

METIL-SZTEROIDOK KONFIGURÁCIÓBIZONYÍTÁSA

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

MESKÓ ESZTER

JÓZSEF ATTILA TUDOMÁNYEGYETEM SZERVES KÉMIAI TANSZÉKE

SZEGED

1982

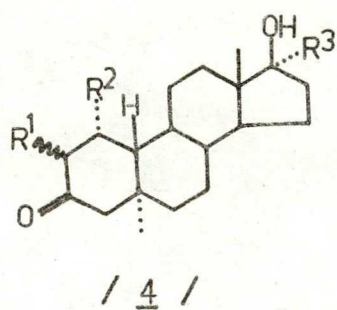
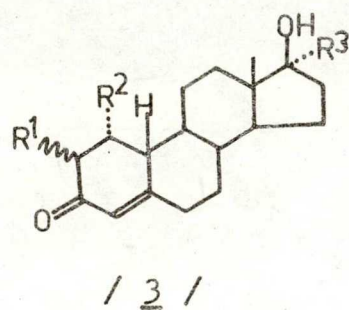
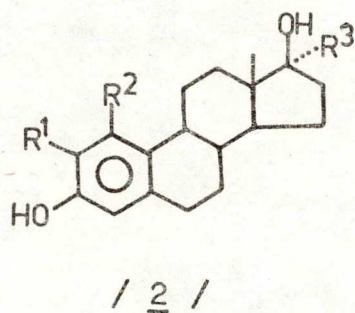
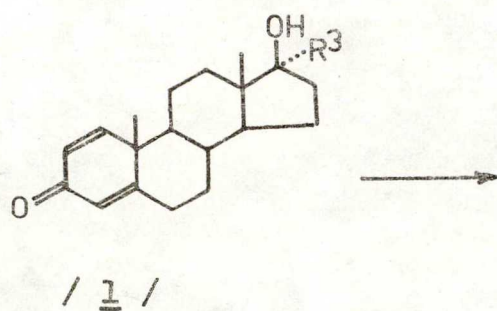
TARTALOMJEGYZÉK

	Oldal
1. ELMÉLETI RÉSZ	1.
2. KISÉRLETI EREDMÉNYEK	26.
2.1. 16-Metil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol- -3-metiléter izomerek	26.
2.2. 16-Metil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3-ol-3- -metiléter	36.
2.3. 16,16-Dimetil-ösztra-1,3,5/10/-trién- -3,17 β -diol-3-metiléter	40.
2.4. 16-Metil-5-androsztén-3 β ,17-diol izomerek	43.
2.5. 16,16-Dimetil-5-androsztén-3 β ,17 β -diol .	50.
2.6. A 2-metil-5 α -kolesztanol-3 izomerek . . .	52.
3. KISÉRLETI RÉSZ	61.
4. ÖSSZEFOGLALÁS	101.
5. IRODALOM	105.



RUZICKA és munkatársai 1935-ben állították elő a 17α -metil-tesztoszteront / 1 /. Ennek a származéknak az adott gyógyászati jelentőséget, hogy jóval hatásosabb a tesztoszteronnál / 2 /. A C-17-es helyzetben alkilezett szteroidoknak azóta is számos képviselője került farmakológiai kipróbálásra / 3 /. Az ezeknél a vegyületeknél nyert kedvező gyógyászati tapasztalatok vezettek a különböző helyen metilcsoportot hordozó szteroidok előállításához.

A C-1-es helyzetű metil-szteroidok előállítását DJERASSI és munkatársai oldották meg elsőként az 1,4-androsztadién-3-on /1 a/ "dienon-fenol" típusu átrendeződésével, amikor az 1-metil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diolhoz /2 a/ jutottak / 4 /. Ennek, valamint további származékainak részleges hidrogénezésével készítették el RINGOLD és munkatársai az 1α -metil-, továbbá az 1α -metil- 17α -etinil-nor-tesztoszteront /3 a,b/ / 5 /. A módszer lehetőséget adott további, a C-1-es, és C-17-es helyzetben metilcsoportot tartalmazó nor-szteroidok /3 a,b, 4 a,b/ előállítására / 6 /.



	R ¹	R ²	R ³
<u>a</u>	H	CH ₃	H
<u>b</u>	H	CH ₃	CH ₃
<u>c</u>	H	CH ₃	C=CH
<u>d</u>	CH ₃	CH ₃	H
<u>e</u>	CH ₃	H	CH ₃
<u>f</u>	CH ₃	H	H

A C-1-es helyzetű metilcsoport térhelyzetét DJERASSI és munkatársai vizsgálták elsőként. Összehasonlító jellegű rotációs diszperziós vizsgálatokkal eldöntötték, hogy a metilcsoport a kétféle elrendeződés lehetősége közül $\propto$ térhelyzetű / 7 /.

A 3-ketoszteroidok karbonilcsoportjának aktíváló hatására mind a C-2-es, mind a C-4-es helyzetben viszonylag könnyű a metilcsoport bevitele. RINGOLD és ROSENKRANZ a 2-etoxalil-tesztoszteronnak és a 2-etoxalil-17 $\propto$ -metil-tesztoszteronnak metiljodiddal történő reakciójával a megfelelő 2 $\propto$ -metil-3-ketoszteroidhoz /5 a, 5 b/ jutottak. Ha a kondenzációs reakciót erősen alkálikus közegben a szubsztituátlan alapvegyülettel végezték, úgy a 2,2-dimetil-3-ketoszteroidot /5 f, 5 g/ kapták meg / 8 /. A 2-etoxalil-3-ketoszteroidok metiljodiddal történő reakciójával állították elő HOGG és munkatársai a 2 $\propto$ -metil-hidrokortizont /7 a/ / 9 /, illetve BERNSTEIN és munkatársai a 2 $\propto$ -metil-9 $\propto$ -fluor-16 $\propto$ -hidroxihidrokortizont /7 b, 7 c, 7 d/ / 10, 11 /. RINGOLD és munkatársai a C-2-es helyzetű metilcsoportnak a bevitelére azt a módszert dolgozták ki, amikor a 3-ketoszteroid és etilformiát Claisen-kondenzációjával a 2-hidroximetilén-3-ketoszteroidot készítették el, amely

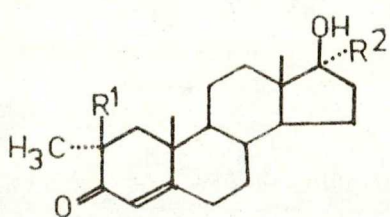
Pd-al történő hidrogénezéssel a megfelelő 2α -metil-3-ketoszteroidot /5 a-g, 6 a-e/ szolgáltatatta / 12 /.

A C-2-es metilcsoport térhelyzetére vonatkozóan itt tesznek először említést a szerzők. Megállapítják, hogy a redukció a kevésbé stabilis axiális, 2β -helyzetű származékot szolgáltatja, amely azonban aluminium-oxidon történő kromatografálás során a termodinamikailag stabilabb ekvatoriális, 2α -származékká alakul át.

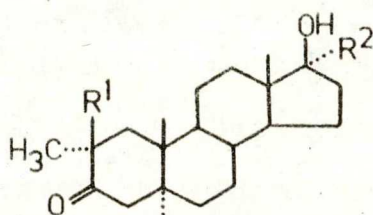
COUNSEL és munkatársai a 3-ketoszteroidok MANNICH típusu kondenzációjával a megfelelő 2α -dimetilaminometil-3-ketoszteroidot állították elő, amelynek hidrogenolizise a megfelelő 2α -metil-3-ketoszteroidot /6 a,b/ szolgáltatatta / 13 /. A kapott vegyület feltételezett konfigurációját TEMPLETON és munkatársai 1978-ban igazolták / 14 /. Az általuk előállított $2\alpha,3\alpha$ -ciklopropil- 5α -androsztán- $3\beta,17\beta$ -diol savanyu közegű metanolizise a korábban leírt 2α -metil- 5α -androsztán-3-on- 17β -olt /6 a/ szolgáltatatta.

IRIARTE és RINGOLD a 2-metil-tesztoszteront /5 a/ oxidációval a megfelelő 1,4-dién-3-onná /1 a/ alakította, amelynek pirolizise a C-19-es metilcsoport eliminálódásával a 2-metil-ösztro-1,3,5/10/-triénhez /2 f/ vezetett. Ugyanakkor a savanyu közegben végrehajtott átrendeződés az 1,2-dimetil-ösztro-1,3,5/10/-triént /1 d/ szolgáltatatta / 15 /. KANEKO és munkatársai előállított-

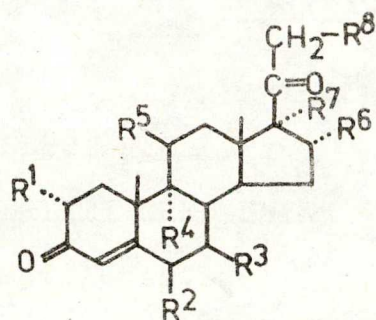
ták a 2-metil-ösztro-1,3,5/10/-triént /1 f/, valamint a 2,17 α -dimetil-ösztro-1,3,5/10/-triént /1 e/ / 16 /, amelynek Birch redukciója a 2 α - és 2 β -metil-nor-tesztoszteron /3 f/, illetve további hidrogénezése a megfelelő 2 α - és 2 β -metil-nor-androsztanon-3 /4 f/ származékok keverékéhez vezetett / 17 /. Az instabilis 2 β -izomer mind savanyu, mind lúgos közegben a stabil 2 α -metil-3-keto rendszerre alakult át.



	R ¹	R ²
<u>5a</u>	H	H
<u>b</u>	H	CH ₃
<u>c</u>	H	C=CH
<u>d</u>	H	CH=CH ₂
<u>e</u>	H	CH ₂ -CH ₃
<u>f</u>	CH ₃	H
<u>g</u>	CH ₃	CH ₃

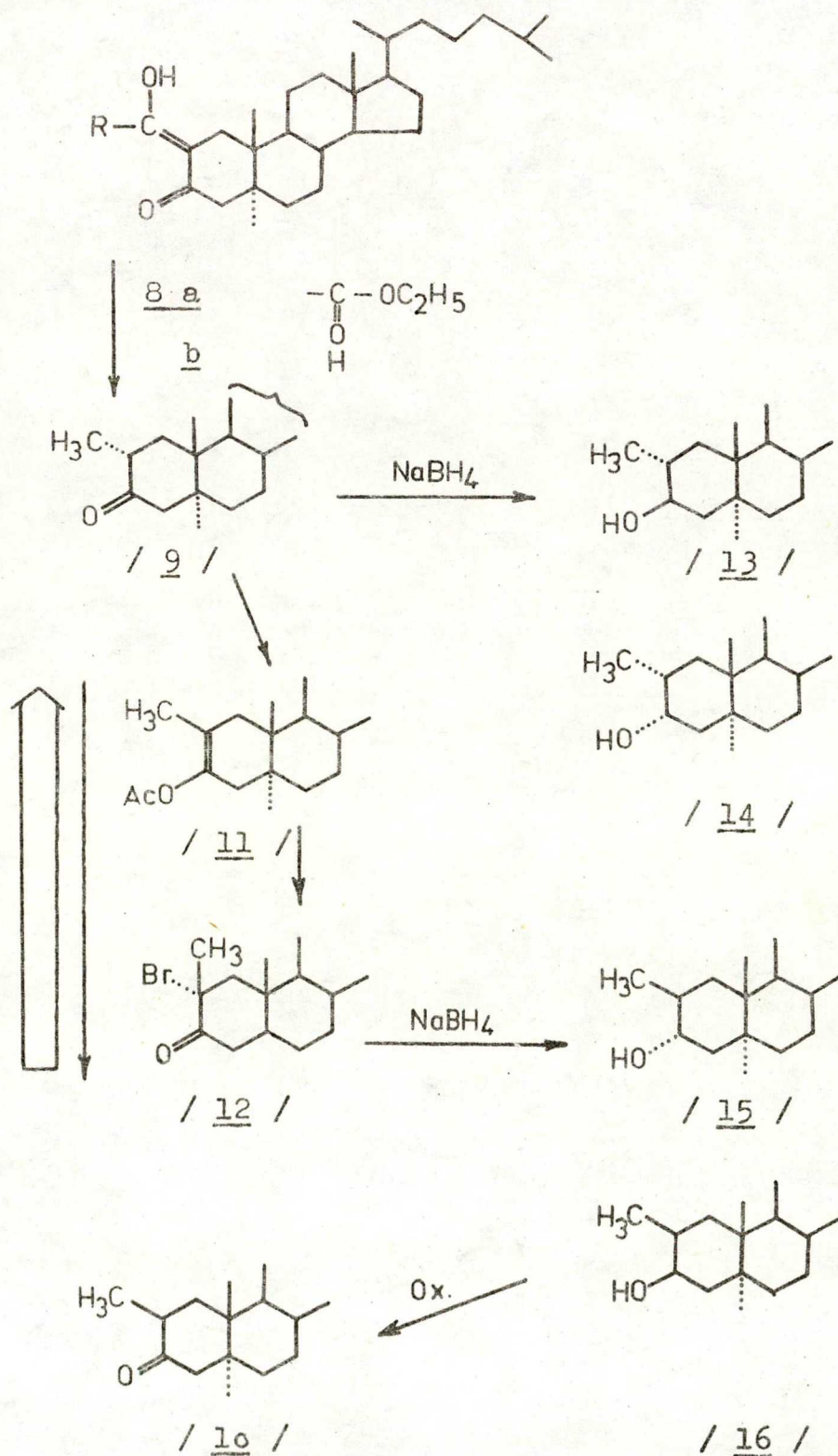


	R ₁	R ²
<u>6a</u>	H	H
<u>b</u>	H	CH ₃
<u>c</u>	CH ₃	H
<u>d</u>	H	CH ₂ -CH ₃
<u>e</u>	CH ₃	CH ₃



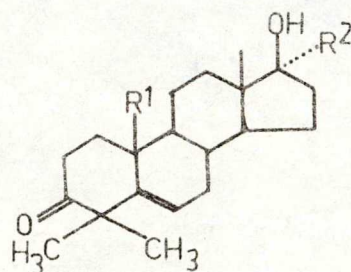
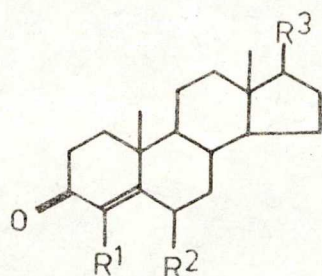
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
<u>7 a</u>	CH ₃	H	H	H	OH	H	OH	OH
<u>b</u>	CH ₃	H	H	F	OH	OH	OH	OH
<u>c</u>	CH ₃	H	H	F	OH	OH	OH	OH
<u>d</u>	CH ₃	H	H	/Δ 9,10/		OH	OH	OH
<u>e</u>	H	CH ₃	H	H	OH	H	OH	OH
<u>f</u>	H	CH ₃	H	F	OH	H	OH	OH
<u>g</u>	H	H	CH ₃	H	O	H	OH	OH
<u>h</u>	H	H	H	CH ₃	OH	H	OH	OH
<u>i</u>	H	H	H	CH ₃	OH	H	OH	OH
<u>j</u>	Δ 1,2	H	H	CH ₃	OH	H	OH	OH
<u>k</u>	H	H	H	H	O	β CH ₃	OH	OH
<u>l</u>	H	H	H	H	O	CH ₃	OH	OH
<u>m</u>	H	CH ₃	Δ 6,7	H	OH	CH ₃	OH	OAc
<u>n</u>	H	H	H	H	H	β CH ₃	OH	H
<u>ö</u>	H	H	H	H	H	CH ₃	OH	OH
<u>p</u>	Δ 1,2	H	H	/ Δ 9,11/	α CH ₃		OH	OH

MAZUR és SONDHEIMER az 5 α -kolesztán sorban készített 2-metil-szubsztituált származékokat / 18 /. Eljárásuk során a 2-etoxalil-kolesztanon-3-at /8 a/ alkálikus közegben metiljodiddal reagáltatták és így jutottak a megfelelő 2 α -metil-3-ketonhoz /9/. Ennek redukciója a lehetséges négy izomer közül a 2 α -metil-3 β -hidroxi származékot /13/ szolgáltatta. Az izomerek mindegyikét előállították később DJERASSI és munkatársai / 19 /. Kiindulási vegyületük a 2-hidroxi-metilén-5 α -kolesztanon-3 /8 b/ volt, amely Pd-al történő redukcióval a megfelelő 2 α -metil-3-ketont /9/ szolgáltatta. Ennek NaBH₄-es további redukciója a 2 α -metil-3 β -hidroxi izomert /13/ adta fő tömegben, illetve mellette a 2 α ,3 α -származékot /14/ is sikerült izolálniok. A hiányzó 2 β ,3 α -illetve a 2 β ,3 β izomerek /15,16/ előállítására a kerülő uton elkészített 2 β -metil-2 α -bróm-3-keton /12/ NaBH₄-es redukciója adta meg a lehetőséget. A szubsztituensek konfiguratív hozzárendelését a kiindulási vegyületek térszerkezetéből, illetve digitoninnal történő komplexképző készség vizsgálatával oldották meg. Az általuk előállított izomerek egyikét /15/ JONES és GRAYSHAN később a 2 α ,3 α -epoxi-kolesztánból többlépéses uton, de bizonyított térszerkezetű származékokon keresztül ugyancsak előállította.



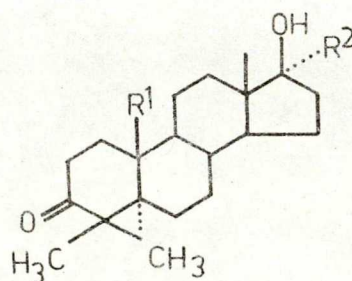
A 4-metil-tesztoszteron /17 a/ és a 4-metil-progeszteron /17 b/ előállítására SONDHEIMER és MAZUR a megfelelő szeko-karbonsavat készítette el, amelynek enol-laktonja CH_3MgBr -al a kívánt célvegyületeket szolgáltatotta / 21 /. A ketoszteroidok metiljodiddal, alkálikus közegben, a kísérleti körülmények változtatásával 2,2-dimetil-, illetve 4,4-dimetil-származékokhoz vezetnek. BOWERS és RINGOLD ezzel a módszerrel állította elő a 2,2-dimetil-androsztán-3-on-17 β -olt /20 a/, továbbá ennek C-17-es alkilszubsztituált származékát /20 b/ / 22 /. RINGOLD és ROSENKRANZ a tesztoszteron, illetve a 17 α -metil-tesztoszteronból kiindulva a megfelelő 4,4-dimetil szubsztituált vegyületekhez /19 c,d/ jutott el / 23 /.

A C-6-os helyzetű metilcsoport bevitelére az 5 α -, 6 α -epoxidok Grignard-tipusu reakciója ad lehetőséget. A kialakuló 5 α -hidroxi-6 β -metil rendszer dehidratálása a telítetlen 6 β -metil-ketoszteroidot eredményezi. Ezzel a módszerrel állították elő RINGOLD és munkatársai a 6 β -metil-tesztoszteront /17 c/, a 6 β -metil-progeszteront /17 d/, illetve a 6 β -metil-androszt-4-én-3,17-diont /17 e/ / 24 /. Ezt a módszert használták fel SPERO és munkatársai a 6-metil-hidrokortizon /7 e/ / 25 /, illetve később a 6-metil-hidrokortizon fluorozott származékának /7 f/ előállításánál / 26 /.

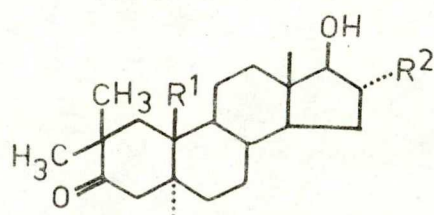


	R ¹	R ²	R ³
<u>17 a</u>	CH ₃	H	OH
<u>b</u>	CH ₃	H	CO-CH ₃
<u>c</u>	H	CH ₃	OH
<u>d</u>	H	CH ₃	CO-CH ₃
<u>e</u>	H	CH ₃	O

18



19



	R ¹	R ²
<u>20 a</u>	H	H
<u>b</u>	H	CH ₃
<u>c</u>	CH ₃	H
<u>d</u>	CH ₃	CH ₃

A 6 α -metil-hidrokortizon és származékainak előállítására FRIED és munkatársai a megfelelő 6-oxó-ve-

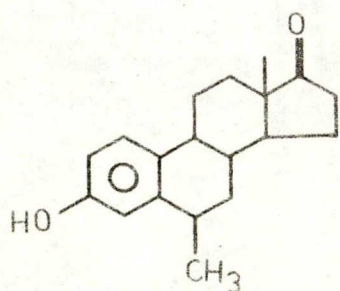
gyület Grignard-reakcióját használták. A kialakult 6α -metil- 6β -hidroxil-rendszer vizeliminációjával jutottak a kívánt célvegyülethez /7 e/. A C-6-os metilcsoport térhelyzetének megállapítását analógiák alapján végezték / 27 /.

A 6β -metil-ösztrol-1,3,5/10/-trién előállítására VELARDE és munkatársai az ösztrol-1,3,5/10/-trién- 6α , 7α -epoxid Grignard-reakcióját használták. A dehidratálás után nyert 6-metil- Δ -6,7-származékot Pd-on hidrogénezve a kívánt 6β -metil-ösztrol-1,3,5/10/-triénhez /21/ jutottak / 28 /. A C-6-os metilcsoport térhelyzetét a 6-enolacetátok hidrogénezésével nyert termékek analógiája alapján / 29 / valószínűsítették.

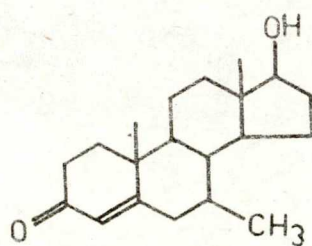
A 7β -metil-szteroidok előállítását a Δ -5,6 ket-
tőskötés mellé kiépített C-7-es karbonilcsoport Grignard-reakciójával oldották meg ZDERIC és munkatársai / 30 /. Ezzel a módszerrel készítették el a tesztoszteron /22/, valamint a kortizon 7β -metil származékait /7 g/. A C-7-es metilcsoport térhelyzetét az analóg dehidratált vegyületek Pd-al történő hidrogénezése alapján valószínűsítették.

A C-9-es helyzetű metilcsoport bevitelére HOFFMAN és munkatársai a 9β , 11β -epoxidok Grignard-reakcióját használták a 9α -metil-hidrokortizon /7 i/, és a 9α -metil-prednizolon /7 j/ előállításánál / 31 /.

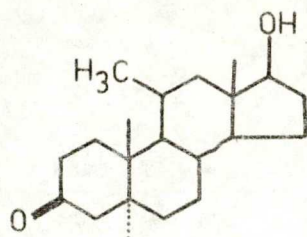
A C-11-es helyzetű alkilezésre a 11-ketoszteroidok Grignard-reakciója szolgált. A dehidratáció után alkalmazott hidrogénezés a kívánt 11 β -metil-szteroidhoz /23/ vezetett. A C-11-es metilcsoport térhelyzetének konfiguratív hozzárendelése analógia alapján történt / 32 /.



/ 21 /



/ 22 /

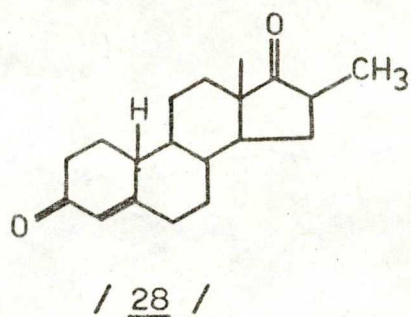
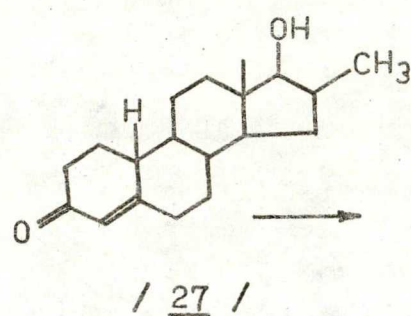
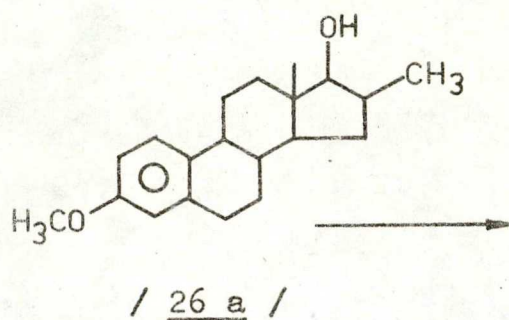
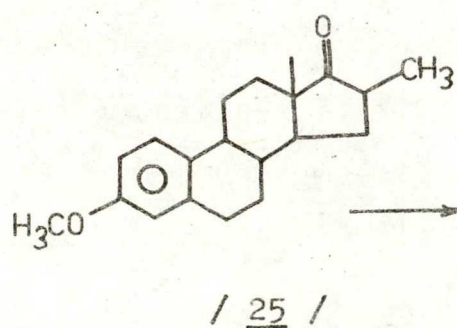
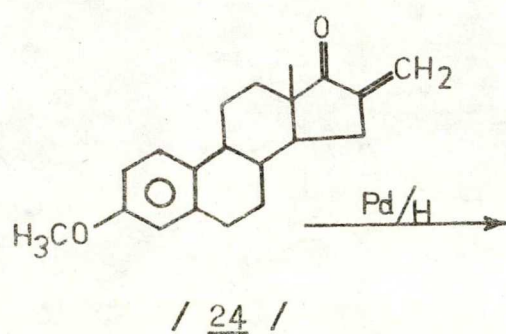


/ 23 /

A C-16-os helyzetű metilcsoportot tartalmazó szteroidoknak mind a 16α -, mind a 16β -módosulatát előállították OLIVETO és munkatársai / 33 /. Ha a 21-acetoxi-4,16-pregnadién-3,11,20-triont diazómé-tánnal reagáltattak, úgy a $\Delta 16,17$ -en keletkező ad-duktt pirolizisével, majd az ezt követő részleges hidrogénezéssel a 16β -metil származékhoz /7 k/ ju-tottak. A $\Delta 16,17$ -kötés Grignard-reakciója a 16α -mó-dosulatot /7 b/ szolgáltatatta. FRIED és munkatársai ez utóbbi módszer alkalmazásával a 6,16-dimetil-4,6--pregnadién-11 β ,17 α -21-triol-3,20-diont /7 m/ álli-tották elő / 35 /.

A C-16-os helyzetben metilcsoportot tartalmazó szteroidok számos példája ismert. KINCL és GARCIA beszámolt a 16-metilén-ösztro-1,3,5/10/-trién-3-me-tiléter /24/ Pd-on történő hidrogénezésével nyert 16β -metil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3-metiléter /25/ előállításáról / 36 /. Elvégezték ennek NaBH_4 -el tör-ténő redukcióját, amely a megfelelő 16β -metil-17 β -hidroxi származékot /26/ eredményezte. Ennek a ve-gyületnek /26/ Birch-típusú redukciója a 16β -metil-nor-tesztoszteronhoz /27/ vezetett. Ez utóbbinak /27/ Jones-oxidációjával a 16β -metil-nor-androsz-tén-4-dion-3,17-hez /28/ jutottak.

A szerzők feltételezték, hogy a 16-metilén-17-keto-rendszer hidrogéneződése a katalizátor felületén való kötődés folytán egységesen β -helyzetű metilcsoportot szolgáltat. A 16 β -metil-17-keton /25/ redukciójánál elfogadták azt az általános tapasztalatot, hogy a C-17-es ketoncsoport sztereospecifiku-

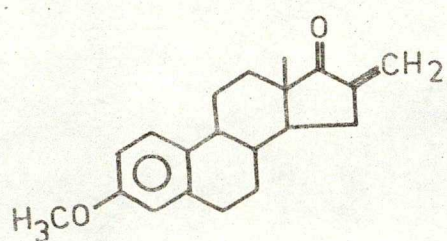


san β -helyzetű hidroxilcsoportot eredményez és így a kapott vegyület /26/ funkcióscsoportjai 16β , 17β elrendeződésűek. A reakciósor további tagjainál /27, 28/ az átalakítás királis centrumot nem érint, így azok megtartják a kiindulási vegyület /26 a/ konfigurációját.

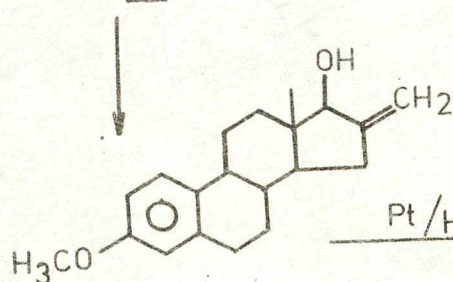
A 16-metilén-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter /24/ elektrokatalitikus redukcióját írta le JUNGHANS / 37 /. A palládiummal bevont katód felületén lejátszódó redukció nagy tisztaságban szolgáltatotta 25-t. A keletkezett 16β -metil-17-eton /25/ fizikai állandói megegyeztek KINCL és GARCIA / 36/ adataival.

A 16β -metil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /30/ előállításáról számol be 1966-ban az ORGANON AG. szabadalma / 38 /. A 24-ből kiindulva LiAlH_4 -es redukcióval a 16-metilén-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diolhoz /29/ jutnak, amelynek Pt-án történő hidrogénezése a 16α -metil-17 β -hidroxil vegyülethez /30/ vezetett. Ennek Birch-redukciója a 16α -metil-19-nor-androszt-4-én-3-on-17 β -olt /31/ szolgáltatotta.

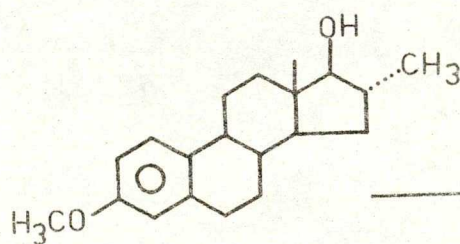
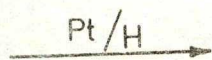
A szabadalmi leirat nem adja meg a konfiguratív hozzárendelés bizonyítékát.



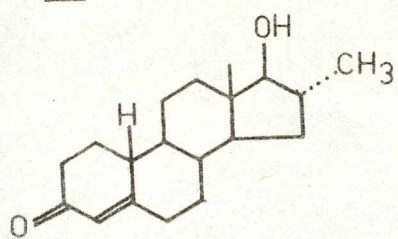
/ 24 /



/ 29 /



/ 30 a /

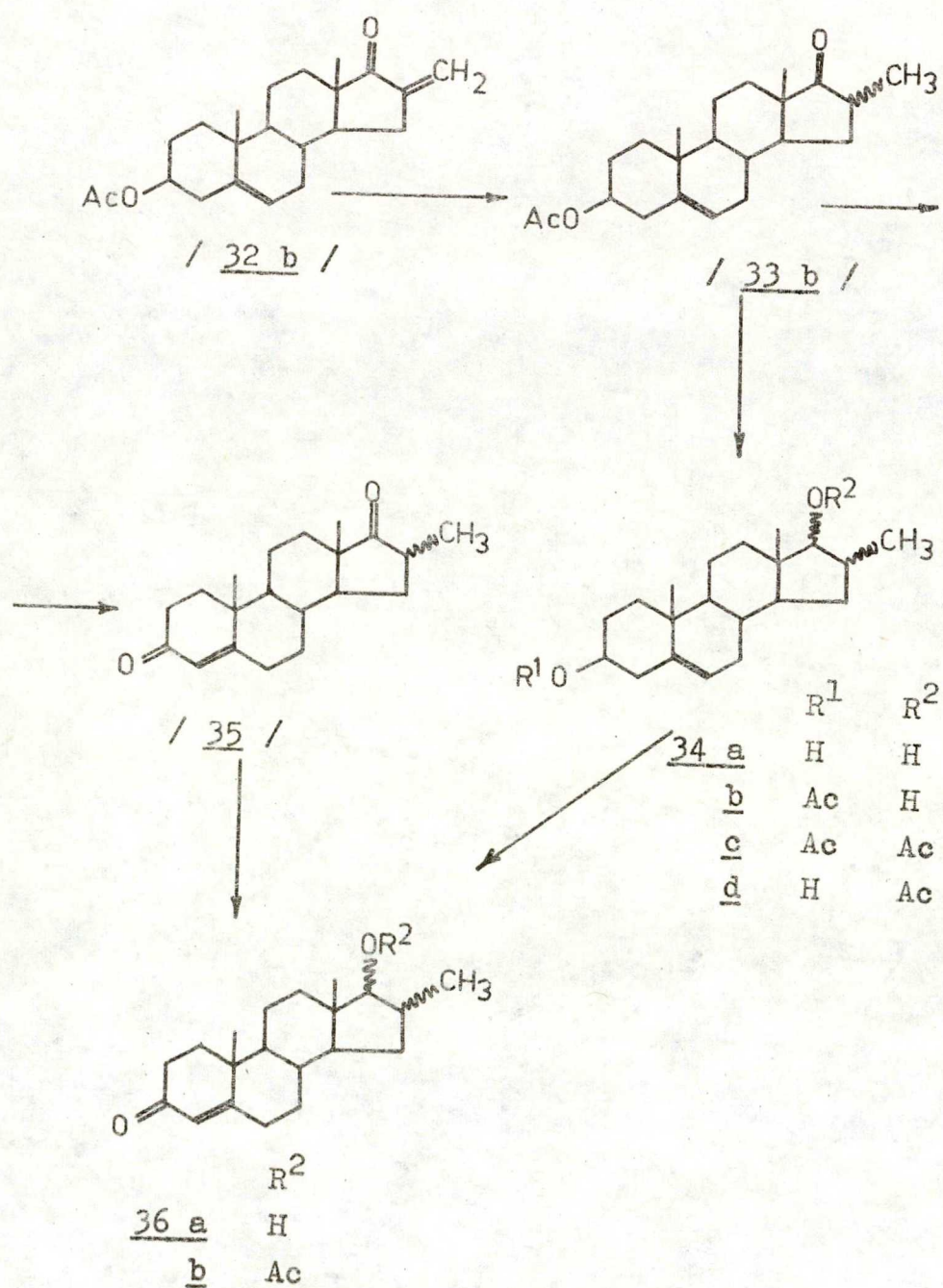


/ 31 /

Az androsztánvázás vegyületek során JULIAN és munkatársai irták le a 16-metil-5-androsztén-3 β -ol-17-on-3-acetát /33 b/, a 16-metil-5-androsztén-3 β , 17 β -diol-3-acetát /34 b/, a 16-metil-4-androsztén-3,17-dion /35/, valamint a 16-metil-tesztoszteron /36 a/ előállítását / 39 /.

Az előállítás kiindulási anyaga a 16-metilén-5-androsztén-3 β -ol-17-on-3-acetát /32 b/ volt. Ennek Raney-Ni jelenlétében végzett hidrogénezése két lépésben játszódott le. Elsőként a 16-metil-17-eton /33 b/ keletkezett, amely további hidrogénfelvétellel 34 b-vé alakult. Ennek elkészítették a 3,17-diacetátját /34 c/, majd szelektív dezacetilezéssel a 17-monoacetáthoz /34 d/ jutottak el. Ennek Oppenauer-oxidációja a 16-metil-tesztoszteronhoz /36 a/ vezetett.

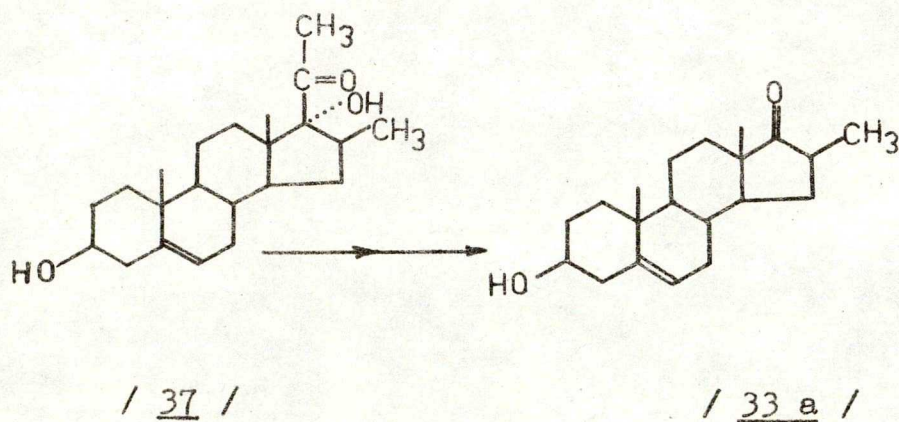
A szerzők mindvégig határozatlan konfigurációval jelölik az újonnan kialakult funkcióscsoportokat. Korrekt módon megállapítják, hogy a hidrálás első, gyors lépésénél két, a második, lassabb folyamatban négy izomer keletkezésével számolhatnak.



NEUMANN és munkatársai ugyancsak előállították a 16-metil-tesztoszteront /36 a/ / 40 /. A kiindulási vegyületük ugyancsak a 16-metilén-5-androsztén-3 β -ol-17-on-3-acetát /32 b/ volt. Ennek Pd-on történő hidrálása 33 b-hez vezetett. A JULIAN és munkatársai által végzett előállítással ellentétben / 39 / 33 a származék Oppenauer oxidációját végezték el, amikor a 16-metil-4-androsztén-3,17-dionhoz /35/ jutottak. Ennek /35/ NaBH₄-el végzett redukciója, majd az ezt követő MnO₂-os oxidációja a kívánt célvegyülethez /36 a/ vezetett.

Munkájukban ugyancsak határozatlan konfigurációt jelölnek. Megállapítják, hogy a vegyületeik fizikai állandói jó egyezést mutatnak a JULIAN és munkatársai által leírtakkal.

SCIACKY / 41 / a 16-metilén-5-androsztén-3 β -ol-17-on /32/ Pd-on végzett hidrogénezéssel állította elő a 16 β -metil-5-androsztén-3 β -ol-17-ont /33/. A C-16-os metilcsoport térszerkezetét két megfontolás alapján tüntette fel β -helyzetűnek. Egyrészt feltételezte, hogy a katalizátor felületén történő szorpció miatt a metilcsoport β -helyzetű / 42 /. Másrészt - és ez egzaktabb bizonyíték - a 16 β -metil-5-pregnén-3 β ,17 α -diol-20-on /37/ C-20-as ketoncsoportjának



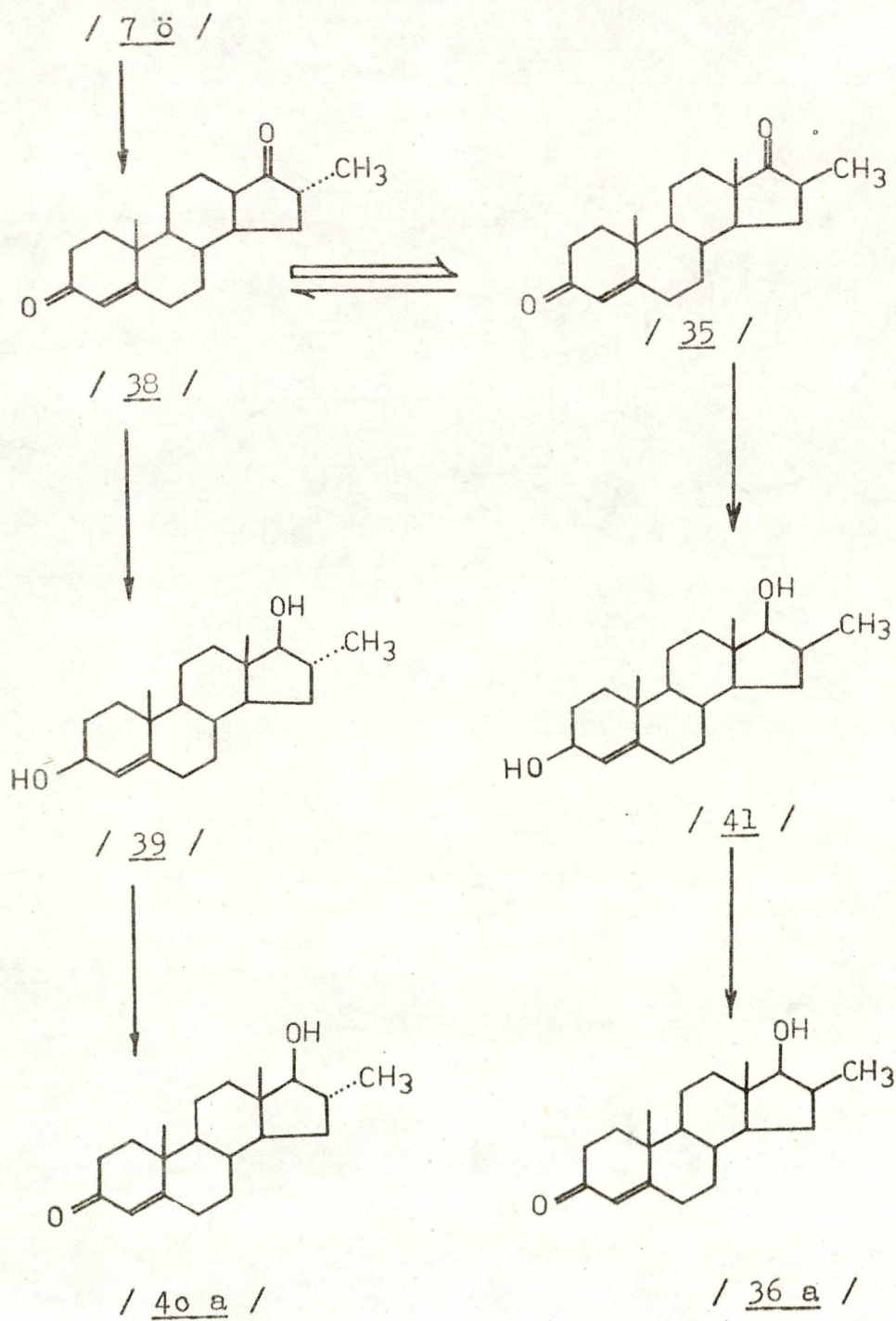
redukciójával nyert diol oldallánc HJO_4 -el végzett oxidációja vezetett 33 a-hoz.

A 32-nek hidrálásával nyert, valamint 37-nek a lebontásából kapott 33 a fizikai állandói megegyeztek egymással.

BOWERS és munkatársai a 16-metil-tesztoszteronnak két izomerjét, a 16 α -metil-17 β -hidroxi /40 a/ és a 16 β -metil-17 β -hidroxi /36 a/ módosulatát irták le / 43 /.

Eljárásuk során a 16 α -metil-4-pregnén-17 α , 20-diol-3, 20-dion /7 ö/ oxidatív lebontását végezték, amikor a 16 α -metil-4-androsztén-3, 17-dionhoz /38/ jutottak. A C-16-os metilcsoport α -elrendeződését egyrészt a kiindulási vegyület /7 ö/ szerkezetéből következtették, másrészt megállapították, hogy 38 mind savas, mind lúgos körülmények között átizomerizál a stabilabb 35-é. A 38-as vegyület LiAlH₄-el redukálva a 16 α -metil-4-androsztén-3 β , 17 β -diolhoz /39/ vezet, amely MnO₂-al oxidálva a 16 α -metil-tesztoszteront /40 a/ eredményezi. A 16 β -metil-tesztoszteronhoz /36 a/ a 16 β -metil-4-androsztén-3, 17-dion /35/ redukciójával, majd a keletkezett 3, 17-diol rendszer /41/ MnO₂-os oxidációjával jutottak el. A választott kísérleti körülmények között az allilalkohol rész az A-gyűrűben a megfelelő telitetlen-3-ketont /36 a/ szolgáltatta.

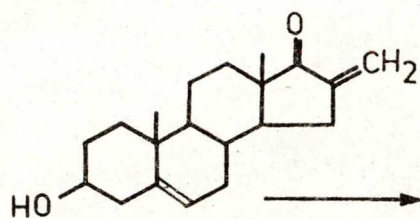
A reakciósorban mindvégig feltételezték, hogy a C-17-es keton redukciója sztereospecifikusan β -helyzetű hidroxilcsoportot szolgáltat, amely folyamatot a nagy térkitöltésű C-16-os csoport elősegít / 44-47 /.



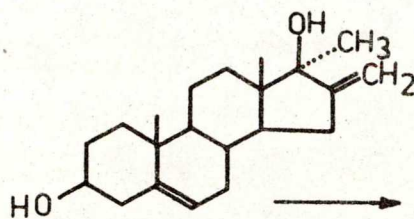
A kortikoszteroidok C-16-os metilszubsztituált származékainál hasonló típusu lebontást végeztek el ROBINSON és munkatársai, akik a 7 p-ből kiindulva a 16 α -metil-1,4,9/11/-androsztatrién-3,17-dionhoz /42/ jutottak /48/.

A BOWERS és munkatársai által leírt 16-metil-17-hidroxi izomerek kiindulási vegyülete a megfelelő 16-metil-17-ke-ton /38,35/ volt / 43 /. Ujabb megállapítás szerint azonban a 16-metil-17-ke-tonok nem tekinthetők egységesnek, mert mind savas, mind lúgos izomerizáció során egyensúlyi elegyet képeznek, amelyben a 16 α -, és 16 β -metil-17-ke-tonok aránya közelítőleg 20:80 / 49 /.

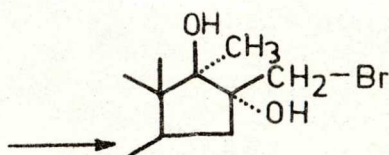
BRÜCKNER és munkatársai írták le a 16 α -metil,16 β -brómmetil-4-androszta-1,4-dién-3,17-diont / 45 / / 50 /. Kiindulási vegyületük a 16-metilén-5-androsztén-3 β -ol-17-on /32 a/ volt, amely CH₃Li-al a 17 α -metil származékhoz /43/ vezetett. Az A-gyűrűben végrehajtott mikrobiológiai reakció után a C-16-os metilénecsoponton brómhidrint alakítottak ki. Az N-brómszukcinimidből in situ előállított hipobrómossav egyben a diterciérglikol-rendszer átrendeződését is eredményezte, és így jutottak a 16 α -metil,16 β -brómmetil-17-ke-tonhoz /45/.



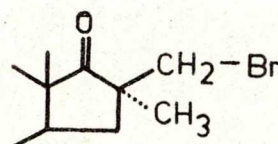
/ 32 a /



/ 43 /



/ 44 /



/ 45 /

A reakciósor zárólépéseként LiAlH_4 -es redukcióval eljuthattak volna a 16,16-dimetil-17-hidroxi származékhoz /46/, amelyet azonban már nem valósítottak meg / 50 /.

Az alkilezett szteroidok szakirodalmának tanulmányozása azt mutatja, hogy a 17 α -metil-tesztoszteron kedvező farmakológiai hatásának felismerése óta számos, a szteránváz különböző helyén metilcsoportot tartalmazó származék szintézise valósult meg. Ezek sok esetben kedvező módon befolyásolták az alapvegyület biológiai hatását.

Amíg az újonnan bevitt metilcsoportnak a szteránvázon való helye a szintézismenetből egyértelműen meghatározható volt, addig a térhelyzete sok esetben bizonytalan maradt.

Ezeknek az ismeretében munkánkat kettős céllal végeztük.

Egyrészt ismert és bizonyított konfigurációju C-16 és C-2-es funkciócsoportokat hordozó szteroidokat metil származékká alakítottunk át.

Másrészt az irodalomban leírt, de bizonytalan konfigurációju metilcsoportot tartalmazó származék néhány képviselőjénél konfiguratív korrelációt hajtottunk végre.

2.

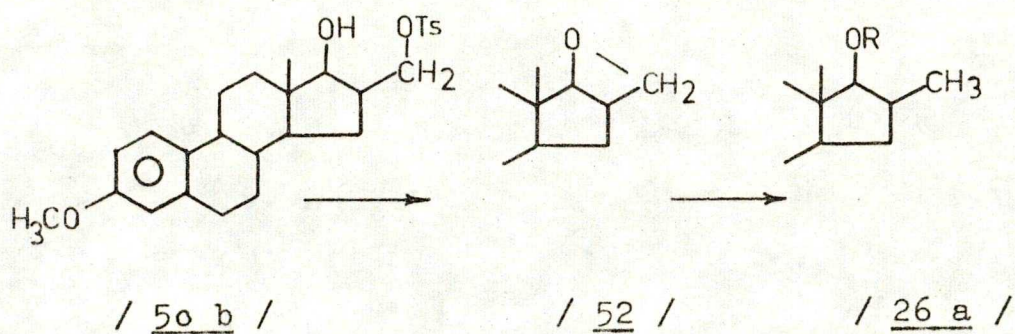
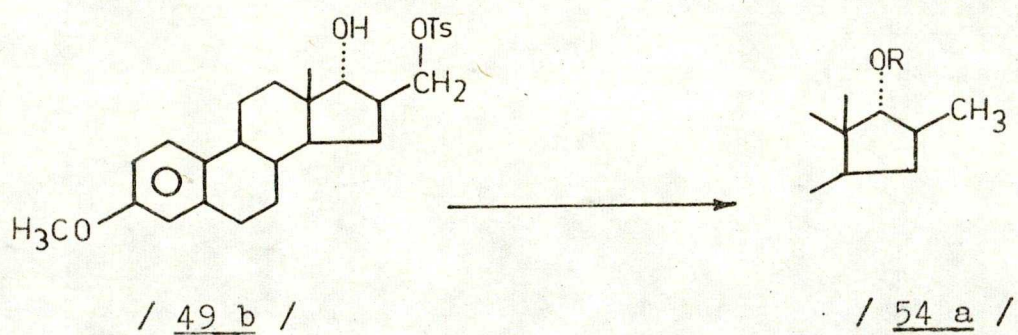
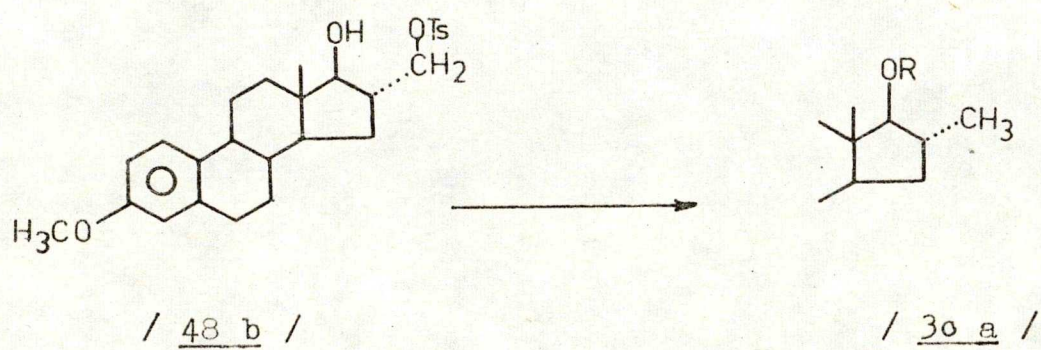
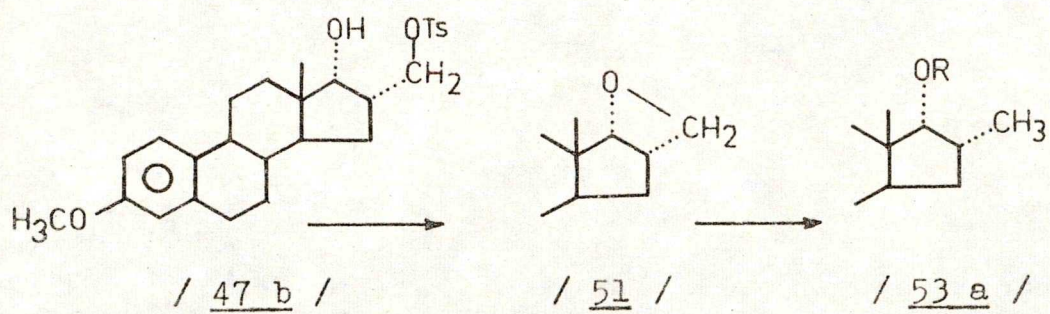
KISÉRLETI EREDMÉNYEK

2.1. 16-Metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-
-3-metiléter izomerek

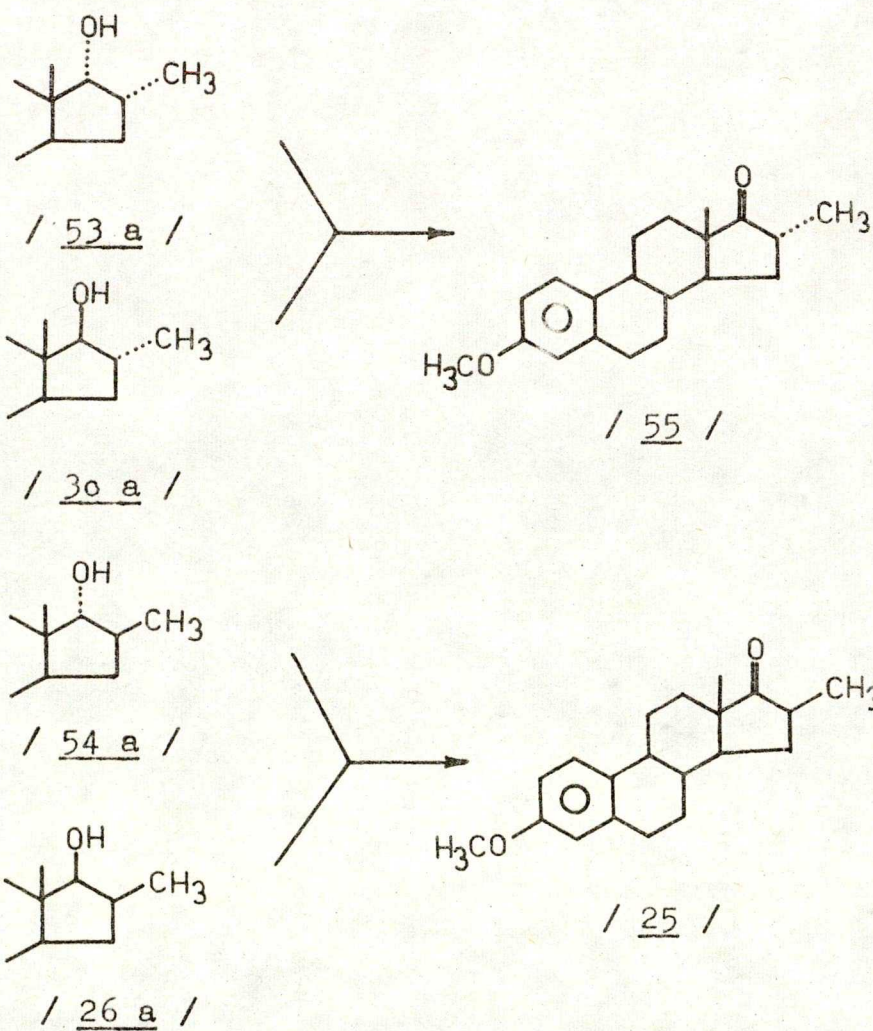
A JATE Szerves Kémiai Tanszékének szteroid kutatócsoportjában a korábbi években elkészült a 16-hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter lehetséges négy izomere /47 a-50 a/, majd ezt követően megvalósult az izomerek egzakt konfigurációbizonyítása / 51, 52/.

A bizonyított konfigurációju izomerek birto-
kában elkészítettük azok 16-p-toluolszulfonsav-ész-
terét /47 b-50 b/. Ezek a p-toluolszulfonsav-észte-
rek tetrahidrofuránban, LiAlH_4 -el a megfelelő 16-
-metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter-
ré /53 a, 30 a, 54 a, 26 a/ redukálódtak. A redukció ki-
rális szénatomot nem érintett, így a 16-metil-17-hid-
roxi izomerek konfigurációja megegyezik a bizonyított
térhelyzetű kiindulási vegyületekével. A 16-p-toluol-
szulfonsav-észterek redukciójának vékonyrétegkroma-
tográfiás követése során azt tapasztaltuk, hogy a
 $16\alpha, 17\alpha$ /47 b/, valamint a $16\beta, 17\beta$ /50 b/ eseté-
ben a redukció két lépésben játszódik le. Elsőként a
szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált oxetán gyűrű /51, 52/

képződött, amelyek további redukciója a megfelelő 16-metil-17-hidroxi izomerekhez /53 a, 26 a/ vezetett. Az oxetán /51, 52/ képződés a lúgos körülmények között lejátszódó /O⁻-4/ szomszédcsoport részvétellel értelmezhető / 53 /.



R
a H
b Ac



A 16-metil-17-hidroxi izomerek /53 a, 30 a, 54 a, 26 a/ birtokában elvégeztük azok Jones-típusu oxidációját. Így a megfelelő epimer párok /53 a, 30 a és 54 a, 26 a/ azonos 16-metil-17-ketonhoz /55 és 25/ vezettek.

Az így előállított epimer párok /55 és 25/ egyikének azonosnak kellett lennie a KINCL és GARCIA által leírt vegyülettel / 36 /. A fizikai adatok összehasonlítása azt mutatta, hogy az általuk leírt vegyület a 16β -metil-ösztrol-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléternek /25/ felel meg. Így bebizonyosodott az állításuk, hogy a 16-metilén-ösztrol-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter /24/ Pd-al végzett hidrogénezése sztereospecifikus és a 16β -metil-17-ketont /25/ szolgáltatja.

Ez a megállapítás egyben azt is jelenti, hogy a 24-es vegyület JUNGHANS által végzett elektrokatalitikus redukciója ugyancsak sztereospecifikus, és a 16β -metil-17-ketont /25/ eredményezi.

Elvégeztük a 16β -metil-ösztrol-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter /25/ redukcióját - az irodalomban megadott módszerrel / 36 / - vizes metanolban, NaBH_4 -el. Ellentétben az ott leírtakkal, a redukció nem vezetett egységes termékhez. A reakcióelegynek vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzése - ismételt futtatás után - legalább két anyag jelenlétét mutatta. Feltételeztük, hogy a C-17-es ketoncsoport redukciója nem sztereospecifikus és a 16β , 17β izomer /26 a/ mellett a 16β , 17α epimer /54 a/ jelenlétével is számolhatunk.

Tekintettel arra, hogy a H-NMR spektrum csak a keverék tényét mutatta, az izomerek jellemzésére a ^{13}C -NMR spektrumokat használtuk.

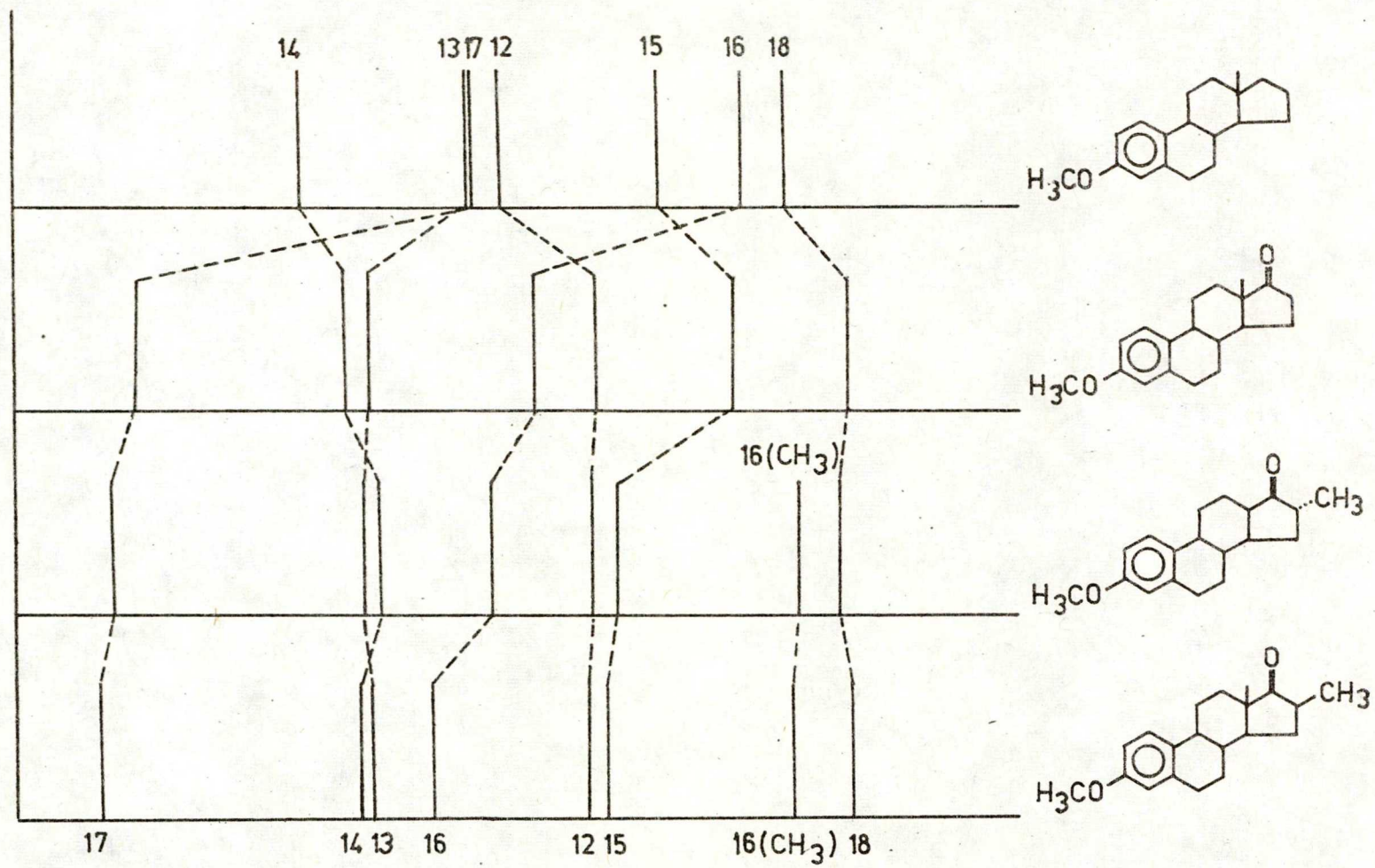
A ^{13}C -NMR spektrumban a vegyületek minden egyes szénatomjának egyetlen éles vonal felel meg. A vonalak elhelyezkedése függ egyrészt a szénatom rendűségétől, másrészt a környezetükben lévő csoportok térhelyzetétől. Különösen az azonos térhelyzetű, egymáshoz képest γ -helyzetben lévő csoportok gyakorolnak egymásra erős kölcsönhatást / 54 /.

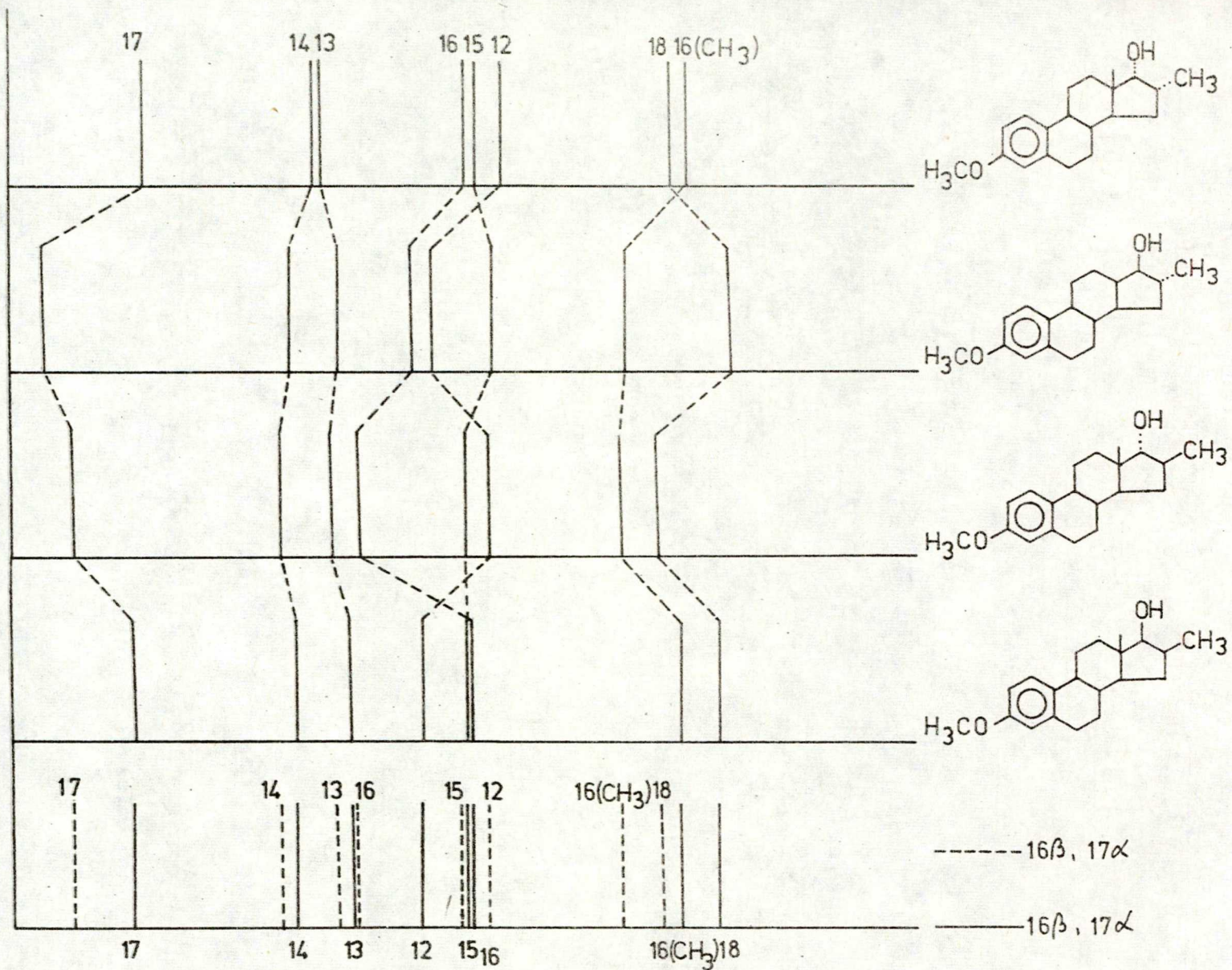
A négy izomer /53 b, 30 b, 54 b, 26 b/ spektrumadataiból látható, hogy a 17β -szubsztituens hordozó származék /30 b, 26 b/ a C-18-as metilcsoport jelét - a 17α -izomerekhez viszonyítva - a magasabb térerő felé tolja el. A 17α -szubsztituált izomerek /53 b, 54 b/ a C-12-es szénatomra gyakorolnak befolyást. Ezeknél a C-12-es szénatom jele tolódik el a magasabb térerő felé, szemben a 17β -származékokkal. Megfigyelhető továbbá, hogy a cisz izomerek /53 b, 26 b/ C-17-es jele a magasabb térerő felé helyezkedik el, szemben a transz izomerekével /30 b, 26 b/.

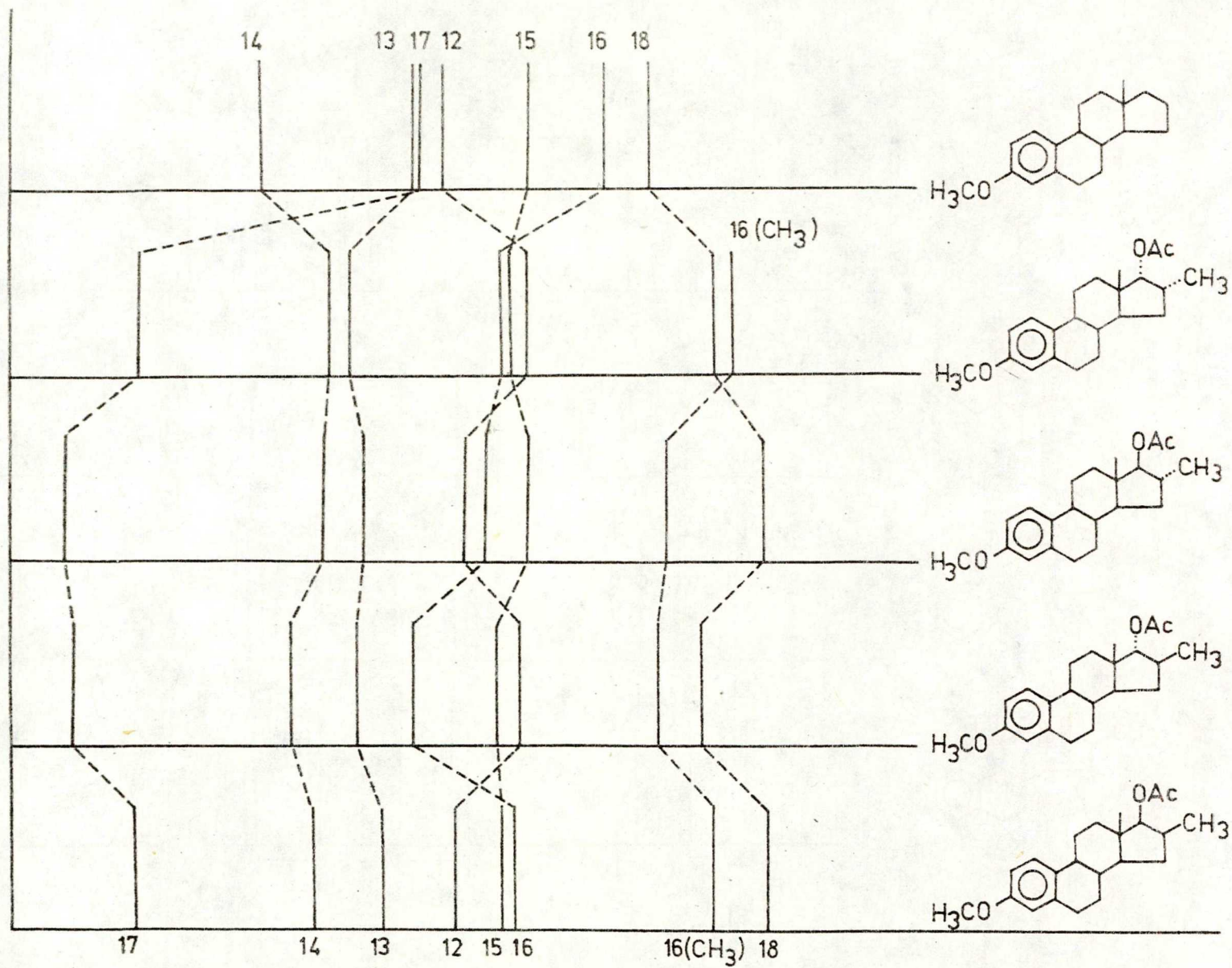
A 16β -metil- δ sztra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter /25/ vizes közegben, NaBH_4 -el történő redukciójakor kapott keverék ^{13}C -NMR spektrumanalízise egyértelműen kimutatta, hogy a keverékben a

16 β -metil-17 β -hidroxi /26 a/, valamint a 16 β -metil-17 α -hidroxi /54 a/ származék van jelen.

Hogy a fenti szerzők / 36 / csupán az egyik izomert izolálták, az az oldékonysági viszonyaikban mutatkozó különbségből adódott.

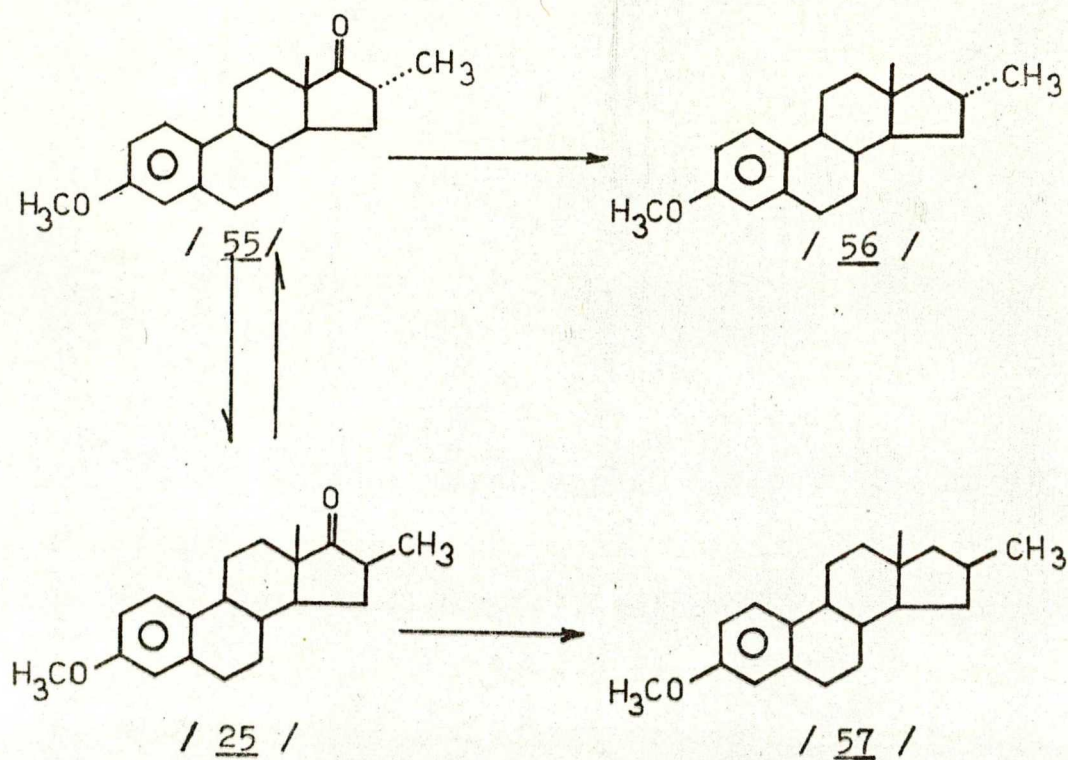






2.2. 16-Metil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3-ol-
-3-metiléter

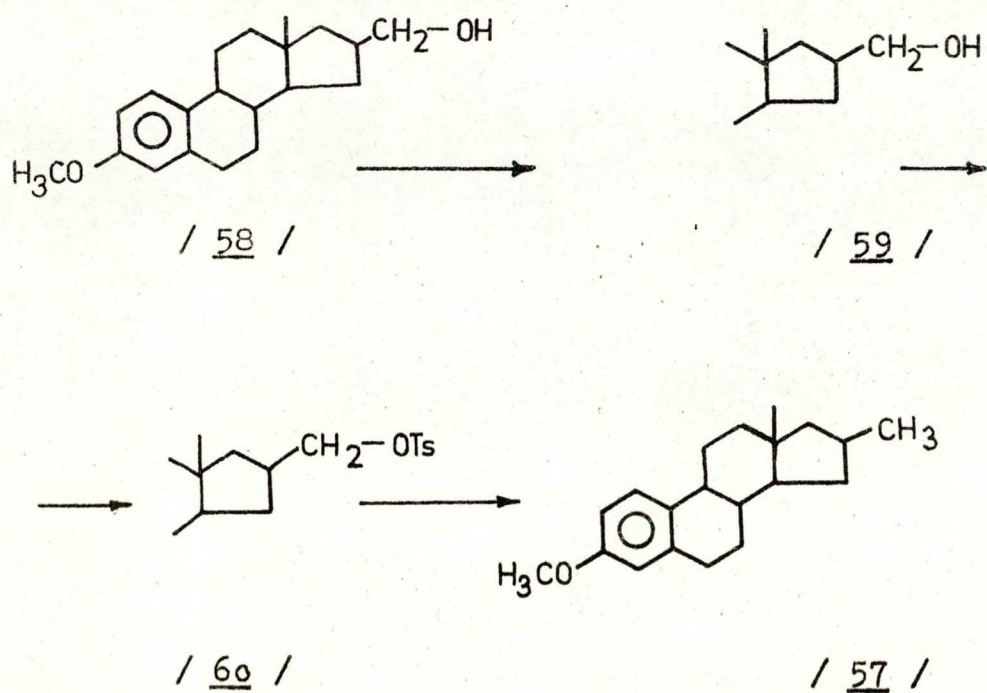
A 16-metil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-
-3-metiléter két epimer módosulatának /55,25/ bir-
tokában lehetőség adódott a C-17-es helyzetben szub-
stituenst nem tartalmazó izomerek előállítására.
Eljárásunk a ketoszteroidoknál már sikeresen alkal-
mazott / 50 / Kizsnyer-Wolff redukció módosított for-
mája volt:



Az előállított vegyületek /56,57/ azonban nem voltak egységesek. Az 55 redukciójából nyert termék az 56 és 57 70:30 arányu elegyének adódott, míg a 25 redukciója az 56 és 57 epimerek 80:20 arányu elegyét szolgáltatatta. Mindkét reakció végterméke kristályos anyag, eltérő fizikai állandókkal. A fizikai állandókban mutatkozó különbség a komponensek százalékos eltérésére vezethető vissza. A ^{13}C -NMR adatok egyértelműen mutatták a végtermékek keverék jellegét. A spektrumadatokból történő asszignáció úgy volt lehetséges, hogy az 57-nek egy más uton való előállítását is megvalósítottuk.

A 16-hidroximetilén-ösztra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter NaBH_4 -el történő redukciója vezetett a 16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter izomerek /47 a-50 a/ keverékéhez / 51 /. A redukció melléktermékeként a 16-formil-ösztra-1,3,5/10/,16/17/-tetraén-3-ol-3-metiléter is keletkezett / 52 /. Ennek NaBH_4 -el történő redukciója a 16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/,16/17/-tetraén-3-ol-3-metiléterhez /58/ vezetett. Ennek Pd-on történő hidrálása a megfelelő 16 β -hidroximetil izomert /59/ szolgáltatatta.

Az ebből leválasztott p-toluolszulfonsav-észter /60/ LiAlH_4 -es redukciója a sztereoegységes 57-hez vezetett:



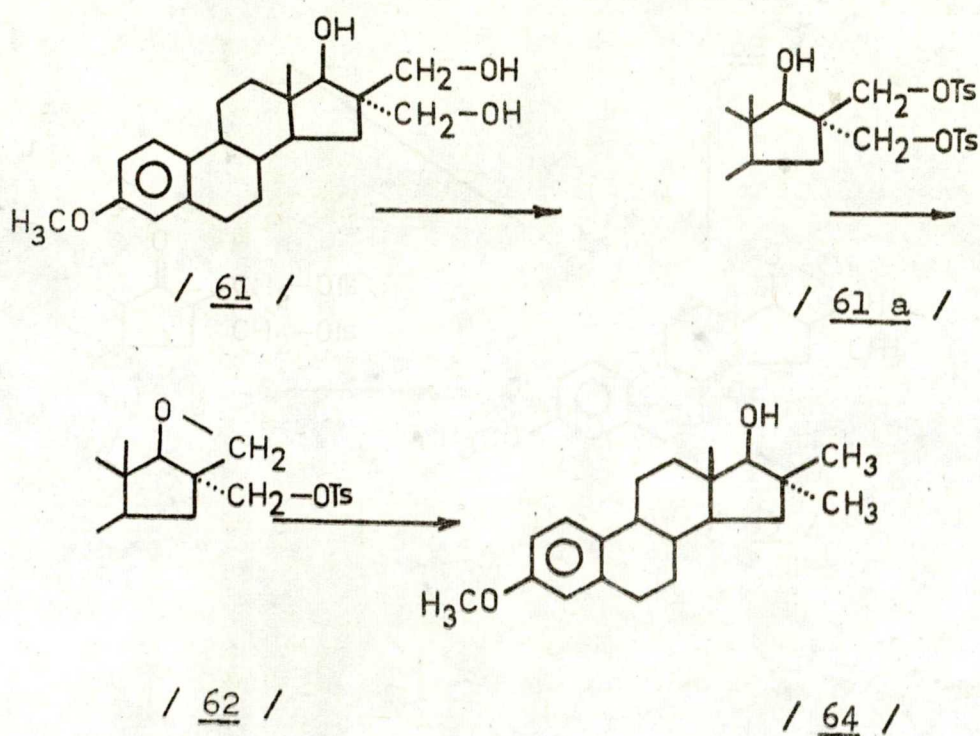
A 16-metil epimerek /56 és 57/ együttes megjelenését azzal magyarázzuk, hogy a kiindulási vegyületként használt 16 α -metil-17-keton /55/, valamint a 16 β -metil-17-keton /25/ a Kizsnyer-Wolff redukció kísérleti körülményei között izomerizációs egyensúlyi elegyet képez.

Ez a megfigyelés ellentmond ugyan ATWATER és munkatársai /55/, valamint BOWERS és munkatársai / 43 / megállapításainak, akik a 16α -metil-17-ketoszteroidoknak 16β -metil-17-ketoszteroiddá történő 100 %-os izomerizációját tételezték fel.

Megfigyelésünk azonban összhangban van NEFF és munkatársainak újabb vizsgálataival, akik hasonló körülmények mellett különböző százalékos összetételű egyensúlyi elegyet találtak / 49 /.

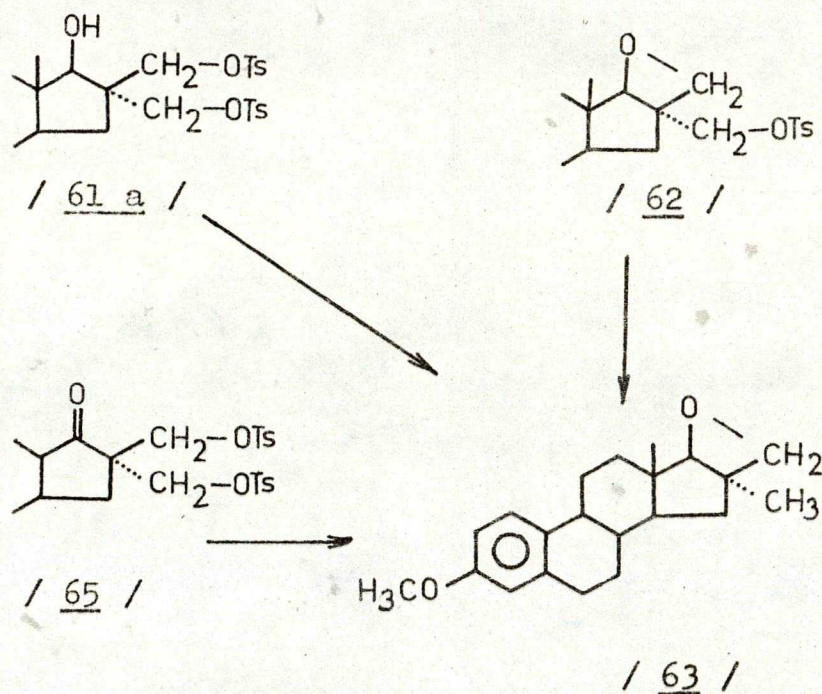
2.3. 16,16-Dimetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-
-3,17 β -diol-3-metiléter

A 16,16-dimetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -
-diol-3-metiléter /64/ előállítását az tette lehető-
vé, hogy a 16-hidroximetilén-öszttra-1,3,5/10/-tri-
én-3-ol-17-on-3-metiléter formaldehiddel a megfe-
lelő 16-formil-16-hidroximetil-szteroiddá alakul át,
amelynek NaBH₄-el történő redukciója a 16,16-bisz-
hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-
-metiléterhez /61/ vezet / 56 /.



A 16,16-biszhidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /61/ jégűtés mellett végzett p-toluolszulfonsavészter leválasztása fő tömegben a primer hidroxilcsoportokon következett be. A keletkezett p-toluolszulfonát /61_a/ Al_2O_3 oszlopon végzett tisztításakor azt tapasztaltuk, hogy a kromatografálás körülményei között gyűrűzárási reakció játszódik le, és nagy tisztaságban jutottunk el egy p-toluolszulfoniloximetil csoportot tartalmazó szteroid-oxetánhoz /62/. A gyűrűs éter keletkezése egy /O⁻-4/ szomszédcsoporthoz részvétellel értelmezhető átalakulás / 53 /. A képződött oxetán /62/ LiAlH_4 -el a kívánt 16,16-dimetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterhez /64/ vezetett. A viszonylag zsufolt gyűrűrendszer a LiAlH_4 -es redukció során számos mellékterméket szolgáltatott. Ennek visszaszorítására kevésbé erélyes redukálószerként NaBH_4 -et alkalmaztunk. Ilyen körülmények között azonban akár 61_a-t, 62-t, illetve 65-t alkalmaztunk kiindulási anyagként, egy stabilis 16 α -metil-16 β ,17 β -oxetán /63/ képződését tapasztaltuk. Ennek a LiAlH_4 -es redukciója azonban nem vezetett a kívánt 16,16-dimetil-származékhoz /64/. Az oxetán gyűrű képződése a 17 β -helyzetű hidroxilcsoport jelenlétével értelmezhető. Megkíséreltük ennek

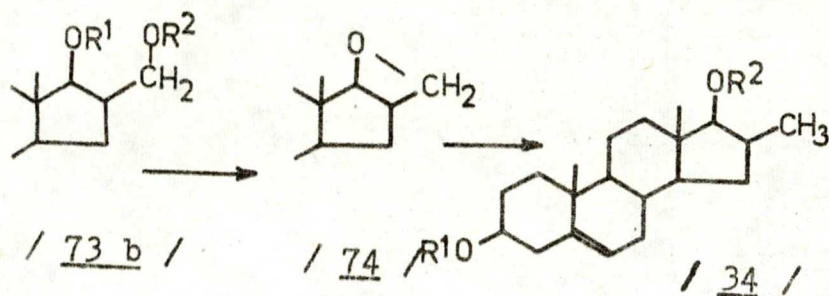
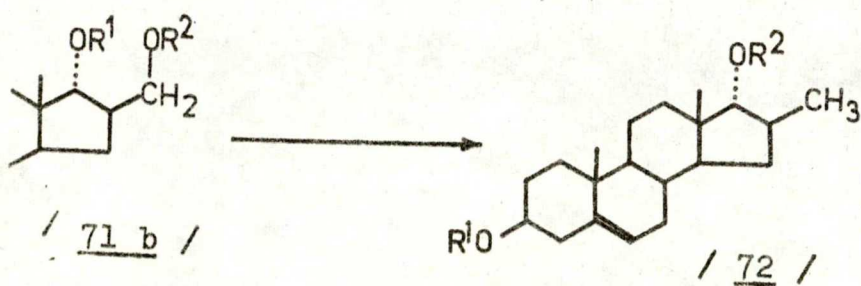
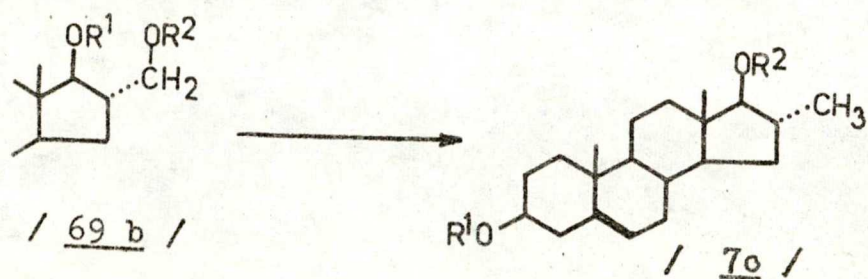
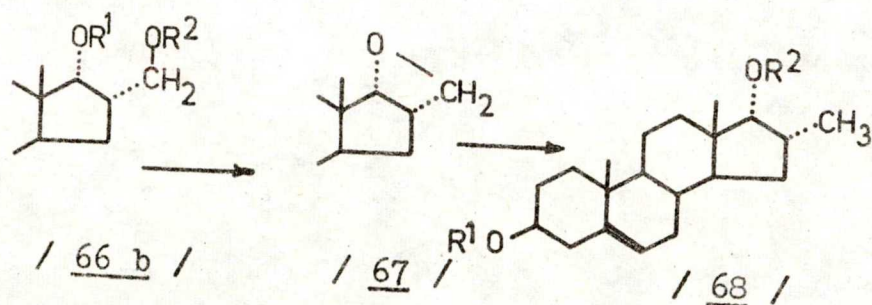
nukleofil tulajdonságát azzal viaszorítani, hogy a 17β-tetrahidropiránil étert /61 b/ használtuk kiindulási anyagként. Ilyen körülmények között azonban sem NaBH₄-el, sem LiAlH₄-el végzett redukció során nem kaptuk meg a kívánt végterméket /64/, hanem egyéb fragmentálódott termékek képződtek. A redukció kimaradását a szteránváz D-gyűrűjén lévő szubsztituensek zsufoltságával értelmeztük.



2.4. 16-Metil-5-androsztén-3 β ,17-diol izomerek

Az irodalomban leírt 16-metil-5-androsztén származékok konfigurációbizonyítását az ösztron sorban alkalmazott módszerrel oldottuk meg. A Tanszék szteroid kutatócsoportjában a korábban előállított és bizonyított konfigurációjú 16-hidroximetil-5-androsztén-3 β ,17-diol-3-acetát izomereket /66 a,69 a,71 a,73 a/ használtuk kiindulási vegyületként / 51, 57 /. Elkészítettük ezek szelektív észterképzési reakciójával a megfelelő 16-p-toluolszulfonátokat /66 b,69 b,71 b,73 b/, amelyek tetrahidrofuránban, LiAlH₄-el redukálva a 16-metil-izomerekhez /68 a,70 a,72 a,34 a/ vezettek. Miután a redukció királis centrumot nem érintett, a kapott vegyületek konfigurációja megegyezett a kiindulási izomerek konfigurációjával.

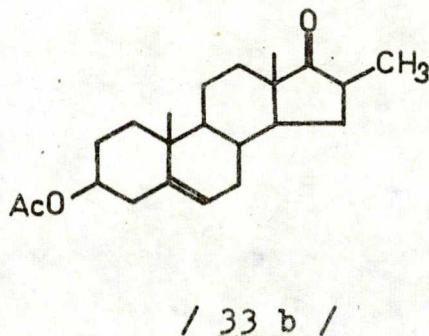
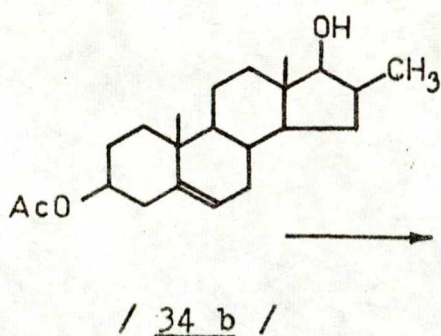
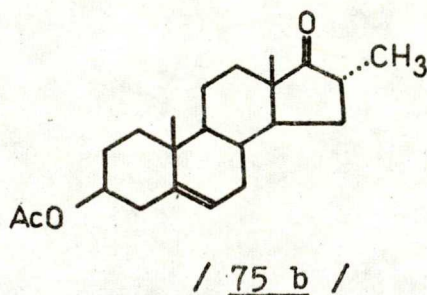
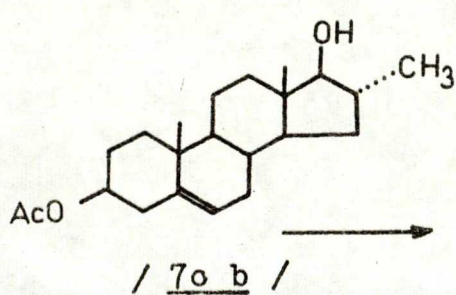
A redukció vékonyrétegkromatográfiás követése a 16 α ,17 α /66 b/ és a 16 β ,17 β /73 b/ izomerek esetében kétlépéses reakciót mutatott. Elsőként - a már ismert / 58 / - oxetán származékok /67 és 74/ képződtek, amelyek a redukció következő lépésében a kívánt 16-metil-származékokká /68 a és 34 a/ alakultak át. A 16 α ,17 β /69 b/ és a 16 β ,17 α /71 b/ redukciója egyetlen lépésben következett be. A redukció során nem tapasztaltunk fragmentációs reakciót, amely a szolvolitikus folyamatok során fellép / 58 /.



	R ¹	R ²
<u>a</u>	H	H
<u>b</u>	H	Ts
<u>c</u>	Ac	Ts

	R ¹	R ²
<u>a</u>	H	H
<u>b</u>	Ac	H
<u>c</u>	Ac	Ac
<u>d</u>	H	Ac

A 16-metil-5-androsztén-3 β ,17-diol izomerek /68 a,70 a,72 a,34 a/ birtokában lehetőségünk volt a 16-metil-17-ke-ton két epimer módosulatának /75 b, és 33 b/ előállítására. A 16 α -metil-17 β -hidroxi /70 a/ és a 16 α -metil-17 β -hidroxi /34 a/ izomerek C-3-as hidroxilcsoportjának szelektív acetilezésével megkaptuk a 16 α -metil-5-androsztén-3 β ,17 β -diol-3-acetátot /70 b/ és a 16 β -metil-5-androsztén-3 β ,17 β -diol-3-acetátot /34 b/. A szelektív acetilezésre az adott lehetőséget, hogy a C-3-as és a C-17-es hidroxilcsoport szekunder jellegük folytán azonos reaktivitásuk ugyan, de a C-17-es az adott izomerekben



erősen árnyékolt. A kapott monoacetátok /70 b és 34 b/ Jones-típusu oxidációja a megfelelő 16α -, és 16β -metil-17-ke-ton epimerekhez /75 b és 33 b/ vezetett.

Az általunk előállított 16-metil-17-ke-ton epimerek /75 b és 33 b/, illetve a 16-metil-5-androsztén- 3β ,17-diol izomerek /68 a, 70 a, 72 a, 34 a/ valamelyike meg kell hogy egyezzen a JULIAN és munkatársai által előállított anyagokkal / 39 /.

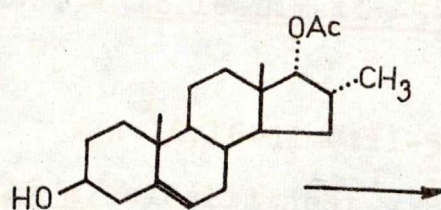
Az izomerek összehasonlító vizsgálatából az adódott, hogy a JULIAN és munkatársainak a 16-metilén-5-androsztén- 3β -ol-17-on-3-acetát /32 b/ Pd-el történő hidrálásakor kapott 16-metil-17-ke-ton /33 b/ metilcsoportja β -konfigurációju. Az ebből a vegyületből /32 b/ Raney-Ni jelenlétében történő további redukció a 16β -metil-5-androsztén- 3β ,17 β -diol-3-acetátot /34 b/ szolgáltatotta.

A konfiguratív korreláció eredményeként bebizonyosodott, hogy SCIAKY / 41 / által végzett pregnán oldallánc lebontással nyert vegyületben /33 b/ a 16-metilcsoport térhelyzete ugyancsak β , és megegyezik a JULIAN és munkatársai által készített vegyülettel /33 b/.

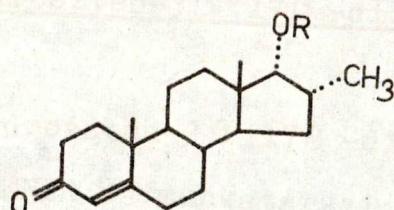
A 16-metil-5-androsztén- 3β ,17-diol izomerek birtokában lehetőség nyílt a tesztoszteron sorba va-

ló átjutásra. A rendelkezésünkre álló 16-metil-5-androsztén-3 β ,17-diol izomerek diacetátját /68 c, 70 c, 72 c, 34 c/ készítettük el, majd bázisos közegű szelektív dezacetilezést alkalmaztunk. A választott kísérleti körülmények mellett a C-3-as acetoxi csoport hidrolízist szenvedett, míg a C-17-es helyzetű változatlan maradt.

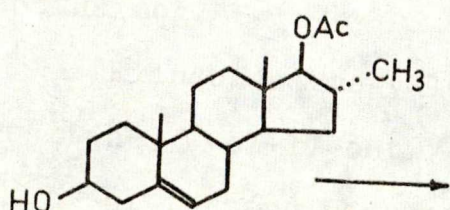
Az így nyert monoacetátokat /68 d, 70 d, 72 d, 34 d/ Oppenauer-oxidációval a megfelelő tesztoszteron származékokká /76 b, 40 b, 77 b, 42 b/ alakítottuk át:



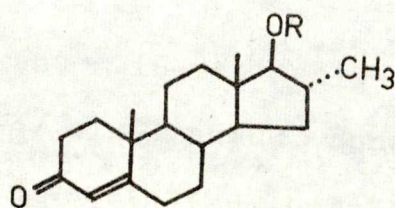
/ 68 a /



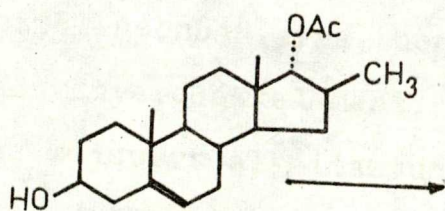
/ 76 b /



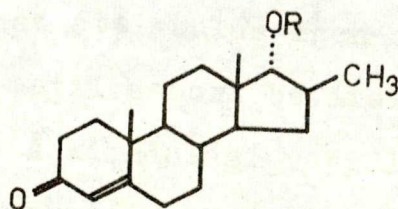
/ 70 a /



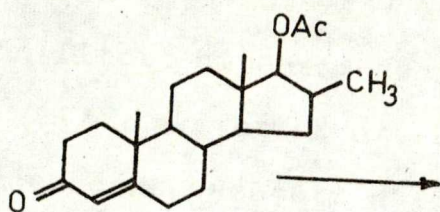
/ 40 b /



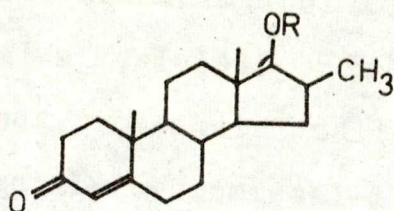
/ 72 a /



/ 77 b /



/ 34 a /



/ 42 b /

	R
<u>a</u>	H
<u>b</u>	Ac

A bizonyított konfigurációju tesztoszteron származékok alapján lehetőségünk volt az irodalomban leírt vegyületek konfiguratív besorolására. Az összehasonlító vizsgálatokból az adódott, hogy a NEUMANN és munkatársai által szintetizált egységes, de határozatlan konfigurációju vegyület / 40 / megegyezik az általunk készített 16 β -metil-4-androsztén-3-on-17 β -ol /42 a/ izomerrel.

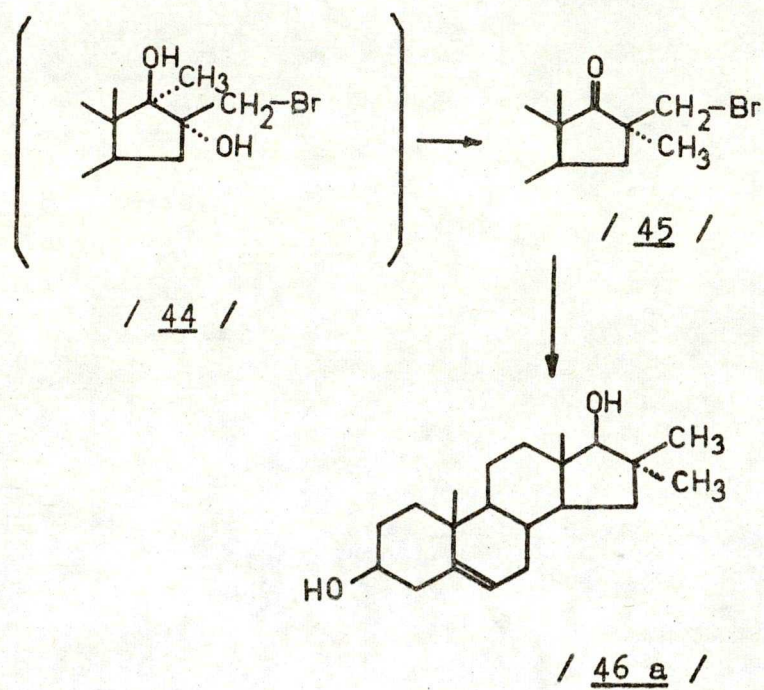
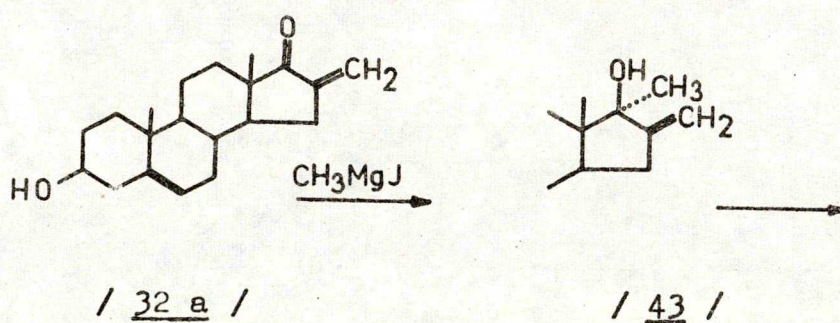
Bebizonyosodott, hogy a BOWERS és munkatársai / 43 / által a 16 α -metil-progeszteron /78/ oldal-lánc lebontással nyert 16-metil-4-androsztén-3,17-dion /38/ redukciójakor, majd a keletkezett vegyület /39/ MnO₂-al végzett oxidációjakor nyert izomer a 16 α -metil-4-androsztén-3-on-17 β -olnak /40 a/ felel meg. A 38-as vegyület savanyu, vagy lugos izomerizációjakor nyert epimer /35/ redukciója, majd az ezt követő enyhe oxidációja a 16 β -metil-4-androsztén-3-on-17 β -olhoz /42 a/ vezet.

2.5. 16,16-Dimetil-5-androsztén-3 β ,17 β -diol

A 16,16-dimetil-5-androsztén-3 β ,17 β -diol /46 a/ előállítását a BRÜCKNER és munkatársai által megadott módszer / 50 / kis változtatásával oldottuk meg.

Kiindulási vegyületként a 16-metilén-5-androsztén-3 β -ol-17-ont /32 a/ alkalmaztuk. Ennek CH_3Li -al történő redukciója vezetett a 16-metilén-17 α -metil-17 β -hidroxil származékhoz /43/. Tekintettel azonban arra, hogy az átalakulás igen alacsony nyereséggel ment, a metilcsoport bevitelére más módszert alkalmaztunk. A kiindulási vegyületnek /32 a/ CH_3MgJ -al történő reakciója könnyebben tisztítható reakciótermékhez vezetett. Az elkészített metil származékot /43/ N-bróm-szkecinimidből in situ előállított hipobrómossavval a megfelelő brómhidrin né /44/ alakítottuk át. Ennek protonkatalizálta átrendeződése vezetett a 16-metil-16-brómmetil-17-ke-tonhoz /45/. Az ezt követő LiAlH_4 -es redukció szolgáltatta a 16,16-dimetil-5-androsztén-3 β ,17 β -diolt /46 a/:



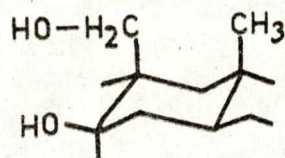
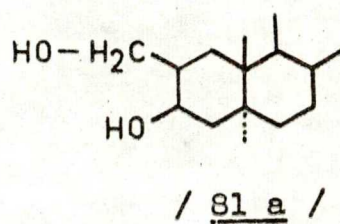
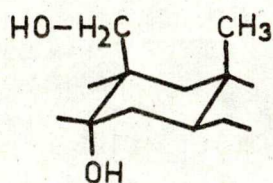
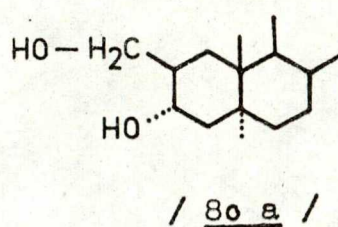
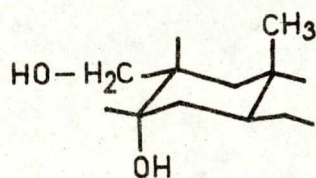
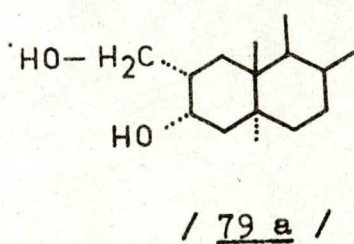
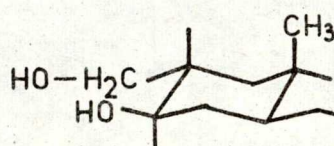
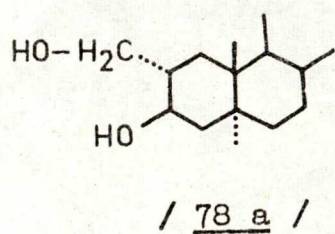
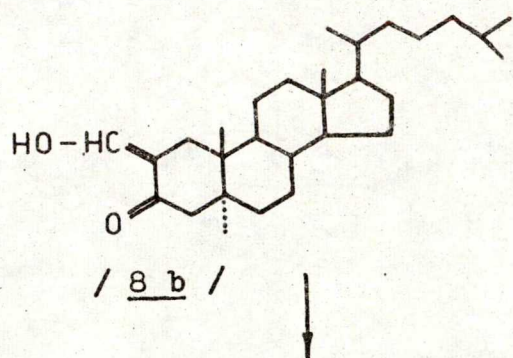


2.6. A 2-metil-5 α -kolesztanol-3 izomerek

Az 5 α -kolesztán sorban MAZUR és SONDHEIMER / 18 /, valamint DJERASSI és munkatársai / 19 / készítettek 2-metil-3-hidroxi izomereket. Előállítási módszerük közös jellemzője, hogy a 2-metil-kolesztanon-3 /9/ átalakításával jutottak a kívánt 2-metil-3-hidroxi származékokhoz /13,14,15,16/.

Tekintettel arra, hogy az előállítási módszerük egy erősen egyensúlyi elegyet képező keton /9 és 10/ redukcióját jelentette, a keletkezett izomerek tisztasága és a javasolt konfigurációk egzakt-sága nem egy esetben kétségbevonható.

Kísérleteink kiindulási anyaga az 5-kolesztén-3 β -ol volt, amely dioxánban, Pd-on történő hidrogénezéssel a megfelelő 5 α -kolesztan-3 β -olhoz vezetett. Ennek Jones-típusú oxidációjával nagy tisztaságban kaptuk meg az 5 α -kolesztanon-3-at. Ennek a formilezését RUZICKA és munkatársainak / 59 / módszerével végeztük. A keletkezett 2-hidroximetilén-5 α -kolesztanon-3-at /8_b/ különösebb tisztítás nélkül NaBH₄-el redukáltuk és a 2-hidroximetil-5 α -kolesztanol-3 izomerek keverékéhez jutottunk. A 8_b redukciója a két királis centrum egyidejű kialakulása folytán négy izomer megjelenését engedi meg:



A 2-hidroximetilén-3-eton származékok reakcióját az irodalmi példák főleg LiAlH_4 -el végezték / 60, 61 /. A 2-hidroximetilén-5 α -androsztan-3-on-17 β -ol esetében csupán 3,5 %-ban képződött a 2 α -hidroximetil-3 β -hidroxi származék / 60 /.

Az általunk választott kísérleti körülmények mellett a redukciós elegy vékonyrétegekromatogramja két anyag megjelenését mutatta, amelyek Al_2O_3 oszlopon, gondos kromatografálással elválaszthatók voltak egymástól. A kromatográfiás módszerrel kétfelé választott anyagkeverék első tagja azonban nem egy, hanem két izomert tartalmazott, amelyek kromatográfián szétválaszthatatlan izomer párt /78 a, 79 a/ képeztek.

A három izomerre /78 a, 79 a, 80 a/, amelyek közül egy /80 a/ tisztán elválasztható volt, a másik kettő kritikus izomer párt /78 a, 79 a/ képzett, olyan szelektív reakcióutat kerestünk, amelyek szterospécifikusak és a teljes szétválasztást jelentik.

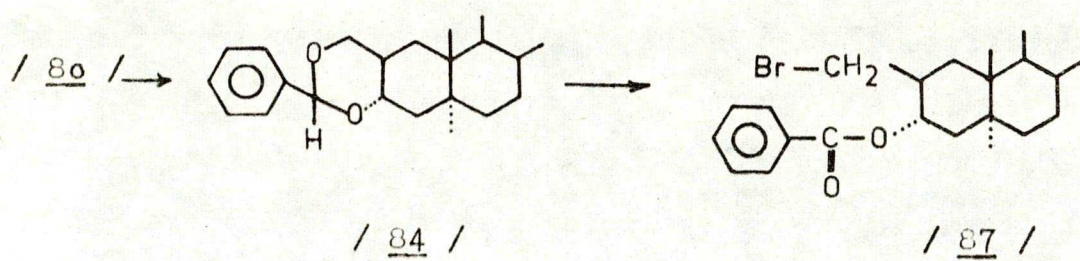
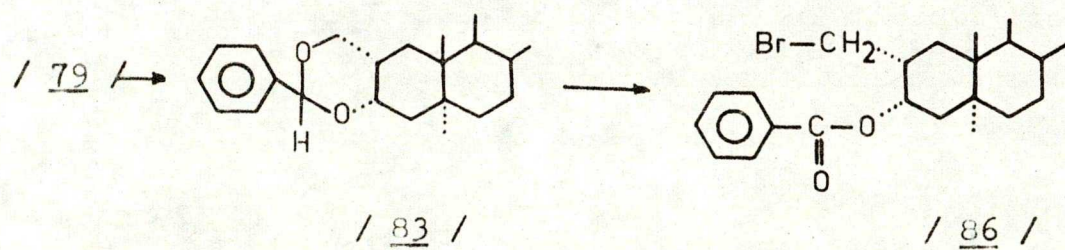
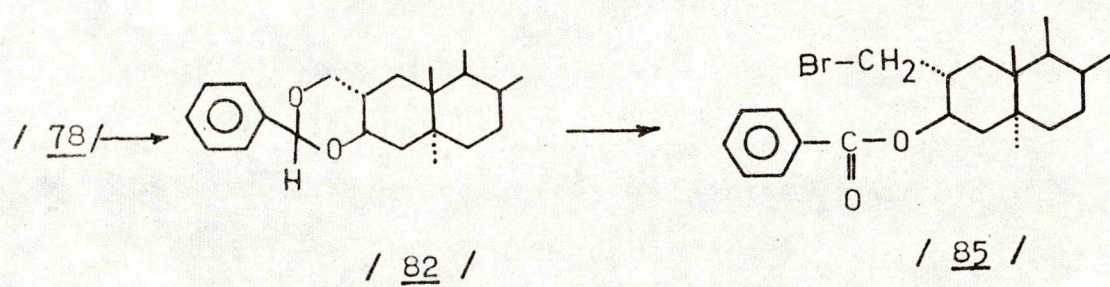
Elsőként a 16-hidroximetil-17-hidroxi izomerek sorában ismert szelektív dezacetilezés módszerét választottuk / 62, 63 /. Amíg azonban a szteránváz D-gyűrűjéhez kapcsolódó 16-acetoximetil-17-acetátok cisz izomerjei teljes dezacetileződést mutattak, a

transz származékok pedig részlegesen, addig a 2-acetoximetil-5 α -kolesztanol-3-acetátok /78 b, 79 b, 80 b/ mindegyike teljesen dezacetileződött termékekhez vezetett. Ez a megfigyelés arra engedett következtetni, hogy a szteránváz A-gyűrűjéhez kapcsolódó funkciós-csoportok között mind a cisz, mind a transz vegyületeknél az acilvándorlás hattagu köztiterméke kialakulhat, ellentétben a D-gyűrű hasonló típusu funkciós-csoportjaival.

A szelektív dezacetilezési reakción tulmenően a 2-hidroximetil csoport szelektív p-toluolszulfonsav-észter képzési reakciója sem vezetett eredményre. A kontrollált kísérleti körülmények ellenőre mind a primer, mind a szekunder hidroxilcsoport p-toluolszulfonsav észtert képzett és szétválaszthatatlan keverék keletkezett.

Szelektív észterképzési reakcióként kínálkozott a benzaldehiddel képzett gyűrűs acetálok /82, 83, 84/ N-bróm-szukcinimiddel történő 2-brómmetil-5 α -kolesztanol-3-benzoátok /85, 86, 87/ előállítása /64/. A módszer különösen alkalmas a különböző rendű alkoholos hidroxilcsoportok szelektív észterképzésére /65, 66/.

A 2'-fenil-1',3'-dioxánok /82, 83, 84/ előállítását az etilén-glikol-benzaldehiddi-etilacetáljának

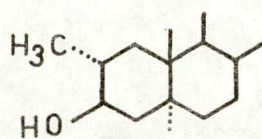


savanyu közegű átacetálózásával oldottuk meg. Ezt követően N-bróm-szukcinimiddel, széntetrakloridos oldatban való brómozással jutottunk a kívánt 2-brómmetil-5 α -kolesztanol-3-benzoészterekhez /85, 86, 87/. A kritikus izomer párt képző 78 és 79 a megfelelő gyűrűs acetál formában /82 és 83/ szétválaszthatatlan volt. Brómozás után nyert észterek azonban olyan R_f érték különbséget mutattak, hogy ilyen körülmények mellett Al_2O_3 oszlopon szétválaszthatók voltak.

A 2-brómmetil-5 α -kolesztanol-3-benzoészterek tetrahidrofuránban, $LiAlH_4$ hatására a kívánt 2 α -metil-3 β -hidroxi-, a 2 α -metil-3 α -hidroxi-, és a 2 β -metil-3 α -hidroxi- izomerekhez /13 a, 14 a, 15 a/ vezetett.

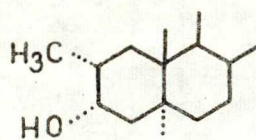
Az izomerek konfigurációmeghatározása a ^{13}C -NMR spektrumuk alapján történt.

/ 85 / →



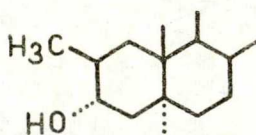
/ 13 a /

/ 86 / →



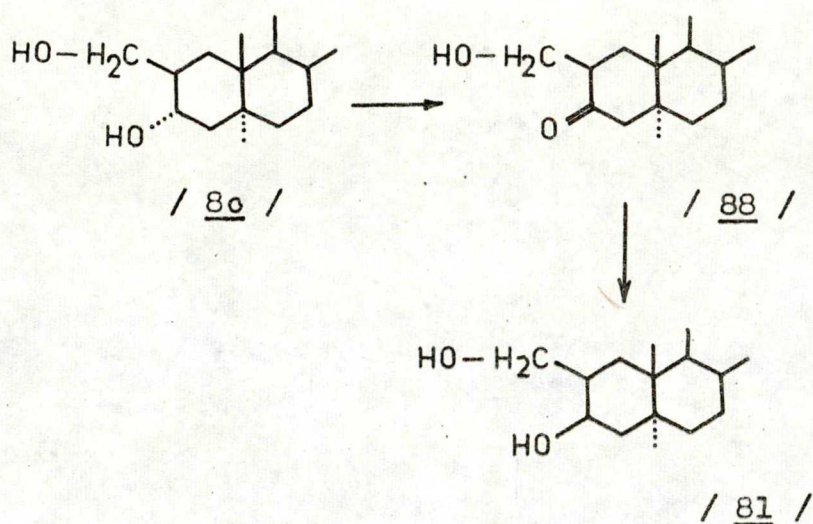
/ 14 a /

/ 87 / →



/ 15 a /

A 2-hidroximetilén-5 α -kolesztanon-3 /8 b/ NaBH_4 -el végzett redukciója a lehetséges négy izomer közül hármat szolgáltatott. A hiányzó negyedik, 2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-izomer /81/ előállítására a kromatográfiásan jól elválasztható 2 β -hidroximetil-3 α -hidroxi származék /80/ átalakítását terveztük. Ennek /80/ Fetizon-reagenssel / Ag_2CO_3 /celite/ történő szelektív oxidációja az 1,3-primer-szekunder alkoholokra jellemző szelektivitást kínált / 67, 68 /. Az így nyert 2 β -hidroximetil-3-ke-ton /88/ redukciója a kívánt 2 β -hidroximetil-3 β -hidroxi-izomerhez /81/ vezetett volna:



3. KISÉRLETI RÉSZ

Az olvadáspontokat KOFLER blokkban mértük, korrekció nélkül.

A leírt vegyületek szén- és hidrogén analízis adatainak számított és talált értékei hibahatáron belül megegyeznek egymással.

A fajlagos forgatóképesség meghatározását LIPPICH-féle polariméterrel, illetve POLAMAT-A készülékkel végeztük, kloroform oldószerben. A közölt forgatási értékek hibahatára $\pm 2^\circ$.

A H-NMR spektrumok felvételét JEOL C-60 HL, 60 MHz-es NMR készüléken készítették, CDCl_3 -os oldatban, TMS belső standardra vonatkoztatva, 25°C -on.

A ^{13}C -NMR spektrumok felvétele JEOL PS-100/PFT-100 készülékkel, FOURIER transzformációs technikával történt. A felvételek az NDK Tudományos Akadémiája Berlin-Adlershof-i Kutató Intézetében készültek.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A vékonyréteg kromatogramokat 0,5 mm vastagságú Kieselgél-G /Merck/ rétegen készítettük. A kromatogramok előhívását 50 %-os vizes foszforsavas, illetve a kolesztán sorban vanillines kénsavas lefuvással és ezt követő 15 perces, 100 - 120°C -on való melegítéssel végeztük el. Az Rf értékek meghatá-

rozása 365 mμ hullámhosszuságú ultraibolya fényben észlelt foltok alapján történt. A vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatokat a következő oldószerelegyekben végeztük:

- I. metanol : benzol /1:99/
- II. metanol : benzol /2:98/
- III. metanol : benzol /5:95/
- IV. aceton : benzol : petroléter /30:35:35/

Az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz BROCKMANN szerint standardizált, III-IV aktivitásu Al_2O_3 -t használtunk. A kromatografáló oszlopok mérete a következő volt:

- I. hossz: 25 cm
átmérő: 2 cm
 Al_2O_3 : 50 gr
- II. hossz: 25 cm
átmérő: 2,5 cm
 Al_2O_3 : 110 gr
- III. hossz: 30 cm
átmérő: 4,5 cm
 Al_2O_3 : 370 gr

16-p-Toluolszulfoniloximetil-észtra-1,3,5/10/-trién-
-3,17-diol-3-metiléter /47 b,48 b,49 b,50 b/.

/1. Általános előállítási módszer; I. Táblázat/

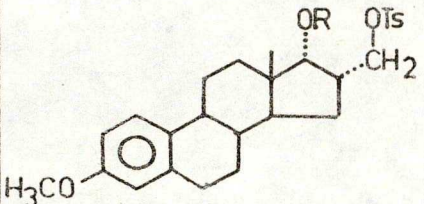
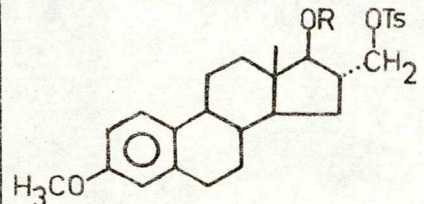
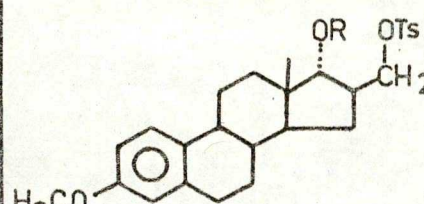
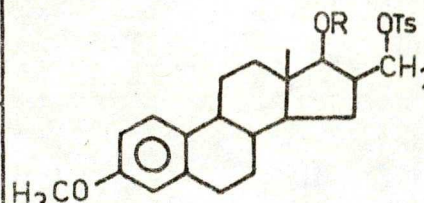
0,01 g mol észteresítendő anyagot /47 a,48 a,
49 a,50 a/ 30 ml piridinben oldunk, majd 30 ml piri-
dinben oldott 0,03 g mol p-toluolszulfonilkloridot
csöpögtetünk hozzá keverés és jéghűtés közben. A re-
akcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmeleged-
ni. Egy éjjelen át állni hagyjuk, majd jéggel hígí-
tott cc. H_2SO_4 -re öntjük /100 ml piridinre 40 ml
 H_2SO_4 -et számítunk/. Az olajosan kivált reakcióter-
méket kloroformmal extraháljuk, vízzel, híg $NaHCO_3$
oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Kloroform-
-benzol elegyből kristályosítjuk.



16-p-Toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-
-3,17-diol-3-metiléter-17-acetát /47 c.48 c.49 c.50 c/
/2. Általános előállítási módszer; I. Táblázat/

0,01 g mol acetilezendő anyagot /47 b,48 b,
49 b,50 b/ ötszörös mennyiségű piridinben feloldunk
és 0,05 g mol ecetsavanhidridet adunk hozzá, majd egy
órán át 45°C-os vízfürdőn tartjuk. Ezután H₂SO₄-as
jégre öntjük /100 ml piridinre 40 ml cc. H₂SO₄-t szá-
mitunk/. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmen-
tesre mossuk, szárítjuk. Metanol-víz elegyből kris-
tályosítjuk.

I. TÁBLÁZAT

		R	Ms	Op/°C/	$[\alpha]_D^{20}$
<u>47b</u>		H	470,63	105-108	+71,4
<u>47c</u>		Ac	512,67	bomlékony 100-103	vegyület +61,2
<u>48b</u>		H	470,63	120-122	+61,6
<u>48c</u>		Ac	512,67	130-131	+11,6
<u>49b</u>		H	470,63	151-152	+40,8
<u>49c</u>		Ac	512,67	118-124	+30,8
<u>50b</u>		H	470,63 $C_{27}H_{34}O_5S$	158-162	+18
<u>50c</u>		Ac	512,67 $C_{29}H_{36}O_6S$	105-108	+37,6

16-Metil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metil-éter /53 a, 30 a, 54 a, 26 a/

/3. Általános előállítási módszer; II. Táblázat/

1 g LiAlH_4 -t jégkútban 50 ml absz. tetrahidrofuranban felfuszpendálunk, majd 0,005 g mol szteroid /47 b, 48 b, 49 b, 50 b/ 50 ml absz. tetrahidrofuranos oldatát hozzásepegtetjük só-jég kútban és keverés közben. Ezután a reakcióelegyet 6 órán át, keverés mellett 70°C -os vízfürdőben tartjuk. Majd ismét lehűtjük, vizes alkohollal óvatosan elbontjuk és híg HCl-val pH=5-re savanyítjuk. Az oldhatatlan csapadékot kiszűrjük. A tetrahidrofuranos oldatot vízzel elhígítjuk, majd a tetrahidrofuránt vákuumban ledesztilláljuk. A csapadékosan kivált szteroidot kiszűrjük, benzolban oldjuk, megszárítjuk. Bepárlás után benzol-petroléter /1:1/ elegyével Al_2O_3 -oszlopon kromatografáljuk.

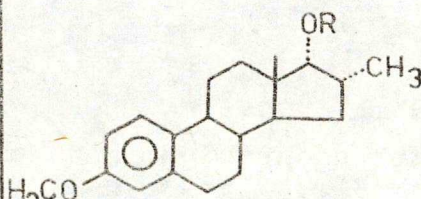
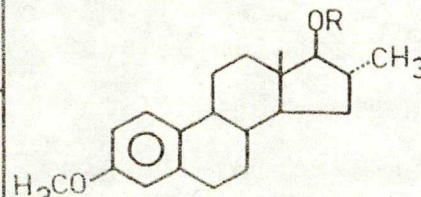
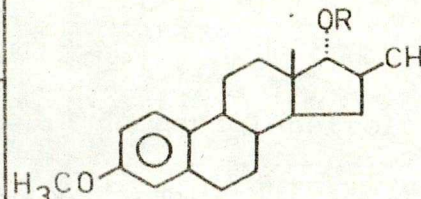
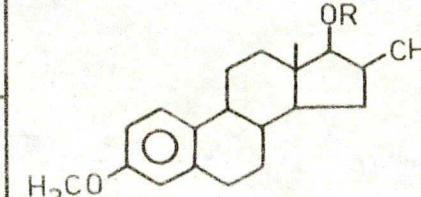
16-Metil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metil-éter-17-acetát /53 b, 30 b, 54 b, 26 b/

/4. Általános előállítási módszer; II. Táblázat/

0,01 g mol acetilezendő anyagot /53 a, 30 a, 54 a, 26 a/ ötszörös mennyiségű piridinben feloldunk és 0,05 g mol ecetsavanhidridet adunk hozzá, majd 1 órán át 80°C-os vízfürdőn tartjuk. Ezután H_2SO_4 -as jégre öntjük /100 ml piridinre 40 ml cc. H_2SO_4 -t számítunk/. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk, szárítjuk.

Tisztítását 5 % benzol-petroléter eleggyel végezzük.

II. TÁBLÁZAT

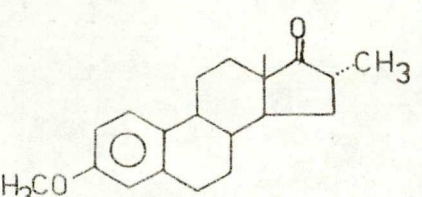
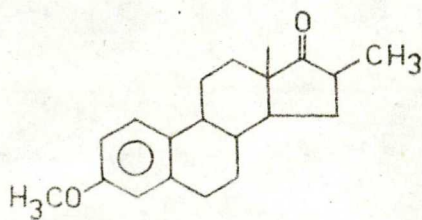
		R	Ms	Op. / °C /	$[\alpha]_D^{20}$
<u>26a</u>		H	300,40	125-127	+55
<u>26b</u>		Ac	342,46	124-126	+39,8
<u>30a</u>		H	300,40	98	+66,6
<u>30b</u>		Ac	342,46	125-127	+4,4
<u>54a</u>		H	300,40	53-56	+59,8
<u>54b</u>		Ac	342,46	96-98	+58,4
<u>53a</u>		H	300,40 $C_{20}H_{28}O_2$	124-125	+83
<u>53b</u>		Ac	342,46 $C_{22}H_{30}O_3$	125-128	+65,2

16-Metil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter /55, 25/

/5. Általános előállítási módszer; III. Táblázat/

0,002 g mol szteroidot /53 a, 30 a, 54 a, 26 a/
20 ml acetonban feloldunk és jeges hűtés közben
0,5 ml JONES reagenst adunk hozzá cseppenként.
15 percig állni hagyjuk, majd a reakcióelegyet viz-
zel elhígítjuk. A kivált kristályokat szűrjük, viz-
zel mossuk, szárítjuk.
A kapott termékeket /55 és 25/ benzol-petroléter
/5:95/ eleggyel kromatografáljuk.

III. TÁBLÁZAT

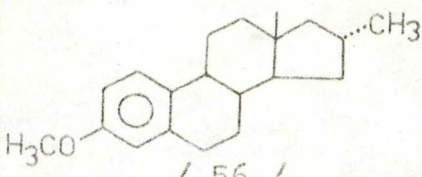
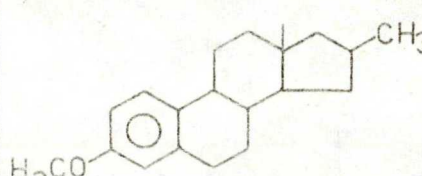
	Ms	Op/°C/	$[\alpha]_D^{20}$
 / <u>55</u> /	298,40	110-113	+133,6
 / <u>25</u> /	298,40 $C_{20}H_{26}O_2$	95	+154,4

16-Metil-ösztrol-1,3,5/10/-trién-3 β -ol-3-metil-éter /56, 57/

/6. Általános előállítási módszer; IV. Táblázat/

0,007 g mol ketoszteroid /55 és 25/, 1,2 g KOH, 5 ml 72 %-os hidrazinhidrát és 20 ml dietilénglikol elegyét másfél órán át forraljuk úgy, hogy a képződő víz és a hidrazin felesleg kidesztilláljon. Majd további 4 órán át a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A hőmérsékletet 195-200°C-ig emelhetjük, hogy a képződött szteroidhidrazon elbomoljék. Lehűlés után 10 ml cc. HCl/jég elegyre öntjük. A csapadékot szűrjük, majd benzolban felvéve vízzel, NaHCO₃-tal és ismét vízzel mossuk. Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk. Ezután 10 % benzol-petroléterrel kromatografáljuk.

IV. TÁBLÁZAT

	Ms	Op/°C/	$[\alpha]_D^{20}$
 / 56 /	284,40	62-65	+76,6
 / 57 /	284,40 C ₂₈ H ₄₈ O	55-60	+79,9

16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/,16-tetraén-3-ol-
-3-metiléter /58/

0,02 g mol 16-hidroximetilén-ösztra-
-1,3,5/10/,16-tetraén-3-ol-3-metilétert /52/ felol-
dunk 100 ml metilalkoholban. Hűtés közben hozzáada-
golunk 2,5 g NaBH_4 -t. Szobahőmérsékleten egy órán át
állni hagyjuk, majd vízzel elhigitjuk és $[\text{NH}_4]_2\text{SO}_4$ -t
adunk hozzá. Kloroformmal extraháljuk, vízzel mossuk,
szárítjuk, bepároljuk. Petroléterből kristályosítjuk.

Sulya: 2,8 g

op: 91-94°C

$[\alpha]_D^{20}$: +73,2

Ms: 298,40 $/\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2/$

16β-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3-ol-
-3-metiléter /59/

0,01 g mol 58-t feloldunk 80 ml etilalkoholban.
Hozzáadunk 600 mg Pd-csontszenet /10 %-os/ és állan-
dó rázás közben hidráljuk. A reakció lefutását vékony-
rétegen követjük /III. oldószerkeleg/. A katalizátort
kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Kromatográfiásan
tisztítjuk 50 % benzol-petroléterrel, majd benzollal.



Sulya: 2,4 g
op: 144-146°C
 $[\alpha]_D^{20}$: +60,8
Ms: 300,40 /C₂₀H₂₈O₂/

16β-p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-13,5/10/-
-trién-3-ol-3-metiléter /60/

0,002 g mol 59-t feloldjuk 20 ml piridinben. Hűtés és kevertetés közben hozzácsepegtetünk 15 ml-ben oldott 0,006 g mol p-toluol-szulfonilkloridot. Szobahőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk. Ezután kénsavas jégre öntjük a reakcióelegyet. A kivált csapadékot kiszűrjük, kloroform-benzol elegyből kristályosítjuk.

Sulya: 620 mg
op: 125-127°C
 $[\alpha]_D^{20}$: +42,0
Ms: 454,60 /C₂₇H₃₄O₄S/

16β-metil-ösztro-1,3,5/10/-trién-3-ol-3-metil-
éter /57/

0,5 g LiAlH_4 -t só-jég hűtés mellett 20 ml absz. tetrahidrofuránban szuszpendálunk, majd 0,002 g mol /0,91 g/ 60 40 ml absz. tetrahidrofurános oldatát csepegtetjük hozzá hűtés és keverés mellett. Ezt követően 70°C-os vízfürdőn melegítjük addig, amíg a vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzés kiindulási anyag jelenlétét mutatja /II. oldószerrendszer/. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és vizes alkohollal majd hig sósavval elbontjuk. Az oldhatatlan csapadékot kiszűrjük. A tetrahidrofurános részt vízzel elhigítjuk, majd vizsugárvákuumon az oldószert ledestilláljuk. A szteroidot benzollal extraháljuk, vízzel jól kimossuk, szárítjuk, bepároljuk. A tisztítás kromatográfiásan történik. A kívánt vegyület petroléterrel eluálható az oszlopról. Átkristályosítás metilalkoholból.

Sulya: 380 mg

op: 63-67°C

$[\alpha]_D^{20}$: +63,2

Ms: 284,40 $/\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}/$

16,16-bisz-p-toluolszulfoniloximetil-ösztra-
-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /61 a/

0,01 g mol /3,4 g/ 61-t 20 ml absz. piridinben oldunk, majd jégűtés mellett 0,02 g mol /3,8 g/ p-toluolszulfonilklorid 10 ml piridines oldatát csöpögtetjük hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakció lejátszódását vékonyrétegkromatogrammal ellenőrizzuk /III. oldószerrendszer/. A reakcióelegyet kénsavas jégre öntjük, majd a kivált kristályokat leszűrjük, jól kimossuk, majd száradás után metanolból átkristályosítjuk.

Sulya: 6,1 g

op: 171-173°C

$[\alpha]_D^{20}$: -11,9

Ms: 654,81 /C₃₅H₄₂O₈S₂/

16 α -p-toluolszulfoniloximetil-16 β ,17 β -epoxi-
metilén-ösztra-1,3,5/10/-trién-3-ol-3-metiléter
/62/

0,01 g mol /6,54 g/ 61 a-t Al₂O₃ oszlopon tisztítás céljából kromatografálva a gyűrűzárt termék eluciója következik be benzol-petoléter /1:3/ eleggyel.

Sulya: 4,0 g
op: 179-181°C
[α]_D²⁰ : +82,5
Ms: 482,61 /C₂₈H₃₄O₅S/

16 α -metil-16 β ,17 β -epoximetilén-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3-ol-3-metiléter /63/

0,002 g mol /1,3 g/ 61 a-t 30 ml absz. di-
metilszulfoxidban oldunk, majd 150 mg /1 ekvivalens/
NaBH₄-t adunk hozzá és 80°C hőmérsékleten tartjuk.
Ezután vízzel elhigitjuk, /NH₄/₂SO₄-al telítjük és
benzollal extraháljuk. A benzolos részt vízzel jól
mossuk, szárítjuk és bepárlás után Al₂O₃ oszlopon
kromatografáljuk. A tiszta anyag benzol-petroléter
/1:1/ eleggyel eluálódik. Bepárolva olaj, amely las-
san átkristályosodik.

Sulya: 0,5 g
op: 71-75°C
[α]_D²⁰ : +75,7
Ms: 312,43 /C₂₁H₂₈O₂/

16,16-Dimetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-
-3-metiléter /64 a/

1 g LiAlH_4 -t só-jég hűtés mellett 50 ml absz. tetrahidrofuránban szuszpendálunk, majd 1,95 g /0,003 g mol/ 61 a 50 ml tetrahidrofurános oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet ezután 6 órán át 45°C-os vízfürdőn melegítjük. A reakció előrehaladását vékonyrétegekromatogrammal követjük /I. oldószerrendszer/. A reakcióelegyet ezután visszahűtjük és 3,7 g NaOH 40 ml metanolos oldatát csöpögtetjük hozzá. Ezután vízzel elhígítjuk, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -al telítjük, a szerves oldószert vizsugár-vákuummal ledesztilláljuk. A kivált olajos részt benzollal extraháljuk. A benzolt vízzel kimossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot Al_2O_3 oszlopon kromatografáljuk. A tiszta anyag 5 % benzolt tartalmazó petroléterrel mosódik le.

Sulya: 0,65 g

op: 126-127°C

$[\alpha]_D^{20}$: +74,0

Ms: 314,42 $/\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2/$

16,16-Dimetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-
-3-metiléter-17-acetát /64 b/

0,002 g mol /0,628 g/ 64 a-t 2 ml absz. piridinben oldunk, majd 0,01 mol ecetsavanhidridet adunk hozzá és 24 órán át állni hagyjuk. Ezután vízzel elhigítjuk, a kivált kristályos csapadékot leszűrjük, majd metanolból átkristályosítjuk.

Sulya: 0,610 g

op: 115-119°C

$[\alpha]_D^{20}$: +47,6

Ms: 356,48 /C₂₃H₃₂O₃/

16,16-Dimetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-
-3-metiléter /64 c/

0,002 g mol /0,628 g/ 64 a-t 5 ml absz. acetonban oldunk, majd hűtés mellett 0,75 ml Jones-reagenst csepegtetünk hozzá. Egy órán át állni hagyjuk az elegyet, majd vízzel elhigítjuk és a kivált kristályokat kiszűrjük. Vízzel jól kimossuk, majd száradás után metanolból átkristályosítjuk.

Sulya: 0,450 g

op: 91-93°C

$[\alpha]_D^{20}$: +141,5

Ms: 313,42 /C₂₁H₂₉O₂/

16-p-toluolszulfomiloximetil-5-androsztén-3 β .17-
-diol-3-acetát /66 b, 69 b, 71 b, 73 b/

/7. Általános előállítási módszer; V. Táblázat/

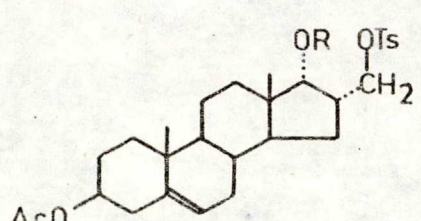
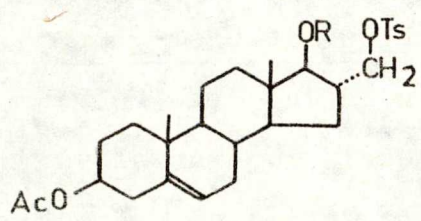
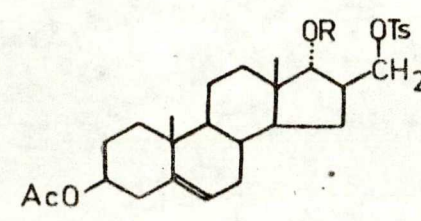
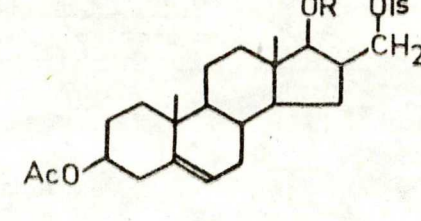
0,01 g mol észteresítendő anyagot /66 a, 69 a, 71 a, 73 a/ 30 ml piridinben feloldunk, majd 30 ml piridinben oldott 0,03 g mol p-toluolszulfonilkloridot csöpögtetünk hozzá só-jég hűtés és keverés közben. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd egy éjjelen át állni hagyjuk. Ezután kénsavas jégre öntjük a reakcióelegyet. A kristályosan kiváló anyagot kiszűrjük, savmentesre mossuk, kloroformban feloldjuk, szárítjuk, bepároljuk, kloroform-benzol elegyből kristályosítjuk.

16-p-toluolszulfoniloximetil-5-androsztén-3- β .17-
-diol-3,17-diacetát /66 c, 69 c, 71 c, 73 c/

/8. Általános előállítási módszer; V. Táblázat/

0,01 g mol acetilezendő anyagot /66 b, 69 b, 71 b, 73 b/ 10 ml piridin és 0,05 g mol ecetsavanhidrid elegyében feloldunk és 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután vízzel elhigítjuk, a kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel jól kimossuk, majd metanol-viz elegyből kristályosítjuk.

V. TÁBLÁZAT

		R	M _s	Op. / °C /	$[\alpha]_D^{20}$
<u>73b</u>		H	516,70	136-137	-73
<u>73c</u>		Ac	558,74	183-184	-31
<u>69b</u>		H	516,70	125-128	-64
<u>69c</u>		Ac	558,74	176-178	-67
<u>71b</u>		H	516,70	152-155	-65
<u>71c</u>		Ac	558,74	124-125	-24
<u>66b</u>		H	516,70 C ₂₉ H ₄₀ O ₆ S	168-170	-58,2
<u>66c</u>		Ac	558,74 C ₃₁ H ₄₂ O ₇ S	146-148	-46

16-Metil-5-androsztén-3 β ,17-diol /68 a,70 a,
72 a,34 a/

/9. Általános előállítási módszer; VI. Táblázat/

1 g LiAlH_4 -t jég-hűtés közben 50 ml absz. tetrahidrofuránban szuszpendálunk, majd 0,005 g mol redukálható szteroid /66 b,69 b,71 b,73 b/ 50 ml absz. tetrahidrofurános oldatát csepegtetjük hozzá só-jég hűtés mellett. Ezt követően 70°C-os vízfürdőn melegítjük keverés közben. A melegítést addig folytatjuk, míg a vékonyrétegekromatográfiás ellenőrzés /III. oldószerrendszer/ kiindulási anyag jelenlétét mutatja. Ezután a reakcióelegyet visszahűtjük és vizes alkohollal, majd hig sósavval elbontjuk. A savanyu reakció elegyből az oldhatatlan csapadékot kiszűrjük, etanollal átmossuk. A tetrahidrofurános, alkoholos részt vízzel elhígítjuk, majd vizsugárvákuumon az oldószer ledesztilláljuk. A kiváló olajos, kristályos részt kloroformmal extraháljuk, majd a kloroformos részt vízzel jól kimossuk, szárítjuk, bepároljuk. Az olajos, kristályos maradékot kloroform-benzol /1:3/ eleggyel kromatografáljuk.



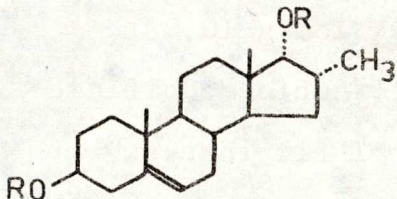
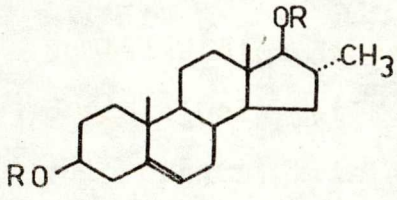
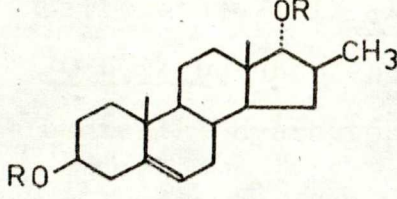
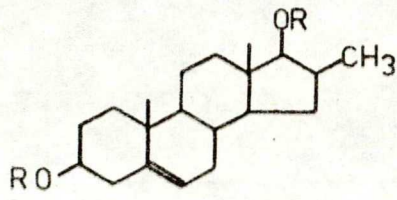
16-Metil-5-androsztén-3 β ,17-diol-3,17-diacetát

/68 c, 70 c, 72 c, 34 c/

/10. Általános előállítási módszer; VI. Táblázat/

0,01 g mol acetilezendő anyagot /68 a, 70 a,
72 a, 34 a/ 10 ml piridin és 0,05 g mol ecetsavan-
hidridben oldunk, majd 24 órán át állni hagyjuk.
Ezután vízzel elhígítjuk, a csapadékot kiszűrjük,
moszuk, szárítjuk. Ha szükséges 5 % benzol-petrol-
éter eleggyel kromatografáljuk. Metanol-víz elegy-
ből kristályosítjuk.

VI. TÁBLÁZAT

		R	Ms	Op./°C/	$[\alpha]_D^{20}$
<u>68a</u>		H	304,45	232-234	-64,4 /Etanol- ban/
<u>68c</u>		Ac	388,53	136-139	-58,8
<u>70a</u>		H	304,45	212-214	-61,2
<u>70c</u>		Ac	388,53	183-186	-108,6
<u>72a</u>		H	304,45	193-196	-31
<u>72c</u>		Ac	388,53	128-132	-47,4
<u>34a</u>		H	304,45 $C_{20}H_{32}O_2$	184-187	-50
<u>34c</u>		Ac	388,53 $C_{24}H_{36}O_4$	166-170	-53,5

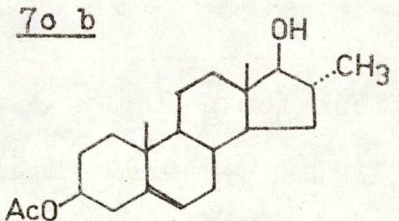
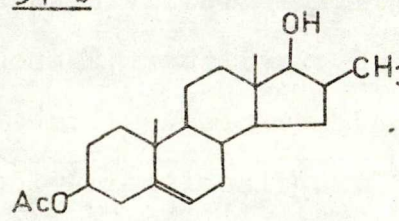
16-metil-5-androsztén-3 β ,17-diol-3-acetát

/70 b, 34 b/

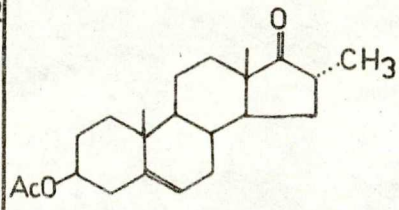
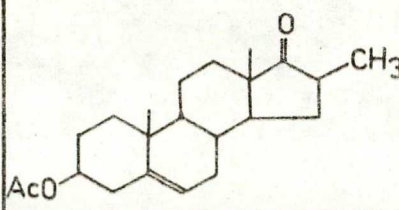
/11. Általános előállítási módszer; VII. Táblázat/

0,01 g mol 70 a illetve 34 a-t 20 ml absz. piridinben oldunk, majd jégűtés mellett 0,02 g mol ecetsavanhidrid 10 ml piridines oldatát csepegtetjük hozzá állandó keverés mellett. A reakció előrehaladását óránként vett mintákból vékonyrétegkromatogrammal ellenőrizzük /III. oldószerrendszer/. A nem kívánatos diacetátok /70 c, 34 c/ megjelenésekor a reakcióelegyet kénsavas jég elegyre öntjük. A kivált olajos, kristályos részt benzollal extraháljuk, semlegesre mossuk és bepárlás után Al_2O_3 oszlopon kromatografáljuk. A diacetátok /70 c, 34 c/ benzol-petroléter /1:1/ eleggyel lemosódnak. A monoacetátok 70 b, 34 b benzol-petroléter /3:1/, illetve tiszta benzollal nyerhetők.

VII. TÁBLÁZAT

	Ms	Op/°C/	$[\alpha]_D^{20}$
<u>70 b</u> 	346,49	136-140	-74,87
<u>34 b</u> 	346,49 $C_{22}H_{34}O_3$	138-141	-59,5

VIII. TÁBLÁZAT

	Ms	Op/°C/	$[\alpha]_D^{20}$
<u>75b</u> 	344,48	112-117	-12,7
<u>33b</u> 	344,48 $C_{22}H_{32}O_3$	134-139	+0,85

16-Metil-5-androsztén-3 β -ol-17-on /75 b, 33 b/

/12. Általános előállítási módszer; VIII. Táblázat/

0,01 g mol 70 b illetve 34 b-t 10 ml száraz acetonban oldunk, majd jéghűtés mellett 4 ml Jones-reagenst adunk hozzá. /A reagens első csepp feleslege a zöldes, csapadékos reakcióelegyet barnára színezi./ Egy óra várakozási idő után jeges vízzel elhigitjuk a reakcióelegyet, és a kivált csapadékot kiszűrjük. Semlegesre mossuk, majd metanol-viz elegyből átkristályosítjuk.

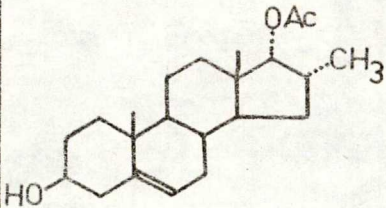
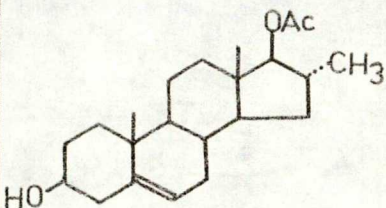
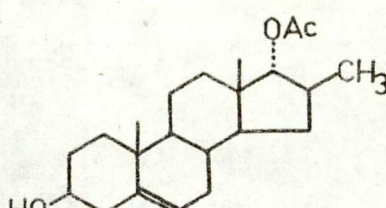
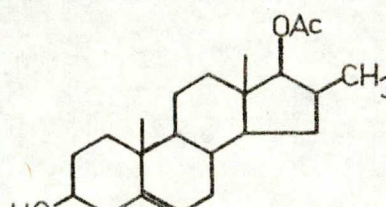
16-Metil-5-androsztén-3 β ,17-diol-17-acetát

/68 d, 70 d, 72 d, 34 d/

/13. Általános előállítási módszer; IX. Táblázat/

0,005 g mol 68 c, 70 c, 72 c, 34 c-t 100 ml metanolban oldunk, majd 0°C-ra hűtött oldatához 0,0025 g mol /0,140 g/ KOH 50 ml-es metanolos oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 0°C-on 24 órán át állni hagyjuk. A szelektív hidrolízis előrehaladását vékonyrétegkromatogrammal /III. oldószerrendszer/ követjük. A reakcióelegyet sósavas jégre öntjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, jól kimossuk. Száradás után kloroformban feloldjuk és kloroform-benzol /1:3/ eleggyel Al₂O₃-on kromatografáljuk.

IX. TÁBLÁZAT

		Ms	Op/°C /	$[\alpha]_D^{20}$
68d		346,49	171-175	-68,91
70d		346,49	148-150	-119,4
72d		346,49	159-161	-57,2
34d	 $C_{22}H_{34}O_3$	346,49	161-164	-39,99

16-Metil-4-androsztén-3-on-17-ol-17-acetát

/16-Metil-tesztoszteron-17-acetát/

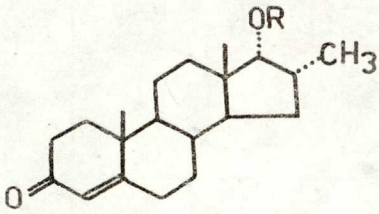
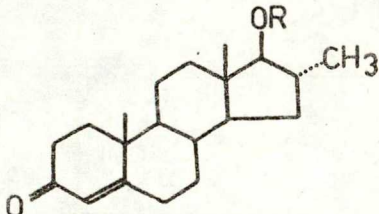
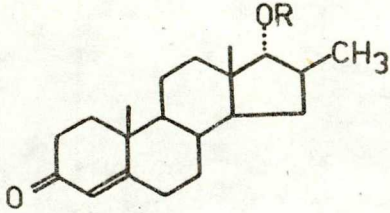
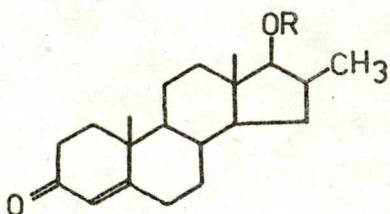
/76 b, 40 b, 77 b, 42 b/

/14. Általános előállítási módszer; X. Táblázat/

50 ml ciklohexanon és 200 ml toluol elegyét a forráspont hőmérsékletén tartjuk, miközben 100 ml toluolt kidesztillálunk. Ezután 2 g /0,01 g mol/ alumínium-izopropilátot és 0,860 g /0,0025 g mol/ 68 d, 70 d, 72 d, illetve 34 d-t adunk az oldathoz. A reakcióelegyet 5 órán át a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A reakció előrehaladását vékonyrétegkromatogrammal /III. oldószerrendszer/ követjük. /A tesztoszteron származékok jellegzetes sárga színnel jelennek meg./ A reakcióelegyet jég hozzáadásával lehütjük és elhigítjuk, majd híg kénsavval átsavanyítjuk. A savanyú vizes reakcióelegyből a szerves oldószert vizsugárvákuummal kidesztilláljuk. A kapott olajos terméket benzollal extraháljuk, vízzel kimossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajos terméket Al_2O_3 -on kromatografáljuk. A kromatografálást petroléterrel kezdjük, amely a ciklohexanon kondenzációs termékeit mossa le. A keletkezett tesztoszteron származékot benzol-petroléter /1:1/ eleggyel kapjuk.



X. TÁBLÁZAT

		R	Ms	Op. / °C /	$[\alpha]_D^{20}$
<u>76b</u>		Ac	345,49	88-92	+59,4
<u>76a</u>		H	303,45	205-210	+29
<u>40b</u>		Ac	345,49	153-154	+39,2
<u>40a</u>		H	303,45	158-160	+78,6
<u>77b</u>		Ac	345,49	158-160	+111,0
<u>77a</u>		H	303,45	186-189	+92,1
<u>42b</u>		Ac	345,49 $C_{22}H_{33}O_3$	164-165	+119,9
<u>42a</u>		H	303,45 $C_{20}H_{31}O_2$	184-187	+100,6

16-Metil-4-androsztén-3-on-17-ol /76 a, 40 a, 77 a, 42 a/
/16-Metil-tesztoszteron/
/15. Általános előállítási módszer; X. Táblázat/

0,01 g mol 76 b, 40 b, 77 b, 42 b-t 100 ml metanolban feloldunk, 0,1 g KOH-t adunk hozzá, majd enyhén melegítjük. Ezután HCl-val semlegesítjük, vízzel elhigítjuk. A képződő csapadékot szűrjük, szárítjuk, aceton-víz elegyből átkristályosítjuk.

16-Metilén-17 α -metil-5-androsztén-3 β , 17 β -diol /43/

0,025 g mol 16-metilén-5-androsztén-3 β -ol-17-on-t /32 a/ feloldunk 370 ml absz. tetrahidrofuránban. A gömblombikra visszafolyós hűtőt és csepegtetőtölcsért szerelünk, és CaCl₂-os csövekkel elzárjuk a levegő nedvességtartalmától a rendszert. 0,12 g mol CH₃Li-t 200 ml absz. tetrahidrofuránban hozzácsepegtetjük az oldathoz erős hűtés és keverés mellett. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk, majd jégre öntjük. Óvatos savanyítás után benzollal extraháljuk, vízzel, NaHCO₃-tal, ismét vízzel mossuk. Szárítjuk, bepároljuk. Benzolban oldjuk és Al₂O₃-oszlopon kromatografáljuk. A kromatografálást benzollal, 10 %

kloroform-benzollal, majd 25 % kloroform-benzollal végezzük.

op: 185-187°C

/Irodalmi / 50 /: op: 180-181°C/

$[\alpha]_D^{20}$: -143

Ms: 316,50 /C₂₁H₃₂O₂/

16-Metil-16-brómmetil-5-androsztén-3 β -ol-17-on /45/

0,003 g mol /l g/ 43-at 30 ml dioxánban oldunk, majd 0,0035 g mol N-Br-szukcinimidet és 5 ml 10 %-os HClO₄-et adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 6 órán át állni hagyjuk, majd vízzel elhigítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, savmentesre mossuk, és megszárítjuk. Benzolban oldjuk és benzol-petroléter /3:1/ eleggyel kromatografáljuk.

Sulya: 350 mg

op: 157-162°C

Ms: 395,40 /C₂₁H₃₁O₂ Br/

16,16-Dimetil-5-androsztén-3 β ,17 β -diol /46 a/

0,8 g LiAlH_4 -t jéghűtés közben 40 ml absz. tetrahidrofuránban felszuszpendálunk, majd 0,005 g mol 45 100 ml absz. tetrahidrofurános oldatát erős hűtés és keverés közben hozzácsepegtetjük. /A hőmérsékletet 0 és +5°C között tartjuk./ Ezután a reakcióelegyet három órán át 45-50°C-on tartjuk, majd egy éjszakát szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután ismét lehűtjük. Erős hűtés és keverés mellett NaOH-metanolos oldatát, majd vizet csepegtetve hozzá óvatosan elbontjuk. Az így kapott csapadékos reakcióelegyet fele térfogat vízzel hígítjuk, s az oldószeret ledesztilláljuk. Ezt követően benzollal extraháljuk, a benzolos részt savmentesre mossuk és szárítás után bepároljuk. A kromatográfiás tisztítást Al_2O_3 oszlopon kloroform-benzol /1:3/ illetve /1:1/ elegyével végezzük.

Sulya: 240 mg

Ms: 318,48 $/\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2/$

16,16-Dimetil-5-androsztén-3 β ,17 β -diol-3,17-
-diacetát / 46 b/

0,001 g mol 46 a-t 3 ml piridin és 0,01 g mol ecetsavanhidrid elegyében 24 órán át állni hagyjuk. Vizzel elhigítjuk, jól kimossuk, majd a nyers kristályokat metanolból átkristályosítjuk.

Sulya: 200 mg

op: 202-208°C

$[\alpha]_D^{20}$: +44

Ms: 402,60 /C₂₅H₃₈O₄/

5 α -kolesztán-3 β -ol

0,013 g mol /5 g/ 5-kolesztén-3 β -ol-t /62/ feloldunk 75 ml dioxánban. Hozzáteszünk 1 g 10 %-os Pd-csontszenet és állandó rázás közben hidráljuk. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfián követjük. /I. oldószerrendszer/ 2,5-3 óra alatt végbemege a telítődés. A katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. Ezután 10 % benzol-petroléterrel, majd benzol-petroléter /1:1/ elegyével kromatográfián tisztítjuk.

Sulya: 4,6 g
op: 141-143°C
 $[\alpha]_D^{20}$: +21
Ms: 388,65 /C₂₇H₄₈O/

5 α -kolesztanon-3

0,01 g mol /3,8 g/ 5 α -kolesztanol-3-at 20 ml acetonban oldunk, majd 4 ml Jones-reagenst adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át állni hagyjuk, majd vízzel elhigitjuk, leszűrjük, savmentesre mosuk, acetonból átkristályosítjuk.

Sulya: 3,5 g
op: 127-128,5°C
 $[\alpha]_D^{20}$: +45
Ms: 386,64 /C₂₇H₄₆O/

2-Hidroximetilén-5 α -kolesztanon-3 /8 b/

4 g kristályalkoholmentes Na-metilátot 100 ml absz. benzolban felfuszpendálunk. Hozzáadunk 0,025 mol 5 α -kolesztanon-3-at, majd keverés közben 60 ml etil-formiátot adagolunk három részletben. Enyhén melegítjük 1 órán át. Jégre öntjük, HCl-val átsava-

nyitjuk. A benzolos fázist vízzel mossuk és szárítjuk, majd bepároljuk. Metanolból kristályosítjuk.

Sulya: 3,4 g
op: 173-176°C
 $[\alpha]_D^{20}$: +53
Ms: 414,65 /C₂₈H₄₆O₂/

2-Hidroximetil-5 α -kolesztán-3-ol /78 a, 79 a, 80 a/

0,025 g mol 8 b-t 150 ml metanolban szuszpendálunk, majd hűtés mellett 5 g NaBH₄-et adagolunk hozzá. Szobahőmérsékleten egy órán át állni hagyjuk, majd vízzel elhigítjuk, hig sósavval átsavanyítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk, szárítjuk. Benzolban oldjuk, és Al₂O₃ oszlopon kromatografáljuk. Benzol-kloroform /1:1/ elegy a szennyezéseket mossa le, majd az /1:3/ elegy a 78 a, 79 a kritikus izomerpárt együttesen eluálja. A metanolos lemosással a tiszta 80 a-t kapjuk meg.

Sulya: 6,2 g /78 a, 79 a/
Sulya: 3,6 g /80 a/
op: 192-196°C
 $[\alpha]_D^{20}$: -165
Ms: 412,68 /C₂₈H₅₀O₂/

2 β -acetoximetil-5 α -kolesztanol-3 α -acetát /80 b/

0,01 g mol /0,418 g/ 80 a-t 2 ml piridinben és 0,2 g mol ecetsavanhidrid elegyében oldunk, és 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Vizzel elhigítjuk, szűrjük, jól kimossuk, majd száradás után metanol-víz elegyből átkristályosítjuk.

Sulya: 0,450 g
op: 122-126°C
[α]_D²⁰ : +42,5
Ms: 502,75 /C₃₂H₅₄O₄/

2-Hidroximetil-5 α -kolesztanol-3-benzaldehyd-acetál /82, 83, 84/

0,01 g mol /5 g/ 78 a, 79 a, illetve 84 a-t 60 ml diklórmétánban oldunk, majd 4 ml benzaldehyd-
-etilénglikolacetált és pár csepp bórtrifluorid-
-éterátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 10-15 per-
cig forraljuk, majd morfolinnal semlegesítjük, és
bepároljuk. A keletkezett termékeket Al₂O₃ oszlopon
benzol-petroléter /1:3/ eleggyel kromatografáljuk.

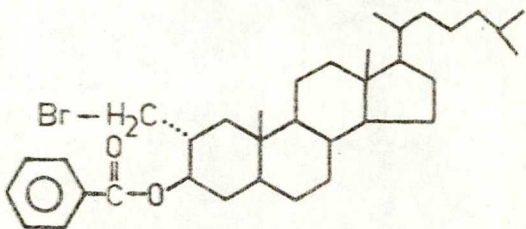
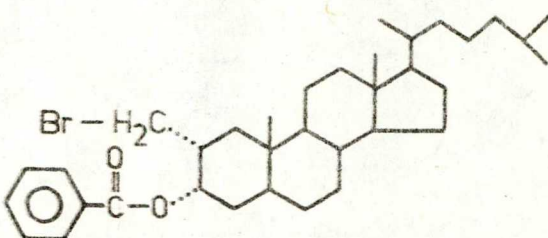
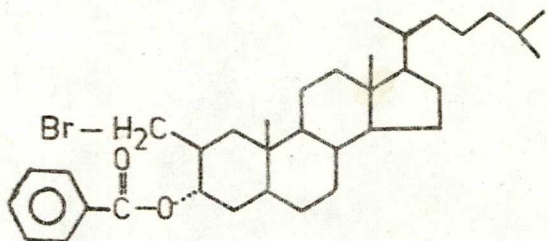
Sulya: 6,2 g /82 és 83, a kritikus izomer-
párból /78 a, 79 a/ készült acetál
ugyancsak szétkromatografálhatatlan
keveréket képzett/

Sulya: 5,7 g /84/
op: 124-128°C
 $[\alpha]_D^{20}$: +79,12
Ms: 506,78 /C₃₅H₅₄O₂/

2-Brómmetil-5 α -kolesztanol-3-benzoát /85, 86, 87/
/16. Általános előállítási módszer; XI. Táblázat/

0,01 g mol /5,0 g/ 82, 83 és 84-et 80 ml széntetrakloridban oldunk, majd 5 g N-bróm-szukcinimiddel a forráspont hőmérsékletén tartjuk. Ezután CH₂Cl₂-vel elhigítjuk, az elreagált szukcinimidet kiszűrjük. A reakcióelegyet KJ oldattal, majd Na₂S₂O₃ oldattal jól átmoszuk. Száritjuk és bepároljuk. A tisztítást Al₂O₃ oszlopon történő kromatografálással végezzük. Petroléter, illetve benzol-petroléter /1:3/ eleggyel a 85 és 86 szétválasztható volt egymástól.

XI. TÁBLÁZAT

		Ms	Op/°C/	$[\alpha]_D^{20}$
<u>85</u>		$C_{35}H_{54}O_2Br$ 586,69	161-164	-36,5
<u>86</u>		$C_{35}H_{54}O_2Br$ 586,69	130-132	+55,3
<u>87</u>		$C_{35}H_{54}O_2Br$ 586,69	127-132	+45,9

2-Metil-5 α -kolesztanol-3 /13 a, 14 a, 15 a/

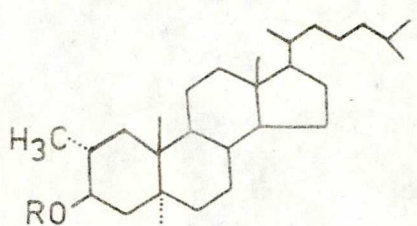
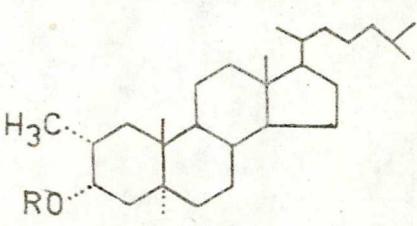
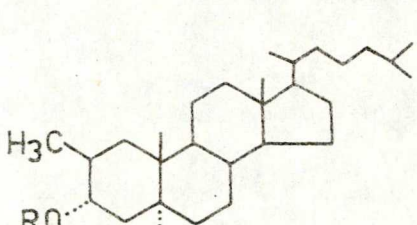
/17. Általános előállítási módszer; XII. táblázat/

2,5 g LiAlH_4 -et jég-hűtés mellett 100 ml absz. tetrahidrofuránban szuszpendálunk, majd 0,005 g mol 85, 86 valamint 87 150 ml absz. tetrahidrofurános oldatát csepegtetjük hozzá só-jég hűtés mellett. A reakcióelegyet 6 órán át 70°C -os vízfürdőn tartjuk. A reakcióelegyet ismét visszahűtjük, vizes alkohollal óvatosan elbontjuk és híg sósavval átsavanyítjuk. Az oldhatatlan sókat kiszűrjük, alkohollal jól ki-mossuk, majd az egyesített tetrahidrofurános, alkoholos részt vízzel elhigítjuk, és a szerves oldó-szert vákuummal ledesztilláljuk. A vizes részből kivált csapadékot kiszűrjük, mossuk és szárítjuk. A további tisztítást Al_2O_3 oszlopon történő kromatografálással végezzük. A tiszta anyagot benzollal történő elucióval kapjuk.

2-Metil-5 α -kolesztanol-3-acetát /13 b, 14 b, 15 b/
/18. Általános előállítási módszer; XII. Táblázat/

200 mg /0,0005 g mol/ 2-metil-5 α -kolesztanol-3-t /13 a, 14 a, 15 a/ 2 ml piridinben oldunk és hozzáadunk 1 ml ecetsavanhidridet. Enyhén melegeletjük, majd addig állni hagyjuk, amíg a vékonyrétegkromatogram még kiindulási anyagot mutat /I. oldószerszerrendszer/. Majd a reakcióelegyet jégre öntjük. A keletkező fehér csapadékot kiszűrjük, hígított savval, majd vízzel mossuk, szárítjuk. Átkristályosítás metilalkoholból.

XII. TÁBLÁZAT

		R	Ms	Op/°C/	$[\alpha]_D$
13a		H	402,68 $C_{28}H_{50}O$	120-125	+15,3
13b		Ac	444,74 $C_{30}H_{52}O_2$	83-87	- 8,5
14a		H	402,68 $C_{28}H_{50}O$	88-93	+26,3
14b		Ac	444,74 $C_{30}H_{52}O_2$	128-132	+57
15a		H	402,68 $C_{28}H_{50}O$	113-116	+44,2
15b		Ac	444,74 $C_{30}H_{52}O_2$	82-84	+59,5

4.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az alkilezett szteroidok kedvező farmakológiai hatásának felismerése óta számos, a szteránváz különböző helyén metilcsoportot tartalmazó származék szintézise valósult meg. Az irodalmi adatokból kitűnik, hogy amíg az újonnan bevitt metilcsoportnak a vázon való helye a szintézismenetből egyértelműen meghatározható, addig a konfigurációja sok esetben bizonytalan maradt.

1. Munkánk során bizonyított konfigurációju 16-hidroximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter izomerek p-toluolszulfonsav-észtereit komplex-fémhidrides redukcióval a 16-metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter származékokká alakítottuk át. A redukció királis szénatomot nem érintett, így a metilcsoportok térhelyzete meg-egyezik az alapvegyületekével.

2. A 16 α -, és 16 β -metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol izomereket Jones-típusu oxidációval a 16 α -, és 16 β -metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter epimerekké alakítottuk át.

3. Az ismert konfigurációju epimerek birtokában bizonyítottuk, hogy az irodalomban leírt /36, 37/

16-metilén-öszttra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter Pd-on történő hidrogénezése, illetve elektrokatalitikus redukciójának első lépése sztereospecifikus és a keletkezett vegyület a 16 β -metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter.

4. Bizonyítottuk, hogy a 16 β -metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter NaBH₄-el végzett redukciója / 36 / nem sztereospecifikus, hanem két termék, a 16 β -metil-17 α -hidroxi- és a 16 β -metil-17 β -hidroxi-izomer keverékéhez vezet.

5. Megállapítottuk, hogy a 16 α -, és 16 β -metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3-ol-17-on-3-metiléter epimerekkel végzett Kizsnyer-Wolff redukciója közben izomerizáció játszódik le és a 16 α -, valamint 16 β -metil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3-ol-3-metiléter egyensúlyi elegye keletkezik.

6. Bizonyított konfigurációju 16-hidroximetil-5-androsztén-3 β ,17-diol izomerek vegyes p-toluolszulfonsav-ecetsav észtereinek komplex-fémhidrides redukcióját végeztük el. A redukció királis szénatomot nem érint, így a kapott 16-metil-5-androsztén-3 β ,17-diol izomerek konfigurációja visszavezethető a kiindulási vegyületekére.

7. A 16-metil-5-androsztén-3 β ,17-diol-3-acetátok Jones-típusu oxidációja a 16-metil-5-androsztén-3 β -ol-3-acetát-17-on epimerekhez vezetett.

8. Bizonyítottuk, hogy az irodalomban leírt / 39 /, a 16-metilén-5-androsztén-3 β -ol-17-on egy lépéses hidrogénezésével nyert 16-metil-17-eton-, illetve a kétlépéses hidrogénezéssel nyert 16-metil-17-hidroxi izomerek egységes termékek és a funkciós-csoportok β -térhelyzetűek.

9. A bizonyított konfigurációju 16-metil-5-androsztén-3 β ,17-diol-17-acetátoknak Oppenauer-típusu oxidációját elvégeztük és a 16-metil-4-androsztén-3-on-17-ol-17-acetátokat kaptuk meg. Ezzel sikerült az androsztán és a tesztoszteron sor között konfigurativ kapcsolatot teremteni.

10. A bizonyított konfigurációju 16-metil-tesztoszteron-izomerek birtokában az irodalomban leírt / 39-41, 43 /, de bizonytalan térhelyzetű származékok konfigurációbizonyítását sikerült megadni.

11. Megállapítottuk, hogy a 2-hidroximetilén-5 α -kolesztanon-3 redukciójakor a lehetséges négy 2-hidroximetil-3-hidroxi származék közül három keletkezik. A kritikus izomer párt képező vegyülete-

ket származékaik formájában sikerült elválasztani.

12. A 2-brómmetil-5 α -kolesztan-3-ol-3-benzoátok LiAlH_4 -el végzett redukciója a 2 α -metil-3 β -, a 2 α -metil-3 α -, és a 2 β -metil-3 α -hidroxi-5 α -kolesztanhoz vezetett. Az izomerek összehasonlító vizsgálata az irodalomban leírt [18, 19], de bizonytalan konfigurációju származékok egzakt konfigurációmeghatározását engedte meg.

IRODALOM

1. RUZICKA, L., GOLDBERG, M.W., MEYER, J.:
Helv. Chim. Acta 18, 994 /1935/
2. RUZICKA, L., GOLDBERG, M.W., ROSENBERG, H.R.:
Helv. Chim. Acta 18, 1487 /1935/
3. APPLEZWEIG, N.: Steroid Drugs I.
Mc Graw-Hill Company, Inc. New York 1962.
4. DJERASSI, C., ROSENKRANZ, G., ROMO, J., PATAKI, J.,
KAUFMANN, St.: J.Am.Chem.Soc. 72, 4540 /1950/
5. RINGOLD, H.J., ROSENKRANZ, G., SONDHEIMER, F.:
J.Am.Chem.Soc. 78, 2477 /1956/
6. BOWERS, A., RINGOLD, H.J.:
J.Am.Chem.Soc. 79, 4556 /1957/
7. DJERASSI, C., RINIKER, R., RINIKER, B.:
J.Am.Chem.Soc. 78, 6377 /1956/
8. RINGOLD, H.J., ROSENKRANZ, G.:
J.Org.Chem. 21, 1333 /1956/
9. HOGG, J.A., LINCOLN, F.H., JACKSON, R.W.,
SCHNEIDER, W.P.: J.Am.Chem.Soc. 77, 6401 /1955/
10. BERNSTEIN, S., HELLER, M., LITTELL, R., STOLLAR, S.M.,
LENHARD, R.H., ALLEN, W.S.:
J.Am.Chem.Soc. 79, 4555 /1957/
11. BERNSTEIN, S., HELLER, M., LITTEL, R., STOLLAR, S.M.,
LENHARD, R.H., ALLEN, W.S., RINGLER, I.:
J.Am.Chem.Soc. 81, 1696 /1959/

12. RINGOLD, H.J., BATRES, E., HALPERN, O.,
NECOECHEA, E.: J.Am.Chem.Soc. 81, 427 /1959/
13. COUNSEL, R.E., KLIMSTRA, P.D., COLTON, F.B.:
J.Org.Chem. 27, 248 /1962/
14. TEMPLETON, J.F., PASLAT, V.G., WIE, C.W.:
Can. J. Chem. 56, 2058 /1978/
15. IRIARTE, J., RINGOLD, H.J.: Tetrahedron 3, 28 /1958/
16. KANEKO, H., MASHIMOTO, M., KOBAYASHI, A.:
Chem.Pharm.Bull., Japan 12, 196 /1964/
17. YAMATO, Y., KANEKO, H.: Tetrahedron 21, 2501 /1965/
18. MAZUR, Y., SONDHEIMER, F.:
J.Am.Chem.Soc. 80, 5220 /1958/
19. DJERASSI, C., FINCH, N., COCKSON, R.C., BIRD, C.W.:
J.Am.Chem.Soc. 82, 5488 /1960/
20. JONES, J.B., GRAYSHAN, R.:
Can. J. Chem. 50, 810 /1972/
21. SONDHEIMER, F., MAZUR, Y.:
J.Am.Chem.Soc. 79, 2906 /1957/
22. BOWERS, A., RINGOLD, H.J.:
J.Am.Chem.Soc. 81, 424 /1959/
23. RINGOLD, H.J., ROSENKRANZ, G.:
J.Org.Chem. 22, 602 /1957/
24. RINGOLD, H.J., BATRES, E., ROSENKRANZ, G.:
J.Org.Chem. 22, 99 /1957/

25. SPERO, G.B., THOMPSON, J.L., MAGERLEIN, B.J.,
HANZE, A.R., MURRAY, H.C., SEBEK, O.K., HOGG, J.A.:
J. Am. Chem. Soc. 78, 6213 /1956/
26. SPERO, G.B., THOMPSON, J.L., LINCOLN, F.H.,
SCHNEIDER, W.P., HOGG, J.A.:
J. Am. Chem. Soc. 79, 1515 /1957/
27. FRIED, J.H., ARTH, G.E., SARETT, L.H.:
J. Am. Chem. Soc. 81, 1235 /1959/
28. VELARDE, E., IRIARTE, J., RINGOLD, H.J., DJERASSI, C.:
J. Org. Chem. 24, 311 /1959/
29. IRIARTE, J., RINGOLD, H.J., DJERASSI, C.:
J. Am. Chem. Soc. 80, 6105 /1958/
30. ZDERIC, J.A., CARPIO, H., RINGOLD, H.J.:
J. Am. Chem. Soc. 81, 432 /1959/
31. HOFFMAN, F., BEYLER, R.E., TISHLER, M.:
J. Am. Chem. Soc. 80, 5322 /1958/
32. RINGOLD, H.J., BATRES, E., ZDERIC, J.A.:
Tetrahedron 2, 164 /1958/
33. OLIVETO, E.P., RAUSSER, R., WEBER, L., NUSSBAUM, A.L.,
GEBERT, W., CONIGLIO, C.T., HERSHBERG, E.B.,
TOLKSDORF, S., EISLER, M., PERLMAN, P.L., PECHET, M.M.:
J. Am. Chem. Soc. 80, 4431 /1958/
34. OLIVETO, E.P., RAUSSER, R., NUSSBAUM, A.L.,
GEBERT, W., HERSHBERG, E.B., TOLKSDORF, S.,
EISLER, M., PERLMAN, P.L., PECHET, M.M.:
J. Am. Chem. Soc. 80, 4428 /1958/



35. FRIED, J.H., MROZIK, H., ARTH, G.E., BRY, T.S.,
STEINBERG, N.G., TISHLER, M., HIRSCHMANN, R.,
STEELEMAN, S.L.
J.Am.Chem.Soc. 85, 236 /1963/
36. KINCL, F.A., GARCIA, M.: Chem. Ber. 92, 595 /1959/
37. JUNGHANS, K.: Chem. Ber. 107, 3191 /1974/
38. Belg. 660, 312 /26. 8. 1965/ N.V. Organon
C. A. 64, 785d /1966/
39. JULIAN, P.L., MEYER, E.W., PRINTY, H.C.:
J.Am.Chem.Soc. 70, 3872 /1948/
40. NEUMANN, F., MANCERA, O., ROSENKRANZ, G.,
SONDHEIMER, F.: J.Am.Chem.Soc. 77, 5676 /1955/
41. SCIACKY, R.: Gazz. Chim. It. 91, 562 /1961/
42. TRAUB, D., HOFFSOMMER, R.D., SLATES, H.L.,
KUO, C.H., WENDER, N.L.:
J.Am.Chem.Soc. 82, 4012 /1960/
43. BOWERS, A., HOLTON, P., NECOECHEA, A., KINCL, F.A.:
J.Chem.Soc. 4057 /1961/
44. FISHMAN, J., BIGGERSTAFF, W.R.:
J.Org.Chem. 23, 1190 /1958/
45. BIGGERSTAFF, W.R., GALLAGHER, T.F.:
J.Org.Chem. 22, 1220 /1957/
46. FAJKOS, J., SORM, F.:
Coll.Czech.Chem.Comm. 24, 766 /1959/
47. FAJKOS, J.: Coll.Czech.Chem.Comm. 20, 312 /1955/

48. ROBINSON, C.H., FINCKENOR, L.E., TIBERI, R.,
BISLER, M., NERI, R., WATNICK, A., PERLMAN, P.L.,
HOLROYD, P., CHARNEY, W., OLIVETO, P.:
J.Am.Chem.Soc. 82, 4611 /1960/
49. NEEF, G., EDER, V., WIECHERT, R.:
J.Org.Chem. 43, 4679 /1978/
50. BRÜCKNER, K., IRMSCHER, K., WERDER, F.V., BORK, K.-H.,
METZ, H.: Berichte 94, 2897 /1961/
51. SCHNEIDER, Gy., W.VINCZE, I.:
Kémiai Közlemények 31, 383 /1969/
52. VASS, A.: Egyetemi Doktori Értekezés Szeged, 1973
53. CAPON, B., Mc MANUS, S.P.:
Neighbouring Group Participation
Vol. 1, 163. old. PLENUM Press. New York.
54. ENGELHARDT, G., SCHNEIDER, Gy., W.VINCZE, I.,
VASS, A.: Journal f. prakt. Chem. 316, 391 /1974/
55. ATWATER, N.W., BIBLE, R.H., BROWN, E.A.,
BURTNER, R.B., MIHINA, J.S., NYSTED, L.N.,
SOLLMAN, P.B.: J.Org.Chem. 26, 3077 /1961/
56. SCHNEIDER, Gy., W.VINCZE, I., POLÁK, A., VASS, A.,
DÖMÖK, I., MÉSZÁROS, CS., SZPÖRNY, L.:
H 171 658 /80. 09. 01./
57. SCHNEIDER, Gy., VINCZE, I., VASS, A.:
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 29, 51 /1979/

58. SCHNEIDER, Gy., VINCZE, I., HACKLER, L., SZABÓ, J.A.,
DOMBI, Gy.: Acta Chim.Acad.Sci.Hung. /közlés alatt/
59. RUZICKA, L., PRELOG, V., BATTEGAY, J.:
Helv. Chim. Acta 31, 1296 /1948/
60. KNOX, L.H., VELARDE, E.:
J.Org.Chem. 27, 3925 /1962/
61. COUNSEL, R.E., KLIMSTRA, P.D.:
J.Med.Chem. 6, 736 /1963/
62. JOHNS, W.F., JERINA, D.M.:
J.Org.Chem. 28, 2922 /1963/
63. SCHNEIDER, Gy., WEISZ-VINCZE, I., VASS, A.,
KOVÁCS, K.: Tetrahedron Letters 3349 /1972/
64. PRUGH, J.D., Mc CARTHY, W.C.:
Tetrahedron Letters 1351 /1966/
65. HANESSION, S., PLESSAS, N.R.:
J.Org.Chem. 34, 1035, 1045, 1053 /1969/
66. HULLAR, T.L., SISKIN, S.B.:
J.Org.Chem. 35, 225 /1970/
67. FETIZON, M., GOLFIER, M., LOUIS, J.M.:
Chem.Comm. 1102 /1969/
68. KAKIS, F.J., FETIZON, M., DOUCKHINE, N.,
GOLFIER, M., MOURGUES, P., PRAUGE, T.:
J.Org.Chem. 39, 523 /1974/
69. Mc KILLOP, A., JOUNG, D.W.:
Synthesis 401 /1979/

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki Dr. Bartók Mihály tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy az általa vezetett tanszéken lehetővé tette doktori értekezésem elkészítését.

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

Köszönöm továbbá Dr. Dombi György tanszéki mérnöknek a H-NMR spektrumok felvételét, valamint Dr. Günter Engelhardtnak az NDK Berlin-Adlershof-i Kutatóintézetében felvett ^{13}C -NMR spektrumokat és azok kiértékelését.

Köszönetet mondok Dr. L. Dr. Láng Kornélia docensnek és Dr. B. Dr. Bozóki Gizella tudományos munkatársnak az analízisek elvégzéséért.

Köszönöm Horváth Csilla technikusnak a technikai segítséget.