256 - 258 °C

3 β -acetoxi-16 α -merkaptó-pregn-5-én-20-on /II/ reakciója benzil-bromiddal

a., 0,1 g 3 β -acetoxi-16 α -merkaptó-pregn-5-én-20-on /II/ oldva 10 ml etanolban, hozzáadunk 10 mg nátrium-etilátot és 0,2 ml benzil-bromidot. Szobahőmérsékleten 24 órán keresztül áll a reakcióelegy. Visszaöntöttem a keletkező vegyület 16 α , 16 α' -bisz/3 β -acetoxi-pregn-5-én-20-on/diszulfid /VIII/

b., 0,1 g 3 β -acetoxi-16 α -merkaptó-pregn-5-én-20-on oldunk 6 ml absz. benzolban, hozzáadtunk 0,3 ml etil-diciklohexil-amint és 0,3 ml frissen desztillált benzil-bromidot. Szobahőmérsékleten több napi állás után szilikagél lapon /éter:petroléter, 2:3/ nem mutatható ki átalakulás.

3 β -acetoxi-16 α -merkaptó-pregn-5-én-20-on /II/ reakciója hidrogén-peroxiddal

0,6 g 3 β -acetoxi-16 α -merkaptó-pregn-5-én-20-on /II/ oldva 40 ml absz. metanolban. Hozzáadunk 2 ml 30 %-os hidrogén-peroxid oldatot. Az oldatból 1 nap múlva tűs kristályok válnak ki. Fizikai állandói, valamint IR spektrum alapján 16 α , 16 α' -bisz/3 β -acetoxi-pregn-5-én-20-on /diszulfid /VIII/

3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-on /I/ reakciója
tiofenollal

1 g 3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-on-t oldottunk 5 ml absz. etanolban, hozzáadunk 0,8 g tiofenolt és 0,2 g nátriumból készült nátrium-etilát oldatot. 24 óra múlva sósavas, jeges vízre öntöttük a reakcióelegyet. Kristályosítottan a kivált anyagot aceton, petroléterből 0,9 g pregn-5,16-dién-3 β -ol-20-on /XXX/

3 β -acetoxi-16 α -fenilszulfenil-pregn-5-én-20-on
/XXXII/

1 g 3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-on /I/ oldva 30 ml absz. benzolban, hozzáadunk 5,0 ml piperidint és 4 ml tiofenolt. 12 órán keresztül 60 °C-on tartjuk. A reakciót követjük szilikagél lapon /szilikagél G/ /benzol:etilacetát 9:1/. Vizzel, hig sósavval és hig nátrium-karbonáttal mostuk az oldatot. Száritottuk nátrium-szulfáton vákuumban szárazra pároltuk. Kristályosítva etanolból 1 g 3 β -acetoxi-16 α -fenilszulfenil-pregn-5-én-20-on /XXXII/

Op: 150 - 154 °C

$[\alpha]_D = -38^\circ / c=1 \text{ CHCl}_3 /$

Anal: C₂₉H₃₈O₃S

számított: C 74,63 H 8,20 S 6,87

talált: C 74,24 H 7,98 S 6,62

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4; 5,8; 5,85; 6,30; 8,0; 9,7; 13,3; 14,5 μ

3 β -acetoxi-16 α -fenilszulfoxido-pregn-5-én-20-on

/XXXIV/

1 g 3 β -acetoxi-16 α -fenilszulfenil-pregn-5-én-20-ont /XXXII/ oldunk 100 ml etanolban és 10 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot adunk hozzá. 48 órái állás után szilikagél lapon két folt. Kromatografáltunk szilikagél oszlopon. Eluáltam benzollal 0,02 g 3 β -acetoxi-16 α -fenilszulfonil-pregn-5-én-20-ont /XXXVI/

Op: 272 - 274.

Tovább eluáltam 5 % etilacetát benzollal 0,4 g 3 β -acetoxi-16 α -szulfoxido-pregn-5-én-20-on /XXXIV/ kristályosítva benzolból.

Op: 164 - 166°

$[\alpha]_D = +156^\circ / c=1,0 \text{ CHCl}_3 /$

Anal: C₂₉H₃₈O₄S

számított: C 72,16 H 7,93 S 6,64

talált: C 71,46 H 7,36 S 6,40

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4; 5,8; 5,85; 8,05; 9,2; 9,6; 13,3; 14,5 μ

3 β -acetoxi-16 α -fenilszulfonil-pregn-5-én-20-on

/XXXVI/

300 mg 3 β -acetoxi-16 α -fenilszulfenil-pregn-5-én-20-ont /XXXII/ oldunk 100 ml etanolban és hozzáadunk 5 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot és 4-5 csepp telített vizes ammónium-nolibdát oldatot. 24 óra múlva jeges vizre öntöttem, a kiváló csapadékot szűrtem és kristá-

lyosítottam etanolból 0,3 g 3β -acetoxi- 16α -fenilszulfonil-pregn-5-én-20-on /XXXVI/

Op: 272 - 274 °C $[\alpha]_D = +14^\circ / c=1,0 \text{ CHCl}_3 /$

Anal: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}$

számított: C 69,84 H 7,68 S 6,43

talált: C 69,32 H 7,41 S 6,23

$\lambda_{\text{KBr}}^{\text{max}}$: 3,4; 5,8; 5,85; 7,65; 8,05; 9,2; 9,7; 13,5; 14,5 μ

3β -acetoxi- 16α -benzilszulfenil-pregn-5-én-20-on

/XXXIII/

ROMO és munkatársai szerint előállítva

Op: 124 - 126 ° $[\alpha]_D = +8^\circ / c=1,0 \text{ CHCl}_3 /$

Anal: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}$

számított: C 74,96 H 8,38 S 6,65

talált: C 74,83 H 8,51 S 6,76

$\lambda_{\text{KBr}}^{\text{max}}$: 3,4; 5,79; 5,85; 8,05; 9,7; 13,01; 14,0 μ

3β -acetoxi- 16α -benzilszulfoxido-pregn-5-én-20-on

/XXXV/

1 g 3β -acetoxi- 16α -benzilszulfenil-pregn-5-én-20-on /XXXIII/ oldva 30 ml etanolban és 5 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot adtunk hozzá. Szobahőmérsékleten 2 napi állás után vízre öntöttük, szűrtük, mostuk vízzel és szárítottuk. Kromatografáltuk szilikagélen benzollal eluálva

kromatográfiásan 3β -acetoxi- 16α -benzil-szulfonil-pregn-5-én-20-on /XXXVII/.

Eluálva tovább 5 % etilacetát benzollal. Második frakció kristályosítva aceton, petroléterből 0,3 g 3β -acetoxi- 16α -benzil-szulfonido-pregn-5-én-20-on /XXXV/.

Op: 149 - 150 °C $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ / c=0,5 \text{ CHCl}_3 /$

Anal: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}$

számított: C 72,55 H 8,11 S 6,44

talált: C 72,32 H 8,30 S 6,50

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4; 5,75; 5,85; 8,0; 9,6; 13,0; 14,5 μ

3β -acetoxi- 16α -benzil-szulfonil-pregn-5-én-20-on
/XXXVII/

1 g 3β -acetoxi- 16α -benzil-szulfonil-pregn-5-én-20-on /XXXVIII/ oldunk 100 ml etanolban, hozzáadunk 5 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot és 4-5 csepp telített, vizes ammónium-nolibdát oldatot. 4-5 óra múlva vizre öntöttem, szűrtem, kristályosítottam 0,7 g 3β -acetoxi- 16α -benzil-szulfonil-pregn-5-én-20-on /XXXVII/.

Op: 199-200 °C $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ / c=1,0 \text{ CHCl}_3 /$

Anal: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}$

számított: C 70,27 H 7,86 S 6,25

talált: C 69,98 H 7,73 S 6,34

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4; 5,79; 5,8; 7,65; 8,05; 9,7; 14,05 μ

3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-on /I/ reakciója p.toluol-szulfinsavval

a., 1 g 3 β -acetoxi-pregn-5,15-dién-20-on /I/ oldva 150 ml absz. etanolban. Hozzáadunk 2 g p toluol-szulfinsavat és 0,5 g fém nátriumból készült nátrium-etilát oldatot. 48 óra után a reakcióelegyet vizreöntöttem, a keletkezett anyagot kristályosítottam acetonpetroléterből 0,6 g pregn-5,16 -dién-3 β -ol-20-on /XXX/

b., 3 g 3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-ont /I/ oldunk 350 ml etanolban és hozzáadunk 6 g p.toluol-szulfinsavat. Szobahőmérsékleten 48 óra eltelte után vizreöntöttem, szűrtem, mostam vízzel. Vékonyrétegen /szilikagél G/ két folt. /Benzol:etilacetát 9:1/. Kromatografáltam szilikagélen benzollal. Első frakció kristályosítva etanolból 2,2 g 3 β -acetoxi-16 α -p-toluolszulfonil-pregn-5-én-20-on /XXXVIII/.

Op: 250 - 252 °C

$[\alpha]_D^{20} = +15^{\circ}/c=1,0 \text{ CHCl}_3/$

Anal: C₃₀H₄₀O₅S

számított: C 70,27 H 7,86 S

talált: C 69,85 H 7,64 S

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4;5,8;5,85;6,2;8,0;9,1;9,5;13,2;14,5 μ

Második frakció 0,001 g 16 -p toluolszulfonil-pregn-5-én-3 -ol-20-on / vékonyréteg IR alapján.

3 β -acetoxi-16 α -/p-acetamido/fenilszulfonil-pregn-
-5-én-20-on /XXXIX/

5 g 3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-ont /I/ oldunk
450 ml etanolban és hozzáadunk 25 g p-acetamido-benzol-
-szulfinsavat. Szobahőmérsékleten 1 nap állás után vizre
öntjük, szűrjük, mossuk vízzel és kristályosítjuk ben-
zol etanolból 4,2 g 3 β -acetoxi-16 α -/p-acetamido/fenil-
szulfonil-pregn-5-én-20-on /XXXIX/.

Op: 256 - 258 °C

$[\alpha]_D^{20} = +6^{\circ}/c=1,0; CHCl_3/$

Anal: C₃₁H₄₁O₆NS

számított: C 66,99 H 7,43 N 2,52 S: 5,77

talált: C 67,23 H 7,58 N 3,38 S 5,82

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,0; 3,4; 5,85; 6,4; 7,9; 9,1; 9,5; 13,0 μ

3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-on /I/ reakciója ben-
zol-szulfinsavval

3 g 3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-ont oldunk 300 ml
etanolban és hozzáadunk 6 g benzol-szulfinsavat. 24 óra
eltelte után vizreöntöttük, szűrjük, mossuk vízzel és
kristályosítjuk etanolból 2,7 g, 3 β -acetoxi-16 α -fenil-
szulfonil-pregn-5-én-20-on /XXXVI/.

Op: 270 - 272 °C

$[\alpha]_D^{20} = +12^{\circ}/c=1,0 CHCl_3/$

Anal: C₂₉H₃₈O₅S

számított: C 69,84 H 7,68 S 6,43

talált: C 69,97 H 7,43 S 6,52

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3,4;5,79;5,85;7,65;8,0;9,2;9,7;13,5;14,5 μ

3 β -acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il szulfonsav nátrium-só /XLI/

1 g 3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-ont oldunk 150 ml etanolban, hozzáadunk 5 ml vizet és 3 g nátrium-biszulfitot. Vízfürdőn visszafolyatjuk 3 napon keresztül. Bepároljuk és vízzel hígítjuk, szűrjük. Átkristályosítjuk etanolból 0,7 g 3 β -acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il szulfonsav-nátriumsó /XLI/.

Op: 260 - 262 °C $[\alpha]_D^{20} = + 3^{\circ}/c=1,0 \text{ CHCl}_3/$

Anal: C₂₃H₃₃O₆Na

számított: C 59,97 H 7,22 S 6,96

talált: C 59,47 H 7,10 S 7,08

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 2,9;3,4;5,85;5,95;8,0;9,4 μ

Pregn-5-én-3 β -ol-20-on-16-il szulfonsav /XLII/

5 g 3 β -acetoxi-pregn-5,16-dién-20-on /I/ oldva 200 ml etanol és 30 ml víz elegyében. Kéndioxiddal telítjük az oldatot. 48 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Bepároljuk és benzol etanolból kristályosítunk 3,6 g pregn-5-én-3 β -ol-20-on-16-il-szulfonsavat /XLII/.

Op: 168 -170 °C $[\alpha]_D^{20} = +8^{\circ}/c=0,5; \text{CHCl}_3/$

Anal: C₂₁H₃₂O₅S

számított: C 63,60 H 8,13 S 8,08

talált: C 63,52 H 8,00 S 8,12

λ ^{KBr}_{max} : 3,0; 3,4; 5,9 μ

Kísérletek 3 β -acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il-szulfonsav-klorid /XLIV/ készítésére

a., 0,2 g 3 β -acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il szulfonsav nátriumsóhoz /XLI/ hozzáadunk 2 ml oxalil-kloridot. Erős pezsgés indul és tiszta oldat keletkezik. 24 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, erősen barnul az oldat. Bepárolva vákuumban sárgás barna olaj. Szilikagél lapon futtatva kloroformban kilenc foltot kapunk.

b., 0,2 g 3-acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il szulfonsav nátriumsót /XLI/ feloldunk 2,5 ml difoszgénben. Erős pezsgést tapasztalunk az oldat barnulni kezd. Bepároljuk, barna olaj. Szilikagél lapon futtatva kloroformban 7-8 elmosódott folt.

c., 0,2 g 3-acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il szulfonsav nátriumsót /XLI/ szuszpendálunk 50 ml klórbenzolban, hozzácsepegtetünk 2 ml difoszgént, erős keverés közben. Szobahőmérsékleten 24 óra múlva futtatva szilikagél lapon

/kloroform/, sok összefolyt folt.

d., 0,4 g 3 -acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il-szulfonsav nátriumsóhoz /XL/ / hozzáadunk 5 ml tionil-kloridot és állandóan szivatra vizsugárvákuummal kissé melegítjük kb. 50 °C-ra 30'-ig. Szobahőmérsékleten állni hagyjuk 2 óráig, ezután szárazra pároljuk és kétszer 30 ml absz. benzolt ledesztillálunk róla vákuumban. Vékonyréteg /szilikagél, kloroform/ alapján egységes anyag, 3 β -acetoxi-16 α -klorszulfonil-pregn-5-én-20-on /XLIV/. Nem kristályosítottuk, mindjárt reagáltattuk ammóniával.

3 β -acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il-szulfonsav-amid

/XLV/

Az előállított szulfonsav kloridot /XLIV/ oldottuk 60 ml absz. benzolban és hozzáadtunk 30 ml ammóniával telített absz. benzolt. 24 órán keresztül szobahőmérsékleten áll, bepároljuk és vízzel mossuk, szűrjük, száritjuk. Kristályosítva metanolból 0,2 g 3 β -acetoxi-pregn-5-én-20-on-16-il szulfonsavamid /XLV/.

Op: 298 - 302 °C

$[\alpha]_D = +6^\circ / c = 0,5; CHCl_3 /$

Anal: C₂₃H₃₅O₅SN . 2H₂O

számított: C 58,35 H 8,24

talált: C 58,28 H 8,15

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 2,9; 3,4; 5,85; 5,95; 8,1; 9,6 μ

Ö s s z e f o g l a l á s

A munka első részében megvizsgáltam a PDA /I/ kénhidrogén addíciójának körülményeit. Az irodalomban tapasztalt ellentmondásokat tisztázva igazoltam azt, hogy a kénhidrogén addíciója nem sztereospecifikus az általában alkalmazott kísérleti körülmények között 16α -tiol /II/ és 16β -tiol /XXVIII/ keletkezését tapasztaltam. Az izomer tiolok térhelyzetét ORD-vel igazoltam a tiolokhoz ORD viselkedésben várhatóan nagyon hasonló 16α - és 16β -metil pregnénszármazékokkal történt összevetés ezt egyértelműen bizonyította. Az általam használt módszer az irodalomban eddig leírt 16-merkapto származék készítési módszereknél jobb nyereddékel szolgáltatatta a várt terméket. Megvalósítottam az irodalomban leírt módszerrel a tiofenol és a benzil-mercaptán addícióját a PDA 16-os olefin kötésére és a keletkezett tioéterek oxidációs reakcióit vizsgálva előállítottam a megfelelő szulfoxidokat és szulfonokat is. A keletkezett fenil szulfonil vegyület alkalmas szolgáltatott a szulfinsavak addíciós termékei térhelyzetének tisztázására is.

Munkám második részében az irodalomban eddig nem közölt szulfinsavak szteroidokon történő addíciójával

próbálkoztam. A keletkezett adduktok fizikai, kémiai viselkedése, valamint infravörös spektruma alapján igazolható volt azok szerkezete, a szulfonokra jellemző 1310 cm^{-1} és 1190 cm^{-1} körül jelentkező jellemző elnyelések alapján.

Az adduktok térhelyzetét a tioéterek oxidálásával nyert szulfonokkal való azonossága igazolta. Megállapítottam azt, hogy a szulfinsavak addíciója csaknem kvantitativan 16 α -szulfonil vegyületeket eredményezett, vagy az izomer szulfonokat kromatográfiásan nem lehet elkülöníteni.

Harmadsorban foglalkoztam a PDA-nak kénessavval és a nátrium-biszulfittal való reakciójával. Az alkalmazott körülmények között /vizes etanol/ az addíció viszonylag gyorsan lejátsszódott és keletkezett 16-il szulfonsav ill. nátrium sója. A vegyület érdekességét az jelenti, hogy az irodalomban eddig csak egy közlemény /29/ számol be hasonló, szteroidokon végzett nátrium-biszulfit addícióról. A keletkező vegyületek várhatóan nagyon jelentős fiziologiás hatással rendelkeznek. A 16-il szulfonsav nátriumsóból kiindulva kísérleteket végeztem szulfonsav kloridon keresztül történő szulfonamid előállításra. Megnehezítette az előállítást az, hogy a szulfonsav-kloridok előállítására kiterjedten használt módszerek nem voltak alkalmazhatók a szte-

roid váz nagyfoku érzékenysége miatt. Sikerült végülis a szulfonsav kloridot előállítanom tionil kloriddal és a savklorid ammóniás kezelésével szteroid szulfonamidot nyerni. A szulfonamid funkcióit infravörös spektruma alapján a jellemző elnyelési sávokkal és elemi analízise alapján bizonyítottam.

KÖSZÖNET

Hálás köszönettel tartozom Dr. Kovács Kálmán professzor urnak a téma kijelöléséért és az értekezés átnézéséért.

Köszönöm Dr. Halmos Miklós docens urnak, valamint Dr. Szabó József adjunktus urnak munkám közvetlen irányítását és igen értékes elméleti és gyakorlati tanácsait.

Köszönet illeti az analitika dolgozóit a mikroanalízisek elvégzéséért és Kertész Ferencné technikust, aki munkám elvégzését igen sok vonatkozásban elősegítette.

I r o d a l o m

- 1., APPLEZWEIG N.: Steroid Drugs
McGraw-Hill New York 1962
- 2., APPLEZWEIG N.: Steroid Drugs Vol. II.
Holden-Day New York 1964
- 3., RAPSON W.S., R. ROBINSON:
J. Chem. Soc. 1935, 1285.
1936, 763.
- 4., MARKER R.E.:
J. Am. Chem. Soc. 71, 4149 /1969/.
- 5., FUKUSHIMA D.K., T.F. GALLAGHER:
J. Am. Chem. Soc. 73, 196 /1951/.
- 6., ROMO J., M. ROMERO, C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ:
J. Am. Chem. Soc. 73, 1528 /1951/.
- 7., GOULD D., E.L. SHAPIRO, L.E. FINCKENOR, F. GRUEN,
E.B. HERSBERG:
J. Am. Chem. Soc. 78, 3158 /1956/.
- 8., SMITH L.L., D.M. TELLER:
J. Med. Chem. 7, 531 /1964/.
- 9., DODSON R.M., P.B. SOLLMAN, J.R. DEASON:
J. Org. Chem. 30, 2009 /1965/.
- 10., AKHREM A.A., A. I. KUZNYELOVA:
Izv. Akad. Nauk. SSSR 1969, 405.

11., AKHREM A.A., Z.I. ISZTOMINA, G.A. KOGAN, A.I.

KUZYNECOVA, A.M. TURUTA:

Izv. Akad. Nauk. SSSR 1969, 2503.

12., AKHREM A.A., Z.I. ISZTOMINA, A.I. KUZYNECOVA,

A.M. TURUTA:

Izv. Akad. Nauk. SSSR 1970, 2073.

13., DODSON R.M., P.B. SOLLMAN:

U.S. Patent 2 912 443 /nov.10. 1959/

14., Methoden der Organischen Chemie Band IX.

Stuttgart Georg Thieme V. 1955. 271. old.

15., BRINTZINGER H., K. PFANNSTIEL, H. RODDEBUSCH,

K. KLING:

Chem. Ber. 83, 87 /1950/.

16., HARDY P.M., H.N. RYDON, R.G. THOMPSON:

Tetrahedron Letters 1968, 2525.

17., AMARAL M.J.S.A.:

J. Chem. Soc. 1969 /C/, 2495.

18., CRABBE P.:

Tetrahedron 19, 51 /1963/.

19., CRABBE P., F. McCAPRA, F. COMER, A.I. SCOTT:

Tetrahedron 20, 2455 /1964/.

20., KOHLER E.P., M. REIMER:

Am. Chem. J. 31, 163 /1904/.

21., GILMAN H., L.F. CASON:

J. Am. Chem. Soc. 72, 3469 /1950/.

22., GURJANOVA E.N., Ja.K. SZÜRKIN:

Zsur. fiz. Khim. 23, 105 /1949/.

23., DETONI S., D. HADZI:

J. Chem. Soc. 1955, 3163.

24., BLADON P.:

J. Chem. Soc. 1958, 3723.

25., KASPAR E., R. WIECHERT:

Chem. Ber. 91, 2664 /1958/.

26., MAZUR R.H., J.A. CELLA:

Tetrahedron 7, 130 /1959/.

27., ROMO J.: Tetrahedron 3, 37 /1958/.

28., KRATZEL K., H. DAUBER, U. SIEGENS:

Monatshefte 77, 147 /1947/.

29., KLIMSTRA D.:

/Searle G. D. et Co./

U.S. 3 338 927 /Cl. 260-397,4/

29. Aug. 1967, Appl. 26. Nov. 1965,

C.A. 69 10 621 s /1968/.

