

NEMANY 6-OS és 16-OS HELYZETBEN SZUBSZTITUÁLT
PREGNAN-SZÁRMAZÉK KÉSZÍTÉSE ÉS VIZSGÁLATA

Doktori értekezés

Írta:

S z a b ó J ó z s e f

Szeged

1966.



Diss. B 541



TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	1. oldal	
I. 16-szubsztituált pregnán-származékok készítése.		
A 16 -cián-pregn-5-én-3 ,20 -diol hidrolizisének mechanizmusa	5.	"
II. 16-szubsztituált pregnán-származékok szintézise a 16-os helyzetű kettős- kötésre történő diazotán-addíció segítségével	36.	"
III. Pregnán-származékok dehidrogénezése kinonokkal	42.	"
IV. Steroid-epoxidok készítése. A steroid-epoxidok és a cikloamilén- steroidok infravörös szinképről . . .	52.	"
KISÉRLETI RÉSZ	66.	"
ÖSSZEFOGLALÁS	87.	"
KÖSZÖNET	89.	"
IRODALOM	90.	"

B E V E Z E T É S

Az elmúlt évtized elejére nagyjából lezárult az állati és az emberi szervezetekben előforduló szteránvázas vegyületek megismerése, és a figyelem a szintetikus úton módosított szteroid hatóanyagok felé fordult. Ezt az indokolta, hogy számos vegyület hatása nem volt kielégítő, többek között pl. azért, mert az élőszervezetben gyorsan átalakult. A hatás meghosszabbítása érdekében a váz fontos szubsztituenseinek közelébe igyekeztek olyan funkciókat beépíteni, melyek térgátlás következtében gátolták a metabolizmus által okozott kedvezőtlen változások gyors lejátszódását. Másrészt az új, szintetikus szteroidok biológiai hatását vizsgálva számos igen értékes, új hatást figyeltek meg, s ez a jelenség számos kutató érdeklődését irányította a szintetikusan módosított szteránvázas vegyületek felé. A több ezer farmakológiailag vizsgált új szteroid származéknak a hatás és kémiai szerkezet alapján történő osztályozásával nyilvánvalóvá vált, hogy

a szterán-váz bizonyos helyei kedvezőek a hatás megváltozása szempontjából. Figyelemre méltó tény, hogy az eddig előállított és hatástani szempontból vizsgált biológiailag aktív anyagok tulnyomó többsége tartalmaz 6-os és 16-os szubsztituenseket. APPLEZWEIG két kötetes, összefoglaló jellegű munkájában /1, 2/, mely az 1962-es év végéig teljes képet ad a megvizsgált aktív anyagokról, 3000 hatásos származék között mintegy 1750 különféle 6-os, illetőleg 16-os helyzetben szubsztituáltakat találunk.

A gyógyszeriparral közös kutatásaink jelentős részét is a fenti helyeken szubsztituenseket tartalmazó vegyületek szintézise jelentette. E munka részeként foglalkoztunk 6-, illetve 16-szubsztituált pregnán-származékok szintézisével, mely éppen ennek az értekezésnek a tárgyát is képezi.

Dolgozatom négy részre tagozódik az alábbiak szerint:

Az értekezés első részében a 16 κ -cián-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol /1./ lugos hidrolizisének mechanizmusával foglalkozom. E vizsgálatoknak kettős célja volt: egyrészt tisztázni a reakció vitás térkémi viszonyait, másrészt új 16-szubsztituált

progeszteron származékokat előállítani, a hormon-hatás változásának vizsgálata céljából. A hidrolízis során sikerült izolálnunk a reakció köztitermékeként jelentkező 16α -karboxamido-pregn-5-en- $3\beta,20\beta$ -diolt /IX./, melynek további hidrolízise fényt derített számos, a hidrolízissel kapcsolatos vitás sztereokémiai változásra. A hidrolízist radioaktív C^{14} -jelzett nitril-csoport esetén is végrehajtottuk, mely további bizonyítékokat szolgáltatott a hidrolízis térkémiai lefutásával kapcsolatos feltevéseinkre. A hidrolízis termékeiből kiindulva megvalósult a 16α -hidroximetil progeszteron szintézise.

A dolgozatom második részét képező kísérletekben szintén 16 -szubsztituált progeszteron származék, a 16α -klór-metil-progeszteron /XLVI./ előállítása volt a cél, melynek szolvólízisével megkíséréltem a 16α -hidroximetil progeszteront előállítani.

A harmadik rész néhány pregnán származéknak kinonokkal történő dehidrogénezésével kapcsolatos eredményeket tartalmazza. Az itt nyert termékek antikoncepciens hatásu pregnán származékok szintézisének kiindulási anyagai. A vizsgálatok eredmé-

nyeként megállapítottam, hogy 2,3,4,5-tetraklór-o.-benzokinonnal vezetett dehidrogénezés segítségével elég jó nyeredékekkel állíthatók elő 3-keto-1,4-dién szteroidok.

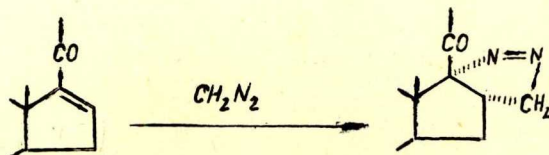
Az értekezés negyedik részében néhány pregnánvázis vegyület epoxidálásával és az epoxi-vegyületek infravörös spektrumaival foglalkozom. E vegyületek köztiterméként szerepelnek 6-szubsztituált szteroidok előállításánál. A szinképek vizsgálata során sikerült egy új, epoxidokra is jellemző elnyelési sávot találni, melyet bonyolultabb szerkezetű vegyületek esetén is nagy biztonsággal használhatunk a ciklopropán, illetve oxirán szerkezeti részek kimutatására, még oly esetekben is, ha más csoportrezgések az eddig jellemzőként számontartott csoportrezgéseket zavarják.

ELMÉLETI RÉSZ

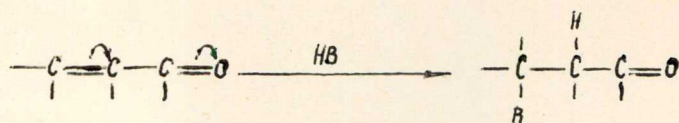
I. 16-szubsztituált pregnán-származékok készítése

A 16 α -cián-pregn-5 α -én-3 β ,20 β -diol hidrolízisének mechanizmusa

A legtöbb 16-szubsztituált pregnán-származék készítésének alapanyagaként Δ^{16} -20-keto szteroidokat használnak. Az előállításoknál értékesítik az olefin-kötés elektrofil addíciós készségét. Ilyen reakció pl. a diazometán addíciója, melyet pregnán-származékok készítésére WETTSTEIN /3/ alkalmazott először.

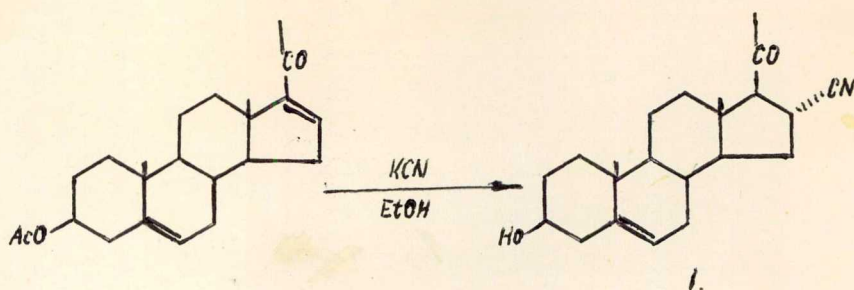


A másik lehetőség 16-szubsztituált 20-keto szteroidok előállítására a Michael-addíció, melynek az a lényege, hogy az α, β -telítetlen keton elektrofil 16-os szénatomján nukleofil addícióra hajlamos.

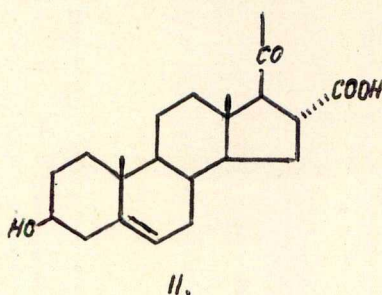


Ily módon végeztek addíciót pl. Δ^{16} -pregnán-származékok esetén a 16-os helyzetű szénatomon malonsav, cián-acetsav-származékokkal, továbbá nitrometánnal, haloformokkal, ciánhidrogénnel és különféle halogén, ill. kéntartalmú vegyületekkel /4, 5, 6, 7, 8, 9/. Lényegileg azonos mechanizmus szerint játszódik le a metil-magnézium-haloidok addíciója is /B = CH₃⁻/, melynek eredményeként 16 α -metil-20-keto szteroidokhoz juthatunk /10/.

E módszer alkalmazásával állította elő ROMO 1958-ban /7/ pregnadienolon acetát és káliumcianid reakciójának eredményeként a 16 α -cián-pregn-5-én-3 β -ol-20-on-t /1./, és ebből lugos hidrolízissel egy keto-karbonsavat nyert.

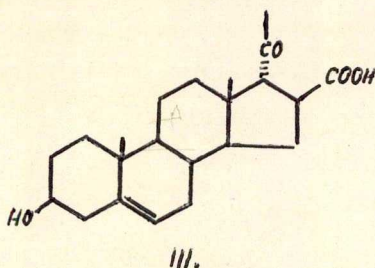


A kapott karbonsavat ROMO /7/ 16α -karboxi-
- 17β -pregn-5-én- 3β -ol-20-on-ként /II./ azonosí-
totta:

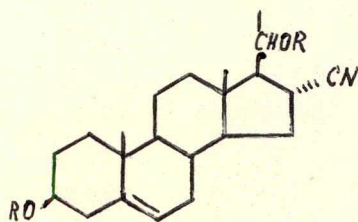


Lényegileg ugyanugy jutott el a keto-karbon-
savhoz ELLIS, PETROW és WEDLAKE /11/ is. Ők ROMO
/7/ megállapításaival egyetértésben azonosították
a kérdéses vegyületet.

MAZUR és CELLA /4/ hívta fel a figyelmet
arra, hogy a ROMO /7/ által közölt vegyület nem
 16α -karboxi- 17β -pregn-5-én- 3β -ol-20-on, hanem
feltehetően 16β -karboxi- 17α -izo-pregn-5-én- 3β -
-ol-20-on /III./.

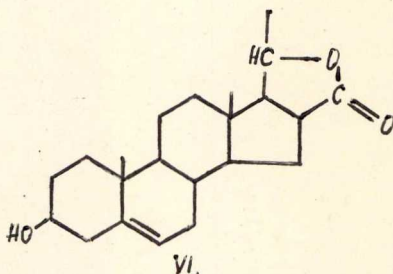
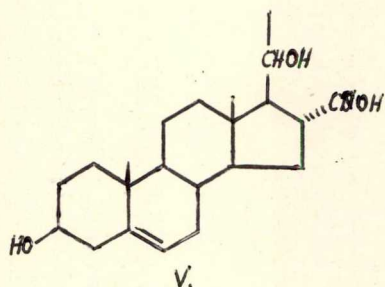


A feltevést megerősítette, hogy a vegyület viszonylag nagy negatív specifikus forgatás-értékkel rendelkezett a hasonló típusu 17β -pregnán-származékokhoz viszonyítva /12/. A nagy negatív forgatás-érték a 17α -izo-pregnán származékok sajátossága /13/. A két szerző /4/ elkészítette a 16α -cián-pregn-5-én- 3β -ol-20-on acetát /I./ nátriumborehidrides redukciójával és azt követő acetilezéssel a 16α -cián-pregn-5-én- 3β , 20β -diol diacetátot /IV./, melynek vizes alkoholban lug hatására bekövetkező hidrolízise két anyagot szolgáltatott: 16α -karboxi-pregn-5-én- 3β , 20β -diol-t és 16β -karboxi-pregn-5-én- 3β , 20β -diol $16,20$ -laktont /V./, ill. /VI./.



IVa. $R = H$

IVb. $R = Ac$



Mint hogy az V. és VI. vegyületek alkalmasaknak látszottak, hogy belőlük $16\text{-CH}_2\text{-X}$ szubsztituált progeszteron-származékokat nyerjek, megismételtam MAZUR és CELLA /4/ által végrehajtott reakciókat. Elsősorban az érdekelt, van-e lehetőség a hidrolízis során valamelyik vegyület dúsítására a körülmények alkalmas megváltoztatásával. A fenti szerzők leírása alapján végrehajtottam a $16\alpha\text{-cián-pregn-5-én-3}\beta, 20\beta\text{-diol}$ hidrolízisét és vékonyréteg-kromatográfia segítségével követve a reakció lefutását, azt tapasztaltam, hogy szemben a szerzők által említett 64 órás hidrolízissel, a folyamat jóval rövidebb idő, kb 8 óra alatt teljes. A vizsgálatok azt is mutatták, hogy a két végtermék - a $16\alpha\text{-karboxi-pregn-5-én-3}\beta, 20\beta\text{-diol}$ /V./ és a

16 β -karboxi-pregn-5 α -3 β ,20 β -diol 16,20-lakton /VI./ egyidőben jelenik meg a reakcióelegyben, és mennyiségük aránya a hidrolízis folyamán gyakorlatilag nem változik. A hidrolízis termékeinek vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata során egy új, addig nem észlelt anyag megjelenését is tapasztaltam. A kérdéses anyag kis R_f értékkel rendelkezett, és ezért feltételeztem róla, hogy vagy karbonsav, vagy valamilyen karbonsav-származék.

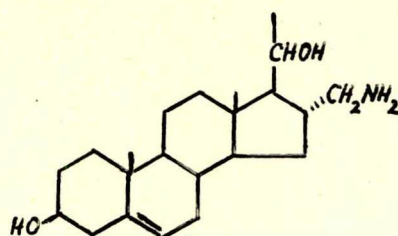
Kézenfekvőnek tűnt, hogy a köztitermék karbonsavamid, mivel az adott körülmények között a 17-es oldallánc izomerizációja nem mehet végbe, az izomerizációt előidéző 20-keto funkció megszűnése miatt /14, 15/. A feltevést alátámasztotta az a tény, hogy a reakció előrehaladtával ez az anyag észlelhetetlenné vált. Preparatív vékonyréteg-kromatográfia segítségével az anyagot sikerült elkülöníteni, és elementár analízise karboxamido-pregn-5 α -3 β ,20 β -diolnak megfelelt. További bizonyítéknak tekintettem azt is, hogy a vegyület igen magas olvadásponttal /298-300°C/ rendelkezik, mely az ilyen típusu szteroid savszármazékokra jellemző. Az infravörös szinkép felvétele megerősítette elgondolásomat. KBr-pasztillában 6,02 μ -nál igen intenzív

abszorpciót mutatott, mely igen jellemző karbonsav-amidokra. Ez az ún. Amid I. sáv /16/, mely nagy százalékában C=O vegyértékrezgés természetű, de a hasonló területeken /1580 - 1630 cm^{-1} / megjelenő $-\text{NH}_2$ deformációs rezgéssel való csatolás folytán karakteristikusan alacsonyabb hullámszám-értékeknél jelentkezik, mint a többi savszármazók C=O vegyértékrezgése.

Az izolált savamid térszerkezetének eldöntése céljából kísérleteket végeztünk ismert térszerkezetű vegyülettel közös származék készítésére.

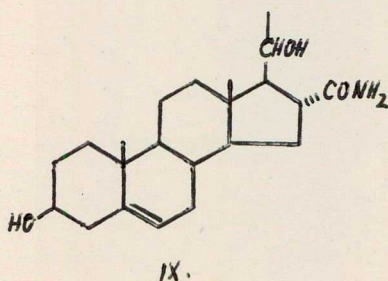
16 α -cián-pregn-5-én-3 β , 20 β -diol litiumaluminiumhidriddel való redukciójával elkészítettük a 16 α -aminometil-pregn-5-én-3 β , 20 β -diol-t /VII./.

Az izolált savamid hasonló módon végrehajtott litiumaluminiumhidrides redukciója szintén aminometil-szteroidot szolgáltatott, mely analizisét és fizikai állandóit tekintve a nitril-vegyületből előállítottal azonosnak bizonyult.

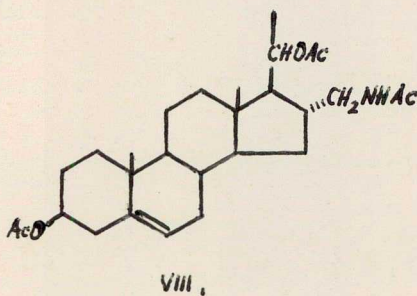


VII.

Ecetsavanhidrides acetilezéssel mindkét vegyületből azonos fizikai állandókkal és analízissel rendelkező triacetátot /VIII./ nyertem.

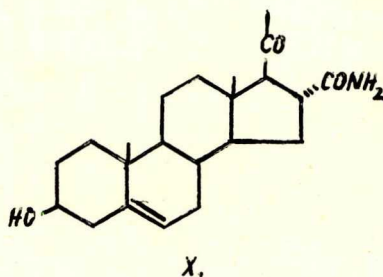


Mindezek alapján ezt a köztiterméket, mint 16 α -karboxamido-pregn-5-en-3 β , 20 β -diol-t /IX./ identifikáltam /17, 18, 19, 20/.



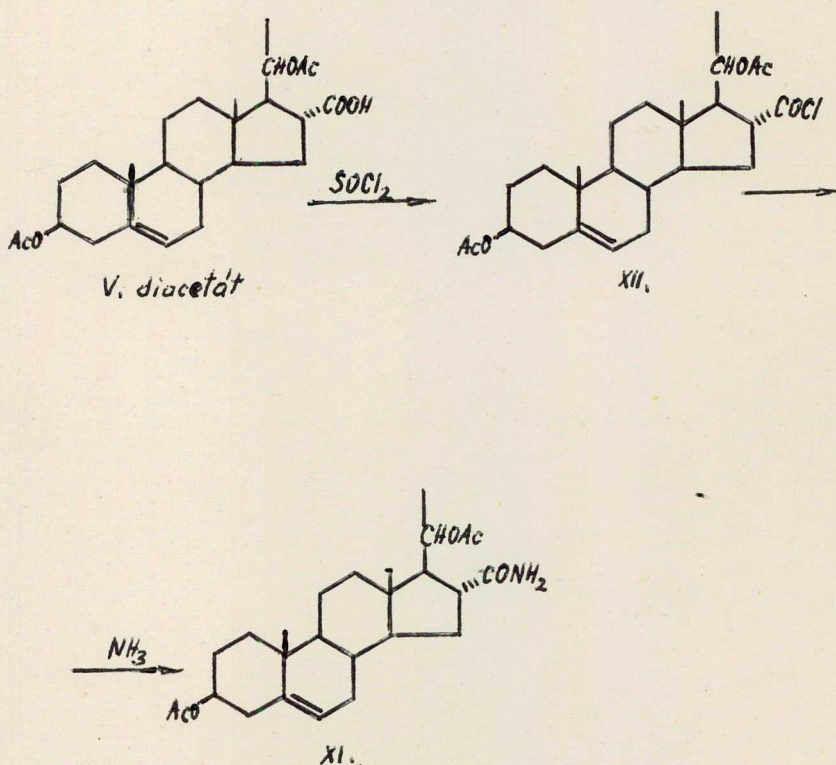
E vizsgálatok befejezése után látott napvilágot CRABBE és munkatársainak nagy összefoglaló cik-

ke /21/, melyben leírják többek között a 16α -karboxamido-pregn-5-én- 3β , 20β -diol /IX./ szintézisét 16α -karboxamido-pregn-5-én- 3β -ol-20-on /X./ nátriumborohidrides redukciójával, melyet a 16α -cián-pregn-5-én- 3β -ol-20-on /I./ hidrolízisének köztiterméként különítették el.



Mint hogy az általam izolált és az említett szerzők /21/ által leírt vegyület fizikai állandói között lényeges eltérés mutatkozott /általam izolált: Op.: $298-300\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$: -68° , c: 0,39, kloroform; CRABBÉ és munkatársai /21/: Op.: $283-285\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$: -77° , c: 0,15, kloroform/ elvégeztem a 16α -karboxamido-pregn-5-én- 3β , 20β -diol diacetát /XI./ szintézisét; a vegyületet ugyanis az említett szerzők is leírják. A szintézis a következő uton valósult meg: a 16α -karboxi-pregn-5-én- 3β , 20β -diol-t /V./ ecetsavanhidriddel acetilezve a megfelelő diace-

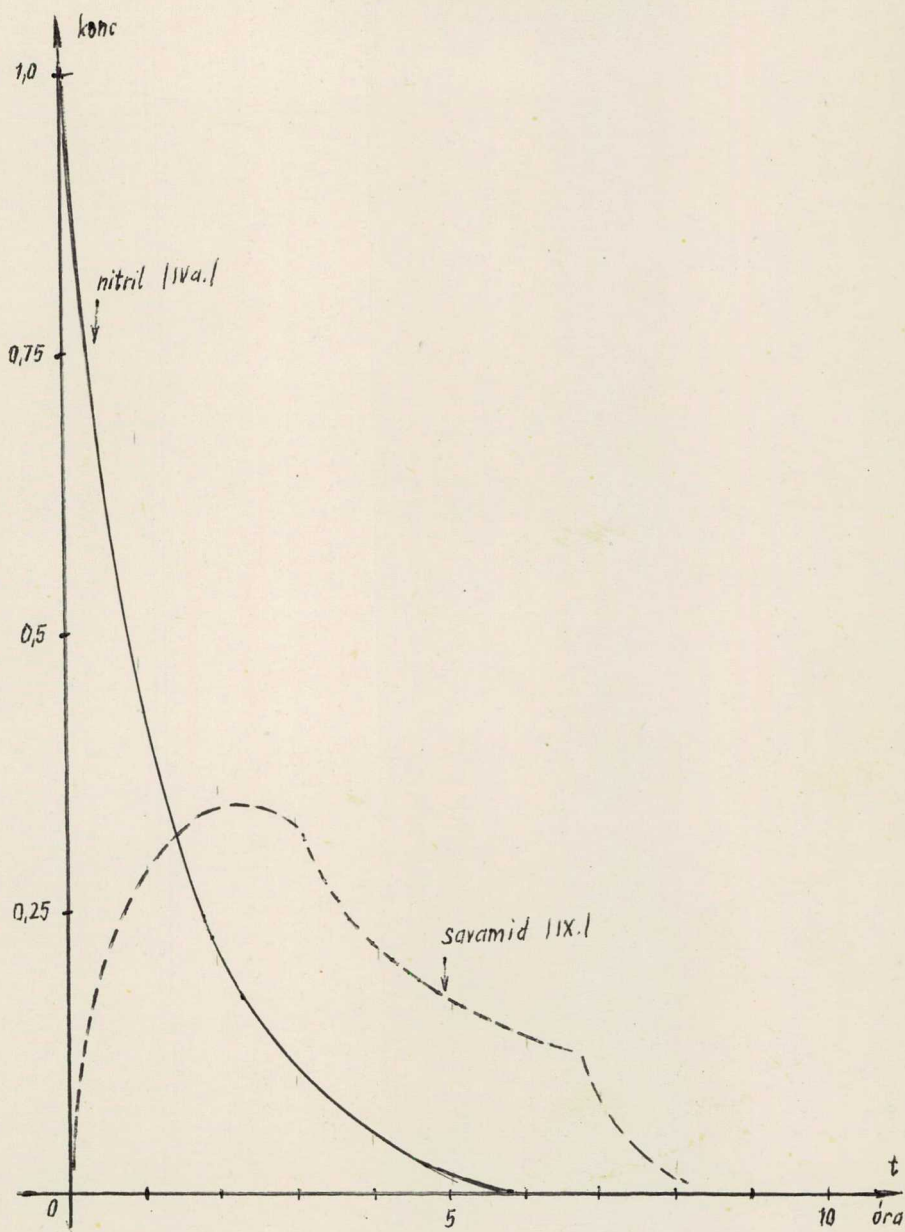
tátot nyertem, melyből tionilkloriddal a /XII./ savklorid diacetáthoz jutottam el. Ezt a vegyületet ammóniával kezelve 16 α -karboxamido-pregn-5 β -én-3 β ,20 β -diol diacetátot /XI./ szolgáltatott. Ugyanakkor elkészítettem a fenti vegyületet az izolált savamid acetilezésével is.



A két uton előállított/XI./ vegyület infra-vörös szinképe azonos volt, és olvadáspont-depressziót sem tapasztaltunk. Ily módon az általam izo-

lált savamid /IX./ szerkezete újabb megerősítést nyert.

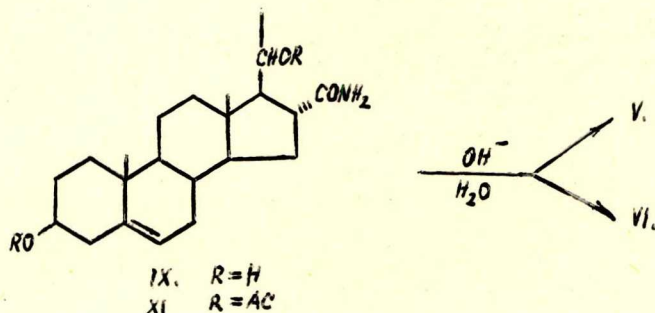
Időközben a hidrolízis kinetikájának precízebb vizsgálatát is elvégeztem. Infravörös spektroszkópia segítségével történt analízisünk során a /IV./ nitril jellemzésére cianid-csoport 4,5 μ -os vegyértékrezgését, a /XI./ savamid jellemzésére a 6,02 μ -os Amid I. sávot használtuk. A koncentráció hányadokat a Bouguer-Beer-Lambert törvény alapján határoztam meg. A vizsgálat eredményét az alábbi diagram tartalmazza.



20.5X133

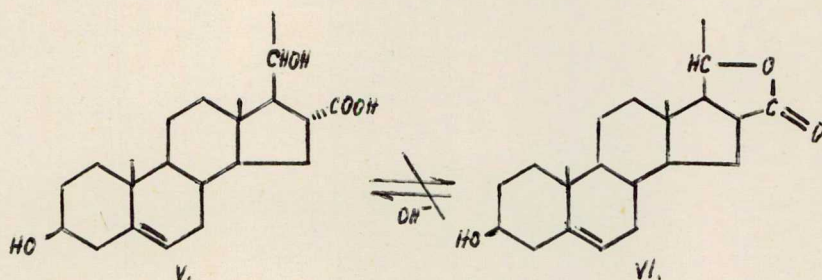
Látható, hogy a /IV./ nitril koncentrációja kb 7 órás reakcióidő után az észlelhetőségi határ alá esett. A savamid /XI./ koncentrációja kb a harmadik óráig nő, majd lassan csökken, illetőleg a nitril /IV./ elreagálása után rohamos csökkenést mutat, és kb a hidrolízis nyolcadik órájának tájékán koncentrációja az észlelhetőségi határ alá került. A kérdéses görbe tipikus olyan konszekutív reakciókra, melyekben a második lépés sebességi állandója kisebb mint az első lépésé, mely egyáltalán a köztitermék izolálhatóságának is alapvető feltétele.

A hidrolízis mechanizmusának további tisztázása érdekében elvégeztük az izolált és a szintézissel előállított 16 α -karboxamido-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol és diacetátjának /XI./ hidrolízisét MAZUR és CELLA /4/ által leírt körülmények alkalmazásával. A hidrolízis eredményeként izoláltuk a 16 α -karboxi-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol-t /V./, illetőleg a 16 β -karboxi-pregn-5-én-3 ρ ,20 β -diol 16,20-laktont /VI./.



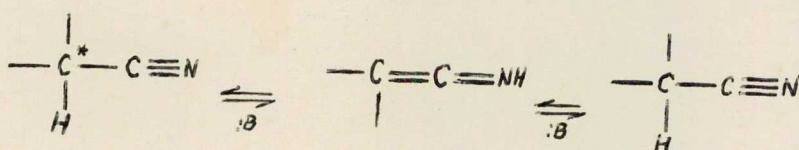
Az eredmények alapján fel kellett tételeznem, hogy a karbonsavamid /IX., XI./ lúgos hidrolízise közben történik az epimerizáció.

Az irodalom tamlsága szerint azonban az epimerizáció a hidrolízis mindhárom fázisában - tehát nitril, karbonsavamid és karbonsav alakban - is végbemehet /22, 23, 24, 25, 26/. Korábbi kísérleteink szerint viszont ilyen /19/ körülmények között sem a 16α -karboxi-pregn-5-én- 3β , 20β -diol /V./, sem a 16β -karboxi-pregn-5-én- 3β , 20β -diol 16,20-lakton /VI./ nem izomerizálható, még közel 100 óra reakcióidő mellett sem.



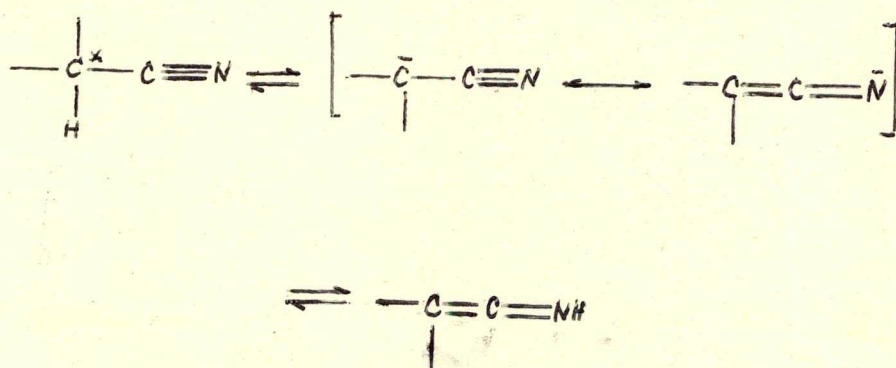
Kiváltható azonban a lakton /VI./ - sav /V./ epimerizáció erőlyesebb behatásokra /27/. Pl. lúgos etilén-glikolban történő forralás izomerizációval jár.

Az irodalmi adatok /28, 29, 30, 31, 32/ a nitril /IV./ izomerizációját valószínűsítik. WHELAND /22/ optikailag aktív nitrilek racemizálását a nitrillel tautomer ketén-iminen keresztül képzelte el.



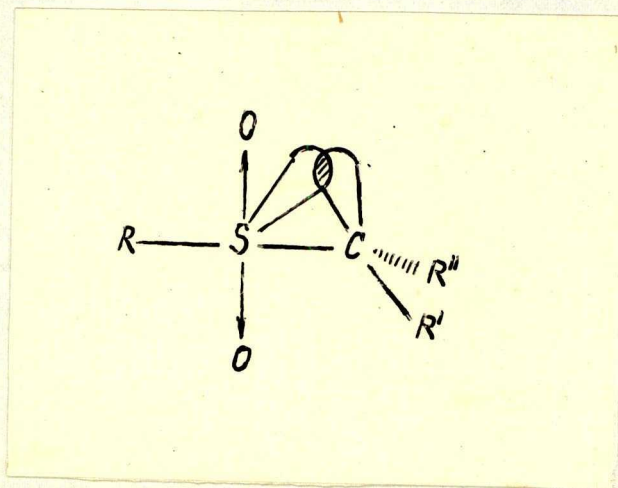
Különösen olyan típusu nitrilek hidrolizisét tanulmányozták behatóan, amelyek α -helyzetben lazító csoportokat tartalmaznak. A mandulasav-nitril

igen gyorsan, az α -cián-propionsav-nitril ugyan-
csak gyorsan racemizál lúgos behatásra /28/. Az op-
tikailag aktív metil-etil-acetonitril azonban már
csak erőlyesebb hatásokra /29/ veszti el optikai
aktivitását. GRAM és munkatársai /31/ behatóan fog-
lalkoztak a nitrileknek bázikus körülmények között
lejátszódó racemizációjának kinetikájával és megál-
lapították, hogy a racemizáció sebessége és az -
helyzetű hidrogén-deutérium csere sebessége megegye-
zik. Ez arra mutat, hogy a folyamat egy klasszikus
értelemben vett karbanionon keresztül játszódik le.
A változást a következőképpen formulázták:



A racemizáció során az eredendően sp_n konfi-
gurációval rendelkező karbanionnak p-típusúhoz kö-
zelálló állapotba kell kerülnie. Ez a változás igen
könnyen lejátszódik konjugációs hatásokra. Minthogy
a karbanion p-típusú állapotban síkszimmetrikus,

megszűnése racemizációval jár együtt. GRAM és munkatársai /32/ szerint csak olyan esetekben találunk retenciót, vagy legalábbis részleges retenciót, ha a konjugáció biztosítja a karbanion megmaradását sp -típusú állapotban. Ilyen retenciót tapasztaltak, ha a karbanion melletti atom pl. d -pályával rendelkezik, mivel az sp - d átfedés aszimmetrikus.



Mivel ilyen hatással a 16 κ -cián-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol esetében nem számolhatunk, izomerizációját fel kellett tételeznünk. Bizonyos fokig ennek valószínűségét csökkentti az a tény, hogy az alifás nitrilek csak erőteljesebb behatásokra képesek csak racemizálni megfelelő sebességgel.

Savamidok alkálikus izomerizációját szintén alátámasztják irodalmi tapasztalatok /31, 33, 34/, de mindezekig nincs olyan kinetikai vizsgálat, mely lehetővé tenné a nitrilek és a megfelelő sav-

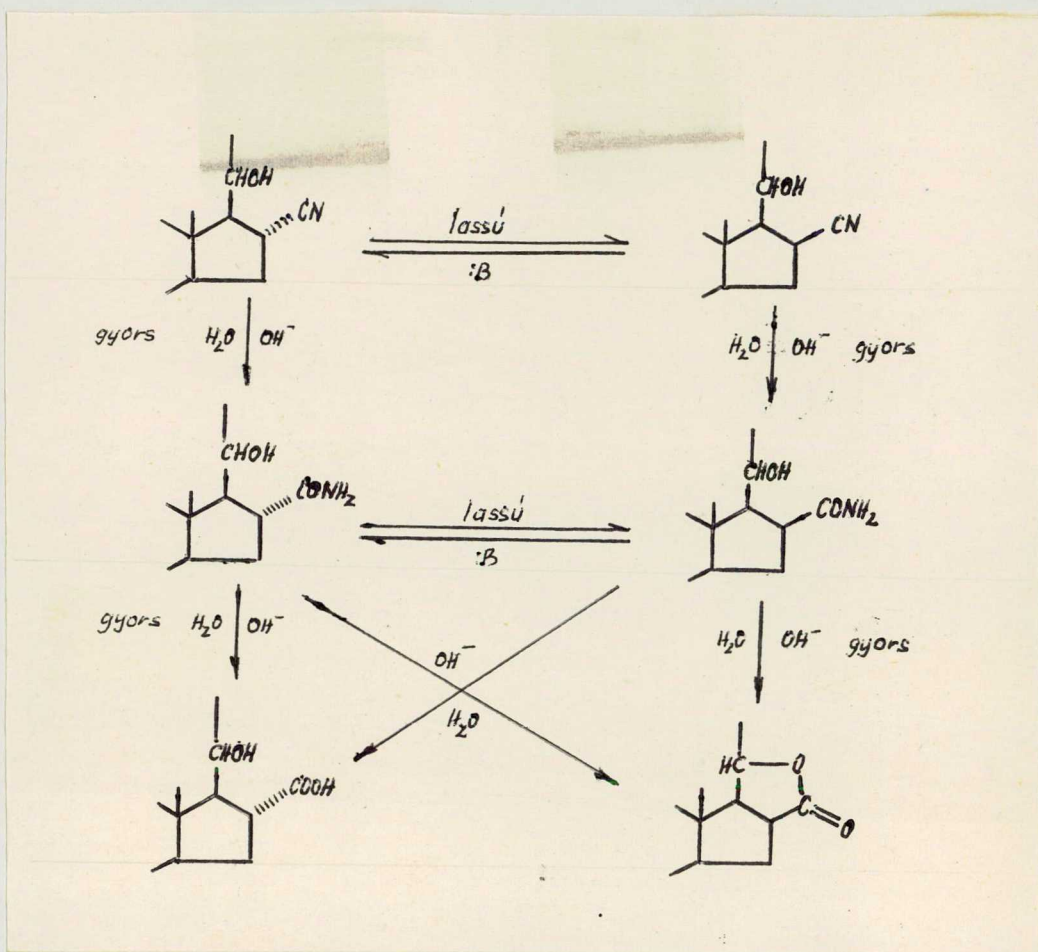
amidok racemizációja közti kvantitatív összehasonlítást.

Mechanizmust tekintve a savamidok lúgos izomerizációja esetén a nitrilekhez hasonlóan karbanion köztiállapotot tételeznek fel /31/. A racemizáció valószínűségét szintén emeli a konjugációs hatások lehetősége. E lehetőség négy atomra való kiterjesztése könnyen együttjárhat az α -helyzetű hidrogének aciditásának növekedésével, mely a karbanion-állapot könnyebb elérhetőségét jelenti. Ebből az következik, hogy a racemizáció szempontjából az amid-állapot bizonyos fokig kedvezőbb a nitril-állapothoz képest.

Karbonsav-állapotban szintén feltételezhető a karbanionos állapoton keresztül haladó racemizáció lehetősége. Figyelembe kell azonban venni azt, hogy lúgos közegben a karboxilát anion jelenléte miatt erősen csökken annak a valószínűsége, hogy közvetlen közelében másik negatív töltés jöjjön létre azáltal, hogy nukleofil karakterű, vagy határozottan negatív töltésű reagens hatására az α -helyzetű szén-hidrogén kötések heterolízist szenvednek. Sokkal valószínűbb, hogy a racemizáció termikus hatások eredménye, vagy pedig már karboxil-állapotban történik.

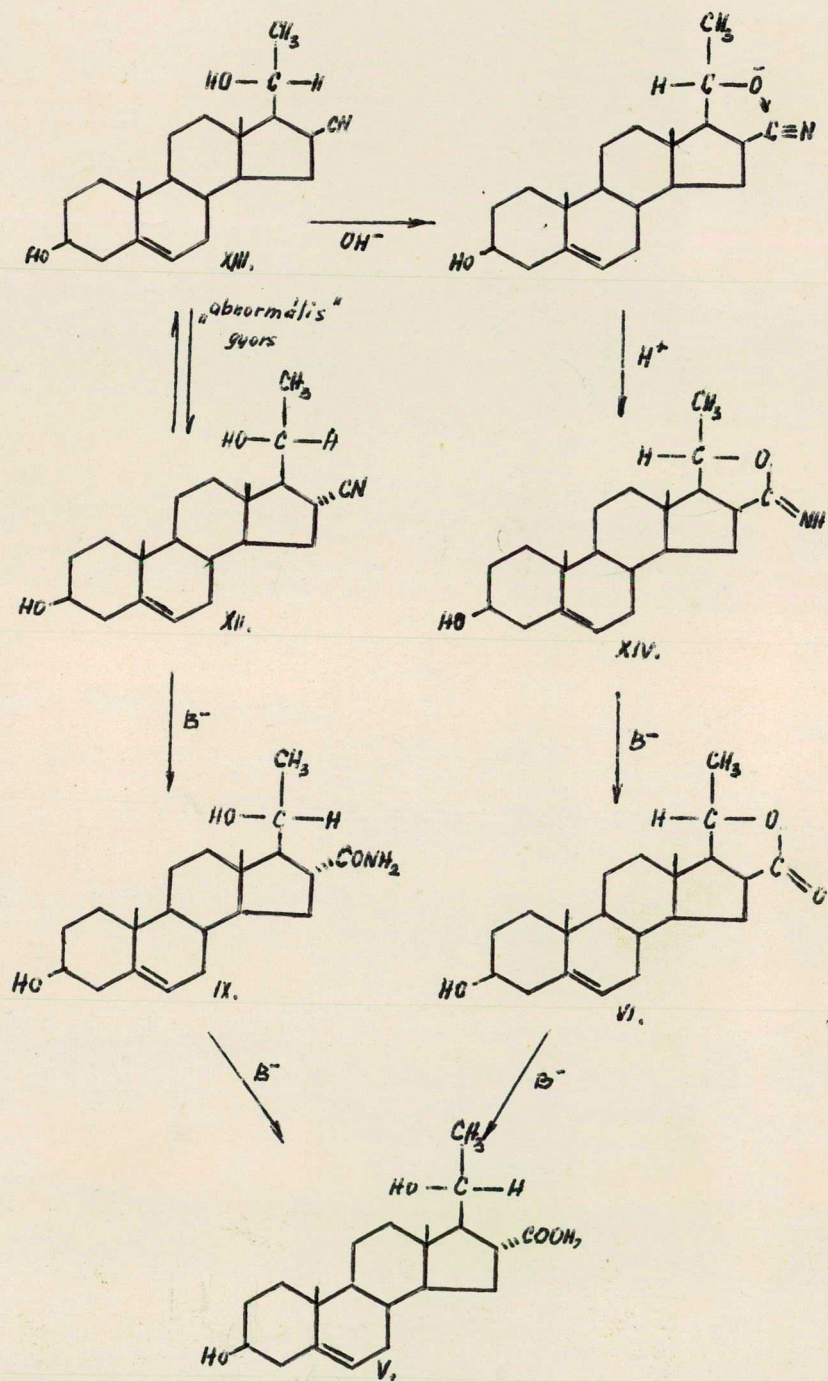
A hidrolízis során azonban egy másik lehetőség is fennáll, mely csak amid-fázisban érvényesül. A savamid-csoport szénatomján bekövetkező nukleofil szubsztitúció eredménye az $\text{NH}_2 \rightarrow \text{OH}$ csere, mely feltehetően karbonium kation, vagy ahhoz közelálló állapotokon keresztül fut le. Ez az állapot azonban elősegíti a szomszédos C-H kötések heterolízisét, azaz a karbanion kialakulását, míg a szomszédos szénatom karbonium kation, vagy kationoid állapota erős konjugációs effektussal is rendelkezik.

Mindezek figyelembevételével, kísérleti eredményeink alapján, a MAZUR és CELLA /4/ által megadott körülmények között lejátszódó hidrolízis mechanizmusát az alábbi szemlélteti:



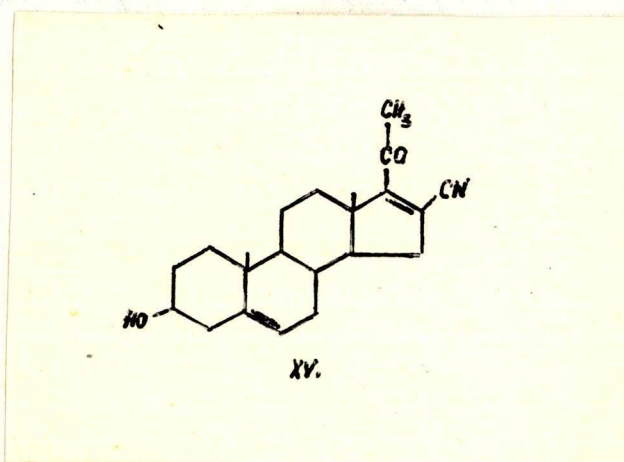
A fenti séma magyarázataként azt mondhatjuk, hogy a 16 α -cián-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol lúgos hidrolizisét végrehajtva, a MAZUR és CELLA /4/ által leírt körülmények között a 16-os szénen bekövetkező epimerizáció a nitrogéntartalmu köztitermékeknél történik meg; legnagyobb valószínűséget a savamid-fázisban lejátszódó izomerizációnak tulajdoníthatunk.

Röviddel eredményeink ismertetése után CRABBE és ROMO, ill. munkatársaik - hivatkozással publikációkra /19/ - újabb két közleményben /36, 37/ foglaltak állást a kérdéssel kapcsolatban. A 16 α -cián-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol hidrolizisére a következő mechanizmust adták meg:



Előljáróban meg kell jegyezni, hogy a problémát részletesen tárgyaló cikk /37/ kísérleti részében számos vonatkozásban eltértek az eredeti /4/ körülményektől.

A folyamat bevezető lépéseként a nitril-csoport epimerizációját /XII./ - /XIII./ tételezik fel. Az átalakulást abnormálisnak nevezik, feltehetően azért, mert a 16^{α} -cián-pregn-5-én-3 β , 20 β -diol termodinamikailag nem kedvező típust képvisel. Meglepő, hogy a kezdő lépést gyors folyamatnak tételezik fel. Ez azt jelentené, hogy a hidrolízis kezdeti állapotában tetemes mennyiségű 16^{α} -nitril /XIII./ volna izolálható. Korábbi vizsgálatok szerint azonban e nitrilt a vékonyréteg-kromatogramokon nem észleltem, bár kb azonos polaritású 16,17-izomer pregnán-származékok viselkedése alapján a használt rendszer esetén az ismert nitril /XII./ magas R_f -értékéből következően R_f 0,9 EtOAc /benzol 9:1/ kimutatható különbséget kellett várnom. A kromatográfiás lapról izolált nitrál fizikai állandói viszont jól egyeztek a MAZUR és CELLA /4/ által megadott értékkel. Az említett szerzők azonban szintetizálták a kérdéses 16^{β} -cián vegyületet 16-cián-pregn-5,16-dién-3 β -ol-20-on-ból /XV./ kiindulva.



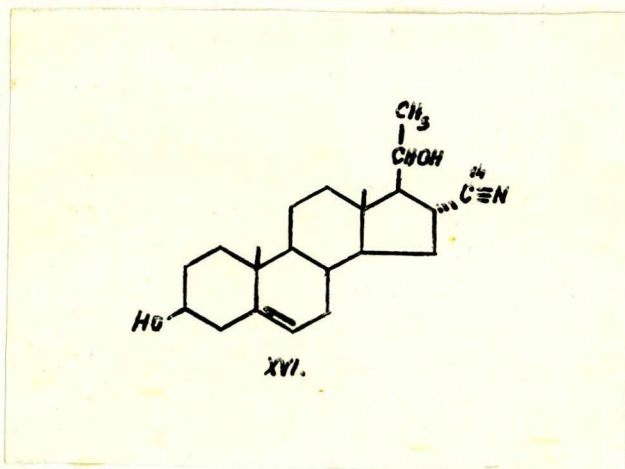
Figyelemre méltó, hogy a /XIII./ vegyület fizikai állandóit tekintve nem különbözik lényegesen a vele izomer /XII./ nitriltől, sőt azzal olvadáspont-csökkenést sem ad. A vegyületet /XIII./ egyébként megtalálták a MAZUR és CELLA /4/ szerint készített 16 α -nitril /XII./ mellett is kis mennyiségben, valamint a nem teljesen MAZUR és CELLA /4/ által leírt körülmények között végrehajtott hidrolízis második órájában vett minta feldolgozása során. Ezekkel az eredményekkel kapcsolatban meg kell jegyezni azt, hogy a Michael-reakció nem tekinthető teljesen sztereoszелеktivnek, és kis mennyiségben 16 β -izomerek keletkezésével is számolni kell, függetlenül attól, hogy a reakciót 1,2- vagy 1,4-addíciónak tételezzük fel. /Ez utóbbi azonban bizonyos fokig kizárható azon gondolattal, hogy ilyen eset-

ben a 17-es oldallánc nagyobb mértékű izomerizációját kellene tapasztalnunk./ A következő lépések az új mechanizmusban a savamidok /IX./, ill. /XIV./ kialakulása. A szerzők meglepő módon egy iminohidrin gyűrűs származékát /XIV./ is feltételezik, melynek jelenlétével - tekintve a közeg erősen lúgos voltát - egyáltalán nem számolhatunk.

Hasonlóképpen meglepő az is, hogy a kérdéses vegyület /XIV./ a szerzők véleménye szerint gyűrűfelnyílás nélkül karbonsav-laktonná /VI./ alakul. A másik ágon a 16 α -karboxamido-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol-ból /IX./ csupán egy termék, a 16 α -karboxil-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol /V./ keletkezik. Nem lehet egyetérteni a mechanizmus utolsó lépésével kapcsolatos megállapításokkal sem, melyek értelmében a reakció főterméke a kinetikusan kedvezményezett 16,20-lakton /VI./, mely a lúgos közeg hatására a termodinamikailag kedvezményezettebb 16 α -savvá /V./ alakul. Ha megvizsgáljuk a két /V., ill. VI./ vegyület energetikai viszonyait, nyilvánvalóvá válik, hogy nagyon nehéz eldönteni, melyik vegyület rendelkezik nagyobb belső energiával. A Pitzer-hatások mellett ugyanis lényeges szempont az, hogy igen erős hidrogénkötést kell feltételeznünk oldott állapotban a 20 β -hidroxil funkció és a karboxilát-

anion között, s ez éppen a *cisz*-állapotnak megfelelő 16β -karboxilát esetén tűnik előnyösebbnek, figyelembevéve a hidrogén-kötés stabilitásának alapvető követelményeit /38/. Ennek ellene mond a már korábban leírt ama kísérleti megfigyelésen is /18/, hogy a lakton-sav izomerizációja MAZUR és CELLA /4/ által leírt körülmények között nem észlelhető. Ha azonban elfogadjuk a fenti feltevést, ez azt jelenti, hogy a reakció folyamán, különösen annak kezdeti időszakában, a végtermékek aránya más.

Ennek eldöntése céljából elkészítettük a 16α -cián- C^{14} -pregnén-diolt /XVI./ pregnadienolon-acetátból $KC^{14}N$ -el. A vegyület hidrolizisét végrehajtva, a korábban leírt módszerrel izoláltuk a 16α -karboxi- C^{14} -pregn-5-én- $3\beta, 20\beta$ -diolt /XVII./ és a 16β -karboxi- C^{14} -pregn-5-én- $3\beta, 20\beta$ -diol $16,20$ -laktont /XVIII./.



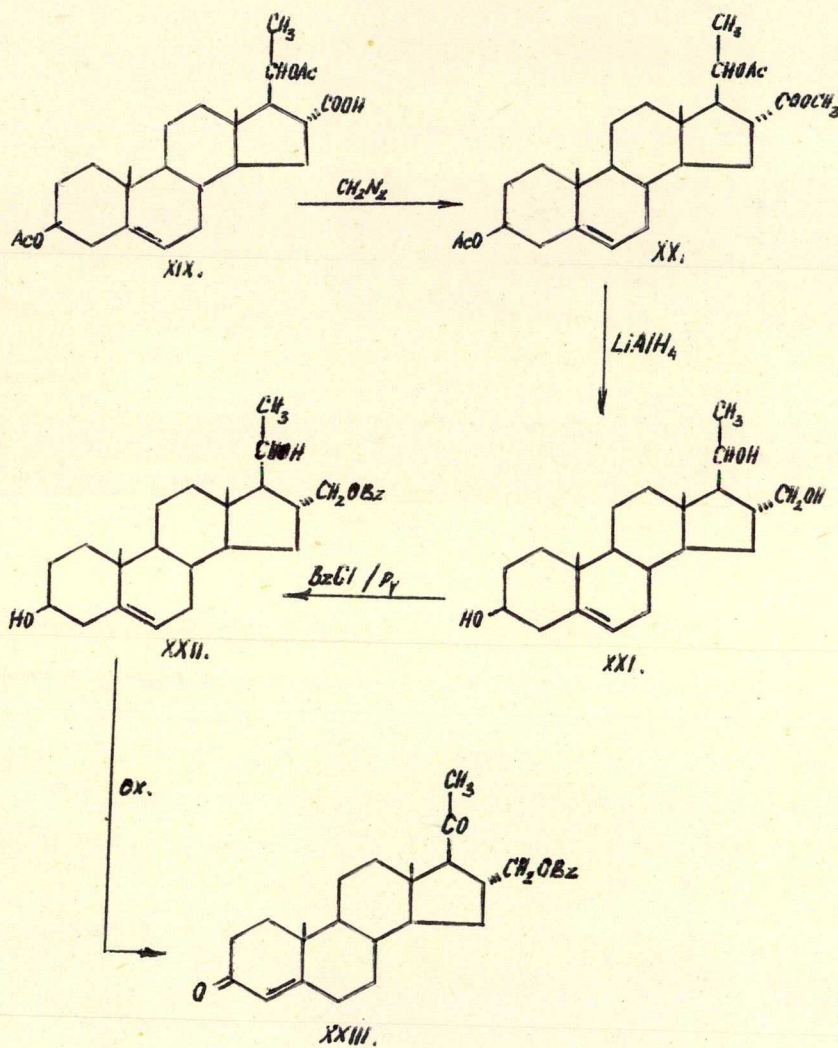
E két vegyület aktivitásainak mérése ismét bizonyította korábbi elképzeléseinket. A mérés eredményeit az alábbi táblázat tartalmazza:

Idő óra	Aktivitás imp/perc		Arány
	XVII.	XVIII.	
0,5	2420	1792	1,35
1	4552	3422	1,33
2	6618	4938	1,34
3	7602	5759	1,32
7	9439	6940	1,36
10	10020	7367	1,36
12	9870	7421	1,33
30	9895	7222	1,37
50	9720	7991	1,34

Látható, hogy az aktivitások aránya rendkívül jó közelítésben konstans, tehát lakton-sav izomerizáció nincs. A táblázat értékei egyébként a reakció sebességét illetően is bizonyítják korábbi megállapításomat.

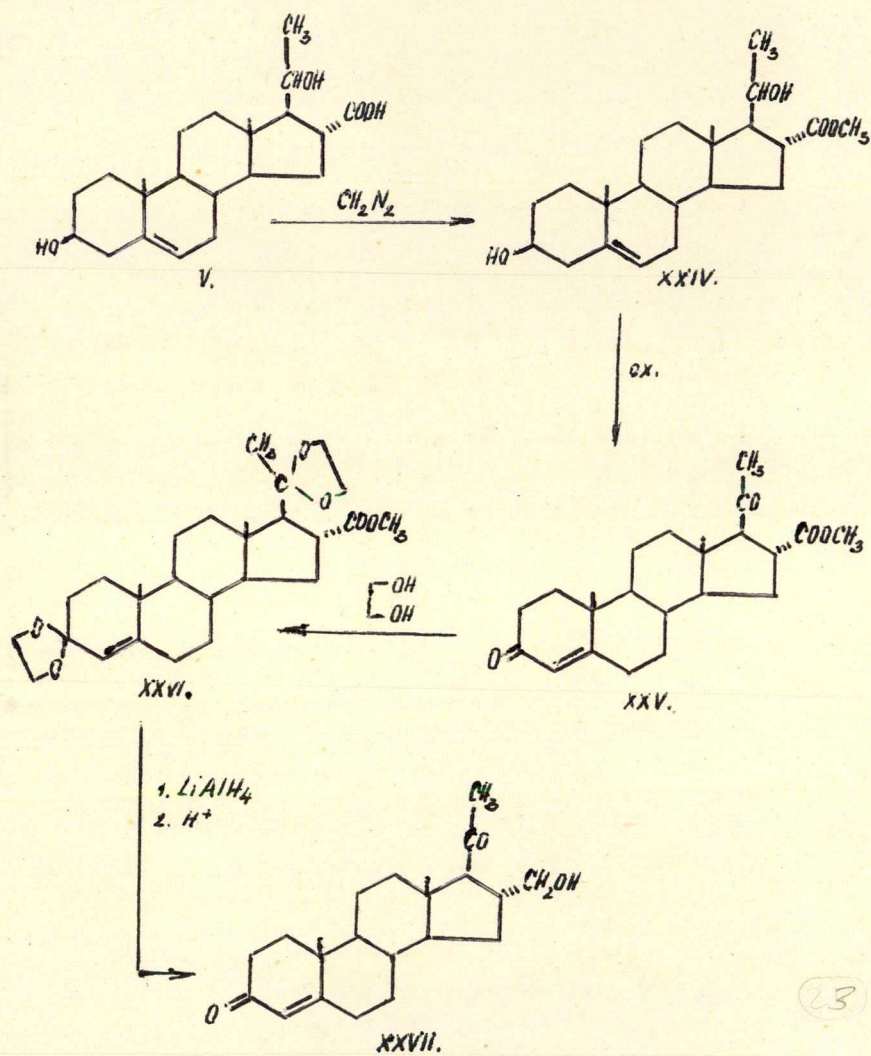
A hidrolízis végtermékeiből sikerült néhány progeszteron-származék szintézisét is megvalósítani. A 16 α -benzoiloximetil-progeszteron szintézisét

HALMOS /18/ a következőképpen valósította meg:

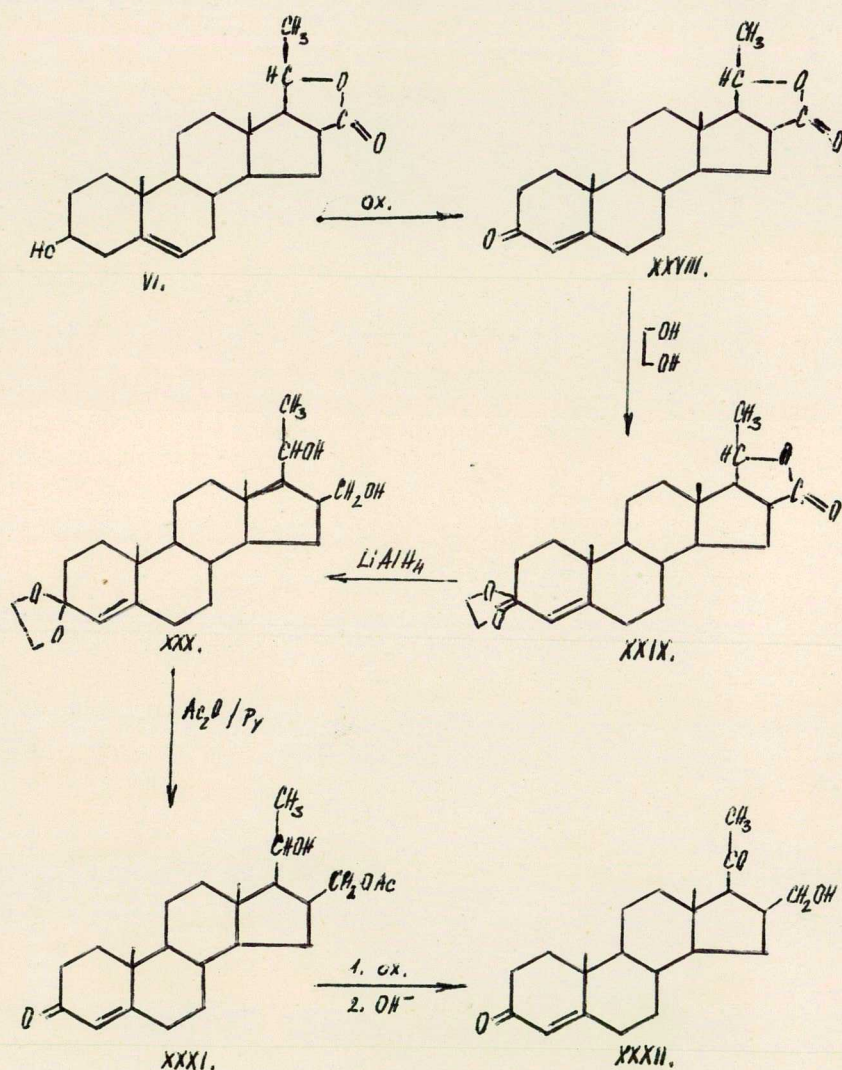


A reakció-ut során különösen figyelemre méltó a /XXI./ triol szelektív acilezésének megvalósítása. A 16 α -benzoiloximetil-progeszteron 16 α -oximetil-progeszteronná való alakítása nem járt sikerrel. Savasan nem hidrolizálható, lúgos hidrolízise viszont bomlással járt.

16 α -hidroximetil-progeszteron /XXVII./ szintézisét HALMOS /18/ az alábbi módon valósította meg, megelőzve HELLER-t, STOLAR-t és BERNSTEIN-t /39/, akik más úton jutottak el a kérdéses vegyülethez.



A 16β -hidroximetil-progeszteron szintézisét
a következő reakció-úton kívántuk megvalósítani:



24

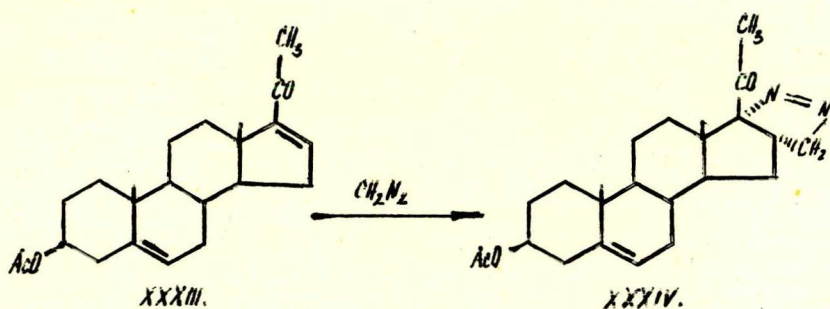
A reakció sor első lépése azonban olyan rossz
termeléssel járt, hogy gyakorlati alkalmazására nem
számíthattunk.

- - - - -

A fenti rész anyagából eddig megjelent publi-
kációink: /14, 18, 19, 20, 40/.

II. 16-szubsztituált pregnán-származékok szintézise
a 16-os helyzetű kettős kötésre történő diazo-
metán-addíció segítségével

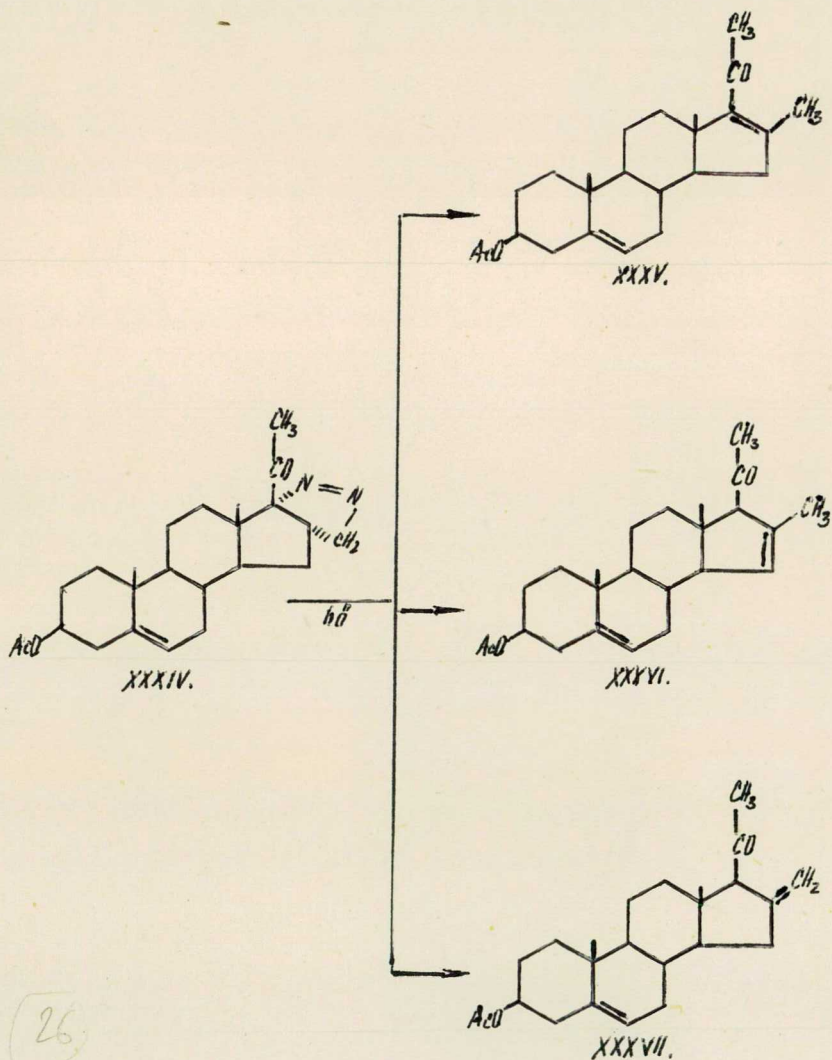
A pregnadienolon-acetátra /XXXIII./ történő diazometán-addíciót WETTSTEIN /3/ írta le.



A folyamat eredményeként 16 α , 17 α -pirazolino-pregn-5-én-3 β -ol-20-on acetátot /XXXIV./ nyert. A reakció szobahőmérsékleten igen nagy diazometán-felesleggel /kb 15-20 mol/ egy napi állás után csaknem kvantitatív. A folyamat végrehajtása során úgy találtam, hogy alacsonyabb hőmérsékleten, só-jég hűtés mellett, a diazometán jóval kisebb felesleg /2-3 mol/ is elegendő, ha a kiindulási anyagot kevés diazometán éteres oldatában oldjuk fel, és a többi

diazometánt gáz alakban vezetjük az oldatba. A változtatás sem a reakció-időt, sem a termelést nem befolyásolja.

A 16 α ,17 α -pirazolino-pregn-5-en-3 β -ol-20-on acetát /XXXIV./ hevítve, nitrogén-vesztéssel alakul át /3, 42/:



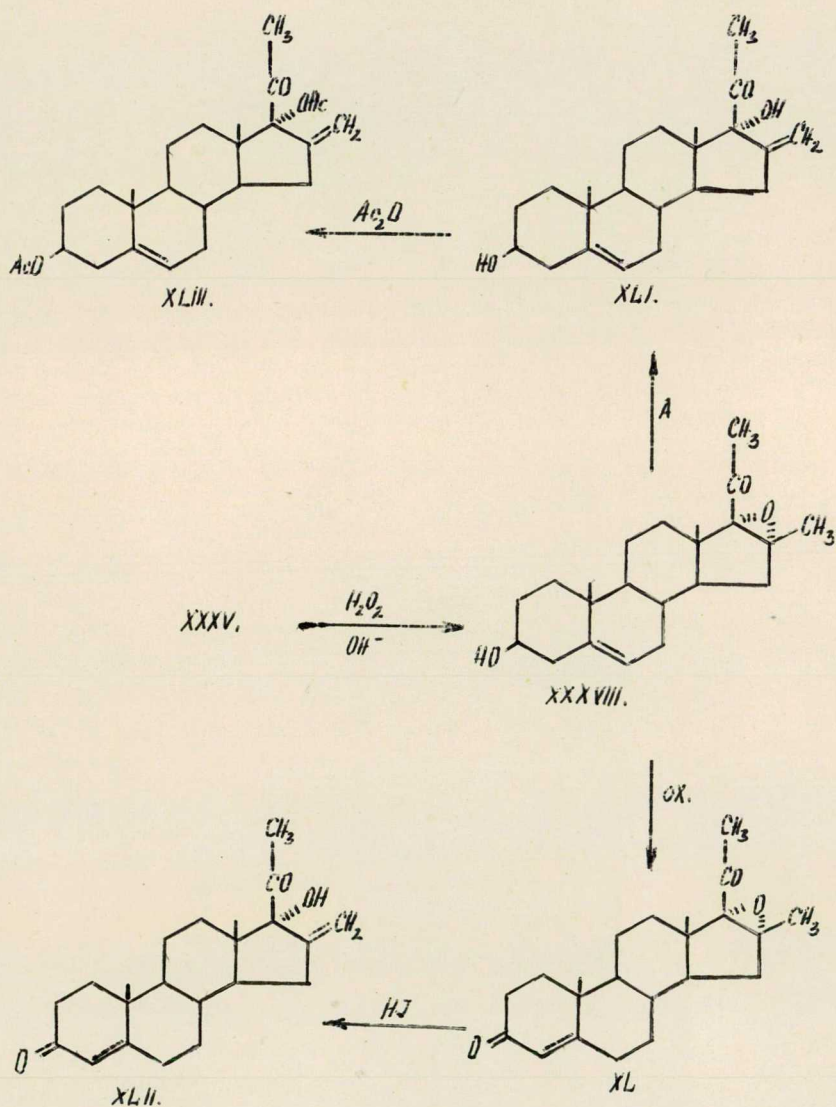
A reakció fő iránya a 16-metil-pregna-5,16-dién-3 β -ol-20-on acetát /XXXV./ keletkezése /42/. A vegyületet megkíséreltem újból reagáltatni diazometán éteres oldatával, de több hónapig tartó állás után sem tapasztaltunk reakciót. A reakció nem volt kiváltható enyhe melegítéssel sem.

A további átalakítást két módszerrel végeztem /a és b/:

a/ A 16-metil-pregna-5,16-dién-3 β -ol-20-on acetátot /XXXV./ JULIAN /43/ szerint epoxiddá alakítottam lugos hidrogénperoxid alkalmazásával. A kapott 16 β -metil,16 α ,17 α -oxido-pregn-5-én-3 β -ol-20-onból /XXXVIII./ ecetsavanhidriddel piridinben a megfelelő 3-acetát /XXXIX./ képződik.

A /XXXVIII./ vegyületből Oppenhauer oxidációjával 16 β -metil-16 α ,17 α -oxido-pregn-4-én-3,20-dion-t /XL./ nyertem. E két vegyületet SYHORA /44, 45/ módszerével 16-metilén-pregn-5-én-3 β ,17 α -diol-20-on 3-acetáttá /XLI./, illetőleg 16-metilén-pregn-4-én-17-ol-3,20-dion-ná /XLII./ alakítottam. Az átrendezéshez katalizátorként hidrogénbromidot, hidrogénjodidot és p-toluolszulfonsavat használtam. A /XLI./ diol-mono-acetát ecetsav-anhidriddel p-toluolszulfonsav jelenlétében 3 β ,17 α -diol-diacetátot /XLIII./ képez.

A BROWN /46, 47, 48, 49, 50/-féle hidrobó-
rálási módszerrel megkíséreltük a 16-metilén-vegyü-
letek 16-hidroximetil-származékokká való átalakítá-
sát, de a reakció nem volt egyértelmű.

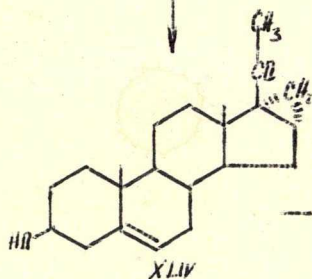


b/ A 16-metil-pregna-5,16-dién-3 -ol-20-on acetát átalakításának másik módszere VILOTTI, HALPERN és BOWERS-től származik /41/. Bórrifluorid-éterát hatására a kérdéses vegyületből 16 α ,17 α -ciklometilén-pregna-5-én-3 β -ol-20-on- /XLIV/ keletkezik. A vegyületet Oppenhauer-oxidációval - c-hexanon-Al-izopropilát rendszer segítségével - 16 α ,17 α -ciklometilén-pregna-4-én-3,20-dion-ná /XLV./ alakítottam. Ezután sósavval bórrifluorid-éterát jelenlétében elkészítettük a 16 α -klór-metil-pregna-4-én-3,20-dion-t /XLVI./. Hasonló módszerrel nyitottuk a ciklometilén gyűrűt a /XLIV./ vegyület esetében is.

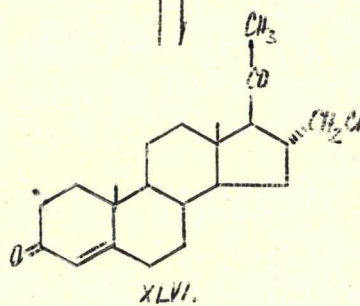
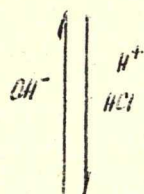
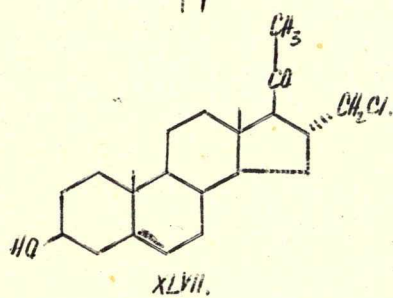
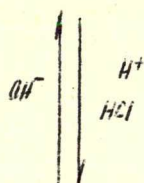
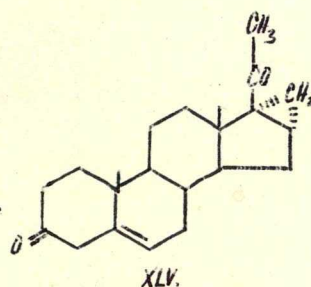
A 16 α -klórmetil vegyületek /XLVI. és XLVII./ lug hatására színeződés közben reagálnak és a reakció fő termékeként 16 α ,17 α -ciklometilén vegyületeket /XLIV, XLV./ izoláltam. Nem sikerült a klórmetilvegyületeket különböző körülmények között végrehajtott szolvólizissal /NaOAc/AcOH, BF₃/AcOH/ sem tovább alakítanom megfelelő 16-hidroximetil-származékká.

XXXIV.

1. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$
2. OH^-



Ox.



III. Pregnán-származékok dehidrogénezése kinonokkal

A szteroid A és B gyűrűbe beépített kettőskötések jelentős változásokat okoznak a vegyületek biológiai hatásaiban /1, 2, 51/. Különösen fontosak az 1-es, a 4-es és a 6-os helyzetbe épített olefin-kötések /1, 2, 51, 52/.

A kettőskötés kialakítása lehetséges a közismert eliminációs módszerekkel /53, 54, 55, 56/; leginkább víz- és halogénhidrogén-sav elvonásokat végeznek /57/. Szintén klasszikus módszer a szeléndi-oxiddal történő dehidrogénezés, melyet különösen az 1-es helyzetű kettőskötés beépítésére használnak /58/.

Az utóbbi időben a legelterjedtebb kémiai módszerként a kinonokkal történő dehidrogénezést alkalmazzák /59, 60, 61, 62, 63, 64, 65/. A módszer WETTSTEIN-től /66/ ered, aki az Oppenauer-oxidációt úgy módosította, hogy p-benzokinont használt hidrogén-akceptorként. A módosított reakció eredményeként jó termeléssel állította elő az addig nehezen hozzáférhető szteroid-4,6-diéneket.

A kinonok olyan erős hidrogén-akceptorok, hogy sok esetben az aluminium-alkoholát katalizátorok jelenléte már nem is szükséges a dehidrogénezéshez /67/. A hidrogén-akceptor-készséget elsősorban a kinon-hidrokinon rendszer redoxi-normálpotenciálja határozza meg. Így érthető, hogy a figyelem a magasabb redoxi normál-potenciállal rendelkező kinonok felé fordult. AGNELLO és LAUBACH /59/ dehidrogéneztek először pregnán-vázis vegyületet magas redoxipotenciállal rendelkező kinommal. Így 2,3,5,6-tetraklór-1,4-benzokinon, un. kloranil segítségével hidrokortizon acetátot dehidrogéneztek. A reakció xilokban 6-dehidro-, normál emilalkoholban pedig 1,6-bis-dehidrohidrokortizon-acetátot eredményezett. A módszert azóta széles körben használják, elsősorban 6-dehidro-származékok készítésére /61, 65/. A kloranilt általában absz. dioxános vagy tetrahidrofurános közegben alkalmazzák szobahőmérsékleten vagy az oldószer forráspontján. A reakció lefutása után a kinon feleslegét valamilyen redukálószerrel inaktíválják, vízzel nem elegyedő oldószerrel hígítanak, és híg lug vagy alkálilikarbonát vizes oldatával oldják a hidrokinont.

JACKMANN /67/ összefoglaló munkájában a következő magas redox-normál-potenciállal rendelkező kino-

nokat sorolja fel, ezek használata már elterjedt.

<u>K i n o n</u>	E ^o
Kloranil	0,70
3,3',5,5'-tetraklór-4,4'- -difénkinon	c.a. 1,0
Tetraklór-o-benzokinon	0,87
2,3-diklór-5,6-dicián- -1,4-benzokinon	c.a. 1,0

Ezek közül a klóranil után a 2,3-dicián-5,6-diklór-1,4-benzokinon /DDQ/ használatos leginkább. Az orto-benzokinonok alkalmazásának gátja, hogy néha igen könnyen addicionálódnak a kialakult kettős-kötésekre /68/.

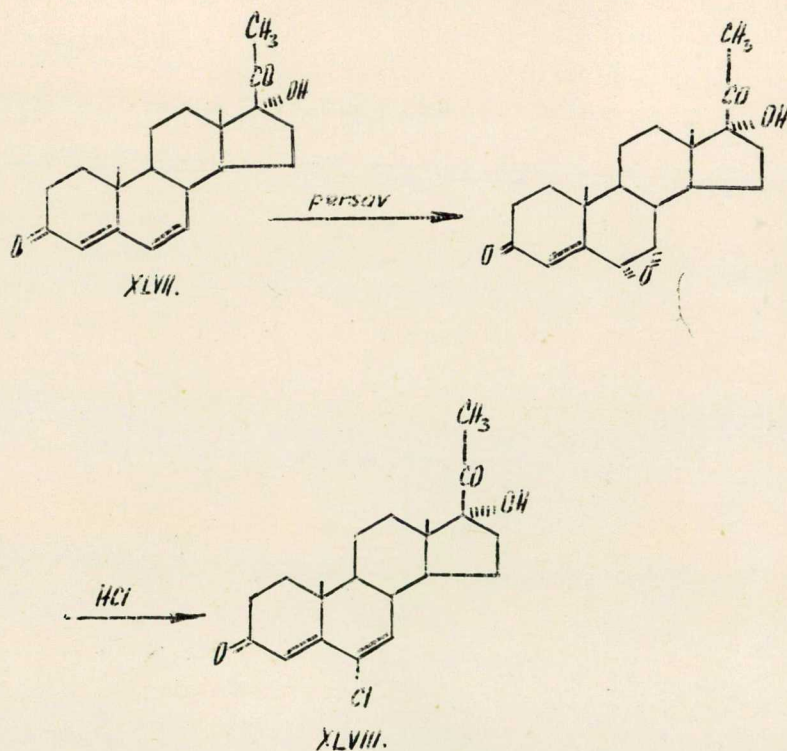
A reakció mechanizmusával RINGOLD és TURNER /69, 70/ foglalkoztak behatóan. A szerzők megállapították, hogy a kinonokkal történő dehidrogénezést számos effektus befolyásolja. A folyamat során a dehidrogénező szer az allil helyzetű hidrogénnel reagál. A hatások közül első sorban említhető a kinon hidrogénakceptor készsége. A nem elegendő redox potenciállal rendelkező kinon ugyyszólván "vak" az adott hidrogénnel szemben. Δ ₄-3-keto-szteroidok esetén az enolizáció kétféle formájával számolhatunk. Létrejöhethet a 2,4- és a 3,5-dién rendszer.

Mivel a 2,4-dién rendszer homoannuláris cisz, képződése energetikailag kedvezményezettebb mint a heteroannuláris transz 3,5-dién rendszeré. A két enol-forma közül viszont a 3,5-dién 7-es helyzetű allil hidrogénjei a mobilisabbak /69/. Ha Δ_4 -3-keto-szteroidot klóranillal dehidrogénezünk, a 3-keto-4,6-diének kialakulását a következőképpen képzelhetjük el: két enol-forma keletkezik, de a klóranil csak a hetes helyzetű allil hidrogén felvételére képes. Ezt bizonyítja az a tény is, hogyha magasabb redox-normálpotenciállal rendelkező kinont, pl. DDQ-t, vagy mint esetünkben, tetraklór-ortobenzokinont használunk, úgy a kinon a 2,4-dién enol-rendszer melletti egyes helyzetű allil hidrogéneket is képes elvonnai. Minthogy a kérdéses enol-forma energetikailag kedvezményezettebb, a reakció 3-keto-1,4-diénekhez vezet.

Mivel az enolizáció iránya és sebessége döntő mértékben befolyásolja a kinon által előidézett dehidrogénezés irányát és sebességét, szokás a dehidrogénezést előre elkészített enol-származékokkal - elsősorban enoléterekkel - végezni /58, 68/. Ezeket ugyanis könnyen előállíthatjuk ortoangyasav-észterek segítségével /71, 72/. A hőmérséklet szintén erősen befolyásolja a dehidrogéneződés irányát, elsősorban azáltal, hogy az allil-hidrogének mozgékonyágát meg-

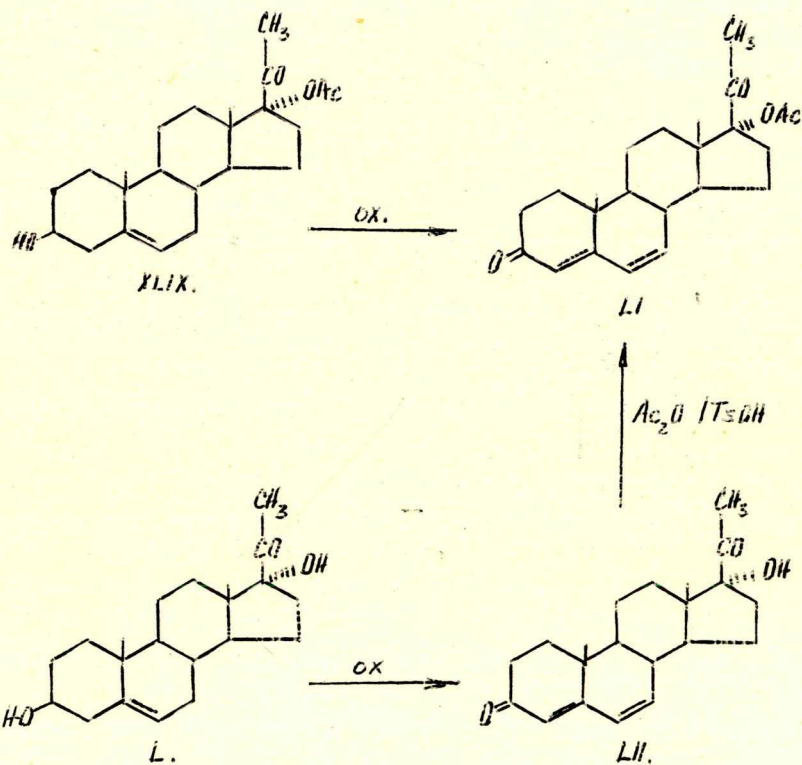
változtatja. Ily módon pl. klóranillal xilolban történő dehidrogénezéssel szteroidokból ciklopentenofenantren-származékok állíthatók elő /73, 74/.

Dehidrogénezési vizsgálataink célja az volt, hogy a preгна-4,6-dién-17 α -ol-3,20-diont /XLVII./, illetőleg valamely származékát elkészítsük. A kérdéses anyag a "Validán"-típusú fogamzásgátló anyagok /1, 2/ kulcsvegyülete. Így pl. a "klórvolidán", a 6-klór-preгна-4,6-dién-17 α -ol-3,20-dion /XLVIII./ szintézise a következő uton valósítható meg a kérdéses vegyületből.

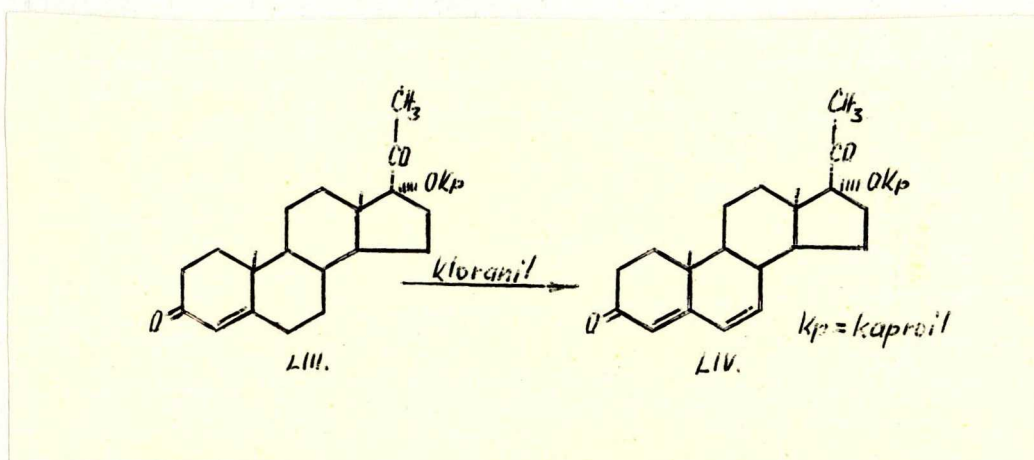


A 6 α ,7 α -epoxid persavas kezeléssel - pl. monoperftálsavval - könnyen nyerhető. Ennek nyitása száraz sósavgázzal klórhidrinhez vezet. A sósav-felesleg dehidratálást eredményez.

Elvégeztem a pregn-5-én-3 β ,17 α -diol-20-on és a megfelelő 17-acetát /XLIX./ és /L./ WETTSTEIN /66/ szerinti oxidációját toluolban aluminium-terc.-izobutiláttal és p-benzokinonnal. A reakció végtermékeként pregna-4,6-dién-17 α -ol-3,20-diont /LI./, illetőleg annak acetátját /LII./ nyertem. Ellenőrzésként a 17 α -hidroxiszármazékot ecetsavanhidrides-p-toluolszulfonsavas módszerrel acetileztem. A két módszerrel előállított /LII./ vegyület fizikai tulajdonságai /keverék op., infravörös szinkép/ alapján azonosnak bizonyult.



További vizsgálataim során a pregn-4-én-17 α -
-ol-3,20-dion 17-kapronát /LIII./ kinonokkal tör-
ténő dehidrogénezését végeztem el. Tetrahidrofurán-
ban kloranillal jó termeléssel állítottam elő a
17 α -kaproiloxi-6-dehidro-progeszteront /LIV./. A
vegyület infravörös szinképe és analízise a /LIV./
szerkezetet bizonyította.

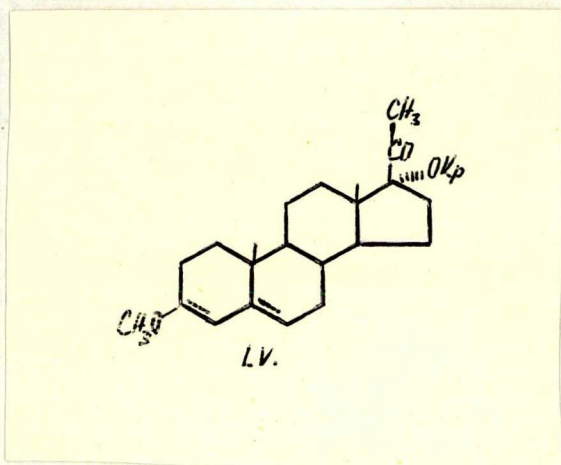


A /LIII./ vegyület dehidrogénezését végrehajtottam azonos reakció-körülmények közt 2,3,4,5-tetra-klór-o-benzokinonnal is, melyet JACKMANN /67/ szerint készítettem. A reakció fő termékeként egy diénketont izoláltam, melyet az infravörös szinkép /karbonil-sáv fél-szélessége/ alapján progna-1,4-dién-17 α -ol-3,2 α -dion kapronátként /LV./ azonosítottam. A vegyület egyéb fizikai állandói az irodalmi értékekkel /75/ megegyeztek.

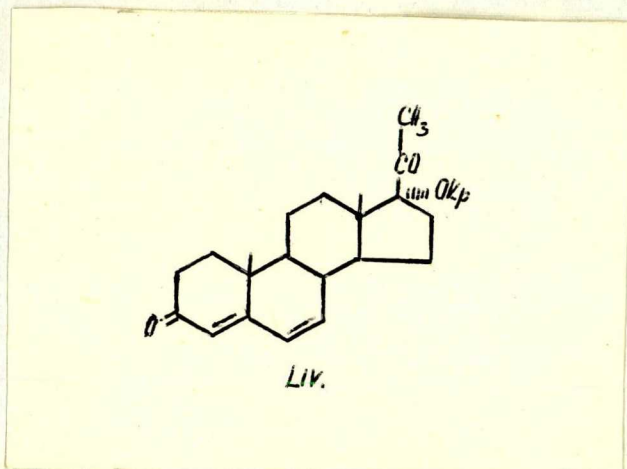
Vizsgálatokat végeztem a Δ^4 -3-keto-szteroidok enol-éter képzésével kapcsolatban. Modellként a 17 α -kaproil-oxi-progeszteront /LIII./ használtam. A /LIII./ vegyületből ortohangyasavetilészterrel VARGHA, RADOS és SZPORNÝ /71/ szerint sósav, JULIAN és munkatársai szerint kénsav /43/, továbbá GARDI és munkatársai /76/ szerint p-toluolszulfonsav alkalmazásával el-



készítettük a proгна-3,5-dién-3,17 α -diol-20-on 17-kapronát 3-enol etilétert /LIV./. Mindhárom reakció igen jól menő folyamat. Katalizálásának legalkalmasabb módja a p-toluolszulfonsavas, minthogy nem kell külön elkészíteni a katalizátort és a szteroidot is legkevésbé károsítja.



Az enoléter /LIV./ felhasználásával végrehajtottam még egy dehidrogénezési eljárást, melyet KIKUO YASUDA és munkatársai /77/ írtak le. A dehidrogénezést t-butil-kromáttal hajtottam végre széntetrekloridban, és 17 α -kaproiloxi-6-dehidro-progeszteronhoz /LV./ jutottam.

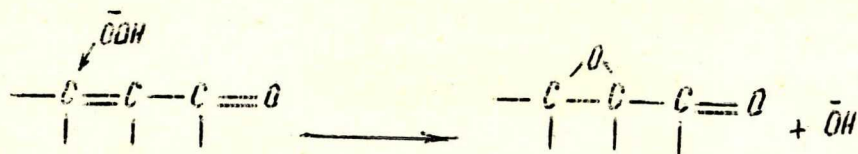


A megfigyeléseket összegezve: a fenti pregnánszarmazékok esetében a megvizsgált módszerek közül a legjobbnak a kinonos dehidrogénezés tekinthető, mivel kiméletes, gyors, és viszonylag jó termeléssel végrehajtható.

IV. Szteroid-epoxidok készítése

A szteroid-epoxidok és a ciklometilén-steroidok infravörös szinképeről

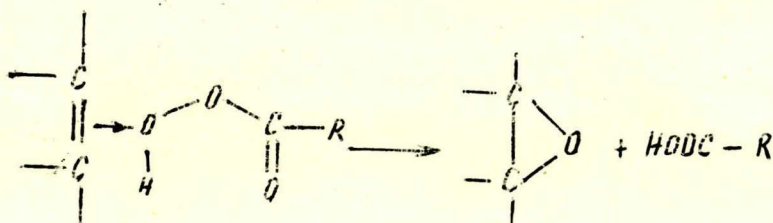
A szteroid-epoxidok számos, fontos szteroid-hatóanyag szintézisének köztitermékeiként szerepelnek. A szteroidok közvetlen epoxidálásának két alapvető kémiai módszere ismeretes. Az α, β -telítetlen ketonokat lugos hidrogénperoxiddal epoxidálhatunk /78/. A reakció lényegében egy Michael-addíció: a hidroperoxil anion kötődik meg az elektrofil β -szénen, majd a köztitermék hidroxil anion-vesztéssel epoxiddá alakul /79/.



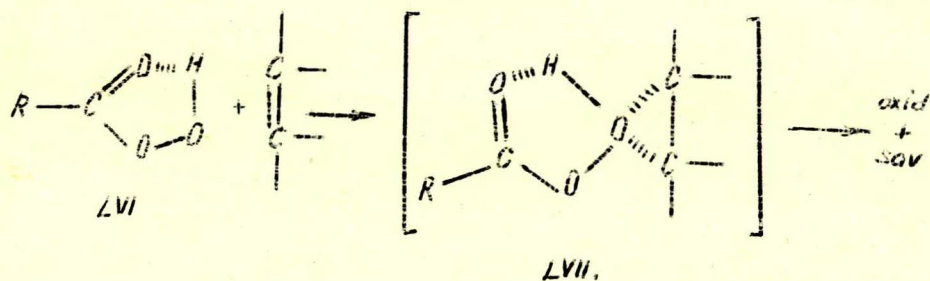
A dienonok esetén a reakció nem játszódik le, minthogy a δ -szén elektrofil-jellege jóval kisebb

annál, hogy képes legyen valamely aniont koordinálni. E vegyületeket és az izolált kettőskötéseket tartalmazó vegyületeket acilhidroperoxidokkal lehet epoxidálni. A leggyakrabban használt persavak a következők: perecetsav, perbenzoesav, monoperoxifélsav, m.-Cl-perbenzoesav. Speciális esetekben, mint igen erős epoxidáló szert, a trifluorperecetsavat használják /80/.

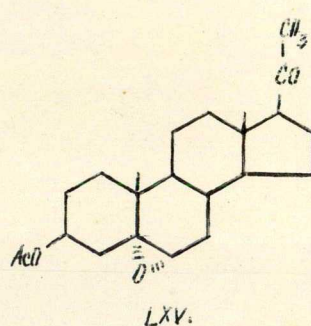
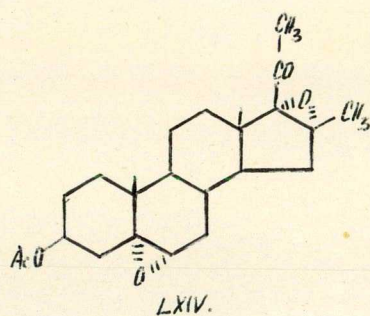
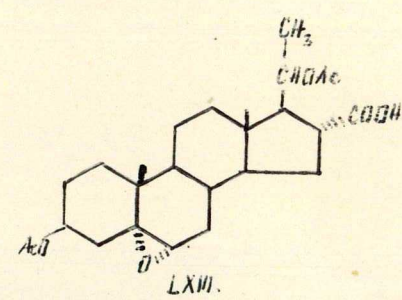
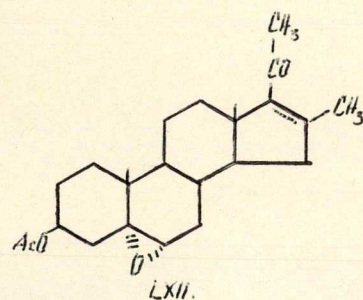
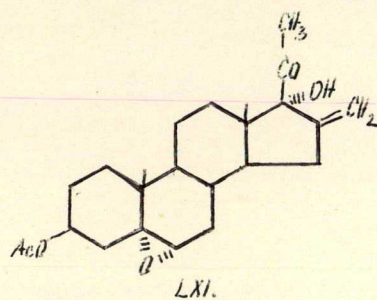
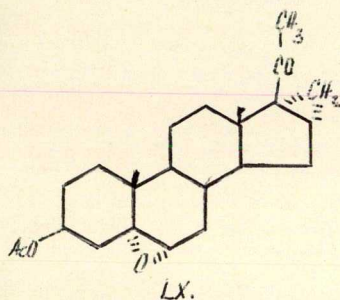
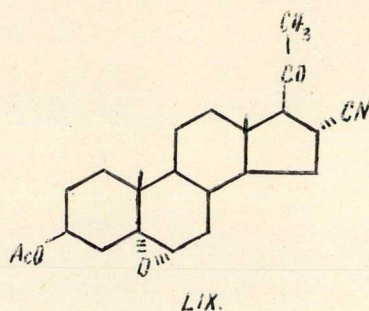
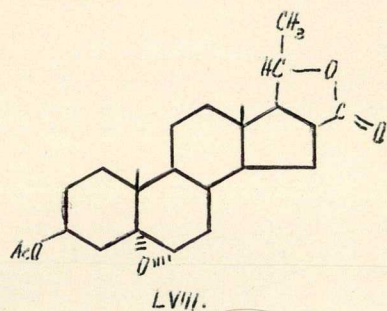
A reakció mechanizmusát tekintve megoszlanak a vélemények. A korábbi szerzők /23, 81/ szerint a persavak proton-katalízisre hidroxil-kationt szolgáltatnak, mely a kettőskötésre addicionálódik, az elektrofil-szubsztitúció szabályait követve. Manapság sokkal inkább elfogadható a BARTLETT /82/ által javasolt mechanizmus. Emeltett szerző energetikailag igen kedvezőtlennek itéli meg az -O-O- kötés heterolízisét, és a reakció mechanizmusát a disszociálatlan persav elektrofil-addíciójával magyarázza.

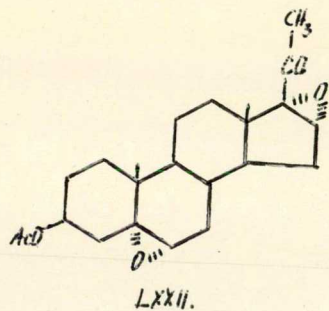
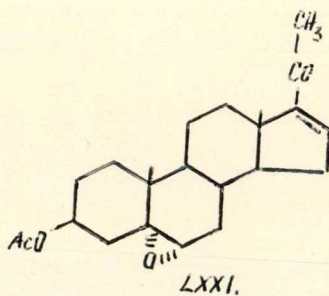
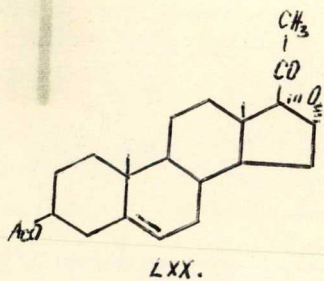
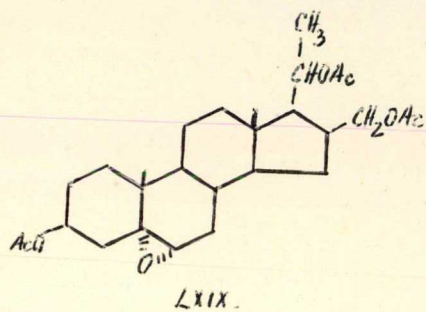
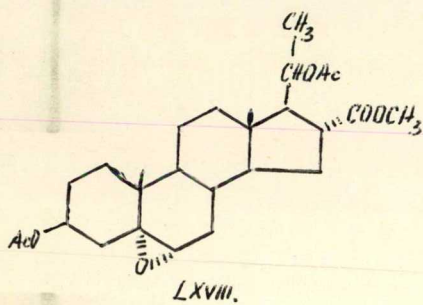
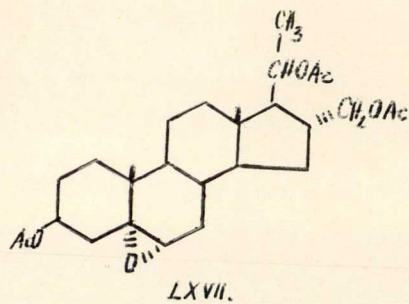
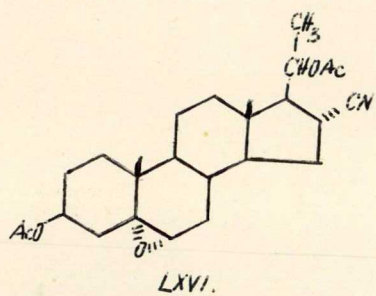


Az elképzelést számos, újabb időben megjelent munka is alátámasztja. LYNCH és PAUSACKER /83/ kimutatták, hogy a persavak apoláros közegekben "pseudo-gyűrűs" alakban léteznek /LVI./, mely az elektrofil-addíció térbeli lefutását is kedvezővé teszi. SCHWARTZ és BLUMBERGS /84/ ezen túlmenően, azt is kimutatta, hogy mindazok a hatások, melyek a fent említett gyűrűs szerkezet megszűnéséhez vezetnek, egyben az epoxidálási reakció sebességének csökkenését eredményezik. Így erősen poláros közegekben a reakció sebessége jóval kisebb mint az apoláros közegekben lejátszatottaké. A monoperftálsav perbenzoesavhoz viszonyított sebessége pl. jóval kisebb, amit úgy magyarázhatunk, hogy a ftálsav monopersav esetén a hidrogén hid inkább a sav, mint a persav hidrogénjével létesül.



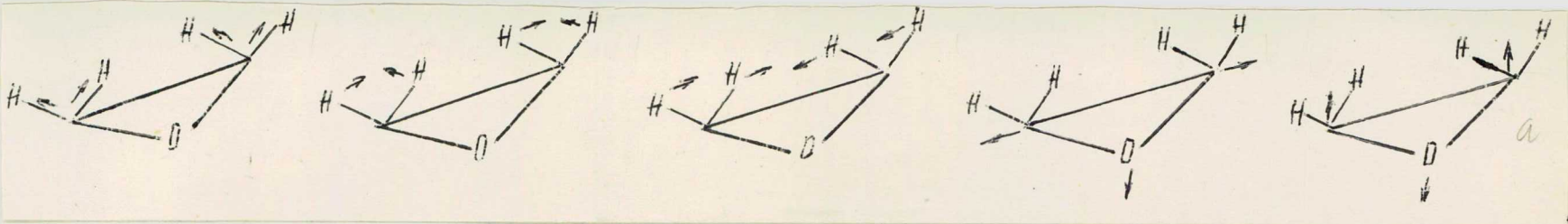
A fenti módszerek alkalmazásával számos szteroid-epoxidot készítettem /l. következő táblázat/. Az epoxidok szintetikus felhasználása érdekében HALMOS és munkatársai /85/ megvizsgálták a halohidrinekké alakítás lehetőségeit is, és jó eredménnyel állítottak elő többek között vicinális klórhidrineket, illetőleg azok származékait.





Az irodalomban, bár sok epoxi-szteroid ismeretes, igen kevés spektrumának értelmezését találjuk. Ezt bizonyos fokig magyarázzák azok a tények, hogy a bonyolultabb epoxidokban az oxirán-részre jellemző elnyelések nem szembetűnőek, és könnyen összetéveszthetők más elnyelési sávokkal. Az irodalomban /16, 86, 87, 88, 89/ eddig három karakterisztikus elnyelést használtak az epoxidok jellemzésére. Az első, a $830-860\text{ cm}^{-1}$ között jelentkező sáv, melyet döntő súlyban az epoxid szénatomokon helyetfoglaló hidrogének torziós rezgéseivel rendelnek. A sávot azonban zavarják az olefin és az aromás hidrogének torziói. GÜNTHARDT /90/ számolt be arról, hogy koleszterin-származékoknál jellemző epoxid-elnyelést figyelt meg $1035-1050\text{ cm}^{-1}$ között. A kérdéses rezgést mint aszimmetrikus C-O-C rezgést tartják számon /16, 86, 87/, és a szteroidokban igen gyakran előforduló más típusú C-O kötések karakterisztikus rezgéseit /91, 92/ zavarják. A megfelelő szimmetrikus éter-rezgést 1240 cm^{-1} tájékán találták meg igen kis intenzitással /93, 94, 95/. Az említett környezetben jelenik meg igen nagy intenzitással az un. 8 μ -os / 1250 cm^{-1} / acetát sáv.

A bizonyos értelemben alapvegyületként tekinthető etilénoxid vibrációs analizisét THOMPSON és CAVE /96/ végezték el, infravörös és Raman-színképét számos szerző /96, 97, 98, 99, 100/ közölte. A fenti vegyület normálrezgéseit /89/ a következő ábra mutatja.



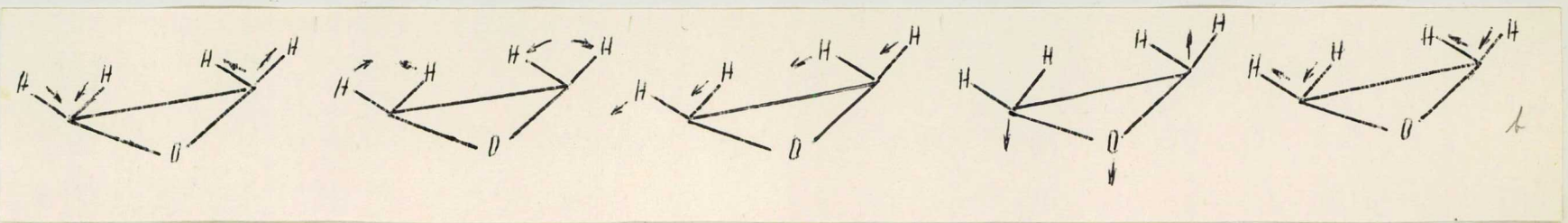
ν_{OH}
3005 cm^{-1}

CH_2 ollózó
1490 cm^{-1}

CH_2 mérlegelő
1120 cm^{-1}

gyűrű "légző"
1266 cm^{-1}

β -gyűrű
877 cm^{-1}



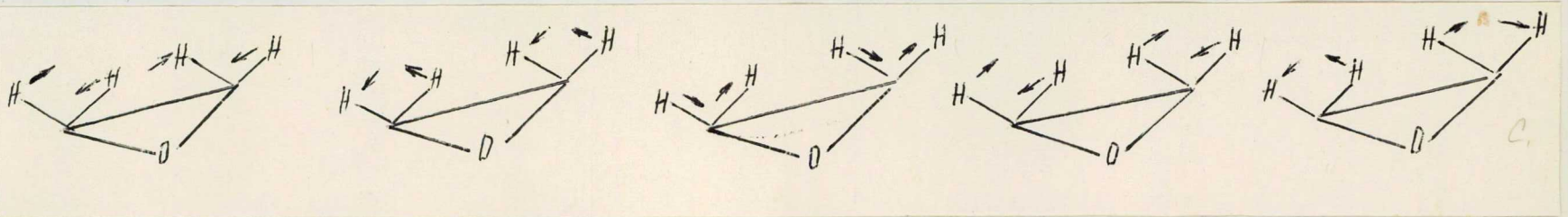
ν_{OH}
3019 cm^{-1}

CH_2 ollózó
1470 cm^{-1}

CH_2 mérlegelő
1153 cm^{-1}

β -gyűrű
892 cm^{-1}

ν_{OH}
3079 cm^{-1}



CH_2 torziós
1143 cm^{-1}

CH_2 kaszáló
821 cm^{-1}

ν_{OH}
3063 cm^{-1}

CH_2 torziós
1345 cm^{-1}

CH_2 kaszáló
807 cm^{-1}

A megfigyelt elnyelések a következők /89, 97/:

	C_2H_4O /cm ⁻¹ /	C_2D_4O /cm ⁻¹ /
γCH	3005 3063 3019 3079	2204 2250 2174 2317
CH_2 ollózó	1490 1470	1301 1145
CH_2 mérlegelő	1120 1153	970 952
CH_2 torziós	/1345/ 1143	1083 896
CH_2 kaszáló	807 821	581 577
gyűrű "légző"	1266	1013
gyűrű -deform.	877 892	755 809

Az adatokból bonyolultabb vegyületek esetére nehéz következtetéseket levonni, tekintettel arra, hogy a változások, melyek a gyűrűt akár geometriai-
lag, akár elektronszerkezetiileg érik, ugyyszólván át-
tekinthetetlenek.

Az általunk tanulmányozott vegyületek /L. táblázat/ szinképeinek vizsgálata során egy új karakte-

risztikus sávot találtunk $1150-1170\text{ cm}^{-1}$ tájékán. A sáv közepes intenzitású és karakterisztikus olefin — oxirán, ill. olefin — c. metilén változásokra. Ezzel kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy SZYMANSKY tavaly megjelent összefoglaló jellegű könyvében /101/ a sávot még nem tudja karakterisztikus részhez hozzárendelni, és csupán "ring?" megjegyzéssel látja el.

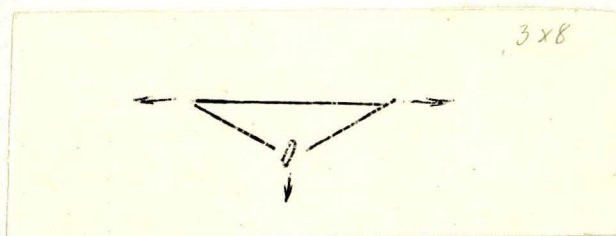
Eredményeimet a következő táblázat tartalmazza. A felvételek Merck "Uvasol" KBr-ben készültek /2 mg szteroid, 300 mg KBr/.

V e g y ű l e t	1240-60 cm ⁻¹	1150-60 cm ⁻¹	850-900 cm ⁻¹
1. preña-5,16-dién-3 β -ol- -20-on acetát	1242 /OAc/ s!	1150 vw	888 vw 860 vw
2. 5 α ,6 α -oxido-pregn-16-én- -3 β -ol-20-on acetát	1242 /OAc/ s!	1150 w	878 s
3. 16 α ,17 α -oxido-pregn-5-én- -3 β -ol-20-on acetát	1242 /OAc/ s!	1150 vw 1140 vw	892 vw 860 s
4. pregn-16-én-3 β ,5 α -6 β - -triol-20-on 3-acetát	1245 1236 /OAc/ s!	1152 s	882 s 876 w
5. 6 β -klór-pregn-16-én-3 β ,5 α - -diol-20-on 3 acetát	1236 /OAc/ s!	1156 w	878 vw
6. 16-metil-pregna-5,16-dién- -3 β -ol-20-on 3-acetát	1242 /OAc/ s!	1150 vw	888 vw 860 vw
7. 16-metil-16 α ,17 α -oxido-pregn- -5-én-3 β -ol-20-on acetát	1236 /OAc/ s!	1150 w	896 s
8. 16-metilén-pregn-5-én-3 β ,17 α - -diol-20-on diacetát	1240 /OAc/ s!	1152 vvw	886 w 870 w

V e g y ű l e t	1240-60 cm ⁻¹	1150-60 cm ⁻¹	850-900 cm ⁻¹	
9. 16-metilén-5 α ,6 α -oxido- pregnán-3 β ,17 α -diol-20-on diacetát	1240 /OAc/ s!	1162 w	876 s	
10. 16 α -karbomoxi-pregn-5-én- -3 β ,20 β -diol-diacetát	1240 /OAc/ s!	1170 s 1156 s	882 w	
11. 16 α -karbomoxi-5 α ,6 α -oxido- -pregnán-3 β ,20 β -diol- -diacetát	1240 /OAc/ s!	1176 s 1160 s!	880 s	
12. 16 β -karboxi-pregn-5-én-3 β ,20 α - -diol 16,20-lakton 3-acetát	1240 /OAc/ s!	1152 vw	880 vw	
13. 16 β -karboxi-5 α ,6 α -oxido- -pregnán-3 β ,20 β -diol 16,20-lakton 3-acetát	1240 /OAc/ s!	1160 w	880 m	
14. 3 β -acetoxi-16 α ,17 α -ciklo- metilén-pregn-5-én-20-on	1240 /OAc/ s!	1152 m	880 876 vw	1082 m
15. 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -oxido- -16 α ,17 α -ciklometilén- -pregnán-20-on	1242 /OAc/ s!	1156 s!	880 m	1082 m

vw = igen gyenge w = gyenge m = közepes s = erős s! = igen erős

Az újonnan felismert rezgés feltehetően az un. "ring-breathing" rezgéshez /LXXVIII./ rendelhető.



Ez a rezgés etilénoxidnál 1266 cm^{-1} -nél /97/ d_4 -etilénoxidban 1013 cm^{-1} -nél /97/ jelentkezik, míg c. propánnál a hasonló típusu rezgés /102/ 1189 cm^{-1} -nél van. Az etilénimin megfelelő rezgése 1112 cm^{-1} -nél található /103/.

A SZYMANSKY /101/ által közölt több ciklopropán-származék infravörös szinképe alapján, valamint az irodalomban található néhány egyszerűbb geometriai izomer epoxid szinképéből /104/ levonható az a következtetés is, hogy a fenti sáv cisz szubsztituált hármas gyűrűk esetében intenzívebb. A szteroid epoxidok általában anelláció folytán cisz-helyzetűek, tehát várhatóan minden esetben megfigyelhető a kérdéses sáv kellő biztonsággal.

Mindezek pontos alátámasztására azonban még további vizsgálatok szükségesek.

K I S É R L E T I R É S Z

16 α -Cian-pregn-5-en-3 β -ol-2o-on /I./

ROMO /7/ szerint eljárva készítettük pregna-
-5,16-dién-3 β -ol-2o-on acetátból káliumcianiddal.

Op.: 233-34 C^o, / α /_D²⁰: + 16^o /c : 0,9, kloroform/.

λ _{max}^{KBr} 3,0 μ , 4,5 μ , 5,9 μ .

Analízis: C₂₂H₃₁NO₂ Számított: C:77,38; H:9,15; N: 4,10

Talált: C:77,47; H:9,07; N: 4,22%

16 α -Cian-pregn-5-en-3 β ,2o β -diol /IV.a/

MAZUR és CELIA /4/ szerint készítve nátrium-
bórhidrides redukcióval. Op.: 232-235 C^o, / α /_D²⁰:
-74^o /c : 0,5, dioxán/. λ _{max}^{KBr} 2,9 μ , 4,5 μ .

A 16 α -cian-pregn-5-en-3 β ,2o β -diol /IV.a/ lúgos
hidrolízise

20 g ciándiololt oldunk 500 ml 96 %-os etanolban,
majd forrásig hevítjük. Ekkor hozzáadunk 100 g KOH-t,

250 ml vízben oldva, és az elegyet 12 órán át refluxáljuk. 30 perces időközökben 1 ml-es mintákat vettünk, melyeket 3 ml 5 N sósavval kisavanyítottunk és 2 ml etilacetáttal extraháltunk. Az extraktumokat 2 ml vízzel mostuk, Na_2SO_4 szárítottuk és bepároltuk. A bepárolt mintákat nem kötött Al_2O_3 /neutr.; III. akt./ benzol: etilacetát 9:1 eluáló szerrel kromatografáltuk. R_f értékek: IV.a: 0,77, IX.: 0,10, V.: 0,00, VI.: 0,15.

A mintákat, melyek KBr pasztillációzással készültek, PERKIN-ELMER INFRACOND 137. infravörös spektrofotométerrel analizáltuk. Az összetétel jellemzésére a 4,5 u-os nitril és a 6,0 u-os Amid I. sávot használtuk.

A hidrolizátumot lehűlés után tömény sósavval kisavanyítjuk, a kivált terméket szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A terméket ecetsavanhidriddel piridinben acetilezzük, az anyag minden egyes gramjára 5 ml ecetsavanhidridet és 5 ml piridint számítva. Egy éjjeli állás után az anyagot vízre öntjük és 5 x 40 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 3x 50 ml 5 %-os sósavval, majd 2 x 50 ml vízzel mossuk, Na_2SO_4 -on szárítjuk és bepároljuk. Szilikagélen benzol-etilacetát 9:1

oldószer rendszerben kromatografáljuk. Az első termék etanolból átkristályosítva, tűs kristály,

16 β -karboxi-pregn-5-en-3 β ,20 β -diol 16,20-lakton
-3-acetát-ot /VI. acetát/ kapunk. Op.: 237-240 °C;

$[\alpha]_D^{20}$: -36° /c: 0,5, dioxán/. $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,7 μ ,

8,0 μ .

Analízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ Számított: C: 74,58; H: 8,87;

Talált: C: 74,54; H: 8,85 %.

A második termék ciklohexán etilacetátból átkristályosítva a 16 α -karboxi-pregn-5-en-3 β ,20 β -

-diol diacetát /V. diacetát/. Op.: 186-188 °C;

$[\alpha]_D^{20}$: -52° /c: 0,5, dioxán/. $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2,9 μ , 5,7 μ ,

8,0 μ .

Analízis: $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$ Számított: C: 69,92; H: 8,85

Talált: C: 69,97; H: 8,72 %.

16 β -karboxi-pregn-5-en-3 β ,20 β -diol 16,20-lakton
/VI./

1 g lakton diacetátot /VI. acetát/ oldunk 100 ml metanolban és hozzáadunk 20 ml vízben oldott 10 g káliumhidroxidot. Egy órahosszas visszafolyatás után hig /5 %-os/ sósavval kicsapjuk, a kivált fehér anyagot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk, absz. metanol-

ből átkristályosítjuk. Termék: 16 α -karboxi-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol 16,20-lakton /VI./, 0,68 g.

Op.: 241-242 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -31° /c: 0,5, dioxán/.

$\lambda_{\text{KBr max}}$ 2,9 μ , 5,7 μ .

Analízis: C₂₂H₃₂O₃ Számított: C: 76,70; H: 9,34

Talált: C: 76,62; H: 9,27 %.

16 α -karboxi-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol /V./

A megelőző recept szerint hidrolizálva, 1 g 16 α -karboxi-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol diacetátot, metanolból történő átkristályosítás után 0,76 g

16 α -karboxi-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol /V./ kapunk.

Op.: 285-292 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -75° /c: 0,5, dioxán/.

$\lambda_{\text{KBr max}}$ 2,9 μ , 5,7 μ .

Analízis: C₂₂H₃₄O₄ Számított: C: 72,89; H: 9,45

Talált: C: 72,78; H: 9,52 %.

16 α -karboxamido-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol /IX./

1 g 16 α -cián-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol /IV.a/ oldunk 25 ml etilalkoholban és hozzáadunk 12,5 ml vízben oldott 5 g káliumhidroxidot. Három órahosszat visszafolyatjuk, majd lehűlés után 100 ml 15 %-os sósavat adunk hozzá. A kivált anyagot szűrjük, víz-

zel mossuk, szárítjuk. Vékonyrétegen kromatografáljuk Al_2O_3 neutrális, III. akt.; benzol-etilacetát 1:1/. A lapról eltávolított részt etilacetáttal extraháljuk és bepároljuk. Dioxán-n-hexánból átkristályosítva 205 mg 16α -karboxamido-pregn-5-en-3 β ,20 β -diol /IX./ nyerünk. Op.: 295-300 °C;
 $[\alpha]_D^{20}$: -77° /c: 0,1, kloroform/; $\lambda_{\text{KBr max}}$ 2,9 μ , 3,1 μ , 6,0 μ .

Analízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}$

Számított: C: 73,09; H: 9,76; N: 3,97

Talált: C: 73,07; H: 9,66; N: 3,98 %.

0,1 g savamidot /IX./ 6 ml piridinben oldunk, hozzáadunk 2 ml ecetsavanhidridet. Egy éjjeli állás után vízzel hígítjuk, szűrjük, mossuk vízzel, szárítjuk. Metanolból átkristályosítva 73 mg XI. diacetát. Op.: 203-4 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -56° /c: 0,5, kloroform/.

$\lambda_{\text{KBr max}}$ 3,1 μ , 5,8 μ , 6,0 μ , 6,1 μ , 8,0 μ .

Analízis: $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}$ Számított: C: 70,08; H: 8,82

Talált: C: 70,06; H: 8,70 %.

16α -karboxamido-pregn-5-en-3 β ,20 β -diol diacetát /XI./

CRABBE és munkatársai /21/ szerint 16α -karboxi-

-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol diacetátból kiindulva, tionilkloridos, majd ammoniás kezelés után a fentivel azonos diacetátot nyerünk. Op.: 202-204 °C;
/ α / $\frac{20}{D}$: -56° /c: 0,5, kloroform/. $\lambda_{\text{KBr max}}$ 3,1 μ , 5,8 μ , 6,0 μ , 6,1 μ , 8,0 μ .

16 α -aminometil-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol /VII./

a/ 3,4 g 16 α -cián-pregn-5-én-3 β -ol-20-ont /I./ oldunk 300 ml absz. tetrahidrofuranban és hozzádagoljuk 3 g LiAlH₄ 20 ml absz. tetrahidrofuranos szuszpenziójához. 20 óra forralás után, lehűtjük, és hűtés mellett vízzel elbontjuk. A kivált csapadékot szűrjük, tetrahidrofuránnal mossuk. A szűrleteket Na₂SO₄-n szárítjuk és bepároljuk. Metanolból kristályosítva 1,42 g 16 α -aminometil-pregn-5-én-3 β ,20 β -diolt kapunk. Op.: 247-250 °C.
/ α / $\frac{20}{D}$: -82° /c: 0,2, etanol/. $\lambda_{\text{KBr max}}$ 3,0 μ , 3,1 μ , 6,3 μ .

Analízis: C₂₂H₃₇O₂N

Számított: C: 76,03; H: 10,73; N: 4,03

Talált: C: 75,95; H: 10,58; N: 4,32 %.

Ecetsavanhidriddel piridinben melegítve 2 óra hosszat a szokásos módon izolálható a 16 α -aminometil-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol triacetát /VIII./. Op.:

184-6 °C; $[\alpha]_D^{20}$: - 66° /c: 0,5, kloroform/.

$\lambda_{\text{KBr max}}$ 3,1 μ , 5,8 μ , 6,1 μ , 8,0 μ .

Analízis: $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{N}$

Számított: C: 71,01; H: 9,15; N: 2,96

Talált: C: 70,92; H: 9,05; N: 3,02 %.

b/ 88 mg 16 α -karboxamido-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol-diacetát /XI./ kezelve az a/ alatt leírt módon litiumaluminium-hidriddel átkristályosítva metanolból 28 mg 16 α -aminometil-pregn-5-én-3 β ,20 β -diolt /VII./ kapunk. Op.: 246-249 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -81° /c: 0,2, etanol/. $\lambda_{\text{KBr max}}$ 3,0 μ , 3,1 μ , 6,3 μ .

Analízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}$

Számított: C: 76,03; H: 10,73; N: 4,03

Talált: C: 75,92; H: 10,59; N: 4,21 %.

A 16 α -karboxamido-pregn-5-én-3 β ,20 β -diol /IX./
lúgos hidrolízise

70 mg /IX./ savamidot 2 ml 95 %-os etanolban oldunk, hozzáadunk 0,35 mg káliumhidroxidot 0,9 ml vízben oldva és 12 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet a /IV.a/ ciándiol hidrolíziséhez hasonlóan feldolgozva, vékonyréteg-kromatografáljuk. Al_2O_3 -n

/neutr., III. akt., benzol-etilacetát 1:1/. Az izolált rétegről leoldva etilacetáttal 18 mg VI. laktont, Op.: 243-45 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -31° /c: 0,1, dioxán/ és 14 mg savat, Op.: 290-292 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -75° /c: 0,2, dioxán/ nyertük. A termékek acetylizésre vékonyréteg-kromatográfián az azonosított V. és VI. acetátokkal azonosaknak bizonyultak.

Kísérletek a 16 α -karboxi-pregn-5 α -3 β , 20 β -diol 16,20-lakton lúgos izomerizációjára

a/ 0,2 g VI. laktont 5 ml 95 %-os etanolban oldunk és hozzáadunk 1 g KOH-t 4 ml vízben oldva. 96 órahosszas reflux után tömény sósavval kisavanyítjuk, vízzel hígítjuk, etilacetáttal extraháljuk, bepároljuk. Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatozváltozást nem mutat. Metanolból kristályosítva 0,17 g VI. lakton. Op.: 241-242 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -31° /c: 0,5, dioxán/. $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2,9 μ , 5,7 μ .

b/ 0,225 g VI. lakton oldva 10 ml etilén-glikolban, hozzáadva 0,225 g KOH 1 ml vízben oldva. 90 órás reflux után a lehűtőelegyet vizes sósavval /5 %-os/ ötszörösré hígítjuk, és etilacetáttal extraháljuk. Vékonyréteg-kromatogramja kevés V. savat is mutat. Az anyagot bepárolva, metanolból kris-

tályosítjuk. 0,14 g; Op.: 240-2 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -30°
/c: 0,5, dioxán/. $\lambda_{\text{KBr max}}$ 2,9 μ , 5,7 μ .

A vegyület tehát kismértékben α -savval szennyezett
laktonnak tekinthető.

Kieértékelés a 16 α -karboxi-pregn-5 α -én-3 β ,20 β -diol
/V./ lúgos izomerizációjára

0,2 g V. savat oldunk 5 ml 95 %-os etanolban,
hozzáadunk 1 ml KOH-t 4 ml vízben oldva. 72 óras
reflux után, sósavval savanyítva, vízzel hígítva,
extrahálunk etilacetáttal. A vékonyréteg-kromatogram
változást nem mutat. A lakton még nyomokban sem je-
lentkezik. A bepárolt anyagot absz. metanolból át-
kristályosítjuk. 0,16 g V. savat nyerünk. Op.: 288-
291 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -75° /c: 0,5, dioxán/. $\lambda_{\text{KBr max}}$ 2,9 μ ,
5,7 μ .

16 α -cián-C¹⁴-pregn-5 α -én-3 β -ol-20-on acetát

500 mg pregnadienolon acetátot oldunk 10 ml
metanolban, hozzáadunk 1 ml etilacetátot és 1 ml vi-
zet, majd 500 mg KC¹⁴N tartalmú káliumcianidot. Az
oldatot gőzfürdőn két és fél órán át forrásban tart-
juk. Lehűlve 50 ml vízbe öntjük, szűrjük és 3 x 10 ml
vízzel mossuk, majd szárítjuk. 370 mg 16 α -cián-C¹⁴-

-pregn-5-en-3 β -ol-2o-ont nyerünk. Op.: 231-235 C°;
/ α /²⁰_D + 16° /c: 0,5, kloroform/.

Analízis: C₂₂H₃₁NO₂ Számított: C: 77,38; H: 9,15
Talált: C: 77,35; H: 9,09 %.

Specifikus aktivitás: 9595 imp/mg.

16 α -cián-C¹⁴-pregn-5-en-3 β ,2o β -diol /XVI./

340 mg 16 C¹⁴- jelzett ciánketont oldunk for-
rón 6 ml metanolban, és hozzáadunk 1 ml vízben oldott
20 mg NaBH₄-et. Az oldatot fél órán át forraljuk, majd
a kivált szirupról forrón dekantáljuk. Hűlés után 0,1
ml jégecetet adunk az oldathoz és csökkentett nyomá-
son bepároljuk. A kapott kristálykását vízzel szűrő-
re visszük, vízzel mossuk és szárítjuk. Átkristályo-
sitjuk, metanolból 278 mg 16 α -cián-C¹⁴-pregn-5-en-
-3 β ,2o β -diol-t /XVI./ kapunk. Op.: 231-233 C°;
/ α /²⁰_D : -74° /c: 0,5, dioxán/.

Analízis: C₂₂H₃₃NO₂ Számított: C: 76,92; H: 9,68
Talált: C: 76,82; H: 9,59 %.

Specifikus aktivitás: 8731 imp/mg.

A 16 α -cián-C¹⁴-pregn-5-en-3 β ,2o β -diol lugos
hidrolízise

200 mg XVI. ciándiol 5 ml etanolban oldunk és

hozzáadunk 2,5 ml vízben oldott 1 g KOH-t. Az oldatot forraljuk. Az inaktív ciándiol hidrolízisével megegyező módon mintákat veszünk /0,25 ml/ és feldolgozás után kromatografáljuk, kinyerve az $R_f = 0,00$ és az $R_f = 0,15$ rétegeket, melyeket forró etilacetáttal extrahálunk, és az extraktumokat bepárolva, azok aktivitását meghatározzuk /L. táblázat, 30 oldal/.

16 α ,17 α -pirazolin-pregna-5-en-3 β -ol-20-on acetát /XXXIV./

WETTSTEIN /3/ szerint készítettük pregnadienolon acetátból /XXXIII./ végrehajtva a 36. oldalon említett változtatást. Acetonból átkristályosítva.Op.: 167-169 °C.

Analízis: $C_{24}H_{34}O_3N_2$

Számított: C: 72,33; H: 8,60; N: 7,03

Talált: C: 72,48; H: 8,35; N: 7,35 %.

16-metil-pregna-5,16-dién-3 β -ol-20-on acetát /XXXV./

WETTSTEIN /3/ szerint készítve. Acetonból átkristályosítva.Op.: 176-178 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -81° /c: 0,5, alkohol/.

Analízis: $C_{24}H_{34}O_3$ Számított: C: 77,79; H: 9,25

Talált: C: 77,90; H: 9,08 %.

16 α ,17 α -cikloetilén-pregn-5-én-3 -ol-20-on acetát
/XLIV. acetát/

VILLOTTI és munkatársai /41/ szerint készítve.
Metanolból kristályosítva. Op.: 201-203 C°. / α /_D²⁰ :
+ 34° /c: 1, kloroform/.

Analízis: C₂₄H₃₄O₃ Számított: C: 77,80; H: 9,25
Talált: C: 77,87; H: 9,11 %.

A vegyületből készített 16 α ,17 α -cikloetilén-
-pregn-5-én-3 α -ol-20-on /XLIV./ metanolból kristá-
lyosítva. Op.: 223-224 C°. / α /_D²⁰ : + 76° /c: 1,
kloroform/.

Analízis: C₂₂H₃₂O₂ Számított: C: 80,44; H: 9,83
Talált: C: 80,50; H: 9,75 %.

16 α -klóretil-pregn-5-én-3 β -ol-20-on /XLVII./

VILLOTTI és munkatársai /41/ szerint készítve.
Metanol-acetonból kristályosítva. Op.: 187 C°. / α /_D²⁰ : + 21° /c: 1, kloroform/.

Analízis: C₂₂H₃₃O₂Cl
Számított: C: 72,36; H: 9,11; Cl: 9,74
Talált: C: 72,51; H: 9,01; Cl: 9,97 %.

16 α ,17 α -ciklometilén-pregn-5-én-3,20-dion /XLV./

VILLOTTI és munkatársai /41/ szerint készítve.
Op.: 238-240 C°.

16 α -klórmetil-pregn-4-én-3,20-dion /XLVI./

VILLOTTI és munkatársai /41/ szerint készítve
16 α ,17 α -ciklometilén-pregn-4-én-3,20-dionból /XLV./
bórtrifluorid éteráttal. Metanolból kristályosítva.
Op.: 128-131 C°, / α /_D²⁰: + 78° /c: 1, kloroform/.

Analízis: C₂₂H₃₁O₂Cl Számított: C: 72,80; H: 8,61
Talált: C: 72,92; H: 8,91 %.

Kísérlet a /XLVII./ 16 α -klórmetil vegyület szolvo-
lízisére

a/ 0,2 g XLVII. klórmetil vegyület és 0,1 g
frissen ömlesztett nátriumacetát 30 ml jégecetben
forralva, 30 órahosszat, változatlan kiindulási anyag
izolálható.

b/ A fenti kísérletben 0,05 ml bórtrifluorid
éterát jelenlétében kis bomlás mellett szintén válto-
zatlan kiindulási anyag nyerhető vissza.

c/ 0,2 g XLVII. klórmetil vegyület 30 ml metanol-
ban oldva és hozzáadva 0,1 g KOH. Egy óra forralás

után a reakcióelegyből XLIV. ciklometilén-vegyület izolálható. Op.: 220-224 °C.

16 α ,17 α -oxido-vegyületek készítése

JULIAN és munkatársai /43/ módszerével: 1 g Δ^{16} -szteroid oldva metanolban /80-120 ml/ hozzáadva 5 ml 30 %-os hidrogénperoxid és 1 ml 30 %-os vizes KOH. Két napig szobahőmérsékleten áll. Vizzel ötösörős térfogatra hígítva a kivált csapadékot szűrjük, hideg vizzel mossuk, szárítjuk.

A fenti módszer alkalmazásával:

a/ 16 α ,17 α -oxido-pregn-5-en-3 β -ol-20-on /LXX./

3 g pregnadienolon acetátból 2,3 g LXX. epoxid. Metanolból kristályosítva 1,7 g. Op.: 191-192 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: + 3° /c: 1, kloroform/.

Analízis: C₂₁H₃₀O₃ Számított: C: 76,32; H: 9,15

Talált: C: 76,22; H: 9,24 %.

A megfelelő acetát piridin ecetsavanhidrides kezeléssel, metanolból kristályosítva. Op.: 152-154 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -8° /c: 1, kloroform/.

Analízis: C₂₃H₃₂O₄ Számított: C: 74,16; H: 8,65

Talált: C: 74,07; H: 8,67 %.

b/ 16⁵-etil-16^α,17^α-oxide-presa-5-en-3^β-ol-2^o-on
/XXXVIII./

A fentiek szerint készítve a XXXV. vegyületből.
Metanolból kristályosítva. Op.: 192-193 °C. / α /_D²⁰:
- 20° /c: 1, kloroform/.

Analízis: C₂₂H₃₂O₃ Számított: C: 76,70; H: 9,36
Talált: C: 76,51; H: 9,48 %.

Acetilezésre a megfelelő 3-acetát metanolból
kristályosítva. Op.: 178 °C. / α /_D²⁰: -19° /c: 1,
kloroform/.

Analízis: C₂₄H₃₄O₄ Számított: C: 74,57; H: 8,87
Talált: C: 74,81; H: 8,49 %.

16-szubsztituált presa-5-en acetátok versavas epoxidálása

0,2 g Δ^5 -steroidot 5 ml kloroformban oldunk,
és 0°-on 3 ml 3-5 %-os éteres ftálmonopersavoldatot
adunk hozzá. Egy éjjel 0 °C-on áll. A kivált ftál-
savat szűrjük, a szűrletet 3 x 5 ml 5 %-os NaHCO₃-
oldattal mossuk, majd 3 x 5 ml vízzel és Na₂SO₄-n szá-
ritjuk. Repárlás után metanolból kristályosítjuk. Az
epoxidálás adatait a következő táblázat tartalmazza:

Képlet- szám	Op. C ^o	/ / ^{2o} D	A n a l i z i s			
			számított		talált	
			C	H	C	H
LXVII.	166-168	-69°/k/	70,85	8,92	70,70	8,65
LXIX.	167-169	-15°/k/	70,85	8,92	70,76	8,99
LXVI.	212-214	-65°/d/	73,03	8,72	73,12	8,79
LXIII.	186-188	-52°/d/	69,92	8,85	69,81	8,76
LXVIII.	189-190	-62°/d/	70,40	8,75	70,20	8,68
LVIII.	237-240	-36°/d/	74,54	8,85	74,49	8,72
LIX.	196-198	+16°/k/	75,16	8,67	75,15	8,78
LX.	192-196	+33°/k/	77,80	9,25	77,71	9,17
LXI.	204-206	-148°/k/	74,57	8,86	74,55	8,71
LXII.	177-178	-83°/e/	77,79	9,25	77,70	9,31
LXIV.	179-181	-18°/k/	74,57	8,86	74,50	8,92
LXV.	145-146	+19°/k/	77,05	9,56	76,86	9,47

Rövidítések: /k/ = kloroform,
/d/ = dioxán,
/e/ = 96 %-os etanol.

Valamennyi forgatás c = 1 értékkel mérve.

Pregna-4,6-dién-17^x-ol-3,20-dion /LI./

3 g oxipregnenolon-t /XLIX./ oldunk 180 ml absz. toluolban, hozzáadunk 18 g p-benzokinont és 30 ml toluolt ledesztillálunk. Ekkor 3 g alumínium-t-isobutilátot adunk hozzá és 3 órahosszat visszafolyatjuk. A lehűlt anyagot 10 ml 1 N-kénsavval savanyítjuk, és 5 x 100 ml éterrel extraháljuk. Az extraktumokat mossuk Na₂CO₃-oldattal negatív fenol-reakcióig /FeCl₃/, majd vízzel és 50 ml-re

bepárolva hidegen szűrjük rövid Al_2O_3 -oszlopon /Brockmann III./, 50 ml éterrel az oszlopot отмossuk és a szűrleteket bepároljuk. 1,2 g olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálunk etil-acetáttal. Bepárlás után 0,6 g kristályos anyagot nyerünk, melyet aceton-éterből átkristályosítva 0,45 g 17α -hidroxi- Δ^6 -progesteront /LI./ kapunk. Op.: 239-241 °C. / α/D^{20} : + 22° /c: 1, kloroform/.

$\gamma_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 3660, 3540, 1690, 1660, 1617, 1586, 1015 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Számított: C: 76,79; H: 8,59
Talált: C: 76,68; H: 8,63 %.

Pregna-4,6-dien-17 α -ol-3,20-dion acetát /LII./

a/ Teljesen az előző recept szerint 1,5 g oxipregnenolon acetátból /L./ 0,35 g nyers termék. Aceton-éterből kristályosítva 0,23 g LII. vegyület. Op.: 218-220 °C. / α/D^{20} : + 18° /c: 1, kloroform/; $\gamma_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1720, 1690, 1660, 1617, 1586, 1240 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ Számított: C: 74,54; H: 8,16
Talált: C: 74,32; H: 8,09 %.

b/ A 0,3 g LI. vegyületet 10 ml absz. toluolban oldjuk, hozzáadunk 1 ml ecetsavanhidridet és 0,1 g p-

toluolszulfosavat és 3 órahosszat forraljuk, miközben 4 ml oldószert ledesztillálunk. Hozzáadunk 1 ml piri-
dint és szárazra pároljuk. Vizzel mossuk, szárítjuk,
és aceton-éterből átkristályosítjuk. 0,15 g 17α -
-acetoxi- Δ_6 -progeszteront /LII./ nyerünk. Op.: 219-
220 °C. / α / $\frac{20}{D}$: + 18° /c: 1, kloroform/.

Analízis: Talált: C: 74, 28; H: 8,12 %.

Prezma-4,6-dién- 17α -ol-3,20-dion káprónát /LIV./

a/ 2 g 17α -kaproiloxiprogészteront /LIII./ ol-
dunk 60 ml absz. THF-ban, hozzáadunk 1,6 g kloranilt,
majd 20 órán át forraljuk. Lehűlés után vizzel öt-
szörös térfogatra hígítjuk, 2 x 60 ml etilacetáttal
extraháljuk. Az extraktumokat 1 N NaOH-oldattal mos-
suk negatív FeCl_3 -s fenol-reakcióig, majd vizzel és
 Na_2SO_4 -n szárítjuk. Rövid Al_2O_3 -oszlopon szűrjük és
bepárlás után acetontól kristályosítjuk. 0,78 g LIV.
vegyületet kapunk. Op.: 108-110 °C. / α / $\frac{20}{D}$: + 10°
/c: 1, kloroform/. $\gamma_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1718, 1690, 1660, 1608,
1552 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4$ Számított: C: 76,02; H: 8,98
Talált: C: 76,00; H: 8,87 %.

b/ 1 g pregna-3,5-dién-3,17 α -diol-2 α -on
3-enolétert /LIV./ oldunk 50 ml széntetrakloridban és
hozzáadunk 10 ml t-butilkromát széntetrakloridos ol-
datát. 3 órahosszas forralás után 100 ml 3 %-os vizes
oxálsavat, majd 5 g kristályos oxálsavat adunk hozzá,
és szobahőmérsékleten 2 órahosszat keverjük. Ezután
3 x 100 ml etilacetáttal extraháljuk, az extraktumokat
1 N NaOH-oldattal mossuk, majd vízzel és Na₂SO₄-n
száritjuk és bepároljuk. Acetonból kristályosítva 0,2 g
17 α -kaproiloxi- Δ^6 -progeszteront /LIV./ kapunk. Op.:
109-110 C°. / α /_D²⁰: + 11° /c: 1, kloroform/.

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$: 1720, 1690, 1658, 1608, 1550 cm⁻¹.

Analízis: Talált: C: 76,05; H: 8,96 %.

Pregna-3,5-dién-3,17 α -diol-2 α -on 3-enoletiléter
17-kapronát /LIV./

a/ 2,5 g 17 α -kaproiloxi-progeszteront /LIII./
10 ml absz. benzolban oldunk, hozzáadunk 1,25 ml orto-
hangyasavetilészt, 1 ml etanolt és 1 csepp sósavas
etanolt. 2 órás forralás után 1 N NaOH-oldattal lugo-
situnk. Az elegyet vízzel mossuk. Az organikus fázist
benzollal hígítjuk, bepároljuk és benzollal Al₂O₃-n
/Brockmann II./ kromatografáljuk. 1,22 g enolétert
kapunk. Metanolból kristályosítva. Op.: 138-140 C°.

$[\alpha]_D^{20} : + 11^\circ$ /c: 1, kloroform/. $\nu_{\text{max}}^{\text{C}=\text{O}}$: 1708, 1660, 1608 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4$ Számított: C: 76,27; H: 9,71
Talált: C: 76,18; H: 9,68 %

b/ 2 g kaproiloxi-progeszteron /LIII./ 25 ml vízmentes THF-ban oldva, hozzáadva 1 ml absz. etanol 1,9 ml ortohangyasav etilészter, 30 mg p-toluolszulfosav. 30 percnyi rázás után hozzáadunk 1 ml absz. piridint és szárazra pároljuk, metanolból átkristályosítva 1,01 g. Op.: 136-140 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} : + 11^\circ$; $\nu_{\text{max}}^{\text{C}=\text{O}}$: 1708, 1660, 1608 cm^{-1} .

Analízis: Talált: C: 76,22; H: 9,69 %.

c/ 1 g kaproiloxi-progeszteron /LIII./ oldva 15 ml absz. dioxánban, hozzáadva 1 ml ortohangyasav-etilészter, valamint 1 ml etanol és 1 csepp cc. kénsav. 30 perc rázás után a b/ szerint feldolgozva, metanolból történő kristályosítás után 0,42 g /LIV./. Op.: 137-139 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} : + 10^\circ$ /c: 1, kloroform/.

Analízis: Talált: C: 76,12; H: 9,79 %.

A 17- -kaproiloxi-progeszteron /LIII./ dehidrogénezése tetraklór-o-benzokinonnal

1 g kaproiloxi-progeszteront/LIII./ oldunk 30 ml

absz. THF-ban és hozzáadunk 1 g tetraklór-o-benzokinont.
20 óra forralás után a kloranilos dehidrogénezéshez ha-
sonlóan feldolgozzuk. Aceton-éterből átkristályosítva
0,2 g pregna-1,4-dién-17 α -ol-3,20-dion 17-kapronátot
/LV./ nyerünk. Op.: 100-101 C°. / α /D²⁰: +2°, 1720, 1660,
1620, 1558, 800 cm⁻¹.

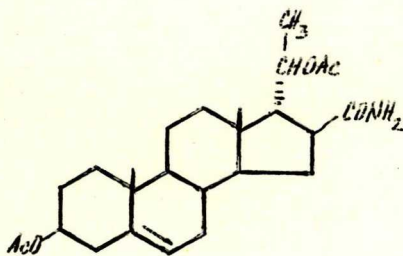
Analízis: C₂₇H₃₈O₄ Számított: C: 76,02; H: 8,98
Talált: C: 75,98; H: 8,75 %.

- - - - -

Az infravörös felvételek Perkin-Elmer 137, ill.
Unicam SP 200 spektrofotométerekkel készültek Merck
"Uvasol" KBr-ban, ill. speciálisan tisztított CCl₄-ben.
A forgatásokat Bellingham and Stanley "Pepol-60" spektro-
polariméterrel mértem 0,5 dm rétegvastagság mellett.

ÖSSZEFOGLALÁS

A munka első részében megvizsgáltam a 16α -cián-
-pregn-5-én- 3β , 20β -diol és származékainak lúgos hid-
rolizisét. Megállapítottam, hogy a térkémiai változások a nitrogéntartalmu fázisban, legvalószínűbben a savamid-állapot átalakulása során történnek. A munka összeállítása óta végzett kísérleteink, nevezetesen a 16α -karboxamido- 17α -izo-pregn-5-én- 3β , 20β -diol diacetát



lúgos hidrolizise, korábbi megállapításaimat megerősíti. Az infravörös szinképek és a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatok arra utalnak, hogy a hidrolizis szintén hasonló térkémiai változásokkal jár.

A hidrolizis termékeit felhasználtuk számos 6- és 16-szubsztituált pregnánvázak szintézisére.

A munka második részében megkísértem a 16 -
-klórmetil-progeszteron 16 $\times$ -hidroximetil-progeszte-
ron származékká alakítását. A kísérletek nem jártak
a kívánt eredménnyel, mert a kiváltható változás a
16,17 $\times$ -ciklometilén-származékokhoz vezetett.

A dolgozat harmadik részében néhány pregnánvázis
vegyület esetén a Δ^6 -os kötés kiépíthetőségét vizs-
gáltam. Vizsgálataim során arra a következtetésre ju-
tottam, hogy a kloranilos dehidrogénezés az említett
vegyületek esetén alacsonyabb forráspontú oldószerek
alkalmazásával jól használható a Δ^6 -os kettőskötés
beépítésére. A magasabb potenciállal rendelkező tetra-
klór-o-benzokinon a Δ^1 -es helyzetben dehidrogének.

A munka negyedik részének súlypontját a szterán-
vázis epoxidok infravörös szinképének vizsgálata teszi
ki. Sikerült az 1150 cm⁻¹ tájékán jelentkező közepes
intenzitású sávot mint 3-tagu gyűrű-rezgést azonosí-
tanom. A rezgés feltételezésem szerint a "gyűrű-légző"
/ring-breathing/ rezgéshez rendelhető, és kielégítően
használható olefin $\rightarrow$ epoxid-, ill. olefin $\rightarrow$ c-metilén
változások kimutatására szteránvázis vegyületek esetén.

K Ö S Z Ö N E T

Hálás köszönettel tartozom Dr. KOVÁCS Kálmán professzor urnak a téma kijelöléséért, az értekezés igen alapos átnézéséért és értékes tanácsaiért.

Köszönettel tartozom közvetlen irányítómnak Dr. HALMOS Miklós egyetemi adjunktus urnak, aki sok elfoglaltsága ellenére minden időben segített a téma mind elméleti, mind gyakorlati vonatkozásaiban.

Köszönet illeti továbbá analitikánk dolgozóit, L. LÁNG Kornélia adjunktust és B. BOZÓKI Gizella technikust, akik a vegyületek analízisét mindig gyorsan és nagy precizitással végezték, valamint H. BARABÁS Éva laboránst, aki közvetlen segítőkészségével munkám elvégzését igen sok vonatkozásában elősegítette.

IRODALOM

- 1/ APPLEZWEIG, N.: Steroid Drugs.
McGraw-Hill. New York 1962.
- 2/ APLEZWEIG, N.: Steroid Drugs. Vol. II.
Holden-day. New York 1964.
- 3/ WETTSTEIN, A.: Helv. Chim. Acta, 27, 1803 /1944/
- 4/ MAZUR, R.H., CELLA, J.A.:
Tetrahedron, 7, 130 /1959/
- 5/ HOFFMANN, A.S., KISSMAN, H.V., WEISS, M.J.:
J. med. Pharm. Chem. 5, 962 /1962/
- 6/ KASPAR, E., WIECHERT, R.:
Chem. Ber. 91, 2664 /1958/
- 7/ ROMO, J.: Tetrahedron, 3, 37 /1958/
- 8/ LEVINE, S.G., WALL, M.E.:
J. Amer. chem. Soc. 81, 2829 /1959/
- 9/ KERB, U., KASPAR, E., WIECHERT, R.:
Naturwiss. 49, 232 /1962/
- 10/ HUANG-MINLON, WU CHEW-HWA, KIN ZAN-WEI, CHEN YON-CHENG:
Scientia Sinica, 11, 1659 /1962/
- 11/ ELLIS, B., PETROW, V., VEDLAKE, D.:
J. Chem. Soc. 1958, 3748.

- 12/ STRUCK, W.A., HOUTMAN, R.L.:
J. Org. Chem. 26, 3883 /1961/
- 13/ GRABBE, P., PÉREZ, M., VERA, G.:
Canad. J. Chem. 41, 156 /1963/
- 14/ BUTENANDT, A., MAMOLI, L.:
Chem. Ber. 68, 1847 /1935/
- 15/ BUTENANDT, A., FLEISCHER, G.:
Chem. Ber. 70, 96 /1937/
- 16/ NORMAN JONES, R., SÁNDORFY, C.:
The Application of Infrared and
Raman Spectrometry to the Elucidation
of Molecular Structure. In A. WEISSBERGER:
Technique of Organic Chemistry. Vol. IX.
Chemical Applications of Spectroscopy.
Interscience, New York, London /1956/,
521-524.
- 17/ KOVÁCS, Ö., HALMOS, M., VINCZE, I.W.:
A Magyar Kémikusok Egyesülete IV.
Kongresszusa. Debrecen 1961 okt. 23-25.
- 18/ HALMOS, M., KOVÁCS, Ö.:
Winkler-Centennárium. Budapest 1963,
márc. 22-27.
- 19/ KOVÁCS, O.K.J., HALMOS, M.:
Abstracts of the XIXth International
Congress of Pure and Applied Chemistry
London, 10-17 July 1963. Division A.:
Org. Chem. p. 342.

- 20/ KOVÁCS, O., HALMOS, M., SZABÓ, J.:
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1966.
/Sajtó alatt/
- 21/ CRABBE, P., GUERRERO, L.M., ROMO, J., SANCHEZ-VIESCA,
F.: Tetrahedron, 19, 25 /1963/
- 22/ WHELAND, G.W.: Advanced organic Chemistry.
New York 1960. 338 old.
- 23/ BECKER, H.: Einführung in die Elektronentheorie
Organisch-chemischer Reaktionen.
Berlin 1964. 331. old.
- 24/ FIESER, L., FIESER, M.: Organic Chemistry.
New York 1956. 168.
- 25/ PEARSON, R.G., DILLON, R.L.:
J. Amer. chem. Soc. 75, 2441 /1953/
- 26/ BONHOEFFER, K.F., GEIB, K.A., REITZ, O.:
J. Chem. Phys. 7, 664 /1939/
- 27/ CRABBE, P., GUERRERO, L.M., ROMO, J., SANCHEZ-VIESCA,
F.: Tetrahedron, 19, 25 /1963/
- 28/ FREUDENBERG, K., KULM, W., BUMANN, J.:
Chem. Ber. 63, 2380 /1930/
- 29/ HEINTZELLER, M.: Ann. 569, 97 /1950/
- 30/ ANGELESEN, E., VASILIU, G., ZAVOIANU, D.:
Studii si Cercetari de Chimie, 2, 485
/1961/
- 31/ GRAM, D.J., RICKBORN, B., KINGBURY, Ch.A.,
HABERFIELD, P.:
J. Amer. chem. Soc. 83, 3678 /1961/

- 32/ GRAM, D.J., KINGSBURY, C.A., RICKBORN, B.:
J. Amer. Chem. Soc. 83, 3696 /1961/
- 33/ SEMONSKY, M., CERNY: Brit, 816, 697 /1959/
- 34/ DELÉPINE, M., BADOCHÉ, M.:
Compt. Rend. 214, 588 /1942/
- 35/ CRABBE, P., ROMO, J.:
Bull. Soc. Chim. Belg. 72, 208 /1963/
- 36/ CRABBE, P., ROMO, J.; RODRIGUEZ-HAHN, L.:
Bull. Soc. Chim. France, 1963, 2675.
- 37/ ROMO, J., RODRIGUEZ-HAHN, L., JOSEPH-NATHAN, P.,
MARTINEZ, M., CRABBE, P.:
Bull. Soc. Chim. France, 1964, 1276.
- 38/ PIMENTEL, G.C., McCLELLAN, A.L.:
The Hydrogen Bond. Freeman. San Francisco
1960. Chapter 1.
- 39/ HELLER, M., STOLAR, S.M., BERNSTEIN, S.:
J. org. Chem. 27, 2673 /1962/
- 40/ HALMOS, M.: A MTA Kémiai Tudományok Osztálya Szerves
Kémiai Bizottságának előadásorozata.
Budapest 1965 márc. 30.
- 41/ VILLOTTI, R., HALPERN, O., BOWERS, A.:
Gazzetta Chim. Ital. 93, 244 /1963/
- 42/ DJERASSI, C.: Steroid Reactions.
Holden-Day, San Francisco 1963. Chapter 8.
- 43/ JULIAN, P.L., MEYER, E.W., KARPEL, W.J., COLE, W.:
J. Amer. Chem. Soc. 73, 1982 /1951/

- 44/ SYHORA, K.: Coll. 26, 107 /1961/
45/ SYHORA, K.: Coll. 26, 1034 /1961/
46/ BROWN, H.C.: Hydroboration. Benjamin
New York 1963.
47/ NUSSIM, M., SONDHEIMER, F.:
Chem. and Ind. 1960, 400.
48/ WECHTER, W.J.: Chem. and Ind. 1959, 294.
49/ SCHMITT, J. és mtsai: Bull. Soc. Chim. France, 29,
455 /1962/
50/ BROWN, H.C., ZWEIFEL, G.:
J. Amer. Chem. Soc. 81, 247 /1959/
51/ FIESER, L., FIESER, M.:
Steroids. Reinhold. New York 1959.
52/ WEISS, M.J., SCHAUB, R.E., POLETTI, J.P., ALLEN,
G.R., PIDDACKS, Ch.C.:
Steroids, 1, 608 /1963/
53/ DEAN, J.W., CHRISTIANSEN, R.G.:
J. Org. Chem. 28, 2110 /1963/
54/ HUANG-MINLON, HAN KUANG TIENG:
Acta Chim. Sinica, 29, 99 /1963/
55/ BRÜCKNER, K., HAMPEL, B., JOHNSON, V.:
Chem. Berichte, 94, 1225 /1961/
56/ SCIANKY, R.: Gazz. Chim. Ital. 91, 545 /1961/

- 57/ DEGHENGI, R., LEFEBRE, Y., MITCHELL, P., MORAND,
P.F., GAUDRY, R.:
Tetrahedron, 19, 289 /1963/
- 58/ KNOX, L.H., ZDERIC, J.A., RUELAS, J.P., DIERASSI,
G., RINGOLD, H.J.:
J. Amer. Chem. Soc. 82, 1230 /1960/
- 59/ AGNELLO, E.J., LAUBACH, G.D.:
J. Amer. Chem. Soc. 79, 1258 /1957/
- 60/ GRABER, R.P., MEYERS, M.B., LE ROY, G., HICKMANN,
BOROCHOFF, E.M., ODELL, A.D.:
J. Med. Chem. 7, 540 /1964/
- 61/ SYHORA, K.: Czech. 104, 667 /1962/
C.A. 60, 8100 f /1964/
- 62/ SYHORA, K.: Czech. 110, 406 /1964/
C.A. 60, 17260 /1965/
- 63/ SYHORA, K., MAZÁČ, R.:
Coll. 29, 235 /1964/
- 64/ Brit. 932, 153 /1963/
- 65/ Ger. 1, 158, 968 /1963/
- 66/ WETSTEIN, A.: Helv. Chim. Acta, 23, 388 /1940/
- 67/ JACKMANN: Hydrogenation-dehydrogenation Reactions.
in R.A. RAPHAEL et. al.: Advances in
Organic Chemistry. Vol. 2. Interscience.
New York 1960.
- 68/ JACKSON, C.L. MacLAURIN, R.D.:
Amer. Chem. J. 37, 7 /1907/

- 69/ RINGOLD, H.J., TURNER, A.:
Chem. and Ind. 1962, 211.
- 70/ RINGOLD, H.J., BATRES, E.:
Fr. M. 1201 /1962/
C.A. 58, 10281 g.
- 71/ VARGHA, L., RADOS, M., SZPORNYYI, L.:
Hung. 151, 037 /1963/
C.A. 9335 g /1964/
- 72/ BURN, D., KIRK, D.N., PETROW, W.:
Proc. Chem. Soc. 1960, 14.
- 73/ DANNENBERG, H., NEUMANN, H.-G., DANNENBERG- von
DRESLER, D.:
Ann. 67H, 152 /1964/
- 74/ DANNENBERG, H., NEUMANN, H.-G.:
Ann. 675, 109 /1964/
- 75/ SHUNGO WADA, YAKUGAKU ZASSHI:
29, 120 /1959/
C.A. 53, 10296 b /1959/
- 76/ GARDI, R., VITALI, R., ERCOLI, A.:
J. Org. Chem. 27, 668 /1962/
- 77/ KIKVO JASUDA, NOJI YAMADA, HIROSHI MORI, HIROAKI
TAYIMA:
Japan 230 /'64/ /1960/.
C.A. 60, 10760 b /1964/
- 78/ JULIAN, P.H., MEYER, E.W., KARPEL, W.J., WALLER, J.R.:
J. Ann. Chem. Soc. 72, 5145 /1950/

- 79/ WATERS, W.A.: Mechanism of Oxidation of Organic Compounds.
Methuen. London 1964.
- 80/ TAUB, D., WENDLER, N.L.: U.S. 3,068, 224 /1961/
C.A. 58, 11444 c.
- 81/ SWERN, D.: J. Amer. Chem. Soc. 69, 1692 /1947/
- 82/ BARTLETT, P.O.: Rec. Chem. Progr. 11, 47 /1950/
- 83/ LYNCH, R.M., PAUSACKER, K.H.:
J. Chem. Soc. 1955, 1525.
- 84/ SCHWARTZ, N.N., BLUMBERGS, J.H.:
J. Org. Chem. 29, 1976 /1964/
- 85/ HALMOS, M., SZABÓ, J., ZOLTAI, A.:
Acta Phys. et Chem. Szeged. 12 /1966/.
Sajtó alatt.
- 86/ RAO, C.N.R.: Chemical Applications of Infrared Spectroscopy.
Academic Press, New York 1963.
- 87/ VARSÁNYI, Gy.: Szerves Kémiai Spektroszkópia.
Mérnök Továbbképző Intézet 1961.
- 88/ BRÜGEL, W.: Einführung in die Ultrarotspektroskopie.
Steinkopf. Darmstadt 1954.
- 89/ KATRITZKY, A.R.: Physical Methods in Heterocyclic-
Chemistry. Vol. 2. KATRITZKY, A.R.,
AMBLER, A.P.: Infrared Spectra
Chapter 10.
- 90/ GÜNTARD, Hs., H., HEUSSER, H., FÜRST, A.:
Helv. Chim. Acta, 36, 1900 /1953/

- 91/ DOBRINGER, K., KATZENELLENBOGEN, E.R., NORMAN, R.
JONES: Infrared Absorption Spectra
of Steroids.
Vol. I. Interscience, New York 1953.
- 92/ ROBERTS, G., GALLAGHER, B.S., NORMAN, R. JONES:
Infrared Absorption Spectra of
Steroids.
Vol. II. Interscience, New York 1958.
- 93/ PATTERSON, W.A.: Anal. Chem. 26, 823 /1954/
- 94/ BOMSTEIN, J.: Anal. Chem. 30, 544 /1958/
- 95/ FIELD, J.E., COLE, J.O., WOODFORD, D.E.:
J. Chem. Phys. 18, 1298 /1950/
- 96/ THOMPSON, H.W., CAVE, W.T.:
Trans. Faraday Soc. 47, 946 /1951/
- 97/ LORD, R.C., MOLIN, B.:
J. Chem. Phys. 24, 656 /1956/
- 98/ GÜNTARD, Hs., H., MESSIKOMMER, B., KOHLER, M.:
Helv. Chim. Acta, 33, 1809 /1950/
- 99/ LINNETT, J.W.: J. Chem. Phys. 6, 692 /1941/
- 100/ KOHLRAUSCH, K.W.F., REITZ, A.W.:
Proc. Ind. Acad. Sci. 8A, 255 /1938/
- 101/ SZYMANSKY, H.A.: Interpreted Infrared Spectra. Vol. 1.
Plenum Press. New York 1964.
- 102/ HERZBERG, G.: Molekulaszinképek és molekulaszervezet.
Akadémiai Kiadó. Budapest 1959. II. 397.
- 103/ THOMPSON, H.W., CAVE, W.T.: Trans. Faraday Soc. 47, 951
/1951/
- 104/ RISSEGHEN, H. van,: Bull. Soc. Chim. France, 1959, 1661.

