

HETEROCIKLUSOS SZTEROIDOK ELŐÁLLÍTÁSA

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

HACKLER LÁSZLÓ

JÓZSEF ATTILA TUDOMÁNYEGYETEM SZERVES KÉMIAI TANSZÉKE

SZEGED

1980

TARTALOMJEGYZÉK

1.	ELMÉLETI RÉSZ.....	1. old.
2.	A KIINDULÁSI ANYAGOK SZINTÉZISE	
2.1.	A 16-hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17- -diol-3-metiléter izomerek előállítása.....	12. old.
2.2.	A 16-hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17- -diol-3- metiléter p-toluolszulfonsav-karbamin- sav vegyes észtereinek előállítása és szolvoli- tikus vizsgálata.....	19. old.
2.3.	Karbaminsav szomszédcsoport részvétellel le- játszódó gyűrűzárási reakciók.....	38. old.
2.4.	A 16-hidroximetil-androszt-5-én-3,17-diol izo- merek előállítása.....	49. old.
2.5.	A 16-hidroximetil-androszt-5-én-3,17-diol p- -toluolszulfonsav-karbaminsav vegyes észtere- inek előállítása és szolvolitikus vizsgálata...	55. old.
3.	KISÉRLETI RÉSZ.....	66. old.
4.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	109. old.
5.	IRODALOM.....	112. old.
6.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	116. old.

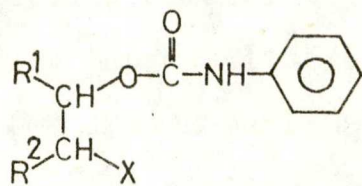


NEMIROWSKY 1855-ben figyelte meg elsőként, hogy az etilén-klórhidrin-N-fenil-karbaminsavészter /I a/ lugos körülmények között gyűrűzárási reakcióval N-fenil-oxazolidont /2 a/ képez /1/. A felismert intramolekulás reakciót OTTO 1891-ben a dihalogénszármazékok karbaminsavészterére terjesztette ki /2/. Így az 1,2-diklórpropanol-3-, valamint az 1,3-diklórpropanol-2-N-fenil-karbaminsavészteréből /i e, l f/ kiindulva gyűrűzárási reakciót végzett. Az általa alkalmazott kísérleti körülmények mellett csak az 1,3-diklórpropanol-2-N-fenil-karbaminsavészter /l f/ zártult a megfelelő 4-klórmetil-oxazolidonná /2 b/. A másik izomer /l e/ alkálikus közegben végzett reakciója során visszakapták a kiindulási anyagot.

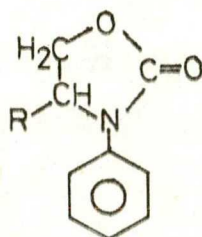
JONSON és LANGLEY hasonló gyűrűzárási reakciót végzett a 2-bróm-1-klórpropanol-3-N-fenil-karbaminsavészter /l b/ esetében /3/. A gyűrűzárási reakció az N-fenil-4-klórmetil-oxazolidont /2 b/ eredményezte.

Az 1,2-diklórpropanol-3-karbamát /l g/, valamint az 1,3-dibrómpropanol-2-karbamát /l h/ ebben az időben ismert gyógyszerek voltak. Az utóbbi /l h/ "ALEUDRIN" néven hipnotikumként került felhasználásra /4,5/.

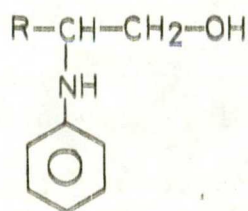
DOX és YODER az 1-klórpropanol-3-N-fenil-karbaminsavészter /l e/ lugos közegű ciklizálási reakciója so-



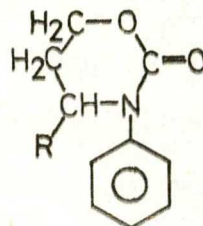
	R^1	R^2	X
<u>1 a:</u>	H	H	Cl
<u>b:</u>	H	$\text{CH}_2\text{-Cl}$	Br
<u>c:</u>	H	$\text{CH}_2\text{-Cl}$	H
<u>d:</u>	H	$\text{CH}_2\text{-Br}$	Cl
<u>e:</u>	H	$\text{CH}_2\text{-Cl}$	Cl
<u>f:</u>	$\text{CH}_2\text{-Cl}$	H	Cl
<u>g:</u>	H	$\text{CH}_2\text{-Cl}$	Cl
<u>h:</u>	$\text{CH}_2\text{-Br}$	Br	H
<u>i:</u>	H	H	OTs



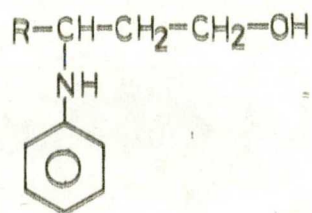
2 a: R=H
b: R= $\text{CH}_2\text{-Cl}$



4 a: R=H



3 a: R=H
b: R=Cl



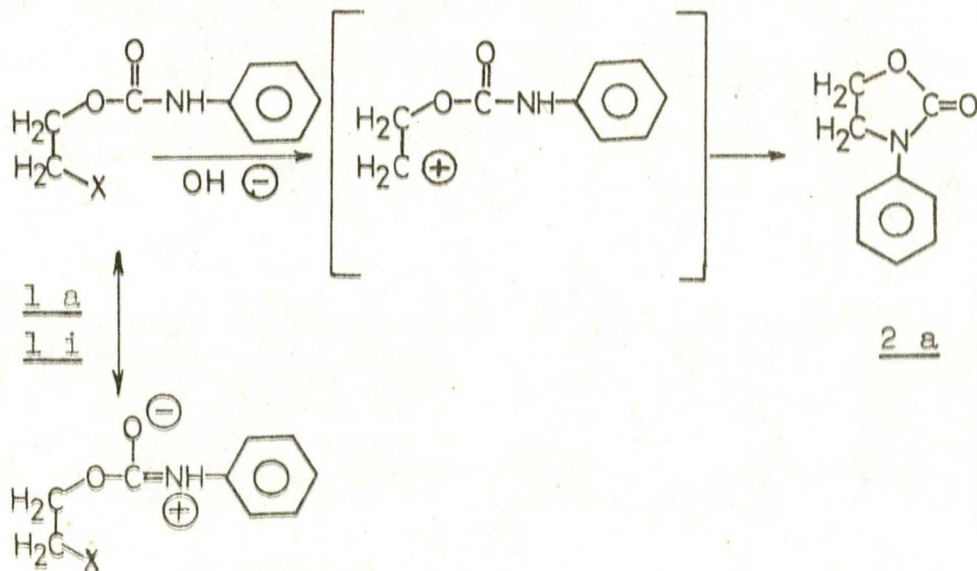
5 a: R=H

rán a hattagu N-fenil-tetrahydro-oxazinon-2 /3 a/ képződését tapasztalta /6/. Munkájukban kritikailag értékelték JONSON és LANGLEY vegyes halogénzármazékokkal végzett ciklizálási reakcióját. Megállapították, hogy az 1 b-ből végzett gyűrűzárási reakció a halogének ionizációs sebességében mutatkozó különbség miatt vezetett az öttagu 2 b-hez. Ha az - egyébként rendelkezésünkre álló - 1 d-ből végezték volna el a lugos gyűrűzárási reakciót, úgy a hattagu 3 b-t kellett volna megkapniok. Saját munkájukkal kiegészítve korábbi eredményeiket, megállapították, hogy a ciklizációs reakciót az ötös és hatos gyűrű esetében nem a gyűrű tagszáma, hanem a gyűrűzáráásban résztvevő atom, vagy atomcsoport ionizációs készsége határozza meg. Az öttagu N-fenil-oxazolidon /2 a/, illetve a hattagu N-fenil-tetrahydro-oxazinon /3 a/ gyűrű képződését, valamint stabilitását vizsgálta ADAMS és SEGUR /7/, illetve PIERCE és ADAMS /8/. Megállapították, hogy a megfelelő halohidrinből /1 a/ 1 mól KOH hatására az öttagu N-fenil-oxazolidon-2 /2 a/, illetve az N-fenil-1-klórpropanol-3-N-fenil-karbaminsavészterből /1 c/ a hattagu N-fenil-tetrahydro-oxazinon-2 /3 a/ képződik. Ha a kiindulási anyagokat /1 a, 1 c/ 4 mól KOH-al főzik alkoholos, vagy vizes alkoholos oldatban, úgy azok a megfelelő N-fenil-amino-alkoholokká /4 a, illetve 5 a/ alakulnak át. A gyűrűs termékek /2 a, 3 a/ hasonló kísérleti fel-

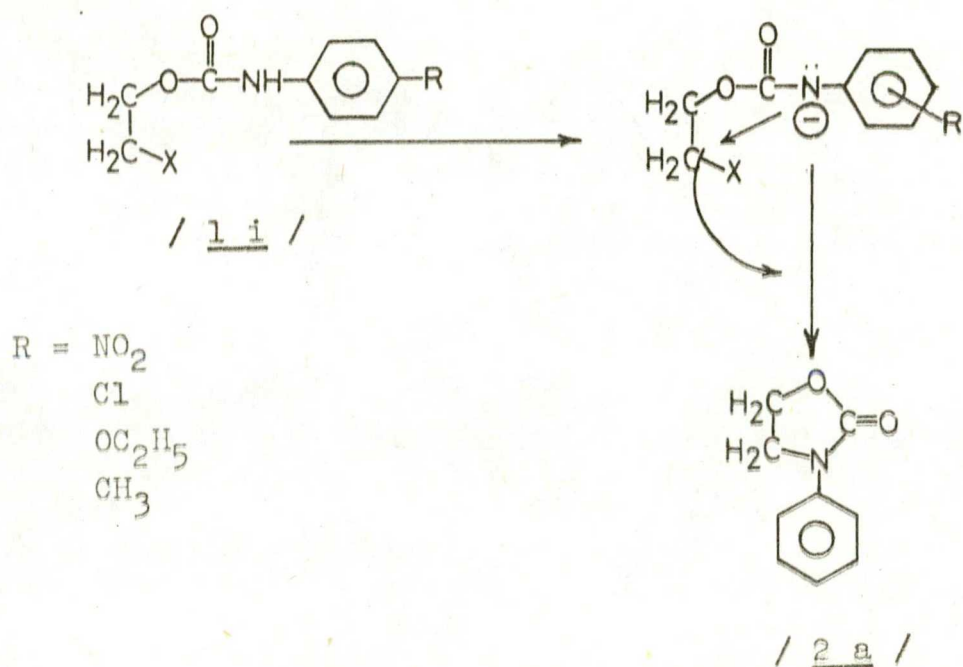
tételek mellett, 2 mól KOH hatására ugyancsak a megfelelő aminoalkoholokká /4 a, illetve 5 a/ dekomponálódnak.

A gyűrűzárási reakciót mind az oxazolidon /2 a/, mind a tetrahidro-oxazinon-2 /3 a/ esetében a fenil csoport számos monoszubsztituált képviselőjével végrehajtották. Azt találták, hogy az o-metil-, p-metil-, o-klór-, p-klór-, p-etoxi-, p-karboxi- szubsztituenek esetében 50-60 %-os nyeredékkal játszódott le a ciklizáció.

A gyűrűzárási reakció mechanizmusára vonatkozóan többféle értelmezés található az irodalomban. McKAY és BRAUN az etilén-klórhidrin-N-fenil-karbamát /1 a/ átalakítására karbónium kationon keresztül lejátszódó folyamatot tételezett fel /9/. Elképzelésük szerint a karbaminsavészter erős belső mezomériát mutató rendszer, melynél nem következhet be a ciklizálási reakció indító lépése. A reakciót a klóratom ionizációjával kialakuló karbónium kation képződése vezeti be:



A folyamat mechanizmusának helyes értelmezését WINSTEIN és munkatársai adták meg /10/. Kinetikai mérésekkel támasztották alá, hogy a szubsztituált N-aril-karbaminsavészterek gyűrűzárása nagymértékben függ a szubsztituensek induktív és konjugatív kölcsönhatásától. Vizsgálatainkhoz az 1,2-etándiol-p-toluol-szulfonsav-N-fenil-karbaminsav vegyes észterét /1 i/ használták fel. Azt találták, hogy az alkálikus közegben lejátszódó gyűrűzárási reakció a leggyorsabban a para helyzetben nitró csoportot tartalmazó észter esetében következik be. A para helyzetű metil csoport ezzel szemben két nagyságrenddel lassabb reakciót mutatott. Ez úgy értelmezhető, hogy a lúgos közegben a deprotonálódott savamid nitrogénje intramolekulás nukleofil szubsztitúcióval vesz részt a gyűrűzárási reakcióban, és nem a p-toluolszulfonil csoport /vagy halogén atom/ ionizációjával indul a folyamat:



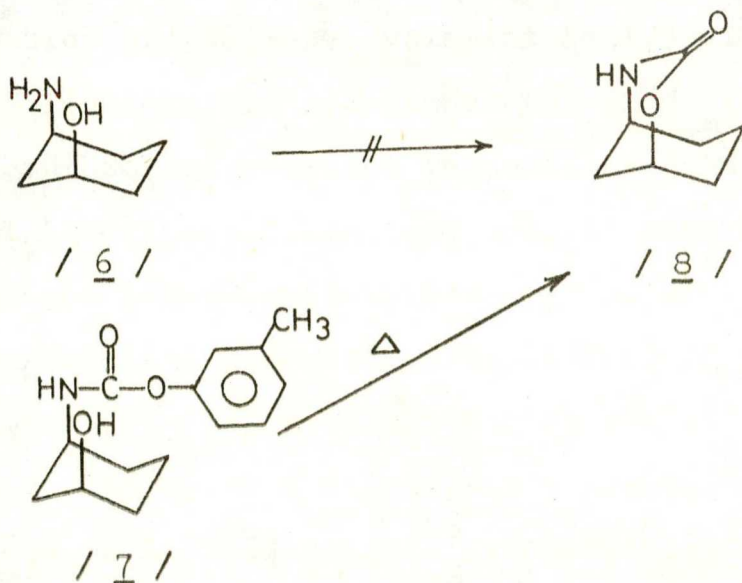
A para helyzetű nitró csoport $/-I; -K/$ effektusa miatt a savamid deprotonálódása gyorsan következik be. A para helyzetű klór $/-I \rangle +K/$ hatása ugyancsak kedvez a deprotonálódásnak. A halogének közismert $+K$ effektusa folytán azonban a protonvesztés lassabb mértékű, és a gyűrűzárási reakció egy nagyságrenddel lassabb, mint a nitró csoport esetében. A gyűrűzárási reakció sebessége további nagyságrendbeli csökkenést mutatott a para helyzetű etoxi csoport esetében, ahol a $/-I \langle +K/$ effektusnál fordított egyenlőtlenség mutatkozik. Azonos nagyságrendű, egyben a leglassabb reakciót a para helyzetű metil csoport mutatott, ahol a szubsztituens $/+I; +K/H//$ effektusa a legkevésbé kedvez a gyűrűzárási reakciónak.

A McMAY és BRAUN által valószínűsített spontán ionizálódással ellentétben a WINSTEIN féle mechanizmus értelmezés intramolekulás S_N2 reakciót tételez fel. A folyamat a WINSTEIN által bevezetett szimbólumrendszer szerint egy $/N^{\ominus}-5/$ szomszédcsoporthoz részvétel $/10/$.

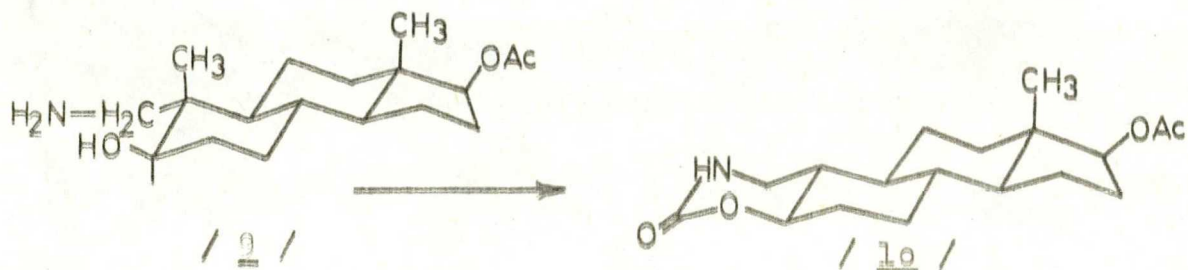
A nyíltláncú aminoalkoholokkal, illetve szubsztituált származékainak gyűrűzárási reakcióját foszgénnal jó nyeredékkel lehet megvalósítani. Ezzel a módszerrel állított elő számos szubsztituált tetrahidro-oxazinon-2-t URBANSKI é SCHMIDT-SZALOWSKA $/11/$. A foszgén helyett a jóval kényelmesebben kezelhető imidazolil-karbonáttal ugyancsak számos szubsztituált tetrahidro-oxazinon-2-t

készített SZMUSZKOVICZ és SKALETZKY /12/.

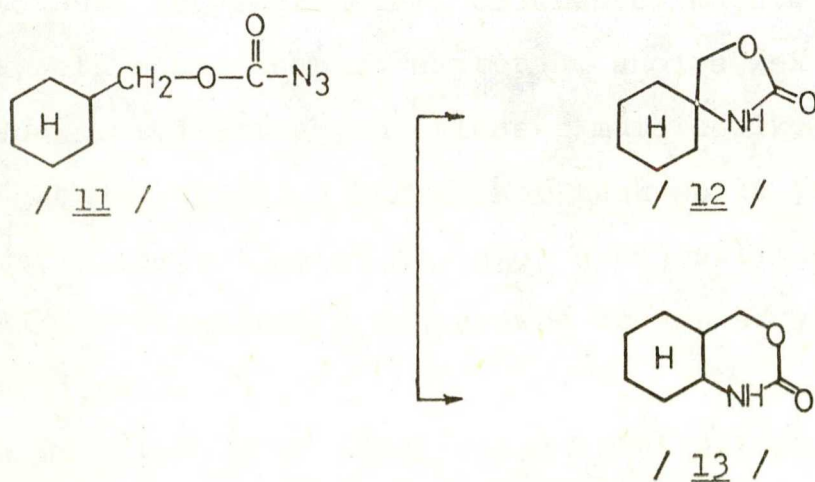
A hattagu karbociklushoz kondenzált tetrahidro-oxazinon-2 /8/ gyűrű szintézisét HALL végezte el 1958-ban /13/. A cisz-1-amino-ciklohexanol-3-ból /6/ foszgénnel nem kapta meg a kívánt biciklust /8/. A kondenzáció az N-meta-krezil-karbaminsavészternek /7/ Pb_3O_4 -el történő oxidációjával végezte, amikor gyors gyűrűzárási reakciót tapasztalt:



A tetrahidro-oxazinon-2-nek karbociklushoz való kondenzációját PIATIK és CASPI végezte el /14/. Az androsztán-váz "A" gyűrűjének anomális Beckmann átrendeződése után nyert szeko-nitrilt redukálták, majd a nyert ciklusos aminoalkoholt /9/ foszgénnel gyűrűvé /10/ zárták:



A karbociklusos rendszerhez kondenzált tetra-
hidro-oxazinon-2 szintézisére KREHER és KÜHLING sa-
jatos módszert dolgozott ki /15/. A hexahidrobenzil-
-azidoformiát /11/ termikus dekomponálódása spiro-
-oxazolidon /12/, illetve tetrahidro-1,3-oxazinon-2
/13/ 3:1 arányu keverékéhez vezetett:



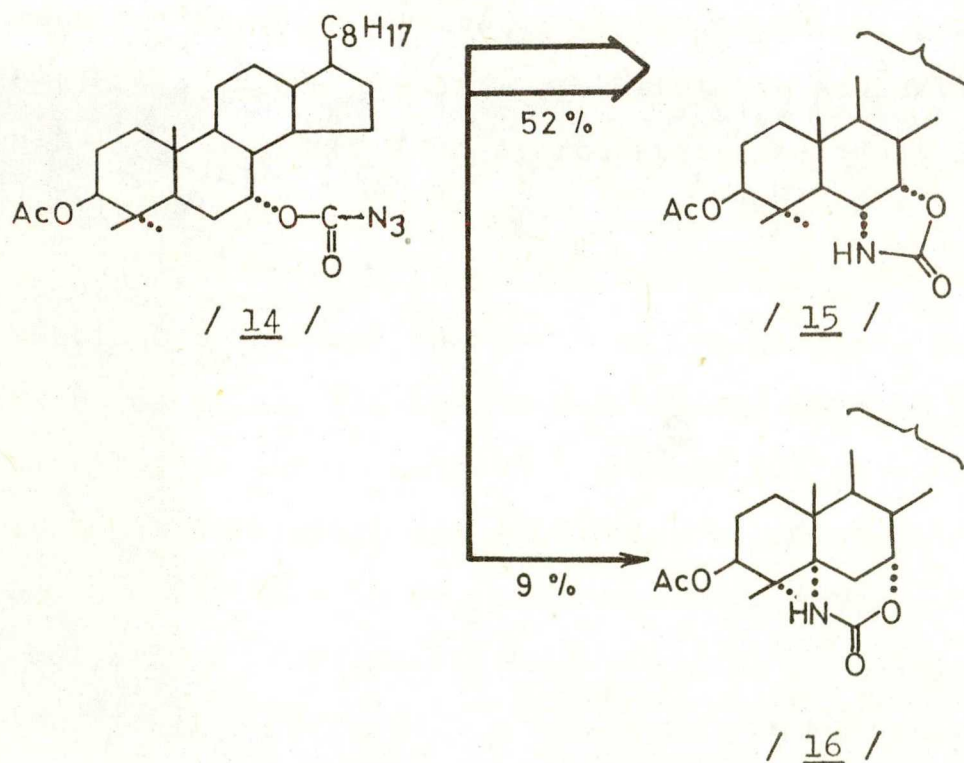
A termékarány alátámasztja BRESLOW és munkatársai-
tól /16/, illetve LWOWSKI-tól /17/ származó megállapi-
tást, amely szerint a CH-kötés polarizálhatóságától, és
nem a keletkezett gyűrű tagezámától függ a termikus re-
akció lejátaszódása.

Az azidoformiátok termikus reakcióját EDWARDS és
PARYZEK a lanosztán származékokra terjesztette ki /18/.

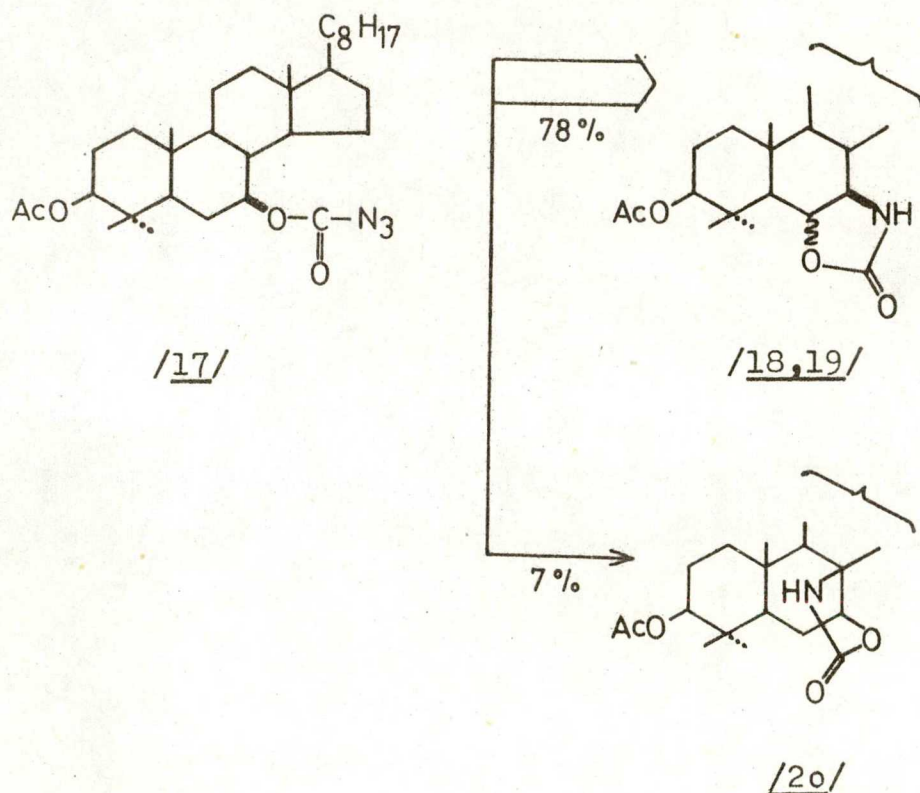
A 3β -acetoxi-11-oxólanosztán-7 α -azidoformiát /14/
termikus reakciója gyűrűs uretán származékokhoz vezetett.

Ezek közül nagyobb százalékkal /52%/ az öttagu
oxazolidon /15/, kisebb mennyiségben /9%/ a hattagu tet-

rahidro-oxazinon-2 /16/ képződött. Ez utóbbinak /16/ képződése a könnyebben polarizálható C₅-ös CH-kötés miatt kedvezményezettebb kellene hogy legyen, azonban a C₄-es helyzetben lévő két metilcsoport erős térbeli gátlást fejt ki:



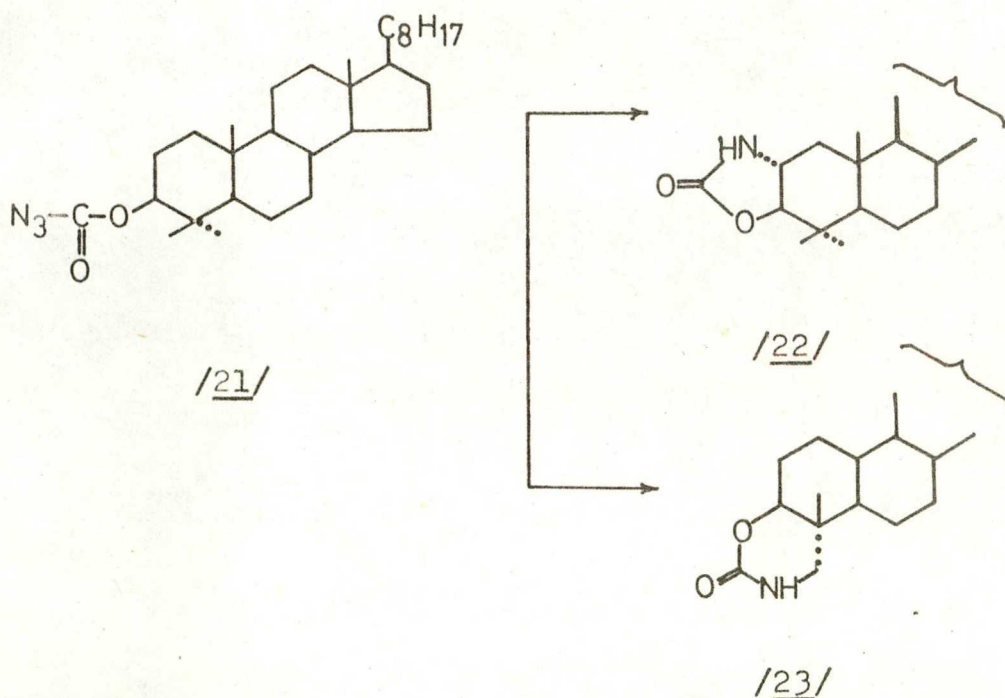
A 3 β -acetoxi-11-oxólanosztán-7 β -azidoformiát /17/ hasonló körülmények mellett végzett reakciója 78%-ban vezetett oxazolidon származékhoz. A képződött termék azonban 6 α ,6 β izomerek 2:1 arányu keverékének /18,19/ bizonyult. A reakció során a C₈-as helyzetben történő gyűrűzárás is bekövetkezett, és 7%-ban keletkezett a megfelelő β helyzetű oxazolidon /20/ izomer:



A lanosztán sorban végzett vizsgálatokat ALEWOOD és munkatársai kiterjesztették a 3β -lanosztanol-azidoformiátra **21** is **19**.

Azt találták, hogy az azidoformiát pirolízisének feltételezett nitrén két irányban stabilizálódott. Egyrészt a C_2 -es helyen történő támadással öttagú oxazolidon gyűrű **22** képződött, másrészt a C_4 -es helyen lévő metilcsoporttal alakult ki egy hattagú tetrahidroxazinon-2 **23** gyűrű. Ez utóbbinak a keletkezése a geometriailag kedvező hattagú átmeneti termék kialakulásával értelmezhető **20**. A két vegyület azonos mennyiségben keletkezett. A H-NMR és FT- C^{13} -NMR vizsgálata-

tok azt mutatták, hogy mind az öttagu, mind a hat-
tagu gyűrűkapcsolat transz elrendeződésű /21/:



Az utóbbi években vált ismertté, hogy az ösztra-
-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter,17-karbamin-
savészterek jelentős kontraceptív hatással rendelke-
nek /22/. Ezen tulmenően a heterociklusos szteroidok szá-
mos képviselője gyógyszerként kerül forgalomba /23/.

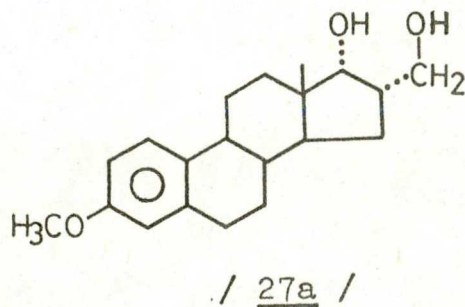
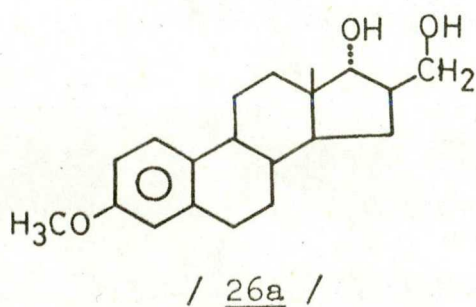
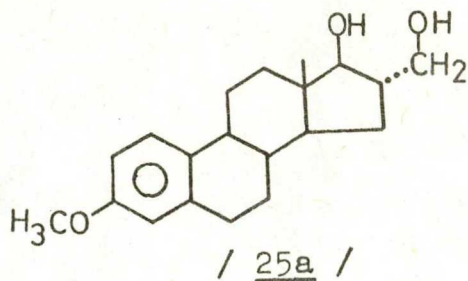
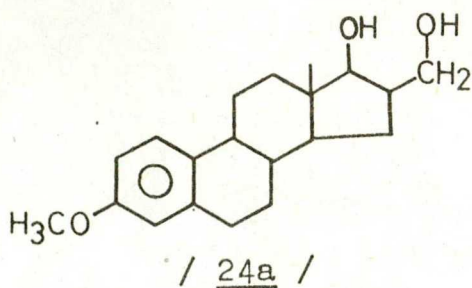
Egyrészt a szteránváz "D" gyűrűjéhez kondenzált
hattagu tetrahidro-oxazinon-2 sztereoizomer módosulatait
kivántuk előállítani farmakológiai vizsgálatra.

Másrészt a karbaminsavészterek szomszédcsoport
részvételével történő gyűrűzárási reakciót kivántuk ta-
nulmányozni.

2. A KIINDULÁSI ANYAGOK SZINTÉZISE

2.1. A 16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-
-3,17-diol-3-metiléter izomerek előállítási
tása

A JATE Szerves Kémiai Tanszéken az elmúlt években előállították a 16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter négy lehetséges izomerét. Az előállítás alapjául az szolgált, hogy az ösztra-1,3,5/10/-trién-3-ol,17-on-3-metiléter Claisen kondenzációjával nyert 16-hidroximetilén-ösztra-1,3,5/10/-trién-3-ol,17-on-3-metiléter komplex fémhidridekkel redukálható, és a 16-hidroximetil-17-hidroxi izomerek keveréke /24a, 25a, 26a/ keletkezett /27/:



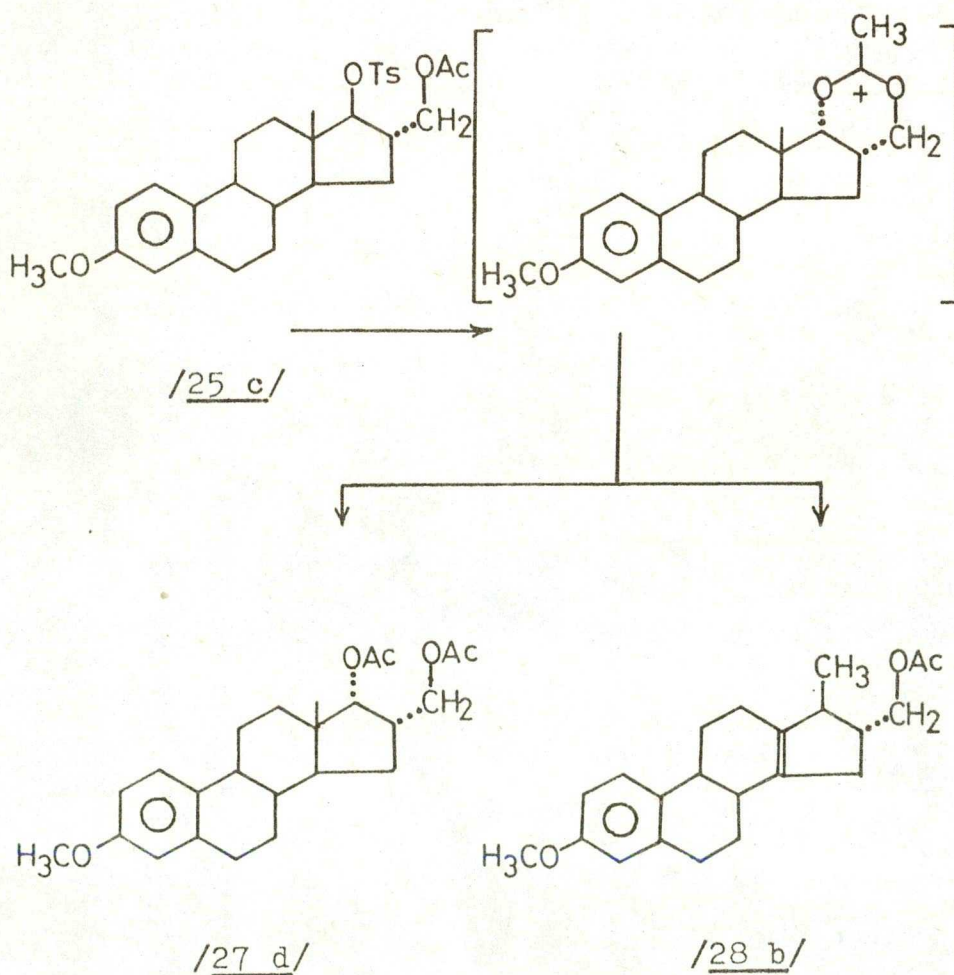
A redukció folyamán két királis centrum kiépítése négy izomer keletkezését teszi lehetővé. A tapasztalat azt mutatta, hogy a NaBH_4 -el, alkoholos közegben végzett redukció a 24 a, 25 a, és 26 a izomerek keverékét szolgáltatta, a 27 a izomert még nyomokban sem lehetett kimutatni.

A cisz funkciócsoportokat tartalmazó 24 a izomer szelektív acetonidképzést mutatott. A másik két izomer /25 a és 26 a/ hasonló gyűrűzárási reakcióban nem vett részt /24/.

Az izomerek elválasztása Al_2O_3 -oszlopon történt, szivatásos kromatográfiás módszerrel. A két transz izomer /25 a és 26 a/ kromatográfiás szempontból kritikus párt alkotnak, mert ismételt kromatografálással sem választhatók el egymástól. Diacetáttá alakítva, és etanolból kristályosítva a 25 d fehér lemezes kristályokban válik ki, míg 26 d nem kristályosodó olaj. Elválasztásuk így diacetát formában volt megvalósítható, amely acetátok /25 d, 26 d/ Zemplén-szerint dezacetilezése nagy tisztaságban szolgáltatja az alapvegyületeket /25 a, 26 a/.

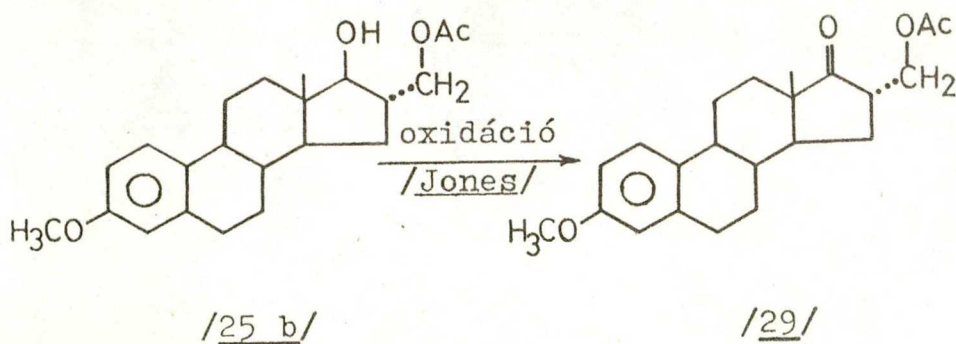
Miután a 27 a vegyület a redukciós elegyben még nyomokban sem keletkezett, szintézisét kerülő uton valósíttottuk meg /25/. A 16α -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléterből /25 a/ a 16α -acetoximetil származékot /25 b/ készítettük el, majd a

kapott vegyület 17-es helyzetű p-toluolszulfoneavészterét /25 c/ szintetizáltuk. Ennek a vegyületnek káliumacetát jelenlétében történő acetolizist végeztük el vizes ecetsavban. A reakció egy /AcO-6/ általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoporthérvételével játszódott le, amelynek eredményeként a kívánt 16 α -hidroximetil-17 α -hidroxiszármazék /27 d/ keletkezett. Az acetolizist egy Wagner-Meerwein típusú mellékreakció is kísérte, és mintegy 30%-ban szolgáltatotta az átrendeződött terméket /28 b/:



A Wagner-Meerwein-tipusu átrendeződéssel keletkező anyag /28 a/ nem volt hasznosítható. Ennek a nemkívánatos mellékreakciónak elkerülésére új mód- ezért dolgoztunk ki a 16α -hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter /27 a/ előállítására.

A 16α -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metilétert /25 b/ Jones-tipusu oxidációval a megfelelő 17-keton származékká /29/ alakítottuk át:



A kapott vegyületet /29/ különböző komplex fémhidriddel redukáltuk, és megvizsgáltuk a keletkezett izomerek arányát.

BARTON és munkatársainak vizsgálataiból ismert, hogy a karbonil csoportnak komplex fémhidriddel végzett redukciója során az alkalmazott fémből elektron lép át a karbonilcsoportra. A kialakuló hidroxilcsoport térállását a két elektron felvételével keletkező karbanion szerkezet határozza meg. Mivel az oxigénatom szolvatált formában sokkal nagyobb térigényű mint egy magányos elektronpár, így a két proton felvételével ekvatoriális hidroxillá alakul át /26, 27/. A



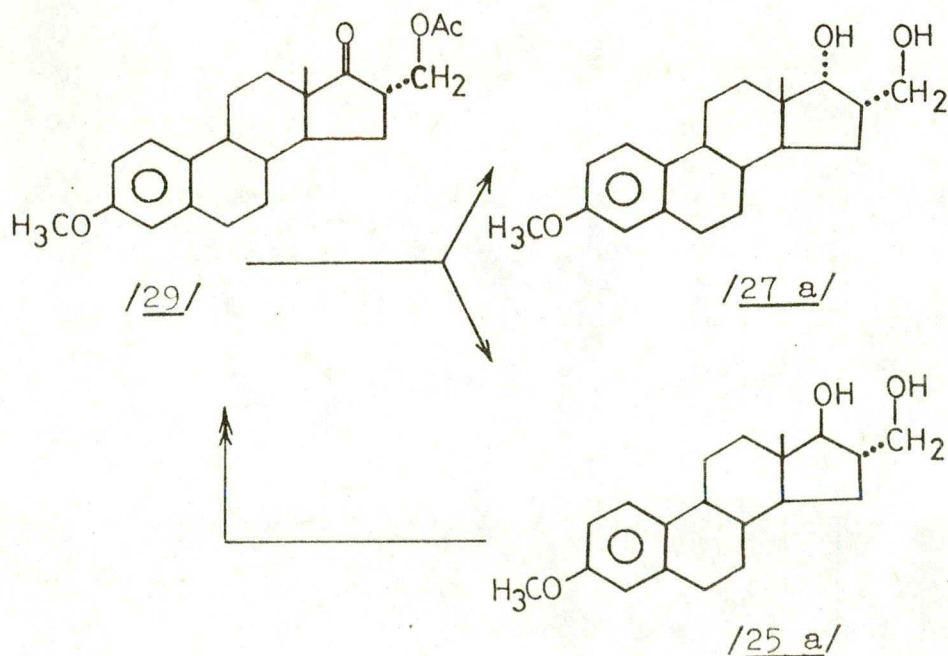
szteránvázas vegyületek C_{17} -es ketoncsoportja a redukáló fémhidridnek α -oldalról történő könnyebb támadása miatt a csaknem mindig β -helyzetű hidroxilcsoportot szolgáltató /28/. A ciklusos keton komplex fémhidriddel történő redukciója során DAUBEN és munkatársai a "sztérikus megközelítési kontroll" fogalmát vezették be, amely fő meghatározója a keletkező izomerek térhelyzetének /29-33/.

Az általunk alkalmazott 16α -acetoximetil-ösztra-
-1,3,5/10/-trién-3-ol,17-on-3-metiléter /29/ mind az α , mind a β oldalról gátolt a fémhidriddel szemben. A felhasznált komplex fémhidridek $LiAlH_4$, $NaBH_4$, Li-tri-terc.-butoxi-aluminium-hidrid/ közül mégis a legnagyobb térkitöltési Li-tri-terc.-butoxi-aluminium-hidrid alkalmazásával kaptuk a legtöbb 16α -hidroximetil-17 α -hidroxizomert /27 a/. A jelenséget azal értelmeztük, hogy a nagytérkitöltésű komplex-hidrid támadása mindkét oldalról erősen gátolt. Mégis a C_{18} -as metilcsoport kisebb térgátlást jelent, mint a 16α -acetoximetil csoport. A redukció során a kívánt célvegyületet /27 a/ 35%-ban kaptuk meg.

A redukálószert a reakció körülményei között "in situ" állítottuk elő /34/. Ezzel a módszerrel kedvezőbb izomerarányt kaptunk, mint a gyári készítménnyel, amely annak nagyfokú bomlékonyságával volt értel-

mezhető. A keletkezett izomerek /25 a, 27 a/ arányát DUPONT-830 típusu nagynyomású folyadékkromatográffal, fordított fázisú módszerrel határoztuk meg. A keletkezett izomerek mennyisége arányos a rájuk jellemző csúcsok alatti területtel. A redukciók során keletkező izomerarányokat így a kromatográfiás felvétel alapján egyszerűen tudtuk meghatározni.

Az általunk alkalmazott új előállítási módszernek az az előnye, hogy itt nem keletkezik átrendeződött termék /28/, továbbá a nagyobb mennyiségben keletkező 16α -hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter /25 a/ újra felhasználható a redukció kiindulási anyagaként szereplő /29/ szintézishez:



A cisz szerkezetű 27 a és a transz elrendező-
désű 25 a között olyan nagy a polaritásbeli külön-
ség, hogy Al_2O_3 -oszlopon, szivatasos kromatográfiás
módszerrel kényelmesen elválaszthatók egymástól.

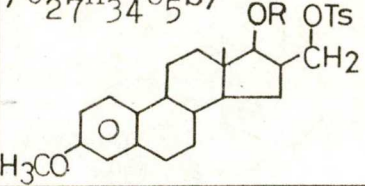
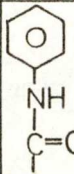
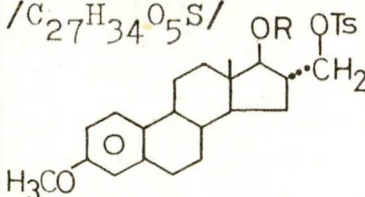
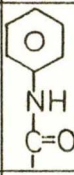
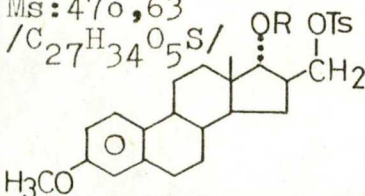
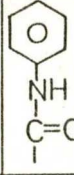
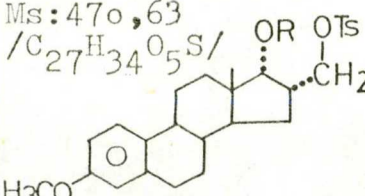
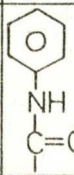
2.2. A 16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-
-trién-3,17-diol-3-metiléter p-to-
luolszulfonsav-karbaminsav vegyes
észtereinek előállítása és szolvoli-
tikus vizsgálata

A 16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter lehetséges négy izomerének /24 a, 25 a, 26 a, 27 a/ birtokában szelektív p-toluolszulfonsavészter képzési reakcióval elkészítettük a 16-p-toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metilétereket /24 e, 25 e, 26 e, 27 e/. Ezeket fenilizocianáttal a megfelelő p-toluolszulfonsav-N-fenil-karbaminsav vegyes észterekké /24 h, 25 g, 26 g, 27 g/ alakítottuk át /1. Táblázat/.

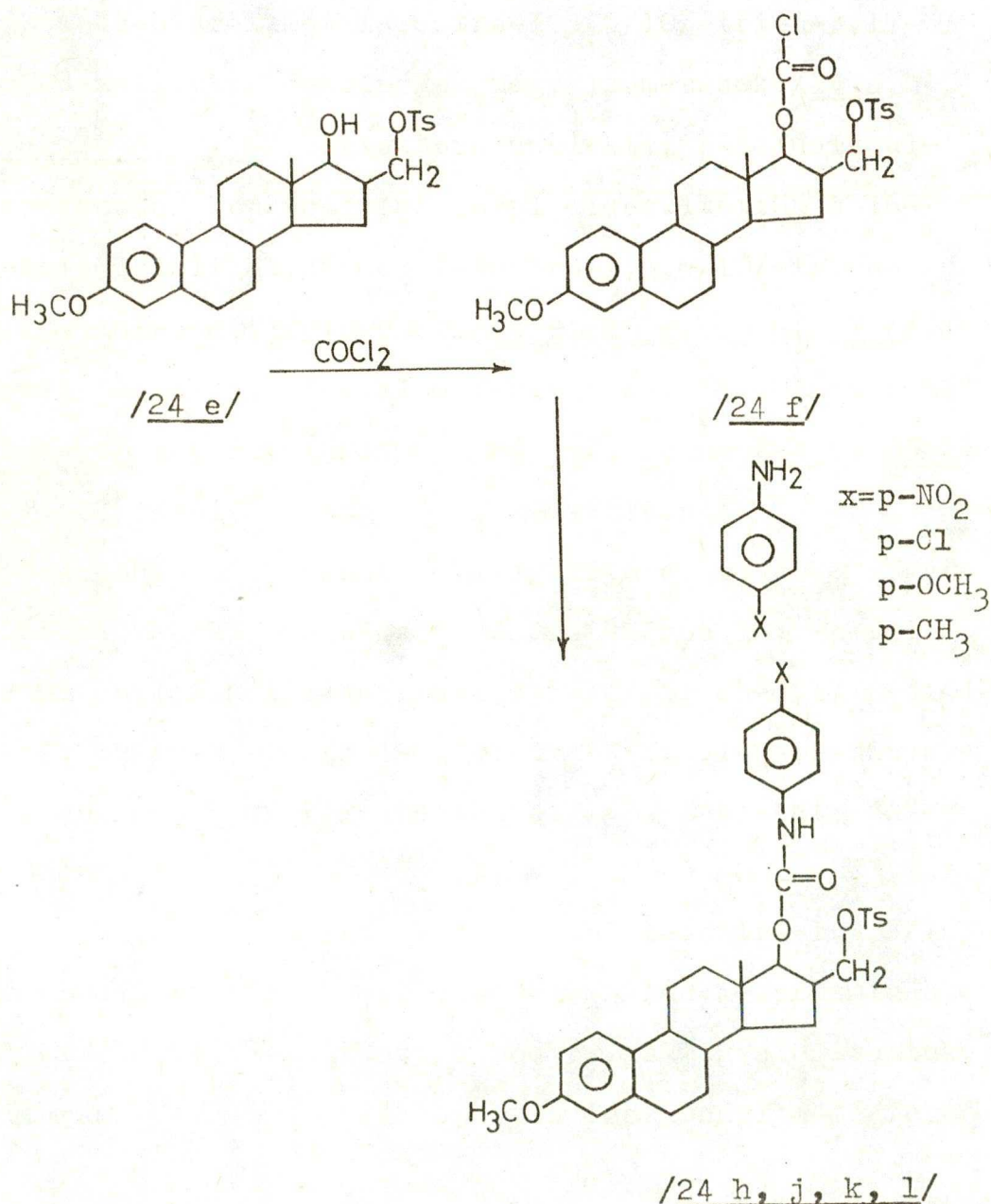
A szubsztituenshatás vizsgálatára, továbbá a gyűrűzárási reakció tanulmányozására számos 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-N-alkil-, illetve N-fenil-karbaminsav-észtert /24 h-q/ készítettük el /2. Táblázat; "A"-módszer/.

A 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-N-fenil-karbaminsav-észter előállításának azt a módját is megvalósítottuk, amikor a 17-es hidroxilcsoporton foszfénnel a megfelelő

/ 1. Táblázat /

		R	Op.:	(α) _D	Megjegyz.
<u>24 e</u>	Ms: 470,63 /C₂₇H₃₄O₅S/ 	H	158- -162°C	+18°	1. kloroform petrol- éter
<u>24 g</u>	Ms: 589,75 /C₃₄H₃₉O₆NS/		172- -176°C	+36°	1. benzol- petrol- éter
<u>25 e</u>	Ms: 470,63 /C₂₇H₃₄O₅S/ 	H	120- -122°C	+62°	1. kloroform petrol- éter
<u>25 g</u>	Ms: 589,75 /C₃₄H₃₉O₆NS/		185- -188°C	+16°	1. Etanol
<u>26 e</u>	Ms: 470,63 /C₂₇H₃₄O₅S/ 	H	151- -152°C	+41°	1. benzol- petrol- éter
<u>26 g</u>	Ms: 589,75 /C₃₄H₃₉O₆NS/		86- -89°C	+25°	1. szilárd hab
<u>27 e</u>	Ms: 470,63 /C₂₇H₃₄O₅S/ 	H	55- -60°C		Állás közben bomló vegyület
<u>27 g</u>	Ms: 589,75 /C₃₄H₃₉O₆NS/		152- -155°C	+24°	1. metanol

klórezénsavésztert készítettük el. Ezt a reakcióképes vegyületet /24 f/ szubsztituált arilaminokkal reagáltattuk, amikor a megfelelő p-toluolszulfonsav, szubsztituált-aril-karbaminsav vegyes észterekhez jutottunk. Ezzel a módszerrel a 24 h, j, k, l vegyületeket állítottuk elő /2. Táblázat "B"-módszer/.



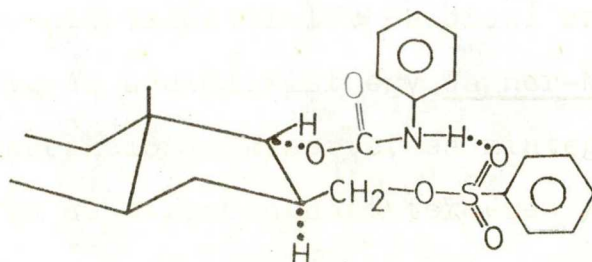
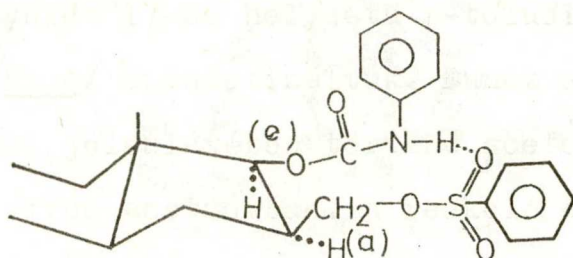
A $16\beta, 17\beta$ p-toluolszulfonsav-N-fenil-karbaminsav vegyes észterek H-NMR felvétele a viszonylag zsufolt csoportok érdekes kölcsönhatását mutatja.

A 24 g-nél a C_{18} -as metiljel igen jelentős árnyékolásnövekedése a p-toluolszulfoniloximetil csoport fenil gyűrűjének anizotróp hatásával értelmezhető, amely csak a 16β térállásnál jelentkezik. Ez azzal értelmezhető, hogy a $S=O...H-N$ hidrogénhid kötés a szubsztituensek olyan elhelyezkedését kívánja meg, amelynél a 16β -csoport kvázi axiális, és így a p-toluolszulfoniloximetil csoport növeli a C_{18} -as metilcsoport árnyékoló hatását.

Hogy ez az árnyékoló hatás alig észlelhető a $16\beta, 17\alpha$ sorozatban, az azzal értelmezhető, hogy ennél az izomernél /25 g/ a fenti értelmű hidrogénhid kötés létrejöttéhez a p-toluolszulfoniloximetil csoportnak a karbaminsavésztertől való eltávolodására van szükség.

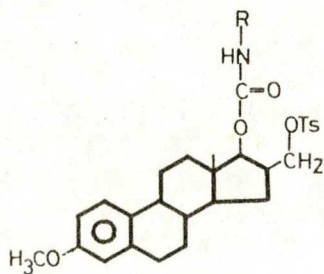
Ennek a jelenségnek a fellépte következtetni enged egyrészt a "D" gyűrű, másrészt a 16-os, és 17-es szubsztituensek konformációs viszonyaira.



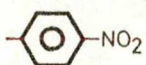
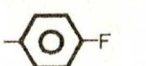
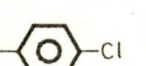
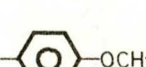
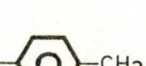
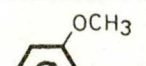
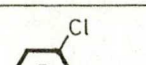
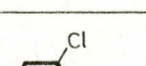


A 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-N-fenilkarbaminsavészterrel /24 f/ négyszeres mólnyi NaOCH₃ jelenlétében metanolizist végeztünk. A reakció pár óra alatt lejátszódott és egyetlen végtermékhez vezetett, amely az elemi analízis, IR és H-NMR adatok alapján az ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-16,17-N-feniltetrahidro-oxazinon-2-nek /35 a/ adódott.

A gyűrűzárási reakciót számos, az aril csoporton szubsztituált származékkal is végrehajtottuk. Azt tapasztaltuk, hogy a szubsztituensek induktív és konjugatív effektusától függően a gyűrűzárás sebessége erősen változott. A leggyorsabban az N-p-nitrofenil-karbaminsav-észter /24 a/ intramolekulás gyűrűzárása követ-



/ 2. Táblázat /

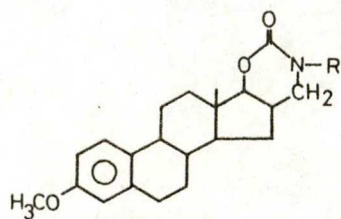
	R	Op.:	(α) _D	Megjegyzés
<u>24h</u>	Ms: 634,756 C ₃₄ H ₃₈ O ₆ N ₂ S 	186-189°C	-17°	Előállítási módszer: B
<u>24i</u>	Ms: 607,743 C ₃₄ H ₃₈ O ₆ NSF 	181-188°C	-10°	A
<u>24j</u>	Ms: 624,205 C ₃₄ H ₃₈ O ₆ NSCl 	210-215°C	±0°	A, B
<u>24k</u>	Ms: 619,792 C ₃₅ H ₄₁ O ₇ NS 	szilárd hab	+22°	B
<u>24l</u>	Ms: 603,792 C ₃₅ H ₄₁ O ₆ NS 	71-76°C	-7°	B
<u>24m</u>	Ms: 619,792 C ₃₅ H ₄₁ O ₇ NS 	151-153°C	+43°	A
<u>24n</u>	Ms: 624,205 C ₃₄ H ₃₈ O ₆ NSCl 	olaj		A
<u>24o</u>	Ms: 658,654 C ₃₄ H ₃₇ O ₆ NSCl ₂ 	olaj		A
<u>24p</u>	Ms: 560,760 C ₃₂ H ₄₃ O ₆ NS n-C ₄ H ₉	100-107°C	+33°	A
<u>24q</u>	Ms: 557,716 C ₃₀ H ₃₉ O ₇ NS -CH ₂ -O-CH ₃	99-100°C	+32°	A
<u>24g</u>	Ms: 513,664 C ₂₈ H ₃₅ O ₆ NS -NH ₂	138-141°C	+45°	B

kezett be, amely a $p\text{-NO}_2$ csoport $-I; -K$ effektusával jól értelmezhető. Ebben az esetben ugyanis a savamid deprotonálódása gyorsan következik be, amely az intramolekulás reakció feltétele. A leglassabb gyűrűzárási reakció az $N\text{-}p\text{-metil-fenil-karbaminsav-észter}$ nél /24 b/ volt megfigyelhető. Ez a reakciósebségben mutatkozó csökkenés a $p\text{-CH}_3$ csoport $+I; K/H$ hatásával van összhangban.

A gyűrűzárási reakciót néhány alkil karbaminsav-észterrel /24 ö, 24 p/ is végrehajtottuk. A reakció az $N\text{-aril-szubsztituált}$ származékoknál megfigyelt sebességi értéket nem érték el. Ezt azzal értelmeztük, hogy az alkilcsoportok $+I$ hatása nem segíti elő a savamid nitrogén deprotonálódását, továbbá itt a konjugációs effektus nem jelentkezik. /3. Táblázat/.

A ciklizálási reakció lejátésozódása a WINSTEIN félé intramolekulás S_N2 reakcióval jól értelmezhető. Az általa bevezetett szomszédcsoporthoz részvétel szimbólummal az S_Ni reakció egy $/N^{\ominus}\text{-6}/$ általános képlettel felírható folyamat /10/.

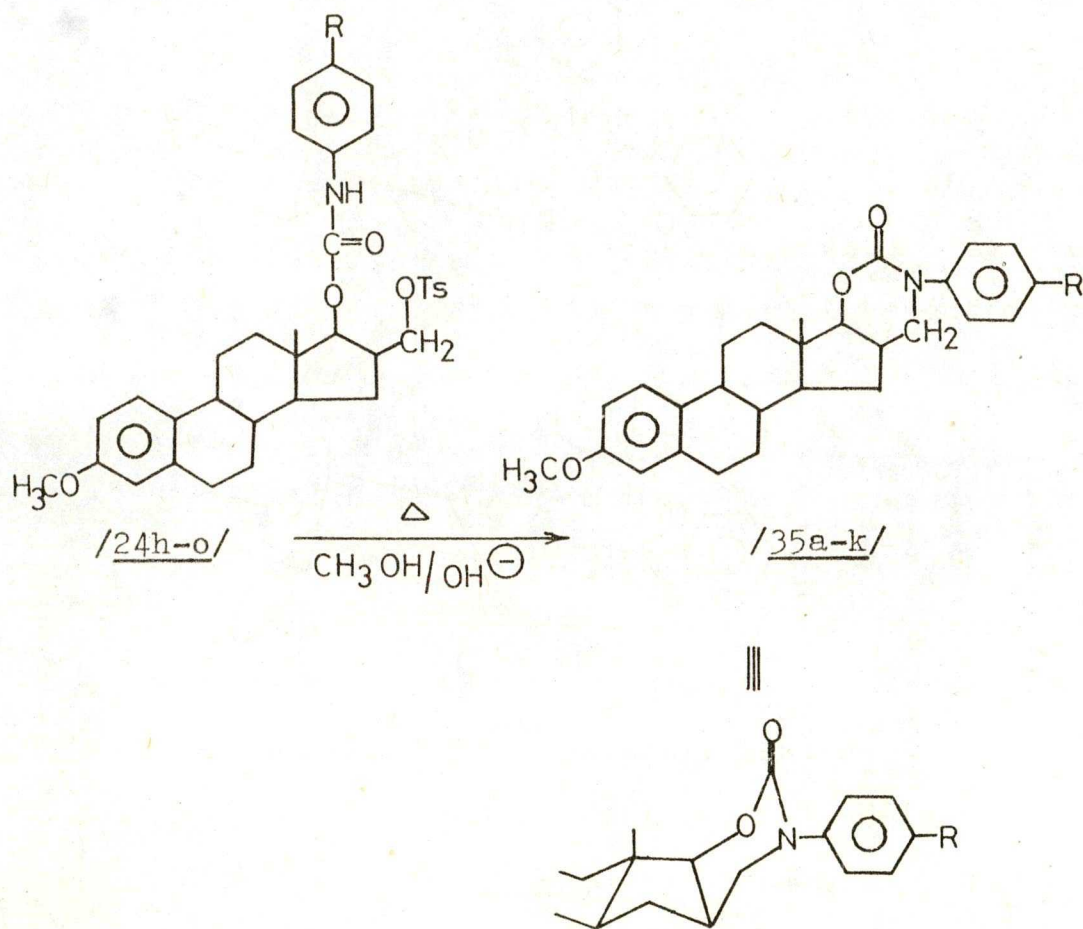
A gyűrűs szerkezetet az IR és H-NMR adatok alátámasztották. A gyűrűs karbamátot az IR spektrumban az 1700 cm^{-1} -nél jelentkező karbonil sáv, a H-NMR adatokban a C_{16} -os helyen lévő $N\text{-CH}_2$ csoportot bizonyító 3,55 ppm /m/ érték jellemezte. A gyűrűs karbamát szerkezetet az anellációs csoportok β, β elrendeződésből adódó kedvező konformáció viszonyok is alátámasztják.



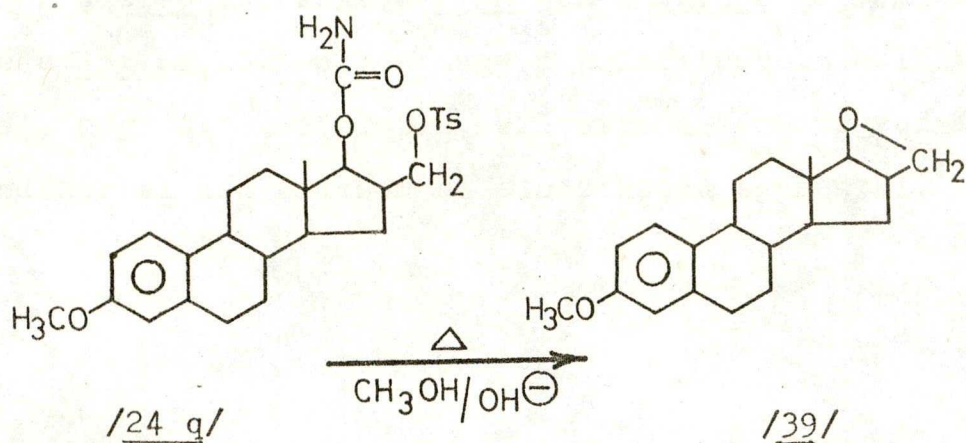
/ 3. Táblázat /

		R	Op.:	(α) _D	Megjegyzés
<u>35 a</u>	Ms: 417,556 /C ₂₇ H ₃₁ O ₃ N/		180-184°C	+117°	1. aceton- petroléter
<u>35 b</u>	Ms: 462,556 /C ₂₇ H ₃₀ O ₅ N ₂ /		200°C	+ 67°	1. benzol- petroléter
<u>35 c</u>	Ms: 435,548 /C ₂₇ H ₃₀ O ₃ NF/		273-275°C	+108°	1. kloroform- petroléter
<u>35 d</u>	Ms: 452,005 /C ₂₇ H ₃₀ O ₃ NCl/		255-258°C	+109°	1. aceton- petroléter
<u>35 e</u>	Ms: 447,582 /C ₂₈ H ₃₃ O ₄ N/		215-218°C	+108°	1. kloroform- petroléter
<u>35 f</u>	Ms: 431,582 /C ₂₈ H ₃₃ O ₃ N/		229-231°C	+ 86°	1. benzol- petroléter
<u>35 g</u>	Ms: 447,582 /C ₂₈ H ₃₃ O ₄ N/		183-185°C	+108°	1. aceton- petroléter
<u>35 h</u>	Ms: 452,005 /C ₂₇ H ₃₀ O ₃ NCl/		201°C	+105°	1. aceton- petroléter
<u>35 i</u>	Ms: 486,454 /C ₂₇ H ₂₉ O ₃ NCl ₂ /		217-220°C	+110°	1. aceton- petroléter
<u>35 j</u>	Ms: 397,568 /C ₂₅ H ₃₅ O ₃ N/	-n-C ₄ H ₉	157-164°C	+56°	1. kloroform- petroléter
<u>35 k</u>	Ms: 385,506 /C ₂₃ H ₃₁ O ₄ N/	-CH ₂ -O-CH ₃	167-169°C	+105°	1. kloroform- petroléter

1.kristályosítás

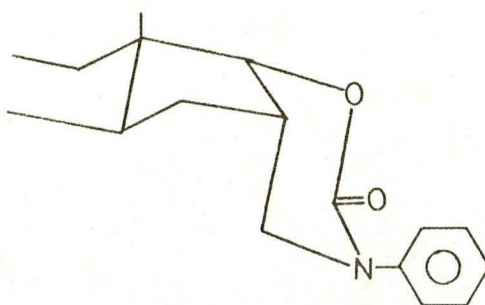
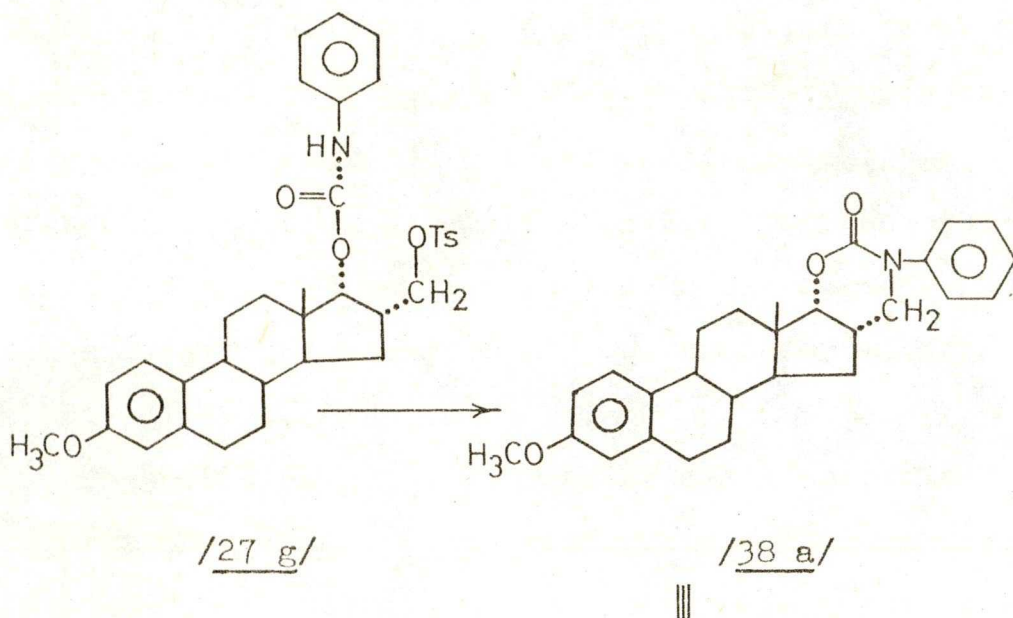


Nem tapasztaltunk gyűrűzárási reakciót abban az esetben, amikor a karbaminsav-észter aminocsoportja szubsztituenset nem tartalmazott /24 q/. A lugos metanolos közegben a karbaminsav-észter hidrolízise következett be, majd a 17β-OH csoport a 16β-p-toluolszulfoniloximetil csoporttal egy /O[⊖]-4/ általános szimbólummal jellemezhető szomszédcsoporthézag részvételével gyűrűs oxetánná /39/35/ zárult:



A lúgos közegű gyűrűzárási reakció ugyancsak gyorsan következett be a 16α -p-toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-17-N-fenil-karbaminsav-észter /27 g/ esetében. A "D" gyűrűhöz kondenzált heterociklus kialakulását különösen kedvezményezetté teszi az a tény, hogy ebben az esetben a C_{13} -as helyen lévő C_{18} -as metilcsoport semmiféle gátló hatást nem fejt ki a ciklizálási reakció során. A reakció egyetlen termékhez vezetett, amely az IR és H-NMR adatok alapján a szteránvázhoz kondenzált $16\alpha,17\alpha$ -tetrahidro-oxazinon-2-nek /38 a/ adódott.

A kedvező konfigurációju $16\beta,17\beta$, valamint a $16\alpha,17\alpha$ cisz izomereknél /24 g, 27 g/ az intramolekulás gyűrűzárási reakció szterikus feltételei adottak voltak.



A lúgos közegű szolvólízist a rendelkezésünkre álló transz származékokkal /16 α ,17 β ; 25 a; valamint 16 β ,17 α ; 26 a/ is elvégeztük.

Korábbi megfigyeléseink ezerint a transz módosultu bifunkciós származékok nem vettek részt gyűrűzárási reakcióban. Így a transz-16-p-toluolszulfoniloximetil-17-aciloxi származékok az acetolízis során nem képeztek aciloxónium kationt /24/. A

transz-16-p-toluolszulfoniloximetil-17-hidroxi módosulatok dimetilszulfoxidban, nátriumhidrogénkarbonát jelenlétében - a cisz módosulatokkal ellentétben - nem adtak gyűrűs karbonátokat /36/. Ugyan-ezek a transz módosulatok lugos metanolizis során fragmentálódtak, amely folyamat a GROB féle fragmentálódási szabály szerint volt felírható /37,38/. Ezen túlmenően a transz 16-hidroximetil-17-hidroxi módosulatok nem vettek részt a gyűrűs-acetát képzési reakciókban /39/.

Azt tapasztaltuk, hogy a transz-16 α -p-toluolszulfoniloximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-N-fenilkarbamát /25 g/ esetében 2 mól NaOCH₃ jelenlétében végzett metanolizisnél gyors átalakulás következett be. Ha a főzési időt tovább folytattuk, úgy a vékonyrétegkromatogrammal végzett ellenőrzés során az egyébként apoláros átalakulási termékből egy polárosabb anyag keletkezett.

Az apoláros átalakulási termék elemi analizise egy C₂₇H₃₁NO₃ általános képletű, a tömegspektrometria mérés alapján 417,23 mólsúlyu anyagnak adódott. Ezek az adatok megegyeztek a cisz izomerek /35 a, 38 a/ gyűrűzárt termékeinek analizis adataival.

A transz vegyület /25 g/ további metanolizisé-nél kapott származék elemi analizise, IR és H-NMR adatai egy szteránvázhhoz kondenzált N-fenil -karbaminsavme-

tilészter /41/ szerkezetet valószínűsítették.

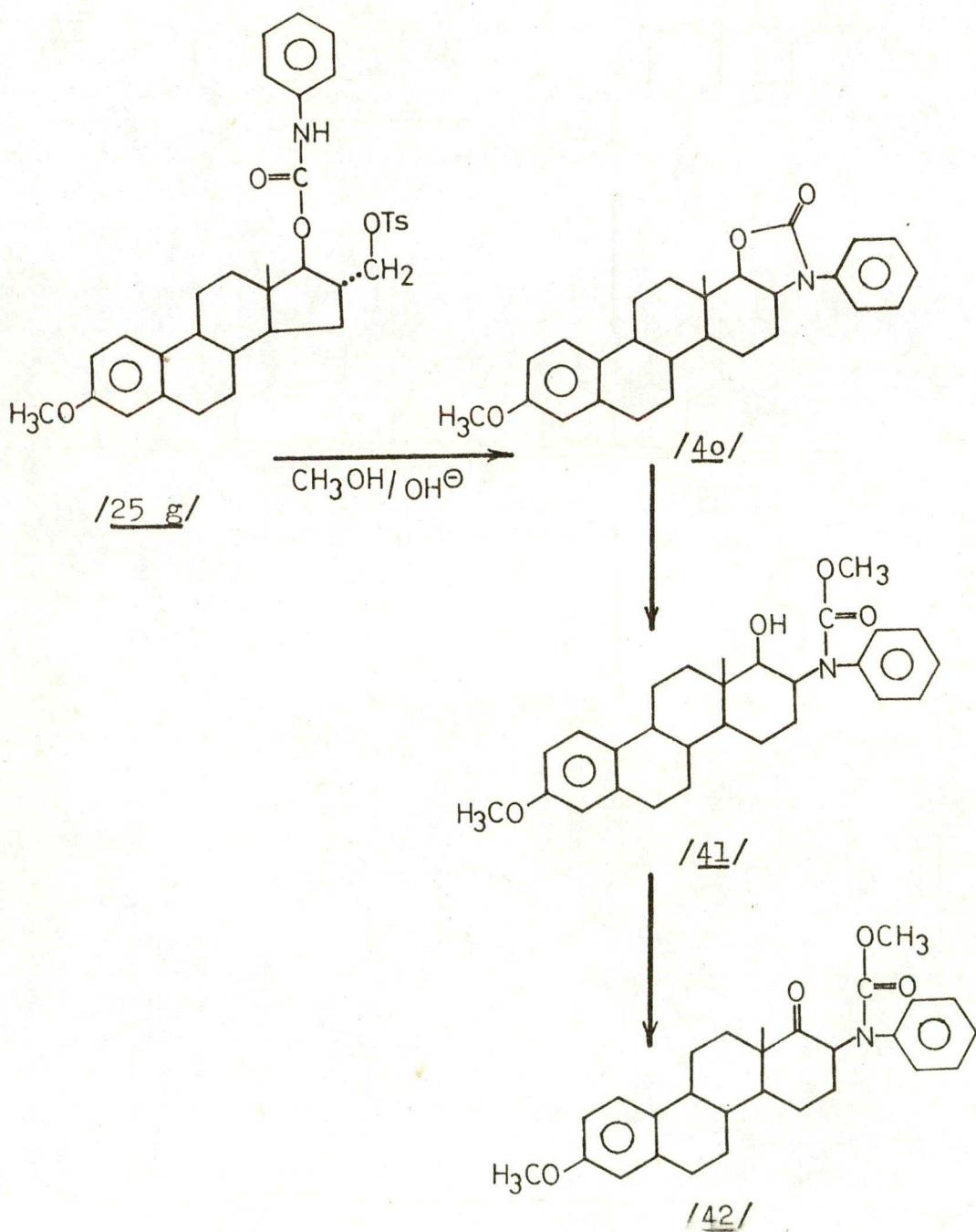
Abból a korábbi megfigyelésből kiindulva, hogy a transz izomerek vegyes észterei gyűrűzárásra nem, vagy csak nagyon kis valószínűséggel alkalmasak, két mechanizmuselképzelést valószínűsítettünk.

Feltételeztük egyrészt, hogy a 16α -p-toluolszulfoniloximetil csoport részt vesz a "D" gyűrű bővülésében, és így egy hattaguvá vált gyűrűn helyezkedik el egy öttagu, cisz szerkezetű N-fenil-oxazolidon /40/. Ennek további lugos metanolizise vezet az N-fenil-karbaminsav metilészterhez /41/. A szteránvázhhoz kondenzált N-fenil-oxazolidon-nak lugos metanolban történő felnyílása és karbaminsavmetilészterré való átalakulása anomális reakcióútnak tűnik, mert az egyszerű ciklusos N-fenil-oxazolidon származékok hasonló körülmények mellett N-fenil-aminoalkoholokká dekomponálódnak /7,8/.

Az irodalomban ismert olyan példa, amikor a kámforvázhhoz kondenzált N-metil-oxazolidon lugos metanolban a megfelelő N-metil-karbaminsavmetilészterré alakul át. A ciklusos karbaminsavészter azonban az említett példában nem alkoholos oxigénen keresztül kapcsolódik a gyűrűhöz, hanem egy geminális klórhidrin oxigénjén keresztül. Az anomális gyűrűfelnyílás itt a halogénacetal bomlékonysága miatt lép fel /40/.

A szteránvázhhoz kondenzált N-fenil-karbaminsavmetilészter /41/ Jones-tipusu oxidációval a megfelelő

C₁₇-keton származékká /42/ volt átalakítható:

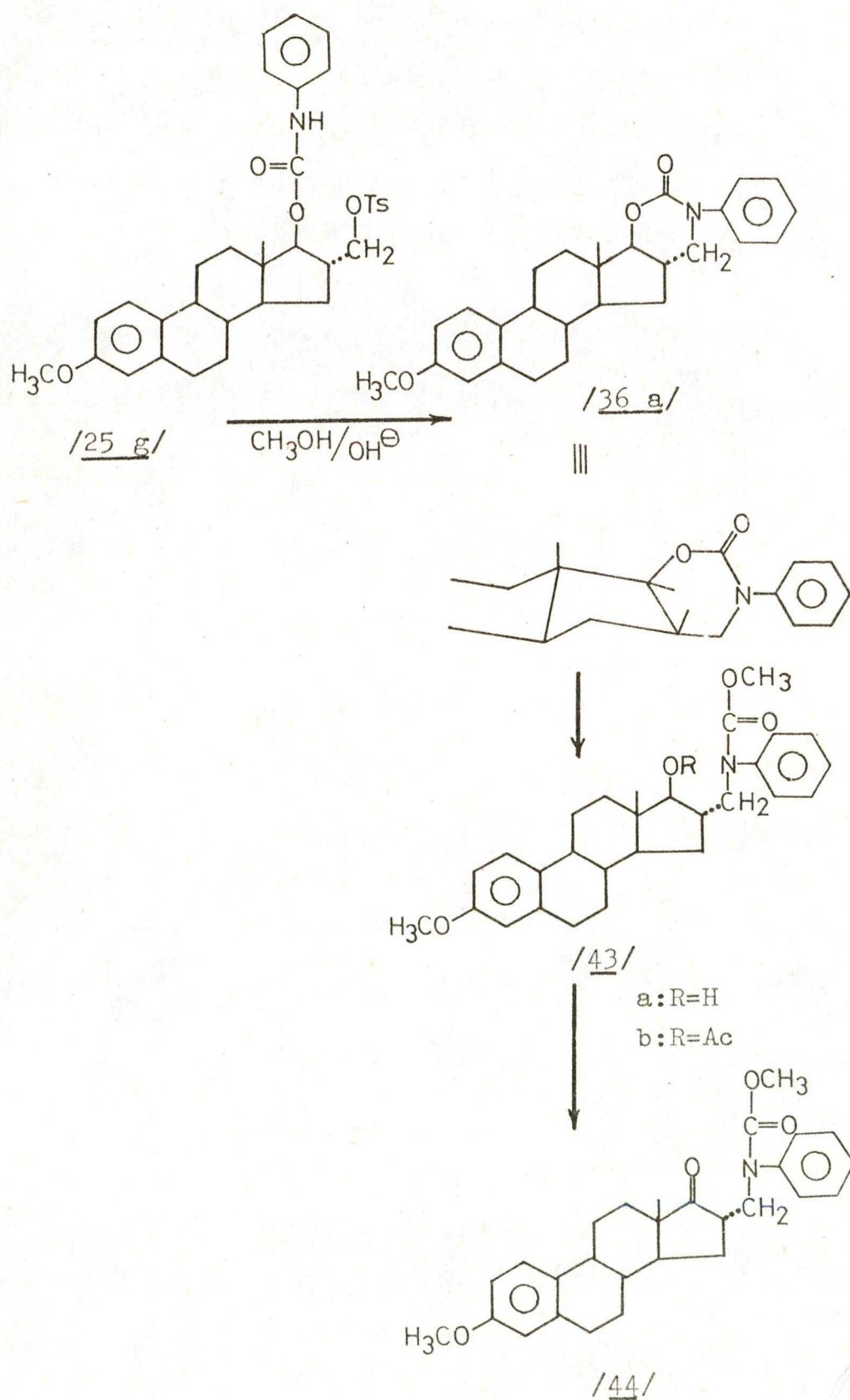


A fenti mechanizmuselképzelésnél egy cisz szerkezetű, öttagu gyűrűs uretán alakulhatott ki. Az N-fenil-oxazolidon gyűrűrendszer bomlékonyabb, mint a megfelelő hattagu N-fenil-tetrahidro-oxazinon-2 /8/.

A másik mechanizmuselképzelésnél feltételeztük, hogy labilis transz-szerkezetű N-fenil-tetrahidro-oxazinon-2 gyűrűrendszer /36 a/ képződik, amely a lugos metanolizis körülményei között viszonylag gyorsan N-fenil-karbaminsavmetilészterré /43 a/ alakul át.

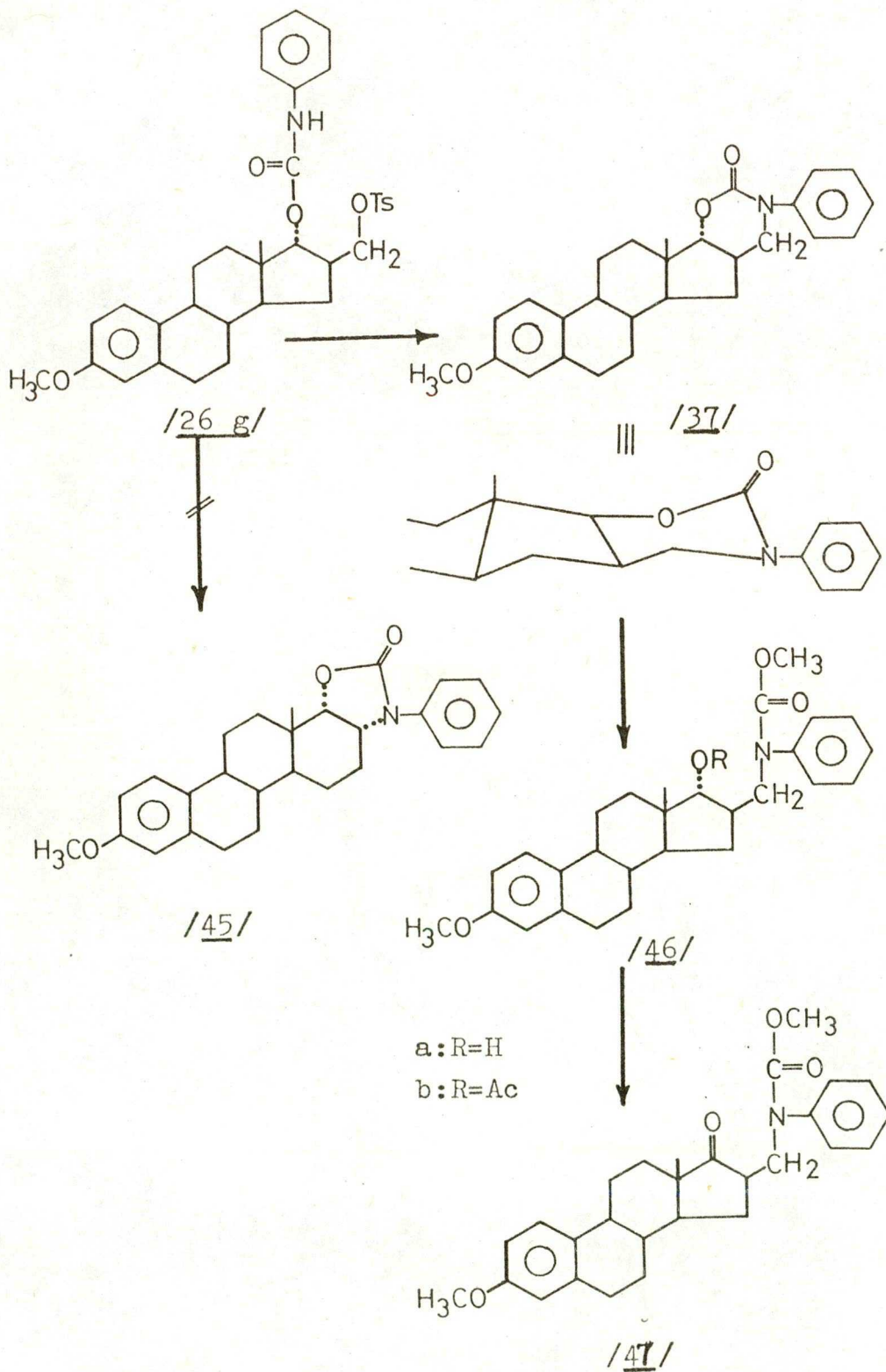
A két mechanizmus elképzelésnél az IR és H-NMR adatok az utóbbi feltételezést igazolták. Az IR spektrum a 36 a vegyületnél 1690 cm^{-1} -nél jelentkező karbonil-frekvenciát mutatott. A H-NMR spektrumban az N-CH₂ csoportnak megfelelő multipliett egyértelműen igazolta a tetrahidro-oxazinon-2 szerkezetet.

Hasonlóképpen a 43 a és 43 b spektrumában is azonosítható az N-CH₂ csoport multipliettje, bár a metoxijelek fedik, de az integrál jelzi, hogy nem egy, hanem két nitrogénnel szomszédos hidrogén van, és ez kizárja a "D" gyűrű bővülésének lehetőségét. Ennek a ténynek további bizonyítékát mutatja a Jones-típusú oxidációval keletkező vegyület /44/, amelynek IR-spektrumában a karbonilsáv 1730 cm^{-1} -nél jelentkezik. Amennyiben a szteránváz "D" gyűrűje hatos tagzámmá bővült volna, úgy a karbonil frekvencia $20\text{-}30\text{ cm}^{-1}$ -el alacsonyabb értéket mutat /41/.

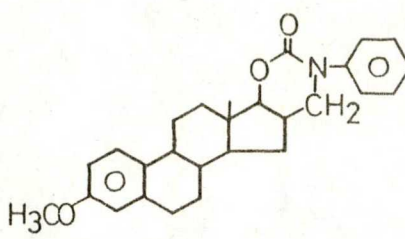
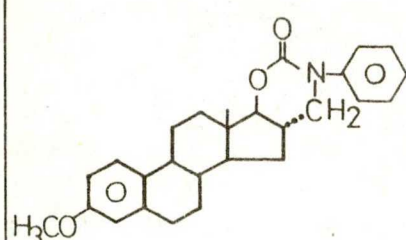
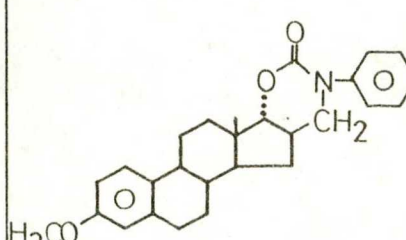
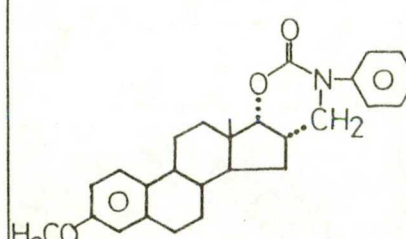


Az ugyancsak transz szerkezetű 16 β -p-toluol-szulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter-17-N-fenil-karbamát /26 g/ lugos metanolizisét is elvégeztük. Azt találtuk, hogy a gyűrűzárási reakció a másik transz izomerhez /25 g/ hasonlóan itt is bekövetkezett. A metanolizis előrehaladtával a gyűrűzárt termék /37/ egy polárosabb származékká /46 a/ alakult át. A két transz szerkezetű termék /25 g, illetve 26 g/ metanolizisében azonban az a különbség adódott, hogy az utóbbi /26 g/ gyűrűfelnnyílási reakciója lassabban következett be.

A kétféle mechanizmuselképzelést itt is feltételeztük, azonban az IR és H-NMR adatok azt mutatták, hogy ebben az esetben is az öttagu "D" gyűrűhöz kondenzált tetrahidro-oxazinon-2 /37/ gyűrű kialakulása, majd felnyílása következett be:



/ 4. Táblázat /

	Ms: 417,556 /C ₂₇ H ₃₁ O ₃ N/	Op.: 180 ^o -184 ^o C	(∞) D +117 ^o	Megjegyz.
35 a				1. Aceton petrol- éter
36 a		192 ^o -193 ^o C	+120 ^o	1. Benzol- petrol- éter
37 a		240 ^o - 246 ^o C	-34 ^o /115 ^o C átkris- tályoso- dik /	1. kloroform petrol- éter
38 a		/157/- -164 ^o C	+22 ^o	1. Etanol

1. kristályosítás

2.3. Karbaminsav szomszédcsoport részvétellel lejátszódó gyűrűzárási reakciók

ROBINSON és HERBRANDSON figyelte meg, hogy a 2,2'-diklóretilamin vizes oldatban, NaHCO_3 jelenlétében gyűrűzárási reakcióval klórmetil-oxazolidont ad /42/. HASSNER és BURKE a reakciót az 1-fenil-klórmetilamin-2-nek dimetilszulfoxidban, Na_2CO_3 -al történő oxazolidon képzésre használták fel /43/.

A tetrahidro-oxazinon-2-nek hasonló módon történő gyűrűzárási reakciója nem ismert az irodalomban.

Az előzőekben beszámoltunk arról, hogy az általunk vizsgált vegyületek sorában a 16 α , 17 α izomer /27 a/ előállítása több lépésben valósítható csak meg. A belőle készített p-toluolszulfonsav-karbaminsav vegyesészterből /27 g/ a gyűrűzárási reakció során csupán egyetlen szubsztituált származékot, a 16 α , 17 α -N-fenil-tetrahidro-oxazinon-2-t /38 a/ állítottuk elő.

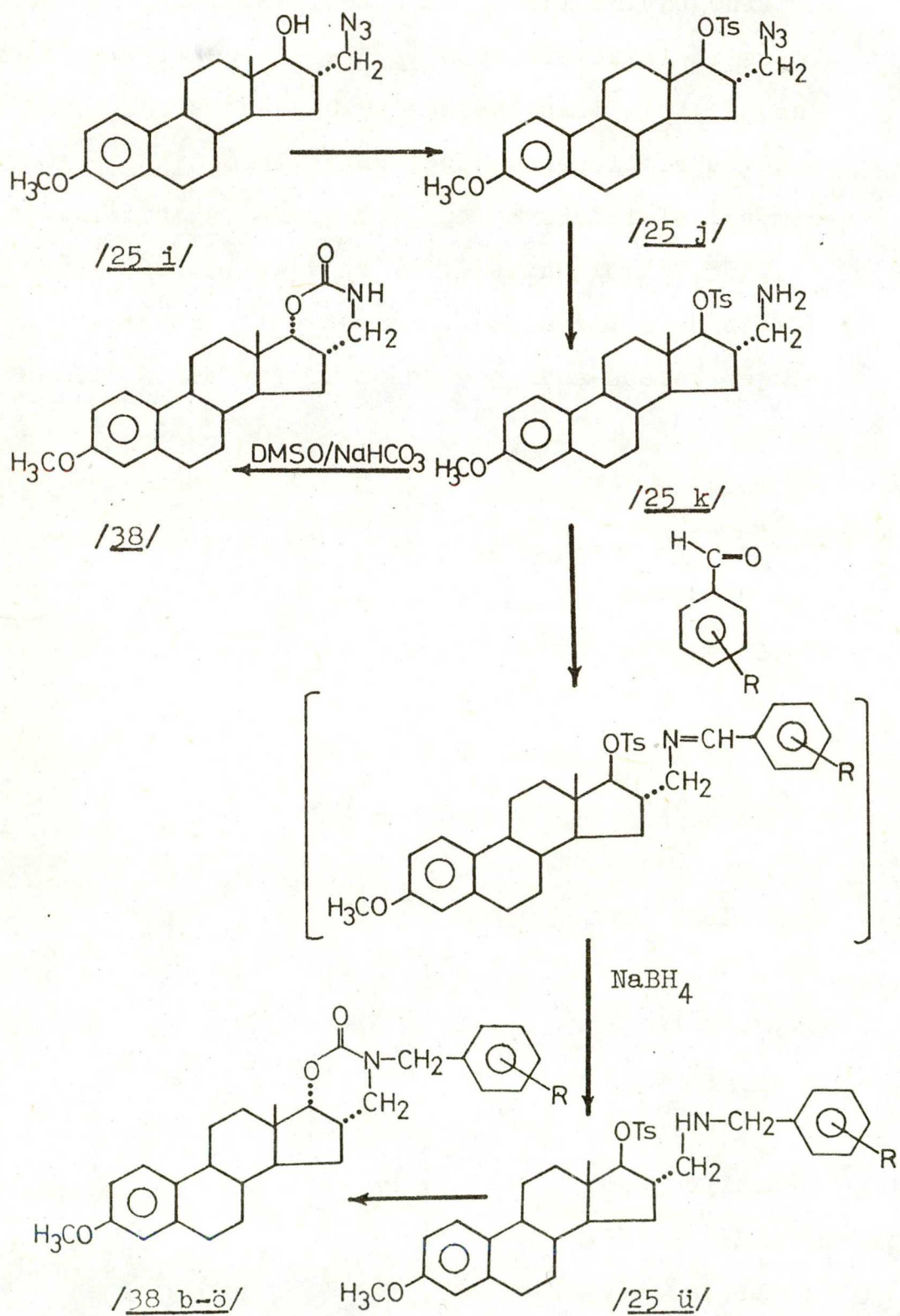
Tekintettel arra, hogy az 1,2-halogén-aminok gyűrűzárási reakcióját az 1,3-halogén-, illetve p-toluolszulfoniloxi-amin rendszerre még nem terjesztették ki, új tetrahidro-oxazinon-2 előállítást dolgoztunk ki.

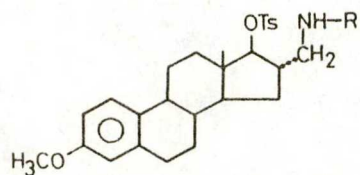
Előállításunknak az volt az alapja, hogy aminosmetil-, illetve szubsztituált arilalkilmetil-p-toluol-

szulfonsav vegyes észtereket /25 k-ü/ készítettünk.

el /5. Táblázat/

Ezek /25 k-ü/ úgy voltak előállíthatók, hogy a 16α -p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metilétert /25 e/ NaN_3 -al a megfelelő 16α -azidometil származékká /25 i/ alakítottuk át. Ezt követően elkészítettük a 17 β -p-toluolszulfonsav-észtert /28 f/. Ennek hidrazinhidráttal, Raney-Ni jelenlétében való redukciójával a megfelelő 16α -aminometil izomerhez /25 k/ jutottunk el. A 16α -aminometil származékot /25 k/ szubsztituált aromás aldehidekkel kondenzációs reakcióval a megfelelő Schiff-bázissá alakítottuk át, majd ezek izolálása nélkül NaBH_4 -el redukáltuk, és így jutottunk az N-szubsztituált benzilaminhoz /25 l-ü/. Az így előállított primer, illetve szekunder aminokat /25 l-ü/ dimetilezulfoxidban, NaHCO_3 jelenlétében 100°C -on melegítettük. A választott kísérleti körülmények mellett viszonylag gyors gyűrűzárási reakció következett be, és a megfelelő 16α , 17 α -N-benzil-tetrahydro-oxazinokhoz /38 a-ö/ jutottunk /6. Táblázat/.





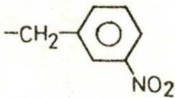
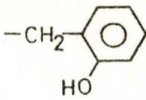
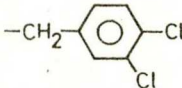
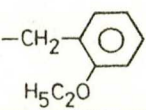
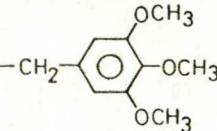
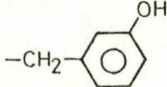
/ 5.Táblázat /

		R	Op.:	(α) _D	Megjegyzés
<u>25 k</u>	Ms: 469,654 /C ₂₇ H ₃₅ O ₄ SN/	H	156-158°C	+13°	1. etanol-viz
<u>25 l</u>	Ms: 559,772 /C ₃₄ H ₄₁ O ₄ SN/	-CH ₂ -	145-146°C	+12°	1. aceton- -petroléter
<u>25 m</u>	Ms: 589,808 /C ₃₅ H ₄₃ O ₅ SN/	-CH ₂ -	144-146°C	+21°	1. aceton- petroléter
<u>25 n</u>	Ms: 594,221 /C ₃₄ H ₄₀ O ₄ SNCl/	-CH ₂ -	145-149°C	+10°	1. aceton- petroléter
<u>25 o</u>	Ms: 602,850 /C ₃₆ H ₄₆ O ₄ SN ₂ /	-CH ₂ -	93-95°C	+3°	1. éter- petroléter
<u>25 ö</u>	Ms: 604,772 /C ₃₄ H ₄₀ O ₆ SN ₂ /	-CH ₂ -	144-145°C	+30°	1. kloroform- petroléter

1.kristályosítás



/ 5.Táblázat folytatás /

		R	Op.:	(α) _D	Megjegyzés
<u>25 p</u>	Ms: 641,237 /C ₃₄ H ₄₀ O ₆ SN ₂ ·HCl/	·HCl 	153-160°C	+16°	l. éter
<u>25 q</u>	Ms: 653,299 /C ₃₆ H ₄₄ O ₅ SN ₂ ·HCl/	·HCl 	189-195°C	+49°	l. etanol- éter
<u>25 r</u>	Ms: 575,772 /C ₃₄ H ₄₁ O ₅ SN/		137-139°C	+16°	l. diklórmétán- petroléter
<u>25 s</u>	Ms: 635,135 /C ₃₄ H ₃₉ O ₄ SNCl ₂ ·HCl /	·HCl 	198-203°C	+24°	l. éter
<u>25 t</u>	Ms: 613,914 /C ₃₆ H ₄₅ O ₅ SN/		132-134°C	+7°	l. aceton- petroléter
<u>25 u</u>	Ms: 704,405 /C ₃₇ H ₄₇ O ₇ SN·HCl /	·HCl 	olaj	+19°	
<u>25 ü</u>	Ms: 612,237 /C ₃₄ H ₄₁ O ₅ SN·HCl /	·HCl 	/175/-197°C	+26°	l. metanol- éter

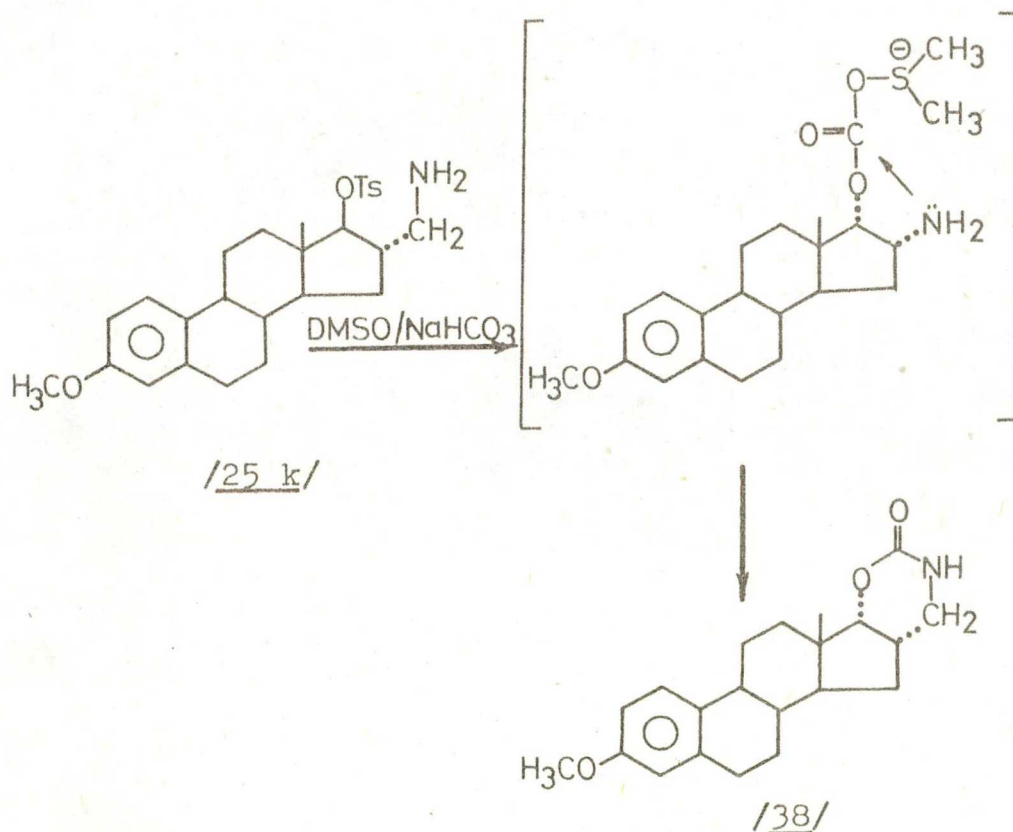
A gyűrűzárási reakció mechanizmusára vonatkozóan több elképzelés is adott volt.

Ismert, hogy a p-toluolszulfonsav-észterek dimetilszulfoxidban, NaHCO_3 jelenlétében oxidálhatók /44/. Az oxidáció a HCO_3^- anionnak inverzióval történő helyettesítési folyamatával indul, amelynél a szénsavfélésztert a dimetilszulfoxid stabilizálja. Ennek a dekomponálódásával karbonil funkció alakul ki /45/. Hogy valóban szénsavfélészter alakul ki, annak az az irodalmi bizonyítéka, hogy amennyiben megfelelő térhelyzetű hidroxilcsoport helyezkedik el a szomszédos szénatomon, úgy gyűrűs karbonát képződik, az oxidáció pedig elmarad /46,47,36/.

Ebből a gondolatból kiindulva feltételeztük, hogy amennyiben nem hidroxilcsoport, hanem a jóval nukleofilabb aminfunkció helyezkedik el a szomszédos szénatomon, úgy a köztitermék tetrahydro-oxazinon-2 formában stabilizálódik.

A reakciómechanizmusnak ezt a lehetőségét mégis el kellett vetnünk, mert a C_{17} -es p-toluolszulfonil-oxi-csoport reakciókészsége rendkívül korlátozott.

Ha a C_{16} -os helyen szubsztituenset nem tartalmazó származék oxidációját végeztük el dimetilszulfoxidban, NaHCO_3 jelenlétében, úgy az csak 160°C -on, több óras főzés után játszódott le /25/. Az egyébként erősen nukleofil N_3^- ionnal történő cserereakció is csak erélyes kísérleti körülmények mellett megy végbe /48/.

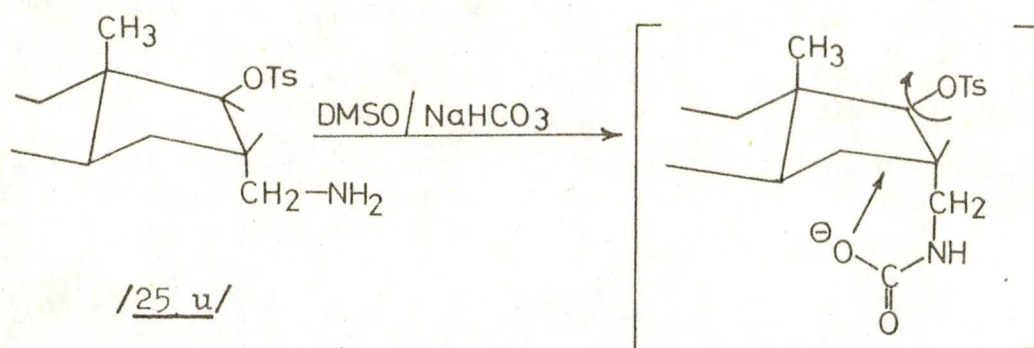


Ezeket a kísérleti megfigyeléseket figyelembe véve egy másik, - ROBINSON és HERBRANDSON-nak az oxazolidon képzési reakciójánál már felvetett /42/ - elképzelést valószínűsítettünk.

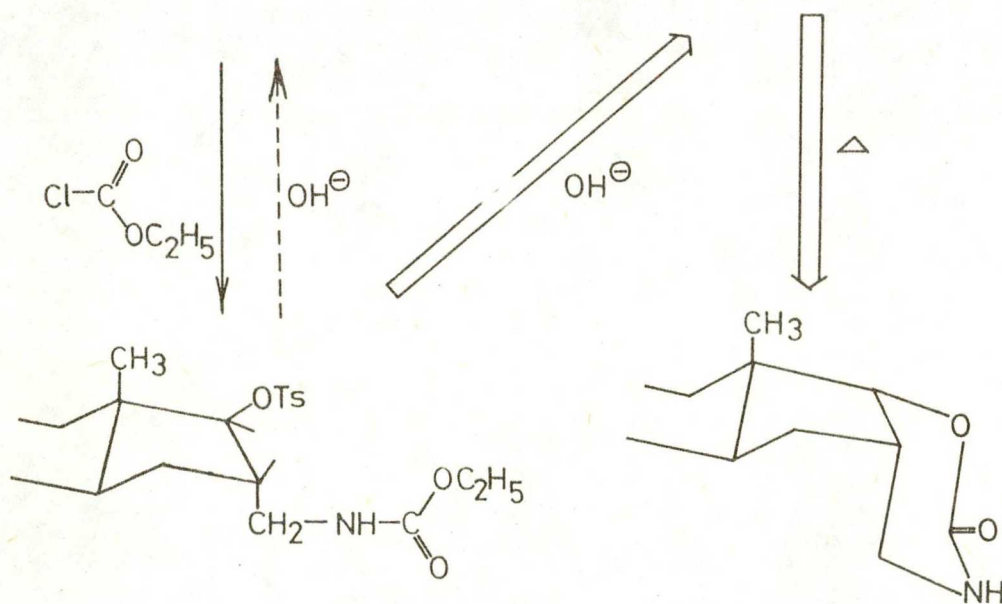
Feltételeztük, hogy a dimetilszulfidos közegben, NaHCO₃ hatására szabad karbaminsav alakul ki. Ennek inverzióval járó, S_Ni reakciója vesz részt a p-toluolszulfoniloxi csoport cserereakciójában.

A folyamat WINSTEIN féle szimbólumrendszerrel történő jellemzése /49/ egy NHCOO^- -6/ szomszédcsoport részvétel, amely erős intramolekulás katalizissal játszódik le. Ez utóbbi jelenséget az támasztja alá, hogy az egyébként kis reakciókészségű p-toluolszulfoniloxi csoport a gyűrűzárási folyamatban 100°C -on pár óra alatt elreagál.

A fenti folyamat bizonyítására 25 k-ból kiindulva elkészítettük a 16α -etoxikarbonilaminometil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter,17-p-toluolszulfonátot /25 v/. Ennek a vegyületnek /25 v/ dimetilszulfoxidban, NaOH-al történő szolvízisét elvégezve azt tapasztaltuk, hogy a tetrahydro-oxazinon-2-vé történő gyűrűzárási reakció bekövetkezett. Ez azzal értelmezhető, hogy a lugos közegben a karbaminsavetilészter hidrolízise játszódott le, majd a szabad karbaminsav beleszólt a p-toluolszulfoniloxi csoport cserélődési reakciójába. A folyamatot kismértékben a karbaminsav teljes dekomponálódása is kísérte, és kevés 25 k is visszaképződött:

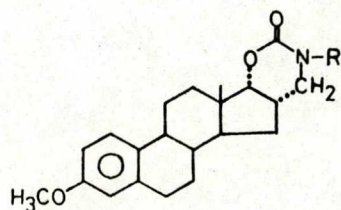


/25 u/



/25 v/

/ 38 /

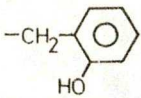
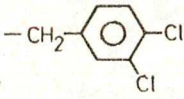
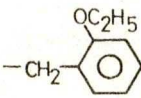
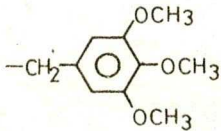
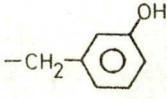
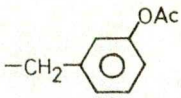
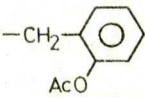
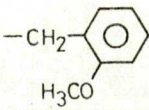


/ 6. Táblázat /

		R	Op.:	(α) _D	Megjegyzés
<u>38</u>	Ms: 341,454 /C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N/	H	265-270°C	+35°	1. aceton
<u>38 b</u>	Ms: 431,582 /C ₂₈ H ₃₃ O ₃ N/		152-159°C	-23°	1. kloroform- petroléter
<u>38 c</u>	Ms: 461,608 /C ₂₉ H ₃₅ O ₄ N/		176-178°C	-37°	1. benzol- petroléter
<u>38 d</u>	Ms: 466,031 /C ₂₈ H ₃₂ O ₃ NC1/		202°C	-44°	1. benzol- petroléter
<u>38 e</u>	Ms: 464,570 /C ₃₀ H ₂₈ O ₃ N ₂ /		220-223°C	-47°	1. kloroform- petroléter
<u>38 f</u>	Ms: 476,582 /C ₂₈ H ₃₂ O ₅ N ₂ /		190-193°C	-11°	1. benzol- petroléter
<u>38 g</u>	Ms: 476,582 /C ₂₈ H ₃₂ O ₅ N ₂ /		163-164°C	-33°	1. metanol
<u>38 h</u>	Ms: 474,526 /C ₃₀ H ₃₆ O ₄ N/		139-143°C	-36°	1. aceton- petroléter

1.kristályosítás

/ 6. Táblázat folytatás /

		R	Op.:		Megjegyzés
<u>38 l</u>	Ms: 447,582 /C ₂₈ H ₃₃ O ₄ N/		/162/-193°C	-36°	1. kloroform- petroléter
<u>38 j</u>	Ms: 500,480 /C ₂₈ H ₃₁ O ₃ NC1 ₂ /		160-161°C	-8°	1. aceton- petroléter
<u>38 k</u>	Ms: 475,634 /C ₃₀ H ₃₇ O ₄ N/		153-154°C	-29°	1. benzol- petroléter
<u>38 l</u>	Ms: 521,660 /C ₃₁ H ₃₉ O ₆ N/		75-77°C	-16°	1. metanol- viz
<u>38 m</u>	Ms: 447,582 /C ₂₈ H ₃₃ O ₄ N/		192-194°C	-6°	1. aceton- petroléter
<u>38 n</u>	Ms: 489,618 /C ₃₀ H ₃₅ O ₅ N/		163-166°C	-11°	1. éter
<u>38 o</u>	Ms: 489,618 /C ₃₀ H ₃₅ O ₅ N/		169-173°C	-43°	1. etanol- viz
<u>38 ö</u>	Ms: 461,608 /C ₂₉ H ₃₅ O ₄ N/		145-147°C	-35°	1. etanol- viz

2.4. A 16-hidroximetil-androszt-5-én-3,17-
-diol izomerek előállítása

A 16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-
-diol-3-metiléter p-toluolszulfonsav-karbaminsav
vegyes észterek /24 g, 25 g, 26 g, 27 g/ sorában
tapasztalt intramolekulás gyűrűzárási reakciót ér-
dekesnek látszott a 16-hidroximetil-androszt-5-én-
-3,17-diol p-toluolszulfonsav-karbaminsav vegyes ész-
terekre /30 h, 31 h, 32 h, 33 h/ is kiterjeszteni.

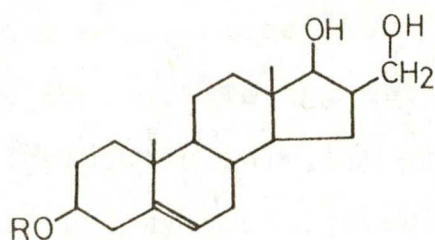
Ez a vizsgálat kettős eredményt kínált.

Egyrészt a gyűrűzárási folyamat mechanizmusára
kaphattunk további bizonyítékot. Az ösztron sorban
végzett gyűrűzárási folyamatnál ugyanis kétféle mecha-
nizmuselképzelést valószínűsítettünk. Ez egyrészt a
"D" gyűrű bővülésének lehetősége, és így egy cisz szer-
kezetű oxazolidon gyűrű /40, 45/ kialakulása, másrészt
egy kevésbé valószínűsített transz szerkezetű tetra-
hidro-oxazinon-2-gyűrűrendszer /36, 37/ kiépülése volt.
Ez utóbbi mellett a H-NMR felvétel eredménye döntött.
A H-NMR felvételek kiértékelésében zavart okozott azon-
ban az a tény, hogy a 3-as helyzetű metoxi csoport je-
le elrejtette a $-CH_2-N-$ csoportnak megfelelő jelrend-
szert, és csupán az integrált értékből lehetett követ-
keztetni a $-N-$ el szomszédos hidrogének számára. Az

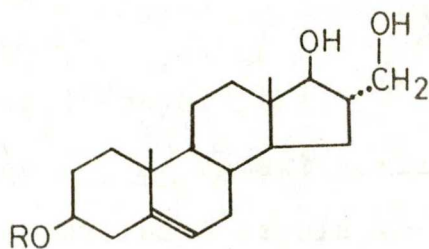
androsztén-5 sorban végzett intramolekulás reakciók során kapott gyűrűrendszer mindegyikénél a $-\text{CH}_2\text{N}-$ csoportnak megfelelő, a tetrahidro-oxazinon-2-t bizonyító jelrendszer lépett fel.

A vizsgálatok második célja az volt, hogy a reakció további lehetőséget kínált a tesztoszteron sorba való átjutásra. Ez a lehetőség farmakológiai szempontból tűnt jelentősnek, mert a tesztoszteron vázu exo-heterociklusok számos képviselője antialdoszteron hatású származékként ismeretes /50/.

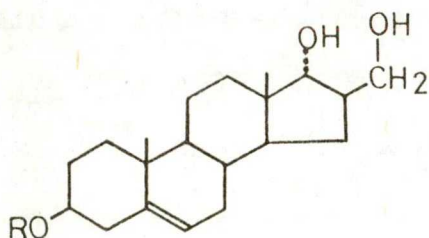
A 16-hidroximetil-androszt-5-én-3,17-diol izomerek előállításául az szolgált, hogy a dehidroepiandroszteronból, illetve annak acetátjából RUZICKA eljárása szerint elkészíthető a 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol-17-on /51/. Ennek etanolos szuszpenzióját NaBH_4 -el redukálva főleg két izomer keverékét lehetett megkapni. Az izomerek elválasztása szelektív acetamidképzéssel volt megvalósítható. Ilyen körülmények mellett a 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol /30 a/, a 16 α -hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol /31 a/ 50:45 arányban képződött. A redukció körülményei között a 16 β -hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17 α -diol /32 a/ csak 5 %-os nyeredékkal keletkezett. Ugyanakkor a 16 α ,17 α konfigurációju izomer /33 a/ még nyomokban sem volt kimutatható /24/.



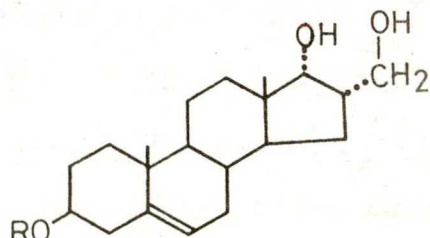
/30/



/31/



/32/



/33/

R
a: H
b: Ac

Tekintettel arra, hogy a további átalakításoknál szelektív észterképzési reakciókat terveztünk, a kiindulási anyagok szintézisét módosítanunk kellett.

A RUZICKA eljárásával nyert 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on-t 16-acetoximetilén-androszt-5-én-3 β -ol, 17-on-3-acetáttá alakítottuk át. Ennek etanolos oldatát redukáltuk NaBH₄-el. A redukció



enyhén lugos körülményei mellett a 16-os acetoximetilén csoport dezacetileződött, majd redukálódott, míg a C₃-as helyzetű acetoxi csoport nem szenvedett hidrolízist. A redukciós elegy pH értékét brómtimolkék indikátor jelenlétében, ecetsavas alkohollal 6-7 között tartottuk. Ezzel a módszerrel a 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17-ol-3-acetát izomerek /30 b, 31 b, 32 b/ keverékét kaptuk meg. Ezek elválasztását Al₂O₃-oszlopon, szivatásos kromatográfiás módszerrel tudtuk megvalósítani. Az izomerek aránya csaknem azonos volt a dezacetilezett kiindulási anyag redukciójánál nyert eredménnyel. A kromatográfiás elválasztást nehezítette az a körülmény, hogy a két transz módosulat /31 b, 32 b/ - az ösztron sorban tapasztaltakkal hasonló módon - kritikus izomer párt alkotott, amelynek az elválasztása ismételt kromatografálással vagy hosszú elucióval volt megoldható.

Az izomerek /30 a, 31 a/ egzakt konfigurációbizonyítását a vegyes p-toluolszulfonsav, ecetsav-észterekkel végzett szolvólízissel lehetett megvalósítani /52/.

A 16 β -p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3,17-diacetát /30 e/ száraz jégcetben, káliumacetát jelenlétében egy /AcO-6/ általános szim-

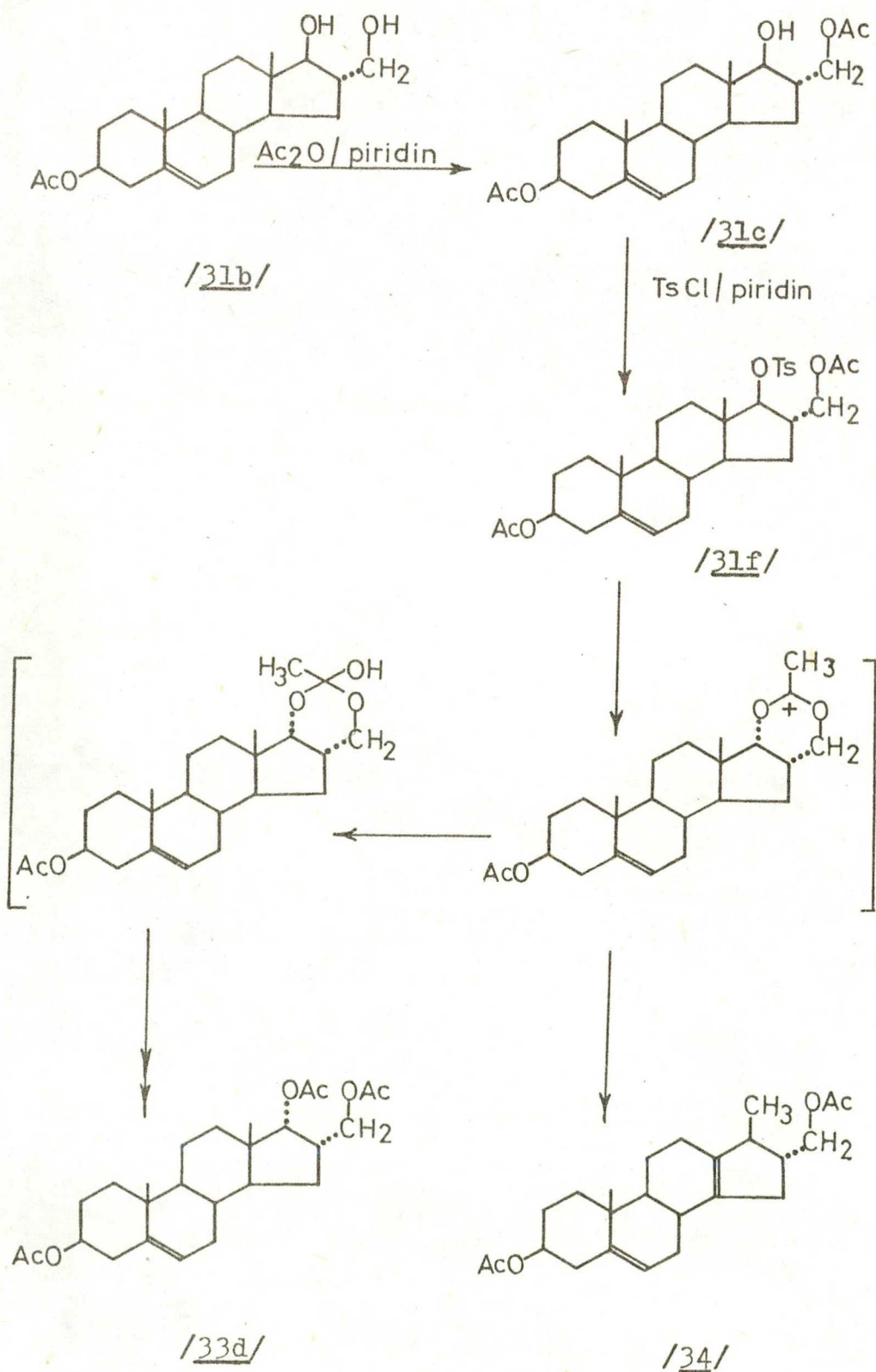
bólummal jellemezhető szomszédcsoport részvétellel átalakult a 16β -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3,17-diacetáttá /32 d/.

A szolvólízis így kettős eredménnyel járt.

Egyrészt a 16β , 17β -izomer /30 a/ egzakt konfiguráció bizonyítását jelentette, másrészt az alapvegyület redukciójakor keletkező transz módosulat /32 a/ kényelmes előállítását tette lehetővé.

Miután a 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol /33 a/ a redukció során még nyomokban sem keletkezett, előállítását a megfelelő transz izomer /31 a/ átalakításával oldottuk meg. A 16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetátot /31 b/ szelektív acetilezéssel a 16α -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetáttá /31 c/ alakítottuk át, majd ennek 17β -p-toluolszulfonsavészterét /31 f/ készítettük el.

A 16α -acetoximetil-androszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetát, 17 -p-toluolszulfonát /31 f/ acetolízisét végeztük el vizes jégcetben, káliumacetát jelenlétében. Az acetolízis során a 17β -p-toluolszulfoniloxi csoport ionizációjába a 16α -acetoxi csoport egy hattagu acetoxónium ion képződése közben beleszólt, majd a vízzel ionasszociációval képződő vegyes ortóészter spontán bomlása a kívánt 16α , 17α izomert /33 d/ szolgáltatatta. A reakciót egy Wagner-Meerwein átrendeződéssel értelmezhető mellékterméket /34/ is kísért:

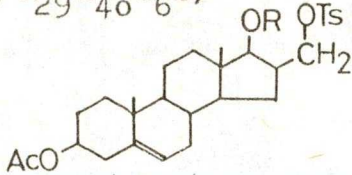
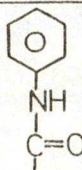
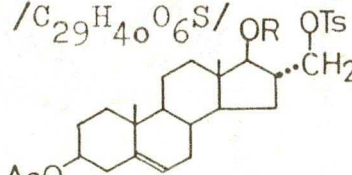
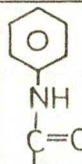
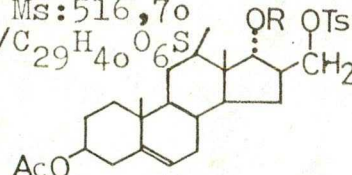
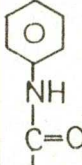
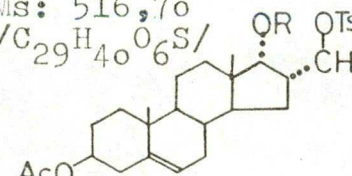
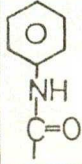


2.5. A 16-hidroximetil-androeszt-5-én-3,17-
-diol p-toluolszulfonsav vegyes észte-
reinek előállítására és szolvolitikus
vizsgálata

A 16-hidroximetil-androeszt-5-én-3,17-diol le-
hetséges négy izomerének /30 b, 31 b, 32 b, 33 b/
birtokában szelektív p-toluolszulfonsavészter kép-
zési reakcióval elkészítettük a 16-p-toluolszulfonil-
oximetil-androeszt-5-én-3,17-dioloikat /30 g, 31 g,
32 g, 33 g/ majd ezeket fenilizocianáttal reagál-
tatva a megfelelő vegyes p-toluolszulfonsav-N-fe-
nil-karbaminsav észterekké /30 h, 31 h, 32 h, 33 h/
alakítottuk át. /7. Táblázat/. Ezután négyszeres mo-
lális mennyiségű nátriummetilát jelenlétében metano-
lizist végeztünk. Az ősztron sorban tapasztalt ered-
ményekkel összhangban gyors gyűrűzárási reakciót ta-
pasztaltunk. A reakció kísérleti körülményei mellett
a 3-as acetoxi csoport dezacetileződött, amely a tetrahid-
ro-oxazinon gyűrűrendszer változása nélkül ecetsavan-
hidriddel, piridin jelenlétében visszaacetilezhető
volt /8. Táblázat/.

A lugos metanolizist kontrollált körülmények mel-
lett végeztük, és amint a gyűrűzárási reakció bekövet-
kezett, a szolvilizist leállítottuk. Az ősztron sorban

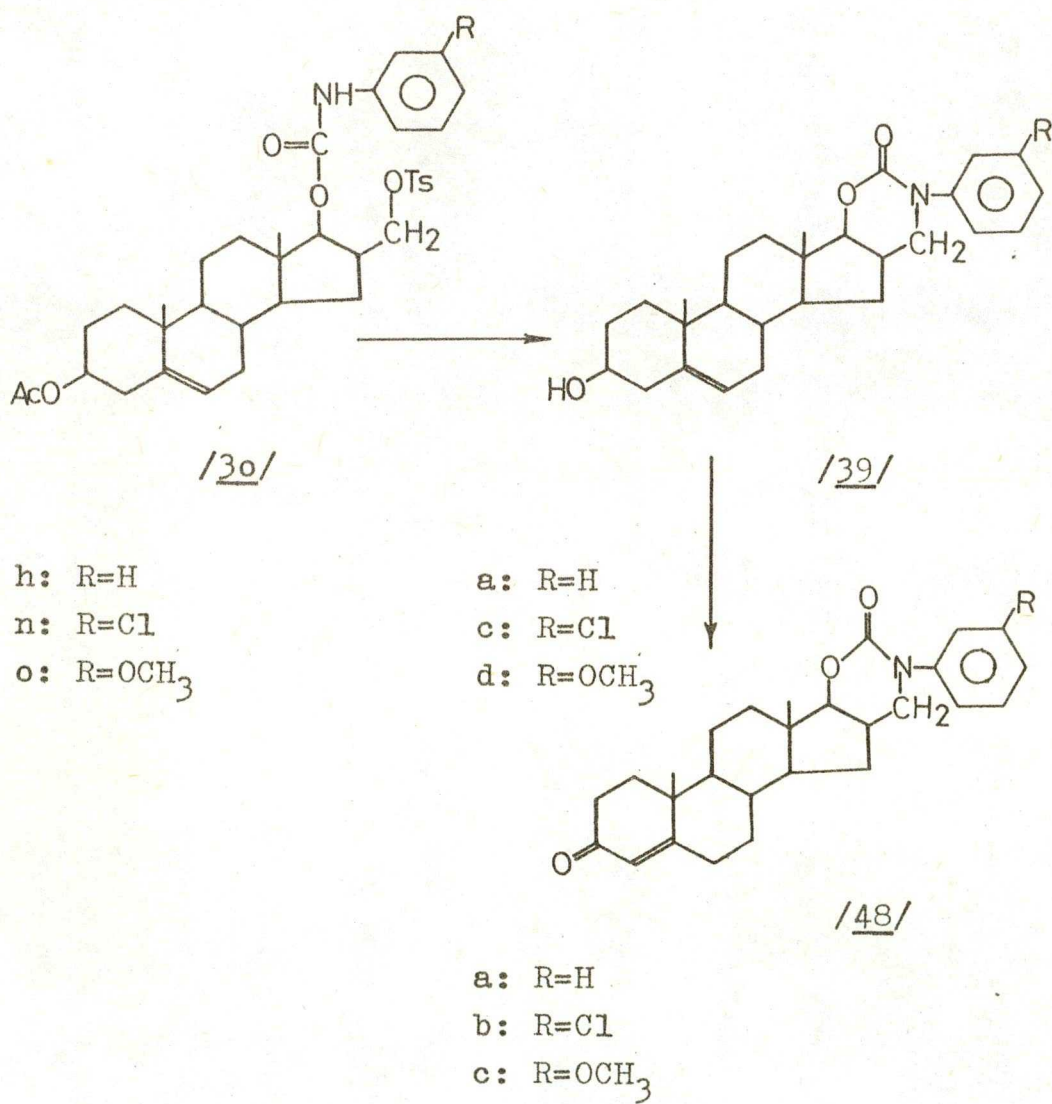
/ 7. Táblázat /

		R	Op.: (κ) D	Megjegyz.
<u>30 g</u>	Ms: 516,70 /C ₂₉ H ₄₀ O ₆ S/ 	H	168- -170°C	-95° 1. kloroform- petroléter
<u>30 h</u>	Ms: 635,83 /C ₃₆ H ₄₅ O ₇ SN/ 	olaj	-13°	
<u>31 g</u>	Ms: 516,70 /C ₂₉ H ₄₀ O ₆ S/ 	H	156- -158°C	-64° 1. kloroform- petrol- éter
<u>31 h</u>	Ms: 635,83 /C ₃₆ H ₄₅ O ₇ SN/ 	203- -204°C	-56°	1. Metanol
<u>32 g</u>	Ms: 516,70 /C ₂₉ H ₄₀ O ₆ S/ 	H	152- -155°C	-65° 1. kloroform- petrol- éter
<u>32 h</u>	Ms: 635,83 /C ₃₆ H ₄₅ O ₇ SN/ 	193- -195°C	+26°	1. Benzol- petrol- éter
<u>33 g</u>	Ms: 516,70 /C ₂₉ H ₄₀ O ₆ S/ 	H	136- -137°C	-73° 1. kloroform- petrol- éter
<u>33 h</u>	Ms: 635,83 /C ₃₆ H ₄₅ O ₇ SN/ 	175- -177°C	+8°	1. Metanol

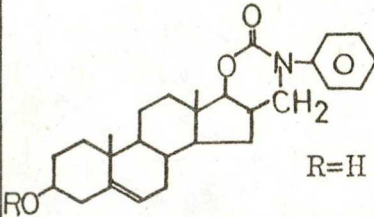
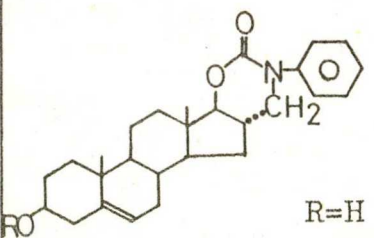
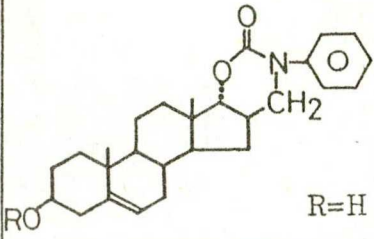
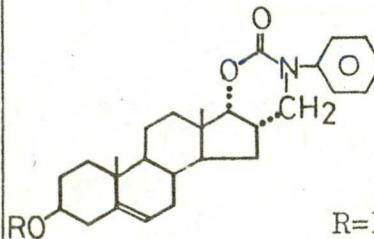
1. kristályosítás

tapasztaltak szerint a cisz elrendeződésű tetrahidro-oxazinon-2 származékok /39 a, 42 a/ a lugos közegű metanolizis körülményei között is stabilis vegyületeknek mutatkoztak, a tovább folytatott szolvolizis eredményeként sem dekomponálódtak. Ezzel ellentétben a transz származékok /40 a, 41 a/ a lugos metanolizis előrehaladtával gyűrűhasadást szenvedtek. Miután ezek a termékek azonos típusuaknak mutatkoztak az ösztron sorban végzett kísérletek gyűrűfelnyílási anyagaival, ezek izolálását nem végeztük el.

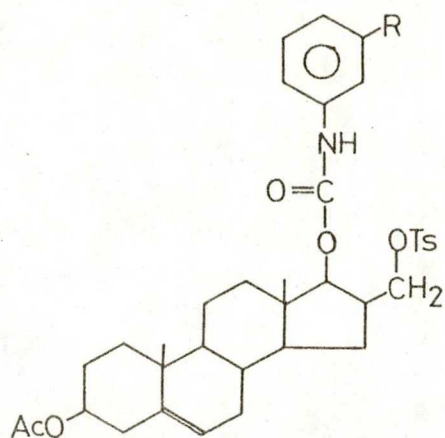
A 16β -p-toluolszulfoniloximetil-androzt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetátból /30 g/ kiindulva 3-Cl-, illetve 3-OCH₃-fenilizocianáttal a megfelelő szubsztituált N-fenil-uretán származékokat /30 n, 30 o/ készítettük el. Ezek lugos metanolizisével a megfelelő 16β , 17β -tetrahidro-oxazinon-2 /49 c, 39 d/ származékokhoz jutottunk el /9. Táblázat/. A szabad 3-as hidroxilcsoportot tartalmazó tetrahidro-oxazinon-2 származékokat /39 a, 39 c, 39 d/ ciklohexanonnal, alumínium-izopropilát jelenlétében Oppenauer-oxidációval a megfelelő tesztoszteron- 16β , 17β -tetrahidro-oxazinon-2-vé /48 a, 48 b, 48 c/ alakítottuk át /10. Táblázat/:



/ 8. Táblázat /

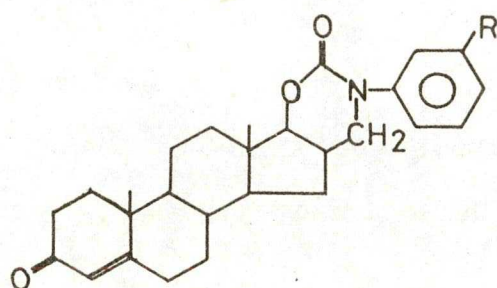
	Ms: 421,588 /C ₂₇ H ₃₅ O ₃ N/	Op.:	/α/D	Megjegyz
<u>39 a</u>	 R=H	196- -200°C	+5°	1. benzol- petrol- éter
<u>39 b</u>	Ms: 463,624 /C ₂₉ H ₃₇ O ₄ N/ R=Ac	236- -238°C	-18°	
<u>40 a</u>	 R=H	/151/- -161°C	+57°	1. kloro- form- petrol- éter
<u>40 b</u>	R=Ac	268- -269°C	+45°	klorof. p.éter
<u>41 a</u>	 R=H	311- -320°C /bp./C	-134°	1. klorof. petrol- éter
<u>41 b</u>	R=Ac	282- -284°C	-133°	klorof. p.éter
<u>42 a</u>	 R=H	242- -244°C	-63°	1. klorof. petrol- éter
<u>42 b</u>	R=Ac	204- -205°C	-89°	benzol- p.éter

1. kristályosítás



/ 9. Táblázat /

	R	Op.:	(α) _D	Megjegyz.
<u>30 n</u>	Ms: 670,283 / C ₃₆ H ₄₄ O ₇ SNCl / Cl	/olaj/	-32°	
<u>30 o</u>	Ms: 665,360 / C ₃₇ H ₄₇ O ₈ SH / OCH ₃	/olaj/		
	R	Op.:	(α) _D	Megjegyz.
<u>30 c</u>	Ms.: 456,037 /C ₂₇ H ₃₄ O ₃ NCl/ Cl	123- -130°C	+10°	1. kloroform petr.éter
<u>39 d</u>	Ms.: 451,614 /C ₂₈ H ₃₇ O ₄ N/ OCH ₃	182- -190°C	+13°	1. kloroform petr.éter



/ 10. Táblázat /

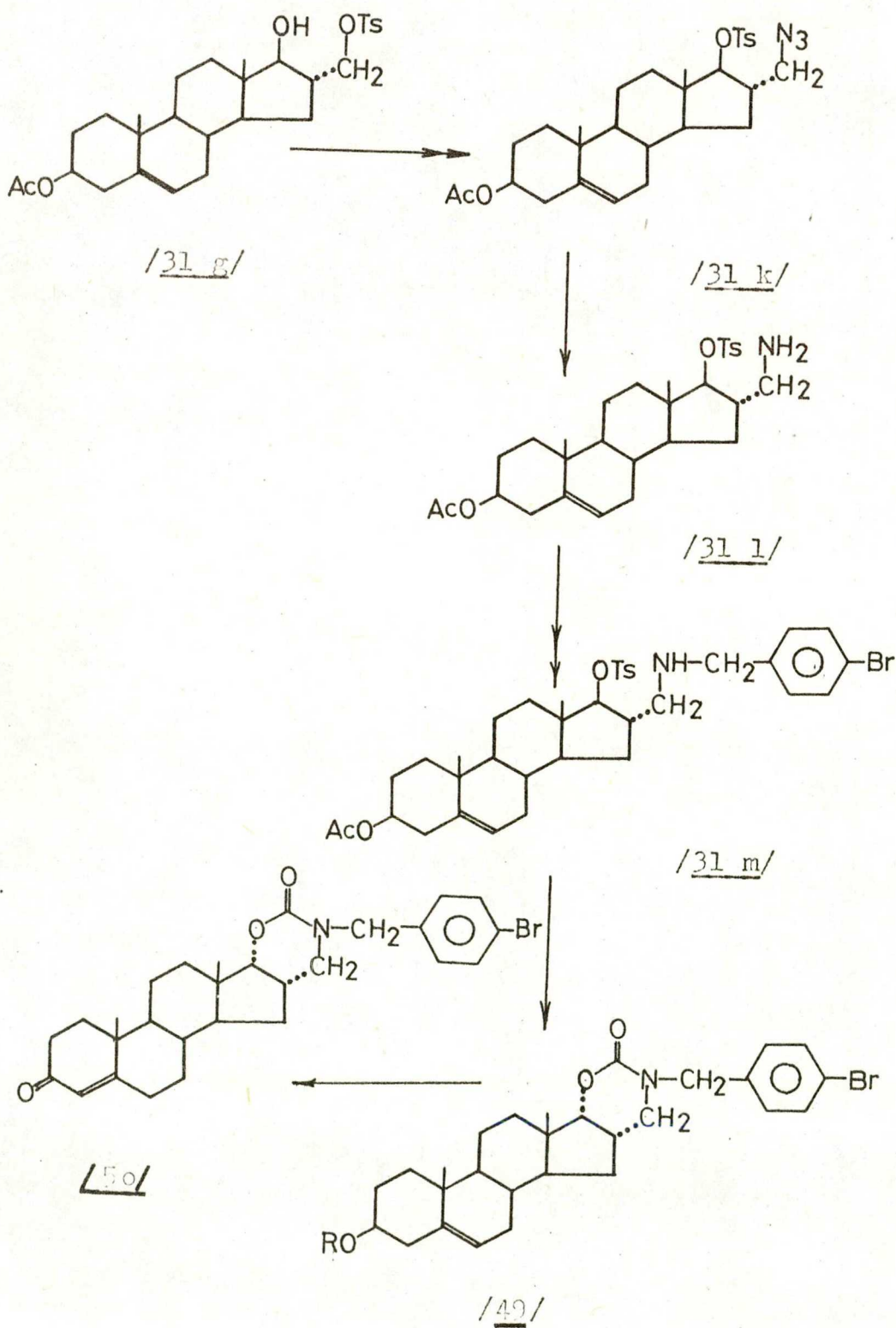
		R	Op.:	D	Megjegyz.
<u>48 a</u>	Ms: 419,572 /C ₂₇ H ₃₃ O ₃ N/	H	208-212°C	+79°	1. kloroform- petroléter
<u>48 b</u>	Ms: 454,021 /C ₂₇ H ₃₂ O ₃ NC1/	Cl	129-131°C	+62°	1. kloroform- petroléter
<u>48 c</u>	Ms: 449,598 /C ₂₈ H ₃₅ O ₄ N/	OCH ₃	195-199°C	+120°	1. kloroform- petroléter

1. kristályosítás

A karbaminsav szomszédcsoport részvétellel lejátszódó gyűrűzárási reakciót is megvalósítottuk az androesztén-5 sorban.

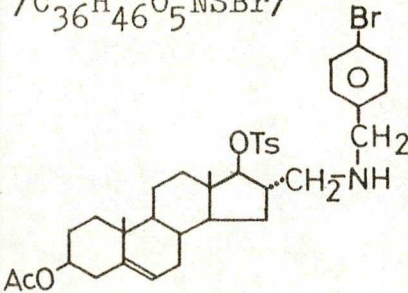
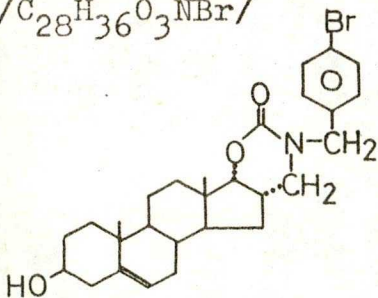
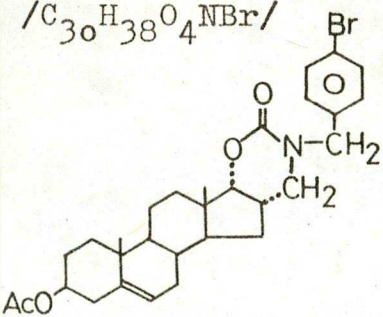
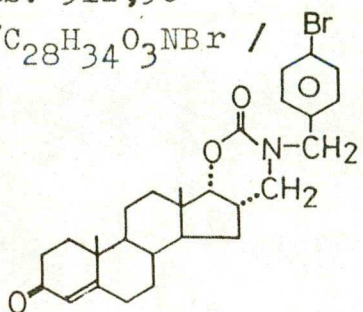
A 16α -hidroximetil-androeszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetátból /31 b/ kiindulva elkészítettük a 16α -p-toluolszulfoniloximetil-androeszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetátot /31 g/, majd NaN_3 -al a megfelelő, 16α -azidometil származékhoz /31 j/ jutottunk. Ebből elkészítettük a 17β -p-toluolszulfonsav vegyes észtert /31 k/ majd hidrazinhidrátal, Raney-Ni jelenlétében a 16α -aminometil-androeszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetát, 17 -p-toluolszulfonáthoz /31 l/ jutottunk. Ez utóbbit /31 l/ p-brómbenzaldehiddel reagáltatva a bomlékony Schiff-bázist készítettük el, majd ennek izolálása nélkül NaBH_4 -el történő redukcióval megkaptuk a 16α -p-brómbenzil-aminometil-androeszt-5-én- 3β , 17β -diol-3-acetát, 17 -p-toluolszulfonátot /31 m/. Ezzel a vegyülettel az öszt-~~ron~~ sorban már alkalmazott módszerrel, dimetilszulfoxidban, NaHCO_3 jelenlétében történő gyűrűzárási reakciót végeztünk. A feltételezés szerint a szekunder amin csoporton szabad karbaminsav alakul ki, amely azonnal beleszól a 17β -p-toluolszulfonil csoport ionizációjába, és a "D" gyűrűhöz kondenzált 16α , 17α -p-brómbenzil-tetrahidro-oxazinon-2 /49 a/ keletkezett.

A kapott heterociklus ecetsavanhidriddel, piridines közegben a megfelelő 3-acetát származékká /49 b/ volt átalakítható, a gyűrű dekomponálódása nélkül.



a: R=H
b: R=Ac

/ 11. Táblázat /

		Op.:	/ α / _D	Megjegyz.
<u>31 m</u>	Ms: 684,75 /C₃₆H₄₆O₅NSBr/ 	olaj		
<u>49 a</u>	Ms: 514,52 /C₂₈H₃₆O₃NBr/ 	259- 265°C		szerves oldószer- ben oldhatat- lan
<u>49 b</u>	Ms: 556,55 /C₃₀H₃₈O₄NBr/ 	181- 190°C	-105°	1. kloroform petrol- éter
<u>50</u>	Ms: 512,50 /C₂₈H₃₄O₃NBr / 	148- 152°C	-78°	1. kloroform- aceton- petroléter

1. kristályosítás

Az androszt-5-én-3 β -ol,16 α ,17 α -N-p-brómbenzil-tetrahidro-oxazinon-2 /49 a/ ciklohexanonnal, alumíniumizopropilát jelenlétében Oppenauer-szerint a megfelelő tesztoszteron származékká /50/ volt oxidálható.



3.

KISÉRLETI RÉSZ

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

Az olvadáspontokat KOFLER blokkban mértük korrekció nélkül.

A fajlagos forgatóképesség meghatározását LIPPICH féle polariméterrel végeztük. A közölt forgatási értékek hibahatára $\pm 2^\circ$.

A reakciók lefutását vékonyrétegkromatográfiával követtük. A vékonyrétegkromatogramokat 0,5 mm rétegvastagságú Kieselgél-G /MERCK/ rétegen végeztük. A kromatogramok előhívását 50 %-os vizes foszforsav lefuvással és ezt követő 15 perces 100-120 °C-on való melegítéssel végeztük.

Az R_f értékek meghatározása 365 nm hullámhosszuságú ultraibolya fényben észlelt foltok alapján történt.

Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatokat a következő oldószerkeverégekben végeztük:

- I. aceton: benzol: petroléter; /30:35:35/
- II. metanol: benzol /1:99/
- III. metanol: benzol /2:98/
- IV. metanol: benzol /5:95/
- V. ecetsav: kloroform /10:90/

Az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz BROCKMANN szerint standarizált, III-IV aktivitásu Al_2O_3 -ot használtunk.

A kromatografáló oszlopok mérete a következő volt:

I. Hossz: 30 cm
Átmérő: 4,5 cm
 Al_2O_3 : 370 gr

II. Hossz: 25 cm
Átmérő: 2,5 cm
 Al_2O_3 : 110 gr

III. Hossz: 25 cm
Átmérő: 2 cm
 Al_2O_3 : 50 gr

16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-
metiléter /24 a, 25 a, 26 a/

BARDHAN eljárása szerint elkészítettük a 16-hidroximetilén-ösztra-1,3,5/10/-trién-3-metilétert /53/.
/Op.: 170-171 °C; $[\alpha]_D = + 171^\circ$ /.

31,2 g /0,1 mól/ 16-hidroximetilén-ösztra-1,3,5/10/-trién-3-metilétert 500 ml etanolban szuszpendálunk, majd jéghűtés mellett 19 g /0,5 mól/ NaBH_4 -et adagolunk hozzá. A redukció során keletkezett oldatot egy éjszakan át állni hagyjuk, majd vízzel elhígítjuk. A kristályos csapadékos izomerek /24 a, 25 a, 26 a/ keverékét szűrjük, vákuumexszikkátorban P_2O_5 felett megszáritjuk.

Sulya: 30,2 g /95,4 %/

16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-
metiléter izomerek /24 a, 25 a, 26 a/ elválasztása.

31,6 g /0,1 mól/ izomer keveréket 200 ml kloroformban oldunk, majd I.-méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopra viesszük. Az oszlopot benzol-kloroform /3:1/ eleggyel szivatásos módszerrel kromatografáljuk. A kromatografálást 500 ml-ként megszakítjuk és az egyes frakciókat vékonyrétegkromatogrammal ellenőrizzük.

8 x 500 ml frakció tartalmazza a tiszta 24 a-t

Sulya: 12,9 g /41 %/

Op.: 170-173 °C

$[\alpha]_D$: + 39° /c=1; kloroform/

R_f: 0,65 /I. oldószerkelegy; élénk sárga folt/

Ms.: 316,44 /C₂₀H₂₈O₃/

A kromatografáló oszlopot ezután tiszta kloroformmal lemoszuk, amely frakció a kromatográfiásan szétválaszthatatlan két transz izomert /25 a, 26 a/ együtt tartalmazza.

A kloroformos oldatot bepároljuk, majd a maradékot piridinben oldjuk, és azonos mennyiségű ecetsavanhidrid hozzáadásával egy napig állni hagyjuk. A vízzel való elhigitás után nyert csapadékos, olajos emulziót 3x200 ml benzollal extraháljuk, majd a benzolos rész bepárlása után nyert maradékot metanolból átkristályosítjuk. A 25 d nagy lemezes kristályokban kiválik, míg a 26 d metanolban oldódó olaj.

A kristályos 25 d-t metanolban oldjuk, majd 2,7 g /0,05 mól/ NaOCH₃-al Zemplén-szerint dezacetilezzük. A metanolos oldatot hig sósavval semlegesítjük, majd vízzel elhigitjuk. A kivált kristályos csapadékot szűrjük, szárítjuk. Az így nyert 25 a kromatográfiásan teljesen tiszta.

Sulya: 10,7 g /34 %/

Op.: 178-180 °C

$[\alpha]_D$: + 38° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,4 /I. oldószerkelegy; citromsárga folt/

Ms.: 316,44 /C₂₀H₂₈O₃/

A metanolos anyalugot, amely 26 d-t tartalmazza, ugyancsak Zemplén-szerint dezacetilezzük, vízzel elhigítjuk, majd a nyert kristályos csapadékot szűrjük, szárítjuk. A kapott 26 a kromatográfiásan egységes anyag.

Sulya: 6,9 g /22 %/

Op.: 163-165 °C

$[\alpha]_D$: + 25° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,4 /I. oldószerkelegy; élénk vörös folt/

Ms.: 316,44 /C₂₀H₂₈O₃/

A 24 a, 25 a, 26 a izomer keveréknek kromatográfiás szétválasztása, majd a kritikus izomer párnak /25 a, 26 a/ diacetáton keresztül történő tisztítása során 3,4 %-os veszteség adódik.

16 α -acetoximetil-ösaztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter /25 b/.

31,6 g /0,1 mól/ 25 a-t 150 ml absz. piridinben oldunk, és 15,3 g /0,15 mól/ ecetsavanhidridet csöpögtetünk hozzá harminc perc alatt, jéghűtés közben. A

reakcióelegyet tovább keverjük 3 órán át, miközben hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet ezután jégre öntjük, és a kristályos, olajos csapadékot 3 x 200 ml benzollal extraháljuk. A benzolos fázist vízzel, híg NaHCO_3 oldattal savmentesre mossuk, bepároljuk, és a kiindulási anyagot /25 a/, a monoacetátot /25 b/, valamint a diacetátot /25 d/kromatográfiásan választjuk el egymástól. A kromatografálást II. -méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon végezzük.

Az első 5 x 200 ml benzol-petroléter /1:3/ frakcióban a diacetátot /25 d/ kapjuk meg.

Sulya: 6,3 g /15,75 %/

Op.: 118-120 °C

$[\alpha]_D^{20}$: + 21° /c=1; kloroform/

R_f : 0,95 /IV. oldószerrelegy/

Ms.: 400,51 / $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ /

A kromatografálást tiszta benzollal folytatva 10 x 200 ml frakcióban a tiszta 25 b nyerhető.

Sulya: 20,58 g /57,4 %/

Op.: 120-122 °C

$[\alpha]_D^{20}$: + 24° /c=1; kloroform/

R_f : 0,45 /IV. oldószerrelegy/

Ms.: 358,48 / $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ /

Az oszlopnak tiszta kloroformmal történő lemosásával az át nem alakult 25 a-t szolgáltatja.

Sulya: 8,1 g /25,5 %/

A szelektív acetilezés, és az azt követő kromatográfiás szétválasztás mintegy 1,5 g veszteséggel jár.

16 α -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter-17-p.toluolszulfonát /25 c/.

35,8 g /0,1 mól/ 25 b-t 150 ml absz.piridinben oldunk, és apró részletekben 28,6 g /0,15 mól/ p-toluolszulfonilkloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át 60 °C hőmérsékletű vízfürdőn melegítjük, majd egy éjszakán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet kénsavas jégre öntjük és a kivált csapadékot szűrjük. A leszivatott csapadékot benzolban oldjuk, Na₂SO₄-en szárítjuk, és bepároljuk. A visszamaradt könnyen mozgó olajat benzol-petroléter elegyből átkristályosítjuk.

Sulya: 50,5 g /98,5 %/

Op.: 133-135 °C

/ α /_D: + 1° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,60 /II. oldószerrelegy/

Ms.: 512,67 /C₂₉H₃₆O₆S/

16 α -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-p-toluolszulfonát /25 c/ acetolizise.

25,63 g /0,05 mól/ 25 c-t 150 ml 98 %-os ecetsavban oldunk, és 5,4 g /1,1 ekvivalens/ káliumacetát je-

lenlétében 240 órán át a forráspont hőmérsékletén tartjuk. Ezt követően kétszeres mennyiségű benzolt adunk hozzá, és az ecetsavat vízzel, majd híg NaHCO_3 oldattal semlegesre mossuk, Na_2SO_4 -en szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradt olajat 100 ml metanolban oldjuk, és katalitikus mennyiségű NaOCH_3 -al dezacetilezzük. Az oldathoz háromszoros mennyiségű benzolt adunk, majd a metanolt vízzel kimossuk, Na_2SO_4 -on szárítjuk. Bepárlás után II.-méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon kromatografáljuk.

Az első 6 x 200 ml benzol a Wagner-Meerwein-átrendeződéssel értelmezhető terméket, a 16α -hidroximetil- 17β -metil-18-nor-ösztetra-1,3,5/10/,13-tetraén-3-ol-3-metilétert /28 a/ eluálta az oszlopról.

Sulya: 4,62 g /31 %/

Op.: /112/-120 °C

$[\alpha]_D^{20}$: + 44° /c=1; kloroform/

R_f : 0,90 /I. oldószerkelet/

Ms.: 298,42 / $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ /

A kromatografálást 5 x 200 ml benzol-kloroform /1:1/ elegyével, majd 10 x 200 ml kloroformmal folytatva a kromatográfiásan egységes 16α -hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 α -diol-3-metiléter /27 a/ eluálható az oszlopról. A feldolgozás során 1,2 %-os veszteség adódik.

Sulya: 7,85 g /67,8 %/

Op.: 180-183 °C

$[\alpha]_D$: + 52° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,50 /I. oldószerkelegy/

Ms.: 316,44 /C₂₀H₂₈O₃/

16α-acetoximetil-17β-metil-18-nor-öszttra-1,3,5/10/,

13-tetraén-3-metiléter /28 b/

2,9 g /0,01 mól/ 28 a-t 10 ml piridin-ecetsavan-
hidrid 1:1 arányu elegyében oldunk, és szobahőmérsékle-
ten 24 órán át állni hagyunk. Ezt követően vízzel elhi-
gitjuk, a kivált kristályos csapadékot szűrjük, majd
etanol viz elegyből átkristályosítjuk.

Sulya: 3,2 g /94,1 %/

Op.: 86-88 °C

$[\alpha]_D$: + 86° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,80 /II. oldószerkelegy/

Ms.: 340,46 /C₂₂H₂₈O₃/

16α-acetoximetil-öszttra-1,3,5/10/-trién-3,17α-diol-

-3-metiléter-17-acetát /27 d/

3,16 g /0,01 mól/ 27 a-t 10 ml piridin-ecetsavan-
hidrid 1:1 arányu elegyében oldunk, és szobahőmérsékle-
ten 24 órán át állni hagyunk. Ezután vízzel elhigitjuk,
és a kivált kristályos olajos csapadékot benzollal extra-

háljuk, vízzel jól kimossuk és bepároljuk. A kapott olajat III. -méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon benzol-petroléter /1:1/ eleggyel kromatografáljuk. A nyert tiszta anyag nehezen kristályosodó olaj.

Sulya: 3,8 g /95 %/

Op.:

$[\alpha]_D$: + 36°

R_f : 0,60 /II. oldószerkeleg/

Ms.: 400,51 / $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ /

16 α -acetoximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3-ol, 17-on-3-metiléter /29/.

35,8 g /0,1 mól/ 25 b-t 300 ml acetonban oldunk, majd jégűtés mellett 35 ml JONES-reagenst csöpögtetünk hozzá. /JONES reagens: 26,72 g CrO_3 -at 23 ml cc. H_2SO_4 -ben oldunk, és vízzel 100 ml végtérfogatra öntjük fel /54//.

A reakcióelegy jellegzetes zöld színűvé változik majd az első csepp feleslegben vett reagens hatására sárga marad a becsöpögtetés helye. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot leszűrjük, majd etanol-viz elegyből átkristályosítjuk.

Sulya: 34,8 g /97,7 %/

Op.: 97-100 °C

$[\alpha]_D$: + 107° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,60 /II. oldószerkelegy/

Ms.: 356,46 / $C_{22}H_{28}O_4$ /

16-hidroximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-
-metil-éter /25 a, 27 a/

10 g /0,27 mól/ $LiAlH_4$ -et 300 ml absz. tetrahidrofuránban szuszpendálunk jégkűtés közben. A szuszpenzióhoz keverés közben 73 ml /0,71 mól/ tercier-butanolt csepegtetünk. Ezután hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni. Egy órai kevertetés után ismét visszahűtjük $0^\circ C$ -ra, és 17,8 g /0,05 mól/ 29-nek 200 ml absz. tetrahidrofurános oldatát csepegtetjük hozzá. Egy órai kevertetés után a Li-/tri-tercier-butoxi/- AlH felesleget 10 ml vizes metanollal, majd 5 ml 5 n NaOH oldattal elbontjuk. A kivált csapadékot szűrjük, tetrahidrofuránnal jól átmossuk, majd az így nyert oldatot bepároljuk. A visszamaradó olajos csapadékos terméket 150 ml metanolban oldjuk, és katalitikus mennyiségű $NaOCH_3$ -al Zemplén-szerint dezacetilezzük. A lugos metanolos oldatot híg sósavval semlegesítjük, vízzel elhigitjuk, és a nyert csapadékot kiszűrjük, megszáritjuk.

A 25 a és 27 a keverékét tartalmazó terméket 50 ml kloroformban oldjuk, és III.-méretű, Al_2O_3 -al töltött



oszlopon kromatografáljuk.

Az első 6 x 250 ml kloroform-benzol /1:1/ eleggyel a 27 a izomer mosható le.

Az oszlopnak 5 x 250 ml kloroformmal történő mosásával a 25 a izomert kapjuk meg.

Sulya: 9,72 g /61,5 %/

A redukciós eljárás során mintegy 3,5 %-os veszteség adódik.

16-p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter /24 g, 25 g, 26 g, 27 g/.

/Általános előállítási módszer; 1. Táblázat/

15,82 g /0,05 mól/ kiindulási anyagot /24 a, 25 a, 26 a, 27 a/ 50 ml absz. piridinben oldunk, majd 19 g /0,1 mól/ p-toluolszulfonilklorid 30 ml-es piridines oldatát csepegtetjük a hűtött reakcióelegyhez. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, és egy éjjelen át állni hagyjuk. Ezt követően 30 ml cc. H_2SO_4 és 500 g jég elegyére öntjük. A kivált kristályos, olajos csapadékot benzollal extraháljuk, vízzel jól kimossuk, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradt anyagot benzol-petroléter eleggyel kristályosítjuk.

16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-
-3,17 β -diol-3-metiléter-17-klorkarbonát /24 f/.

9,4 g /0,02 mól/ 24 g-t 200 ml 18 % /0,36 mól/
foszfént tartalmazó benzolban oldunk. Az oldathoz 30
ml trietilamint adunk erős kevertetés közben. A reak-
cióelegyet ezután szobahőmérsékleten 72 órán át állni
hagyjuk. A reakció lejátszódásával a foszfén felesle-
gét N₂ gáz átbuborékolatásával elűzzük. A kivált tri-
etilamin-hidrokloridot kiszűrjük, majd a bepárolt reak-
cióelegyet abszolút metanolból átkristályosítjuk.

Sulya: 10,6 g /91,5 %/

$[\alpha]_D^{20}$: + 19°

R_f.: 0,80 /III. oldószerrelegy/

Ms.: 579,16 /C₃₀H₃₉O₇SCl/

16-p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17-
-diol-3-metiléter-17-N-fenil-karbamát /24 g, 25 g, 26 g,
27 g/.

/Általános előállítási módszer; 1 Táblázat/

4,7 g /0,01 mól/ kiindulási anyagot /24 e, 25 e, 26 e,
27 e/ 20 ml diklórmétánban oldunk. Az oldathoz 5 ml /0,04
mól/ fenilizocianátot és 0,5 ml trietilamint adunk. A
reakcióelegyet a diklórmétán forráspontján tartjuk 48

órán át. Ezután kétszeres térfogatu diklórmétánt adunk a reakcióelegyhez, és 100 ml 10 %-os NaHCO_3 oldatba öntjük. Az elválasztott diklórmétános fázist vízzel jól kimossuk, megszárítjuk, és bepároljuk. A maradék kristályos anyagot benzol-petroléter elegyből átkristályosítjuk.

Me.: 589,75 / $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{NS}$ /

16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-N-szubsztituált-fenil-, és alkil-karbamát /24 h-p/.

/Általános előállítási módszer; 2. Táblázat /"A"-módszer//

4,7 g /0,01 mól/ kiindulási 24 g-t 20 ml diklórmétánban oldunk. Az oldathoz négyszeres ekvivalens szubsztituált fenilizocianátot, illetve alkilizocianátot, és katalitikus mennyiségű /0,5 ml/ trietilamint adunk. A reakcióelegyet a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A reakció előrehaladását vékonyrétegkromatogrammal ellenőrizzük; /II. oldószerrelegy/. A kiindulási anyag felhasználása után a reakcióelegyet 100 ml 10 %-os NaHCO_3 oldatba öntjük, elválasztjuk, és a diklórmétános oldatot vízzel jól kimossuk, megszárítjuk és bepároljuk. A visszamaradt kristályos olajos anyagot benzol-petroléter /1:3/ elegyével III. -as méretű Al_2O_3 oszlopon kromatografáljuk.

/Általános előállítási módszer; 2. Táblázat /"B"-módszer/

2,9 g /0,005 mól/ 24 f-et 20 ml benzolban feloldunk, amelyhez keverés közben 1,1 ekvivalens anilinszármazékot és 1,1 ekvivalens trietilamin benzolos oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet fél órán át szobahőmérsékleten tovább keverjük, majd 3 x 10 ml 10 %-os sósavval extraháljuk. A benzolos részt vízzel, híg NaHCO_3 oldattal savmentesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék kristályos, olajos részt benzol-petroléter /1:3/ eleggyel kromatografáljuk.

esztra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter-/16 β ,17 β -N-szubsztituált-tetrahidro-oxazinon-2/ /35a-k/.

/Általános előállítási módszer; /3. Táblázat/.

0,01 mól 24 g-p-t 50 ml metanolban oldunk, majd 2,16 g /0,04 mól/ NaOCH_3 -al a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A reakció előrehaladását vékonyrétegekromatogrammal követjük /II. oldószerelegy/. A reakció a szubsztituált fenilcsoport I és K effektusától függően 1-3 óra alatt lejár szódik. A reakcióelegyet ezután 10 %-os sósavoldattal semlegesítjük, majd vízzel elhígítjuk. A kivált kristályos csapadékot kiszűrjük, és megszárítjuk. A keletkezett ter-

méket kloroform-benzol, illetve kloroform-petroléter elegyből kristályosítjuk.

Ösztra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter-/16 α ,17 α -N-fenil-
-tetrahidro-oxazinon-2/ /38 a/.

5,89 g /0,01 mól/ 27 g-t 50 ml metanolban oldunk, majd 2,16 g /0,04 mól/ NaOCH₃-al a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A reakció 120 perc alatt lejátsszódik. A reakcióelegyet 10 %-os sósavval semlegesítjük, majd vízzel elhigítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, benzolban oldjuk, szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot III.-as méretű Al₂O₃-al töltött oszlopon benzol-petroléter /1:1/ eleggyel kromatografáljuk.

Az első 5 x 100 ml benzol-petroléter /1:1/ a szennyvezéseket mossa le.

5 x 100 ml benzol, majd

5 x 100 ml benzol-kloroform /3:1/ a tiszta célvegyületet /38 a/ hozza le az oszlopról.

Sulya: 3,8 g /91,1 %/

Op.: 160-161 °C

/ α /_D: + 22° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,40 /III. oldószerelegy/

Ms.: 417,55 /C₂₇H₃₁O₃N/

ösztra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter-/16 α ,17 β -N-fenil-
-tetrahidro-oxazinon-2 /36 a/.

5,89 g /0,01 mól/ 25 g-t 50 ml metanolban oldunk, majd 2,16 g /0,04 mól/ NaOCH₃-al a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A kromatográfiás ellenőrzés során /III. oldószerkelet/ a metanolizis előrehaladásával kettősfolt keletkezését tapasztaljuk. A reakcióelegyet 10 %-os sósavval semlegesítjük, majd vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, benzolban feloldjuk, szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot III-as méretű Al₂O₃-al töltött oszlopon kromatografáljuk.

Az első 6 x 100 ml benzol-kloroform /1:1/ elegy a kettősfolt első anyagát eluálja. Kloroform-petroléter elegyből kristályosítjuk.

Sulya: 2,6 g /62,3 %/

Op.: 192-193 °C

/ α /_D: + 120° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,40 /III. oldószerkelet; élénken világító narancs-sárga folt/.

Ms.: 417,55 /C₂₇H₃₁O₃N/

További 4 x 100 ml kloroform az alsó foltot /43 a/ eluálja az oszlopról. Kloroform-benzol elegyből kristályosítható.

Sulya: 0,80 g /19,1 %/



Op.: 167-168 °C

$[\alpha]_D$: + 37° /c=1; kloroform/

R_f : 0,30 /III. oldószerkeleg; halványsárgán jelentkező
folt/.

Ms.: 448,59 /C₂₈H₃₄O₄N/

ösztetra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter-/16 α ,17 β -N-fenil-
-tetrahydro-oxazinon-2 /36 a/ metanolizise.

4,17 g /0,01 mól/ 36 a-t 50 ml metanolban oldunk,
majd 1,08 g /0,02 mól/ NaOCH₃-al forraljuk. A vékonyré-
tegkromatográfiás ellenőrzés 2 óra után teljes átalaku-
lást mutat. Az átalakulási termék a kromatogramban va-
ló elhelyezkedés alapján megegyezik 43 a-val. A reakció-
elegyet 10 %-os sósavval semlegesítjük és vízzel elhigit-
jük. A keletkezett kristályos csapadékot kiszűrjük, szá-
ritjuk, és kloroform-benzol elegyből kristályosítjuk.

Sulya: 4,2 g /95,4 %/ 43 a.

16 α -/N-fenil-metoxi-karbonil/-metil-ösztetra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-acetát /43 b/.

0,89 g /0,002 mól/ 43 a-t 6 ml piridin-ecetsavan-
hidrid 1:1 arányu elegyében oldunk, és 24 órán át szoba-
hőmérsékleten állni hagyjuk. Vizzel elhigitjuk, majd a nyert

kristályos csapadékot metanolból kristályosítjuk.

Sulya: 0,90 g /91,7 %/

Op.: 170-173 °C

$[\alpha]_D$: + 3° /c=1; kloroform/

R_f : 0,80 /II. oldószerkelegy/

Ms.: 490,62 /C₃₀H₃₆O₅N/

16 α -/N-fenil-metoxi-karbonil/-metil-öszttra-1,3,5/10/-
-trién-3-ol-17-on-3-metiléter /44/.

0,44 g /0,001 mól/ 43 a-t 20 ml acetónban oldunk, majd 1 ml JONES-reagenst adunk az oldathoz. A reakcióelegyet egy óra után vízzel elhigitjuk, /NH₄/₂SO₄-al titlitjuk a vizes acetónos oldatot, majd a kivált csapadékot szűrjük. Benzolban oldjuk, kevés csontszénnel derítjük, majd bepároljuk. A viessamaradó olajos, kristályos anyagot metanolból kristályosítjuk.

Sulya: 0,38 g /86,3 %/

Op.: 156-158 °C

$[\alpha]_D$: + 106° /c=1; kloroform/

R_f : 0,80 /II. oldószerkelegy/

Ms.: 446,57 /C₂₈H₃₂O₄N/

ösztra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter-/16 β ,17 α -N-fenil-
-tetra-hidro-oxazinon-2 /37 a/.

5,89 g /0,01 mól/ 26 g-t 50 ml metanolban oldunk, majd 2,16 g /0,04 mól/ NaOCH₃-al a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzés során kettős folt képződését tapasztaljuk; /III. oldószerelegy/. A reakcióelegyet 10 %-os sósavval semlegesítjük, vízzel elhigítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, benzolban oldjuk, száritjuk és bepároljuk. Benzolban feloldjuk és III.-as méretű Al₂O₃-al töltött oszlopon kromatografáljuk.

Az első 8 x 100 ml benzol-kloroform /1:1/ elegye a kettősfolt első anyagát eluálja az oszlopról. Kristályosítása kloroform-petroléter elegyből történik.

Sulya: 3,1 g /74,3 %/

Op.: 242-246 °C /110-120 °C között átkristályosodik/

/ α /_D: - 34° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,40 /III. oldószerelegy/

Ms.: 417,55 /C₂₇H₃₁O₃N/

További 3 x 100 ml kloroform az alsó foltot /46 a/ eluálja az oszlopról. Kloroform-benzolból kristályosítható.

Sulya: 0,50 g /16 %/

Op: 156-159 °C

$[\alpha]_D: + 60^\circ$ /c=1; kloroform/

$R_f: 0,30$ /III. oldószerkelegy; narancssárgan jelentkező
folt/.

Me.: 448,59 / $C_{28}H_{34}O_4N$ /

öszttra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter-16 β ,17 α -N-fenil-
-tetra-hidro-oxazinon-2 /37 a/.

4,17 g /0,01 mól/ 37 a-t 50 ml metanolban oldunk,
majd 1,08 g /0,02 mól/ $NaOCH_3$ -al forraljuk. A vékonyré-
tegkromatográfiás ellenőrzés alapján /III. oldószerkelegy/
a 37 a-nak 46 a-vá való átalakulása 3 óra alatt teljessé
vállik. A reakcióelegyet 10 %-os sósavval semlegesítjük,
majd vízzel elhigitjuk. A keletkezett csapadékot kiszűr-
jük, száritjuk, és kloroform-benzol elegyből kristályosít-
juk.

Sulya: 4,1 g /91,5 %/ 46 a.

16 β -/N-fenil-metoxi-karbonil-/-metil-öszttra-1,3,5/10/-
-trién-3,17 α -diol-3-metiléter-17-acetát /46 b/.

0,89 g /0,002 mól/ 46 a-t 6 ml piridin-ecetsavan-
hidrid elegyben oldunk, majd szobahőmérsékleten 24 órán át
állni hagyjuk. Vízzel elhigitjuk, majd a nyert olajos csa-
padékot kiszűrjük, megszáritjuk, majd metanolból kristályo-
sitjuk.

Sulya: 0,92 g /93,7 %/

Op.: /szilárd habként marad vissza a bepárlás során/

$[\alpha]_D$: + 98° /c=1; kloroform/

R_f : 0,80 /II. oldószerkeleg/

Ms.: 490,62 /C₃₀H₃₆O₅N/

16β -/N-fenil-metoxi-karbonil/-metil-ösztetra-1,3,5/10/-
trién-3-ol-17-on-3-metiléter /47/.

0,44 g /0,001 mól/ 46 a-t 20 ml acetonban oldunk,
majd 1 ml JONES-reagenst adunk az oldathoz. A reakció-
elegyet egy óra után vízzel elhigítjuk, /NH₄/₂SO₄-el te-
litjük az acetonos oldatot, majd a kivált csapadékot
szűrjük, szárítjuk, és metanolból átkristályosítjuk.

Sulya: 0,32 g /72,7 %/

Op.: 132-133 °C

$[\alpha]_D$: + 98° /c=1; kloroform/

R_f : 0,80 /II. oldószerkeleg/

Ms.: 446,57 /C₂₈H₃₂O₄N/

16α -azidometil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17β -diol-3-
-metil-éter /25 h/.

4,7 g /0,01 mól/ 25 g-t 30 ml dimetilformamidban ol-
dunk, majd az oldathoz 3,2 g /0,05 mól/ NaN₃-ot adunk, és



a reakcióelegyet 6 órán át 100 °C-u vízfürdőben tartjuk. A reakcióelegyet konyhasóval telített vízbe öntjük, és a kivált olajat benzollal extraháljuk. A benzolos részt bepároljuk. A visszamaradt olajos maradékot III.-as méretű Al_2O_3 -al töltött oszlopon benzol-petroléter /1:1/ elegyével kromatografáljuk.

Az első 3 x 100 ml oldószerkelet az előrefutó szennyezőseket mossza le.

8 x 100 ml oldószerrel a tiszta anyag eluálódik az oszlopról. Olaj, amely állás közben átdermed.

Sulya: 3,1 g /91,1 %/

Op.: 83-86 °C

$[\alpha]_D^{20}$: + 54° /c=1; kloroform/

R_f : 0,55 /III. oldószerkelet/

Ma.: 341,46 / $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3$ /

16 α -azidometil-ösztrol-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-p-toluolszulfonát /25 i/.

3,41 g /0,01 mól/ 25 h-t 50 ml absz.piridinben oldunk, majd 3,8 g /0,02 mól/ p-toluolszulfonilkloridot adunk hozzá apró részletekben. A reakcióelegyet 2 órán át 45 °C hőmérsékletű vízfürdőn tartjuk, majd egy éjjelen át állni hagyjuk. A piridines oldatot 20 ml cc. H_2SO_4 -at

tartalmazó jégre öntjük, majd a kivált kristályokat
szűrjük, és acetón-víz elegyből átkristályosítj

Sulya: 4,5 g /90,9 %/

Op.: 116 °C

$[\alpha]_D$: 0° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,60 /II. oldószerelegy/

Ms.: 495,65 /C₂₇H₃₃O₄SN₃/

16 α -aminometil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-
-metiléter-17-p-toluolszulfonát /25 k/.

4,95 g /0,01 mól/ 25 i-t 150 ml etanolban oldunk,
majd 5 ml hidrazinhidráttal oldatot /72 %/ és 0,5 g Raney-
-Ni-t adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 12 órán át állni
hagyjuk, majd 2 órán át enyhén forraljuk. A reakcióelegy-
ből a Raney-Ni-t kiszűrjük, óvatosan fele térfogatra pá-
roljuk, és vízzel elhigítjuk. A fehér csapadékot kiszűrjük,
szárítjuk. Ezután benzolban oldjuk, és III.-as méretű,
Al₂O₃-al töltött oszlopon kromatografáljuk.

4 x 100 ml benzol-petroléter /1:1/ elegye az előre-
futó szennyezéseket mossa le az oszlopról.

12 x 100 ml benzol a 25 k-t eluálja az oszlopról.

Sulya: 4,2 g /89,5 %/

Op.: 156-158 °C

$[\alpha]_D$: + 13° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,70 /I. oldószerkelegy/

Ms.: 469,65 / $C_{27}H_{35}O_4SN$ /

16 α -/N-benzil-, és szubsztituált benzil/-aminometil-
özstra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-p-
-toluolszulfonát /25 l-ü/.

/Általános előállítási módszer; /5. Táblázat./

4,69 g /0,01 mól/ 25 g-t 50 ml absz. etanolban oldunk, és 0,05 mól benzaldehidet, illetve szubsztituált benzaldehidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni. A keletkezett Schiff-bázist izolálás nélkül redukáljuk úgy, hogy 150 ml etanolt, majd apró részletekben 10 g $NaBH_4$ -et adunk a reakcióelegyhez. A keletkezett amint vízzel kicsapjuk, a csapadékot szűrjük, szárítjuk és III-as méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon kromatografáljuk.

özstra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter-/16 α ,17 α -N-benzil-,
és szubsztituált-benzil/-tetrahydro-oxazinon-2 /38 b-ö/.

/Általános előállítási módszer; /6. Táblázat./

0,01 mól 25 l-ü-t 30 ml dimetilszulfoxidban oldunk, majd 8,4 g /0,1 mól/ $NaHCO_3$ -ot adunk hozzá. A szuszpenziós

reakcióelegyet 5-8 órán át 100 °C-u vízfürdőben melegítjük. A reakcióelegyet vízzel elhigítjuk, a kivált csapadékot kiszűrjük, szárítjuk, és III-as méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon kromatografáljuk.

ösztra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter-/16 α ,17 α -tetrahidro-
-oxazinon-2/ /38/.

4,69 g /0,01 mól/ 25 k-t 30 ml dimetilszulfoxidban oldunk, és 8,4 g /0,1 mól/ NaHCO_3 -ot adunk hozzá. A szuszpenziós reakcióelegyet 6 órán át 100 °C hőmérsékletű vízfürdőben tartjuk. A reakcióelegyet vízzel elhigítjuk, majd a kivált csapadékot szűrjük, szárítjuk. A száraz anyagot kloroformban feloldjuk, és III-as méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon kromatografáljuk.

Az első 2 x 100 ml benzol-kloroform /1:1/ elegy az előrefutó foltokat mossza le.

8 x 100 ml benzol-kloroform /1:3/ elegy a tiszta 38-t eluálja az oszlopról.

Sulya: 3,0 g /87,9 %/

Op.: 270 °C

/ α /_D: + 35° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,50 /I. oldószerelegy/

Ms.: 341,45 / $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$ /

16 α -etoxikarbonil-aminometil-ösztra-1,3,5/10/-trién-
-3,17-diol-3-metiléter-17-p-toluolszulfonát /25 v/.

4,69 g /0,01 mól/ 25 k-t 50 ml absz. piridinben oldunk, majd jeges hűtés és erős keverés mellett 1,8 g /0,02 mól/ klórhangyasavetilésztart adunk hozzá. A reakcióelegyet hat órán át állni hagyjuk, miközben szobahőmérsékletre melegedik fel. Ezt követően 20 ml cc. H₂SO₄-et tartalmazó jég elegyre öntjük, benzollal extraháljuk. A benzolos részt vízzel jól kimossuk, szárítjuk és bepároljuk. Bepárlás után szilárd habot kapunk.

Sulya: 5,10 g /94,2 %/

Op.: 75 °C /bp./

/ α /_D: + 16° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,70 /IV. oldószerrelegy/

Ms.: 541,71 /C₃₀H₃₉O₆SN/

16 α -etoxikarbonil-aminometil-ösztra-1,3,5/10/-trién-
-3,17 β -diol-3-metiléter-17-p-toluolszulfonát /25 v/.

alkálikus metanolizise.

5,41 g /0,01 mól/ 25 v-t 50 ml dimetilszulfoxidban oldunk, majd 0,80 g /0,02 mól/ finoman porított NaOH-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet 100 °C hőmérsékletű viz-



fürdőben melegítjük. A vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzés során /I. oldószerelegy/ két óra után már nincsen kiindulási anyag. Vizzel elhígítjuk, a kivált csapadékot eszürjük, szárítjuk, majd benzolban feloldva III-as méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon kromatografáljuk.

Az első 3 x 100 ml benzol 25 k-t mossa le az oszlopról.

Sulya: 0,960 g /20,3 %/

További 8 x 100 ml benzol-kloroform /3:1/ elegy a 38-as anyagot eluálja.

Sulya 2,30 g /67,4 %/

A további kromatografálás során /kloroform-benzol; 1:1/ gyantás, nehezen meghatározható anyag keletkezik. A szolvólízis folyamán 12,2 % veszteség adódik.

16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztrol-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-karbamát /24 g/.

5,79 g /0,01 mól/ 24 f-t 50 ml benzolban oldunk, majd cseppenként 30 ml cc. NH_4OH -ot adunk hozzá hűtés és keverés közben. A keletkezett emulziót egy éjszakán át állni hagyjuk, majd $\text{NH}_4/2\text{SO}_4$ -al telítjük a vizes részt és elválasztjuk a benzolos fázistól. A benzolt szárítjuk, bepároljuk. A visszamaradt részt III-as méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon kromatografáljuk.

Az első 3 x 100 ml benzol-petroléter /1:1/ elegy az előrefutó szennyezéseket mossa le.

8 x 100 ml benzol 24 q-t eluálja. Bepárlás után olaj, amelyet metanolból lehet kristályosítani.

Sulya: 4,80 g /93,5 %/

Op.: 138-141 °C

α_D^{20} : + 46° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,60 /IV. oldószerelegy/

Ms.: 513,66 /C₂₈H₃₅O₆SN/

16 β -p-toluolszulfoniloximetil-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3,17 β -diol-3-metiléter-17-karbamát /24 q/ gyűrűzárási reakciója.

0,513 g /0,001 mól/ 24 q-t 25 ml metanolban oldunk, majd 0,108 g /0,002 mól/ NaOCH₃-at adunk hozzá. A reakcióelegyet két órán át forraljuk. A vékonyrétegekromatográfiás ellenőrzés /III. oldószerelegy/ a 16 ,17 -epoximetilén-ösztetra-1,3,5/10/-trién-3-metiléter /39/ képződését mutatja. A reakcióelegyet vízzel elhigítjuk, majd /NH₄/₂SO₄-al telítjük a csapadékos elegyet. A kristályos csapadékot kiszűrjük, megszárítjuk, és benzol-petroléter elegyből kristályosítjuk.

Sulya: 0,200 g /67,1 %/

Op.: 164-165 °C

$[\alpha]_D$: + 76° /c=1; kloroform/
 R_f .: 0,80 /III. oldószerkeleg/
Ms.: 298,42 /C₂₀H₂₆O₂/

16-hidroximetil-androszt-5-én-3β,17-diol-3-acetát
/30 b, 31 b, 32 b/.

RUZICKA és munkatársai szerint készített 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3β-ol-17-ont /Op.: 220-222 °C; $[\alpha]_D$: - 58° /c=0,5; etanol// ecetsavanhidrid-piridin eleggyel 16-acetoximetilén-androszt-5-én-3β-ol-17-on-3-acetáttá alakítjuk át /Op.: 198-200 °C; $[\alpha]_D$: - 69° /c=0,5; etanol// /42/.

20 g /0,05 mól/ finoman porított 16-acetoximetilén-androszt-5-én-3β-ol-17-on-3-acetátot 500 ml etanolban azuszpendálunk, majd apró részletekben 19 g /0,5 mól/ NaBH₄-et adunk hozzá jég-hűtés mellett. A reakcióelegy pH értékét 6,5 - 7,5 között tartjuk úgy, hogy alkoholos ecetsavat adagolunk hozzá brómtimolkék indikátor jelenlétében. A reakcióelegyet egy éjjelen át állni hagyjuk, majd híg sósavval átsavanyítjuk és vízzel elhígítjuk. A kapott csapadékot szűrjük, savmentesre mossuk, és vákuumexszi-kátorban P₂O₅ fölött megszárítjuk.
Sulya: 17 g /93,8 %/

16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17-diol-3-acetát izo-
merek /30 b, 31 b, 32 b/.

36,2 g /0,1 mól/ izomer keveréket 200 ml kloroformban oldunk, majd I.-es méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlop-ra öntjük. Az oszlopot benzol-kloroform /3:1/ eleggyel kromatografáljuk. Az egyes frakciókat 500 ml-ként szedjük, és vékonyrétegkromatogrammal ellenőrizzük /I.oldószerelegy/.

Az első 16 x 500 ml oldószerelegy a 30 b-t szolgáltatja.

Sulya: 18,8 g /52 %/

Op.: 199-201 °C

$[\alpha]_D$: - 92° /c=1; kloroform/

R_f : 0,65 /I. oldószerelegy/

Ms.: 362,51 / $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$ /

A kromatografálást 4 x 500 ml kloroform-benzol /1:1/ eleggyel folytatva 30 b, 31 b izomerek keveréke mosódik le; 0,72 g /2 %/

További 6 x 500 ml kloroform-benzol /3:1/, majd 4 x 500 kloroform a 31 b izomert szolgáltatja.

Sulya: 13,4 g /37 %/

Op.: 242-244 °C

$[\alpha]_D$: - 80° /c=1; kloroform/

R_f : 0,55 /I. oldószerelegy/

Ms.: 362,51 /C₂₂H₃₄O₄/

Az oszlopot 2 x 500 ml metanollal eluálva 32 b-t kapjuk meg.

Sulya: 1,81 g /5 %/

Op.: 225-228 °C

/α/_D: - 58° /c=1; etanol/

Ms.: 362,51 /C₂₂H₃₄O₄/

A metanolos anyalug hidrolizált termékeket, így 30 a-t és 31 a-t is tartalmaz. A kromatográfiás veszteség 4 %.

16α-acetoximetil-androszt-5-én-3β,17β-diol-3-acetát
/31 c/.

36,2 g /0,1 mól/ 31 b-t 150 ml piridinben szuszpendálunk, majd jégghütés mellett 15,3 g /0,15 mól/ ecetsav-anhidridet csöpögtetünk hozzá jégghütés mellett. A reakcióelegyet három órán át kevertetjük, miközben hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet jégre öntjük, majd 3 x 200 ml benzollal extraháljuk. A benzo-los részt vízzel, híg NaHCO₃ oldattal savmentesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kristályos olajos maradék együttesen tartalmazza a kiindulási 31-b-t, a 3,16-di-acetátot /31 c/, valamint a 3,16,17-triacetátot /31 d/.

A keveréket kevés benzolban oldjuk, majd I-es méretű, Al₂O₃-al töltött oszlopon kromatografáljuk.

Az első 5 x 200 ml benzol-petroléter /1:3/ a 31 d-t hozza le az oszlopról.

Sulya: 5,57 g /12,5 %/

Op.: 107-110 °C

α /_D: - 107° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,90 /III. oldószerkelegy/

Ms.: 446,56 /C₂₆H₃₈O₆/

További 6 x 200 ml benzol-petroléter /1:1/, majd 6 x 200 ml benzol a 31 c-t eluálja.

Sulya: 21,76 g /53,8 %/

Op.: 141-142 °C

α /_D: - 71° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,50 /III. oldószerkelegy/

Ms.: 404,54 /C₂₄H₃₆O₅/

Az oszlopról kloroformmal az át nem alakult kiindulási anyagot /31 b/ lehetett lemosni.

Sulya: 10,67 g /29,5 %/

A szelektív acetilezés, majd az ezt követő kromatográfiás elválasztás során 4,2 % veszteség adódik.

16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-acetát-
-17-p-toluolszulfonát /31 f/

4,04 g /0,01 mól/ 31 c-t 20 ml absz. piridinben oldunk, majd 3,8 g /0,02 mól/ p-toluolszulfonilklorid 10 ml

piridines oldatát csöpögtetjük hozzá szobahőmérsékleten. Egy éjjelen át állni hagyjuk, majd 12 ml cc. H_2SO_4 -et tartalmazó jégre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, savmentesre mossuk, majd P_2O_5 felett megszárítjuk. Az átkristályosítást benzol-petroléter elegyből végezzük.

Sulya: 5,4 g /97 %/

Op.: 142-143 °C

$[\alpha]_D$: - 77° /c=1; kloroform/

R_f : 0,40 /II. oldószereléggel/

Ms.: 558,74 / $C_{31}H_{42}O_7S$ /

16 α -acetoximetil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-acetát-
-17-p-toluolszulfonát /31 f/ acetolizise.

27,93 g /0,05 mól/ 31 f-et 150 ml 98 %-os jégecetben oldunk, és 5,4 g /1,1 ekvivalens/ káliumacetát jelenlétében 240 órán át a forráspont hőmérsékletén tartjuk. Ezután kétszeres mennyiségű benzolt adunk hozzá és az ecetsavat vízzel, majd híg $NaHCO_3$ oldattal semlegesre mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradt olajat 10 %-nyi benzolt tartalmazó petroléterben oldjuk, majd II.-es méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon kromatografáljuk;

2 x 200 ml benzol-petroléter /1:9/ elegyével, majd

6 x 200 ml benzol-petroléter /2:8/ elegyével a 16α -
-acetoximetil- 17β -metil-18-nor-androszt-5,13-dién- 3β -
-ol-3-acetátot /34/ tudtuk eluálni.

Sulya: 6,65 g /34,5 %/

Op.: 95-97 °C

α/D : - 98° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,65 /II. oldószerelegy/

Ms.: 386,53 / $C_{24}H_{34}O_4$ /

A kromatografálást 8 x 200 ml benzol-petroléter
/1:1/ elegyével folytatva a 33 d volt lemosható.

Sulya: 13,8 g /61 %/

Op.: 119-120 °C

α/D : - 33° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,55 /II. oldószerelegy/

Ms.: 446,56 / $C_{26}H_{38}O_6$ /

A feldolgozás során 4,5 % veszteség adódik.

16α -hidroximetil-androszt-5-én- 3β , 17α -diol-3-acetát
/33 b/.

A 33 b előállítását a 33 d lugos Al_2O_3 -on történő
szelektív dezacetilezésével valósítjuk meg /55/.

/A lugos Al_2O_3 előkészítését a következő módon végezzük:
1000 g I.-es aktivitásu Al_2O_3 -ot 20 ml 5 n NaOH oldattal
rázogatunk egy órán át, majd 24 órán át állni hagyjuk/.



22,3 g /0,05 mól/ 33 d-t 50 ml benzolban oldunk, majd 400 g lugos Al_2O_3 -al egy jól záró Erlenmeyer-lombikban jól összerázzuk. Ezt követően 14 napig állni hagyjuk. Ezután I.-es méretű kromatografáló oszlopba töltjük, és 200 ml benzol-petroléter /1:3/ eleggyel a változatlan kiindulási anyagot /33 d/ lemoszuk. Az oszlopot 5 x 200 ml kloroformmal eluálva nagy tisztaságban kapjuk meg 33 b-t.

Sulya: 12,5 g /77,5 %/

Op.: 230-231 °C

α/D : - 51° /c=1; kloroform/

Rf.: 0,60 /I. oldószerkelegy/

Ms.: 362,51 / $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$ /

16-p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3 β ,17-diol-3-acetát /30 g, 31 g, 32 g, 33 g/.

/Általános előállítási módszer; 7. Táblázat/

18,12 g /0,05 mól/ kiindulási anyagot /30 b, 31 b, 32 b, 33 b/ 50 ml absz. piridinben oldunk, majd 19 g /0,1 mól/ p-toluolszulfonilklorid 30 ml piridines oldatát csöpögtetjük hozzá jégűtés mellett. A reakcióelegyet hagyjuk szobahűmérsékletre felmelegedni, majd egy éjjelen át állni hagyjuk. Ezután 30 ml cc. H_2SO_4 -at tartalmazó jégre öntjük, és a kivált kristályokat kiszűrjük,

benzolban oldjuk, semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradt anyagot benzol-petroléterből kristályosítjuk.

16-p-toluolszulfoniloximetil-androszt-5-én-3,17-diol-
-3-acetát-17-N-fenil-karbamát-, és szubsztituált-N-fe-
nil-karbamát /30 h,n,o, 31 h, 32 h, 33 h/.

/Általános előállítási módszer; 7. és 9. Táblázat/.

5,16 g /0,01 mól/ 30 g, 31 g, 32 g, 33 g-t 50 ml diklórmetánban oldunk, majd 5 ml /négyeszeres ekvivalens/ fenilizocianáttal, illetve szubsztituált fenilizocianáttal, és katalizátorként 0,5 ml trietilaminnal a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A reakció előrehaladását vékonyrétegekromatogrammal ellenőrizzük /II. oldószereslegy/. A reakcióelegyet 10 %-os NaHCO₃ oldatba öntjük, a diklórmetános részt jól kimossuk, megszáritjuk, majd benzol-petroléter /1:1/ elegyével, Al₂O₃-al töltött oszlopon /III-as méret/kromatografáljuk. A kívánt izomer benzollal történő lemosással nagy tisztaságban nyerhető.

androszt-5-én-3β-ol-/16β,17β-N-fenil-tetrahidro-oxa-
zinon-2/ /39 a,c,d, 40 a, 41 a, 42 a/.

/Általános előállítási módszer; 8. és 9. Táblázat/.

6,35 g /0,01 mól/ 30 h, 31 h, 32 h, 33 h-t 50 ml metanolban oldunk, majd 2,16 g /0,04 mól/ NaOCH_3 -al a forráspont hőmérsékletén tartjuk. A reakció előrehaladását vékonyrétegkromatogrammal /IV. oldószerrelegy/ követjük. A reakcióelegyet hig sósavval semlegesítjük, majd vízzel elhigítjuk és a kivált kristályos csapadékot kiszűrjük, szárítjuk. A kristályosítást kloroform-petroléterből végezzük.

androszt-5-én-3 β -ol-16 β ,17 β -N-fenil-tetrahidro-oxazinon-2/-3-acetát /39 b, 40 b, 41 b, 42 b/.

/Általános előállítási módszer; 8. Táblázat/.

0,421 g /0,001 mól/ 39 a, 40 a, 41 a, 42 a-t 5 ml piridin-ecetsavanhidrid /1:1/ elegyében oldunk, és szobahőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk. Ezt követően vízzel elhigítjuk, a kivált kristályos csapadékot kiszűrjük és metanolból átkristályosítjuk.

16 α -azidometil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-acetát /31 j/.

5,16 g /0,01 mól/ 31 g-t 50 ml dimetilformamidban oldunk, majd 3,25 g /0,05 mól/ NaN_3 -al 100 °C hőmérsékletű vízfürdőn 6 órán át melegítjük. A reakcióelegyet NaCl -al

telített vízre öntjük, benzollal extraháljuk, a benzo-
los részt megszárítjuk és bepároljuk. A nyert kris-
tályos anyagot benzol-petroléter elegyből kristályo-
sitjuk.

Sulya: 3,4 g /87,8 %/

Op.: 90-93 °C

$[\alpha]_D$: - 80° /c=1; kloroform/

R_f : 0,50 /III. oldószer elegy/

Ms.: 387,52 /C₂₂H₃₃O₃N₃/

16 α -azidometil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-acetát-17-
-p-toluolszulfonát /31 k/.

3,87 g /0,01 mól/ 31 j-t 50 ml absz. piridinben ol-
dunk, majd 3,8 g /0,02 mól/ p-toluolszulfonilkloridot
adunk hozzá apró részletekben. A reakcióelegyet két órán
át 45 °C hőmérsékletű vízfürdőn tartjuk, majd egy éjjelen
át állni hagyjuk. A piridines reakcióelegyet 20 ml cc.
H₂SO₄-et tartalmazó jégre öntjük, majd a kivált krisztá-
lyokat kiszűrjük. Savmentesre mossuk, majd száradás után
benzol-etanol elegyből kristályosítjuk.

Sulya: 5,1 g /94,2 %/

Op.: 203-205 °C

$[\alpha]_D$: - 78° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,80 /II. oldószerkelegy/

Ma.: 541,72 / $C_{29}H_{39}O_5N_3S$ /

16 α -aminometil-androszt-5-én-3 β ,17 β -diol-3-acetát-
-17-p-toluolszulfonát /31 b/.

5,41 g /0,01 mól/ 31 k-t 150 ml etanolban oldunk, majd 5 ml hidrazinhidrát oldatot /72 %/ és 0,5 g Raney-Ni katalizátort adunk hozzá. Szobahőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk, majd két órán át enyhén forraljuk. A reakcióelegyből a Raney-Ni-t kiszűrjük, az alkoholt fele térfogatra pároljuk, majd vízzel elhigitjuk. A kivált csapadékot szűrjük, szárítjuk, és kloroform-petroléter elegyből kristályosítjuk.

Sulya: 4,7 g /91,2 %/

Op.: 194-196 °C

/ α / $_D$: - 72° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,45 /I. oldószerkelegy/

Ma.: 515,72 / $C_{29}H_{41}O_5NS$ /

16 α -N-p-brómbenzil-aminometil-androszt-5-én-3 β ,17 β -
-diol-3-acetát-17-p-toluolszulfonát /31 m/.

5,15 g /0,01 mól/ 31 l-t 50 ml absz. etanolban oldunk, majd 9,27 g /0,05 mól/ p-brómbenzaldehidet adunk

hozzá, és két órán át forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd a keletkezett Schiff-bázist izolálás nélkül redukáljuk. A reakcióelegyhez 150 ml etanolt adunk, majd apró részletekben 10 g NaBH_4 -et adunk hozzá. A reakcióelegyet vízzel elhigítjuk, majd a keletkezett csapadékos amint kiszűrjük, mossuk és szárítjuk. Benzol-petroléter elegyből kristályosítjuk.

Sulya: 6,20 g /90,64 %/

Op.: 132-133 °C

$[\alpha]_D$: - 68° /c=1; kloroform/

R_f .: 0,80 /I. oldószerelegy/

Ms.: 684,75 / $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{NSBr}$ /

androszt-5-én-3 β -ol-/16 α ,17 α -N-p-brómbenzil/-tetra-
hidro-oxazinon-2-3-acetát /49 b/.

3,42 g /0,005 mól/ 31 m-et 50 ml dimetilszulfoxidban oldunk, és 4,2 g /0,05 mól/ NaHCO_3 -ot adunk hozzá. A szuszpenziót 16 órán át 100 °C hőmérsékletű vízfürdőben melegítjük. Vízzel elhigítjuk, és a kivált drapp csapadékot szűrjük, szárítjuk, majd benzolban oldjuk. Ezután III-as méretű, Al_2O_3 -al töltött oszlopon kromatografáljuk. Az első 6 x 100 ml benzol-petroléter /1:/ elegy az elő-

refutó szennyezéseket mosni le, majd 6 x 100 ml benzol a tiszta anyagot /49 b/ eluálja.

Sulya: 2,2 g /79,1 %/

Op.: /181/-190 °C

/ α /_D: - 105° /c=1; kloroform/

R_f.: 0,60 /IV. oldószerrelegy/

Ms.: 556,55 /C₃₀H₃₈O₄NBr/

androeszt-5-én-3 β -ol-/16 α ,17 α -N-p-brómbenzil-tetra-
hidro-oxazinon-2/ /49 a/.

0,556 g /0,001 mól/ 49 b-t 15 ml metanolban oldunk, majd 0,108 g /0,002 mól/ NaOCH₃-al egy órán át enyhén forrásban tartjuk. Vizzel elhigítjuk, híg sósavval semlegesítjük, majd a kivált kristályos csapadékot szűrjük, mossuk és szárítjuk.

Sulya: 0,48 g /93,3 %/

Op.: 259-265 °C

/ α /_D: gyakorlatilag oldhatatlan anyag

R_f.: 0,40 /IV. oldószerrelegy/

Ms.: 514,52 /C₂₈H₃₆O₃NBr/

androeszt-4-én-3-on-/16,17-N-fenil-, illetve N-benzil/-
-tetrahydro-oxazinon-2 /48 a, 48 b, 48 c, 50/.

/Általános előállítási módszer; /10. és 11. Táblázat/

0,01 mól 39 a, 39 b, 39 c, illetve 49 a-t 80 ml ciklóhexanon és 300 ml absz. toluol elegyében oldunk. A reakcióelegyből 100 ml toluolt kidesztillálunk, majd 4 g /0,02 mól/ aluminiumizopropilátot adunk hozzá, és 140 °C hőmérsékletű olajfürdőn forraljuk mintegy 4-6 órán át. A reakcióelegyet hig H_2SO_4 -al pH 4-re állítjuk be, majd vízgőzdesztillációt alkalmazunk. A visszamaradó olajos emulziót $\text{NH}_4/2\text{SO}_4$ -al telítjük, és benzollal extraháljuk. A benzolos részt NaHCO_3 hig oldatával, majd vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradt kristályos, olajos maradékot Al_2O_3 -al töltött, III.-as méretű oszlopon kromatografáljuk. A kromatografálást benzol-petroléter /1:9/ elegyével kezdjük, amely az Oppenauer-oxidáció során keletkezett polimer terméket mossa le az oszlopról. A benzol koncentrációját növelve, majd tiszta benzollal kapjuk a kívánt tesztoszteron származékot.

4.

ÖSSZEFOGLALÁS

1./ Megállapítottuk, hogy a 16-hidroximetil-ösztrol-1,3,5/10/-trién-3,17-diol-3-metiléter négy lehetséges izomerének vegyes p-toluolszulfonsav-N-fenil-karbaminsavésztere lugos közegű metanolizis hatására gyűrűzárási reakcióban vesz részt. A két cisz /16 α , 17 α , valamint 16 β , 17 β / izomer esetében a szteránváz "D" gyűrűjéhez kondenzált stabilis N-fenil-tetrahydro-oxazinon-2 alakul ki.

A két transz /16 α , 17 β , valamint 16 β , 17 α / izomernél ugyancsak gyűrűzárási reakció játszódik le, a kialakuló N-fenil-tetrahydro-oxazinon-2 azonban a metanolizis körülményei között hidrolízist szenved.

A gyűrűzárási reakció egy /N[⊖]-6/ általános szimbóliummal leírható szomszédcsoporthoz részvétel.

A két transz izomernél lejátszódó szomszédcsoporthoz részvétel anomális jelenség, amelynek értelmezésére két elképzelést valószínűsítettünk.

Feltételeztük egyrészt, hogy a két transz izomer esetében a szteránváz "D"-gyűrűje a szolvólizis körülményei között gyűrűbővülésben vesz részt. Így a hata-guvá vált "D"-gyűrűhöz egy cisz elrendeződésű N-fenil-oxazolidon kapcsolódik. Ezt az elképzelést az IR és NMR adatok nem igazolták.

Feltételeztük másrészt, hogy az N-fenil-karbaminsavészter deprotonált nitrogénje olyan erősen nukleofil tulajdonságu, hogy a kedvezőtlen sztérikus feltételek ellenére is gyűrűzárási reakcióban vesz részt. A kinetikai kontroll eredményeként keletkező transz elrendeződésű N-fenil-tetrahidro-oxazinon-2 nem stabilis vegyület, hanem teljes egészében hidrolizist szenved. A transz vegyületek gyűrűzárási reakciója annak a példája, amikor a ható reagens erőssége a szomszédcsoport részvétel sztereospecifikus jellegét megszünteti.

Az N-fenil-karbaminsavészter esetében tanulmányozott gyűrűzárási reakciót számos szubsztituált fenil-származékkal is végrehajtottuk.

2./ A 16-hidroximetil-ösztra-1,3,5/10/-trién-3,17-diol p-toluolszulfonsav-karbaminsavészternél végrehajtott gyűrűzárási reakciót kiterjesztettük a négy lehetséges 16-hidroximetil-androszt-5-én-3 β ,17-diol izomer p-toluolszulfonsav-karbaminsav vegyes észterekre is.

Ezeket a vizsgálatokat egyrészt azért végeztük el, mert a dehidroepiandroszteron vázhoz kondenzált heterociklusos rendszer szerkezetbizonyító spektroszkópai vizsgálata könnyebben volt elvégezhető, mint az ösztron sorban.

Másrészt a dehidroepiandroszteron vázhoz kondenzált N-fenil-tetrahidro-oxazinon-2 néhány képviselőjét



Oppenauer oxidációval a megfelelő tesztoszteron származékká alakítottuk át, amelyek antialdoszteron hatásu farmakológiai vizsgálatra kerültek.

3./ A 16-p-toluolszulfoniloximetil-17-N-fenil-karbaminsavészterekkel végzett gyűrűzárási reakció mellett egy új - az irodalomban mindezideig ismeretlen - N-fenil-tetrahidro-oxazinon-2 heterociklus előállítását dolgoztuk ki.

Azt találtuk, hogy a 17 β -p-toluolszulfonsavészterek dimetilszulfoxidban, NaHCO_3 jelenlétében nem oxidálhatók, ha a 16 α helyzetben amino-, alkilamino-, illetve arilaminometil csoport van jelen. Az oxidáció helyett tetrahidro-oxazinon-2 gyűrű, illetve szubsztituált származékai képződnek.

Feltételezésünk szerint a dimetilszulfoxidos közegben, NaHCO_3 jelenlétében szabad karbaminsav alakul ki, amely gyors gyűrűzárási reakcióval szubsztitúciós reakciót eredményez, az oxidáció pedig kimarad.

A jelenség leírására az $/\text{RNHCOO}^{\ominus}-6/$ szimbólumot javasoljuk.

Az új tetrahidro-oxazinon-2 szintézismódszerrel számos N-szubsztituált-fenil-tetrahidro-oxazinon-2-t állítottunk elő.

IRODALOM

1. NEMIROWSKY, J.: J. prakt.Chem. 31, 173 /1885/
2. OTTO, P.: J.prakt.Chem. 44, 15 /1891/
3. JOHNSON, LANGLEY.: Am.Chem.Soc. 45, 723 /1923/
4. Ger.pat. 271,737 /1911/
5. U.S. pat. 1,108 676 /1914/
6. DOX, A.W., YODER, L.: J.Am.Chem.Soc. 45, 723 /1923/
7. ADAMS, R., SEGUR, J.B.: J.Am.Chem.Soc. 45, 785 /1923/
8. PIERCE, J.S., ADAMS, R.: J.Am.Chem.Soc. 45, 790 /1923/
9. McKAY, A.F., BRAUN, R.O.: J.Org.Chem. 16, 1829 /1951/
10. SCOTT, F.L., GLICK, R.E., WINSTEIN, S.: Experientia
13, 183 /1957/
11. URBANSKI, T., SCHMIDT-SZALOWSKA, A.: Bull.Acad.Sci.
Pol. 24, 447 /1976/
12. SZMUSZKOVICZ, J., SKALETZKY, L.L.: J.Org.Chem.
32, 3300 /1967/
13. HALL, J.R., H.K.: J.Am.Chem.Soc. 80, 6412 /1958/
14. PIATAK, D.M., CASPI, E.: J.Heterocyclic Chemistry
4, 8 /1967/
15. KREHER, R., KÜHLING, D.: Angew.Chem.Int.Ed. 4, 69 /1955/
16. BRESLOW, D.S., PROSSER, J.J., MARCANTONIO, A. F.,
GENGE, C.A.: J.Am.Chem.Soc. 89, 2384 /1967/
17. LWOWSKI, W.: Nitrenes Interscience Publisher, New York.
1970 /201/

18. EDWARDS, O.E., PARYZEK, Z.: Can.J.Chem. 51,
3866 /1973/
19. ALEWOOD, P.F., BENN, M., WONG, J., JONES, A.J.:
Can.J.Chem. 55, 2510 /1977/
20. HEVSLER, K., KALVODA, J.: Angew.Chem.Int.Ed.
3, 525 /1964/
21. CZARNY, M.R., BENSON, B.W., SPENCER, T.A.: J.Org.
Chem. 42, 556 /1977/
22. APPLEZWEIG, N.: Steroid Drugs-I. McCRAW-HILL BOOK
COMP.INC. New York, 1962.
23. APPLEZWEIG, N.: Steroid Drugs-II. HOLDEN-DAY INC.
San Francisco, 1964.
24. SCNEIDER, Gy., VINCZE, I.: Kémiai közlemények
31, 383 /1969/
25. VASS, A.: Egyetemi doktori értekezés, Szeged, 1973.
26. BARTON, D.H.R.: Experiencia 6, 316 /1950/
27. BARTON, D.H.R., ROBINSON, C.H.: J.Chem.Soc. 1954, 3045
28. CLINTON, D.O., CHRISTOANSEN, R.G., NEWMANN, H.,
LASKOWSKI, S.C.: J.Am.Chem.Soc. 79, 6475 /1957/
29. DAUBEN, C.W., BLANZ, E.J., JIV, J., MICHELI, R.A.:
J.Am.Chem.Soc. 78, 3752 /1956/
30. DAUBEN, G.W., FONKEN, G.J., NOYCE, D.S.: J.Am.Chem.
Soc. 78, 2579 /1956/
31. ELIEL, E.L., SENDA, Y.: Tetrahedron 26, 2411 /1970/
32. ASHBY, E.C., BOONE, J.R.: J.Org.Chem. 41, 2890 /1976/
33. PERLBERGER, J., MÜLLER, P.: J.Am.Chem.Soc.
99, 6316 /1977/

34. BROWN, H.C., McFARLIN, R.F.: J.Am.Chem.Soc.
80, 5372 /1958/
35. SCHNEIDER, GY., W.VINCZE, I.: Chem.Comm. 1030, 1968
36. SCHNEIDER, GY., W.VINCZE, I.: Kémiai közlemények
44, 427 /1975/
37. GROB, C.A., SCHIESS, P.W.: Ang.Chemie 79, 1 /1967/
38. BOTTKA, S.: Diplomamunka, Szeged 1977.
39. SCHNEIDER, GY., W.VINCZE, I., VASS, A., KOVÁCS, K.:
Chem.Comm. 713, 1972
40. HAMASINA, Y., TORI, K., TAKAMIZAWA, A.: Chem.Pharm.
Bull. 13, 1052 /1965/
41. HOLLY, S., SOHÁR, P.: Infravörös spektroszkópia
Műszaki Könyvkiadó Bp. 1968.
42. ROBINSON, C.B., HERBRANDSON, H.F.: J.Am.Chem.Soc.
94, 7883 /1972/
43. HASSNER, A., BURKE, S.S.: Tetrahedron 30, 2613 /1974/
44. EPSTEIN, W.W., SWEAT, F.W.: Chem.Rev. 67, 247 /1967/
45. BARTON, D.H.R., GARNER, B.J., WIGHTMAN, R.H.: Chem.
Soc. 1855, 1964
46. BOSWORTH, N., MAGNUS, P.D.: J.C.S. Chem.Comm. 257, 1972
47. BOSWORTH, N., MAGNUS, P.D., MOORE, R.: J.C.S. Perkin I.
2694 /1973/
48. DAVIS, M., PARNELL, E.W., Warburton, D.: J.Chem.Soc.
1968, 1966
49. HECK, R., CORSE, J., GRUNWALD, E., WINSTEIN, S.:
J.Am.Chem.Soc. 79, 3278 /1957/

50. KAMERNITZKY, A.V., TURUTA, A.M.: Heterocycles
7, 547 /1971/
51. RUZICKA, L., PRELOG, V., BATTERAY, J.: Helv.Chim.
Acta 31, 1296 /1948/
52. SCHNEIDER, Gy., VINCZE, I., VASS, A.: Acad.Sci.
Hung. 99, 51 /1979/
53. BARDHAN, J.C.: J.Chem.Soc. 1849 /1936/
54. FIESER, L.F., FIESER, M.: Reagents for Organic
Synthesis
John Wiley and Sons, INC. New York, 1967
55. SCHNEIDER, GY., W.VINCZE, I., VASS, A., KOVÁCS, K.:
Tetrahedron Letters 3349 /1972/

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás 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 főmunkatárának a munkámhoz nyújtott segítségét és szakmai irányítását.

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

Köszönöm Dr.Dombi György és Dr.Kiss János tanszéki mérnököknek a H-NMR, valamint IR spektrumok elkészítését, és kiértékelését.

Köszönetet mondok Dr.Sohár Pál c. egyetemi tanárnak a szerkezetbizonyító spektrumadatok kiértékelésében nyújtott segítségéért.

Hálásan köszönöm Horváth Csilla és G.Gergely Éva technikai segítségét.