

SZTEROIDOK KIORMETILIZÉSE

TUDOMÁNYEGYETEMI DOKTORI ÉRTÉKZÉS

BENYÚJTJA

KATONA FERENC

okleveles vegyész

Készült: A József Attila Tudományegyetem Szarvas  
Kémiai Intézetében, Szeged.

1967





Diss. B 257





## TARTALOMJEGYZÉK

I.	BEVEZETÉS . . . . .	1. oldal.
II.	IRODALMI ÁTTEKINTÉS . . . . .	3. oldal.
XII.	KISÉRLETI RÉSZ. . . . .	20. oldal.
IV.	AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE ÉS ÖSSZEFOGIALÁSA . . . . .	38. oldal.
V.	IRODALOM . . . . .	39. oldal.



## I. B E V E Z E T É S

Farmakológiai vizsgálatok céljából korábban sokat foglalkoztunk a JATE Szerves Kémiai Intézetében a különböző szteroidok Mannich-kondenzációjával. Ezt a módszert alkalmaztuk pl. irodalmi adatok alapján a 16-metilón-dehidroepiandrosteron ( 1 ), analógia alapján a 16-metilón-3-ciklopentil- vagy metil-ösztren ( 2 ) előállítására.

Főleg arra törekedtünk, hogy az ösztrent vagy az ösztren C-3-as származékait (étereit, észtereit) farmakológiai hatásváltoztatás céljából a C-2-es vagy a C-4-es atomon szubsztituáljuk. Így ezekre az atomokra egy  $-CH_2X$  csoport épül be. A közelmúltban PATTON ( 3 ) az ösztren Mannich reakciójával előállította a 2-dimetil-aminometil-ösztrent, míg más szerzők ( 4 ) az ösztren-3-metiléter 2- és 4-helyzetben helyettesített Mannich vegyületeit és igazolták azok szerkezetét.

Mi más módszerrel igyekeztünk eljutni a 2- és 4-metil-N.X származékokhoz. Számunkra legalkalmasabbnak az alapvegyület elkészítésére a klormetilozés bizonyult ( 5 ). Ezt a módszert gyakran alkalmazták és alkalmazzák az aromás vegyületek helyet-



tosítására.

Ezzel kapcsolatban megvizsgáltuk az ősztrom és említett származékai előállítási lehetőségét, reakciókészségét és a különböző helyettesítők hatását a molekula reakciókészségére.

Az ősztrom és származékai klorometilhezésénél és további reakcióinál szerzett tapasztalataink, pl. a dehidroepianóroszteron és származékai klorometilhezésénél igyekeztünk hasznosítani részben irodalmi példa alapján ( 6 ). Az említett reakciók termékeinek a feldolgozása és azonosítása azonban még folyamatban van.

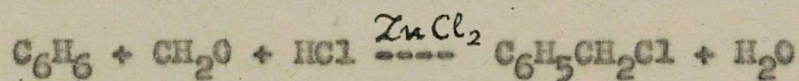


## II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Valamilyen molekulába a  $-\text{CH}_2\text{X}$  csoport bevitelére alkalmas módszerek közül a Mannich-kondenzációval már foglalkoztunk a bevezetésben, még itt az aminometilozést szeretném megemlíteni ( 7 ) ami ugyanesak gyakran használt módszer, bár szteroidok esetében nem túl gyakran <sup>alkalmazták</sup> használták.

Részletesen az irodalmi áttekintésben a klormetilozéssel, mint módszerrel és a klormetilálás szteroidoknál történő alkalmazásával szeretnék foglalkozni.

A klormetilozésre első példát GASSI és MASELLI ( 8 ) azon munkája szolgáltatott, amelyben a szerzők benzilkloridot állítottak elő benzolból és paraformaldehidből sósavval cinkklorid katalizátor jelenlétében.



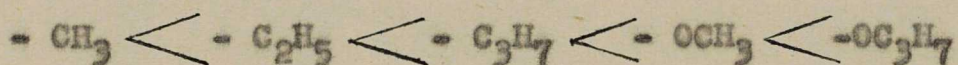
Ezt a módszert azután első sorban aromások helyettesítésére kiterjedten hasznosították ( 5 ).

VAVON és munkatársai /1939/ ( 8 ) szisztoma-



tikusan megvizsgálták a benzollal összehasonlítva különböző szubsztituensok hatását a klormetilezésre és a következőket észlelték:

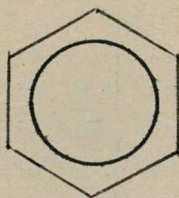
a.) A klormetilezés sebessége a felsorolt szubsztituens sorrendben növekszik:



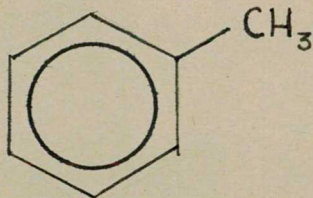
b.) viszont a következő sorrendben csökken:



Est igen szemléletesen bizonyítják a következő relatív klormetilezési sebességi konstansok, amelyek benzolra mint egységre vannak számolva.

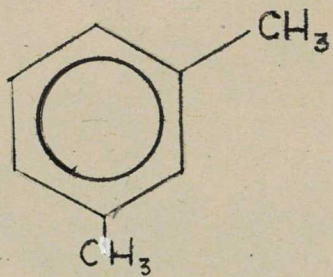


benzol 1

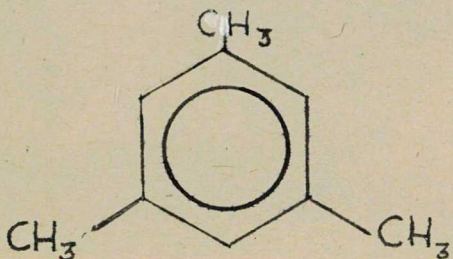


toluol 3

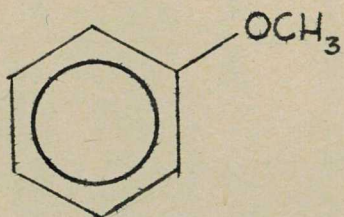




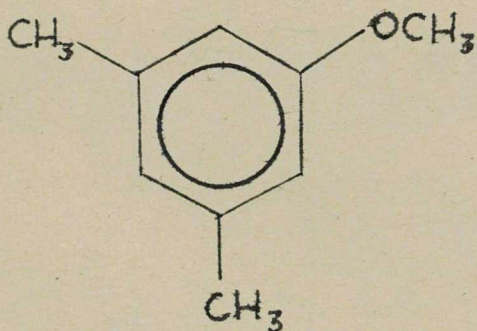
m-xilol 24



mezitilón 600

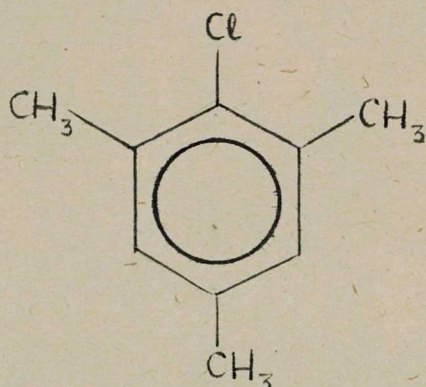


anisol 1300

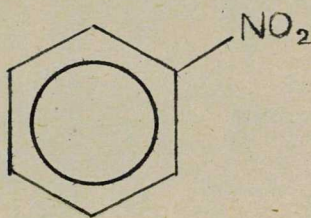


3,5-dimetil-anisol 100.000

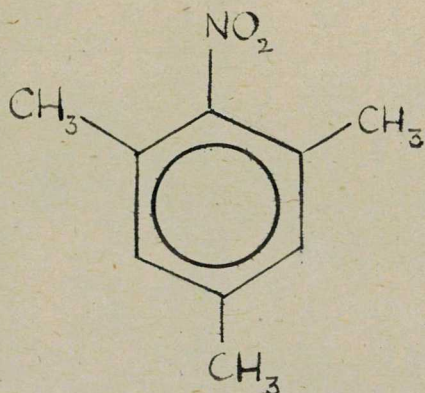




klormezitilén 2



nitrobenzol nem mér-  
hetően  
lassu



nitromezitilén - " -

Klórmetilészószor vagy a vizes formaldehidet vagy a paraformaldehidet reagáltatjuk száraz sósav gáz átvezetéssel az anyaggal. Ha klórmetilótert alkalmazunk akkor a reakció sósav gáz bevezetés nélkül is lejátszódik. Az első esetben metanolt, ecet-



savat használhatunk oldószernek vagy sokszor a klórmetilálándó anyag szerepelhet oldószerként. A második esetben viszont a klórmetiléter maga az oldószer. Az ecetsav sokszor katalizátor szerepet is játszik. Az ecetsavon kívül foszforsavat, kónsavat, ónkloridot, cinkkloridot és aluminiunkloridot használnak leggyakrabban katalizátornak.

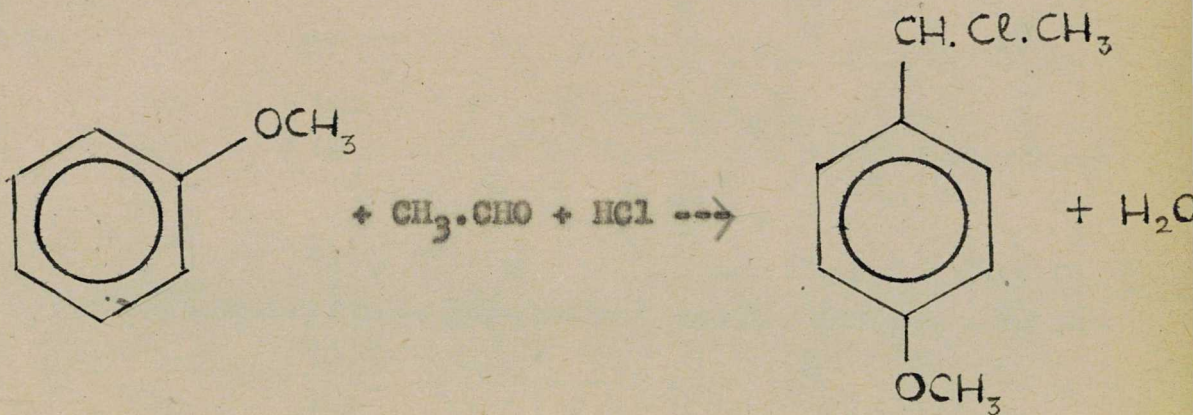
A rokon reakciók közül a brómmetilézést és a jódmetilézést emliteném, amelyeknél a klórmetilezéshez hasonló kondenzáció játszódik le. A brómmetilezésnél a sósav helyett hidrogén bromidot használnak, DARZENS ( 9 ) szerint ez a módszer is általános, de a termelési adatok itt rosszabbak, mint a klórmetilezésnél.

A jódmetilezésre nem sok irodalmi példa ismert SANDIN és FIBSER ( 10 ) a jódmetilézést úgy hajtották végre, hogy az anyagra klórmetiléter vagy paraformaldehid ecetsavas oldatához 1,7 fajsúlyu jódhidrogénsavat ( HJ ) adtak. Az említett esetben a termelés 90 %-os volt.

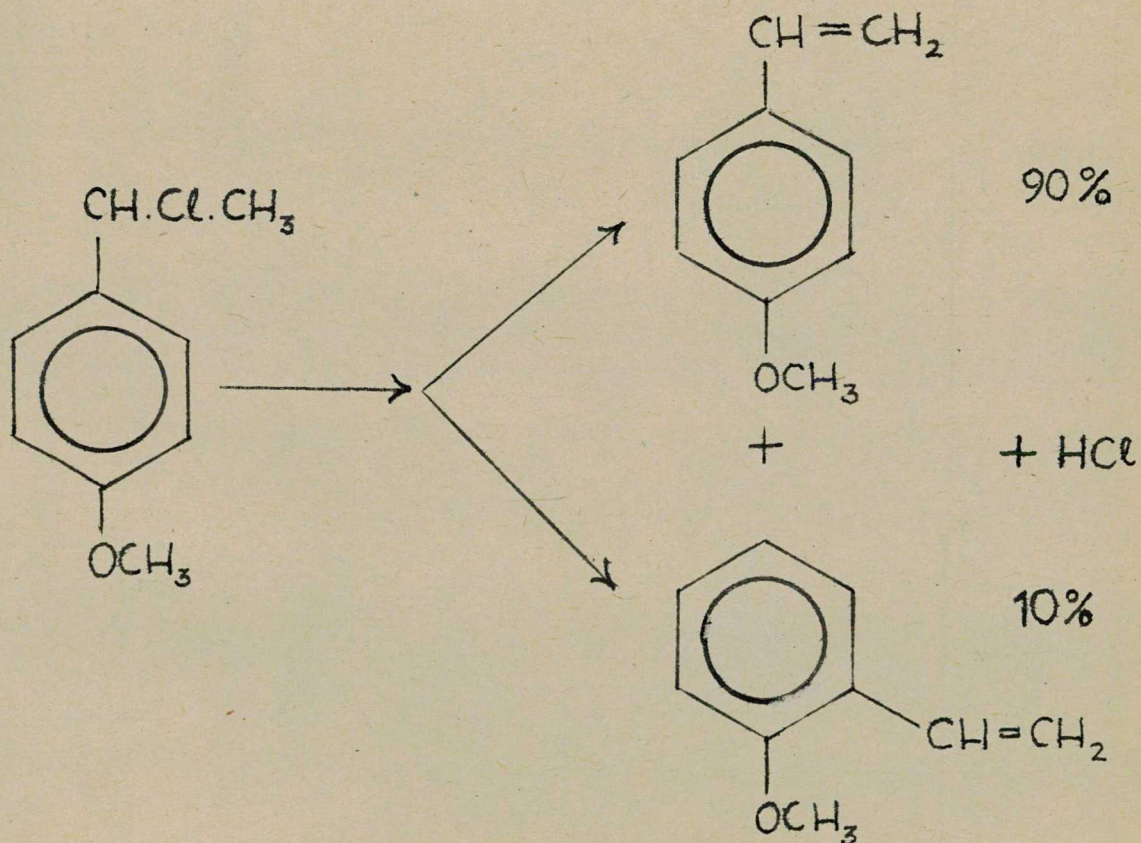
Ha a formaldehid helyett paraaldehidet használunk, akkor klóretilezés játszódik le. Az anizol esetében bemutatva ezt a reakciót az a következő-



képen játszódik le:

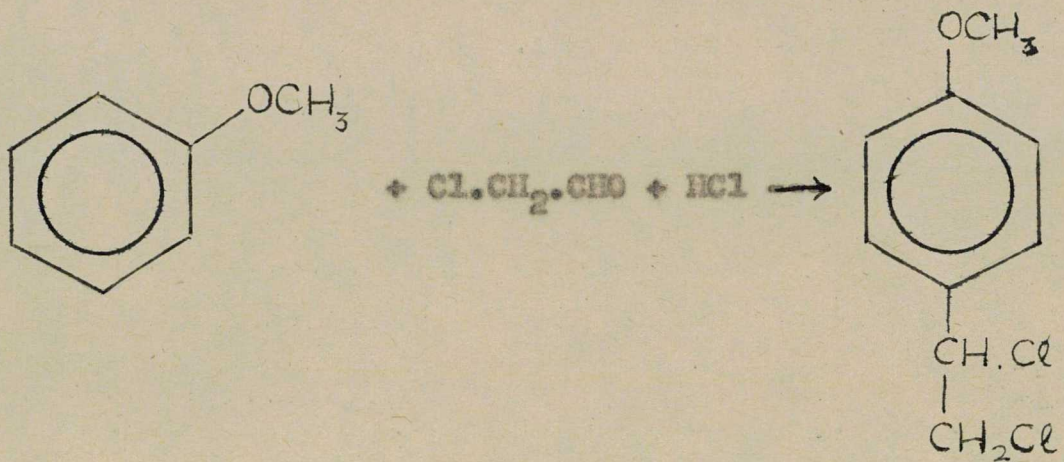


A kloretil származékok könnyen veszítenek sósavat és így a megfelelő vinyl-analóg keletkezik. Az anizol pl. végül is 90 %-ban p.-vinil-anizolt és 10 %-ban o.-vinil-anizolt szolgáltat ( 11 ).

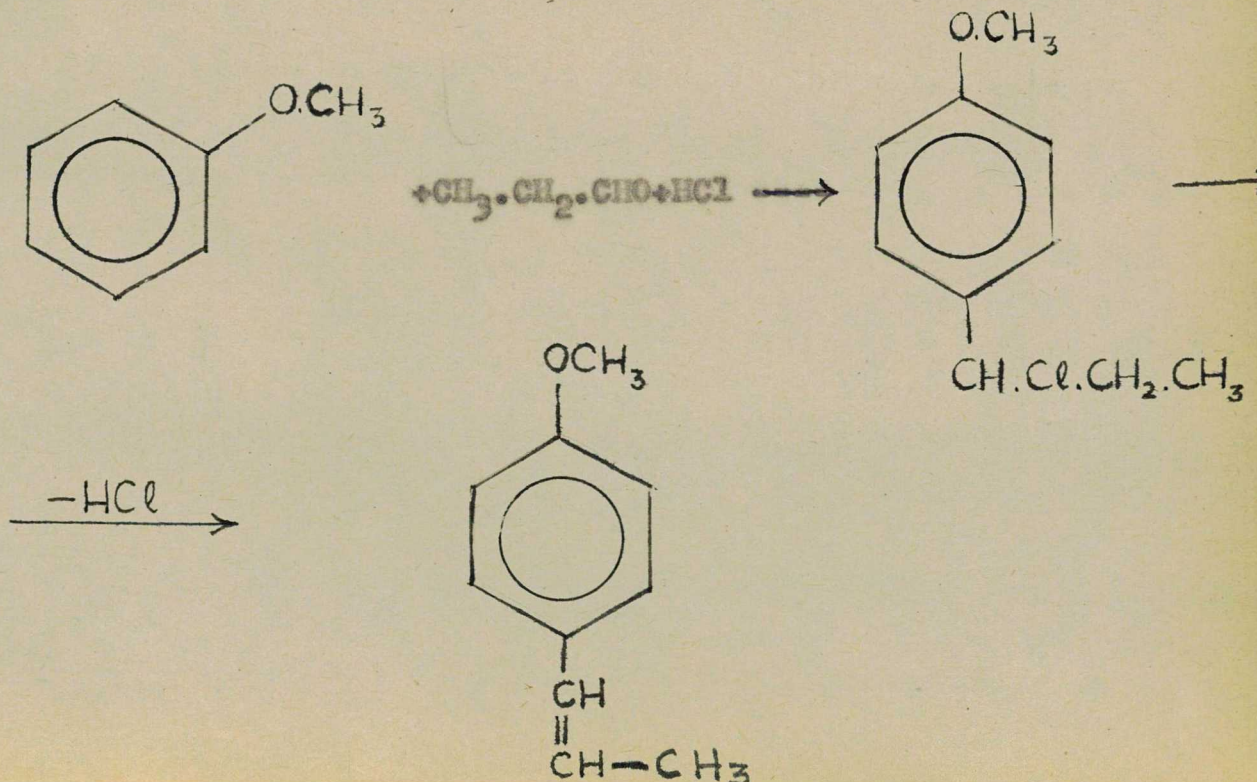




Klóracetaldehidet alkalmazva  $\alpha$ ,  $\beta$  -di-  
klóranizol keletkezik ( 12 ).



Az anizol klórpropilálása propionaldehid jelen-  
létében a dehidroklorozás után az anetolhoz vezet  
( 11 ):





Az anizol klórbutilezése is ismert pl. butiraldehid jelenlétében ( 13 ), csak a reakció termelése igen gyenge, ebben az esetben 2-metoxi-5-metil- $\omega$ -kloro-butilbenzol keletkezik.

A klórizobutilezésre is ismerünk példát ( 14 ).

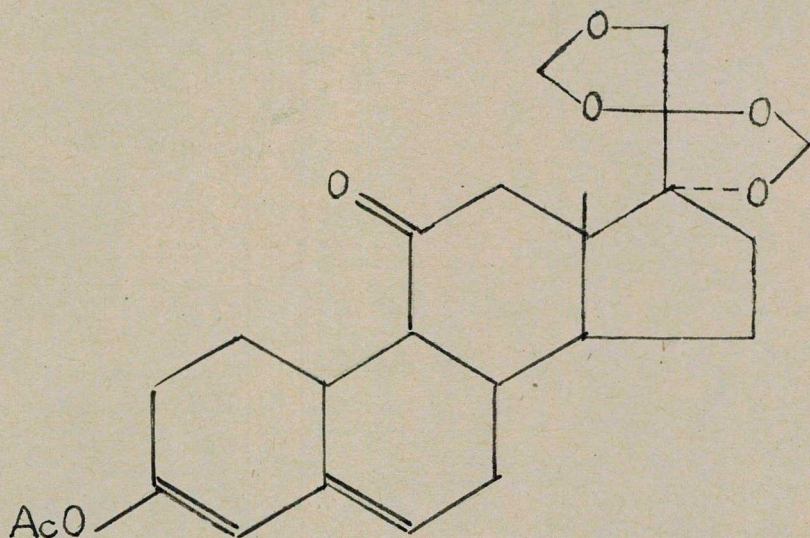
Természetesen itt nem törekedhetek a teljességre, de meg kell jegyezni, hogy általában a halogén alkilálás irodalma igen nagy számára rug az *Organic* Reactions-ben / 1942 / megjelent összefoglaló óta.

A reakció ismereteink szerint ionos mechanizmus szerint játszódik le és a reakcióban klormetil-karbonium ion ( + CH<sub>2</sub> . Cl ) vesz részt.

Szteroidoknál először FRIED és munkatársai ( 6 ) alkalmazták először a klormetilezést. Azonban alapvegyületnek egy többfunkciós molekulát válasz-

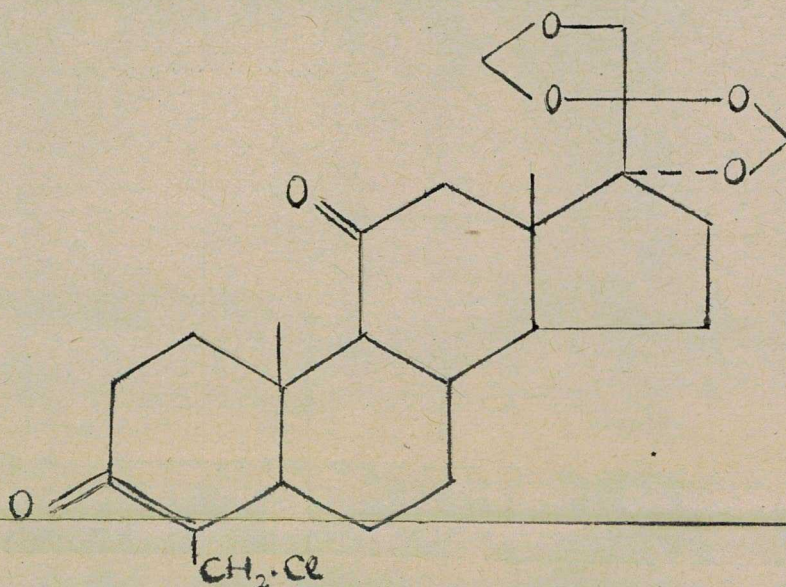


tottak és így a keletkezett termék szerkezet meghatározása sok nehézséggel járt. A reakciót a biológiai-  
lag fontos C6-steroidok előállítására kísérletük  
meghasznosítani. A klormetilézést a 17<sup>β</sup>-20,20,21-  
bismetiléndioxid (BMD)-3-acetoxi-3,5-pregnadión-11-  
-on-on végezték el klormetil-metilétert alkalmazva  
ecetsavban, sajnos azonban a reakció végeredménye-  
képpen sokféle terméket izoláltak, ami megnehezítette

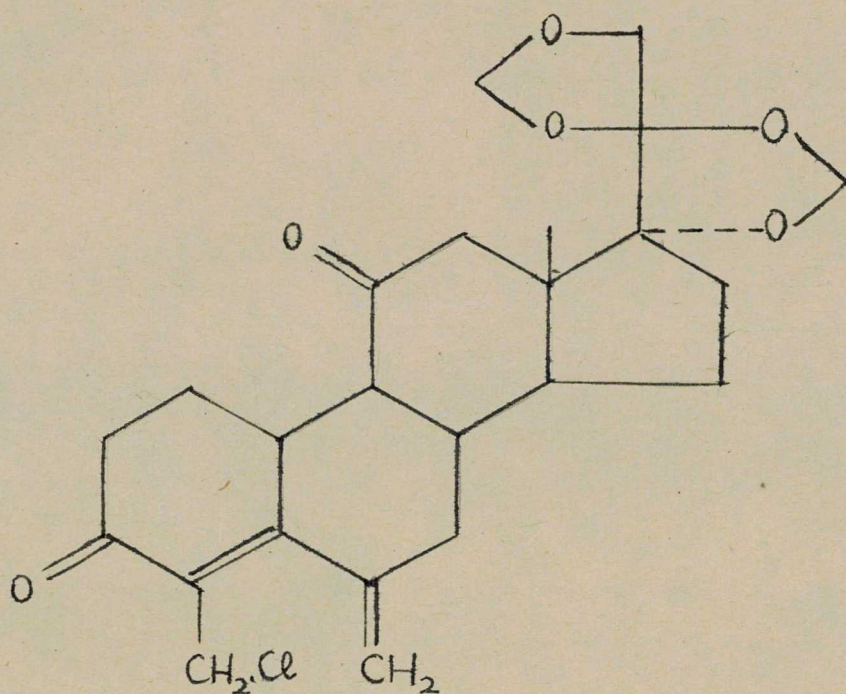


a reakció kiterjesztését egyéb esetekre is.

A kortizon enol-acetát klormetilézésekor a  
következő termékek keletkeznek:



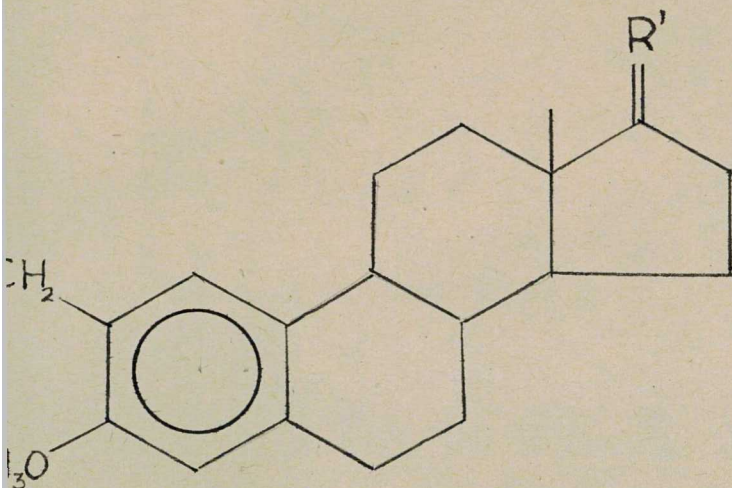




amelyekből másodlagosan a megfelelő C4 vagy C4 és 6-  
metil-származékok készíthetők el.

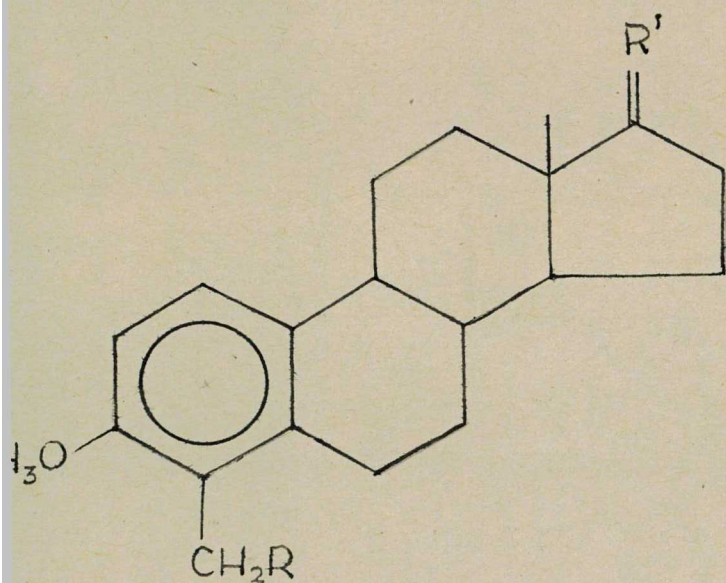
Az ösztren-metilóter klorometilozése ( 15 )  
~~viszont~~ a hidrolízis után a 2-hidroksimetil-ösztren-  
-metilétert, Pd-esontszenes redukciója viszont a  
2-metil származékhoz vezetett, mint fő komponensek-  
hez és a 4-hidroksimetil-származékhoz, valamint a  
dimerhez, vezetett.



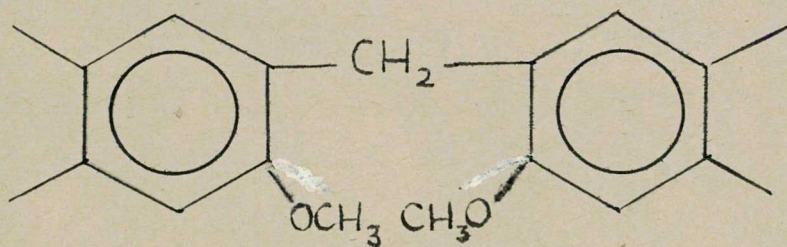


$R = OH; R' = O$

$R = H; R' = O$



(Az  $R$  és  $R'$  hasonló  
gyököket jelent, mint  
előbb)



dimer



Mint ahogy azt már a bevezetésben említettük farmakológiai vizsgálatok céljaira szükségünk volt 2- és 4-metoximetil, ezen túlmenően általában 2- és 4- $\text{CH}_2$ -X szubsztituált ösztren-3-alkil éterekre ( 16 ). Ismeretes, hogy az ösztren molekula aromás gyűrűjének különböző helyeken történő szubsztitúciója jelentősen módosítja az eredeti molekula biológiai hatását ( 17 ).

Kézelmultban PATTON az ösztren Mannich reakciója során ( 3 ) előállította a 2-dimetilaminometil-ösztrent, amelyet ecetsavanhidriddel 2-acetoximetil-ösztren-acetáttá alakított át. Megismélteltük PATTON kísérletét, a diacetátot lugosan elhidrolizáltuk, de a diolból sem dimetilszulfátes, sem metiljodides kezeléssel nem tudtunk megfelelő mennyiségű és tisztaságú dimetoxi-származékot nyerni. A vegyület előállítása Mannich reakcióval a megfelelő ösztren-3-alkil éterből, tehát nem valószínű meg, mert a 17-oxo csoportnak a 3-alkoxi csoporttal szembeni aktiváló hatása jóval nagyobb és így 16-dialkylaminometil származék keletkezik ( 18, 19 ). A Mannich vegyületek utólagos metilozását viszont - azok kriptofenoles karaktere miatt - PATTON nem tudta megvalósítani és ezért,



vizsgálataink kezdetén - amikor még KANEKO, HASHIMOTO és KOBAYASHI erre vonatkozó eredményes eljárása ( 4 ) nem volt ismertes - a metoximetil-ösztren-3-alkil-éter származékok előállítása szempontjából ez a lehetőség sem jöhetett számításba.

Ezért egyikünk (A.F.A.) javaslatára a fenolok, ill. fenoléterek hasonló reakcióinak analógiája alapján az ösztren-3-alkiléterek klórmetil-metil-éterrel történő reakcióját választottuk kiindulási lépésnek. A fenti reagensnek a szteroidok sorában való alkalmazása igen kevés példa van ( 6, 15 ).

Ha az ösztren-3-metilétert ( I ) ecetsavban klórmetil-metiléterrel reagáltattuk, feldolgozás és kromatográfiás tisztítás után megfelelő analízisű klórmetil vegyületet kaptunk, amelynek vr.kr.tás analízise két anyag jelenlétét mutatta. Az így nyert keveréket dimetilaminnal és piperidinnel reagáltattuk. A nyers reakciótermékek vr.kr.-an szintén keverékeknek bizonyultak; ebben a fázisban már jól észlelhető volt a kromatogramon az egyik termék jelentős talsulya a másikkal szem-



ben. A nitrogén tartalmu származékokat már frakcionált kristályosítással sikerült elválasztani. Az analízis adataiból látható volt, hogy a két anyag V, VI, valamint VII, VIII, feltehetően egymás izomérje. Az említett származékok infravörös spektrumában észlelhető volt egy kicsiny csúcs ill. váll  $1410-1405 \text{ cm}^{-1}$ -nél, amely a 16-os helyzetben szubsztituálatlan metilénecsoportot tartalmazó 17-ketoszteroidokra jellemző ( 3 ), a  $835-810 \text{ cm}^{-1}$  sáv jelenléte ( 20 ) viszont a C-2 és C-4 pozíciókban történő helyettesítésre utalt. Ennek alapján a kisebb mennyiségben keletkező izomér szerkezetét, C-4 szubsztitúciót tótelezve fel, a VI és VIII képlettel jellemeztük.

Továbbalakítás, továbbá szerkezetigazolás céljából megkíséreltük az  $\beta$ -alkoxi-izoméroket (V, VI ill. VII, VIII) a japán szerzők által alkalmazott ( 4 ) módszerrel /dimetilszulfát forró káliclúgos metanolban/ a megfelelő metoximetil- $\beta$ -metilóter származékokká (XVII és XVIII) átalakítani. Nevezett szerzők u.i. a vonatkozásai vegyületeket a szahád fenoles hidroxil csoportot tartalmazó ösztrogen Mannich bázisokból állították elő



az említett körülmények között ( 5 ). Sajnos a reakciótermékből a kiindulási anyag mellett egyéb kristályos terméket izolálni nem tudtunk; ugyancsak negatív eredményt értünk el az izomerek metiljodiddal történő kezelése során is.

Hasonló eredményt kaptunk az ösztron-3-ciklopentil-éter klórmetilézése során is. A keveréknek mutatkozó klórmetil-vegyületet (IV) piperidimel és morfolimel reagáltattuk, majd az izomereket frakcionált kristályosítással különítettük el (IX, X valamint XI, XII). A dimetilszulfátes és a metiljodidos reakció itt sem volt alkalmazható. A nagyobb (IX, X), valamint a kisebb mennyiségben keletkező izomerek (X, XII) ecetsavanhidriddel külön-külön kezelve azonos (XV, XVI) acetoximotil származékokká alakultak. Ez a kísérlet alátámasztotta, hogy a klórmetilézési reakció során a szubsztitúció mindkét esetben az aromás gyűrűn történt.

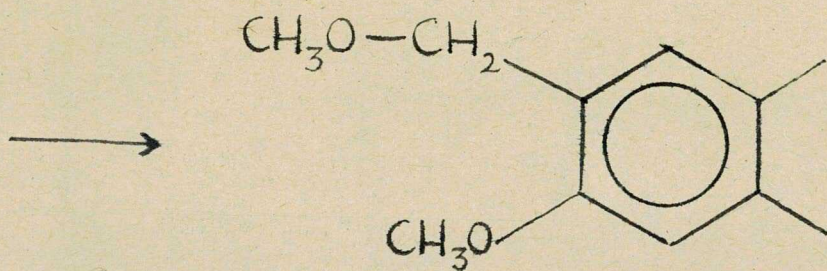
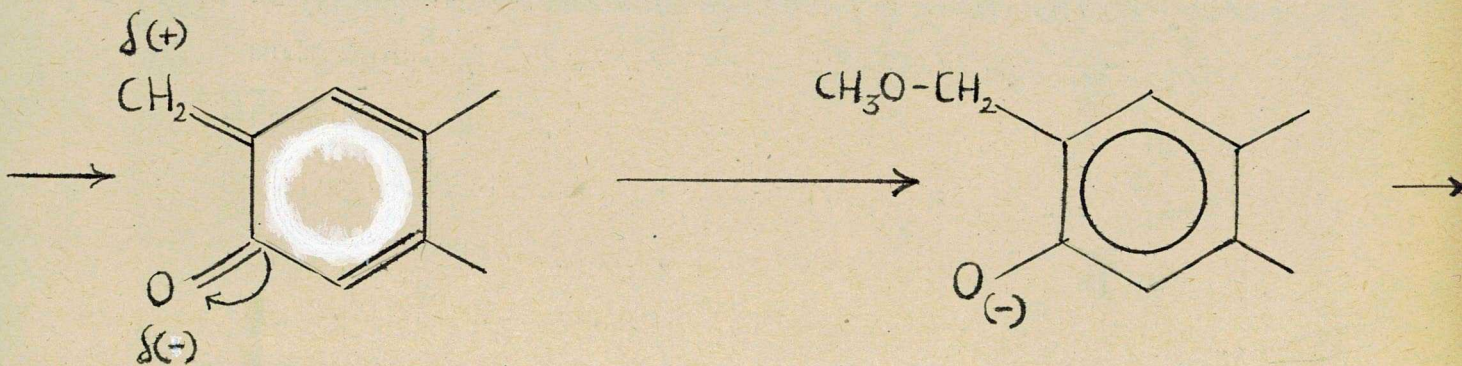
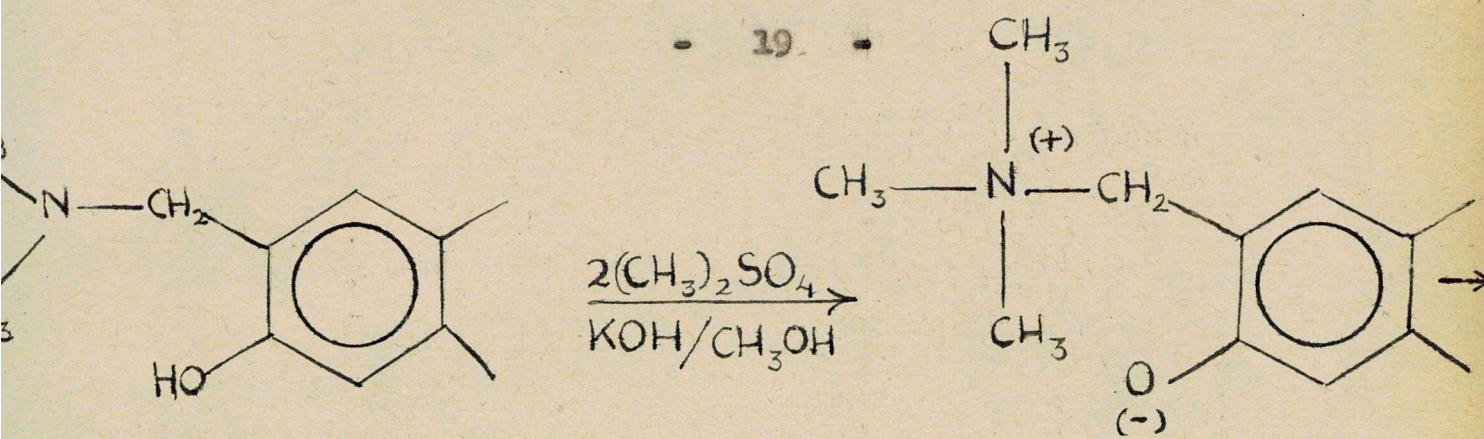
A fentiek ismeretében most már a klórmetil-ösztron-3-metiléter izomer keveréket (II) ecetsavban nátrium acetát jelenlétében szolvelizáltuk. Miután a két izomert ebben az esetben vr.kr.-



val csak észlelni, de megfelelően elválasztani nem tudtuk, az acetoximetil-izomerek keverékét dioxános nátriumkarbonáttal hidrolizáltuk és a két izomert preparatív vr.kr. segítségével elkülönítettük. A két izomér (XIII, XIV) fizikai állandói és infravörös-spektrum alapján jó egyezést mutatott JOHNS által legújabban előállított ( 15 ) 2- és 4-hidroximetil-ösztron-3-metiléterrel. Mindkét izomér metilézésével alacsony termelés mellett eljutottunk a 2- és 4-metoximetil-ösztron-3-metil éterhez (XVII, XVIII). A 2-metoxi-metil-származékot (XVII) metanolizissal a klórmetil-keverékből (III) is előállítottuk ( 11 ).

KANEKO és munkatársai ( 4 ) a 2- ill. 4-dimetilaminometil-ösztronnak a megfelelő dimetoxi-származékká (XVII, XVIII) történő sikeres átalakítását a Mannich bázisok amin kieserőldési reakciójával magyarázzák ( 21 ). Feltételezik, hogy a szekunder bázis /lásd 2. ábra/ első lépésben kvaternarizálódik, majd alkális közegben metilénkinemá alakul; ez az intermedier a jelenlevő nukleofil alkoxid ionnal rea-





- 2. ábra

gál, majd a reakciósort a kialakult fenolát ion alkilezése zárja le. A fenti magyarázat alapján



érthető, hogy a mi esetünkben a szerzők módszere miatt adott negatív eredményt: a már alkilezett 3-hidroxi csoport /a 3-metoxi csoport jelenléte/ következtében a metilén-kinon intermedior szerkezet kialakulására nem volt lehetőség és így a tercier amino csoport kicserélődése preparatív módon nem következett be.

### III. KISÉRLETI RÉSZ

#### A./ ÁLTALÁNOS KISÉRLETI RÉSZ ( 16 ).

Az infravörös spektrumokat Unicam SP 200 spektrofotométerrel vettük fel részben KBr passzillákban, részben oldószerben első sorban kloroformban.

$\alpha/D^{20}$  értékeket a legtöbb esetben - ha más oldószert nem jelöltünk meg - kloroformban határoztuk meg 1,0 %-os koncentrációban ( $c = 1,0$ ).

Osztópikromatográfiára neutális (n.) Brockmann II alumíniumoxidet vagy hasonló aktivitású bázikus (b.) alumíniumoxidet használtunk. Ebből



készítettük meghatározott térfogatu desztillált viz hozzáadásával a kisebb aktivitásu aluminium-oxidot.

Vékonyréteg-kromatográfiám (vr.kr.) Kiesol-  
gel G nach Stahl adszorbenst használtunk 250 µm-es  
rétegvastagságban. A vr.kr.-hoz a lemezeket Desa-  
ga-készülékkel készítettük. A lemezek mérete  
10 x 20 és 20 x 20 cm volt.

A kész lemezeket  $120^{\circ}$ -on aktiváltuk 20 per-  
cig.

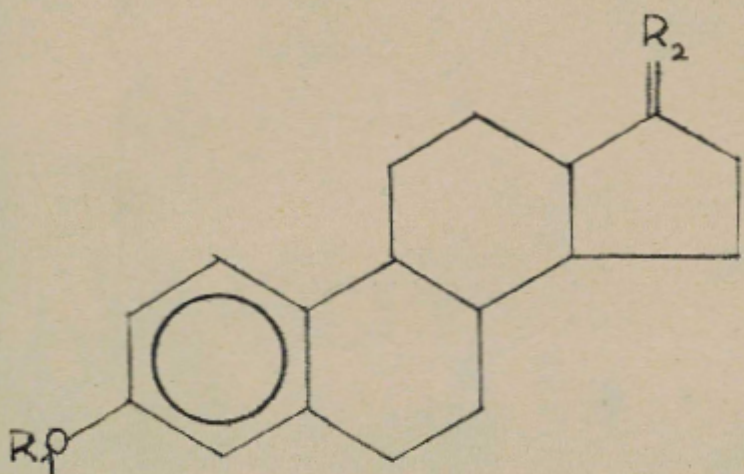
Felszálló kromatogramjaink kifejlesztéséhez  
legtöbbször a ciklohexán:kloroform:jégecet (7:2:1)  
rendszeret használtunk. Száritás után a szteroid  
foltokat vagy foszforsav:viz (1:1) keverékével  
vagy  $J_2$ -gőzzel hívtuk elő.

Képletszerűen röviden a következőképpen fog-  
lalhatjuk össze az elvégzett munkánkat:

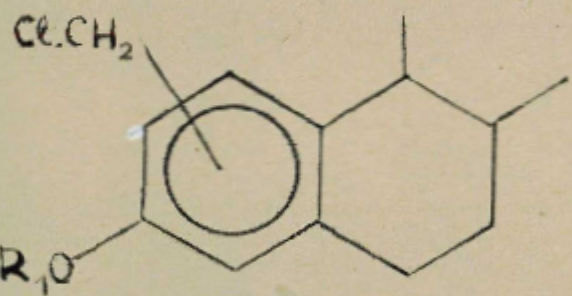
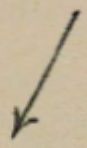
Kiindulási anyagaink az ösztren-metilóter  
(I) és ciklopentilóter (II) voltak:

Ez a klorometilálás után a III és IV vegyes  
klorometil-származókat szolgáltatá. A III klo-  
rometil származék a dimetilamin száraz benzoles





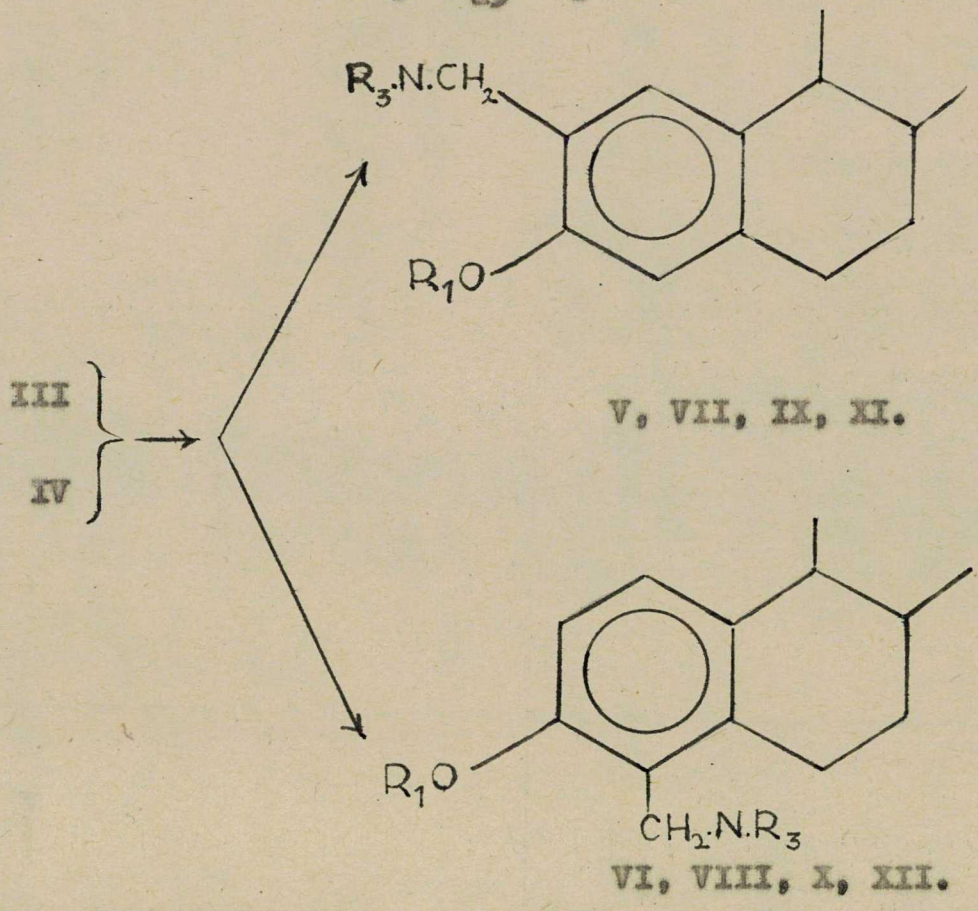
- I  $R_1 = CH_3; R_2 = 0$
- II  $R_1 = C_5H_{11}; R_2 = 0$



- III  $R_1 = CH_3; R_2 = 0$
- IV  $R_1 = C_5H_{11}; R_2 = 0$

oldatával az V és VI dimetilamino-metil számasó-  
kot szolgáltatotta, míg a IV a VII és VIII-ast.



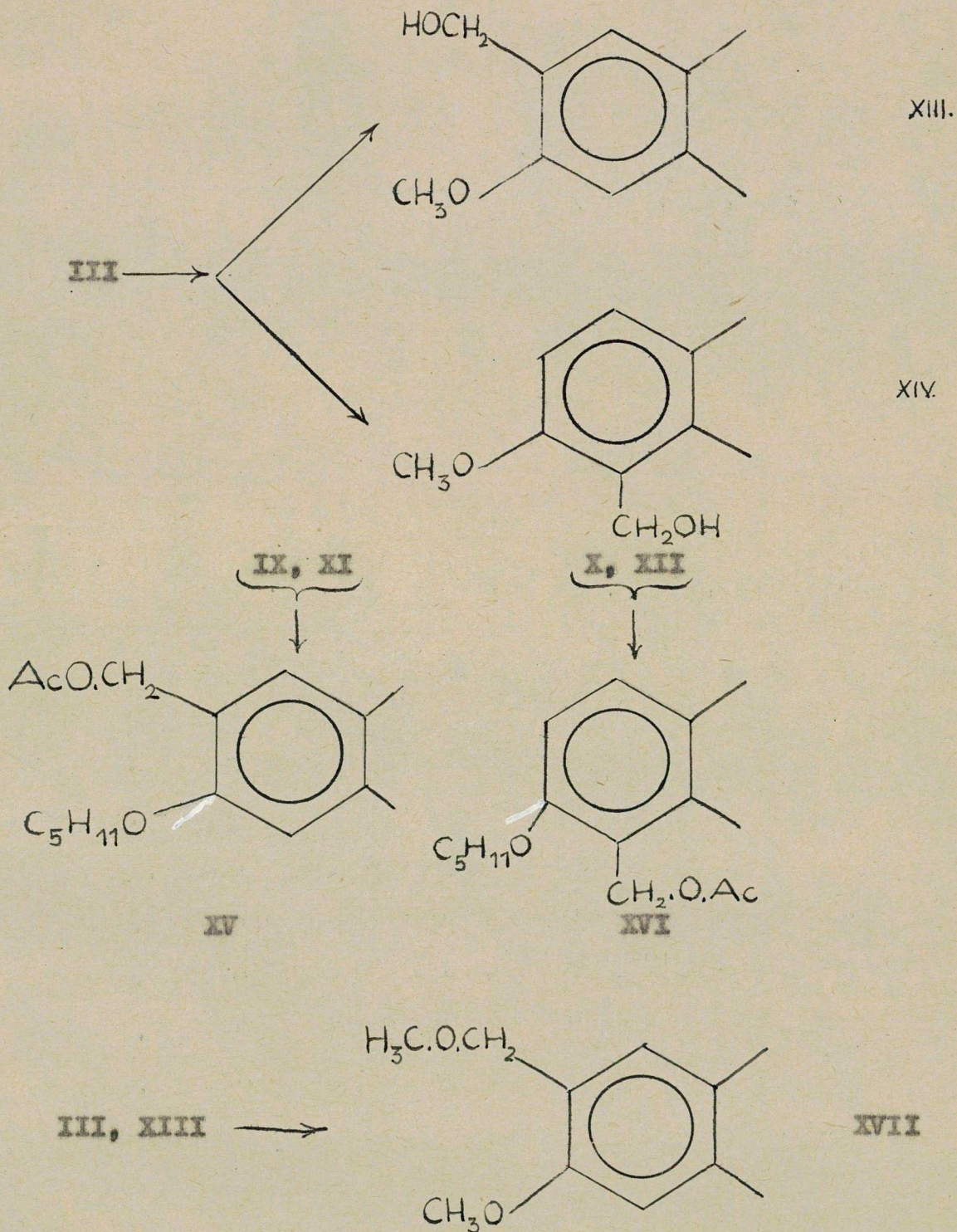


- V.  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{O}$ ;  $R_3 = (\text{CH}_3)_2$
- VI.  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{O}$ ;  $R_3 = (\text{CH}_3)_2$
- VII.  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{O}$ ;  $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}$
- VIII.  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{O}$ ;  $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}$
- IX.  $R_1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ ;  $R_2 = \text{O}$ ;  $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}$
- X.  $R_1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ ;  $R_2 = \text{O}$ ;  $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}$
- XI.  $R_1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ ;  $R_2 = \text{O}$ ;  $R_3 = \text{C}_4\text{H}_8$
- XII.  $R_1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ ;  $R_2 = \text{O}$ ;  $R_3 = \text{C}_4\text{H}_8$

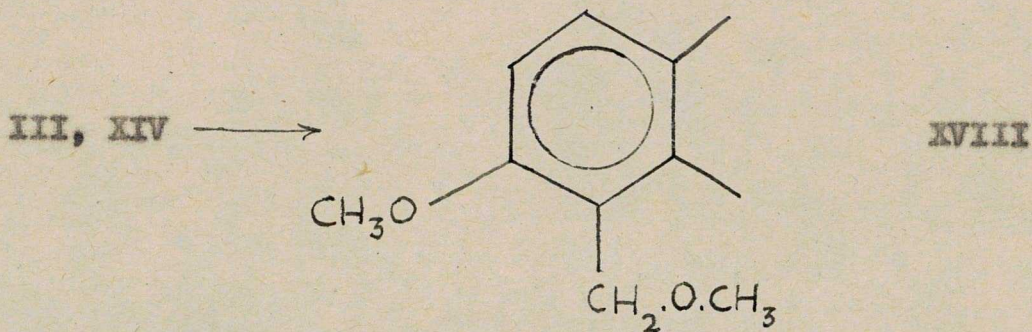
A III-ből oximotil-származékokat készí-



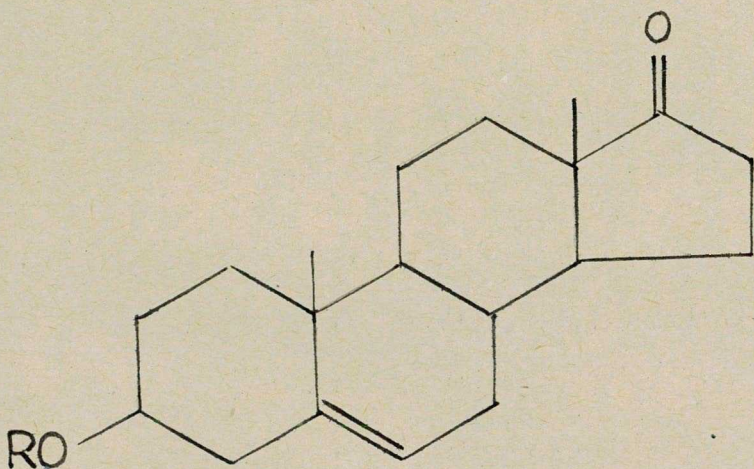
tottink:







Kísérleteket folytattunk még a dehidroepi-  
androszteron (XIX) és 3/5-acetoxi-dehidroepi-  
androszteron (XX) klorometilálására:



XIX R = H

XX R = Ac



B./ RÉSZLETES KÍSÉRLETI RÉSZ

Ösztroon-3-metiléter klorometilozése.

2,84 g /0,01 mol/ ösztroon-3-metilétert (I) ( 18 ) feloldottunk 60 ml jégecetben, 10 ml klorometil-metilétert adtunk hozzá és szobahőfokon 24 órán át állni hagytuk. Másnap jégre öntöttük, kloroformmal extraháltuk, az extraktumot 5 %-os nátrium hidrokarbonát oldattal, majd vízzel mostuk, végül vízmentes kalcium kloriddal szárítottuk. A lepárlás után nyert maradékot /2,75 g/ kromatografáltuk /100 g neutrális alumínium oxidon; jelölése a továbbiakban  $Al_2O_3$ / III-IV/ aktivitása III/IV. A középső frakcióból /petroléter-éter 4:6/ 2,45 g sárgás amorf anyagot (III) nyertünk. (Az eszlopet petroléterben készítettük, az anyagot éterben oldva vittük fel.

Összegeképlet:  $C_{20}H_{25}O_2Cl$  (332,87);

Számított: C 72,17, H 7,57, Cl 10,65;

Talált: C 72,92, H 8,22, Cl 9,68 %.



Ösztrom-3-ciklopentiléter klorometilézése.

3,38 g /0,01 mol/ ösztrom-3-ciklopentiléterből (II) ( 22 ) kiindulva az I-nél leírt módon jártunk el. Jégreöntés után enyhén sárgás színű szilárd anyag különült el /2,92 g; IV/, amelyet vízzel mostunk és szárítottunk.

Összegképlet:  $C_{24}H_{31}O_2Cl$  (386,97);

Számított: C 74,49, H 8,07, Cl 9,16;

Talált: C 75,24, H 9,10, Cl 8,72 %.

2-, és 4-dimetilaminometil-ösztrom-3-metiléter (V és VI).

1,66 g /5 mmol/ nyers klorometil-ösztrom-3-metilétert (III) 1,12 g /25 mmol/ dimetilamint tartalmazó 18 ml benzolban visszafolyáson tartottuk néhány órán át, majd lehűlés után a benzolos fázist 150 ml 2 N sósavval két részletben átrástuk, kevés esetszénnel dorítottuk, végül nátrium karbonát oldattal neutralizáltuk. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, szárítás után /1,48 g/ acetonból, majd metanolból frakcionáltan kristályosítottuk. A főtermékként izolált /0,82 g; op.: 195-205 C°/ 2-dimetilaminometil-



Ösztrom-3-metilóter (V) átkristályosítás után  
205-207 C°-on együttesen olvadt és megfelelő  
analízist adott.  $[\alpha]_D^{20}$ ; + 142° ± 2° (c = 1,0;  
kloroform);  $\nu$   $\frac{KBr}{max.}$  825, 1235 (éter) 1410, 1500,  
1600 (az.) 1720 (keton) cm<sup>-1</sup>.

Összehéplet: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N (341,50);  
Számított: C 77,83, H 9,15, N 4,01;  
Talált: C 77,42, H 9,42, N 3,85 %.

A kisebb mennyiségben nyert /0,21 g; 164-  
70°/ 4-dimetilaninometil-izomer (VI) állandói  
átkristályosítás után a következők voltak:  
op.: 170-72°;  $[\alpha]_D^{20}$ ; + 119° ± 2° (c = 1,0;  
kloroform);  $\nu$   $\frac{KBr}{max.}$ : 830, 1260 (éter), 1410,  
1502, 1605 (az.) 1720 (keton) cm<sup>-1</sup>.

Összehéplet: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N (341,50);  
Számított: C 77,63, H 9,15, N 4,01;  
Talált: C 77,68, H 9,24, N 3,68 %.

2-, és 4-piperidinometil-ösztrom-3-metilóter  
(VII és VIII).

A vegyületek előállításánál az V. ill.  
VI-nál leírt módon jártunk el 1,66 g /5 mmol/  
nyers klorometil-ösztrom-3-metilóterből (III)



kiindulva és amin komponensként 2,15 g /25 mmol/  
piperidint használva. Feldolgozás és frakcionált  
kristályosítás után 0,92 g /op.: 166-70°/ 2-pipe-  
ridinomotil-üstren-3-metilétert nyertünk. Meta-  
nolból ismételtan kristályosítva az olvadáspontja  
173-75°-ra emelkedett.  $[\alpha]_D^{20}$ : + 106° ± 2° (c =  
1,0; kloroform);  $\nu$   $\frac{KBr}{max.}$ : 810, 1260 (éter), 1405,  
1560, 1580, 1620 (ar.) 1715-18 (koton)  $cm^{-1}$ .

Összegképlet:  $C_{25}H_{35}O_2N$  (381,56);

Számított: C 78,70, H 9,25, N 3,67,

Talált: C 78,52, H 8,94, N 3,90 %.

A 150-55° olvadó nyers 4-piperidinomotil-  
izomer /0,14 g/ olvadáspontja az átkristályosítás  
során 154-55°-ra emelkedett.  $[\alpha]_D^{20}$ : + 52,6°  
± 2° (c = 1,0; kloroform);  $\nu$   $\frac{KBr}{max.}$  820, 1260  
(éter) 1405, 1575, 1460, 1467 (ar.) 1715-18 (ko-  
ton)  $cm^{-1}$ .

Összegképlet:  $C_{25}H_{35}O_2N$  (381,56);

Számított: C 78,70, H 9,25, N 3,67,

Talált: C 78,62, H 9,02, N 3,84 %.



2-, 6s 4-piperidinometil-ösztrom-3-ciklopentil-  
éter (IX és X).

1,94 g /5 mmol/ nyers klorometil-ösztrom-  
-ciklopentilétert (IV) 2,13 g /25 mmol/ piperidin-  
nel reagáltattunk 20 ml benzolban az oldóssor for-  
ráspontján. A reakcióelegyet a fent leírt módon  
feldolgozva frakcionált kristályosítás után két  
terméket nyertünk. A főtermék (IX; 0,92 g) 172-4°-  
on olvadt,  $[\alpha]_D^{20} : + 128^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0$ ; kloro-  
form);  $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$ : 830, 1260 (éter), 1410, 1560, 1575,  
1605 (sz.) 1725 (koton)  $\text{cm}^{-1}$ .

Összegképlet:  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}$  (435,65);

Számított: C 79,96, H 9,49, N 3,21;

Talált: C 79,62, H 9,39, N 3,45 %.

A kisebb mennyiségben (X; 0,18 g) izolált  
anyag olvadáspontja 153-5° volt;  $[\alpha]_D^{20} : + 104^\circ$   
 $\pm 2^\circ$ ; ( $c = 1,0$ ; kloroform);  $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$ : 8,35, 1260  
(éter), 1410, 1490, 1590 (sz.), 1728 (koton)  $\text{cm}^{-1}$ .

Összegképlet:  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}$  (435,65);

Számított: C 79,96, H 9,49, N 3,21;

Talált: C 79,74, H 9,65, N 3,55 %.



2-, és 4-morfolinometil-észtron-3-ciklopentil-éter (XI és XII).

A vegyületek előállításánál során hasonlóan jártunk el, mint IX és X-nél aminkomponensként 2,18 g /25 mmol/ morfolint használva. Földolgozás és frakcionált kristályosítás után két anyagot nyertünk. A nagyobb mennyiségben (XI; 0,84 g) izolált anyag 142-4°-on olvadt;  $[\alpha]_D^{20} : + 106^{\circ}; \pm 2^{\circ}$ ; (c = 1; kloroform);  $\gamma$   $\frac{KBr}{max.}$  : 830, 1120, 1260 (éter), 1405, 1505, 1579, 1609 (ar.) 1730 (keton)  $cm^{-1}$ .

Összegképlet:  $C_{28}H_{39}O_5N$  (457,62);  
Számított: C 76,85, H 8,98, N 3,20;  
Talált: C 76,56, H 8,80, N 3,45 %.

A másik izomer (XII; 0,09 g) fizikai állapotai és analízise a következő: op.: 128-9°;  $[\alpha]_D^{20} : + 75^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ; (c = 1,0; kloroform);  $\gamma$   $\frac{KBr}{max.}$  : 820, 1118, 1260 (éter); 1410, 1480, 1590 (ar.) 1750 (keton)  $cm^{-1}$ .

Összegképlet:  $C_{28}H_{39}O_3N$  (437,62);  
Számított: C 76,85, H 8,98, N 3,20;  
Talált: C 76,90, H 8,99, N 3,36 %.



2-, és 4-hidroxiacetil-ösztren-3-metiléter  
(XIII és XIV).

0,67 g /2 mmol/ nyers kloracetil-ösztren-3-metilétert (III) feloldottunk 8 ml kevés ecetsavanhidridet tartalmazó vízmentes ecetsavban, majd 0,41 g /5 mmol/ vízmentes nátrium acetátot adva hozzá 7 órán át enyhén forraltuk. Lehűlés után az elegyet vízzel hígítottuk, nátrium hidrokarbonáttal neutralizáltuk, majd kloroformmal extraháltuk. Az oldószer szárítása /vízmentes magnézium szulfát/ és eltávolítása után visszamarad sűrű olajban vékonyréteg kromatográfiás vizsgálat alapján két anyag jelenléte volt kimutatható, azonban az olvásuk nem volt elég éles. Ezért az olajos keveréket 8 ml vízes dioxánban (1:1) 0,8 g nátrium karbonát jelenlétében hidrolizáltuk /30 perc, 100°. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároltuk, vizben felvettük és kloroformmal ötször extraháltuk. Az organikus fázis feldolgozása után visszamaradt anyagból ismételt vékonyréteg kromatográfiával sikerült a két izomert elkülöníteni. Metiletiketon-n.-hexán elegyből kristályosítva 162-3° (XIII) ill. 199-200°



(XIV) olvadó anyagokat nyertünk;  $\nu$   $\frac{\text{KBr}}{\text{max.}}$  : 833  
(ar.) 1748 (koton, 3663 (alk.)  $\text{cm}^{-1}$ , 111. 813  
(ar.), 1730 (koton), 3521 (alk.)  $\text{cm}^{-1}$ .

Összegképlet:  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$  (314,42);  
Számított: C 76,40, H 8,35;  
Talált: C 76,24, H 8,14, 111. C 76,14, H 8,22 %.

2-acetoximetil-ösztren-3-ciklopentiléter (XV)

0,44 g /1 mmol/ 2-piperidinometil-ösztren-  
-3-ciklopentilétert (IX) 5 ml ecetsavanhidridben  
refluxáltuk 2 órán át, majd jégre öntöttük, más-  
nap a kivált csapadékot szűrtük, szárítottuk  
/0,31 g/. Metanol-vizből kristályosítva 136-7°-on  
olvadó anyagot (XV) nyertünk.  $[\alpha]_D^{20}$  : + 108°  
 $\pm 2^\circ$  (c = 1,0; kloroform);  $\nu$   $\frac{\text{KBr}}{\text{max.}}$  : 1120, 1260  
(éter), 1238 (acetát), 1590 (ar.); 1715, 1730  
(koton) $\text{cm}^{-1}$ .

Összegképlet:  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4$  (410,56);  
Számított: C 76,06, H 8,52;  
Talált: C 75,88, H 8,20 %.

Ha a fenti reakciót megismételtük 2-morfolinometil-ösztren-3-ciklopentiléterrel (XI) 135-37°-  
on olvadó anyaggal olvadáspontosükkedést nem mu-



tatott. /  $\alpha$  /  $\frac{20}{D}$ : + 107° ± 2° (c = 1,0; kloroform);

$\nu$   $\frac{KBr}{max.}$ : 1120, 1260 (éter) 1238 (acetát), 1590  
(ar.), 1715, 1730 (keton)  $cm^{-1}$ .

Összegképlet:  $C_{26}H_{34}O_4$  (410,56);

Számított: C 76,06, H 8,52;

Talált: C 75,97, H 8,45 %.

4-acetoximetil-ösztren-3-ciklopentiléter (XVI).

Ha 0,44 g /1 mmol/ 4-piperidinometil-

(X) ill. 4-morfolinometil-ösztren-3-ciklopentil-  
éterből (XII) indultunk ki és az XV előállításá-  
nál leírt módon járunk el, mindkét kiindulási  
anyagból azonos acetoximetil vegyülethez (XVI)  
jutottunk. Az anyag nehezen kristályosítható  
(metanol-vizből), a nyerhető semi-kristályos  
vegyület 56-59°-on olvad. /  $\alpha$  /  $\frac{20}{D}$  ; + 92° ± 2°  
ill. + 90,5° ± 2° (c = 1,0; kloroform);  $\nu$   $\frac{KBr}{max.}$  :  
1120, 1242 (éter-acetát), 1572, 1605 (ar.),  
1710, 1725 (keton)  $cm^{-1}$ .

Összegképlet:  $C_{26}H_{34}O_4$  (410,56);

Számított: C 76,06, H 8,52;

Talált: C 75,12, H 8,08 %, ill. C 76,42, H 8,16 %.



2-metoximetil-ösztrom-3-metiléter (XVII).

(a) az ösztrom-3-metiléter klorometilálási termékéből (III).

3,32 g /10 mmol/ nyers klorometil-ösztrom-3-metilétert (III) feloldottunk 30 mmol nátrium metoxidot /0,70 g fém nátriumból készítve/ tartalmazó 70 ml abs. metanolban és 2 órán keresztül refluxáltuk. A reakció után az elegyhez 70 ml vizet adtunk, széndioxiddal telítettük, majd a metanolt ledesztilláltuk. A maradékot kloroformmal extraháltuk; szárítás és bepárlás után sárgás olaj maradt vissza /2,54 g/, amelyet n.  $Al_2O_3$ /III-IV. oszlopon kromatografáltuk. Az 50 % étert tartalmazó benzollal extrahált frakcióból sikerült kristályos anyagot elkülöníteni /0,84 g; op.: 112-120°, amelyet metanolból kétszer átkristályosítottunk. Op. 123-124° /4,20/;  $\alpha$  / $D$ <sup>20</sup> : + 139° ± 2° (c = 1,0; kloroform); (irodalmi op.: 124-126°) /  $\alpha$  / $D$ <sup>24</sup> : dicxánban ( 15 ); a másik irodalmi op.: 123-125°.  $\nu$   $\begin{matrix} KBr \\ max. \end{matrix}$  : 1240 (éter), 1580, 1615 (ar.), 1725 (keton)  $cm^{-1}$ .

Összegeképlet:  $C_{21}^{0}O_{28}^{0}H_3$  (328,46);



Számított: C 76,80, H 8,49,

Talált: C 76,63, H 8,48 %.

(b) a 2-hidroximetil-ösztrom-3-metil-éterből (XIII).

0,05 g /2,2 mmol/ nátrium-hidridet leöntöttünk 2 ml abs. éterrel, majd hozzáadtunk részletekben 0,64 g /2 mmol/ 2-hidroximetil-ösztrom-3-metilétert (XIII). 24 órán át kevertük /mogszakítással/, majd hozzáadtunk 0,57 /4 mmol/ 0,38 ml metiljodidot. 5 órán át refluxálva kevertük, lehűtöttük, 20 ml éterrel hígítottuk, majd vízzel kezeltük, az organikus fázist vízzel mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A maradékot /barna olaj: 0,52 g/ n.  $\text{Al}_2\text{O}_3$ /III-IV kromatográfiátuk. 10 % étert tartalmazó benzollal extrahált frakciókból sikerült a 2-metoximetil-ösztrom-3-metilétert (XVII) elkülöníteni /0,11 g; Op.: 114-119<sup>o</sup>/, amelyet metanolból kristályosítottunk Op.: 122-124<sup>o</sup> /4,20/. Az (a) úton nyert anyaggal mért keverék olvadáspontja: 122-123<sup>o</sup>.  $\alpha$  / $D$ <sup>20</sup> : + 139<sup>o</sup>  $\pm$  2<sup>o</sup> (c = 1,0; kloroform);  $\nu$  KBr : max : 1241 (éter), 1625 (ar.), 1720 (keton)  $\text{cm}^{-1}$ .



Összegképlet:  $C_{21}H_{28}O_3$  (328,45);

Számított: C 76,80, H 8,59 ;

Talált: C 76,52, H 8,28 %.

4-metoximetil-ösztrom-3-metiléter (XVIII).

0,64 g / 2 mmol / 4-hidroximetil-ösztrom-3-metiléterből (XIV) kiindulva a fent leírttal azonos módon eljárva sikerült 0,04 g tiszta 4-metoximetil vegyületet nyerni.  $Op.$ : 150-152°  
 $[\alpha]_D^{20}$ : + 133° ± 2° ( $c = 1,0$ ; kloroform);  
(irodalmi  $op.$ : 152,5-153,7°;  $[\alpha]_D^{24}$  + 135° ± 2°  
(kloroform);  $\nu$   $KBr$   $max.$ : 1120, 1260 (éter), 1582  
(ar.) 1728 (keton)  $cm^{-1}$ .

Összegképlet:  $C_{21}H_{28}O_3$  (328,45);

Számított: C 76,80, H 8,59;

Talált: C 76,64, H 8,18 %.



#### IV. AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE ÉS ÖSSZEFoglalása

Eredményeinket értékelve és összefoglalva megállapíthatjuk, hogy munkánk során sikerült elkészítenünk az ösztren-3-metil és ciklopentil éter C2 és C4 dimetilaminometil, piperidinometil, morfolinometil származékát, amelyek szerkezetét részben acetoximetil-, hidroximetil és metoximetil-származékaikká való átalakítással igazoltunk.

A C2 és C4 származékok közül minden klórometilezésnél a C2 termék volt a főtermék és a C4 csak lényegesen kisebb mennyiségben keletkezett, ami azt mutatja, hogy a klórometilezési reakció szempontjából ebben az esetben a C2 szénatom a kitüntetett.

A reakció az eddigi tapasztalatok szerint a pozitív töltésű klórmetil-karbonium ion reakciójának tekinthető és a szteroid váz merev szerkezete, valamint anellált volta miatt vezet az egyéb aromásoknál szerzett tapasztalattól eltérő orte helyettesítésre, ahol a C<sub>2</sub> szénatom reakciója a kedvezményezettebb.



V. I R O D A L O M

- ( 1 ) JULIAN P.L., MEYER E.W., PRINTY, H.C.,  
J. Amer. Chem. Soc., 70, 3872  
/1948/.
- ( 2 ) MATKOVICS Béla (Személyes közlés).
- ( 3 ) PATTON T.L., J. Org. Chem., 25, 2148,  
/1959/.
- ( 4 ) KANEKO H., HASHIMOTO M., KOBAYASEN A.,  
Chem. Pharm. Bull., 12, 196  
/1964/.
- ( 5 ) FUSON R.C., Mc KEEVER C.H., Org.  
React., 1, 65 /1942/;  
John Wiley and Sons, Inc.,  
New York.
- ( 6 ) FRIED J.H., NUTTIE A.W., ARTH G.B.,  
J. Org. Chem., 26, 976 /1961/.
- ( 7 ) GASSI , MASELLI ., Gazz. chim.  
ital., 23, II, 477 /1898/.
- ( 8 ) VAVON G., BOLIE J., CALIN J.,  
Bull. soc. chim., 6 (5), 1025  
/1939/.



- ( 9 ) DARZENIS G., Compt. rend., 208, 818  
/1939/.
- ( 10 ) SANDIN R.B., FIESER L.F., J. Am. Chem.  
Soc., 62, 3098 /1940/.
- ( 11 ) QUELET R., Bull. soc. chim., 7 (5),  
196 /1940/.
- ( 12 ) QUELET R., ALLARD J., Bull. soc. chim.,  
7 (5), 215 /1940/.
- ( 13 ) DUCASSE M.J., Bull. soc. chim. 3 (5),  
2202 /1936/.
- ( 14 ) SOMMELET, M., MARSZAH I., Fr. pat.,  
787.655 /1935/, (C.A., 30,  
1285 /1936/).
- ( 15 ) JOHNS W.F., J. Org. Chem., 30, 3993  
/1965/.
- ( 16 ) MATKOVICS B., ABOUJEZZ A.F., KATONA  
F., KOVÁCS Ö.K.J., Acta Chim. Hung.,  
(közlés alatt).
- ( 17 ) APPELZWEIG A.N., "Steroid drugs" Vol.  
I., McGraw-Hill Book Co.,  
New York /1962/; Vol. II,



Holden-Day, Inc., San  
Francisco /1964/.

- ( 18 ) KIND F.A., GARCIA M., Ber., 22, 595  
/1959/.
- ( 19 ) VINCZE W.I., SCHNEIDER Gy., KÖVARI I.,  
Acta Chim. Hung., (Közlés  
alatt).
- ( 20 ) DREIDING A.S., FUMMER A.J., TOMASEWSKI  
A.J., J. Amer. Chem. Soc., 75, 3159  
/1953/.
- ( 21 ) SNYDER H.R., BREWSTER I.H., J. Amer.  
Chem. Soc., 70, 4230 /1949/.
- ( 22 ) ERCOLI A., GARDI R., Chem. Ind., 1961,  
1037.



Köszönettel tartozom Dr. Kovács Kálmán egyetemi tanárnak, hogy a munkám a József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetében lehetővé tette, Dr. Matkovics Béla egyetemi docensnek a téma irányításáért, az Intézet analitikájának az elvégzett analízisekért, Dr. Szabó József tanárségének az infravörös spektrumok kiértékelésében nyújtott segítségéért.

