

DISS B 1237

2-HIDROXIMETIL-SZTEROIDOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

SOMLAI CSABA

JÓZSEF ATTILA TUDOMÁNYEGYETEM SZERVES KÉMIA TANSZÉK

SZEGED

1975

## T A R T A L O M J E G Y Z É K

Bevezetés.....	1. oldal
1.1. Elméleti rész.....	3. oldal
1.2. C-3-ketoszteroidok redukciója komplex fémhidridekkel.....	4. oldal
1.3. Konjugált ketonok redukciója.....	6. oldal
1.4. A $\Delta^4$ -3-ketonok redukciójának térbeli lefutása.....	8. oldal
1.5. A C-2-formil-származékok redukciója.....	12. oldal
1.6. A gyűrűs formil-keton rendszerek enolizációja és redukciója.....	12. oldal
2.1. Az elvégzett kísérletek leírása és értékelése.....	20. oldal
2.2. 2-hidroximetil-3-hidroxi-androszt-4-én-származékok előállítása és vizsgálata.....	27. oldal
2.3. A 2,16-bisz-hidroximetilén-5 $\alpha$ -androsztán-3,17-dion redukciója.....	37. oldal
2.4. Allil-alkoholok szelektív oxidációja mangán-dioxiddal.....	39. oldal
3. Kísérleti rész.....	47. oldal
4. Összefoglalás.....	72. oldal
5. Irodalom.....	74. oldal

## B E V E Z E T É S

A módosított szteroidok sorában a módosítást a kiindulási anyagként felhasználható szteroid szerkezeti sajátossága messzemenően megszabja. A C-2-szubsztituens beépítésére a C-3-ketoncsoport nyújt lehetőséget. Az androsztén-származékok -különösen a tesztoszteron- androgén hatással rendelkeznek / 1 /.

Az androsztán-váz módosításával olyan származékokhoz lehet eljutni, amelyek a gyógyászatban anabolikumként ismeretesek, azaz elősegítik az élő szervezetben a nitrogén retenciót, továbbá mint antikonciptensek / fogamzásgátlók / kerülnek felhasználásra. Ilyen tulajdonságokkal rendelkeznek a 17-alkilszubsztituált tesztoszteron-származékok / 2, 3 /. Mivel minden anabolikum és antikonciptens kisebb-nagyobb mértékben megtartja androgén aktivitását, célszerű olyan módosításokat végrehajtani a vázban, amelyek a nem szükséges androgén hatást csökkentik, illetve növelik a származékok anabolikus aktivitását. Ilyen tulajdonságokkal rendelkeznek a C-2-formil-, hidroximetil-, metil-, dimetil-, hidroxil-, fluorszármazékok / 4,5,6,7 /.

A dolgozat néhány C-2-hidroximetil csoportot tartalmazó szteránváz vegyület szintézisét és a vegyületek vizsgálatára vonatkozó megállapításokat tartalmazza. Az irodalom szerint / 8 / ismeretes a  $2\alpha$ -hidroximetil- $17\alpha$ -

-etinil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on, amelyet a szerzők a 2-hidroximetilén-17 $\alpha$ -etinil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on -ból készítettek el szelektív mikrobiológiai redukcióval. Egyéb, 2-hidroximetil- $\Delta$  4-3-keton-rendszert tartalmazó származékok nem ismeretesek az irodalom szerint, de nem találunk olyan származékokat sem, amelyekben 2-hidroximetil- $\Delta$  4-3-hidroxil-rendszer fordul elő. Egyrészt ez indokolja az analóg vegyületek számának bővítését, másrészt pedig az a tény, hogy laboratóriumunkban végzett korábbi munkák révén / 9,10,11 / ismert az 1,3-diol-rendszerek előállítására és viselkedésük a 16-hidroximetil-17-hidroxil szubsztituenseket tartalmazó androsztán-és ösztrán - származékok példáján, így kémiai szempontból is célszerűnek kínálkozott ilyen rendszer kiépítése a szteroidmolekula A-gyűrűjén. A hidroximetil csoport észteresíthető, az észterek élettartama a szervezetben növekszik / 3 /, ezáltal hatásuk is meghosszabbodik.

Kiindulási anyagként a formilezési reakcióval könnyen előállítható és általában ismert 2-hidroximetilén-3-ketoszármazékokat használtuk fel. A továbbiakban a 2-hidroximetilén-3-ketoszteroidokat megfelelően megválasztott redukciós módszerrel alakítottuk át, majd a C-3-hidroxilcsoport oxidációs reakciójával 2-hidroximetil-3-ketoszteroidokat készítettünk.

## 1.1. E L M É L E T I R É S Z

A formilezési reakció a szteroidkémiában is általánosan ismert eljárás, és oxocsoport által aktivált metilén-csoport etil-formiáttal végrehajtott Claisen-kondenzációját jelenti. A C-3-és C-17-oxocsoport a szomszédos C-2- és C-16-metiléncsoportokat aktiválja, így a formilcsoporttal való szubsztitúció a C-3-és C-17-ketoszteroidok 2-es és 16-os szénatomjait érinti.

C-17-ketoandrosztánok formilezési reakcióját először RUZIČKA és munkatársai valósították meg / 12 /. Az ösztron és étereinek C-16 formilezését BUTENANDT és munkatársai / 13 /, valamint BARDHAN / 14 /, illetve RUGGIERI és munkatársai / 15 / írták le.

C-2-hidroximetilén-származékokat állítottak elő C-3-ketoandrosztánokból és 3-keto- $\Delta^4$ -androsztánokból RINGOLD és munkatársai / 5 /. Az etil-formiáttal való kondenzációs reakcióra további példák ismeretesek az irodalomban. C-17 $\alpha$ -alkil-, alkenil-és alkinil vegyületek C-2 formilezési reakciója megtalálható a / 7,16,17 /-es, az androszta-4,6-dién és a 19-nor-androszt-4-én-3-on formilezése a / 6 /-os számú irodalmi hivatkozásban.

Az esetek többségében a formilezési reakciók, amelyek abszolút benzolos oldatban, nátrium-metilát jelenlétében

etil-formiáttal hajthatók végre, jó termeléssel valósíthatók meg. Néha érdemes a formilezési reakció módszerét megváltoztatni, mert mint ROBINSON és RYDON megállapítják / 18 / : kis változás a folyamatban / oldékonyság , reakcióarányok / jelentősen növeli a termelést. Különösen növekszik a termelés a formilezési reakcióban piridinnek, mint oldószernek a használata esetén.

#### 1.2. C-3-ketoszteroidok redukciója komplex fémhidridekkel

/ 19 /

Ketonok alkoholokká történő redukciójára több módszer ismeretes. Komplex fémhidrides redukciót szerves vegyületre először 1947-ben jelez az irodalom / 20 /, azóta széles körben használt technika. A szteroidok kémiájában a legfontosabb fémhidrid reagensek az alábbiak:

nátrium-bórhidrid

kálium-bórhidrid

litium-bórhidrid

litium-aluminiumhidrid

trimetoxi-nátrium-bórhidrid

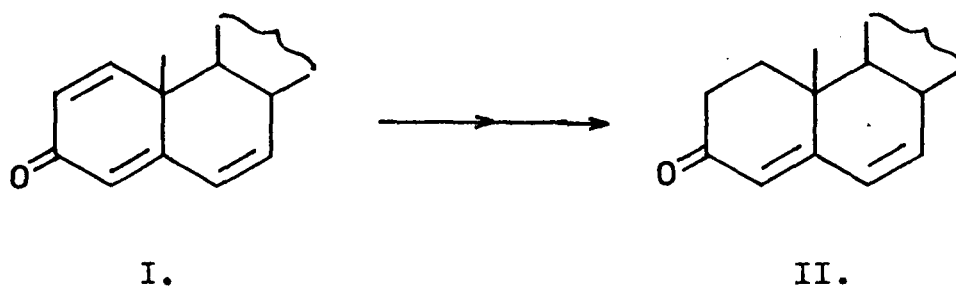
trimetoxi-litium-aluminiumhidrid

A nátrium-bórhidrid a litium-aluminiumhidridnél gyengébb redukáló ágens, amely savkloridokat, aldehideket és ketonokat alkoholokká, imineket aminokká képes redukálni. Alkoxicsoport szubsztitúciója a nátrium-bórhidridben erősebb redukáló tulajdonságot ad a redukálószernek, mert az alkoxicsoport oxigénjének szabad elektronpárja előmozdítja a hidridtranszfert. Ugyanez a litium-aluminiumhidridben ellenkező hatást eredményez. A trimetoxi-nátrium-bórhidrid használatával számos irodalom foglalkozik / 21,22,23 /.

A nátrium-bórhidriddel történő redukciók során oldószerként vizet, alkoholt, piridint, dimetoxi-etánt, vizes tetrahidrofuránt vagy vizes dimetil-formamidot szoktak választani, de legnépszerűbb választás metanolt, mint oldószerként használni / 24 /. Mivel a metanol gyorsan reagál a nátrium-bórhidriddel, a reaktívabb metoxi-bórhidridek képződnek, és mint DAVIS megállapítja / 25 /, a képződött metoxid-ion mennyisége nagyban befolyásolja a redukció lefutását. Általában a reagens kis fölöslege szükséges, mivel a közeg reagál a hidriddel, de nagy fölöslegben a metanolt nem célszerű alkalmazni, mert a reakcióelegy feldolgozását nehezebbé teszi.

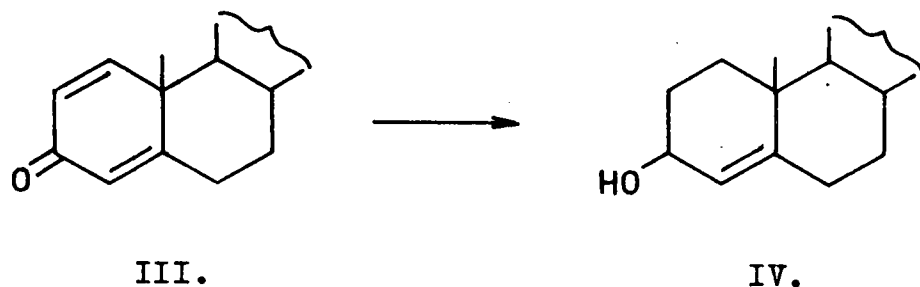
### 1.3. Konjugált ketonok redukciója

Általában keton hidridredukciójának lefutását a molekulában lévő más csoport vagy csoportok jelenléte nem befolyásolja. Kivételt képez többek között az az eset, amikor a ketoncsoport olefinkötéssel van konjugációban. A konjugált keton kevésbé reaktív, mint a megfelelő nem-konjugált keton. Litium-aluminiumhidriddel vagy nátrium-bórhidriddel végezve a keton redukcióját, az olefinkötés gyakran telítődik. Konjugált ketonok nátrium-bórhidriddel történő redukcióját SONDHEIMER és munkatársai írták le először / 26 /. A szerzők úgy találták, hogy 1,4,6-triéndién-3-on-ok redukciója nátrium-bórhidriddel vagy litium-aluminiumhidriddel, majd az azt követő oxidáció 4,6-diéndién-3-on-okat eredményez:



Az 1,2-kettős kötés hasonlóan telítődik, amikor 1,4-diéndién-3-on-okat redukálunk nátrium-bórhidriddel vizes metanolos oldatban:



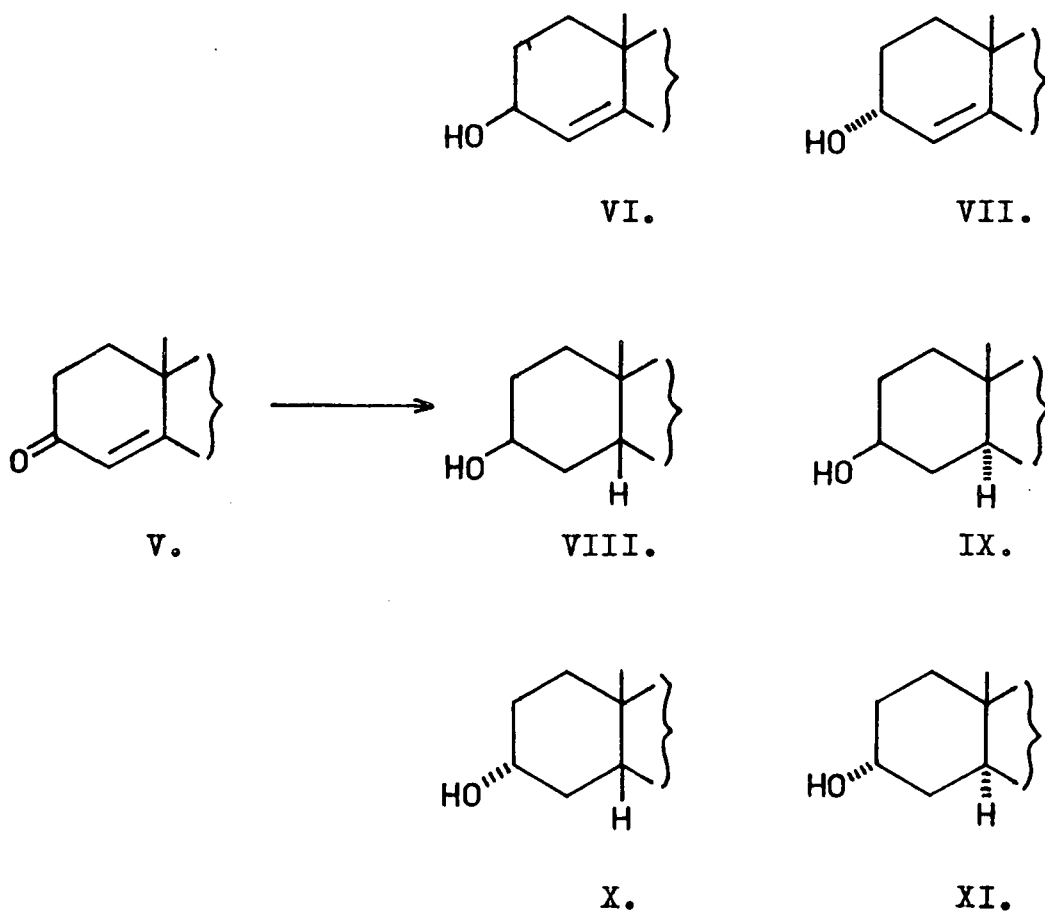


A progeszteron C-20-ketáljának redukciója nátrium-bórhidrid fölösleggel / 5 mól / metanolos oldatban allil-alkoholt szolgáltat / 27 / , de ugyanezen vegyület redukciója 10 mól nátrium-bórhidriddel 90%-os etanolos oldatban 16 óra alatt telített alkoholt ad / 28 /. A koleszt-4-én-3-on redukciójának tanulmányozása szerint / 29 / a nátrium-bórhidriddel 2-propanolos oldatban végzett redukció főtermékként / 44% / koleszt-4-én-3 $\beta$ -ol-t eredményez; kisebb százalékban négy más vegyületet, köztük telített származékokat is izoláltak. JACKSON és ZURQIYAH / 30 / a reakcióelegyet mindig lugosan tartotta, hogy az olefinkötés telítődésének lehetősége elmaradjon / 31 /. Trimetoxi-nátrium-bórhidridet használva tetrahidrofurán oldatban, főleg allil-alkoholt ad a redukció / 87% vagy annál több /. Piridinnek, mint oldószernek a használata esetén telített alkohol képződik nagyobb százalékban, míg metanolos oldatban végzett redukciók során a nátrium-bórhidrid az olefinkötést nem támadja. KUPFER progeszteron-származékok nátrium-bórhidrides redukcióinak eredményeiből azt a következtetést

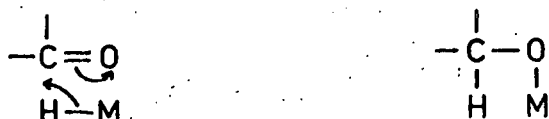
vonta le, hogy metanolos oldatban a ható reagens a trimetoxi-nátrium-bórhidrid, továbbá hogy piridines oldatban végezve a redukciót, a redukció terméke telített alkohol, míg metanolos oldatban a megfelelő allil-alkohol / 32 /.

1.4. A  $\Delta^4$ -3-keetonok redukciójának térbeli lefutása

A  $\Delta^4$ -3-keetonok hidrogénezése közben az alábbi tér-és strukturizomerek képződésével kell számolni:



A legkiterjedtebb vizsgálatok a nátrium-bórhidriddel kapcsolatban történtek. A fémhidriddel történő redukció két kötésformát foglal magában: a karbonilszén kapcsolódását a hidridhez és a fém-oxigén kötés kialakulását:



Kinetikai tanulmányok mutatják, hogy az első hidrid-transzfer a leglassabb lépés, és hogy a kialakult alkoxi-bórhidridek az első lépésben nagyon gyorsan reagálnak / 33 /. Egy szubsztituált ciklohexanon / szteroid keton / redukciója két epimer alkoholhoz vezet. Rendszerint az egyik termék a domináns. A szteroid ketonok komplex fémhidridekkel történő redukcióját BARTON gyűjtötte össze és megállapította, hogy nem gátolt ketonok hidridekkel redukálva főleg ekvatoriális alkoholokat, gátolt ketonok pedig főleg axiális alkoholokat szolgáltatnak / 34 /.

A hidridredukciók sztereokémiájára a legszélesebb körben elfogadott elképzelés DAUBEN, NOYCE és munkatársai nevéhez fűződik / 35,36,37 /. Szerintük két tényező működik, amely meghatározza a végtermék kialakulását:

- a sztérikus faktor és
- a termékkialakulási faktor.

A sztérikus faktor működésénél figyelembe kell venni,

hogy a reagens közeledése a ketonhoz mennyire gátolt vagy nem gátolt. Ha a reagens közeledése erősen gátolt az egyik oldalról, akkor a nem gátolt oldalról valósulhat meg a támadás és ez határozza meg a végtermék sztereokémiáját. Minél nagyobb molekulájú a reagens, úgy növekszik az axiális alkohol mennyisége. A nátrium-bórhidridnek nagyobb a tényleges mérete, mint a litium-aluminiumhidridnek - és ezt ki kell terjesztetni azzal a ténnyel, hogy metanolos oldatban a ható reagens nem a nátrium-bórhidrid, hanem az ennél nagyobb méretű trimetoxi-nátrium-bórhidrid / 38 / -, ennél fogva a nátrium-bórhidrid metanolos oldatban több axiális alkoholt eredményez, mint a litium-aluminiumhidrid éteres oldatban.

Ha a reagens a keton mindkét oldaláról egyformán támadhat, akkor a termékkialakulási faktor a domináns, és így olyan hidridtranszfer valósul meg, amelynek során ekvatoriális alkohol képződik.

VAIL és WHEELER azt javasolták, hogy a reagens méretét és kovalens karakterét egyaránt figyelembe kell venni / 39 /. VAIL és WHEELER felismerték, hogy nátrium-bórhidriddel és litium-aluminiumhidriddel a redukciók alapvetően azonosak, a különbségek a méret és kovalens karakter különbözőségéből adódnak. Jelentős különbség a két reagens között, hogy litium-aluminiumhidrid-redukciókban a reagens mindig litium-aluminiumhidrid, de nátrium-bórhidrid-redukciókban a reagens alkoxi-bórhidridekké alakul, így a redukáló saját-

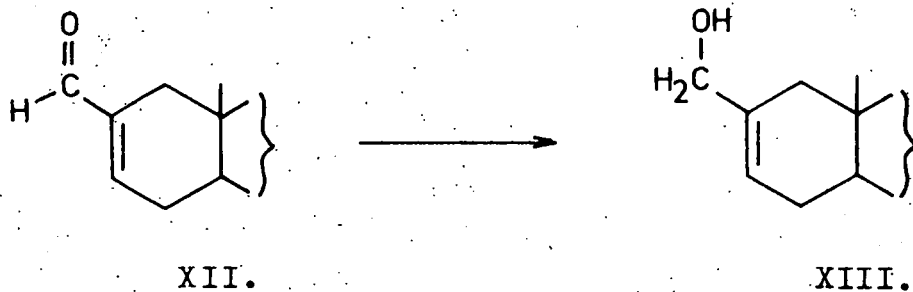
ság a megnövekedett méret és reaktivitás arányában növekszik. Általában ekvatoriális terméket szolgáltat a redukció kissé kovalens reagens / litium-aluminiumhidrid / használata esetén nem-poláros oldószerben. Az átmeneti állapot kialakulásában ilyenkor az oxigén-fém kötésforma játszik szerepet. Ezzel szemben axiális alkoholok kialakulása gyakoribb nagy, ionos reagensekkel / nátrium-bórhidrid, trimetoxi-nátrium-bórhidrid / poláros, protikus oldószerben végzett redukciók során.

Nátrium-bórhidriddel végzett redukciókban az epimerek aránya ugyanolyan, mint litium-aluminiumhidriddel végezve, de az előbbi esetben rendszerint több axiális alkohol képződik. Ez különösen igaz metanolos oldatban végzett redukciókra / 38,39 /. Ennek ellenére a tapasztalat azt mutatja, hogy  $\Delta$ 4-3-keetonok nátrium-bórhidrides redukcióiban a keletkezett  $\beta$ -epimer maximális mennyisége 70-95% volt / 40,41 /.

A hőmérséklet hatása a redukció szterikus lefutására olyan, hogy növekvő hőmérséklet az alacsonyabb százalékban, csökkenő hőmérséklet pedig a nagyobb százalékban képződött epimer mennyiségét növeli / 39,42 /.

### 1.5. A C-2-formil-származékok redukciója

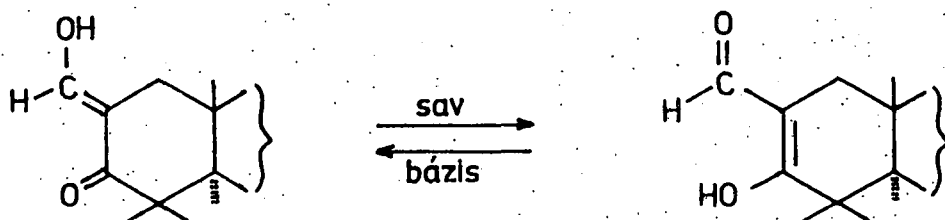
Az A-gyűrű C-2-formilcsoportjának redukcióját valósi - totta meg BOWERS és munkatársai / 43 / nátrium-bórhidrid- del metanolos oldatban a 2-formil-androszt-2-én-17 $\beta$ -ol és ugyanezen vegyület különböző 17 $\alpha$ -alkil-, alkenil- és alkinil-származékai esetén; a redukciók során a megfelelő C-2-hidroximetil-származékok képződtek jó termeléssel, a C-2-olefinkötés nem vett részt a hidrogénezésben:



### 1.6. A gyűrűs formil-ke-ton rendszerek enolizációja és redukciója

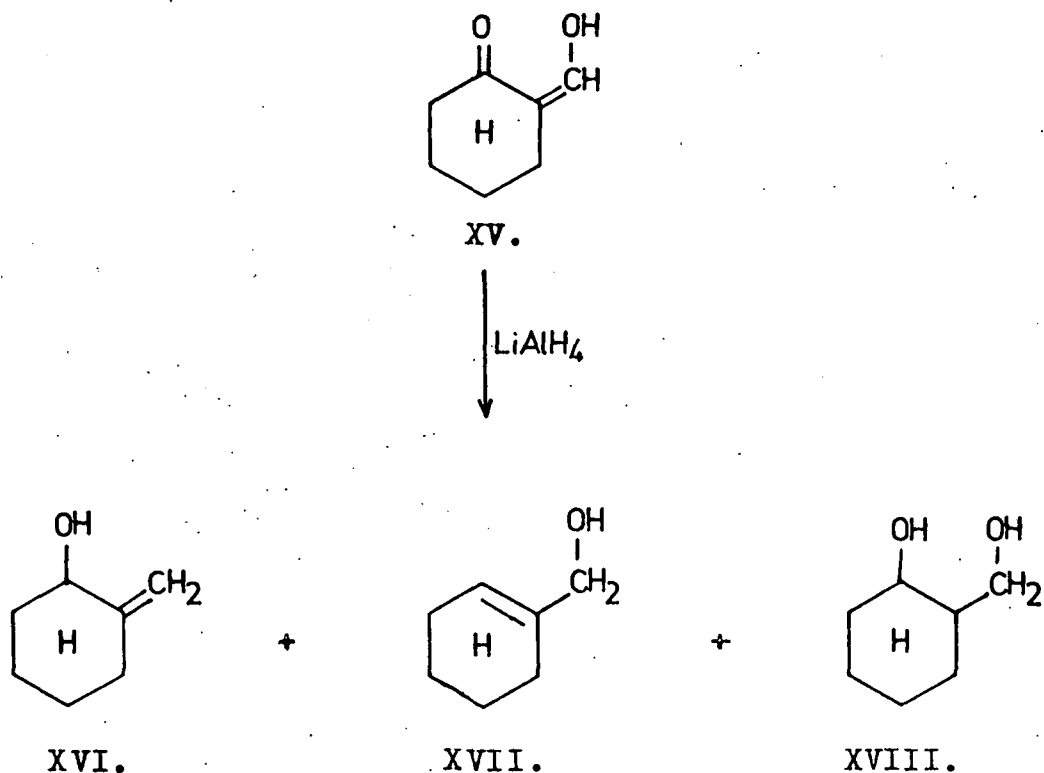
Egy formil-ke-ton rendszer a pH-tól, valamint a közeg polaritásától függően enol-oxo-tautomerizációra képes. Az izomerizációt HOLKER tanulmányozta a 4,4-dimetil-szubsztituenst tartalmazó modellen / 44 /. Ezzel a választással

HOLKER kizárta a C-4 felé történő enolizáció elvi lehetőségét, így modellvegyületében két enol-tautomer megjelenésével lehet számolni. A C-2-hidroximetilén-C-3-ke-ton rendszer nyomnyi sav hatására a másik tautomer, a C-2-formil- $\Delta$ 2-3-ol rendszerré alakul; bázis hatására a tautomerizáció fordított irányu. Mindkét enolforma izolálható az oldatból. Az elmondottakat az alábbi séma szemlélteti:



CLINTON és munkatársai az enolizáció lehetőségét tanulmányozták a 2-formil-5 $\alpha$ -androsztán-3-on, 2-formil- $\Delta$ 4-androsztén-3-on és a 2-formil-androszt-4,6-dién-3-on származékoknál / 6 /. A formil-ke-ton rendszer szerkezeti saját-ságainak megállapítása céljából fizikai-kémiai méréseket végeztek, megvizsgálták a vegyületek viselkedését savas és lúgos kezelés hatására. Vizsgálati eredményeik elemzéséből azt a következtetést vonták le, hogy a szóbanforgó rendszer oldatban és reakciók során az egyensúlyi állapotból a hidroximetilén-ke-ton enolforma felé van eltolva.

Az enolátionok kialakulása döntő jelentőségű a hidroximetilén-ke-tonok komplex fémhidrides redukciójában. DREIDING és HARTMAN szerint / több elfogadható elmélet is van / a redukciók során képződött termékek formáját és képződésük százalékát a közti enolátsók és a komplex fémhidridek különböző oldékonysága messzemenően megszabja / 45 /. DREIDING és HARTMAN enolizábilis dikarbonil vegyületeket redukáltak litium-aluminiumhidriddel. A szerzők azt találták, hogy a 2-hidroximetilén-ciklohexanon redukciója litium-aluminiumhidriddel éteres oldatban visszafolyatva keverékhez vezet; 2-metilén-ciklohexanol, 1-ciklohexén-metanol és 2-hidroximetil-ciklohexanol képződik 5:2:1 arányban:

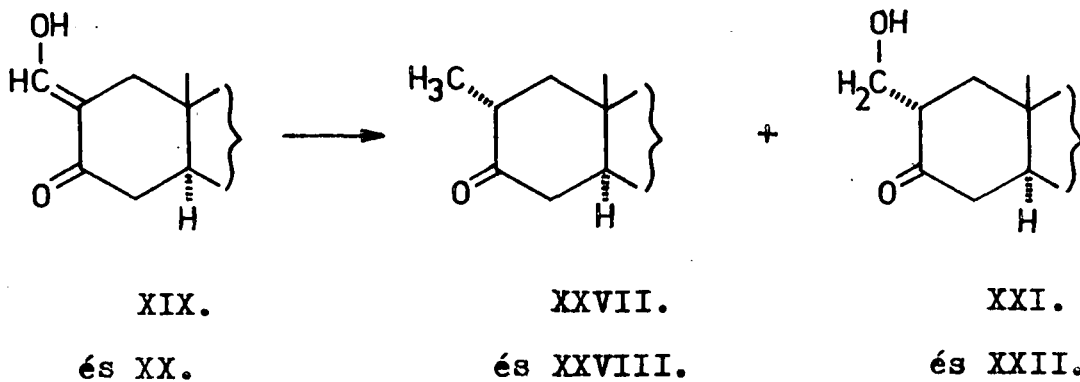






a ketoncsoportot megtámadná.

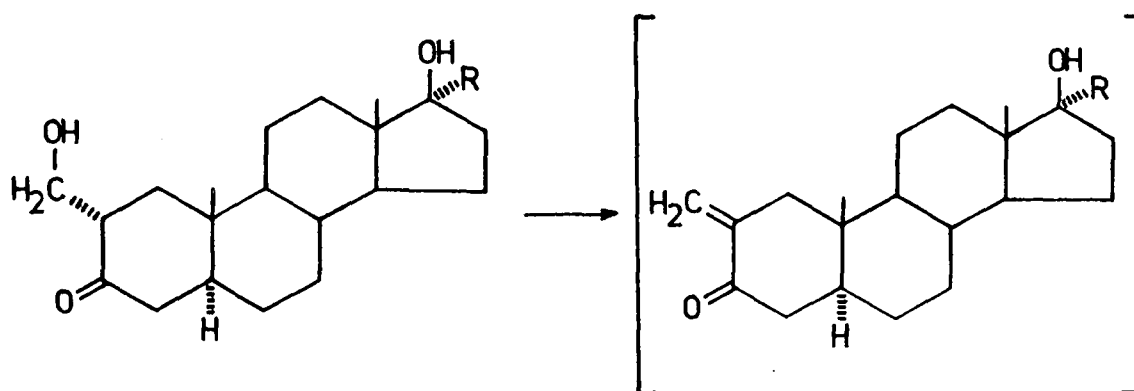
KNOX és VELARDE 2-hidroximetilén-3-ketoandrosztánok és ezek metilétereinek katalitikus hidrogénezését írják le / 4 /. Megfigyelésük szerint a 2-hidroximetilén-3-ketoandrosztánok katalitikus hidrogénezése vizes metanolos vagy tetrahidrofurános oldatban 5%-os palládium-csontszén katalizátorral a 2  $\alpha$ -metil-3-ketoandrosztánokat szolgáltatja, ugyanakkor 2  $\alpha$ -hidroximetil-3-ketoderivátumok is keletkeznek a redukció során:



A 2  $\alpha$ -metil-és a 2  $\alpha$ -hidroximetil-származék képződésének aránya oldószerfüggő, de az oldószerre való tekintet nélkül ezek voltak az egyedüli izolálható termékek. A hidrogénezett termékek tisztítása direkt kristályosítással vagy szilikagélen való kromatográfiával történt.

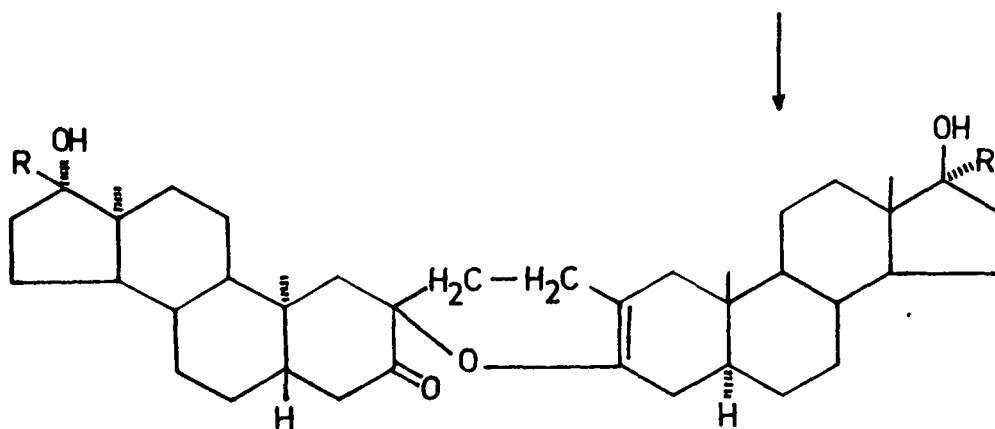
Amint az a  $\beta$ -hidroxi-ketonoktól várható, a 2-hidroximetil-3-ketoandrosztánok érzékenyek lugra, ilyen körülmé-

nyek között könnyen veszítenek vizet, és így C-2-metilén-C-3-etonok képződnek. KNOX és VELARDE szerint a dehidratálódott közti termék bisz-szteroiddá alakul, amely a hidroximetil-keton és a metilén-keton addíciójából származik:



XIX.  
és XX.

XXIXa.  
és XXIXb.



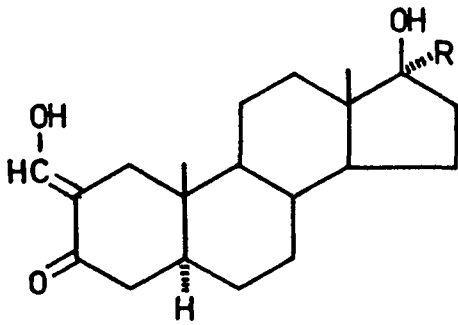
XXXa.  
és XXXb.

Mind a 2  $\alpha$ -hidroximetil-5  $\alpha$ -androsztán-17  $\beta$ -ol-3-on,

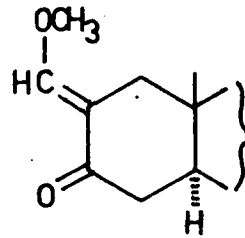
mind a 2  $\alpha$ -hidroximetil-17  $\alpha$ -metil-5  $\alpha$ -androsztán-17 $\beta$ -ol-3-on bázikus alumínium/III/-oxid oszlopról történő eluciója a megfelelő dimer terméket eredményezi kvantitatív termeléssel.

Az említett katalitikus hidrogénezést vizsgálva KNOX és VELARDE feltételezik, hogy a hidrogénezés kezdetben a termodinamikailag instabil 2 $\beta$ -metil /axiális/ -származékhoz vezet, és a 2 $\alpha$ -metil /ekvatoriális/ -származék csak alkálikus alumínium/III/-oxid oszlopon való kromatográfiával izolálható. Ugyanezt állapítják meg RINGOLD és munkatársai is, akik C-3-ketoandrosztánokat és C-3-keto- $\Delta$ 4-androsztánokat etil-formiáttal kondenzáltak, majd a keletkezett C-2-hidroximetilén-származékokat szobahőmérsékleten, metanolos oldatban, 1-3 atmoszféra nyomáson redukáltak palládium-csontszén katalizátor jelenlétében C-2-metil-C-3-ketoandrosztánokká, illetve C-2-metil-C-3-keto- $\Delta$ 4-androsztánokká/ 5 /.

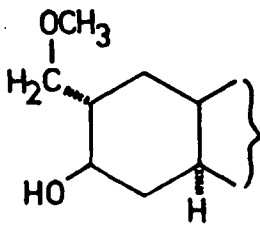
KNOX és VELARDE a C-2-hidroximetilén-C-3-ketoandrosztánokból kiindulva elkészítették azok enoléter-származékait is. Az enolétereket vizes metanolos vagy tetrahidrofurános oldatban telített éterekké alakították, amelyekben a változatlan C-3-ketoncsoportot éteres oldatban litium-alumínium-hidriddel redukálták  $\beta$  térállású hidroxilcsoporttá. Az elmondottakat az alábbi reakciósor mutatja:



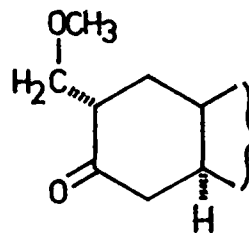
XIX.  
és XX.



XXXI.  
és XXXII.



XXXV.  
és XXXVI.



XXXIII.  
és XXXIV.

Sajnos, a képződött metoximetilén-származékok éterkötése csak igen erélyes körülmények között volna hasítható, így ez a módszer sem alkalmas a C-2-hidroximetil-származékok előállítására.

Mindezen példákból látható, hogy C-2-hidroximetilén-C-3-keton-rendszert tartalmazó szteroidok olyan redukciója, amellyel jó termeléssel lehetne C-2-hidroximetil-C-3-ketoszteroidokat készíteni, telítetlen rendszereken nincs leírva.

## 2.1. A Z E L V É G Z E T T K I S É R L E T E K L E I R Á S A É S É R T É K E L É S E

A C-2-hidroximetil-és C-3-hidroxilcsoportok egyidőben történő kiépítésére az irodalom nem közöl módszert. A C-16-hidroximetilén-C-17-ketoszteroidok nátrium-bórhidriddel való redukciója egyaránt érinti mindkét funkciós csoportot, így egy lépésben lehet eljutni a C-16-hidroximetil-C-17-hidroxiszteroidokhoz, illetve azok izomerkeverékéhez;  $16\beta, 17\beta$ ,  $16\alpha, 17\beta$ ,  $16\beta, 17\alpha$  diolok képződnek a redukció során / 9,10 /. E redukció ismeretében célszerűnek mutatkozott alkalmazni a módszert az A-gyűrű analóg rendszerére, azaz elvégezni a C-2-hidroximetilén-C-3-ketoszteroidok redukcióját. Ebből a célból első lépésben C-2-hidroximetilén csoportot építettünk a molekulába.

Az általunk végrehajtott kondenzációs reakciók, amelyek alkalmasak az A-gyűrű fenti módosítására, abszolút benzolos oldatban játszódnak le etil-formiát reagenssel, nátrium-metilát jelenlétében. A kiindulási vegyületek az alábbiak voltak:

tesztoszteron

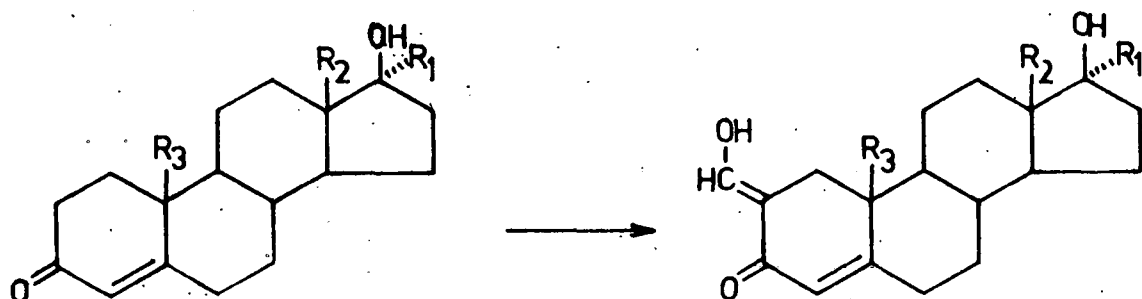
$17\alpha$ -metil-tesztoszteron

$17\alpha$ -etinil-tesztoszteron

17  $\alpha$  -etinil-19-nor-tesztoszteron

5  $\alpha$  -androsztán-3,17-dion

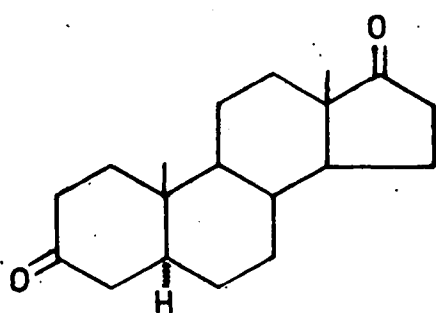
A formilezési reakciókat az alábbi reakcióegyenletek mutatják:



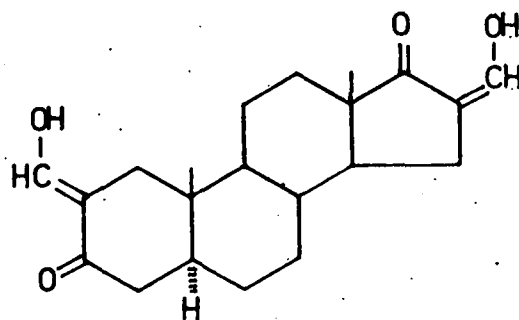
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1.	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3.	C≡CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4.	C≡CH	CH <sub>3</sub>	H

1. XXXVII.
2. XXXVIII.
3. XXXIX.
4. XL.

- XL I.
- XLII.
- XLIII.
- XLIV.



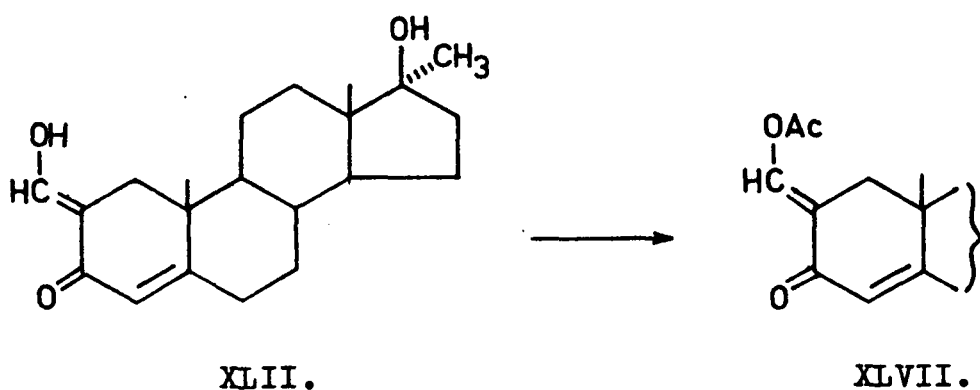
XLV.



XLVI.

A reakciókat vékonyrétegkromatográfiásan követtük, valamint a ferri-kloriddal való színreakciót használtuk fel az

azonosításra. /Az enolos hidroxilcsoport a reagenssel ke-  
látkomplexet képez, s a komplex megjelenését sötétlila szín  
jelzi./A C-2-hidroximetilén-származékok tisztítása nehéz-  
kesnek bizonyult, ezért azokat nyers termék állapotban hasz-  
náltuk fel a redukciókhoz. A 2-hidroximetilén-17  $\alpha$ -metil-  
-tesztoszteron esetében elkészítettük a vegyület enolacetát-  
származékát, amely jól kristályosítható, és a származék  
infravörös spektruma, valamint C,H analízise valószínűsíti  
a megfelelő szerkezetet.



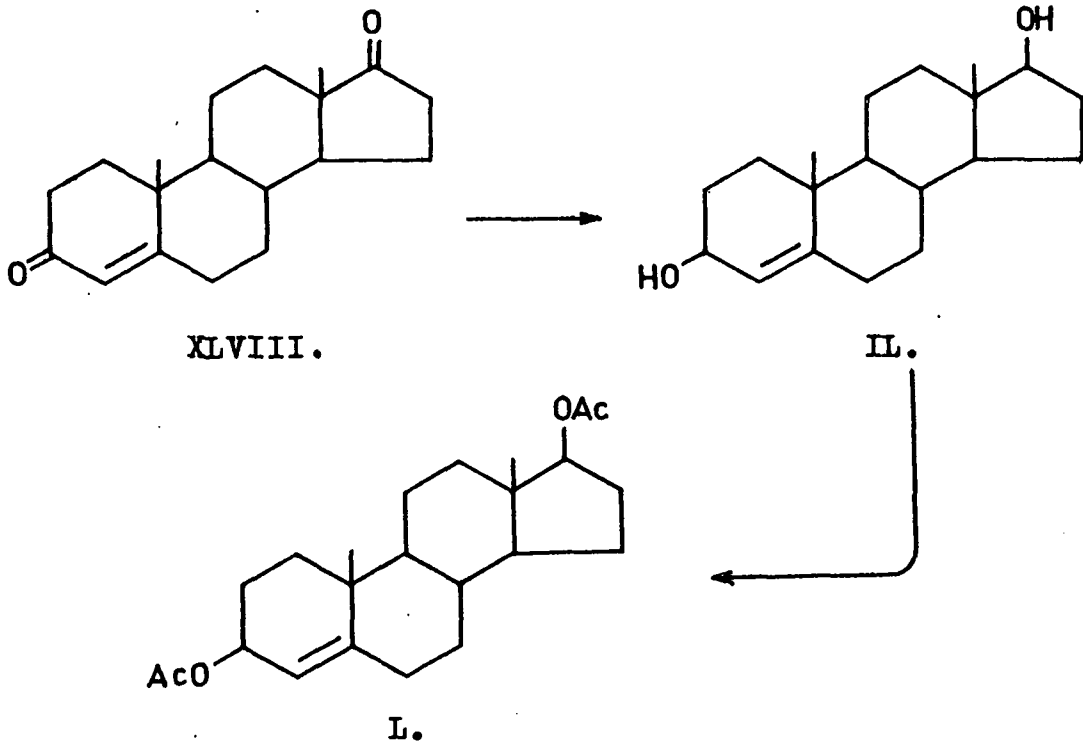
A redukciós reakciók kivitelezéséhez nátrium-bórhidrid reagenst választottunk, egyrészt mert könnyen kezelhető reagens, másrészt pedig a D-gyűrű analóg C-16-hidroximetilén-C-17-ketonrendszerének redukciója során szintén ez a redukálószer került felhasználásra. A redukciókat, amelyek 1 óra alatt teljessé válnak, metanolos oldatban hajtottuk



vége szobahőmérsékleten, 10 mól mennyiségű nátrium-bór - hidriddel. Rendszerint a redukcióselegyet átsavanyítják, bár számos kísérleti adat megvizsgálásából azt a következtetést lehet levonni, hogy az alkoholok képződését javítja, ha a feldolgozáskor kerüljük az átsavanyítást / 19 /. Ezt a szempontot mi is betartottuk, mert a tapasztalat szerint a képződött allil-alkohol sav hatására viszonylag könnyen dehidratálódik /lásd a későbbiekben/, továbbá számítani lehet a  $\Delta^4$ -kettős kötés izomerizációjára is ilyen körülmények között. Ezért a redukcióselegyből az izolálás vízzel való kicsapással történt.

Tanulmányoztuk az androszt-4-én-3,17-dion és a 17  $\alpha$  -metil-tesztoszteron a fent leírt kísérleti körülmények között megvalósított redukcióját. Az androszt-4-én-3,17-dion redukciósa terméke, amely gyakorlatilag 100%-ban képződött, valamint a belőle készült diacetát-származék teljes analógiát mutatott az irodalomban is leírt megfelelő vegyületekkel / 46 / jelezve azt, hogy a  $\Delta^4$ -kettős kötés a redukció folyamán nem telítődik, továbbá hogy a redukciós termékben a C-3-és a C-17-hidroxilcsoport egyaránt  $\beta$  térállásu.

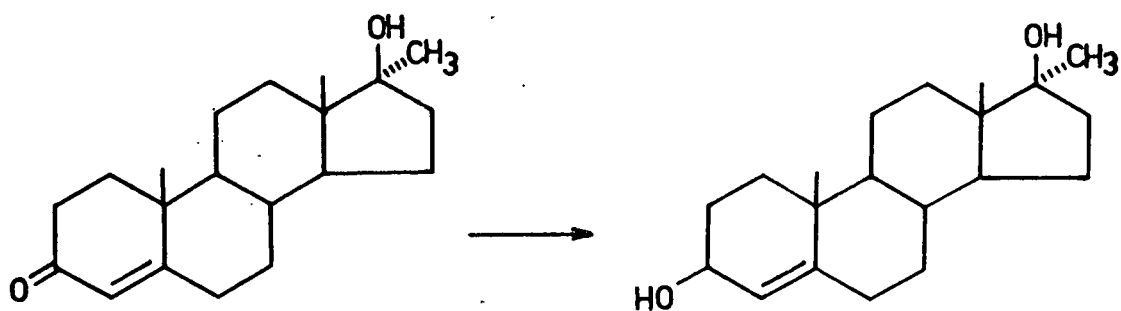
A reakciók sémája az alábbi:



A  $17\alpha$ -metil-tesztoszteron redukciós termékére vonatkozóan irodalmi adatokat nem találtunk, ezért ORD görbéje alapján azonosítottuk a  $\Delta^4$ -kettős kötés helyzetét; kontrollként az androszt-4-én- $3\beta,17\beta$ -diol és az androszt-5-én- $3\beta,17\beta$ -diol ORD görbáját használtuk fel / 1. ábra /.

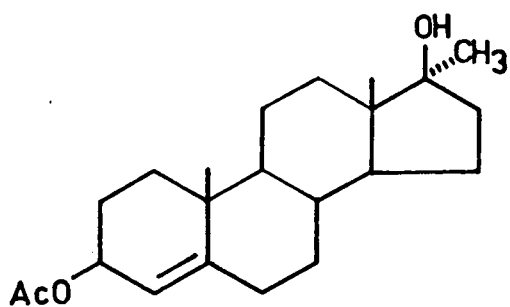
Mivel a C-17-tercier hidroxilcsoport acetilezését csak erélyesebb reakciókörülmények / $60^\circ\text{C}$ -os vízfürdőn való melegítés 1-2 órán át/ biztosítják, a szobahőmérsékleten ecetsavanhidriddel piridines oldatban megvalósított acetilezési reakció során a redukált származékból a megfelelő

monoacetát-származék képződik:



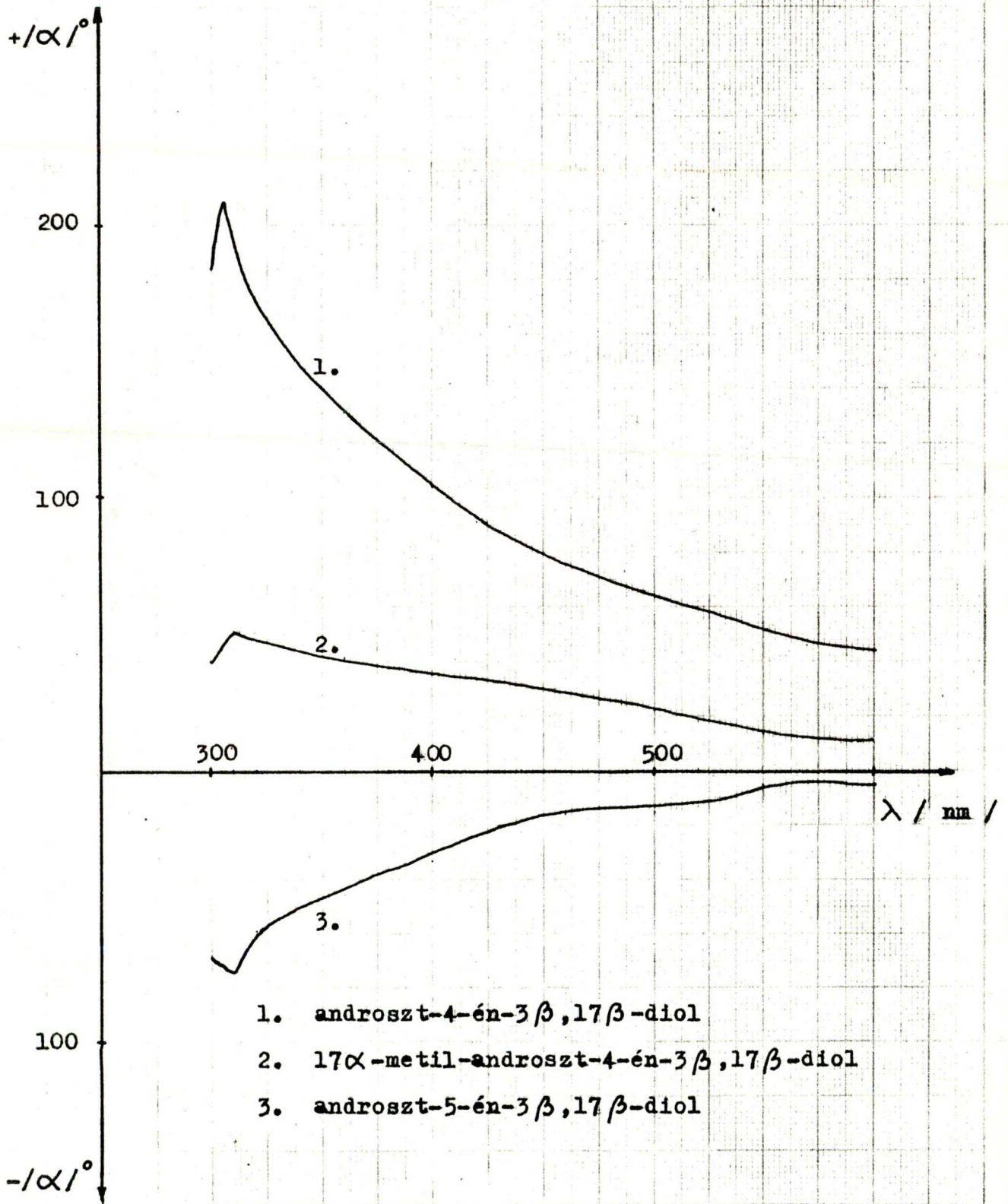
XXXVIII.

LI.



LII.





1. ábra.

Az 1. ábra szemlélteti, hogy az androszt-4-én-3 $\beta$ ,17 $\beta$  -diol pozitív görbét ad, míg az androszt-5-én-3 $\beta$ ,17 $\beta$  -diol az előzővel csaknem tükörképi negatív görbét mutat. A 17 $\alpha$  -metil-tesztoszteron redukciós származéka is pozitív görbét szolgáltat, s ebből a tényből a vegyület  $\Delta$ 4-3-hidroxi-rendszerének jelenléte valószínű. Az ORD görbékből az is megállapítható, hogy a C-3-ketoncsoport redukciója  $\beta$ -térhelyzetű hidroxilcsoportot szolgáltat, ugyanis az  $\alpha$ -térhelyzetű hidroxilcsoport pozitív irányban sokkal jobban befolyásolja a forgatási előjeleket /47/.

Miután kísérletileg tisztáztuk a  $\Delta$ 4-3-keton-rendszer redukcióját nátrium-bórhidriddel, megvizsgálhatjuk az egyfel több funkciós csoportot tartalmazó, C-2-hidroximetilén- $\Delta$ 4-3-keton-rendszer redukcióját ugyanolyan körülmények között.

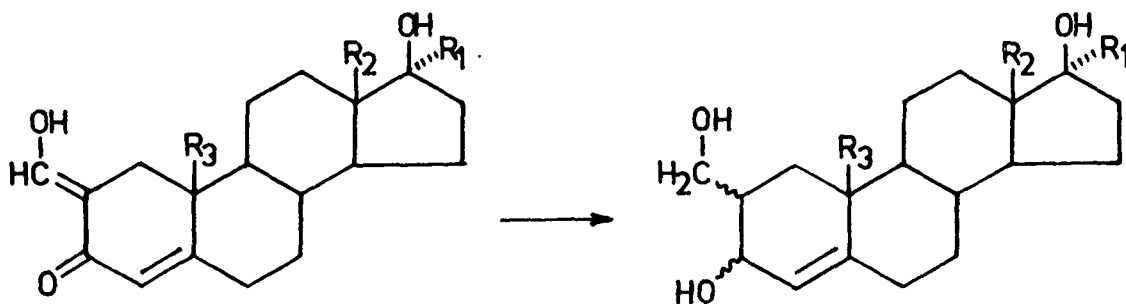
## 2.2. 2-hidroximetil-3-hidroxi-androszt-4-én-származékok előállítása és vizsgálata

A C-2-hidroximetilén- $\Delta$ 4-3-ketonok redukcióját az előzőeknek megfelelően metanolos oldatban valósítottuk meg nátrium-bórhidrid reagens segítségével. A redukciós reakcióelegyet kb. 1 óra múlva dolgoztuk fel, és a már ismert okok miatt /a  $\Delta$ 4-kettős kötés izomerizációjának és

a C-3 allil-helyzetű hidroxilcsoport dehidratálódásának lehetősége/ a feldolgozás folyamán végig megtartottuk a lugos pH-t, és vízzel való telítést alkalmaztunk.

Az izolált termékek infravörös spektrumaiban a hidroxilcsoporton és az olefinkötésen kívül egyéb funkciócsoport nem látható, a redukció tehát teljes volt. Tekintettel arra, hogy a redukció során két új aszimmetria-centrum keletkezik, négy tényszerű megjelenése várható. Ezért nem váratlan, hogy a redukciós reakcióelegy vékonyrétegkromatogramján két főfolt látható. A redukciós termékek közül a polárosabb foltnak megfelelő termék a feldolgozás folyamán az anyalugban marad, és a kiszűrt, majd átkristályosítással tisztított másik termék vékonyrétegekromatográfiásan egységes.

A fentiek figyelembevételével a megfelelő kiindulási anyagokból az alábbi származékokat készítettük el:



1. XLI.
2. XLII.
3. XLIII.
4. XLIV.

- LIII.
- LIVa és LIVb.
- LV.
- LVI.

Első feladatunk a redukciós termékek összegképletének és szerkezetének a tisztázása volt. Ismert több olyan redukció, ahol a C-2-hidroximetilén csoport a redukció első lépésében hidroximetil csoporttá alakul, majd spontán dehidratálódás útján metilénecsoport képződik. A vizsgálati adatként kapott C,H analízis alapján azonban a redukált származékok 3 hidroxilcsoportot tartalmaznak, tehát nem dehidratálódott termékekkel van dolgunk. Ezt az adatot kis-sé fenntartással kell kezelnünk, hiszen ismert, hogy különösen hidroxilcsoportot tartalmazó szteroidok szívesen kötnek meg mindenféle szerves oldószert kristályoldószerként / 48 /, így az átkristályosításra használt metanol benne lehet a molekulában, és a várt triol összegképletét az esetben is megkaphatjuk, ha netán két hidroxilcsoportot tartalmaz a molekula. Ezért acetilezési reakcióval alakítottuk át a redukció termékeit.

A piridines oldatban ecetsavanhidriddel végzett acetilezési reakcióban a 2-hidroximetilén-tesztoszteron redukált terméke szobahőmérsékleten 12 óra alatt teljesen átalakul az analízisek szerint is annak triacetát-származékává. A 17  $\alpha$ -alkilszubsztituált-2-hidroximetilén-tesztoszteron redukált termékei az analízisek alapján ugyanilyen körülmények között diacetát-mono-ol-származékokat adnak, és csak melegítés hatására lehet azokat triacetátokká alakítani. Ezekből az adatokból következik, hogy a C-2-hidroximetilén-C-3-ke-ton-rendszer a várákozásnak megfelelően C-2-hidroxi-

metil-C-3-hidroxi-rendszerre redukálódik, tehát egy primer és egy szekunder hidroxilcsoporttal számolhatunk a szteroidmolekula A-gyűrűjén.

Sikerült észlelnünk a C-3-hidroxilcsoport jelenlétét a 2-hidroximetil-17  $\alpha$  -metil-androszt-4-én-3 ,17  $\beta$  -diol NMR spektrumából. A spektrumon látható, hogy két különböző helyen jelentkezik, illetve tűnik el nehézvíz hatására az -OH jel. A különböző kémiai eltolódás mértéke a különböző kémiai környezetre vezethető vissza. A kisebb kémiai eltolódású -OH jel szinglett jel és 4,08 ppm-nél jelentkezik, a másik -OH jel két proton értékű multiplett 4,47 ppm-nél. A spektrumon ezen kívül egyetlen olefinkötésre támaszkodó proton jel is található 5,18 ppm-nél, amely jellemző a C-4-hidrogénre. Következésképpen nem csak a C-2-hidroximetil csoport épült ki, hanem az olefinkötés C-4 helyzetben maradt.

További bizonyítékot adtak a szerkezetre vonatkozóan a triacetát-származékok NMR spektrumai. A felvételek a 2-hidroximetil-17  $\alpha$  -metil-androszt-4-én-3 ,17  $\beta$  -diol és a 2-hidroximetil-17  $\alpha$  -etinil-androszt-4-én-3 ,17  $\beta$  -diol triacetát-származékáról készültek el. A spektrumokon a 3 acetilcsoport, a váz metilcsoportjai és a 17  $\alpha$  -alkilsubstituens jelein kívül két jellegzetes jel látható: 4,07 ppm-nél a két proton értékű metilén jel, amely csak a C-2-acetoximetil csoport metilén jele lehet; 5,23 ppm-nél a C-4-hidrogén, amelynek multiplettje sajnos elfedi a kb. 0,5



értékű C-3-hidrogén jelének szerkezetét.

A szerkezetbizonyításhoz felhasználtuk a tömegspektrometriás mérések adatait is. A 2-acetoximetil-17 $\alpha$ -metil -androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol-3,17-diacetát-származék a tömegspektrum adatai szerint  $C_{27}H_{40}O_6$  összegképletű vegyület, amely 460-as molekulaszáma, kicsiny molekulaiont ad. A 100%-osnak vett csúcs a 357-es tömegszáma /M-60+43/ rész, amely a kétszeresen dezacetilezett /ecetsav és ketén formájában/ résznek felel meg. Ugyanezeket a következtetéseket lehet levonni a 2-acetoximetil-17 $\alpha$ -etinil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol-3,17-diacetát tömegspektrumából is; szintén kicsiny molekulaiont látható 470-nél. Maximális csúcsot ez esetben is az M-60+42, illetve az M-60+43, azaz a kétszeresen dezacetilezett fragmens ad.

A redukált származékok térszerkezete, tehát lényegében a redukció térbeli lefutása nem tisztázott, feltehetőleg nem sztereospecifikus redukcióról van szó. A D-gyűrű analóg  $\alpha, \beta$ -formil-ke-ton rendszerének azonos körülmények között megvalósított hidrogénezési reakciója az alábbi táblázatban feltüntetett arányban szolgáltatotta a megfelelő sztereoizomer diol-származékokat:

16-hidroximetil-17-hidroxil- csoportok térállása	izomer százalékos mennyisége	
	ösztron sorban	androsztén sorban
16 $\beta$ ,17 $\beta$	20	40
16 $\beta$ ,17 $\alpha$	33,33	15
16 $\alpha$ ,17 $\beta$	46,66	45

Mivel a redukció során két új aszimmetriacentrum alakul ki, elvileg négy sztereoizomer diol megjelenésével kell számolni; a C-16-hidroximetilén-C-17-ketoszteroidok hidrogénezése azonban C-16  $\alpha$ -hidroximetil-C-17  $\alpha$ -hidroxi-izomert nem szolgáltatott.

Munkánk során a 2-hidroximetilén-17  $\alpha$ -metil-tesztoszteron redukcióját vizsgáltuk meg részletesebben. Mint azt már az előzőekben említettük, a redukciós reakcióelegy vékonyrétegkromatogramja nem egységes, hanem kis  $R_f$ -értékbeli különbséggel két, egymástól eltérő színű főfolt látható a kromatogramon. A feldolgozás folyamán a két főfoltnak megfelelő redukciós termék külön-külön izolálható. Ha a redukciós reakcióelegyet vízzel telítjük, akkor a kissé nagyobb  $R_f$ -értékű redukált származék szilárd formában kicsapódik, a másik pedig a szűrletben marad és jóllehet etil-acetáttal extrahálható, kristályos formába nem tudtuk hozni. Az ily módon szétválasztott redukciós termékekből készült különböző származékok /diacetát, acetamid, mangán-dioxidos oxidációval nyert származék/ egyértelműen bizonyítják az Agyürü 1,3-diol-rendszerének jelenlétét mindkét esetben.

A kémiai átalakításokon túl az NMR és a tömegspektroszkópia csak a vegyületek szerkezetét bizonyítja egyértelműen. A funkciós csoportok térbeli helyzetére vonatkozóan sajnos az NMR spektrumok semmit nem tudnak mondani, mert a szabad -OH-t tartalmazó vegyületek esetében a C-2, illetve a C-3-hidrogén egyáltalán nem látszik, és sajnos az acetát-szár-

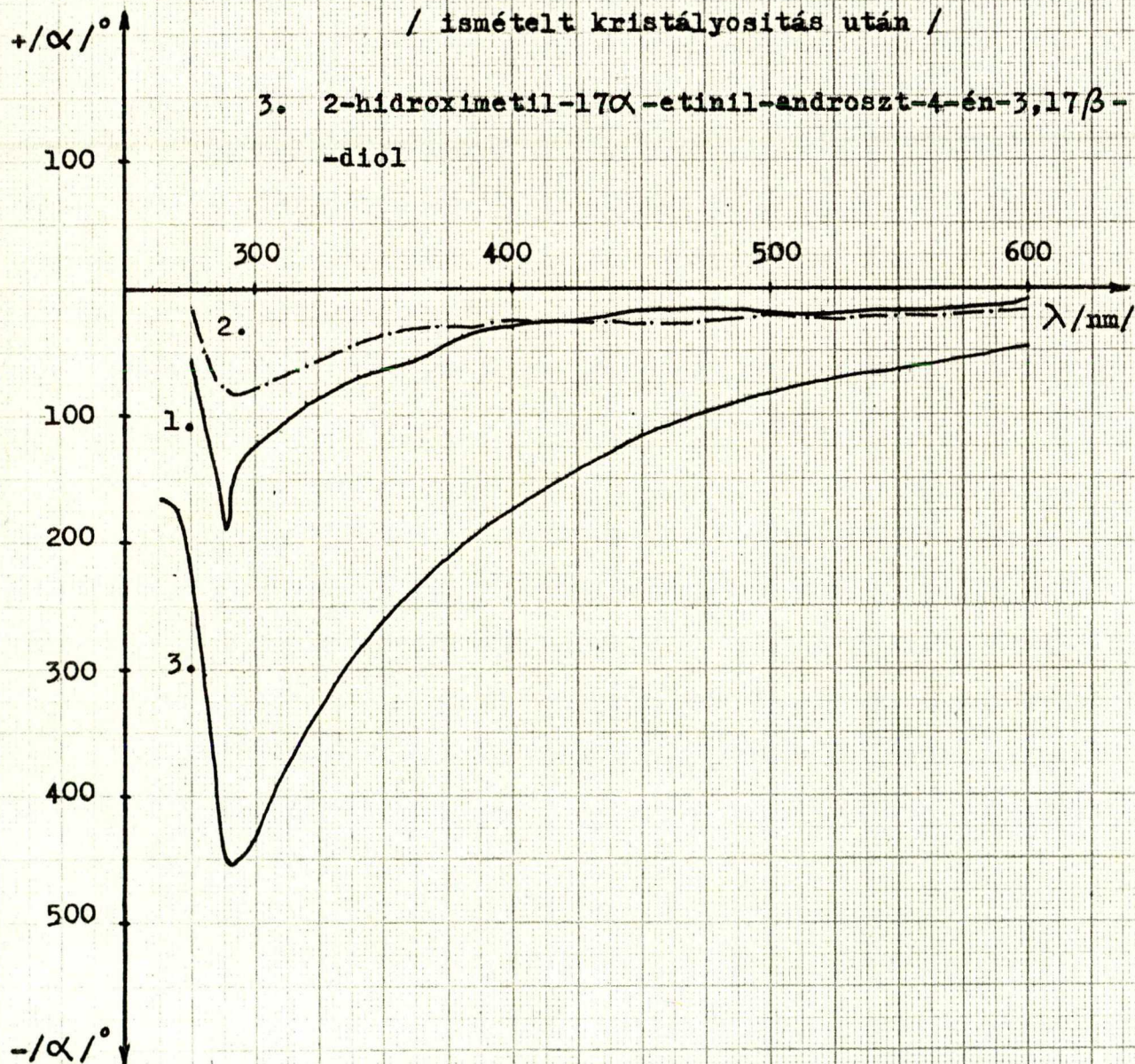
mazékoknál is éppen csak észlelhető a C-3-hidrogén helye, de szerkezetét fedi a C-4-hidrogén multipliettje.

Ilyen módon az optikai rotációs diszperzió módszere adhat némi felvilágosítást. Azt már korábban vizsgáltuk, hogy a  $\Delta$ 4-3-hidroxi-rendszer C-17 $\alpha$ -hidrogén-C-17 $\beta$ -hidroxi, illetve C-17 $\alpha$ -metil-C-17 $\beta$ -hidroxicsoporthok esetén pozitív görbét ad. A hidroximetilén-kezonokból nyert trioljaink ORD görbéi viszont nagy negatív forgatási értékeket mutattak a vizsgált tartományban / 2. ábra /.

A negatív forgatási értékeket két dologgal lehet magyarázni. Egyrészt, ha a C-3 hidroxilcsoport  $\alpha$ -térállású, akkor olyan nagy a negatív irányú hozzájárulása, hogy kompenzálja, illetve meghaladja az egyébként pozitív hatású  $\Delta$ 4-kettős kötés hozzájárulását. Másrészt, ha a C-2 hidroximetil csoport axiális térhelyzetű, akkor az alapgörbe ismételten előjelet vált. A további elemzésnek azért nincs értelme, mert annak ellenére, hogy a vékonyrétegkromatogramon anyagaink egységesnek mutatkoznak, az is feltételezhető, hogy azonos polaritású izomerek keverékéről van szó. Erre az a tény enged következtetni, hogy a vizsgált, 2-hidroximetil-17  $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3, 17  $\beta$ -diol-származék átkristályosítás után kisebb abszolút forgatási értékeket mutatott. Állandó forgatási értékig kristályosítással nem tudtuk tisztítani anyagunkat. Ezért a térizomereket kémiai módszerrel kell majd egymástól szétválasztanunk, ez azonban egy későbbi időszak feladata lehet.



1. 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol
2. 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol  
/ ismételt kristályosítás után /
3. 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -etinil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -  
-diol



2. ábra.



A C-16-hidroximetil-C-17-hidroxi-szteroidok esetében szelektív acetonidképzési reakciót lehet kiváltani a cisz térhelyzetű származékokból. A transz térhelyzetű csoportokat tartalmazó származékok nem adtak gyűrűs acetonidokat. Ez a módszer tehát kitűnőnek bizonyult az izomerkeverék komponenseinek szétválasztására. Hattagu gyűrű esetében ilyen szelektivitás nem várható, mert elvileg mind a cisz-, mind a transz-szubsztituált származékok adhatnak acetonidot. Ha más célra nem is, de az egyébként nehezen tisztítható C-2-hidroximetil-C-3-hidroxi-származékok tisztítására mindenképpen alkalmas az acetonidképzési reakció.

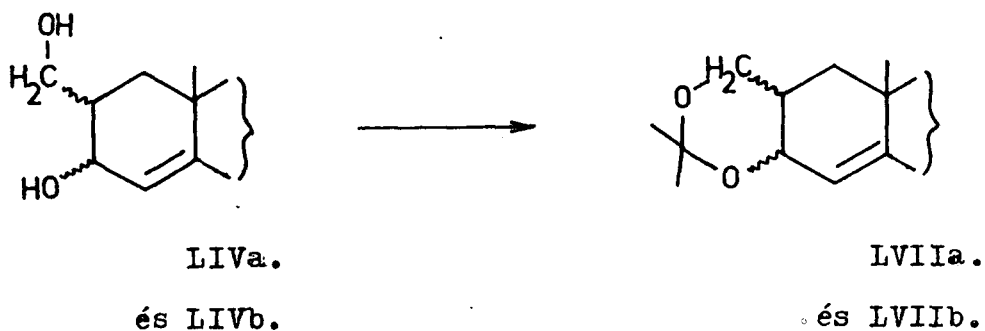
Ezen megfontolások alapján, para-toluolszulfonsav katalizátor jelenléte mellett aceton-dietil-ketál reagens segítségével gyűrűs acetonidot próbáltunk előállítani a 2-hidroximetil-17  $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17  $\beta$ -diol-származékból. Azt tapasztaltuk, hogy a kiindulási anyag igen gyorsan átalakult, az izolált termék azonban nem acetonid volt, már a polaritása alapján sem. A kontrollként, aceton-dietil-ketál reagens nélkül végrehajtott reakcióban, egyedül para-toluolszulfonsav hatására ugyanez a termék keletkezett.

A termék szerkezetére vonatkozóan az első feltételezés az lehet, hogy a savas közeg hatására az allil-helyzetű C-3-hidroxilcsoport dehidratálódás útján eliminálódik. KNOX és munkatársai munkáiból ismeretes, hogy a dehidratálódást - az 5  $\alpha$ -anellált-3-keto-származékok esetében -spontán ad-

dáció követi dimer termék keletkezése közben / 4 /. Ebből a tényből kiindulva azt vártuk, hogy az általunk vizsgált reakció is analóg módon játszódik le, tehát a reakció dehidratálódással indul, majd ezt követi egy dimerizációval járó folyamat. A kapott reakcióterméket ecetsavanhidriddel, piridines oldatban, szobahőmérsékleten -elkerülve a C-17-tercier hidroxilcsoport acetilezését- acetileztük. Az acetát-származék a C,H analízis szerint két acetylcsoporthot tartalmaz, továbbá a molekulaszulymeghatározás szerint dimer vegyület. Tömegspektrometriás mérések azonban azt mutatják, hogy dimerizáció az alapreakció folyamán nem lépett fel, az acetát-származék monomer vegyület. Ezt a paradoxont ezidáig nem sikerült feloldani.

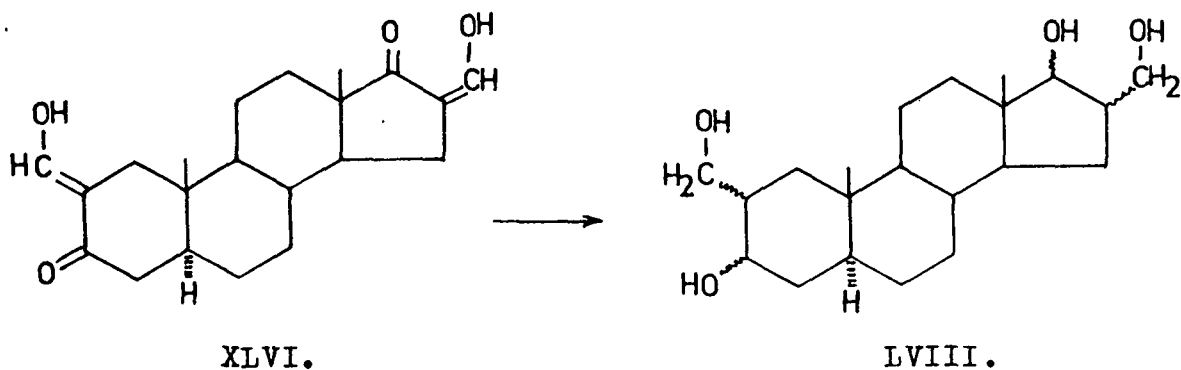
Az acetonidképzési reakciót csupán aceton-dietil-ketál reagens segítségével, esetleg nyomnyi mennyiségű para-toluolszulfonsav katalizátor jelenléte mellett végre lehet hajtani. Így a 2-hidroximetilén-17 $\alpha$ -metil-tesztoszteron redukciós reakcióelegyből az előzőekben már ismertetett módon izolált redukált termékekből elkészítettük a gyűrűs acetonid-származékokat, amelyek a vékonyrétegkromatogramon azonos  $R_f$ -értékkel, de különböző színnel jelennek meg. A redukciós reakcióelegyből vízzel kicsapott redukált termék acetonid-származéka átkristályosítással tisztítható, de az etil-acetátos extrakcióval izolált redukált termék acetonid-származéka oszlopkromatográfiás tisztítás után is szintelen olaj maradt.

Az acetonidképzési reakció reakcióegyenlete az alábbi:



2.3. A 2,16-bisz-hidroximetilén-5 $\alpha$ -androsztán-3,17-dion redukciója

A 2,16-bisz-hidroximetilén-5 $\alpha$ -androsztán-3,17-dion redukciója nátrium-bórhidriddel metanolos oldatban, szobahőmérsékleten feltételezhetően izomerkeverékhez vezet:



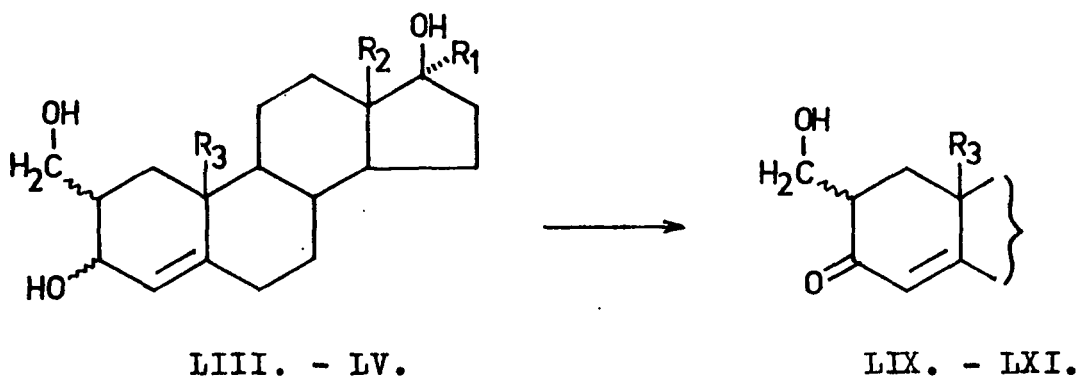
A reakció vékonyrétegekromatogramján három komponenst véltünk felfedezni, amelyek színük és  $R_f$ -értékük alapján jól elkülöníthetők egymástól. A redukciós reakcióelegyből direkt kristályosítással a legnagyobb  $R_f$ -értékű hidrogénezett termék izolálható, a másik két komponens az anyagban marad. A kristályos származék a C,H analízis szerint LVIII. összegképletének megfelelő, infravörös spektruma pedig a jelzett funkciós csoportokat tartalmazza.

A redukció térbeli lefutására vonatkozó kémiai és fizikai-kémiai vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak. Különösen a szteroid A-gyűrű szubsztituenseinek térbeli viszonyai várnak tisztázásra -bár a redukció feltételezhetően itt nem túl bonyolult-, hiszen a szteroid D-gyűrű analóg szubsztituenseinek a redukciója a már ismert módon valószínűleg meg / 9,10 /.



2.4. Allil-alkoholok szelektív oxidációja mangán-dioxiddal

Szteroidok körében, primer és szekunder allil-alkoholok átalakítására a mangán-dioxid gyakran alkalmazott oxidálószer. Így egy C-2-hidroximetilén- $\Delta$ 4-3-ketoszteroidból redukcióval kialakított C-2-hidroximetil- $\Delta$ 4-3-hidroxi-szteroidban a C-3-hidroxilcsoport /allil-alkohol/  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonná alakítható ezzel a szelektív oxidációs módszerrel. Az oxidáció azért szelektív, mert a C-2-szubsztituens primer hidroxilcsoportja, illetve a C-17 szekunder vagy tercier hidroxilcsoport az oxidációs folyamatban nem vesz részt. Az elmondottakat az alábbi reakcióegyenlet szemlélteti:



Allil-alkoholok szelektív oxidálására általánosan ismert és használt reagens a speciálisan elkészített és aktivált mangán-dioxid / 49,50 /. Az oxidáció heterogén fázisban játszódik le, mivel a mangán-dioxid az oxidálandó anyag szer-

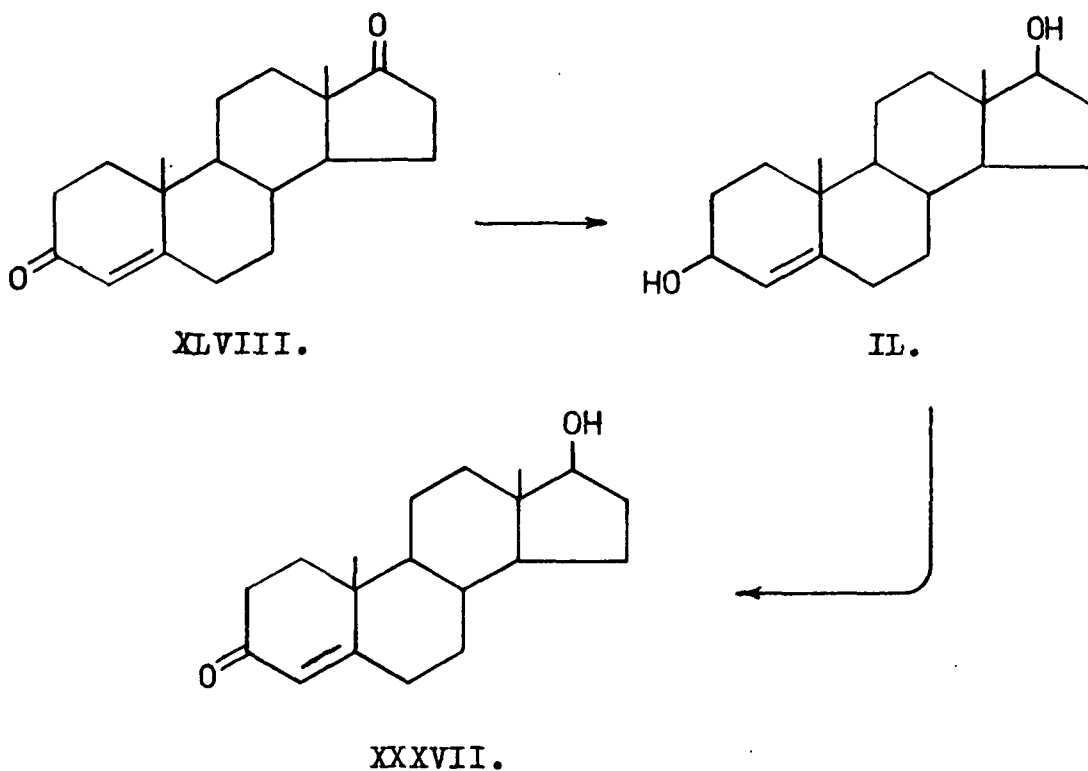
ves oldatában szilárd állapotban van jelen. Oldószerként alifás szénhidrogéneket vagy klórozott szénhidrogéneket szokás használni. A reakció szobahőmérsékleten játszódik le. Mivel a reakció heterogén, az oxidálószer és az oxidálandó anyag közötti adszorpció az oxidáció lényeges rész-folyamata. Az adszorpcióban nagy szerepet játszik az oldószer polaritása, valamint az oxidálószer felülete. Protonos oldószereket nem célszerű használni, mert az ilyen szolvensek versenyképesek az oxidálandó anyaggal, azaz csökkentik az oxidálószer felületi aktivitását. Az oxidálószer aktív területeinek a természete ismeretlen. Az oxidálószer aktiválása azt jelenti, hogy a mangán-dioxid hidratáltsági fokát a lehető legkisebbre csökkentjük. A mangán-dioxid aktivitása nagyban függ az elkészítés módszerétől és az oldószerek tisztaságától, amelyekben azt használjuk.

Az oxidáció sebessége függ az oxidálandó hidroxilcsoport térhelyzetétől. Ekvatoriális allil-alkoholok oxidációja jelentősen nagyobb sebességgel halad, mint a megfelelő axiális allil-alkoholoké, hiszen az oxidálandó hidroxilcsoporthoz képest geminális helyzetű hidrogén térállása szabja meg a reakciósebességet, amely akkor nagyobb, ha az illető hidrogén axiális térhelyzetet foglal el.

Más poláros csoportot vagy csoportokat tartalmazó szteroidok esetében az allil-helyzetű hidroxilcsoport néha érzéketlen a mangán-dioxidos oxidációval szemben, feltételez-

hetően azért, mert a poláros csoport vagy csoportok az oxidálószer aktív részeihez igen erősen kapcsolódnak. Így hidrazinok, hidrazonok és tiolok könnyen reagálnak, és azovegyületeket, azinokat és diszulfidokat adnak. Hemiacetálok észtereket szolgáltatnak, de ketálok, enoléterek és hasonló stabil csoportok az aktivált mangán-dioxiddal szemben közömbösek.

Az allil-helyzetű hidroxilcsoport szelektív oxidálhatósága nyújt pl. lehetőséget arra, hogy az androszt-4-én-3, 17-dion két lépésben tesztoszteronná alakítható:

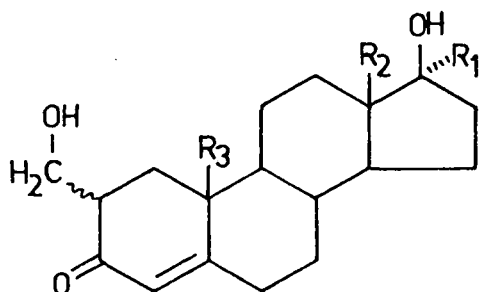


Magasabb hőmérsékleten vagy hosszabb reakcióidővel a mangán-dioxid bizonyos telített alkoholokat szintén oxidál

ketonokká vagy aldehidekké / 51 /. Gátolt hidroxilcsoportok szobahőmérsékleten nem reagálnak, de ekvatoriális primer és szekunder alkoholok nagyon aktiv mangán-dioxiddal, hosszú reakcióidő alatt /6 óra-4 nap/ , hexánban, dimetilformamidban vagy acetonitrilben oxidálódnak. A C-3-hidroxi- $\Delta^5$ -rendszer ilyen feltételek mellett kismértékben oxidálódik és C-3-keto- $\Delta^4$ -rendszert szolgáltat. Ugyanez a rendszer benzolos oldatban refluxálva mérsékelt termeléssel produkál 4,6-dién-3-on-t.

Esetünkben a mangán-dioxiddal történő oxidáció, mint alil-alkoholok szelektív oxidációja, egyben bizonyítéka annak, hogy a C-2-hidroximetilén- $\Delta^4$ -3-ketoszteroidok hidrogénezése során a  $\Delta^4$ -olefinkötés nem telítődött és nem vándorolt át a szteroidmolekula B-gyűrűjébe.

Mangán-dioxidos oxidációval, kloroformos oldatban az alábbi C-3-ketoszteroidokat készítettük el a megfelelő redukált származékokból:



- |      |                          |                    |
|------|--------------------------|--------------------|
| LIX. | $R_1 = H$                | $R_2 = R_3 = CH_3$ |
| LX.  | $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$ |                    |
| LXI. | $R_1 = C \equiv CH$      | $R_2 = R_3 = CH_3$ |

Az oxidált származékok összegképletét a belőlük készített észterek C,H analizise bizonyítja. Következésképpen, a C-2-hidroximetil csoport az oxidáció folyamán nem szenvedett változást; egyéb körülmények között a  $\beta$ -hidroxiketonok igen könnyen dehidratálódnak. Valamennyi származék  $\alpha$ ,  $\beta$ -telítetlen ketoncsoportja az infravörös spektrumokban  $1670\text{ cm}^{-1}$ -nél jelentkező karbonil sáv alapján jól detektálható.

Egyetlen megvilágítandó pont vegyületeink szerkezetében a C-2-hidroximetil csoport térállása. Erre vonatkozóan az NMR spektroszkópia és az optikai rotációs diszperzió mód- ad felvilágosítást.

A 2-hidroximetil-androszt-4-én-17  $\beta$ -ol-3-on NMR spektrumában a következő jelek láthatók:

egy proton értékű jel 5,77 ppm-nél

egy-egy proton értékű jel 3,78 és 3,68 ppm-nél

egy proton értékű jel 3,51 ppm-nél

három-három proton értékű jel 1,24 és 0,78 ppm-nél

A C-2-szubsztituenst nem tartalmazó, alapvegyületnek tekinthető androszt-4-én-17  $\beta$ -ol-3-on NMR jelei a következők:

egy-egy proton értékű jel 3,65 és 5,72 ppm-nél

három-három proton értékű jel 0,78 és 1,19 ppm-nél

Az 5,77 és 5,72 ppm-nél jelentkező jelek a C-4-hidrogéntől származnak mindkét spektrumban. A 3,65 ppm-es jel a C-17-szekunder hidroxilcsoportéhoz tartozik, erre épül rá a C-2-hidroximetil-származékban a hidroximetil csoport metilén

jelének látszólagos dublettje 3,78, illetve 3,68 ppm-nél. A primer hidroxilcsoport hidrogénje fedésben van a váz metilén jeleivel. A mindkét spektrumban azonosan 0,78 ppm-nél látható metil jel a C-18-metilcsoport jele, a másik, 1,24, illetve 1,19 ppm-nél jelentkező metil jel pedig a C-19-metilcsoportéhoz tartozik. Ez utóbbi, mindössze 0,05 ppm értéknyi különbség arra utal, hogy a C-2-szubsztituens nem gyakorol számottevő befolyást a C-19-metilcsoport kémiai eltolódására. Ez csak abban az esetben lehetséges, ha ez a szubsztituens a C-19-metilcsoporttól térben távol helyezkedik el, tehát  $\alpha$ -térállású. Ezt a térhelyzetet bizonyosnak vettük abból a tényből kiindulva is hogy a 17 $\alpha$ -etinil-tesztoszteron általunk elkészített C-2-hidroximetil-származéka azonos olvadáspontot mutatott a MANSON, SJORGEN és RIANO által mikrobiológiai úton elkészített és C-2  $\alpha$ -szubsztituált szerkezetűnek tartott vegyülettel/8/.

A C-2-szubsztituens konfigurációjának megerősítésére felvettük a 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-tesztoszteron optikai rotációs diszperziós görbáját. Háttérgörbéként a 17 $\alpha$ -metil-tesztoszteron azonos koncentrációban és oldószerben felvett görbáját tekintjük / 3. ábra /.

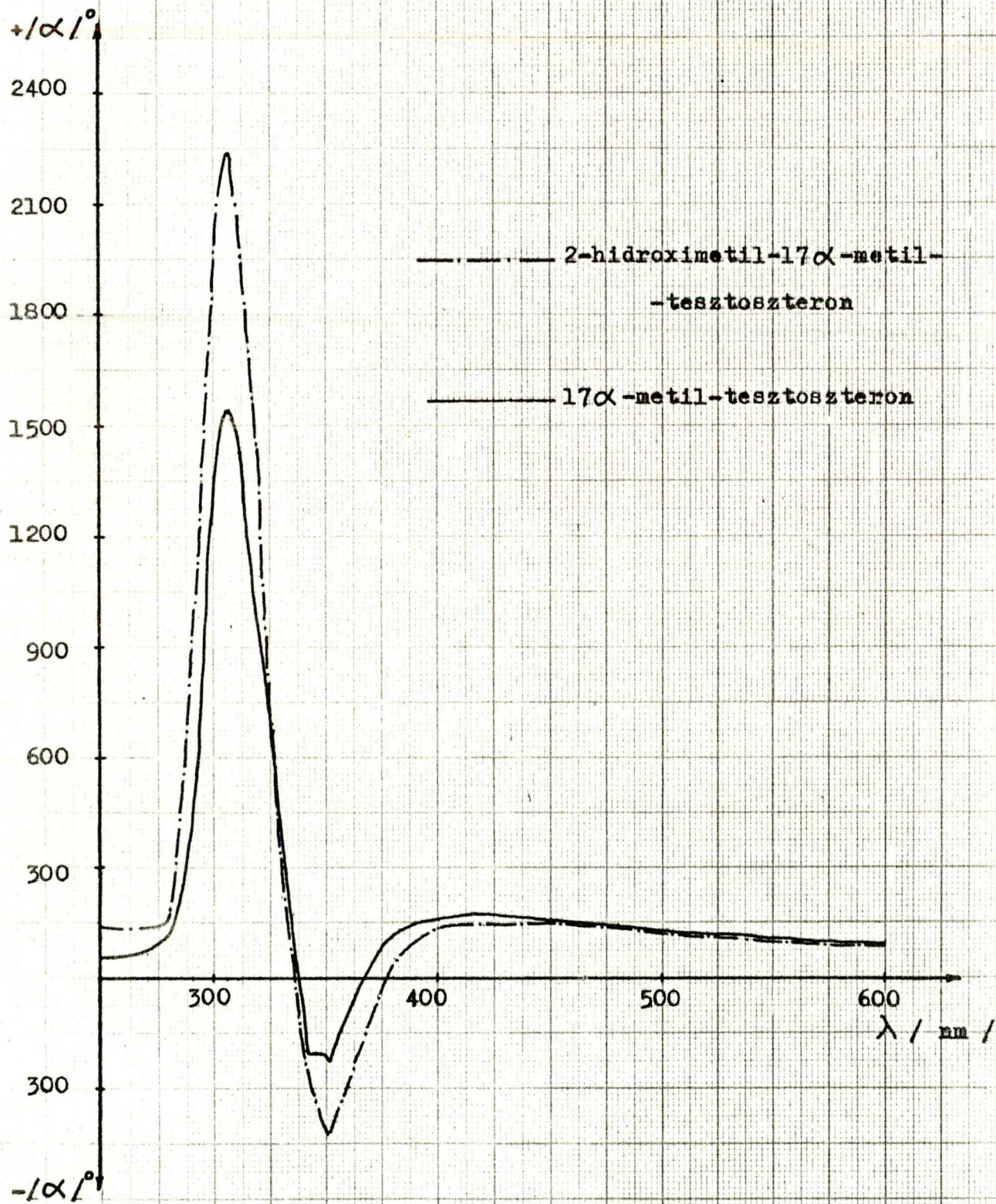
Mindkét görbén azonos hullámhosszaknál /348 nm körül, illetve 308 nm-nél/ található az extrémumok. A C-2-szubsztituens hatása mindössze az amplitudó növekedésében mutatkozik. Az oktánszabály értelmében ez az eset C-2  $\alpha$ -szubsztituáció esetében akkor lehetséges, ha a szteroid A-gyűrű kon-

formációja olyan félszék, amelyben a C-2 emelkedik a többi szénatom síkja fölé. Ez egyben azt is jelenti, hogy a C-2  $\alpha$ -szubsztituens ekvatoriális térállásu.

A fenti bizonyítékok alapján elfogadható, hogy az előállított C-2-hidroximetil-C-3-keto-származékok C-2-szubsztituense  $\alpha$  és ekvatoriális térállásu.

Tekintve, hogy azok a triolok, melyekből oxidációval juttunk el ezekhez a fent említett származékokhoz, nem bizonyított térszerkezetűek, két úton juthattunk el a szterikus egységes C-2  $\alpha$ -szubsztituált C-3-keto-származékokhoz. Az egyik lehetőség az, hogy trioljaink C-3 izomerek, amelyek közötti különbség az oxidáció során megszűnik. A másik lehetőség szerint, ha C-2 izoméria esete állt is fenn, ez azáltal szűnt meg, hogy a keton kialakulásakor a C-2  $\beta$ -szubsztituens izomerizálódott a termodinamikailag stabilabb C-2  $\alpha$  ekvatoriálissá. Az alkalmazott kísérleti körülmények között az utóbbi esetet kevésbé tartjuk lehetségesnek.





3. ábra.



### 3. K I S É R L E T I R É S Z

Az olvadáspontokat KOFLEK-blokkon mértük korrekció nélkül.

Az infravörös spektrumok UNICAM SP 200-as és UNICAM SP 1000-es készüléken készültek KBr pasztillában. Csak a termék funkciós csoportjaira jellemző sávok adatait adjuk meg.

Az ORD vizsgálatok módosított BELLINGHAM és STANLEY nem regisztráló spektropolariméterrel történtek, többnyire metanolos oldatban, 0,5 dm-es küvettában. A koncentrációt 0,1 körüli értéknek választottuk.

A fajlagos forgatóképesség meghatározására LIPPICH-féle polarimétert használtunk. A közölt forgatási értékek hibahatára  $\pm 2^\circ$ . Többnyire 1%-os metanolos oldatokat készítünk, és 0,5 dm-es küvettában mértünk.

A C,H adatok számított és talált értékei hibahatáron belül megegyeznek egymással, ahol ettől eltérés van, azt felüntetjük.

Az NMR felvételek JEOL 60-as készüléken készültek általában deuterokloroformos oldatban. A hidroxilcsoportok helyét az anyag nehézvízes és trifluor-ecetsavas kezelésével állapítottuk meg.

AEI MS-902-es készüléken történtek a tömegspektrometriás mérések.

A vékonyrétegekromatogramokat 0,5 mm rétegvastagságú Kie-

selgel-G /Merck/ rétegen készítettük. A kromatogramok előhívását 50%-os vizes foszforsavas lefuvással és az ezt követő 15 perces, 100-120°C-on való melegítéssel végeztük el. Az  $R_f$ -értékek meghatározása 365 nm hullámhosszu UV-fényben észlelt foltok alapján történt.

Az  $Al_2O_3$ -oszlopkromatográfiát szivatásos rendszerű, alul csiszolattal elválasztható és lyukacsos üvegréteggel ellátott kromatografáló oszlopon végeztük. Az oszlopot szárazon töltöttük, rétegenkénti tömörítéssel. Adsorbensként vízzel IV-re beállított aktivitásu, közel neutrális alumínium-oxidot használtunk.

## ÁLTALÁNOS MÓDSZEREK

### REDUKCIÓ

A C-2-hidroximetilén-C-3-ketoszteroidot 50-70-szeres mennyiségű metanolban vesszük fel./Némely esetben még így is szuszpenziót kapunk, de a további hígítást elkerüljük, mivel a redukció előrehaladtával a szuszpenzió tiszta oldattá alakul/. A redukálószer, a kiindulási anyag súlyával azonos mennyiségű nátrium-bórhidridet kis részletekben, kb. 1 óra alatt adagoljuk az oldathoz vagy a szuszpenzióhoz. Ezután a reakcióelegyet vízzel telítjük, majd 1 órán át 0°C-on állni hagyjuk. A nyersterméket szivatas közben szűrjük, vízzel neutrálisra mossuk, szárítjuk. Az átkristályosítás metanolos oldatból vagy acetón-metanol oldószerkelegetből történt.

### OXIDÁCIÓ

A redukcióval készített származék 1 grammját 600-700 ml szárított kloroformban oldjuk fel. Az oldathoz 6 gramm aktivált mangán-dioxidot adunk, és szobahőmérsékleten addig kevertetjük, amíg a próba vékonyrétegkromatogramja teljes átalakulást mutat. A reakcióelegyet szűrjük, a kloroformos oldatot szárazra pároljuk. A nyerstermék az esetek többségében acetonos oldatból átkristályosítással tisztítható.

Androszt-4-én-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol / IL /

0,5 g androszt-4-én-3,17-diont / XLVIII / redukálunk.

A nyersterméket metanolos oldatból átkristályosítjuk.

Op.: 163-167°C /mért/, 155,5°C /irodalmi, irodalom: 46/

R<sub>f</sub>.: 0,31 / 10% metanol-benzol /

/  $\alpha$  /<sub>D</sub><sup>20</sup>: +55° / c=0,4, metanol / /mért/

/  $\alpha$  /<sub>D</sub><sup>20</sup>: +48,5° / etanol / /irodalmi, irodalom: 46/

ORD: / $\alpha$ /<sub>600</sub>=+44°, / $\alpha$ /<sub>589</sub>=+42°, / $\alpha$ /<sub>400</sub>=+104°, / $\alpha$ /<sub>303</sub>=+208°,

/ $\alpha$ /<sub>300</sub>=+185° / c=0,1, metanol /

17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol / LI /

0,5 g 17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / XXXVIII / redukálunk. Az átkristályosítás metanolos oldatból történik.

Op.: 165-168°C.

R<sub>f</sub>.: 0,33 / 10% metanol-benzol /

/  $\alpha$  /<sub>D</sub><sup>20</sup>: +28° / c=1, metanol /

ORD: / $\alpha$ /<sub>600</sub>=+10°, / $\alpha$ /<sub>589</sub>=+14°, / $\alpha$ /<sub>400</sub>=+36°, / $\alpha$ /<sub>310</sub>=+50,5°,

/ $\alpha$ /<sub>300</sub>=+40° / c=0,1, metanol /

Androszt-4-én-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-3,17-diacetát / L /

50 mg androszt-4-én-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diolt / IL / 2 ml szári -  
tott piridinben oldunk fel és 1 ml ecetsavanhidridet adunk  
hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, majd je -  
ges vízre öntjük és néhány órán keresztül 0°C-on tart -  
juk. Ezután a csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk,

száritjuk, metanolos oldatból átkristályosítjuk.

Op.: 102-110°C /mért/

Op.: 101-102°C /irodalmi, irodalom: 46/

R<sub>f</sub>.: 0,90 / 2% metanol-benzol /

17 α -metil-androszt-4-én-3β, 17 β -diol-3-acetát / LII /

1 g 17 α -metil-androszt-4-én-3β, 17 β -diolt / LI / 5 ml száritott piridinben oldunk fel és 5 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, majd jeges vízre öntjük és néhány órán át 0°C-on tartjuk. Szűrés, mosás és száritás után a nyerstermék sulya 1,1 g /96,4%. A vékonyrétegekromatogram szerint az acetát-származék mono-és diacetát keveréke, ezért a kétkomponensű keveréket szivatásos rendszerű Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-oszlopkromatográfiával szétválasztjuk. 15%-os benzol-petroléter eluálóeleggyel a LII származék tisztán nyerhető. A megfelelő frakciók bepárlása után, metanol-víz oldószerelegyből LII származékot fehér színű kristályok formájában kapjuk.

Op.: 100-106°C.

R<sub>f</sub>.: 0,44 / 3% metanol-benzol /

Analizis: C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> / 346,49 /

Számított: C: 76,25%      H: 9,89%

Talált : C: 75,72%      H: 9,86%

IR ν<sub>max</sub>/KBr/: 3455, 1735, 1688, 1260, 1090, 1025 cm<sup>-1</sup>.

δ<sub>max</sub>/CDCl<sub>3</sub>/ : 0,86 /C-18 CH<sub>3</sub>/, 1,09 /C-19 CH<sub>3</sub>/,

1,20 /C-17 CH<sub>3</sub>/, 2,06 /C-3 OAc/, 5,25 /C-4 H/ ppm.

2,16-bisz-hidroximetilén-5  $\alpha$  -androsztán-3,17-dion / XLVI /

5 g 5  $\alpha$  -androsztán-3,17-diont / XLV / 60 ml szárított benzolban oldunk fel és 5 g nátriumból készült, kristálymetanol mentes nátrium-metilátot adunk hozzá. Kevertetés közben 120 ml frissen desztillált etil-formiátot adunk az elegyhez kis részletekben. A vékonyrétegkromatográfián követett formilezési reakció 1,5 óra múlva teljes. A benzolos szuszpenziót 400-500 ml nátrium-hidroxid oldattal mossuk, majd a szerves fázis elválasztása után a vizes oldatból hígított sósavval szabadítjuk fel a formil-származékot. A csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. 4,4 g /74,5%/ XLVI-et kapunk, amely vékonyrétegkromatográfián egységes és pozitív FeCl<sub>3</sub>-reakciót ad. Op.: 163-170°C.

Nyerstermék formában redukcióhoz használtuk fel.

2-hidroximetilén-17  $\alpha$  -etinil-19-nor-androszt-4-én-17  $\beta$  -ol-3-on / XLIV /

1./Formilezési reakció benzolos oldatban/.

10 g 17 $\alpha$ -etinil-19-nor-androszt-4-én-17  $\beta$  -ol-3-on-17-acetát / XLacetátja / és 5 g nátriumból készült, kristálymetanol mentes nátrium-metilát 130 ml benzolos szusz -

penzióját a levegő nedvességtartalmának kizárása mellett kevertetjük és 60 ml frissen desztillált etil-formiátot csöpögtetünk hozzá. A reakció néhány óra alatt lejátszódik, amit a  $H_2$ -gáz fejlődésének megszűnte is mutat. A reakcióelegyből vett minta pozitív  $FeCl_3$ -reakciót ad.

A feldolgozás azonos a XLVI készítésénél ismertetett feldolgozással. A nyerstermék sulya 8 g /84,2%/.

2./Formilezési reakció piridines oldatban/.

740 ml szárított piridinben 8 g 17 $\alpha$ -etinil-19-nor-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetátot / XL acetátja / oldunk fel. Az oldatot  $N_2$ -gázzal átfuvatjuk, majd 128 ml frissen desztillált etil-formiátot adunk hozzá. Az így előkészített oldatot 10,5 g nátriumból készült, kristálymentes nátrium-metilátra öntjük. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, ezután 800 ml jégcet és 200 ml víz elegyére öntjük. Benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot vízzel mossuk, majd tömény kálium-hidroxid oldattal extraháljuk. A lugos oldat elválasztása után azt jégcettel átsavanyítjuk, a kiváló csapadékot szivatással szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. 7 g nyerstermékot kapunk /92,1%/.

A kétféle módszerrel készített XLIV a vékonyrétegkromatogramon azonos  $R_f$ -értéket mutat.

2-acetoximetilén-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on

/ XLVII /

8,5 g 2-hidroximetilén-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / XLII / 40 ml szárított piridinben oldunk fel és 40 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, azután kénsavval megcseppentett jeges vízre öntjük, néhány órán át 0°C-on tartjuk. A csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. 8,9 g nyers terméket kapunk /93,6%/, amelyet acetonos oldatból átkristályosítunk.

Op.: 188-191°C.

R<sub>f</sub>.: 0,54 / 10% metanol-benzol /

Analízis: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> / 372,49 /

Számított: C: 74,16%      H: 8,66%

Talált : C: 73,56%      H: 8,53%

IR<sub>max</sub>/KBr/: 3575, 1780, 1690, 1635, 1205, 1170, 1100,  
1020 cm<sup>-1</sup>.

/ $\alpha$ /<sub>D</sub><sup>20</sup>: +32° / c=1, metanol /

2-hidroximetil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol / LIII /

5 g 2-hidroximetilén-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / XLI / redukálunk. A redukció termékét /4,5 g, 88,9%/ metanolos oldatból átkristályosítjuk.

Op.: 230-235°C.

R<sub>f</sub>.: 0,35 / 20% metanol-benzol /



Analízis:  $C_{20}H_{32}O_3$  / 320,46 /

Számított: C: 74,95%      H: 10,06%

Talált : C: 74,20%      H: 9,78%

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3480, 1670, 1075, 1060, 1030  $cm^{-1}$ .

2-acetoximetil-androszt-4-én-3,17  $\beta$  -diol-3,17-diacetát

/ LXIII /

0,5 g 2-hidroximetil-androszt-4-én-3,17  $\beta$  -diolt /LIII/  
5 ml szárított piridinben oldunk fel és 5 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, majd jeges vízre öntjük. A csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. A 0,6 g /86,9%/ nyers LXIII-t aceton-víz oldószerkelegyből átkristályosítjuk. Fehér színű, lemezes kristályokat kapunk.

Op.: 152-154°C.

R<sub>f</sub>.: 0,86 / 5% metanol-benzol /

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3450, 1750, 1662, 1260, 1040  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{20}$ : -32° / c=1, metanol /

2-hidroximetil-androszt-4-én-3,17  $\beta$  -diol-monoacetát /LXIV/

LXIV a LXIII, triacetát-származék Kuntz-hidrolizisével elkészíthető.

270 mg LXIII-t 40,5 ml acetonban oldunk fel, az oldatot olvadó jéggel termosztáljuk, majd 18,9 ml 0,1 N nátrium -

hidroxid oldatot adunk hozzá. Az elegyet 4 napon keresztül állni hagyjuk, majd vízzel telítjük. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. 0,1 g /47,6%/ nyerste-terméket kapunk, amelyet acetonos oldatból átkristályosítunk.

Op.: 239-240°C.

R<sub>f</sub>.: 0,25 / 5% metanol-benzol /

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3400, 1740, 1665, 1255, 1070, 1045, 1020 cm<sup>-1</sup>.

2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol /LIVa/

5 g 2-hidroximetilén-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / XLII / redukálunk. 4 g /79%/ nyerste-terméket kapunk, amelyet metanolos oldatból átkristályosítunk.

Op.: 264-267°C.

R<sub>f</sub>.: 0,26 / 10% metanol-benzol /

LIVa vékonyrétegekromatogramon megjelenő színe sárga.

Analízis: C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> / 334,50 /

Számított: C: 75,41%      H: 10,24%

Talált      : C: 74,52%      H: 10,41%

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3360, 1670, 1092, 1028, 1003 cm<sup>-1</sup>.

$\delta_{\max}$ /DMSO/: 0,79 /C-18 CH<sub>3</sub>/, 1,09 /C-17 CH<sub>3</sub>/, 1,02 /C-19 CH<sub>3</sub>/, 4,08 és 4,47 /OH/, 5,18 /C-4 H/ ppm.

ORD:  $[\alpha]_{600} = -10^\circ$ ,  $[\alpha]_{589} = -14^\circ$ ,  $[\alpha]_{400} = -32^\circ$ ,  $[\alpha]_{310} = -113^\circ$ ,  
 $[\alpha]_{288} = -169^\circ$ ,  $[\alpha]_{275} = -56^\circ$  / c=0,1, metanol /

Ismételt átkristályosítás után:

ORD:  $[\alpha]_{600} = -18^\circ$ ,  $[\alpha]_{589} = -18^\circ$ ,  $[\alpha]_{400} = -29^\circ$ ,  $[\alpha]_{310} = -69^\circ$ ,  
 $[\alpha]_{290} = -82^\circ$ ,  $[\alpha]_{275} = -14^\circ$  / c=0,1, metanol /

2-hidroximetil-17  $\alpha$  -metil-androszt-4-én-3 ,17 $\beta$  -diol /LIVb/

LIVa redukciós reakcióelegy szürletét 100 ml-es rész -  
letekben etil-acetáttal extraháljuk háromszor. A szerves  
fázis elválasztása után azokat egyesítjük, majd vízzel mos-  
suk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítjuk. Az oldatot szűrjük, csökkentett  
nyomáson szárazra pároljuk. 1 g /21%/ szilárd, fehér ha-  
bot kapunk, amelyet kristályos formába nem tudtunk hozni.

R<sub>f</sub>.: 0,26 / 10% metanol-benzol /

LIVb vékonyrétegekromatogramon megjelenő színe lila.

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3380, 1670, 1008, 1030 cm<sup>-1</sup>.

2-acetoximetil-17  $\alpha$  -metil-androszt-4-én-3 ,17  $\beta$  -diol-3,17-  
-diacetát / LXV /

0,45 g 2-hidroximetil-17  $\alpha$  -metil-androszt-4-én-3 ,17 $\beta$  -  
-diolt / LIVa / 30 ml szárított piridinben oldunk fel és  
30 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 1-2  
órán át 60°C-os vízfürdőn tartjuk. Jeges vízre öntés után  
a csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk,  
végül aceton-viz oldószerkelegetől átkristályosítjuk.

Op.: 161-162,5°C.

R<sub>f</sub>.: 0,81 / 5% metanol-benzol /

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3440, 1740, 1665, 1258, 1152, 1090, 1070,  
1023 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{20}$ : -57,6° / c=1, metanol /

$\delta_{\max}$ /CDCl<sub>3</sub>/: 0,86 /C-18 CH<sub>3</sub>/, 1,11 /C-19 CH<sub>3</sub>/,

1,41 /C-17 CH<sub>3</sub>/, 1,98 /C-17 OAc/,  
2,06 /C-3 OAc és C-2 CH<sub>2</sub>OAc/, 4,07 /C-2 CH<sub>2</sub>/,  
5,23 /C-4 H/ ppm.

MS: 460 /0,1%/, M-43 /37%/, M-60 /30%/, M-60+15 /5,6%/,  
357/M-/60+43// /100%/, M-162;/60+60+42/ /12%/,  
M-/162+43/ /15%/

2-acetoximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol-  
-3-acetát / LXVIa /

0,5 g 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -  
-diolt / LIVA / 8 ml szárított piridinben oldunk fel és  
8 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy  
éjjel, szobahőmérsékleten állni hagyjuk, azután jeges viz-  
re öntjük. Az olajként kiváló nyersterméket benzollal  
extraháljuk. A benzolos oldatot elválasztjuk, vízzel mos-  
suk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson  
bepároljuk. A maradék olajat 4-es aktivitásu, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-mal  
töltött kromatografáló oszlopra visszük, és 40%-os benzol-  
petroléter oldószereleggyel eluáljuk. A megfelelő frakciók  
egyesítése után az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk.  
Vékonyrétegekromatográfiásan egységes, 0,3 g /48,4%/ ola-  
jat kapunk, amelyet kristályos formába nem tudtunk hozni.  
R<sub>f</sub>.: 0,57 / 5% metanol-benzol /

LXVIa vékonyrétegekromatogramon megjelenő színe sárga.

2-acetoximetil-17  $\alpha$  -metil-androszt-4-én-3 ,17  $\beta$  -diol-  
-3-acetát / LXVIb /

0,9 g 2-hidroximetil-17  $\alpha$  -metil-androszt-4-én-3 ,17  $\beta$  -diolt / LIVb / 10 ml szárított piridinben oldunk fel és 10 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel, szobahőmérsékleten állni hagyjuk, azután jeges vízre öntjük. Az olajként kiváló nyersterméket benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot elválasztjuk, vízzel mossuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -en szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék olajat 4-es aktivitású,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -mal töltött kromatografáló oszlopra visszük, és 40%-os benzol - petroléter oldószerkeleggyel eluáljuk. A megfelelő frakciók egyesítése után az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. Vékonyrétegekromatográfiásan egységes, 0,4 g /36%/ olajat kapunk, amelyet kristályos formába nem tudtunk hozni.

$R_f$ : 0,57 / 5% metanol-benzol /

LXVIb vékonyrétegekromatogramon megjelenő színe lila.

2-pivaloiloiloximetil-17  $\alpha$  -metil-androszt-4-én-3 ,17  $\beta$  -diol-  
-3-pivaloát / LXVII /

3 ml pivaloilkloridot 15 ml szárított piridinben oldunk fel szobahőmérsékleten. 1,5 g 2-hidroximetil-17  $\alpha$  -metil -androszt-4-én-3 ,17  $\beta$  -diolt / LIVa / adunk az oldathoz. A reakcióelegyet egy éjjel, szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

Ezután kénsavval megcseppentett jeges vízre öntjük, majd a csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk.

LXVII aceton-víz oldószereleggyel szétejtethető.

Op.: 70-76°C.

R<sub>f</sub>.: 0,65 / 5% metanol-benzol /

IR ν<sub>max</sub>/KBr/: 3550, 1715, 1280, 1160 cm<sup>-1</sup>.

/α/<sub>D</sub><sup>20</sup>: -60° / c=1, kloroform /

2-hidroximetil-17 α -metil-androszt-4-én-3 ,17 β -diol -  
-acetonid / LVIIa /

0,4 g 2-hidroximetil-17 α -metil-androszt-4-én-3 ,17 β -diolt / LIVa / 400 ml szárított kloroformban oldunk fel. 1 ml aceton-dietyl-ketált és nyomnyi mennyiségben para-toluolszulfonsavat adunk hozzá. Az acetonidképzési reakció 0,5 óra alatt lejátszódik. A reakcióelegyet ezután morfolinnal semlegesítjük, szűrjük, majd a kloroformos oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék olajat abszolút metanolos oldatból átkristályosítjuk.

Op.: 167-172°C.

R<sub>f</sub>.: 0,65 / 10% metanol-benzol /

LVIIa vékonyrétegkromatogramon megjelenő színe sárga.

IR ν<sub>max</sub>/KBr/: 3470, 1660, 1380, 1370, 1270, 1085, 1060,  
1020 cm<sup>-1</sup>.

δ<sub>max</sub>/CDCl<sub>3</sub>/: 0,88 /C-18 CH<sub>3</sub>/, 1,11 /C-19 CH<sub>3</sub>/,

1,20 /C-17 CH<sub>3</sub>/, 1,44 és 1,46 / acetonid metilek /,

3,60 és 3,64 /d, C-3 H/, 3,82 és 3,75 /C-2 H/,  
4,02 és 4,17 /d, C-2 CH<sub>2</sub>/,  
5,27 / C-4 H / ppm.

2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol -  
-acetonid / LVIIb /

1 g 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -  
-diolt / LIVb / 30 ml szárított kloroformban oldunk fel.  
1,3 ml aceton-dietyl-ketált és nyomnyi mennyiségben para-  
-toluolszulfonsavat adunk hozzá. Az acetonidképzési reak-  
ció 0,5 óra alatt lejátsszódik. A reakcióelegyet ezután  
morfolinnal semlegesítjük, szűrjük, majd a kloroformos ol-  
datot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék 1,1 g  
/98,1%/ olajat 4-es aktivitású, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-mal töltött kroma-  
tografáló oszlopra visszük. LVIIb 50%-os benzol-petrol -  
éter oldószerkeleggyel, majd benzollal eluálható. A meg-  
felelő frakciók egyesítése után az oldatot csökkentett  
nyomáson bepároljuk. A vékonyrétegekromatográfián egysé-  
ges, 0,65 g /58%/ olajat kristályos formába nem tudtuk  
hozni.

R<sub>f</sub>.: 0,65 / 10% metanol-benzol /

LVIIb vékonyrétegekromatogramon megjelenő színe lila.

$\delta_{\max}$ /CDCl<sub>3</sub>/: 0,88 / C-18 CH<sub>3</sub>/, 1,04 / C-19 CH<sub>3</sub> /,  
1,20 / C-17 CH<sub>3</sub>/, 1,41 és 1,46 / acetonid  
metilek /, 3,55 és 3,62 / d, C-3 H /,

3,66 és 3,72 / C-2 H /, 4,02 és 4,16 / d,  
C-2 CH<sub>2</sub> /, 5,29 / C-4 H / ppm.

A 2-hidroxi-metil-17  $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17  $\beta$ -diol  
/ LIVa / savas kezelése / LXVIII /

1 g 2-hidroxi-metil-17  $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17  $\beta$ -  
-diolt / LIVa / 600 ml szárított kloroformban oldunk fel  
és spatulahegynyi para-toluolszulfonsavat adunk hozzá. Az  
oldatot 1 órán keresztül állni hagyjuk, majd csökkentett  
nyomáson negyedére töményítjük. A reakciótermék az oldat  
0°C-on való állása közben kristályosan kiválik, amelyet  
szűrés után acetonos oldatból ujrakristályosítunk.

Op.: 242-247°C.

R<sub>f</sub> : 0,31 / 10% metanol-benzol /

Analízis: C<sub>42</sub>H<sub>66</sub>O<sub>5</sub>

Számított: C: 77,50%      H: 10,22%

Talált : C: 77,53%      H: 9,80%

Ms<sub>monomer</sub> : számított: 316,48

Ms<sub>bisz</sub> : számított: 650,95

Ms : talált : 600

IR  $\nu_{\max}$  /KBr/: 3450, 1650, 1170, 1060, 1025 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{20}$  : -8° / c=0,5, metanol /

$\delta_{\max}$  /Piridin-d<sub>5</sub>/: 1,01 / C-18 CH<sub>3</sub> /, 1,06 / C-19 CH<sub>3</sub> /,  
1,38 / C-17 CH<sub>3</sub> /, 3,69 és 3,80 / C-2 CH<sub>2</sub> /,  
5,42 / C-6 H /, 5,72 és 5,90 / C-4 H /,



6,02 és 6,18 / C-3 H / ppm.

MS: M=316, M-31 / CH<sub>2</sub>OH, 43% /, M-15 / CH<sub>3</sub> /,  
M-18 / H<sub>2</sub>O /, M-73, M-88

LXVIII acetilezési reakciója: LXIX

0,2 g LXVIII-t 5 ml szárított piridinben oldunk fel és 5 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, majd jeges vízre öntjük. A csapadékot benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot vízzel mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítjuk, majd szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék olajat metanolos oldatból átkristályosítjuk.

Op.: 119-123°C.

R<sub>f</sub>.: 0,25 / 2% metanol-benzol /

Analízis: C<sub>46</sub>H<sub>70</sub>O<sub>7</sub> / Ms<sub>bisz</sub> számított: 735,02 /

Számított: C: 75,16%      H: 9,60%

Talált : C: 74,10%      H: 9,35%

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3630, 1720, 1650, 1250, 1090, 1045 cm<sup>-1</sup>.

/ $\alpha$ /<sub>D</sub><sup>20</sup>: +32° / c=0,5, metanol /

2-hidroximetil-17 $\alpha$ -etinil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diol / LV /

2 g 2-hidroximetilén-17 $\alpha$ -etinil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / XLIII / redukálunk. A nyersterméket /2 g, 99%/ acetonos oldatból átkristályosítjuk.

Op.: 227-231°C.

R<sub>f</sub>.: 0,23 / 10% metanol-benzol /

Analizis: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> / 344,48 /

Számított: C: 76,70%      H: 9,36%

Talált : C: 76,15%      H: 9,07%

IR ν<sub>max</sub>/KBr/: 3480, 3380, 1665, 1085, 1060, 1020 cm<sup>-1</sup>.

ORD: /α/<sub>600</sub> = -49°, /α/<sub>589</sub> = -50°, /α/<sub>400</sub> = -172°, /α/<sub>310</sub> = -377°,  
/α/<sub>287</sub> = -453°, /α/<sub>260</sub> = -166° / c = 5 · 10<sup>-3</sup>, metanol /

2-acetoximetil-17α-etinil-androszt-4-én-3,17β-diol -  
-3,17-diacetát / LXX /

1,5 g 2-hidroximetil-17α-etinil-androszt-4-én-3,17β-diol / LV / 20 ml szárított piridinben oldunk fel és 20 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 1-2 órára át 60°C-os vízfürdőn tartjuk. Jeges vízre öntés után a nyers terméket szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd 4-es aktivitású, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-mal töltött kromatografáló oszlopra visszük. LXX 1:1 arányú benzol-petroléter oldószerkeleggyel eluálható. A megfelelő frakciók egyesítése után az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék 1 g /49%/ olajat metanolos oldatból átkristályosítjuk.

Op.: 185-189°C.

R<sub>f</sub>.: 0,79 / 2% metanol-benzol /

Analizis: C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> / 470,58 /

Számított: C: 71,46%      H: 8,14%

Talált : C: 70,50% H: 8,18%

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3300, 2120, 1755, 1670, 1260, 1090, 1055,  
1020  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{\max}$ /CDCl<sub>3</sub>/: 0,88 / C-18 CH<sub>3</sub> /, 1,11 / C-19 CH<sub>3</sub> /,  
2,06 / C-3 OAc /, 2,59 / C-17 C CH /,  
4,03 és 4,12 / C-2 CH<sub>2</sub> /, 5,22 / C-4 H / ppm.

MS: M=470 / C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>, 7% /, M-15 / 8,4% /, M-43 / 42% /,  
M-60 / 75% /, M-/60+42/ / 100% /, M-145 / 98% /

2-hidroximetil-17 $\alpha$ -etinil-19-nor-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -  
-diol / LVI /

5 g 2-hidroximetilén-17 $\alpha$ -etinil-19-nor-androszt-4-én-  
-17 $\beta$ -ol-3-ont / XLIV / redukálunk. 4 g /79%/ nyersterné-  
ket kapunk, amelynek tisztítását 4-es aktivitású, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-  
mal töltött kromatografáló oszlopon végezzük. LVI az osz-  
lopról kloroformmal eluálható. A megfelelő frakciók egye-  
sítése, majd az oldat csökkentett nyomáson való bepárlása  
után a maradék olaj acetonnal kristályosan szétejtethető.

Op.: 198-202°C.

R<sub>f</sub>.: 0,40 / 20% metanol-benzol /

Analízis: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> / 330,45 /

Számított: C: 76,32% H: 9,15%

Talált : C: 73,77% H: 8,31%

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3500, 1670, 1130, 1060, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

2,16-bisz-hidroximetil-5 $\alpha$ -androsztán-3,17-diol / LVIII /

4,4 g 2,16-bisz-hidroximetilén-5 $\alpha$ -androsztán-3,17-diont / XLVI / redukálunk. A 4,2 g /93,3%/ nyerste­r­mék keveréket metanol-viz oldószer­e­legyből átkristályosítjuk. A legnagyobb  $R_f$ -értékű redukciós termék / LVIII / az oldatból kristályosan kiválik /1,05 g/, a többi komponens az átkristályosítási anyagban marad.

Op.: 230-235°C.

$R_{f0}$ : 0,39 / 20% metanol-benzol /.

2-hidroximetil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on / LIX /

1 g 2-hidroximetil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diolt / LIII / oxidálunk. 0,7 g /77,7%/ kristályos LIX-et kapunk.

Op.: 210-214,5°C.

$R_{f0}$ : 0,56 / 20% metanol-benzol /

Analízis:  $C_{20}H_{30}O_3$  / 318,44 /

Számított: C: 75,43%      H: 9,49%

Talált : C: 74,69%      H: 8,99%

IR  $\nu_{max}$ /KBr/: 3500, 1670, 1625, 1250, 1070  $cm^{-1}$ .

$\delta_{max}$ /CDCl<sub>3</sub>/: 0,78 / C-18 CH<sub>3</sub> /, 1,24 / C-19 CH<sub>3</sub> /,  
3,51 / tr, C-17 OH /, 3,73 / d, C-2 CH<sub>2</sub> /,  
5,77 / C-4 H / ppm.

2-acetoximetil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetát /LXXI/

0,6 g 2-hidroximetil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont /LIX/  
5 ml szárított piridinben oldunk fel és 5 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, majd jeges vízre öntjük. A csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. A 0,7 g /92,1%/ nyersteget aceton-víz oldószerkelegyből átkristályosítjuk.

Op.: 120-125°C.

R<sub>f</sub>.: 0,81 / 5% metanol-benzol /

Analízis: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> / 402,51 /

Számított: C: 71,61%      H: 8,51%

Talált : C: 70,84%      H: 8,27%

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3450, 1745, 1680, 1630, 1250, 1040 cm<sup>-1</sup>.

2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on /LX/

1 g 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -diolt /LIVa/ oxidálunk. 0,8 g /88,8%/ kristályos LX-at kapunk.

Op.: 213-216°C.

R<sub>f</sub>.: 0,33 / 10% metanol-benzol /

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3500, 1670, 1650, 1630 cm<sup>-1</sup>.

ORD:  $\alpha/_{600}$  = +99°,  $\alpha/_{589}$  = +99°,  $\alpha/_{450}$  = +160°,  $\alpha/_{400}$  = +136°,  
 $\alpha/_{370}$  = -95°,  $\alpha/_{350}$  = -424°,  $\alpha/_{340}$  = -176°,  $\alpha/_{330}$  = +199°,  
 $\alpha/_{320}$  = +1358°,  $\alpha/_{306}$  = +2237°,  $\alpha/_{300}$  = +2012°,  
 $\alpha/_{290}$  = +858°,  $\alpha/_{250}$  = +141° / c = 5.10<sup>-3</sup>, metanol /

2-acetoximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on /LXXII/

0,1 g 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / LX / 2 ml szárított piridinben oldunk fel és 2 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, azután jeges vízre öntjük; az olajként kiváló LXXII-t benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot elválasztjuk, vízzel mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot éter-petrol - éter oldószerkelegetből átkristályosítjuk.

Op.: 133-136°C.

R<sub>f</sub>.: 0,43 / 10% metanol-benzol /

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3620, 1740, 1670, 1630, 1260, 1240, 1220,  
1060 cm<sup>-1</sup>.

2-metilén-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on / LXXIII /

0,24 g 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / LX / 9 ml metanolban oldunk, majd 0,6 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 30 ml metanolos oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 30 órán keresztül állni hagyjuk, miközben azt időnként a metanol forrponthozáig melegítjük. Azután vízzel telítjük, az olajként kiváló LXXIII-at benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot elválasztjuk, vízzel mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék olajat nem tudtuk kristályos formába hozni, de LXXIV készítésénél melléktermékként kristályosan kaptuk.

$R_f$ : 0,42 / 5% metanol-benzol /

2-palmitoiloximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on

/ LXXIV /

3 g 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / IX / 40 ml szárított piridinben oldunk fel és 5 g palmitoilklorid 20 ml piridines oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjel állni hagyjuk, azután jeges vízre öntjük. Az olajként kiváló LXXIV-et benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot elválasztjuk, vízzel többször mossuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -en szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék olajat / 3 g, 57,7% / oszlopkromatográfiásan tisztítjuk / 4-es aktivitásu  $\text{Al}_2\text{O}_3$  adszorbens /, és LXXIV-et 20% benzol-petroléter oldószer-eleggyel eluáljuk. A megfelelő frakciók feldolgozása után LXXIV olaj, amely ismételt oszlopkromatográfiás tisztítás után is olaj maradt.

LXXIV a kissé lugos  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -oszlopon kismértékben bomlik, és az oszlop benzolos eluciója a LXXIII-at szolgáltatja, amely a benzolos frakciók bepárlása után acetonos oldatból átkristályosítható.

LXXIII jellemzői:

Op.: 170-175°C.

$R_f$ : 0,42 / 5% metanol-benzol /

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3590, 1670, 1625, 1455, 1380, 1320  $\text{cm}^{-1}$ .

2-metilén-17 $\alpha$ -metil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on-17-  
-furán-2-karbonsavészter / LXXV /

2,3 ml furán-2-karbonsavkloridot 20 ml szárított piri-  
dinben oldunk fel és 2,3 g 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -metil -  
-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-ont / LX / adunk hozzá. A szusz-  
penziót többször kb. 60°C-ra melegítjük, majd lehülés után  
a tiszta oldatot egy éjjel állni hagyjuk. Jeges vízre önt-  
jük, az olajként kiváló LXXV-t szűrjük, vízzel semlegesre  
mossuk, szárítjuk. 2,5 g /88,6%/ nyersterméket kapunk, a-  
melynek tisztítását oszlopkromatográfiásan végezzük / 4-es  
aktivitású Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> adszorbens /. LXXV-t 50%-os benzol-pet-  
roléter oldószerkeleggyel eluáljuk. A megfelelő frakciók  
egyesítése, majd csökkentett nyomáson való bepárlása után  
a maradékot /2 g, 70,9%/ aceton-petroléter oldószerkelegy-  
ből átkristályosítjuk.

Op.: 215-218°C.

R<sub>f</sub>.: 0,85 / 5% metanol-benzol /

Analízis: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> / 408,55 /

Számított: C: 76,45%      H: 7,89%

Talált : C: 75,03%      H: 7,44%

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 1700, 1660, 1615, 1470, 1300, 1180, 1115 cm<sup>-1</sup>.

/ $\alpha$ /<sub>D</sub><sup>20</sup>: +172° / c=1, kloroform /

$\delta_{\max}$ /CDCl<sub>3</sub>/: 1,01 / C-18 CH<sub>3</sub> /, 1,14 / C-19 CH<sub>3</sub> /,

1,54 / C-17 CH<sub>3</sub> /, 5,23 / C-4 H /,

5,84 és 5,94 / d, C-2 CH<sub>2</sub> /, 6,47, 7,07,

7,55 / aromás H jelcsoportok / ppm.



2-hidroximetil-17 $\alpha$ -etinil-androszt-4-én-17 $\beta$ -ol-3-on / LXI /

1,5 g 2-hidroximetil-17 $\alpha$ -etinil-androszt-4-én-3,17 $\beta$ -  
-diolt / LV / oxidálunk. Az 1,4 g /93,9%/ nyerste­  
mék­et éter-petroléter oldószer­elegyből átkristályosítjuk.

Op.: 161-165°C /mért/

Op.: 164-165°C /irodalmi, irodalom: 8/

R<sub>f</sub>.: 0,35 / 10% metanol-benzol /

Analízis: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> / 342,46 /

Számított: C: 77,15%      H: 8,83%

Talált : C: 75,39%      H: 8,80%

IR  $\nu_{\max}$ /KBr/: 3360, 2100, 1660, 1620, 1060, 1020 cm<sup>-1</sup>.

#### 4. ÖSSZEFOGLALÁS

A disszertáció első részében -az elméleti rész keretén belül- a C-3-ketoszteroidok komplex fémhidridekkel történő redukciójával, majd a redukciók térbeli lefutásával kapcsolatban adtunk általános áttekintést. A továbbiakban a dolgozat a gyűrűs formil-keton rendszerek enolizációját és redukcióját ismerteti. Ezután következik az elvégzett kísérletek leírása.

Formilezési reakcióval 2-hidroximetilén-tesztoszteron és néhány  $17\alpha$ -alkilszubsztituált tesztoszteron C-2-hidroximetilén-származékát, valamint a 2,16-bisz-hidroximetilén- $5\alpha$ -androsztán-3,17-diont készítettük el. Megvizsgáltuk a fenti vegyületek redukcióját nátrium-bórhidriddel, metanolos oldatban. E redukciós módszer alkalmas arra, hogy mind a formilcsoportot, mind a ketoncsoportot egy lépésben redukáljuk, így 2-hidroximetil-, illetve 2,16-bisz -hidroximetil-származékokat készítettünk. A redukció térbeli lefutásával kapcsolatban megállapítható, hogy az nem sztereospecifikus, és a C-3-ketoncsoport főleg C- $3\beta$ -hidroxilcsoporttá alakul. Mivel a redukció szempontjából a C-2-formilcsoport a C-3-ketoncsoportra nézve gátló tényezőként hat, a hidrogénezési reakció során feltételezhetően C- $3\alpha$ -hidroxilcsoport is kiépül. A kísérleti eredmények bizonyítják, hogy a redukció körülményei között a  $\Delta^4$ -olefin-

kötés nem vett részt a telítési reakcióban. Ennek bizonyítására megvalósítottuk a C-3-allil-alkohol-származékok szelektív oxidációját aktív mangán-dioxid reagens segítségével. Az oxidációról általános ismertetést is adtunk a 2.3. fejezetben. A szelektív oxidációs módszer nem csak a redukciós folyamat lefutásának tisztázásában nyújtott hasznos segítséget, hanem lehetővé tette, hogy ezáltal bővíthessük a C-2-hidroximetil- $\Delta$ 4-3-ketoszteroidok sorát. Így sikerült szintetizálni a tesztoszteron- és néhány  $17\alpha$ -alkil-tesztoszteron C-2-hidroximetil-származékát. Ezeket a származékokat észterképzési reakcióval alakítottuk tovább. Megállapítható, hogy a C-2-hidroximetil-C-3-ke-tonok, valamint ezek C-2-észterei lúgra érzékenyek, és  $K_2CO_3$  hatására oldatban, továbbá oszlopkromatográfiás tisztítás közben is C-2-metilén-C-3-ke-tonok képződnek.

5. I R O D A L O M

- / 1 / L.FIESER, M.FIESER:  
Steroids, Reinhold Publishing, Corporation,  
New York, 1959, Chapt. 16. 503.
- / 2 / N.APPLEZWEIG:  
Steroid Drugs, Vol. 1. Mc Graw-Hill Book Co.,  
New York, 1962, Vol. 2. Holden-Day,  
San Francisco, 1964.
- / 3 / B.ISSEKUTZ, L.ISSEKUTZ:  
Gyógyszerrendelés. Medicina, Budapest, 1972,  
521-530.
- / 4 / L.H.KNOX, E.VELARDE:  
J. Org. Chem., 27, 3925 / 1962 /
- / 5 / H.J.RINGOLD, E.BATRES, O.HALPERN, E.NEC OECHEA:  
J. Am. Chem. Soc., 81, 427 / 1959 /
- / 6 / R.O.CLINTON, A.J.MANSON, F.W.STONNER, H.C.NEUMANN,  
R.G.CHRISTIANSEN, R.C.CLARKE, J.H.ACKERMAN,  
D.F.PAGE, J;W.DEAN, W.B.DICKINSON, C.CARABATEAS:  
J. Am. Chem. Soc., 83, 1478 / 1961 /
- / 7 / R.O.CLINTON, A.J.MANSON, F.W.STONNER, A.L.BEYLER,  
G.O.POTTS, A.ARNOLD:  
J. Am. Chem. Soc., 81, 1513 / 1959 /
- / 8 / A.J.MANSON, R.E.SJ ORGEN, M.RIANO:  
J. Org. Chem., 30, 307 / 1965 /
- / 9 / I.WEISZ-VINCZE, GY.SCHNEIDER, M.HALMOS, J.A.SZABÓ,

K.KOVÁCS:

Acta Phys. et Chem., Szeged, 17, 67 / 1971 /

/ 10 / GY.SCHNEIDER, I.WEISZ-VINCZE:

Chem. Comm., 1968, 1030

/ 11 / VASS ANDRÁS:

Szomszédcsopotr részvétel vizsgálata a 16-  
-hidroximetil-17-hidroxi szteroidok sorában.

Doktori értekezés. Szeged, 1973.

/ 12 / L.RUZIČKA, V.PRELOG, J.BATTEGAY:

Helv. Chim. Acta, 31, 1296 / 1948 /

/ 13 / A.BUTENANDT, I.STÖRMER, U.WESTPHAL:

Z. physiol. Chem., 1932, 208, 167.

/ 14 / J.C.BARDHAN:

J. Chem. Soc., 1848, / 1936 /

/ 15 / P. de RUGGERI, C.GANDOLFI, D.CHIAVAMONTI:

Gaz. Chim. It., 93, 269 / 1963 /

/ 16 / F.L.WEISENBORN, D.C.REMY, T.L.JACOBS:

J. Am. Chem. Soc., 76, 552 / 1954 /

/ 17 / P. de RUGGERI, C.GANDOLFI:

Gaz. Chim. It., 95, 338 / 1965 /

/ 18 / R.ROBINSON, H.N.RYDON:

J. Chem. Soc., 1394, / 1939 /

/ 19 / J.FRIED, J.A.EDWARDS:

Org. React. in Steroid Chemistry, Vol.1., 61.

/ 20 / R.F.NYSTROM, W.G.BROWN:

J. Am. Chem. Soc., 69, 1197 / 1947 /

- / 21 / H.C.BROWN, E.J.MEAD:  
J. Am. Chem. Soc., 75, 6263 / 1953 /
- / 22 / E.SCHENKER:  
Angew. Chem., 73, 81 / 1961 /
- / 23 / " Newer Methods of Preparative Organic Chemistry ",  
Vol. IV., W.FOERST, ed., Academic Press,  
New York, 1968, 207.
- / 24 / S.W.CHAIKIN, W.G.BROWN:  
J. Am. Chem. Soc., 71, 122 / 1949 /
- / 25 / R.E.DAVIS, J.A.GOTTBRATH:  
J. Am. Chem. Soc., 84, 895 / 1962 /
- / 26 / F.SONDHEIMER, M.VELASCO, E.BATRES, G.ROSENKRANZ:  
Chem. Ind., London, 1954, 1482
- / 27 / M.GUT:  
J. Org. Chem., 21, 1327 / 1956 /
- / 28 / F.SONDHEIMER, Y.KLIBANSKY:  
Tetrahedron, 5, 15 / 1959 /
- / 29 / J.A.WATERS, B.WITKOP:  
J. Am. Chem. Soc., 90, 758 / 1968 /
- / 30 / W.R.JACKSON, A.ZURQIYAH:  
J. Chem. Soc., 1965, 5280
- / 31 / J.A.MARSHALL, W.S.JOHNSON:  
J. Org. Chem., 28, 595 / 1963 /
- / 32 / D.KUPFER:  
Tetrahedron, 15, 193 / 1961 /
- / 33 / R.E.DAVIS, J.A.GOTTBRATH:

- J. Am. Chem. Soc., 84, 895 / 1962 /
- / 34 / D.H.R.BARTON:  
J. Chem. Soc., 1953, 1027
- / 35 / W.G.DAUBEN, E.J.BLANZ, Jr., J.JIV, R.A.MICHELII:  
J. Am. Chem. Soc., 78, 3752 / 1956 /
- / 36 / W.G.DAUBEN, R.E.BOZAK, R.E.ELLIS, F.WILLEY:  
Rev. Chim. Acad., Rep. Pop. Romanie, 7, 803  
/ 1962 /
- / 37 / W.G.DAUBEN, G.J.FONKEN, D.S.NOYCE:  
J. Am. Chem. Soc., 78, 2579 / 1956 /
- / 38 / A.H.BECKETT, N.J.HARPER, A.D.J.BALON, T.H.E.WATTS:  
Tetrahedron, 6, 319 / 1959 /
- / 39 / O.R.VAIL, D.M.S.WHEELER:  
J. Org. Chem., 27, 3803 / 1962 /
- / 40 / F.SONDHEIMER, Y.KLIBANSKY:  
Tetrahedron, 5, 15 / 1959 /
- / 41 / O.H.WHEELER, J.L.MATEOS:  
Can. J. Chem., 36, 1431 / 1958 /
- / 42 / P.T.LANSBURY, R.E.Mac LEAY:  
J. Org. Chem., 28, 1940 / 1963 /
- / 43 / A.BOWERS, J.EDWARDS, J.C.ORR /Syntex Corp./ U.S.  
3055920, Sept., 25, 1962;  
C.A., 58, 5762e / 1963 /
- / 44 / J.S.E.HOLKER, A.D.G.POWELL, A.ROBERTSON,  
J.J.H.SIMES, R.S.WRIGHT:  
J. Chem. Soc., 2414 / 1953 /

- / 45 / A.S.DREIDING, J.A.HARTMAN:  
J. Am. Chem. Soc., 75, 939 / 1953 /
- / 46 / A.BUTENANDT, A.HEUSNER:  
Ber., 71, 198 / 1938 /
- / 47 / S.BERNSTEIN, E.M.HICKS, Jr., D.M.CLARK,  
E.S.WALLIS:  
J. Org. Chem., 11, 646 / 1946 /
- / 48 / M.KUHNERT-BRANDSTATTER, H.GRIMM:  
Mikrochimica Acta, 1968, 115-139
- / 49 / R.M.EVANS:  
Quart. Rev., 13, 61 / 1959 /
- / 50 / S.P.KORSHUNOV, L.I.VERESHCHAGIN:  
Uspekhi Khim., 35, 942 / 1966 /
- / 51 / I.T.HARRISON:  
Proc. Chem. Soc., 1964, 110



Köszönetemet fejezem ki Dr. Bartók Mihály tanszékvezető docensnek, hogy doktori értekezésem elkészítését lehetővé tette.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Weisz Imréné, Dr. Vincze Irén docensnek munkámhoz nyújtott önzetlen segítségéért, szakmai irányításáért.

Külön megköszönöm Dr. Szabó József adjunktusnak a sokoldalú segítséget.

Köszönetet mondok Dr. Lakosné, Dr. Láng Kornéliának és Dr. Bartókné, Bozóki Gizellának az analitikai elemzések elvégzéséért, valamint Dombi Gyögynek az NMR felvételek elkészítéséért.