

Alicja Kurek

REAKCJE 3-KETO-1,4-DIENÓW ORAZ 3-KETO-1,4,6-
-TRIENÓW STEROIDOWYCH Z NADTLENKIEM WODORU

A-21-6

K-C-133

K-C-130

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem
Profesora dr Mariana Kocóra
w Instytucie Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

h

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.35/1970



50000000124374

Warszawa
1970



B Drg. 35/7A

Promotorowi

Panu Profesorowi dr Marianowi Kocórowi
składam serdeczne podziękowania
za opiekę, cenne wskazówki i pomoc
podczas wykonywania pracy.

S p i s t r e ś c i

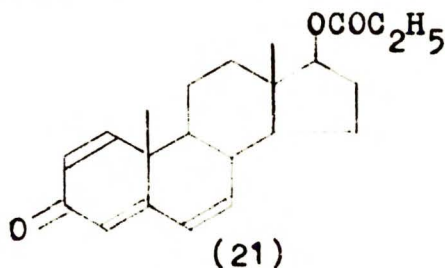
	s.
1. CEL PRACY	1
2. UTLENIANIE KARBONYLOWYCH ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH NADKWASAMI i NADTLENKIEM WODORU	3
2.1. Nasycone ketony	3
2.2. α, β -nienasycone ketony	6
2.3. Keto-polieny	9
3. METODY OTRZYMYWANIA 3-KETO-1,4,6-TRIENÓW STEROIDOWYCH	12
4. BADANIA WŁASNE	
4.1. Utlenianie 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych . .	14
4.1.1. Utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β - -ol-3-onu (1)	14
4.1.2. Utlenianie 17α -metylo-1,2 α -epoksyandrosta-1, 4-dien- 17β -ol-3-onu (20)	29
4.1.3. Utlenianie kwasu 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6- -dien- 17β -ol-3-on- 1β -karboksylowego (2) i 17α - -metylo-2-oksaandrosta- 1ξ , 17β -diol-3-onu (11)	29
4.1.4. Utlenianie 17β -propionoksyandrosta-1,4,6- -trien-3-onu (21)	30
4.1.5. Utlenianie 1,2 α -epoksy- 17β -propionoksyandro- sta-1,4-dien-3-onu (22)	36
4.2. Utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4-dien- 17β -ol- -3-onu (29)	36
4.3. OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI	47
5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	
5.1. Uwagi ogólne	51
5.2. Syntezy 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych	52
5.3. Utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β - ol-3-onu (1)	53

5.4.	Pochodne kwasu 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6- -dien- 17β -ol-3-on- 1β -karboksylowego (2) . . .	55
5.5.	Pochodne 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien- - 1ζ , 17β -diol-3-onu (11)	59
5.6.	Utlenianie 17β -propionoksyandrosta-1,4,6- -trien-3-onu (21)	63
5.7.	Utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4-dien- 17β - -ol-3-onu (29)	67
6.	L I T E R A T U R A	74
7.	WIDMA PROTONOWEGO REZONANSU MAGNETYCZNEGO . . .	77

1. C E L P R A C Y

Praca niniejsza przedstawia fragment badań prowadzonych przez KOCÓRA i współpracowników ^{*}) nad reakcjami 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych. Prace te rozpoczęte w Wyższej Szkole Rolniczej we Wrocławiu są obecnie kontynuowane w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie.

Związki steroidowe, które posiadają układ 3-keto-1,4,6-trienu, są interesujące z punktu widzenia reaktywności chemicznej i wydają się dogodnym surowcem do syntez nowych układów steroidowych obdarzonych czynnością biologiczną.



W roku 1965 KOCÓR i MĄCZKA ¹⁾, w wyniku utleniania nadtlenkiem wodoru w środowisku alkalicznym 17 β -propionoksyandrost-1,4,6-trien-3-onu (21), z wydajnością ponad 50% otrzymali związek o charakterze kwasu, zamiast spodziewanego epoksydu.

Celem niniejszej pracy było ustalenie na podstawie analizy widmowej struktury otrzymanego w powyższej reakcji produktu i potwierdzenie jej na drodze przemian chemicznych. Ponadto przeprowadzenie utleniania innych 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych i stwierdzenie czy reakcja, której ulega pochodna propionianu testosteronu (21) ma charakter ogólny.

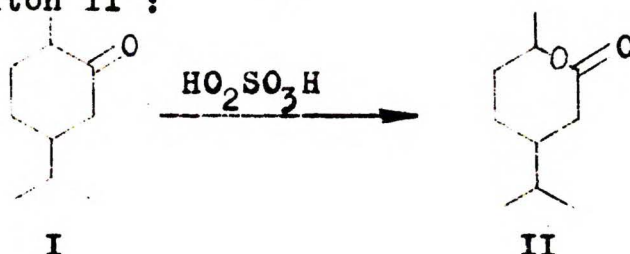
^{*}) Patrz odnośniki literaturowe : M.Kocór i współpracownicy.

W trakcie identyfikacji produktów utleniania stwierdzono, że należą one do grupy 2-oksa-steroidów, które wykazują silne działanie anaboliczne ²⁾ i z tego powodu są interesujące z punktu widzenia farmakologicznego. Wydawało się zatem celowe sprawdzenie, czy będzie je można otrzymać także w wyniku utleniania 3-keto-1,4-dienów, łatwiej dostępnych od 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych.

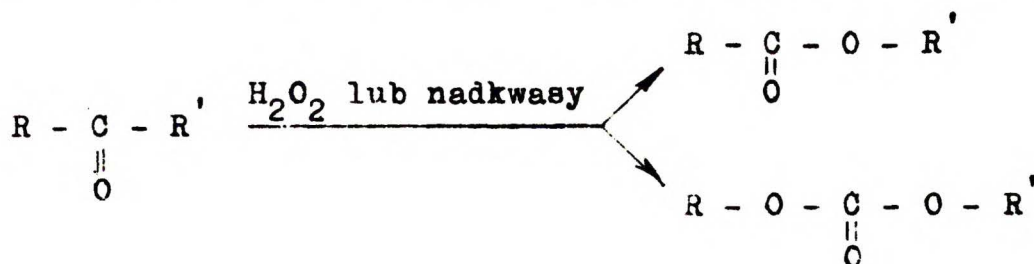
2. UTLENIANIE KARBONYLOWYCH ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH NADKWASAMI I NADTLENKIEM WODORU

2.1. Nasycone ketony

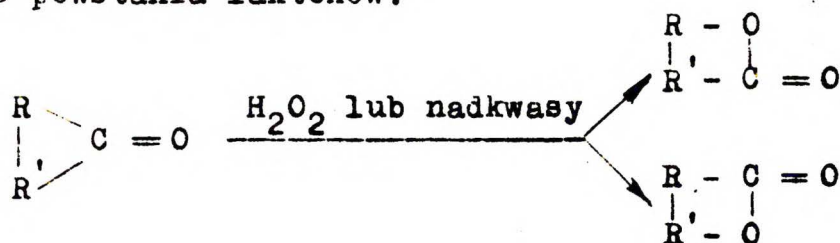
Po raz pierwszy reakcja ketonów z nadkwasami została opisana w roku 1899 przez BAEYERA i VILLIGERA ³⁾, którzy w wyniku działania na czterohydrokarwen (I) kwasem mononadsiarkowym otrzymali lakton II :



Następnie wielu innych badaczy potwierdziło reakcję nadkwasów nieorganicznych i organicznych oraz nadtlenku wodoru ze związkami karbonyłowymi jako przebiegającą według schematu ⁴⁾:

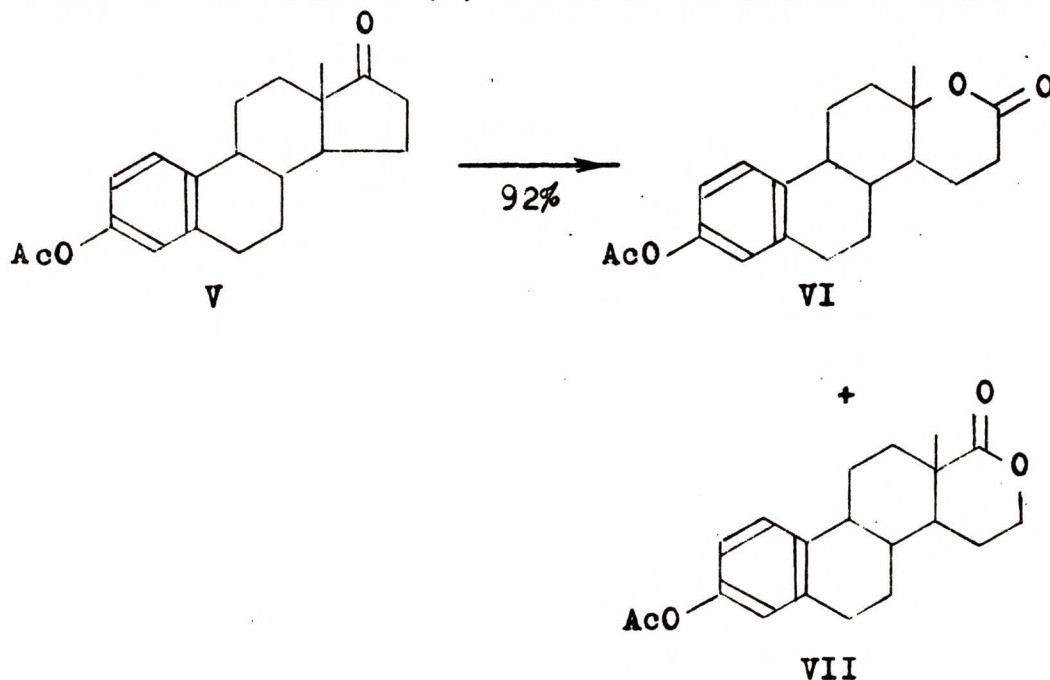


W przypadku ketonów cyklicznych omawiana reakcja prowadzi do powstania laktonów:

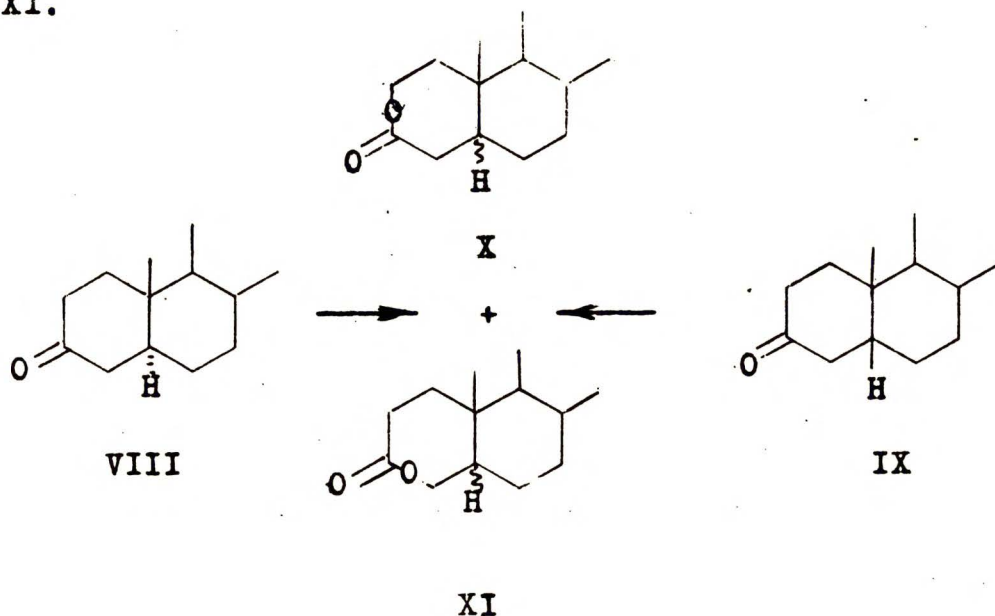


Miejsce wbudowania atomu tlenu zależy od warunków przestrzennych i elektronowej budowy cząsteczki ketonu.

W analogicznych warunkach KNOX i współpracownicy ⁷⁾ otrzymali z octanu estronu (V) pochodne D-homo-oksa-steroidów (VI) i (VII). Związek VI otrzymał także JAKOBSEN ⁸⁾ w wyniku utleniania octanu estronu (V) nadtlenkiem wodoru w kwasie octowym.

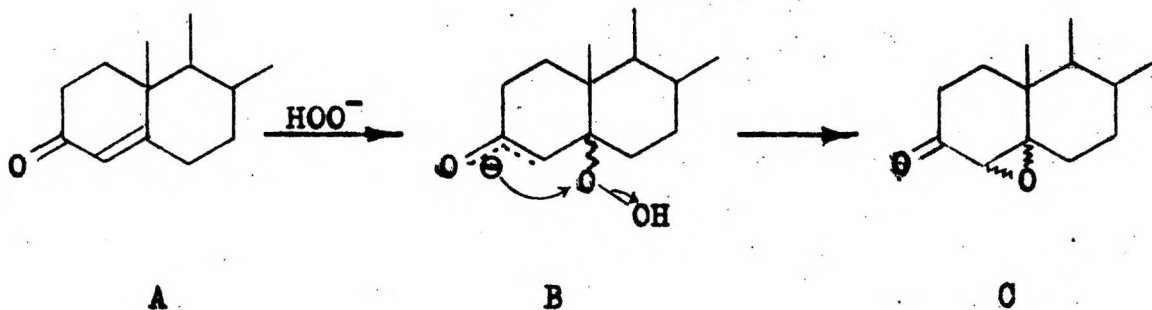


CASPI i współpracownicy ⁹⁾ badali przebieg reakcji nasyconych 3-ketonów steroidowych z nadtlenkiem wodoru w obecności katalitycznych ilości dwutlenku selenu. Stwierdzili, że zarówno w szeregu 5α , jak i 5β pochodnych androstanu (VIII) i (IX), produkty reakcji są identyczną mieszaniną laktonów X i XI.



2.2. α, β -nienasycone ketony

Podczas reakcji nienasyconych ketonów z nadkwasami powstają mieszaniny estrów nienasyconych kwasów, estrów enoli oraz α -epoksyketonów⁴⁾. Nadtlenek wodoru natomiast, utlenia nienasycone ketony wyłącznie do α -epoksyketonów^{10,11)}. Reakcja ta polega na ataku nukleofilowego jonu wodoronadtlenkowego na centrum dodatnie, którym jest w α, β -nienasyconym ketonie A atom węgla β . Powstaje w ten sposób anion B, a ten z kolei ulega przegrupowaniu polegającemu na zamknięciu pierścienia epoksydowego z jednoczesnym wydzieleniem jonu hydroksylowego, co w rezultacie daje α -epoksyketon C¹²⁾:



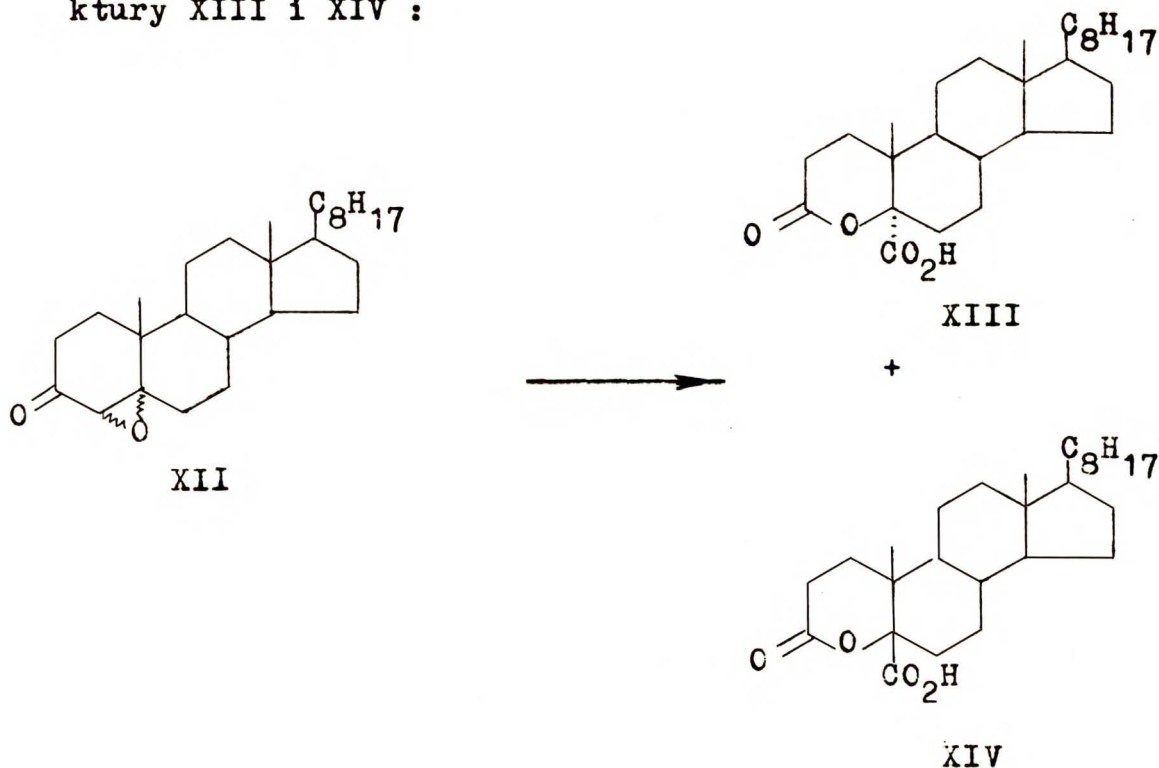
⁴
 Δ^4 -3-ketony steroidowe utleniane nadtlentkiem wodoru w środowisku alkalicznym dają mieszaniny α i β -epoksydów¹³⁾, w niektórych przypadkach β -epoksyd jest jedynym produktem reakcji¹⁴⁾.

Stwierdzono, że atak odczynnika nukleofilowego HOO^- zależy nie tylko od budowy przestrzennej najbliższego otoczenia centrum reakcji, ale również od rodzaju podstawnika w pierścieniu D¹¹⁾. I tak, na przykład utlenianie pochodnych androstanu z grupą hydroksylową w pozycji 17 prowadzi do mieszaniny α i β -epoksy związków, podczas gdy działanie nadtlentku wodoru na niepodstawiony w pozycji 17 4-androsten-3-on powoduje powsta-

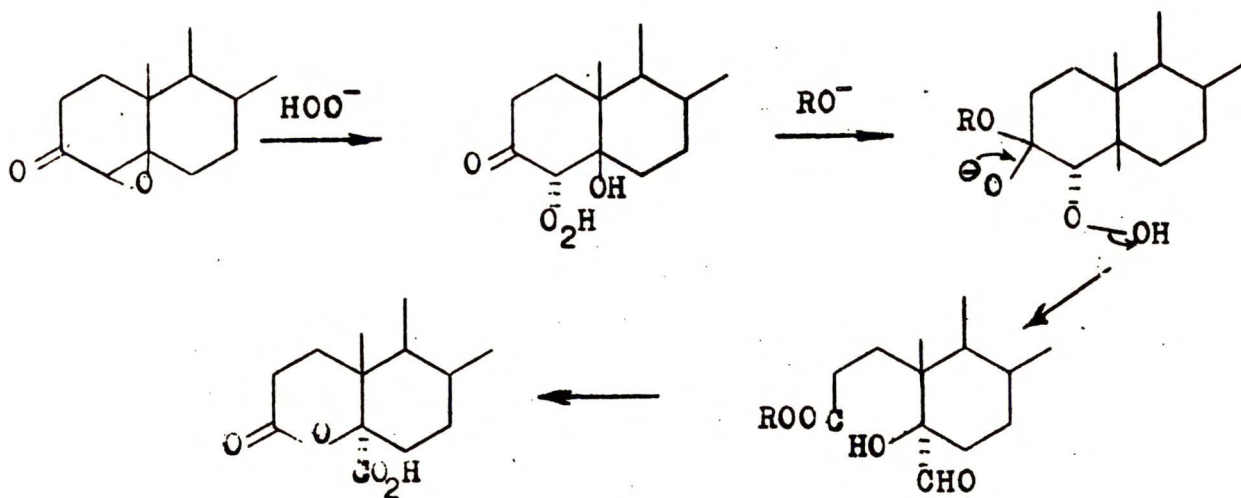
nie wyłącznie układu β -epoksydowego ¹¹⁾.

Obok wielu prac, przedstawiających utlenianie nienasyconych ketonów steroidowych nadtlenkiem wodoru w środowisku alkalicznym jako reakcję przebiegającą wyłącznie do ketoepoksydów ¹⁵⁾, ukazały się w ostatnich latach publikacje, których autorzy opisali produkty o nieepoksydowej budowie.

REUSCH i MAHIEU ¹⁶⁾ poddali działaniu nadtlenku wodoru w obecności wodorotlenku sodowego 4,5 α - i 4,5 β -epoksycholestan-3-on (XII) i wyodrębnili z mieszaniny reakcyjnej, po 24 godz. jej ogrzewania, dwa laktonokwasy, którym przypisali struktury XIII i XIV :

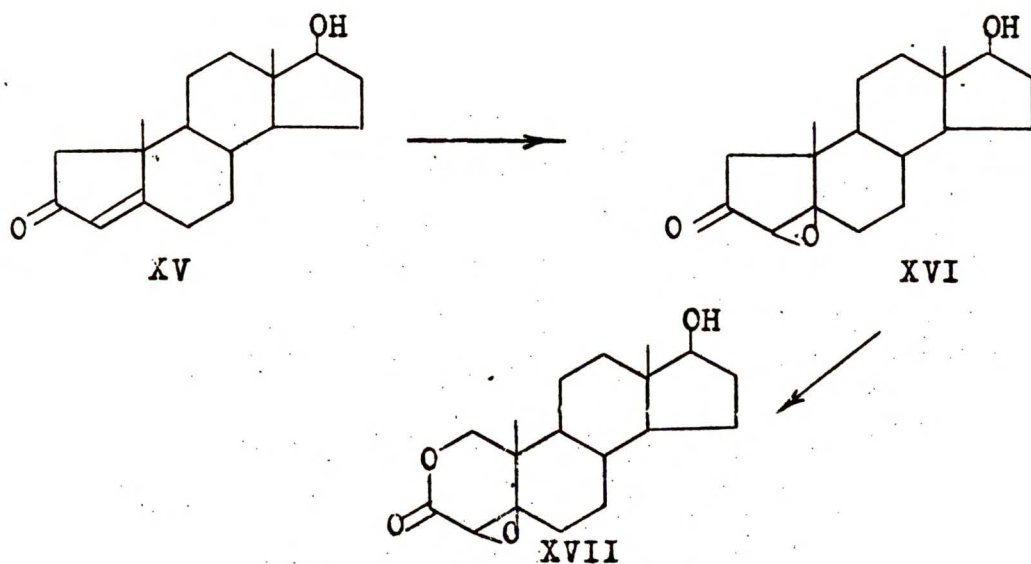


W tym przypadku epoksydy, które powstały w wyniku utleniania 4-cholesten-3-onu nadtlenkiem wodoru, poddane ponownie działaniu tego odczynnika w drastycznych warunkach, uległy dalszej reakcji. REUSCH i MAHIEU zaproponowali następujący mechanizm, który wyjaśnia możliwość powstania otrzymanych przez nich produktów XIII i XIV :

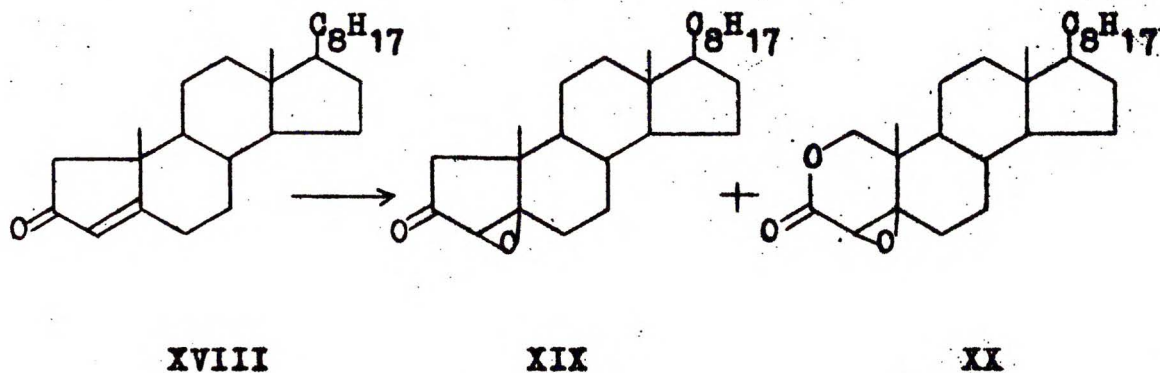


Pierwszym etapem reakcji jest atak czynnika nukleofilowego HOO^- na węgiel C-4, prowadzący do otwarcia pierścienia epoksydowego. Drugim - jest przyłączenie jonu RO^- do grupy karbonylowej. Przegrupowanie, w wyniku którego ulega rozerwaniu pierścień steroidowy, a następnie utlenienie powstałego aldehydu, prowadzi do laktono-kwasu XIII.

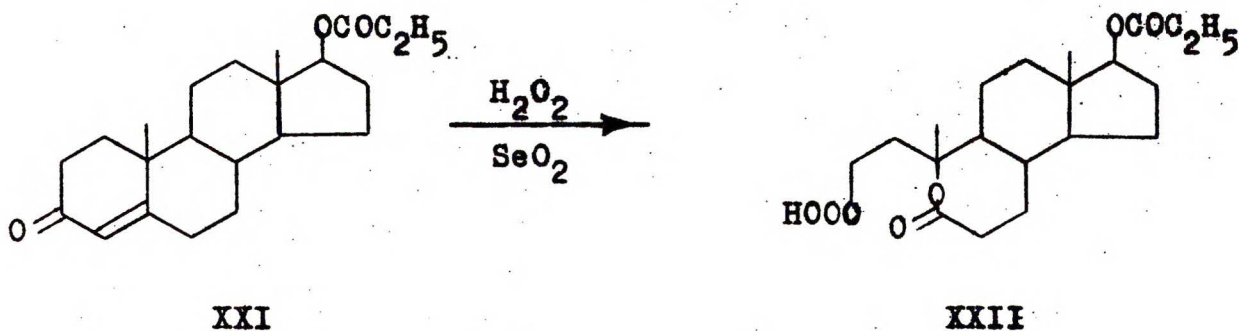
LEVINE ¹⁷⁾ utlenił pochodną A-nor-testosteronu (XV) nadtleniem wodoru w obecności wodorotlenku sodowego i zidentyfikował w produktach utlenienia, obok spodziewanego epoksy-ketonu (XVI), także epoksy-lakton (XVII). Szczegółowe badania wykazały, że związek ten powstał w wyniku wtórnej reakcji epoksydu (XVI) z nadtleniem wodoru. Autor stwierdza, że lakton (XVII) jest produktem utlenienia typu Baeyera-Villigera epoksy-ketonu (XVI) :



Możliwość wbudowania atomu tlenu do pięcioczłonowego pierścienia steroidu została potwierdzona przez HECKENDORA i TAMMA¹⁸⁾, którzy - w analogicznych warunkach do opisanych przez Levine'a - utlenili A-nor-pochodną cholestanu (XVIII) i otrzymali mieszaninę 2-oksa- i A-nor-cholestanu (XIX) i (XX) :



Również CASPI¹⁹⁾ stwierdził nietypowe zachowanie się nienasyconych ketonów steroidowych poddanych działaniu nadtlenku wodoru w obecności katalitycznych ilości dwutlenku selenu. Utleniając w takich warunkach propionian testosteronu (XXI) autor ten otrzymał zdegradowaną cząsteczkę steroidu (XXII) :

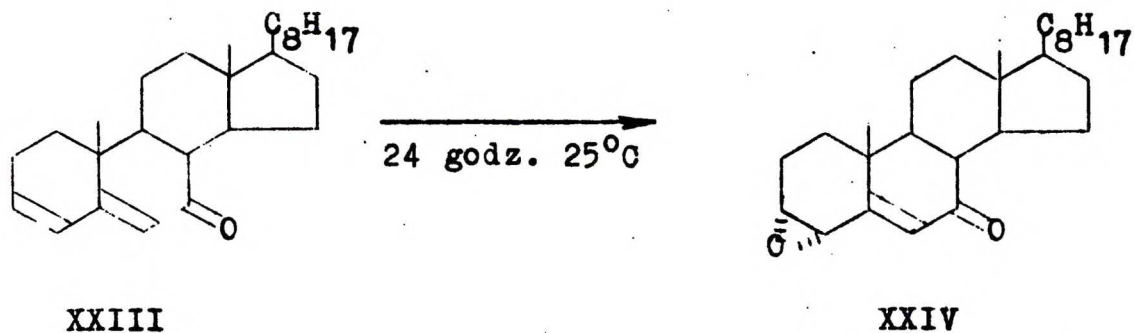


2.3. Keto-polieny

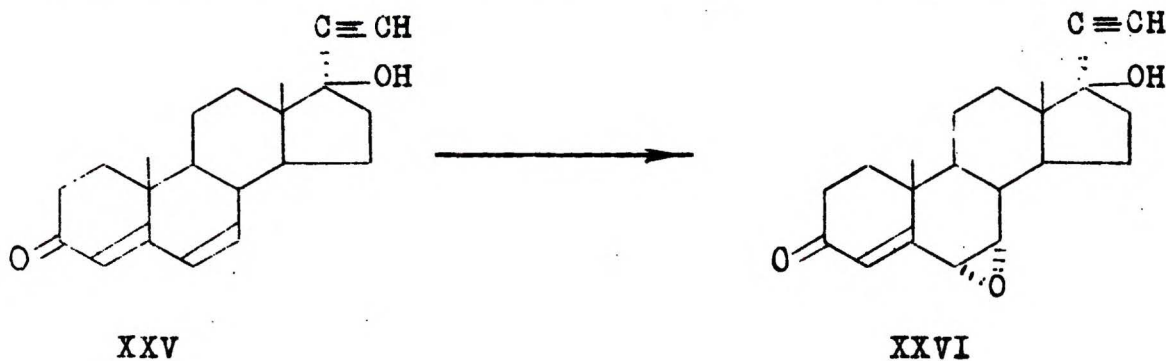
$\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -nienasycone ketony w obecności nadkwasów ulegają reakcji epoksydacji na wiązaniu γ, δ względem grupy karbonylowej.

Badacze japońscy²⁰⁾ otrzymali 3,4 α -epoksy-5-cholesten-3-on (XXIV) utleniając kwasem mononadftalowym cholesta-3,5-dien-

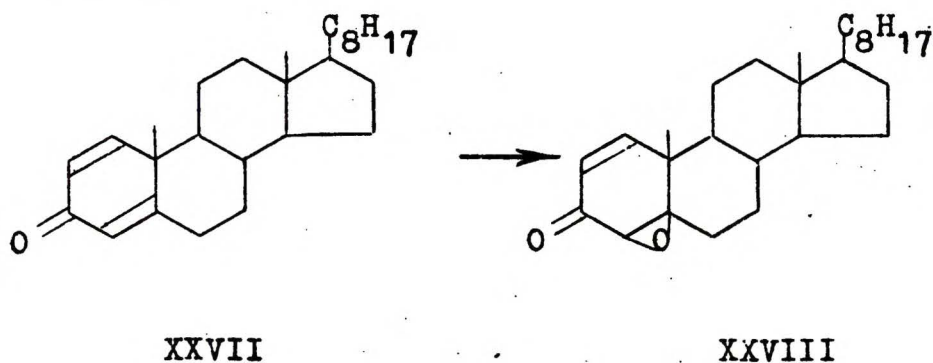
-3-on (XXIII) :



Podobne rezultaty uzyskał DJERASSI i współpracownicy ²¹⁾ w wyniku utleniania 3-keto-4,6-dienu (XXV). W tym przypadku produktem reakcji był również epoksyd o konfiguracji α (XXVI):

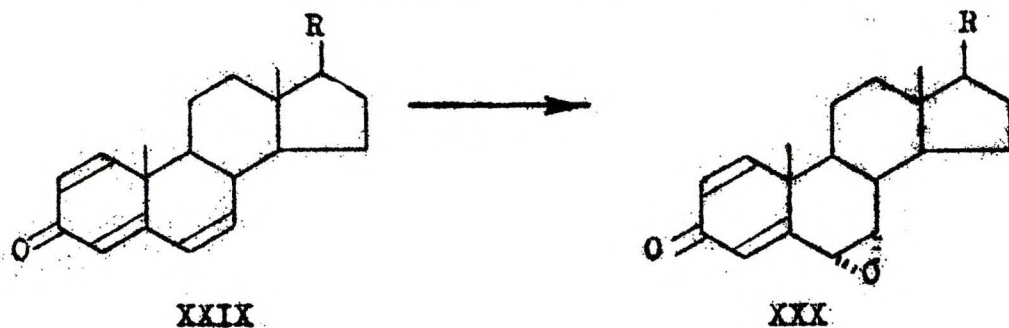


Skrzyżowany układ podwójnych wiązań występujący w cholesta-1,4-dien-3-onie (XXVII) poddał działaniu kwasu nadbenzoesowego BURGESS ²²⁾, który stwierdził, że produktem reakcji jest 4,5 β -epoksyd (XXVIII) i przedstawił na to dowody chemiczne i spektralne :

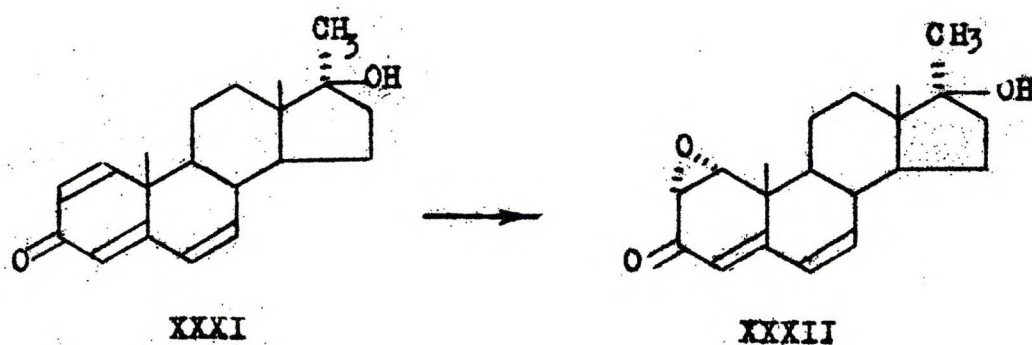


Wyniki opisane przez Burgessa są sprzeczne z badaniami GUSMANO²³⁾ - cytowanymi przez BARTONA²⁴⁾ w monografii o terpenach - który podał, że zarówno utlenianie kwasem nadbenzoesowym, jak i nadtlenkiem wodoru związków naturalnych z układem 3-keto-1,4-dienu prowadzi do 1,2 α -epoksydu.

3-Keto-1,4,6-trieny pochodne metylotestosteronu i propionianu testosteronu (XXIX) były utleniane kwasem nadbenzoesowym lub m-chloronadbenzoesowym przez HOGORA i GUMULKE²⁵⁾, którzy w obu przypadkach otrzymali 6,7 α -epoksy związki (XXX):



Podobne wyniki otrzymał OLIVETO⁵⁾ utleniając pochodne trienonowe kortykosteroidów. Natomiast PELC²⁷⁾ utlenił 17 β -metylo-androsta-1,4,6-trien-17 β -ol-3-on (XXXI) nadtlenkiem wodoru w metanolu. Stosował on 3 mole nadtlenku i 0,1 mola wodorotlenku sodowego na 1 mol steroidu i z wydajnością 73% wyodrębnił 17 α -metylo-1,2 α -epoksyandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on (XXXII):

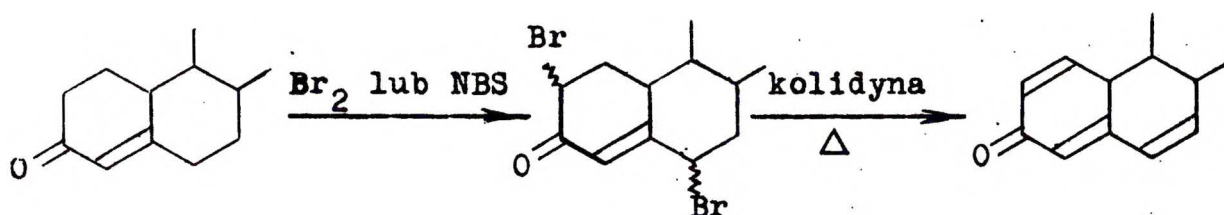


Dotychczas jednak poza opisanymi epoksydami nie stwierdzono możliwości dalszej degradacji polienketonów steroidowych.

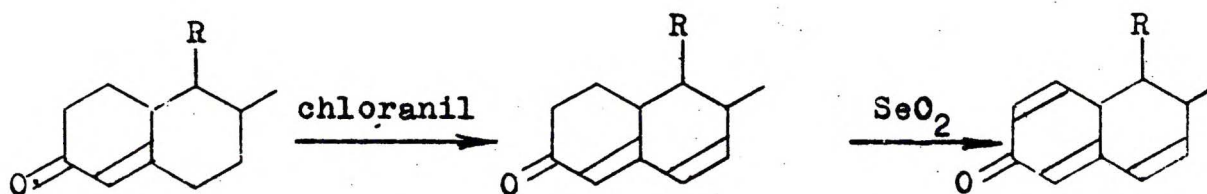
3. METODY OTRZYMYWANIA 3-KETO-1,4,6-TRIEŃÓW STEROIDOWYCH

Układy trienonowe można otrzymać z Δ^4 -3-ketonów w dwojaki sposób:

Pierwszy z nich polega na otrzymaniu w początkowym etapie bromopochodnych, a następnie - na klasycznej eliminacji bromowodoru, prowadzącej do powstania układu podwójnych wiązań w położeniu 1,2 i 6,7. Metoda ta opisana przez DJERASSIEGO ²⁸⁾ w dwóch modyfikacjach (bromowanie bromem cząsteczkowym lub N-bromoimidem kwasu bursztynowego) daje dla pochodnych testosteronu wydajności rzędu 40%.



Drugi sposób syntezy 3-keto-1,4,6-trienów polega na kolejnym wprowadzaniu podwójnych wiązań: najpierw w pozycję 6,7 chloranilem ^{29,30)}, a następnie - w pozycję 1,2 przy użyciu dwutlenku selenu ^{30,31)}. Metoda ta - po zmodyfikowaniu jej przez KOCÓRA i MĄCZKĘ ^{1,32)}, polegającym na rozkładzie kompleksu selenowo-steroidowego, który powstaje w reakcji jako produkt uboczny - pozwala otrzymać trienony z łączną wydajnością obu reakcji (chloranil i SeO_2) około 60%.



Na początku lat sześćdziesiątych ukazało się wiele patentów dotyczących syntez 3-keto-1,4,6,-trienów steroidowych bezpośrednio z Δ^4 -3-ketonów przy użyciu DDQ (dwucyjanodwuchloro-p-benzochinonu). Jednak w pełnych publikacjach autorzy opisywali skuteczne użycie DDQ tylko w przypadku wprowadzania podwójnych wiązań w pozycję 1,2 (33,34,35), przy czym otrzymywali lepsze rezultaty w porównaniu z analogiczną reakcją przebiegającą pod wpływem dwutlenku selenu.

W syntezie 17 α -metyloandrosta-1,4,6-trien-17 β -ol-3-onu (1) oraz 17 β -propionoksyandrosta-1,4,6-trien-3-onu (21) stosowano w niniejszej pracy metodę odwodorowania chloranilem, a następnie dwutlenkiem selenu¹⁾ lub DDQ³⁵⁾.

4. B A D A N I A W Ł A S N E

4.1. Utlenianie 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych

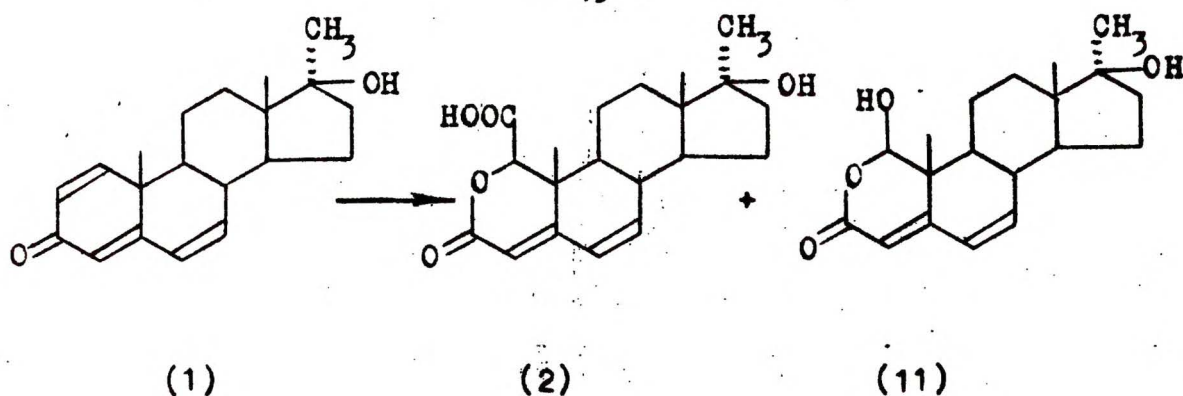
Prace eksperymentalne prowadziłam jednocześnie na pochodnych propionianu testosteronu i metylotestosteronu; wyniki w obu przypadkach były jakościowo zgodne. Jednak ze względu na jasność opisu, a zwłaszcza interpretacji danych widmowych, przedstawiam rezultaty badań oddzielnie dla każdego szeregu pochodnych.

4.1.1. Utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β -ol-3-onu (1)

55)

Utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β -ol-3-onu (1) prowadziłam w roztworze metanolowym 30% nadtlutkiem wodoru w obecności wodorotlenku sodowego. Najlepsze wydajności uzyskałam stosując na 1 mol steroidu (1) 10,5 mola nadtlutku wodoru i 4,7 mola wodorotlenku sodowego. Przebieg reakcji śledziłam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i po 3 dobach stwierdziłam zanik substratu w mieszaninie reakcyjnej. Klarny roztwór, który otrzymałam w wyniku oddestylowania metanolu i dodaniu do mieszaniny wody, poddałam kolejno ekstrakcji: benzenem, chloroformem i octanem etylu. Ekstrakty zawierały w sumie poniżej 1% masy substratu.

Następnie roztwór po ekstrakcji zakwasiłam rozcieńczonym kwasem solnym; spowodowało to wypadanie krystalicznego osadu, który po odsączeniu podzieliłam na dwie frakcje częściowo rozpuszczając w kwaśnym węglanie sodowym. W ten sposób wyizolowałam z wydajnością 48% kwaśny związek 2 i produkt 11 o charakterze obojętnym (wydajność 15%) :



Budowę obu związków ustaliłam na podstawie analizy danych fizykochemicznych (spektrometria masowa, widma w nadfiolecie i w podczerwieni, widmo protonowego rezonansu magnetycznego) oraz reakcji chemicznych.

Dane spektralne i reakcje chemiczne związku 2

W widmie w podczerwieni związku 2 występują między innymi: pasmo charakterystyczne dla wiązanie O-H przy 3300 cm^{-1} , w zakresie $2400 \div 2900\text{ cm}^{-1}$. szerokie pasmo typowe dla kwasów karboksylowych oraz dwa pasma przy 1743 i 1684 cm^{-1} , wskazujące na obecność dwóch grup karbonylowych ³⁶⁾. Pierwsze z dwóch pasm karbonylowych znika w spektrum soli sodowej związku 2 i przesuwa się w stronę wyższej liczby falowej w widmie jego estru (3).

Na tej podstawie przyjąłam, że pasmo 1743 cm^{-1} odpowiada drganiom rozciągającym $\text{C}=\text{O}$ grupy karboksylowej, natomiast pasmo przy 1684 cm^{-1} charakteryzuje grupę karbonylową w sąsiedztwie dwóch sprzężonych wiązań podwójnych, których drgania obserwowałam przy 1618 i 1594 cm^{-1} .

W widmie w nadfiolecie maksimum absorpcji występuje przy $\lambda = 274\text{ nm}$ ($\epsilon = 19100$), co potwierdza zachowanie układu :

$\alpha\beta, \gamma\delta$ -nienasyconego karbonylu w produkcie reakcji utleniania i jest zgodne z przewidywaną absorpcją dla takiego u-

kładu na podstawie reguł Woodwarda^{37,38}).

W widmie protonowego rezonansu magnetycznego związku 2 wykonanym w DMSO (widmo I) występują dwa sygnały protonów winylowych³⁹): jednoprotonowy singlet przy δ 5,67, którego przesunięcie chemiczne odpowiada sygnałowi protonu przy C-4, i dwuprotonowy singlet przy δ 6,23, który przyporządkowałam protonom przy C-6 i C-7. Występowanie protonów przy C-6 i C-7 w postaci singletu zaobserwowałam również w widmie PRM 17 α -metyloandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-onu. Identyczne przesunięcia chemiczne omawianych protonów dla steroidów zawierających układ 3-keto-4,6-dienów można znaleźć w Atlasie widm steroidów⁴⁰).

Brak sprzężenia protonu przy C-7 z protonem C-8 można wyjaśnić konformacją cząsteczki, która powoduje, że protony te (jak to widać na modelach Dreidinga) leżą względem siebie pod kątem 90° i zgodnie z regułą KARPLUSA^{41,42}) ich stała sprzężenia $J \approx 0$.

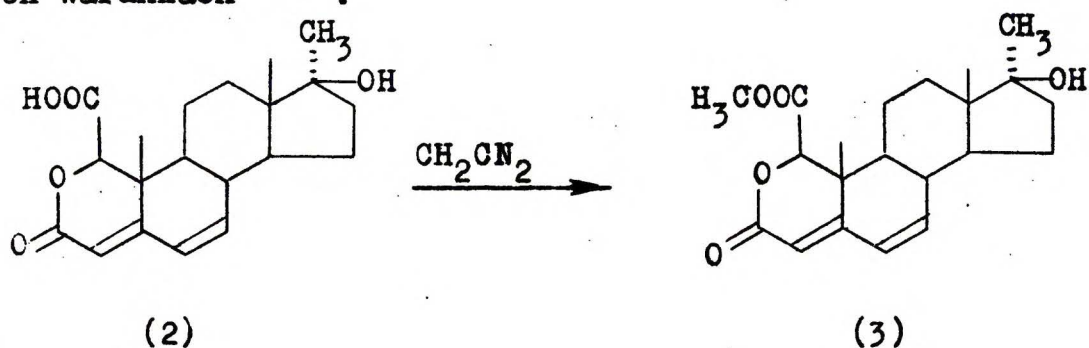
Jednoprotonowy singlet przy 4,62 δ odpowiada - zgodnie z podanymi przez SCHOOLERY'EGO⁴³) regułami addytywności przesunięć chemicznych - protonowi w sąsiedztwie tlenu i grupy karboksylowej, a zatem protonowi na C-1. Występujący około 5,0 δ szeroki jednoprotonowy sygnał można przypisać protonowi kwasowemu, ponieważ nie występuje on w widmie estru 3. Ponadto w omawianym widmie występują trzy sygnały, odpowiadające angularnym grupom metylowym i grupie metylowej przy C-20 (singlety przy 0,86; 1,09 i 1,11 δ).

Obecność grupy karboksylowej w związku 2 potwierdził również wynik miareczkowania, które przeprowadziłam w celu oznaczenia ciężaru cząsteczkowego. Uzyskany w ten sposób wynik, mimo że obarczony dużym błędem, bliżki był wartości 346,

otrzymanej później ze spektrogramu masowego, a odpowiadającej wzorowi sumarycznemu $C_{20}H_{26}O_5$.

Na podstawie tych danych założyłam dla związku 2 roboczą hipotezę struktury laktono-kwasu, którą następnie potwierdziłam danymi widmowymi jego prostych pochodnych.

Związek 2 poddałam działaniu dwuazometanu w celu zestyfikowania grupy karboksylowej. Reakcję prowadziłam w standardowych warunkach 44) :

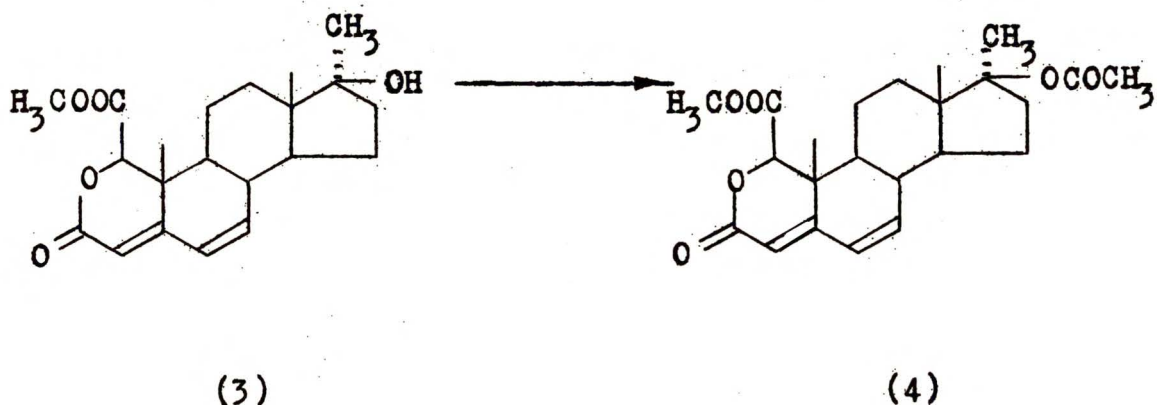


Widmo w podczerwieni otrzymanego produktu - zgodnie z założoną strukturą - wskazuje na obecność w związku 3 grupy hydroksylowej (pasmo przy 3550 cm^{-1}), dwóch grup karbonylowych (1708 i 1755 cm^{-1}) oraz podwójnych wiązań (1597 i 1627 cm^{-1}).

Absorpcja w nadfiolecie wykazuje maksimum przy $\lambda = 274\text{nm}$ ($\epsilon = 21200$) analogicznie do widma związku 2. W spektrum PRM^{*} estru 3 (widmo II) występują sygnały protonów winylowych C-4 ($5,58\delta$) i C-6, C-7 ($6,11\delta$) w postaci singletów; sygnał protonu przy C-1 ($4,60\delta$) oraz trzyprotonowy singlet przy $3,76\delta$ charakterystyczny dla metylowych grup estrowych. Ponadto w widmie można zidentyfikować trzy sygnały grup metylowych 18, 19 i 20 przy $0,89$; $1,34$ i $1,20\delta$ oraz sygnał jednego protonu hydroksylowego ($2,03\delta$) przesuwający się w dół pola po dodaniu kwasu 45).

* Widma PRM, jeśli nie zaznaczono tego w tekście, wykonane były w $CDCl_3$.

Obecność jednej grupy hydroksylowej w związku 3 potwierdził wynik acetylowania, które zachodziło dopiero po trzech dniach ogrzewania substancji w bezwodniku octowym i pirydynie.

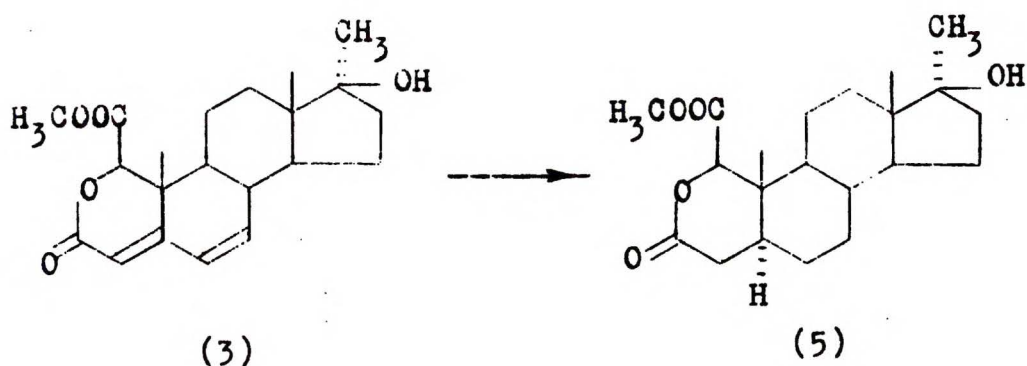


Widmo w podczerwieni otrzymanego w ten sposób produktu 4 wskazuje na brak w nim grup hydroksylowych. W zakresie od 1700 do 1757 cm^{-1} występuje szeroki, nierozdzielony sygnał grup karbonylowych oraz minimalnie przesunięte, w porównaniu ze spektrum związków 2 i 3, pasma podwójnych wiązań przy 1618 i 1600 cm^{-1} .

W spektrum PRM octanu 4 pojawił się trzyprotonowy sygnał przy 1,96 δ , charakterystyczny dla grup metylowych reszt octanowych; obniżeniu o 0,1 ppm uległ sygnał odpowiadający grupie metylowej C-20 (do 1,30 δ). Sygnały protonów winylowych, protonów przy C-1 oraz estrowej grupy metylowej nie uległy widocznemu przesunięciu.

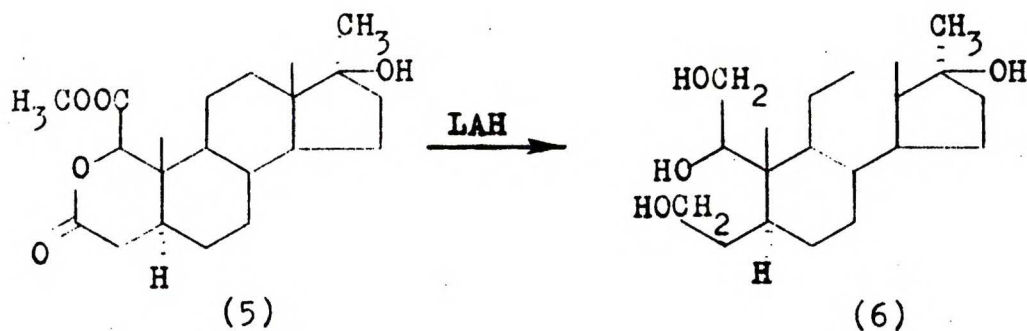
Dalsze reakcje chemiczne, mające na celu udowodnienie postulowanej struktury związku 2, wykonałam z estrem 3, ponieważ jest on lepiej rozpuszczalny od bardzo polarnego kwasu 2 w rozpuszczalnikach organicznych i zachodzące reakcje można śledzić za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Laktono-ester 3 poddałam wodorowaniu w obecności dwutlenku platyny w kwasie octowym. Jako produkt reakcji wyodrębniłam z wydajnością 87% związek 5 wykazujący brak absorpcji w nadfiolecie oraz nie posiadający sygnałów protonów winyliowych w widmie PRM. W spektrum w podczerwieni pasmo odpowiadające karbonylowi laktonowemu uległo przesunięciu w stronę dłuższych fal o 12 cm^{-1} w porównaniu z pasmem laktonu nienasyconego w spektrum związku 3 :

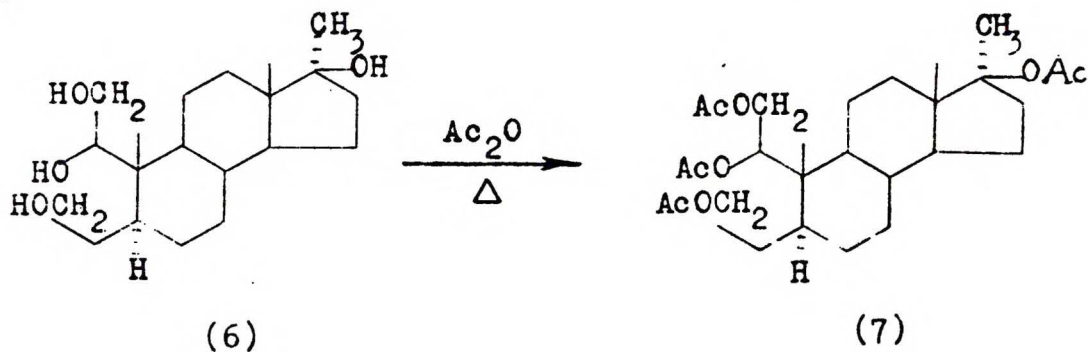


Geometrię złącza pierścieni A i B w związku 5 ustaliłam na podstawie ujemnej wartości efektu Cottona ($\Delta\epsilon_{215} - 1,19$ w dioksanie i $\Delta\epsilon_{212,5} - 1,05$ w etanolu), która jest charakterystyczna dla 2-oksa-3-keto-5 α -pochodnych androstanu^{46,47}).

Związek 5 zredukowałam następnie wodorkiem litowo-glinowym^{49,48}), co w przypadku laktonu powinno doprowadzić do wytworzenia A-seko-związku. Reakcję prowadziłam w standardowych warunkach i - zgodnie z oczekiwaniem - otrzymałam związek 6, który w widmie w podczerwieni nie posiada pasm charakterystycznych dla grup karbonylowych :



Spektrum PRM (wykonane w DMSO) wskazuje na obecność w związku 6 czterech grup hydroksylowych (sygnały im przypisane przesuwają się w dół pola po dodaniu kwasu) oraz pięciu protonów w sąsiedztwie grup -OH (multiplet $3,10 \div 3,80 \delta$). Natomiast w widmie protonowego rezonansu magnetycznego cztero - octanu 7, otrzymanego w wyniku acetylowania związku 6 we wrzącym bezwodniku octowym, występują trzy sygnały charakterystyczne dla octanowych grup metylowych; są to dwa singlety trzyprotonowe przy $2,08$ i $1,97 \delta$ oraz singlet sześcioprotonowy przy $2,04 \delta$. Ponadto w omawianym widmie występuje szeroki sygnał jednoprotonowy przy $5,5 \delta$ - odpowiadający protonowi przy drugorzędowej grupie acetoksylowej, oraz multiplet przy $4,2 \delta$, którego integracja wskazuje na obecność czterech protonów, a przesunięcie chemiczne odpowiada - zgodnie z regułą SCHOOLERY'EGO ^{43,42}) - protonom przy pierwszorzędowych grupach acetoksylowych:



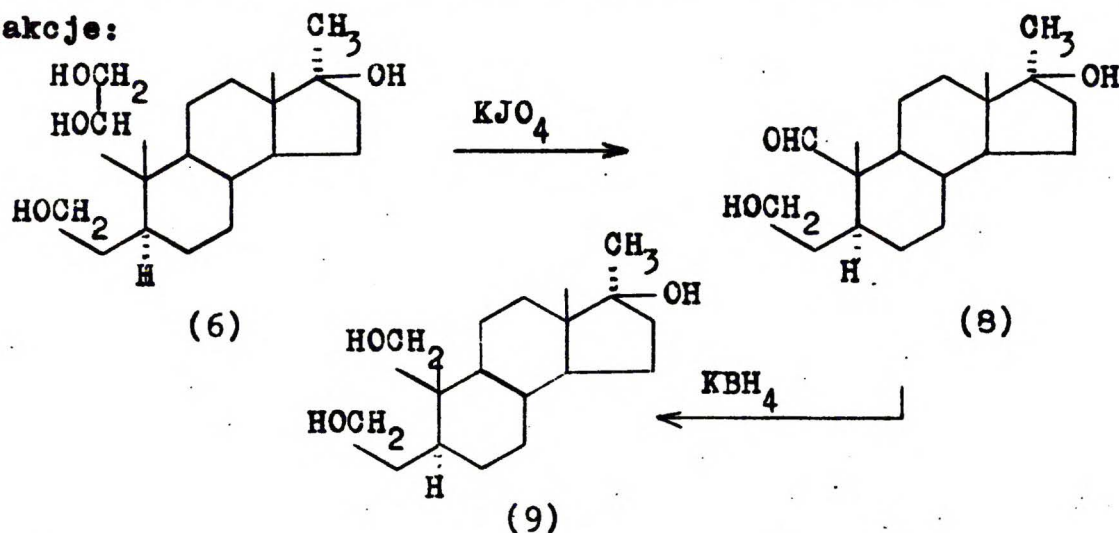
Przytoczone wyżej dane pozwalają stwierdzić, że związek 6 posiada dwie pierwszorzędowe grupy hydroksylowe, jedną drugorzędową i jedną trzeciorzędową.

Otrzymane pochodne związku 2, to jest: ester metylowy 3, monoocetan 4, nasycony laktono-kwas 5 i tetraol 6, oraz ich dane widmowe są zgodne z przyjętą dla tego związku strukturą i w pełni ją potwierdzają.

Następne reakcje, które przeprowadziłam ze związkiem 6 miały na celu degradację jego cząsteczki do triolu, mającego szkielet węglowy uboższy o jeden atom węgla, i ewentualnie otrzymanie produktu identycznego z produktem przemian chemicznych 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-1 ξ , 17β -diol-3-onu (11), otrzymanego również w wyniku utleniania trienonu 1.

Dogodną drogą osiągnięcia tego celu mogły być następujące

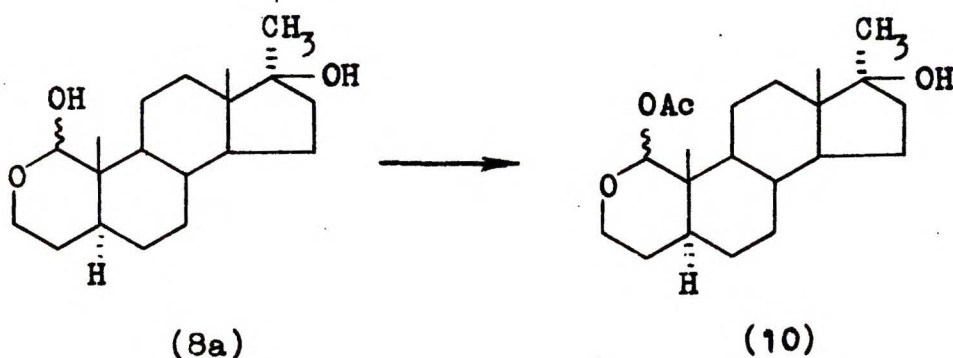
reakcje:



Utlenianie nadjodanem prowadziłam w metanolowo-wodnym roztworze, w temperaturze pokojowej ⁵⁰⁾. Otrzymany produkt nie był jednak spodziewanym związkiem 8, albowiem w jego widmie w podczerwieni nie występują pasma charakterystyczne dla aldehydowej grupy karbonylowej, a w spektrum PRM również brak jest sygnału protonu aldehydowego; występują w nim natomiast: je-

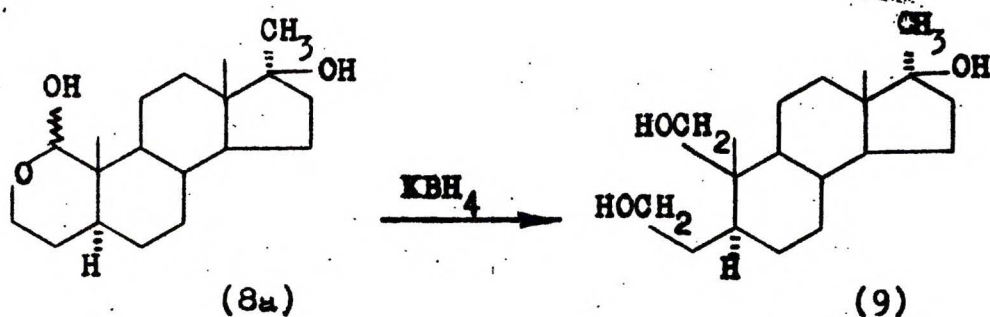
dnoprotonowy singlet przy $4,8\delta$ (zgodnie z regułą Schoolery'ego proton w sąsiedztwie dwóch grup $-OH$ lub grupy $-OH$ i tlenu eterowego) oraz dwuprotonowy multiplet przy $3,75\delta$, który można przyporządkować grupie metylenowej związanej z tlenem eterowym.

Na podstawie powyższych danych przyjąłem, że związek 8 występuje w postaci wewnątrzcząsteczkowego półacetalu, a struktura jego przedstawia się następująco (8a) :



Wniosek ten potwierdził wynik acetylowania, które prowadziłam we wrzącym bezwodniku octowym. W widmie PRM otrzymanego dwuoctanu 10 występują dwa sygnały, odpowiadające grupom metylo- wym reszt octanowych ($2,10$ i $1,94\delta$), natomiast sygnał przyporządkowany protonowi przy C-1 występuje przy $5,70\delta$, a więc uległ przesunięciu w dół pola o $0,9$ ppm w porównaniu z położeniem w widmie związku 8a, co jest charakterystyczne dla drugorzędowych alkoholi i ich estrów.

Następnie związek 8a zredukowałam borowodorkiem potasowym i - jak wskazywały dane spektralne - otrzymałam triol 9. Ciężar cząsteczkowy związku 9 wyznaczony przez pik molekularny w spektrogramie masowym jest zgodny z otrzymanym w analizie elementarnej dla $C_{19}H_{34}O_3$.



W widmie PRM (DMSO) związku 9 występują: dwuprotonowy singlet przy $3,20\delta$, który zinterpretowałam jako sygnał protonów C-1, oraz dwuprotonowy multiplet przy $3,20 + 3,60\delta$ pochodzący od protonów C-3. Ponadto w widmie występują między innymi sygnały protonów grup hydroksylowych, które ulegają przesunięciu w dół pola po dodaniu do próbki kwasu.

Dane spektralne i reakcje chemiczne związku 11

Wyniki analizy spektralnej wskazują na duże podobieństwo budowy między związkami 2 i 11.

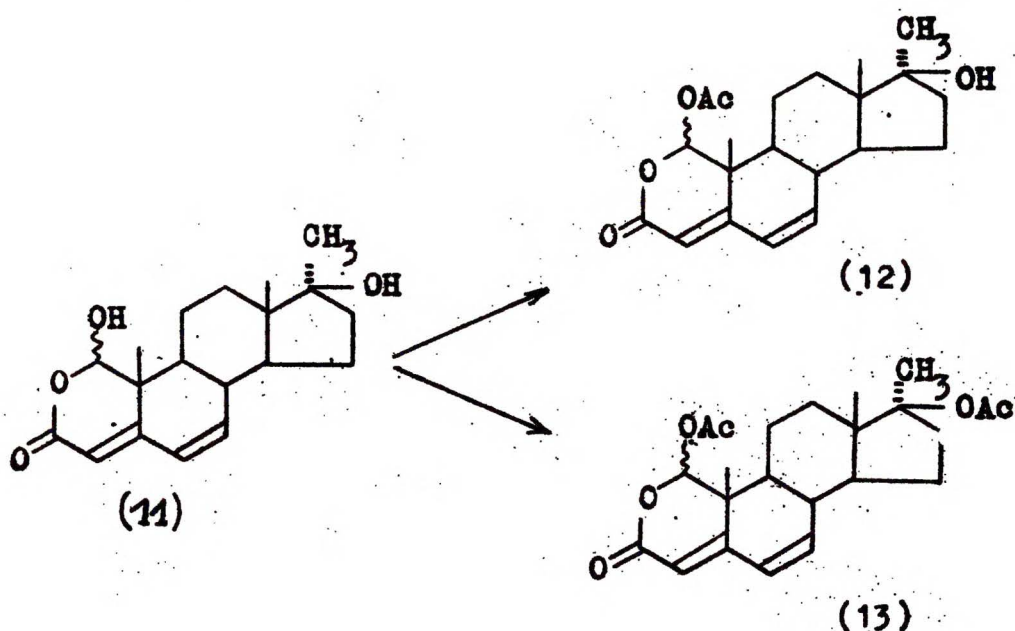
Absorpcja w nadfiolecie związku 11 wykazuje maksimum przy $\lambda = 274\text{nm}$ ($\epsilon = 22\ 100$), jest więc identyczna z absorpcją laktono-kwasu 2.

W widmie w podczerwieni występują pasma charakterystyczne dla podwójnych wiązań przy 1583 i 1613 cm^{-1} oraz pasmo rozciągających drgań $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -nienasyconej grupy karbonylowej przy 1679 cm^{-1} .

Widmo PRM (widmo III) zawiera sygnały protonów winylowych przy $5,60\delta$ (jednoprotonowy singlet C-1) i $6,20\delta$ (dwuprotonowy singlet C-6 i C-7), dwuprotonowy sygnał przy $3,42\delta$, który można przyporządkować dwom protonom grup hydroksylowych, oraz jednoprotonowy singlet przy $5,35\delta$, odpowiadający, zgodnie z

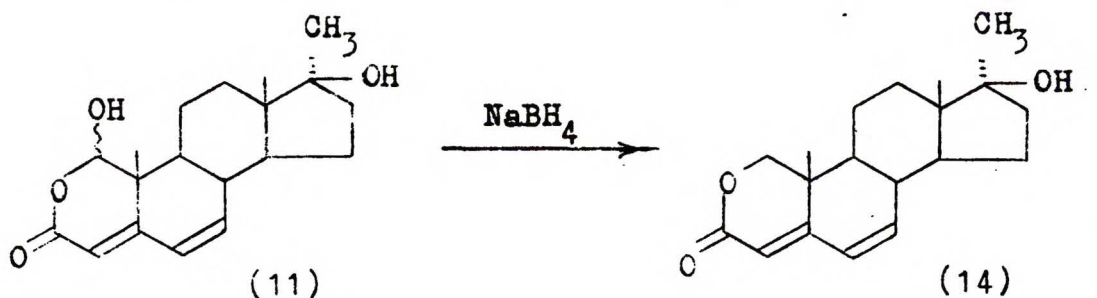
regułą Schoollery'ego, protonowi w otoczeniu dwóch atomów tlenu. Ostatni z wymienionych sygnałów przesuwają się w dół pola do $6,37\delta$ w widmie octanu 12, który otrzymano acetylując związek 11 w temperaturze pokojowej. Ponadto w widmie PRM związku 12 można zaobserwować, między innymi, jeden sygnał grupy metylowej o przesunięciu chemicznym charakterystycznym dla ugrupowania octanowego, a widmo w podczerwieni tego związku wskazuje nadal na obecność grupy hydroksylowej (pasmo przy 3550 cm^{-1}). Z powyższych danych wynika, że w związku 11 występuje jedna drugorzędowa i jedna trzeciorzędowa grupa hydroksylowa.

Acetylowanie związku 11 we wrzącej bezwodniku octowym dało dwuoctan 13, w którym - jak wskazuje widmo PRM (widmo IV) - występują dwie grupy acetoksyłowe (trzyprotonowe singlety przy $1,98$ i $2,10\delta$). Już na podstawie tych danych i analizy elementarnej, wskazującej na wzór sumaryczny $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$, przyjęto dla związku 11 strukturę laktolu:

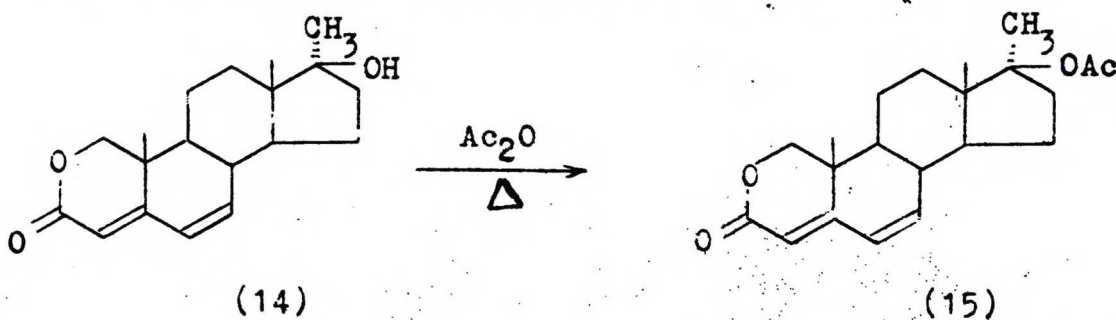


Interesujące wyniki dała redukcja związku 11 borowodorkiem sodowym.

Widmo w podczerwieni otrzymanego produktu 14 w zakresie pasm drgań rozciągających karbonylu, podwójnego wiązania i grup hydroksylowych nie różniło się od widma związku 11, natomiast w widmie magnetycznego rezonansu jądrowego zamiast singletu przy $6,35\delta$, który występuje w widmie związku 11, pojawia się kwartet AB o stałej sprzężenia $J = 11$ cps i przesunięciach chemicznych składowych $4,18$ i $3,97\delta$. Wielkość sprzężenia między składowymi układu AB sugerowała, że pochodzi on od protonów geminalnych w pierścieniu 6-członowym, co oznacza, że borowodorek sodowy spowodował redukcję grupy hydroksylowej pochodzącej z ugrupowania laktolowego 50).



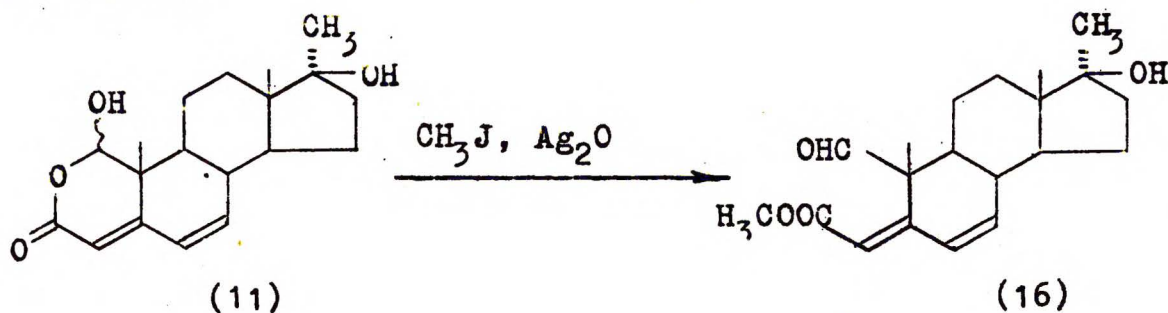
Związek 14 nie ulega acetylowaniu bezwodnikiem octowym w pirydynie, natomiast reakcja zachodzi we wrzącym bezwodniku octowym. W widmie PRM otrzymanego w ten sposób monoocetanu 15 występuje jeden sygnał charakterystyczny dla acetoksylovej grupy metylowej ($1,96\delta$), natomiast widmo w podczerwieni wskazuje na brak ^wzwiązku 15 grup ^rhydroksylowych.



Biorąc pod uwagę wszystkie te fakty oraz wyznaczony za pomocą spektrometrii masowej ciężar cząsteczkowy, przyjęłam, że związek 11 jest nienasyconym laktolem i zaproponowana dla tego związku struktura jest poprawna.

Układy steroidowe, które mają identyczną budowę pierścienia A jak związek 11, zostały już wyodrębnione z produktów ozonolizy $\Delta^{1,4}$ -3-ketonów⁵¹⁾, a także otrzymano je w wyniku reakcji 1,2-dwuhydroksy-3-ketonów z czteroocentanem ołowiu⁵²⁾ lub nadjodanem sodu⁵⁰⁾. Przytoczone w literaturze dane spektralne dla tych związków są zgodne z otrzymanymi przeze mnie dla związku 11.

Zgodnie z metodą otwierania pierścienia laktołowego opisaną przez HIRSCHMANA i współpracowników⁵⁰⁾ otworzyłam pierścień A w związku 11 działaniem jodku metylu w obecności tlenku srebra:

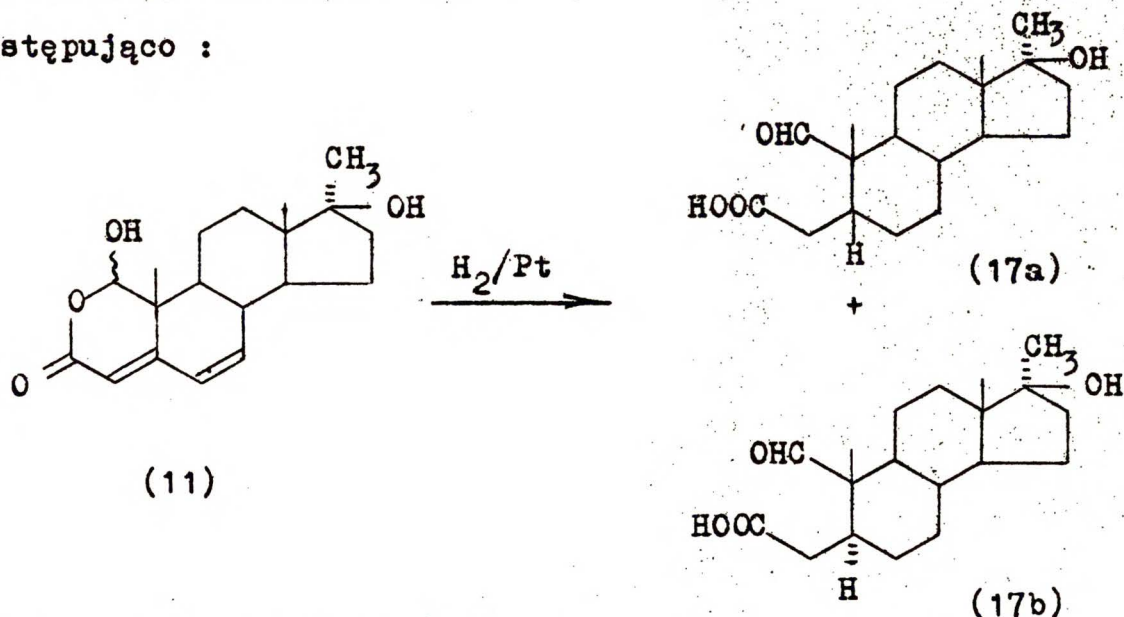


Spektrum w podczerwieni produktu 16, zgodnie z przewidywaniem, posiada szerokie pasmo karbonylowe ($1700 \div 1720 \text{ cm}^{-1}$), dwa pasma charakterystyczne dla podwójnych wiązań przy 1603 i 1615 cm^{-1} oraz pasmo odpowiadające drganiom C-H w grupie aldehydowej (2750 cm^{-1}).

Obecność grupy aldehydowej potwierdza również widmo PRM, w którym występuje jednoprotonowy singlet przy $9,58\delta$, a więc w zakresie charakterystycznym dla protonów aldehydowych. Sygnał protonów metylowej grupy estrowej występuje przy $3,65\delta$,

a protonów winylowych przy 6,09δ (C-6 i C-7) oraz 5,69δ (C-4).

Laktol 11 poddałam następnie wodorowaniu w metanolu lub w kwasie octowym w obecności Pt. W obu przypadkach otrzymałam identyczne mieszaniny dwóch związków, minimalnie różniących się polarnością. Widmo protonowego rezonansu magnetycznego (w DMSO) nierozdzielonych substancji wskazuje na obecność grupy aldehydowej (singlet przy 9,38), natomiast w widmie w podczerwieni występuje nierozdzielone pasmo karbonylowe przy 1700 ÷ 1740 cm⁻¹ i szeroki sygnał 2400 ÷ 3000 cm⁻¹ charakterystyczny dla kwasów karboksylowych. Dane te sugerowały, że w produktach redukcji nastąpiło rozerwanie pierścienia laktolowego i wobec tego struktura otrzymanych związków przedstawia się następująco :



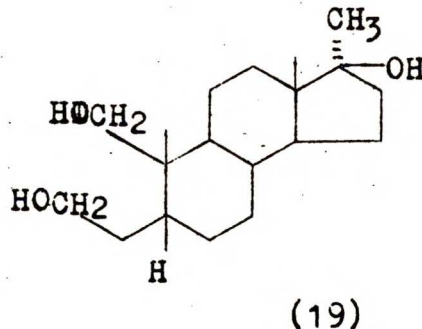
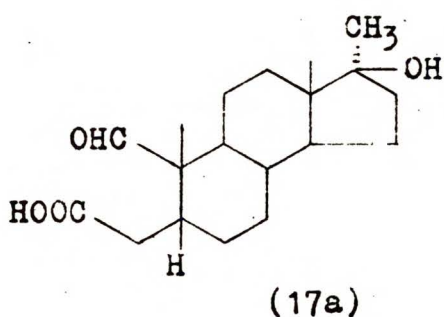
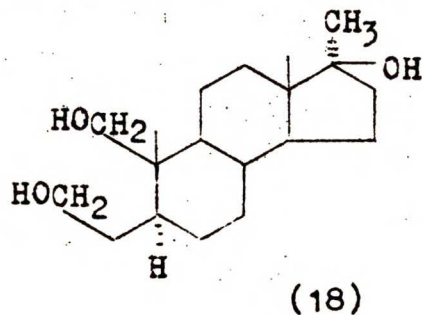
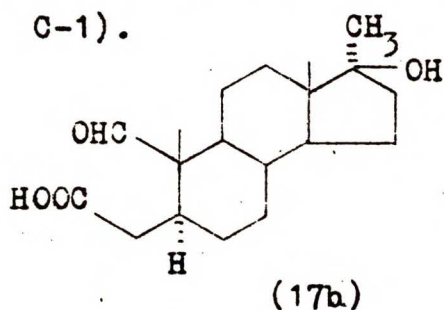
Nietrwałość sześciocząłowego pierścienia laktolowego stwierdzili również PAPPO i YUNG⁵³⁾, którzy otrzymali związek 17b inną metodą. Dane fizyczne jednego z wyizolowanych przeze mnie aldehydo-kwasów są zgodne z danymi literaturowymi dla związku o strukturze przedstawionej wzorem 17b.

Mieszaninę związków 17b i 17a zredukowałam wodorkiem litowo-glinowym. Otrzymane produkty rozdzieliłam za pomocą krysta-

lizacji oraz chromatografii kolumnowej; wyizolowałam w ten sposób związki 18 i 19, których widma w podczerwieni, różniące się w zakresie "fingerprintu", wskazują na obecność grup hydroksylowych, i brak drgań charakterystycznych dla ugrupowań karbonylowych.

Widma protonowego rezonansu magnetycznego potwierdzają występowanie w omawianych związkach trzech grup hydroksylowych (sygnały ich przesuwają się w dół pola po dodaniu kwasu) oraz czterech protonów w sąsiedztwie grup O-H (dwuprotonowy multiplet przy $3,2 \div 3,6 \delta$ odpowiadający protonom przy C-3 i dwuprotonowy singlet przy $3,21 \delta$ odpowiadający protonom przy

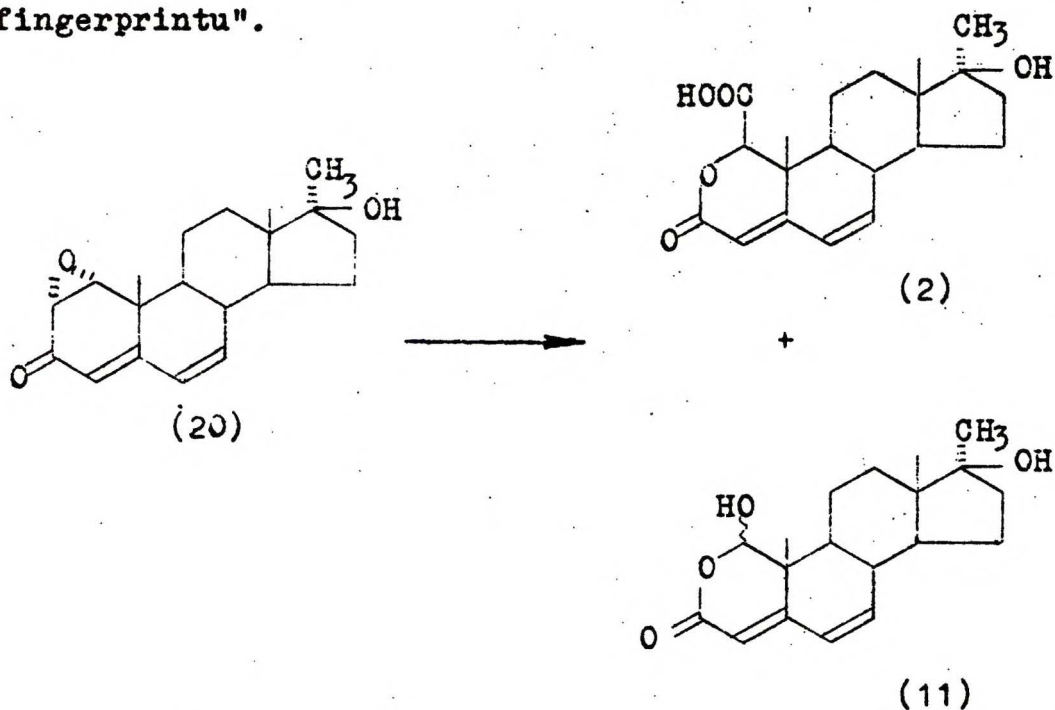
C-1).



Produkt 18 jest identyczny ze związkiem 9 otrzymanym w wyniku degradacji laktono-kwasu 2 (brak depresji temperatury topnienia mieszaniny obu związków, identyczna skręcalność optyczna). Produkt 18 posiada zatem proton o konfiguracji α na węglu C-5. Drugi produkt redukcji - związek 19 - uznałam wobec tego za izomer, różniący się od związku 18 konfiguracją na węglu C-5.

4.1.2. Utlenianie 17α -metylo- $1,2\alpha$ -epoksyandrosta
- $1,4$ -dien- 17β -ol- 3 -onu (20)

Epoksyd 20 otrzymałam według metody opisanej przez PELCA i współpracowników ²⁷⁾. Następnie epoksyd ten poddałam utlenianiu w warunkach identycznych z opisanymi dla trienonu 1. Po trzech dniach z mieszaniny reakcyjnej wyodrębniłam 45% związku identycznego z laktono-kwasem 2 i 13% substancji identycznej z laktolem 11. Za kryterium identyczności przyjęłam brak depresji temperatury topnienia mieszaniny porównywanych związków oraz identyczność widm w podczerwieni w zakresie "fingerprintu".



4.1.3. Utlenianie kwasu 17α -metylo- 2 -oksaandrosta- $4,6$ -
-dien- 17β -ol- 3 -on- 1β -karboksylowego (2) i 17α -
-metylo- 2 -oksaandrosta- $1\beta,17\beta$ -diol- 3 -onu (11)

Związek 2 utleniłam w warunkach identycznych z opisanymi dla trienonu 1. Po trzech dobach wykonałam chromatografię cienkowarstwową, która wskazywała na częściowy rozkład związku 2

i powstanie związków bardziej od niego polarnych. Nie stwierdziłam natomiast w mieszaninie obecności związku identycznego z laktolem 11.

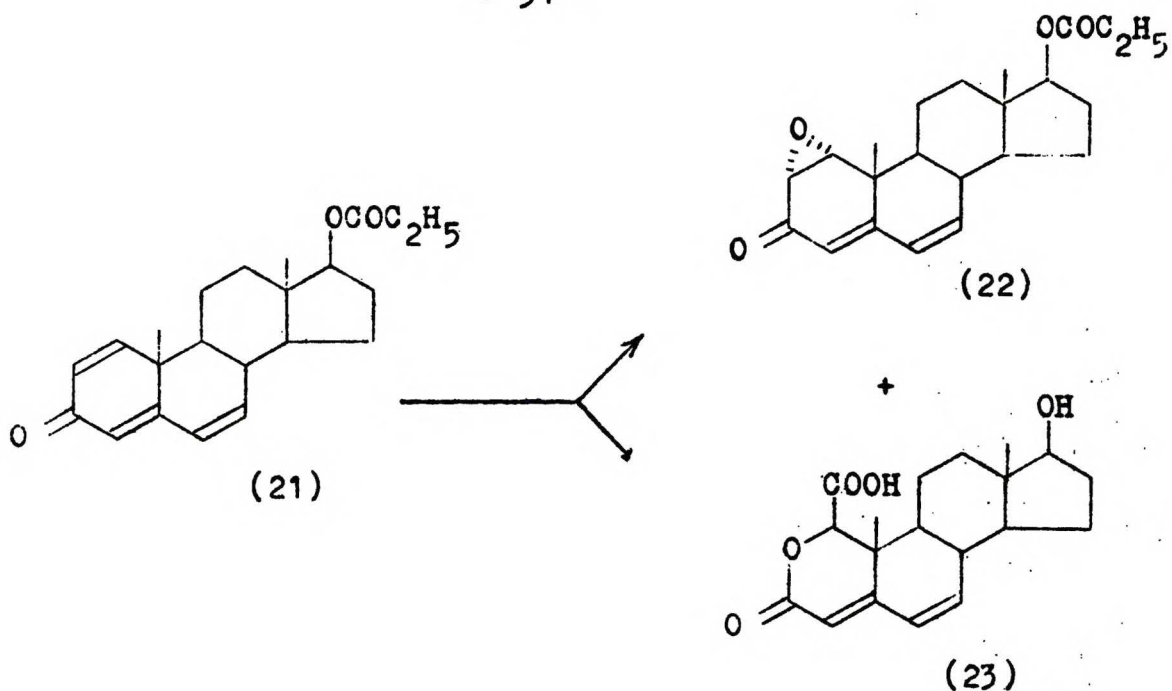
Związek 11 poddałam również utlenianiu w warunkach identycznych z opisanymi dla trienonu 1. Po trzech dobach wyodrębniłam z mieszaniny reakcyjnej niezmienny substrat 11. Związek 11 nie jest zatem produktem degradacji laktono-kwasu 2 i nie ulega dalszym reakcjom w obecności nadtlenu wodoru.

4.1.4. Utlenianie 17β -propionoksyandrosta- 56)
-1,4,6-trien-3-onu (21)

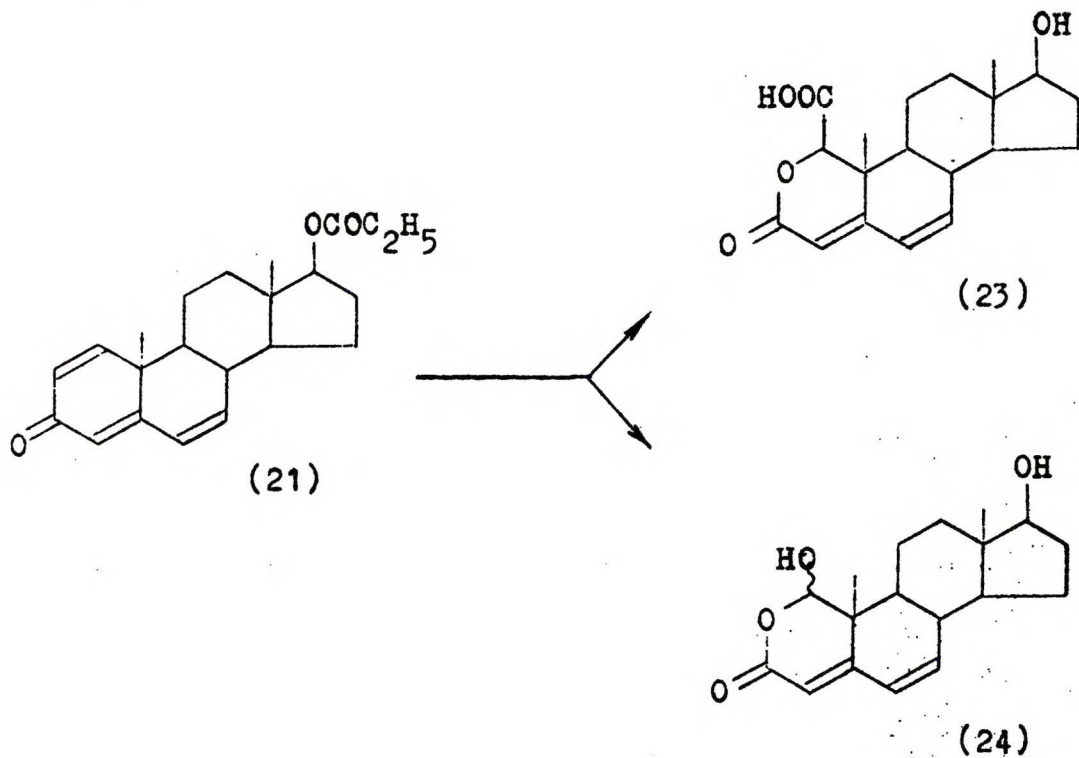
Reakcję prowadziłam nadtlakiem wodoru w obecności wodorotlenku sodowego. W zależności od stosowanego nadmiaru odczynników otrzymywałam różne produkty.

W przypadku użycia 10,5 mola nadtlenu wodoru i 5,5 mola wodorotlenku sodowego - identyczny nadmiar jak w analogicznym eksperymencie z trienonem 1 - w stosunku do 1 mola steroidu, po czterech dobach z mieszaniny reakcyjnej (uprzednio rozcieńczonej wodą) wyekstrahowałam chloroformem substancję o charakterze obojętnym, której przypisałam strukturę epoksydu 22.

Następnie roztwór (po ekstrakcji) zakwasiłam rozcieńczonym kwasem solnym i pozostawiłam do krystalizacji. Otrzymana w ten sposób krystaliczna substancja całkowicie rozpuszczała się w kwaśnym węglanie sodowym, a jej widma w podczerwieni i nadfiolecie oraz widmo PRM wskazują, że jest to związek o budowie analogicznej do laktono-kwasu 2.



Jeżeli utlenianie prowadziłam większym nadmiarem nadtlenu wodoru (13,5 mola na 1 mol trienonu 21), nie stwierdziłam w produktach reakcji obecności epoksydu 22, wyizolowałam natomiast 21% substancji 23 i 6% związku 24, któremu przypisałam, opierając się na danych widmowych, budowę analogiczną do laktolu 11.



Dane widmowe związku 24

Absorpcja w nadfiolecie związku 24 jest identyczna z absorpcją innych związków posiadających ugrupowanie $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -nienasyconego laktonu lub laktolu i wykazuje maksimum przy $\lambda = 274\text{nm}$ ($\epsilon = 22\ 500$). Obecność podwójnych wiązań w związku 24 potwierdza również widmo w podczerwieni, mające między innymi pasma przy 1600 i 1625 cm^{-1} , oraz pasmo karbonylowe przy 1690 cm^{-1} . Brak pasm charakterystycznych dla karbonylu estrowego świadczy o hydrolizie estru w pozycji 17.

W widmie protonowego rezonansu magnetycznego związku 24 (wykonanym w DMSO) występują, poza charakterystyczną grupą sygnałów protonów metylenowych, następujące sygnały :
jednoprotonowy multiplet przy $3,49\delta$ (C-17), jednoprotonowy dublet przy $5,34\delta$ ($J = 5\text{ cps}$, proton przy C-1 sprzężony z protonem grupy hydroksylowej z powodu zahamowanej wymiany protonów w dwumetylosulfotlenku ⁴⁵⁾), jednoprotonowy singlet przy $5,59\delta$ i dwuprotonowy, poszerzony singlet przy $6,17\delta$ (protony winylowe C-4 oraz C-6, C-7) i dwa trzyprotonowe singlety charakterystyczne dla angularnych grup metylowych 18 i 19 przy $0,71$ i $1,14\delta$.

Ponadto w widmie występują dwa dublety jednoprotonowe przy $4,48\delta$ ($J = 5\text{ cps}$) i $7,52\delta$ ($J = 5\text{ cps}$), które znikają w spektrum wykonanym po dodaniu kwasu perdeutero-octowego. Są to zatem sygnały grup hydroksylowych przy C-17 i C-1. Dodanie kwasu perdeutero-octowego powoduje również uproszczenie sygnału przypisanego protonowi przy C-1 do singletu, a multipletu, odpowiadającego protonowi przy C-17, do tripletu. Podane przyporządkowanie sygnałów zostało dodatkowo potwierdzone metodą podwójnego rezonansu ³⁹⁾.

Dane widmowe związku 22

Absorpcja w nadfiolecie posiada maksimum przy $\lambda = 291\text{nm}$ ($\epsilon = 21\ 000$), co jest równe wartości podanej w literaturze dla analogicznego epoksydu, otrzymanego z pochodnej metylo - testosteronu ²⁷⁾, oraz moim pomiarem dla związku 20.

W widmie w podczerwieni - obok pasm charakterystycznych dla epoksydów (850 i 1040 cm^{-1}), podwójnych wiązań (1595 i 1620 cm^{-1}) i nienasyconego karbonylu (1665 cm^{-1}) - występują pasma odpowiadające grupom estrowym przy 1725 i 1220 cm^{-1} , brak natomiast sygnałów grupy hydroksylowej.

Obecność reszty propionianowej przy węglu C-17 potwierdza również widmo PRM, w którym występuje triplet jednoprotonowy przy $4,60\delta$ charakterystyczny dla protonu w sąsiedztwie zestryfikowanej drugorzędowej grupy hydroksylowej C-17, a wśród sygnałów protonów metylenowych widoczny jest kwartet $2,9\delta$ oraz triplet metylowy przy $1,13\delta$. Stała sprzężenia obu sygnałów wynosi około 7 cps. Ponadto w widmie występują sygnały protonów winylowych C-4 (jednoprotonowy dublet przy $5,62\delta$ ze stałą sprzężenia $J = 0,5$ cps, który powstał w wyniku sprzężenia poprzez karbonyl protonu C-4 z protonem C-1 ⁴³⁾) i C-6, C-7 (dwuprotonowy singlet przy $6,04\delta$) oraz sygnały protonów z ugrupowania epoksydowego tworzące kwartet AB ($J = 4,1$ cps) o przesunięciach chemicznych składowych $3,58$ i $3,36\delta$. Sygnał protonu C-2 występujący przy $3,36\delta$ jest dodatkowo sprzężony z protonem przy C-4 stałą sprzężenia $J = 0,5$ cps.

Dane widmowe i reakcje chemiczne związku 23

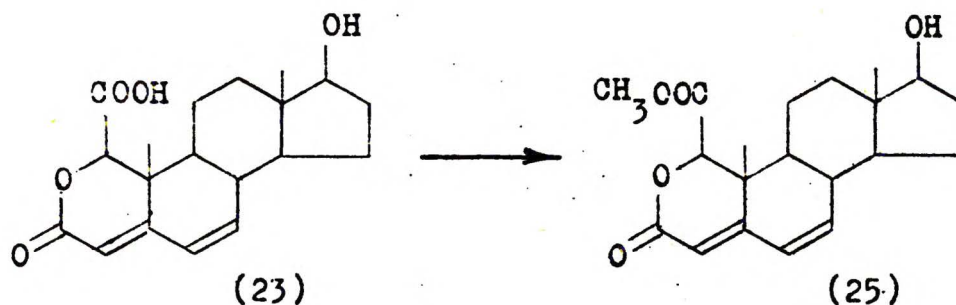
Widmo w nadfiolecie wykazuje maksimum przy $\lambda = 274\text{nm}$ i ($\epsilon = 19\ 600$), a więc jest identyczne z widmem związku 2.

W podczerwieni występują pasma:

podwójnych wiązań sprzężonych przy 1600 i 1623 cm^{-1} , nierozdzielone pasmo karbonylowe $1700 + 1730\text{ cm}^{-1}$, charakterystyczny dla kwasów karbonylowych szeroki sygnał w obszarze $2400 \div 3000\text{ cm}^{-1}$ oraz pasmo grupy hydroksylowej przy 3500 cm^{-1} .

W widmie PRM wykonanym w DMSO występują sygnały protonów winylowych w postaci dwóch singletów dwuprotonowego przy $6,26\delta$ i jednoprotonowego przy $5,68\delta$, sygnał protonu przy C-1 ($4,63\delta$) oraz multiplet odpowiadający protonowi w sąsiedztwie grupy hydroksylowej ($3,52\delta$), który przyporząkowałam protonowi przy C-17. Ponadto w widmie można zidentyfikować sygnały pochodzące od angularnych grup metylowych 18 ($0,79\delta$) i 19 ($1,02\delta$).

Związek 23 poddałam następnie estryfikacji dwuazometanem.

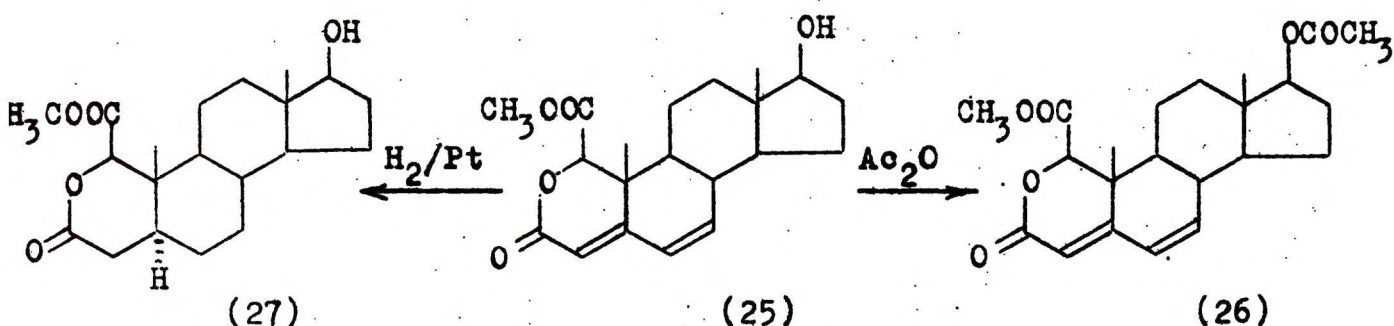


Otrzymany produkt 25 posiada w widmie protonowego rezonansu magnetycznego sygnał w postaci trzyprotonowego singletu, charakterystyczny dla grup metylowych estru przy $3,76\delta$, oraz nie zmienione w porównaniu z widmem kwasu sygnały protonów winylowych, a także protonu przy C-1 i C-17.

Acetylowanie związku 23 bezwodnikiem octowym w pirydynie zachodziło w temperaturze pokojowej i, zgodnie z oczekiwaniem, otrzymany produkt 26 okazał się monoocetanem, co potwierdza

widmo PRM, w którym występuje jeden trójprotonowy singlet przy $2,03\delta$ charakterystyczny dla reszty octanowej. Sygnał odpowiadający protonowi przy C-17 ulega przesunięciu do $4,62\delta$.

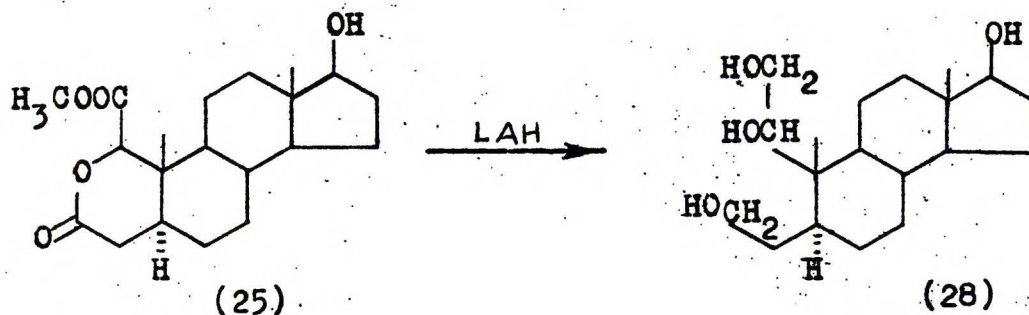
W widmie w podczerwieni związku 26 nie występują sygnały grup hydroksylowych.



Związek 25 uwodorowałam na katalizatorze platynowym w kwasie octowym. Dane widmowe otrzymanego produktu 27 wskazują, że redukcji uległy oba wiązania podwójne.

W spektrum w podczerwieni związku 27 ^{nie}występują pasma podwójnych wiązań, a pasmo karbonylu laktonowego ulega przesunięciu do 1720 cm^{-1} . Widmo PRM wskazuje na brak protonów winylo-
wych, a sygnały pozostałych protonów nie zmieniają położenia w porównaniu z widmem związku 25. Związek 27 nie absorbuje w nadfiolecie w zakresie $200 \div 300\text{ nm}$.

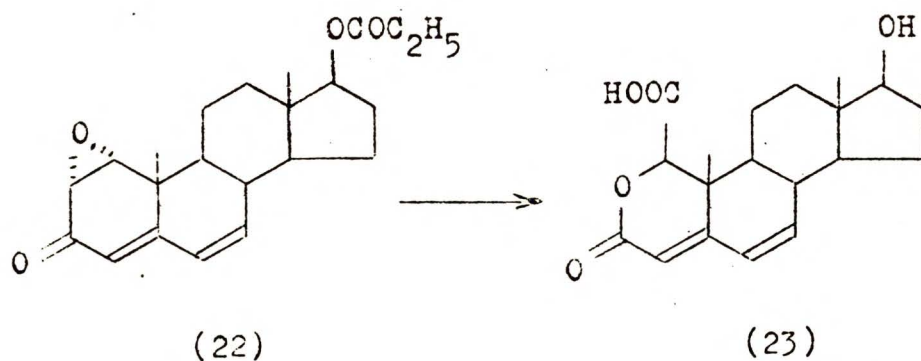
Laktono-kwas 27 zredukowałam następnie wodorkiem litowo-glinowym. Otrzymany produkt 28, zgodnie z przewidywaniem, nie posiada w widmie w podczerwieni pasm charakterystycznych dla grup karbonylowych.



Związek 28 okazał się identyczny z opisanym w literaturze ⁵³⁾ tetraolem o konfiguracji 5α , na co wskazuje brak depresji temperatury topnienia obu próbek i identyczne zachowanie w chromatografii cienkowarstwowej ^{*}). Tak więc wodorowanie związku 23, podobnie jak laktonu 3, przebiega stereospecyficznie do izomeru 5α .

4.1.5. Utlenianie $1,2\alpha$ -epoksy- 17β -propionoksyandrosta-
-1,4-dien-3-onu (22)

Związek 22 utleniałam w warunkach identycznych z opisanymi dla trienonu 21 (doświadczenie pierwsze) i otrzymałam z wydajnością 49% laktono-kwas 23.



4.2. Utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4-dien-
- 17β -ol-3-onu (29)

Utlenianie prowadziłam w warunkach podobnych do opisanych poprzednio reakcji 3-keto-1,4,6-trienów (1 i 24), to jest stosując na 1 mol steroidu 8,4 mola nadtlenku wodoru i 4,3 mola

^{*}) Za wykonanie tych oznaczeń składam serdeczne podziękowanie p.drowi H.WEHRLI z Politechniki Federalnej w Zürichu.

wodorotlenku sodowego metanolu.

Mieszaninę pozostawiłam na 4 doby w temp. około 5°C . Kontrola przebiegu reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wykazała minimalną ilość substancji obojętnej w mieszaninie reakcyjnej, przy czym rozwinięcie płytki w układzie : chloroform - kwas octowy 9:1 wskazywało na powstanie co najmniej sześciu związków o charakterze kwaśnym.

Z rozcieńczonej wodą mieszaniny reakcyjnej oddestylowałam metanol i następnie ekstrahowałam ją octanem etylu, otrzymując około 2% produktów obojętnej. Chromatografia cienkowarstwowa wskazywała na obecność wśród nich substratu i dwuepoksydu 33 zidentyfikowanego w produktach utleniania, które prowadzono w łagodniejszych warunkach.

Roztwór po ekstrakcji zakwasiłam, co spowodowało wypadanie krzepnącego oleju, który krystalizowałam z acetonu i uzyskałam w ten sposób około 8% kwasu 30. Spodziewałam się, że związek ten będzie miał analogiczną budowę do otrzymanych w identycznych warunkach laktono-kwasów 2 i 23.

Zgodnie z oczekiwaniem, w widmie w podczerwieni związku 30 występują dwa pasma grup karbonylowych przy 1720 i 1750 cm^{-1} , szerokie pasmo charakterystyczne dla drgań O-H w kwasach karboksylowych przy $2500 \div 3000\text{ cm}^{-1}$ oraz pasmo odpowiadające grupie hydroksylowej przy 3450 cm^{-1} . Natomiast widmo to nie zawiera sygnałów odpowiadających podwójnym wiązaniom. Związek 30 nie wykazuje również absorpcji w nadfiolecie w zakresie $215 \div 300\text{nm}$, charakterystycznej dla nienasyconych układów karbonylowych.

Powyższe dane sugerują, że reakcja zachodzi nie tylko na wiązaniu 1,2 - jak to miało miejsce w 3-keto-1,4,6-trienach -

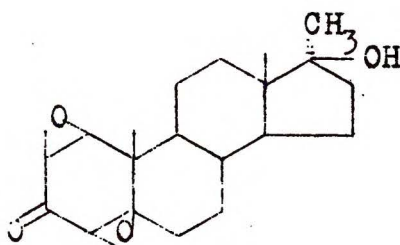
ale również na wiązaniu 4,5. Zostało to dodatkowo potwierdzone widmem magnetycznego rezonansu jądrowego (wykonanym w DMSO), w którym brak jest sygnałów charakterystycznych dla protonów winylowych. Sygnał przy 4,64 δ odpowiada protonowi w sąsiedztwie tlenu i grupy karboksylowej; przesunięcie chemiczne tego sygnału jest równe przesunięciu protonu przy C-1 w związkach 2 i 23. Jednoprotonowy singlet przy 3,52 δ wskazuje na obecność w cząsteczce związku 30 drugiego protonu w sąsiedztwie tlenu.

Na podstawie powyższych danych i wyników analizy elementarnej, biorąc pod uwagę ogólny przebieg reakcji utleniania nadtlenkiem wodoru, przyjąłam, że związek 30 - analogicznie jak kwaśny produkt utleniania trienonów 1 i 23 - jest laktonokwasem i posiada ponadto ugrupowanie epoksydowe w położeniu 5, 5. Singlet przy 3,51 δ w spektrum PRM jest więc sygnałem protonu przy C-4. Natomiast pasmo karbonylowe przy 1750 cm^{-1} w widmie w podczerwieni odpowiada karbonylowi laktonowemu w sąsiedztwie grupy epoksydowej, co jest zgodne z danymi literaturowymi 18).

Konfigurację ugrupowania epoksydowego ustaliłam na podstawie znaku efektu Cottona. Przyjąłam, że epoksyd ma α -konfigurację, ponieważ krzywa dichroizmu kołowego osiąga maksimum przy 231nm i $\Delta E = -7,31$, podczas gdy dla opisanego w literaturze analogicznego epoksydu o konfiguracji β otrzymano $\Delta E_{235} \approx +6$ 17).

Struktura przedstawiona na s.39 została potwierdzona danymi widmowymi estru 31 (otrzymanego w wyniku reakcji związku 30 z dwuazometanem) oraz octanu tego estru 32.

rech dobach z mieszaniny reakcyjnej wyodrębniłam - w sposób opisany w poprzednim doświadczeniu - 86% produktów obojętnych i 13% związków o charakterze kwasów. Mieszaninę związków obojętnych rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej na nieprzereagowany substrat (43%) oraz związki mniej od niego polarne, których nie udało mi się rozdzielić na kolumnie, ani za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Natomiast dobre wyniki dała krystalizacja i na tej drodze wydzieliłam czysty związek 33 z wydajnością około 20%.



(33)

Dla związku 33 przyjęłam strukturę dwuepoksydu na podstawie: braku absorpcji w widmie w nadfiolecie w zakresie charakterystycznym dla nienasyconych ketonów (215 ÷ 300nm), braku pasm podwójnych wiązań w widmie w podczerwieni, a obecności w nim pasm charakterystycznych dla ugrupowania epoksydowego przy 850 i 1030 cm⁻¹, oraz widma protonowego rezonansu magnetycznego (widmo VI), w którym występują trzy złożone sygnały o przesunięciach chemicznych odpowiadających protonom w sąsiedztwie tlenu, a mianowicie:

jednoprotonowy dublet przy 3,05δ (J = 2,5 cps), który przyporządkowałam protonowi przy C-4; jednoprotonowy multiplet przy 3,29δ, będący częścią składową układu AB o stałej sprzężenia J = 3,5 cps dodatkowo rozdzielony z J = 2,5 cps (przypisałam

go protonowi przy C-2), oraz jednoprotonowy dublet przy 3,50 będący drugą częścią układu AB ($J = 3,5$ ops), a odpowiadający protonowi przy C-1.

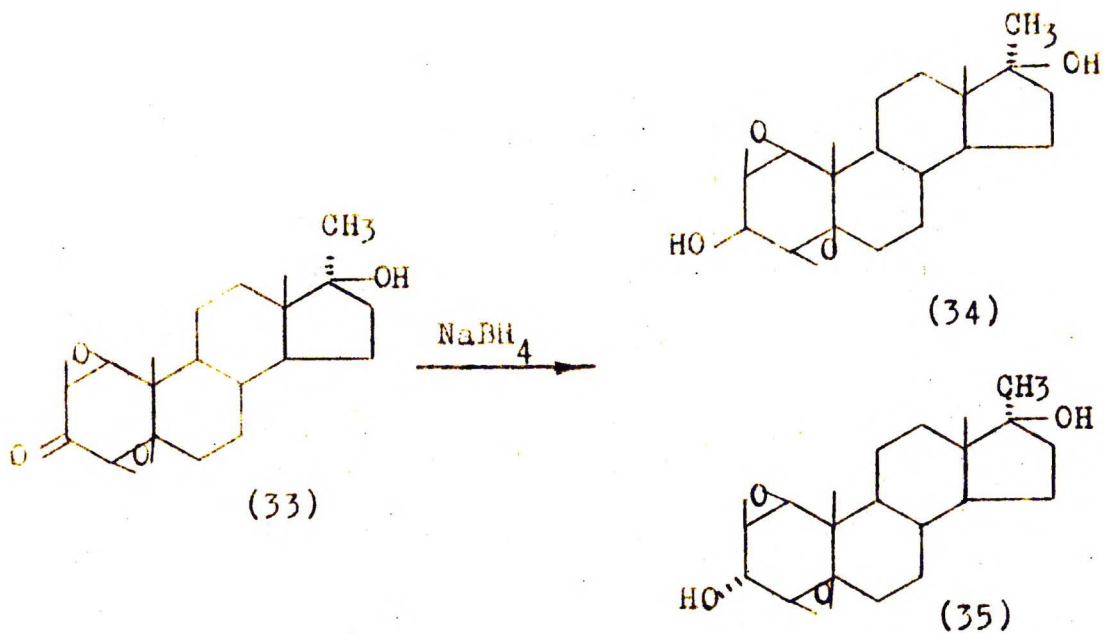
Konfigurację pierścieni epoksydowych w związku 33 ustaliłam na podstawie znaku efektu Cottona. Z przewidywań teoretycznych wynika, że dla 3-keto-1,2 α ,4,5 β -dwuepoksydów należy się spodziewać maksimum na krzywej dichroizmu kołowego (dodatni efekt Cottona), natomiast minimum (ujemny efekt Cottona) dla 3-keto-1,2 β ,4,5 α -dwuepoksydów; bezwzględna wartość $\Delta\epsilon$ powinna równać się $7 \div 10$. Dla 3-keto-1,2 α ,4,5 α -dwuepoksydów można oczekiwać ujemnego efektu Cottona, i istotnie taki efekt wyznaczono doświadczalnie *) ($\Delta\epsilon_{313} = -2,01$). Natomiast dla 3-keto-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksydów efekt Cottona powinien mieć niską wartość dodatnią.

Krzywa dichroizmu kołowego dla związku 33 (wyznaczona eksperymentalnie) wykazuje $\Delta\epsilon = +2,28$, a więc związek ten ma konfigurację ostatniego z wymienionych dwuepoksydów. Z tak przyjętą strukturą są zgodne wyniki otwarcia pierścieni epoksydowych odczynnikami redukującymi.

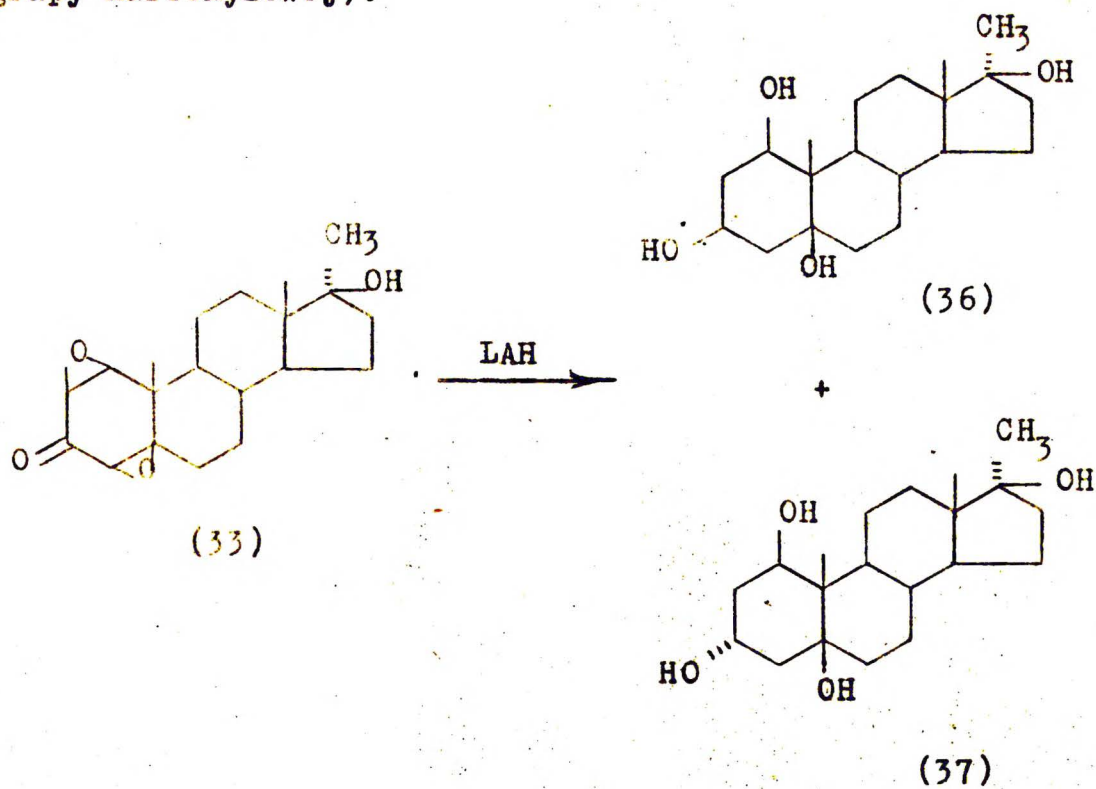
Reakcja związku 33 z borowodorkiem sodowym prowadzi jedynie do redukcji grupy karbonylowej przy C-3; w wyniku otrzymałam dwa izomeryczne alkohole 34 i 35, których strukturę (p.s.42) potwierdziły dane spektralne oraz wynik ich acetylowania. Natomiast wodorek litowoglinowy, poza redukcją grupy karbonylowej, powodował także otwarcie obu pierścieni epoksydowych.

*) G.SNATZKE (Uniwersytet w Bonn) - komunikat prywatny.

Wszystkie cytowane w niniejszej pracy oznaczenia dichroizmu kołowego były wykonane przez doc.G.Snatzke za co składam mu serdeczne podziękowania.



Zgodnie z mechanizmem trans-dwuakcyjnego otwarcia epoksydów dla 3-keto-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksydu należało się spodziewać produktów o strukturze 36 i 37 (wodorek litowoglinowy, podobnie jak borowodorek sodowy nie redukuje stereoselektywnie grupy karbonylowej).



Istotnie, w wyniku redukcji otrzymałam mieszaninę dwóch związków, z której wydzieliłam przez krystalizację część jednego z epimerów, a ługi macierzyste rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej.

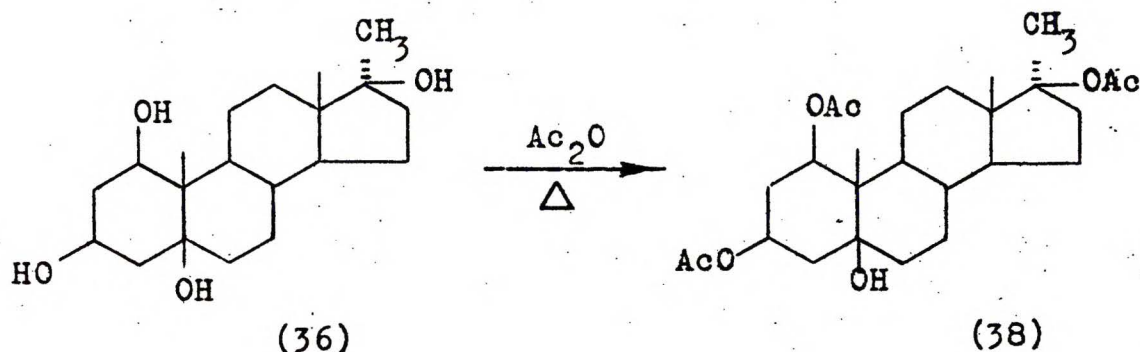
W widmie w podczerwieni pierwszego z epimerów - krystalizującego bezpośrednio z mieszaniny, któremu przypisałam strukturę 36 - występuje szerokie pasmo grup hydroksylowych przy $3200 \div 3500 \text{ cm}^{-1}$, natomiast nie występują pasma charakterystyczne grup karbonylowych.

Na podstawie spektrum PRM można stwierdzić, że tetraol 36 posiada dwie drugorzędowe grupy -OH (dwa dublety jednoprotoneowe przy $4,35$ i $4,57\delta$) oraz dwie trzeciorzędowe grupy alkoholowe (dwa jednoprotoneowe singlety przy $3,97$ i $4,46\delta$); ich sygnały przesuwają się w dół pola po dodaniu kwasu do próbki. Ponadto w omawianym widmie występują dwa poszerzone singlety jednoprotoneowe odpowiadające ekwatorialnym protonom w sąsiedztwie grup hydroksylowych. (widmo było wykonane w DMSO.)

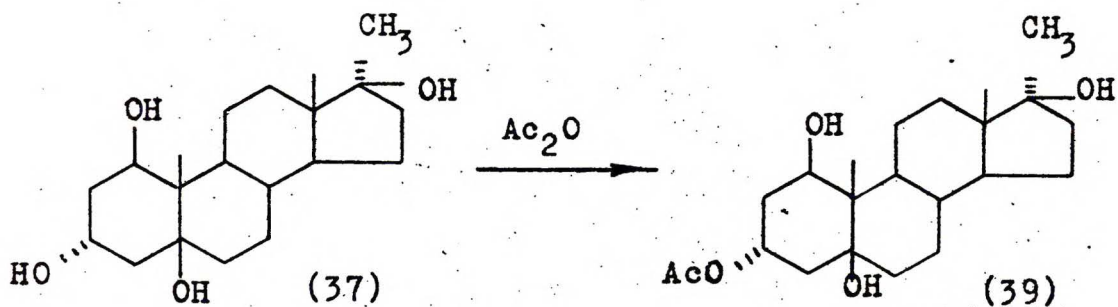
Acetylowanie związku 36 we wrzącym bezwodniku octowym prowadzi do trójoctanu 38, w którym nadal występuje grupa hydroksylowa (w widmie w podczerwieni pasmo około 3650 cm^{-1}), co potwierdza również widmo PRM, zawierające tylko trzy sygnały charakterystyczne dla grup metylowych reszt octanowych ($2,02\delta$, $2,08\delta$ i $2,13\delta$); sygnały dwóch protonów przy grupach hydroksylowych w związku 36 są przesunięte o około 1δ do niższych wartości pola i występują w widmie octanu 38 przy $5,25\delta$.

W czasie reakcji we wrzącym bezwodniku octowym w dotychczas przeprowadzanych doświadczeniach następowało zawsze acetylowanie trzeciorzędowej grupy -OH przy C-17 (związki 4,7,10, 13,15), przyjąłam więc, że w związku 36 acetylowaniu uległy gru-

py hydroksylowe przy C-1, C-3, C-17, a pozostała wolna trzeciorzędowa grupa hydroksylowa przy C-5.



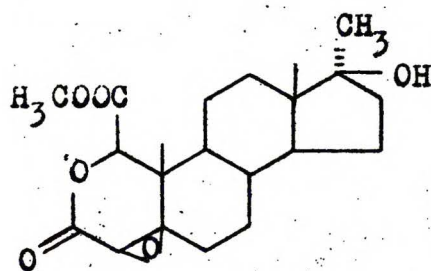
Drugi produkt redukcji dwuepoksydu 33 - związek 37 - daje podobne widmo PRM do otrzymanego dla tetraolu 36. Występują w nim dwa jednoprotone dublety przy 5,04 i 4,25 δ , odpowiadające drugorzędowym grupom -OH, oraz dwa jednoprotone singlety przy 4,86 i 3,92 δ , które przyporządkowałam trzeciorzędowym grupom hydroksylowym. Sygnały te przesuwają się w dół pola po dodaniu kwasu do badanej próbki, natomiast nie zmienione pozostają sygnały przy około 4,0 δ (szeroki multiplet odpowiadający aksjalnemu protonowi w sąsiedztwie grupy hydroksylowej C-3) i 3,78 δ (szeroki singlet charakterystyczny dla ekwatorialnego protonu w sąsiedztwie grupy -OH C-1).



Acetylowanie związku 37 w standardowych warunkach w temperaturze pokojowej prowadzi do monoacetanu 39, w którego widmie w podczerwieni nadal występują pasma grup hydroksylowych.

W widmie magnetycznego rezonansu jądrowego związku 39 występuje tylko jeden singlet trzyprotonowy, odpowiadający octanowej grupie metylowej przy $2,03\delta$, oraz sygnał protonu w sąsiedztwie grupy $-OH$ przy $4,0\delta$ (C-1) i szeroki multiplet protonu aksjalnego w sąsiedztwie grupy acetoksyłowej przy około $5,6\delta$ (C-3). Powyższe dane dowodzą, że acetylowaniu ulega tylko jedna ekwatorialna grupa hydroksylowa przy C-3.

Mieszaninę produktów utleniania 17α -metyloandrosta-1,4-dien-17 β -ol-3-onu (29) o charakterze kwasów bezpośrednio po wyodrębnieniu poddałam reakcji z dwuazometanem. Produkty estryfikacji rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej i otrzymałam w ten sposób dwa estry, z których jeden (wydajność 68%) jest identyczny ze związkiem 31, drugi natomiast (wydajność 32%) na podstawie porównania widm PRM obu związków uznałam za izomeryczny ester o strukturze przedstawionej wzorem 40 :

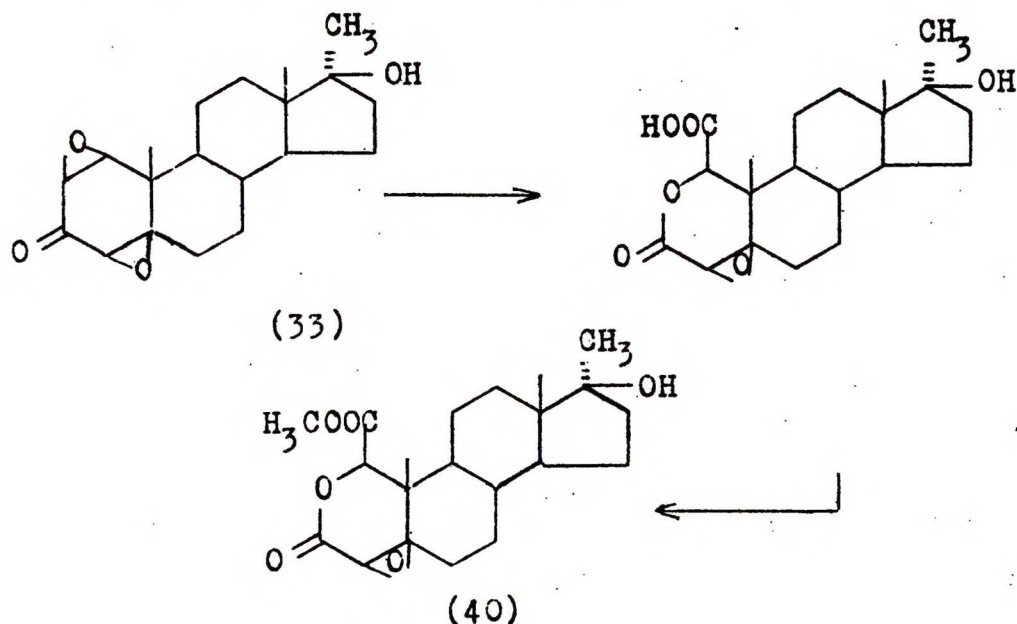


(40)

Widmo PRM związku 40 różni się od widma związku 31 tylko położeniem trzyprotonowego singletu, który przyporząkowałam grupie metylowej 19. W estrze 31 sygnał ten występuje przy $1,32\delta$, natomiast w estrze 40 przy $1,45\delta$.

Zgodnie z podanymi przez ZÜRCHERA^{42,54)} położeniami angularnych grup metylowych w steroidowych związkach z trans złączeniem pierścieni A i B (31), sygnał grupy metylowej 19 powinien być powyżej sygnału tej grupy w związkach z cis złączeniem pierścieni (40).

Strukturę związku 40 potwierdziłam również na drodze chemicznej, a mianowicie: utleniłam epoksy-związek 33 nadtlenkiem wodoru. Po estryfikacji produktów reakcji i chromatografii kolumnowej otrzymałam ester identyczny ze związkiem 40.



Ze względu na wielokierunkowość reakcji utleniania 17α -metyloandrosta-1,4-dien- 17β -ol-3-onu (29) ograniczyłam swoje badania do wyżej przedstawionych faktów.

4.3. OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Utleniając 17β -propionoksyandrosta-1,4,6-trien-3-on (21) nadtlaniem wodoru wyodrębniłam jako produkty reakcji: kwas 2-oksaandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-on- 1β -karboksylowy (23) z wydajn. 52% oraz 17β -propionoksy-1,2 α -epoksyandrosta-1,4-dien-3-on (22) z wydajn. 8%.

Po zwiększeniu nadmiaru nadtlenu wodoru w produktach reakcji nie stwierdziłam obecności epoksydu 22, wyodrębniłam natomiast kwas 23 (z wyd. 22%) oraz 2-oksaandrosta-4,6-dien- 1β , 17β -diol-3-on (z wyd. 6%).

Utlenianie w identycznych warunkach 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β -ol-3-onu (1) prowadziło do powstania kwasu 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-on- 1β -karboksylowego (2) z wydajn. 48% i 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien- 1β , 17β -diol-3-onu (11) z wydajn. 15%.

Związki: 2, 11, 23 i 24 nie były dotychczas opisane w literaturze. Budowę ich ustaliłam na podstawie danych widmowych (widma w podczerwieni, w nadfiolecie, widma protonowego rezonansu magnetycznego), spektrometrii masowej i analizy elementarnej oraz potwierdziłam budowę tę na drodze przemian chemicznych. Oksasteroidy: 2, 11 i 23 otrzymałam również w wyniku utleniania odpowiednich 1,2 α -epoksy-4,6-dien-3-ketonów (20 i 22) nadtlaniem wodoru, przyjąłam więc, że początkowym produktem utleniania trienonów są epoksy-związki, które następnie ulegają reakcji wtórnej z nadmiarem odczynnika.

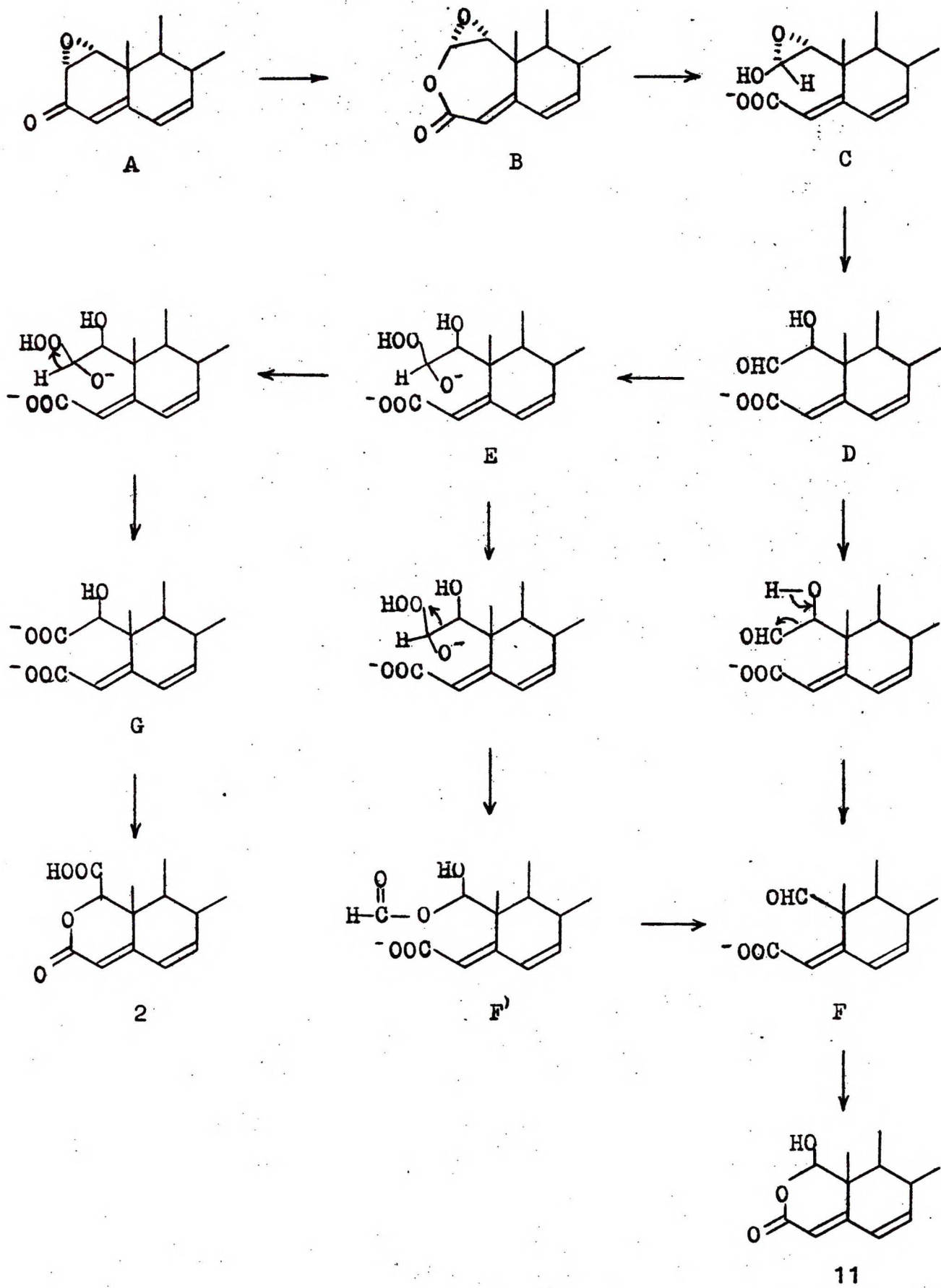
Na tej podstawie - a także na podstawie faktu, że związek 11 nie jest produktem rozkładu związku 2, oraz po uwzględnieniu charakteru stosowanego odczynnika - proponuję następujący mechanizm degradacji 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych za pomocą nadtlenku wodoru w środowisku alkalicznym według schematu, który został przedstawiony na s.49.

Pierwszym etapem reakcji jest epoksydacja wiązania 1,2 przebiegająca zgodnie z mechanizmem przedstawionym na s.6. Epoksyd A ulega następnie reakcji analogicznej do utleniania Baeyera-Villigera (s.4) z utworzeniem laktono-epoksydu B, który w środowisku alkalicznym hydrolyzuje do produktu pośredniego C, dającego w wyniku przegrupowania jon D. Jon D w środowisku reakcji może reagować w dwojaki sposób:

- 1) ulega fragmentacji na jon formylowy i aldehydo-kwas F, który łatwo cyklizuje (z utworzeniem wewnątrzcząsteczkowego laktolu) do związku 11 ;
- 2) grupa aldehydowa zostaje utleniona do grupy karboksylowej (G), a zamknięcie laktonu prowadzi do związku 2.

Inna możliwa droga powstania związku 11 prowadzi poprzez jon E, który może ulec przegrupowaniu do nietrwałego laktolu F' (reakcja Baeyera-Villigera), a ten w wyniku hydrolyzy i wydzielenia jonu mrówczanowego daje aldehydo-kwas F.

Z mechanizmu podanego na schemacie (s.49) wynika, że ugrupowanie 1,2 α -epoksydowe w 17 α -metylo-1,2 α -epoksyandrosta-1,4-dien-17 β -ol-3-onie (20) i 17 β -propionoksy-1,2 α -epoksyandrosta-1,4-dien-3-onie (22) zgodnie z zasadą trans dwuaksjalnego otwarcia pierścieni epoksydowych ulega rozerwaniu prowadzącemu do odpowiednich kwasów 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (2) i 2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -



-ol-3-on-1 β -karboksylowego (22), to jest związków z β konfiguracją grupy karboksylowej w pozycji 1.

Rezultaty opisanych przeze mnie reakcji utleniania 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych nadtlutkiem wodoru wskazują, że :

- 1) odczynnik ten działa selektywnie na wiązanie 1,2 ;
- 2) jego działanie jest kombinacją reakcji epoksydacji i utleniania Baeyera-Villigera.

Utlenianie 3-keto-1,4,6-trienów nadtlutkiem wodoru może być wykorzystane jako prosta metoda otrzymywania $\Delta^{4,6}$ -niensasyco-nych 2-oksa-steroidów.

Utlenianie 17 α -metyloandrosta-1,4-dien-17 β -ol-3-onu (29) nadtlutkiem wodoru prowadzi do złożonej mieszaniny produktów, z której wyodrębniłam następujące związki

- 1) 17 α -metylo-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksyandrosta-17 β -ol-3-on (33);
- 2) kwas 17 α -metylo-4,5 α -epoksy-2-oksaandrosta-17 β -ol-3-on-1 ξ -karboksylowy (30), oraz
- 3) stwierdziłam obecność kwasu 17 α -metylo-4,5 β -epoksy-2-oksaandrosta-17 β -ol-3-on-1 α -karboksylowego, który zidentyfikowałam jako ester metylowy (40).

Przy założeniu analogicznego mechanizmu utleniania, jak w przypadku 3-keto-1,4,6-trienów, przyjąłam, że w związku 40 grupa metoksylova ma konfigurację 1 α , ponieważ związek 40 powstał z 17 α -metylo-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksyandrosta-17 β -ol-3-onu (33). Wymienione związki nie były dotychczas opisane w literaturze. Budowę ich ustaliłam na podstawie danych spektralnych, analizy elementarnej i reakcji chemicznych. Obecność w produktach reakcji związków z ugrupowaniem 1,2 i 4,5-dwuepoksydowym świadczy o braku selektywności, a obecność związków zawierających układ 4,5 α i 4,5 β -epoksydowy świadczy o niestereospacyficzności utleniania. Obniża to przydatność preparatywną metody jako sposobu otrzymywania 2-oksa-steroidów.

5.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

5.1. Uwagi ogólne

Rozpuszczalniki oczyszczałam według standardowych metod. Do chromatografii adsorpcyjnej używałam Al_2O_3 produkcji Katedry Chemii Ogólnej WSR we Wrocławiu, lub żelu krzemionkowego firmy Schuchardt.

Przebieg wszystkich opisanych reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym firmy Merck, typ G. Jako standardowego eluenta używałam układu benzen - aceton w zmiennych stosunkach. Jednorodność otrzymanych związków kontrolowałam również za pomocą chromatografii cienkowarstwowej rozwijając płytki w kilku różnych układach. Wywoływanie prowadziłam spryskując płytki 50% roztworem H_2SO_4 . Temperatury topnienia oznaczałam na bloku Koflera i podaję bez korygowania. Do suszenia roztworów organicznych używałam bezwodnego siarczanu magnezowego lub siarczanu sodowego. Wszystkie rozpuszczalniki oddestylowywałam w próżni pompy wodnej (czynność tę w opisach doświadczeń określam słowem: "odparowywałam").

Pomiary skręcalności optycznej wykonałam na polarymetrze Perkin Elmer 141, przy długości fali 589nm w chloroformie (użycie innych rozpuszczalników zaznaczałam w tekście) przy $c \sim 1$. Pomiary widmowe zostały wykonane w Pracowniach Spektralnych IChO PAN w Warszawie. Widma w nadfiolecie wykonano w roztworach etanolowych na aparacie Unicam SP-700; widma w podczerwieni na aparacie Unicam SP-200, a widma protonowego rezonansu magnetycznego na spektrometrze Varian V 4394 (60 Mc). Widmo protonowego rezonansu magnetycznego związku 24 zostało wykonane na

spektrometrze Varian (100 Mc) w Instytucie Chemii Organicznej i Biochemii w Pradze. Do oznaczenia kształtu sygnałów w widmach PRM stosuję w tekście następujące skróty :

s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kwartet, m - multiplet; δ - wartość przesunięcia chemicznego, J - stała sprzężenia, w_h - szerokość połówkowa sygnału.

Analizy elementarne wykonano w skali mikro w Pracowni Mikroanalizy IChO PAN w Warszawie. Widma masowe wykonano na spektrometrze LKB 9000.

5.2. Syntezy 3-keto-1,4,6-trienów steroidowych

Otrzymywanie 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β -ol-3-onu(1)
2,7 g chloranilu dodałam do roztworu 3 g 17α -metylotestosteronu w 52 ml trzeciorzędowego butanolu. Mieszaninę ogrzewałam pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia i w atmosferze azotu 4 godz. Po ochłodzeniu, z roztworu odsączyłam nieprzereagowany chloranil; butanol odparowałam i pozostałość rozpuszczoną w benzenie przepuściłam przez warstwę zasadowego Al_2O_3 (II akt.30g). Następnie roztwór benzenowy przemywałam 2n NaOH dopóki roztwór roztwór wodorotlenku barwił się, a później nasyconym wodnym $(NH_4)_2SO_4$ do odczynu obojętnego. Po osuszeniu warstwy organicznej i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam 2,15 g 17α -metyloandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-onu, który przekryształizowałam z etanolu uzyskując kryształy o tt $196 \div 197^\circ C$ (z wyd.65%). Otrzymaną w ten sposób substancję poddałam dalszym reakcjom :

1) Do 5,0 g 17α -metyloandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-onu rozpuszczonego w 50 ml trzeciorzędowego butanolu z dodatkiem 1 ml lodowatego kwasu octowego wkraplałam w ciągu 9 godz. zawiesinę

dwutlenku selenu w trzeciorzędowym butanolu. Reakcję prowadziłam w temp. 70°C i po zakończeniu wkraplania ogrzewanie kontynuowałam 8 godz. Po ochłodzeniu roztworu odsączyłam wytrądony selen, a butanol odparowałam. Pozostałość rozpuściłam w octanie etylu i przemyłam kolejno: nasyconym roztworem NaHCO_3 , roztworem siarczku amonowego *) (przemycanie prowadziłam do chwili aż roztwór siarczku przestał się zabarwiać), $2\text{n H}_2\text{SO}_4$ i nasyconym roztworem $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (do odczynu obojętnego). Po osuszeniu warstwy organicznej i odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość poddałam chromatografii kolumnowej na Al_2O_3 (III akt., 145 g). 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β -ol-3-on (1) o tt $138 \div 140^{\circ}\text{C}$ (3,8 g, wyd. 77%) eluowałam chloroformem.

2) 4,5 g 17α -metyloandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-onu rozpuściłam w 230 ml benzenu i dodałam do roztworu 4,1 g dwucyjanodwuchloro-p-benzochinonu, mieszaninę tę ogrzewałam w temp. wrzenia 15 godz. Po ochłodzeniu roztwór benzenowy przesączyłam przez warstwę Al_2O_3 (III akt., 30 g), a po odparowaniu benzenu suchą pozostałość krystalizowałam z mieszaniny aceton - heksan otrzymując 3,1 g (z wyd. 70%) związku 1, o tt $140 \div 141^{\circ}\text{C}$.

Otrzymywanie 17β -propionoksyandrosta-1,4,6-trien-3-onu (21)

Syntezę związku 21 prowadziłam w sposób analogiczny do opisanego wyżej. W przypadku 1) otrzymałam trienon 21 o tt $133 \div 135^{\circ}$ z wydajn. 75%, w przypadku 2) wydajność związku 21 wynosiła 72%.

5.3. Utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β -ol-3-onu (1)
Do 2,8 g związku 1 rozpuszczonego w 140 ml metanolu wkropiłam

*) Siarczek amonowy otrzymałam w wyniku nasycania przez 2 dni siarkowodorem 30% wodnego roztworu amoniaku

11 ml 4n NaOH i 11 ml 30% H₂O₂. Mieszaninę pozostawiłam na 3 doby w temp. około 3^oC, a następnie, po odparowaniu metanolu w temperaturze pokojowej i dodaniu wody, zakwasiłam 2n HCl, co spowodowało wypadanie krystalicznego osadu. Częściowo osad ten rozpuściłam w nasyconym roztworze wodnym NaHCO₃, część nierozpuszczoną odsączyłam, przemyłam wodą i, po osuszeniu, krystalizowałam z mieszaniny chloroform - metanol. Otrzymałam 360 mg (z wyd. 12^o):

17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-1 ξ , 17 β -diol-3-onu (11)
o tt 265 ÷ 270^oC (z rozkł.) i $[\alpha]_D^{20} = + 40^{\circ}$ (DMSO); $\bar{\nu}$ maks (KBr) = 1583, 1616, 1679, 3250, 3500 cm⁻¹; λ maks = 274nm (E = 22 100).
 δ (DMSO) = 6,20 (2H,s), 5,60 (1H,s), 5,35 (1H,s), 1,11 (3H,s), 1,09 (3H,s), 0,86 (3H,s) ppm.

C₁₉H₂₆O₄ (m/e = 318) oblicz. : 71,67%C , 8,23%H ;
znal. : 71,50%C , 8,34%H .

Przesącz po oddzieleniu związku 11 zakwasiłam 2n HCl w temp. około 80^oC. Powstały osad, po ochłodzeniu roztworu, odsączyłam i krystalizowałam z mieszaniny chloroform - metanol. Otrzymałam 1,360 g (z wyd. 42%) :

kwasy 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (2) o tt 225 ÷ 228^oC i $[\alpha]_D^{20} = - 0,2^{\circ}$ (dioksan) ;
 $\bar{\nu}$ maks (olej) = 1594, 1618, 1684, 1743, 3292 cm⁻¹; λ maks = 274nm (E = 19 100). δ (DMSO) = 6,19 (2H,s), 4,52 (1H,s), 1,24 (3H,s), 1,09 (3H,s), 0,85 (3H,s) ppm i 5,60 (1H,s) ppm.

C₂₀H₂₆O₅ (m/e = 346) oblicz. : 69,34%C , 7,57%H ;
znal. : 69,04%C , 8,09%H .

5.4. Pochodne kwasu 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-on- 1β -karboksylowego (2)

Estryfikacja kwasu 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-on- 1β -karboksylowego (2)

Do roztworu 520 mg związku 2 w 17 ml metanolu wkraplałam eterowy roztwór CH_2N_2 do chwili uzyskania żółtego zabarwienia, trwałego w ciągu kilku minut. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalników krystalizowałam z mieszaniny aceton - heksan. Otrzymałam 540 mg (z wyd.83%) :

metylowego estru kwasu 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-on- 1β -karboksylowego (3) o tt $198 \div 200^\circ\text{C}$ i $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$.
 ν_{maks} (KBr) = 1597, 1627, 1708, 1755, 3547 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{maks}} = 274\text{nm}$ ($\epsilon = 21\ 200$); δ (CDCl_3) = 6,11 (2H,s), 5,58 (1H,s), 4,60 (1H,s), 3,76 (3H,s), 2,03 (1H,s), 1,34 (3H,s), 1,20 (3H,s), 0,89 (3H,s) ppm.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ oblicz. : 69,97%C , 7,83%H ;
znal. : 69,32%C , 8,19%H .

Acetylowanie estru metylowego kwasu 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-on- 1β -karboksylowego (3)

110 mg związku 3 rozpuściłam w 9 ml pirydyny i dodałam 3,5 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewałam 3 dni w temp.około 100°C . Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalników poddałam chromatografii kolumnowej na Al_2O_3 (III akt., 8 g); benzenem eluowałam metylowy ester kwasu (4). Po krystalizacji z eteru etylowego i heksanu otrzymałam 73 mg (z wyd.58%) :

metylowy ester kwasu 17α -metylo- 17β -acetoksy-2-oksaandrosta-4,6-dien-3-on- 1β -karboksylowego (4) o tt $178 \div 179^\circ\text{C}$ i $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$; ν_{maks} (olej) = 1600, 1625, 1700, 1730, 1757 cm^{-1} ;

δ (CDCl₃) = 6,14(2H,s), 5,62(1H,s), 4,60(1H,s), 3,74(3H,s),
1,96(3H,s), 1,38(3H,s), 1,30(3H,s), 0,87(3H,s) ppm.

C₂₃H₃₀O₆ oblicz. : 68,63%C , 7,51%H ;
znal. : 68,64%C , 7,61%H .

Wodorowanie metylowego estru kwasu 17 α -metylo-2-oksaan-
drosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (3)

328 mg związku 3 rozpuściłam w 14 ml lodowatego kwasu octowego
i wodorowałam pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności 44 mg
odczynnika Adamsa. Pozostałość po odsączeniu katalizatora i od-
parowaniu kwasu octowego krystalizowałam z mieszaniny aceton -
eter etylowy - heksan i otrzymałam 285 mg (z wyd.87%) :

metylowego estru kwasu 17 α -metylo-2-oksa-5 α -androstan-17 β -
-ol-3-on-1 β -karboksylowego (5) o tt 231 ÷ 232°C i $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$;
 $\bar{\nu}$ maks (olej) = 1720, 1753, 3500 cm⁻¹ ; δ (CDCl₃) = 4,58(1H,s),
3,78 (3H,s), 1,23(3H,s), 1,12(3H,s), 0,87(3H,s) ppm ; CD w di -
oksanie $\Delta \epsilon_{215nm} = -1,19$; CD w etanolu $\Delta \epsilon_{212,5nm} = -1,05$.

C₂₁H₃₂O₅ oblicz. : 69,20%C , 8,85%H ;
znal. : 68,93%C , 9,22%H .

Redukcja metylowego estru kwasu 17 α -metylo-2-oksa-5 α -
-androstan-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (5)

194 mg związku 5 rozpuściłam w 20 ml czterohydrofuranu i wkro-
pliłam do zawiesiny 730 mg LiAlH₄ w 25 ml czterohydrofuranu.
Mieszaninę ogrzewałam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika
4 godz., następnie rozłożyłam nadmiar LiAlH₄ mokrym eterem, wodą
oraz 2n HCl i ekstrahowałam eterem etylowym. Ekstrakt po osusze-
niu zateżyłam i pozostawiłam do krystalizacji. Otrzymałam 123mg
(z wyd.67,5%) :

17 α -metylo-2,3-seko-5 α -androstan-1,2,3,17 β -tetraolu (6) o
tt 244 ÷ 245 $^{\circ}$ C po krystalizacji z mieszaniny chloroform-metanol
o tt 246 ÷ 247 $^{\circ}$ C i $[\alpha]_D^{20} = -36^{\circ}$ (dioksan); $\nu_{\text{maks}}(\text{olej}) =$
3350 cm^{-1} ; δ (DMSO) = 4,4 ÷ 4,0 (3H,m), 3,90 (1H,s), 3,8 ÷ 3,1
(5H,m), 1,04 (3H,s), 0,80 (3H,s), 0,70 (3H,s) ppm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$ oblicz. : 70,54% C , 10,66% H ;
znal. : 70,03% C , 10,75% H .

Acetylowanie 17 α -metylo-2,3-seko-5 α -androstan-
1,2,3,17 β -tetraolu (6)

101 mg związku 6 ogrzewałam 2 godz. we wrzącym bezwodniku octo-
wym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizowa-
łam z mieszaniny aceton - heksan, a następnie z acetonu i wody.
Otrzymałam 95 mg (z wyd. 63%):

czterooctanu 17 α -metylo-2,3-seko-5 α -androstan-1,2,3,17 β -
-tetraolu (7) o tt 123 ÷ 124 $^{\circ}$ C i $[\alpha]_D^{23} = -29^{\circ}$; $\nu_{\text{maks}}(\text{olej}) =$
1730 ÷ 1740 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) = 5,5 (1H,m), 4,2 (4H,m), 2,08 (3H,s),
2,04 (6H,s), 1,97 (3H,s), 1,42 (3H,s), 0,84 (3H,s), 0,80 (3H,s) ppm.

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_8$ oblicz. : 66,11% C , 8,72% H ;
znal. : 66,03% C , 8,74% H .

Utlenianie 17 α -metylo-2,3-seko-5 α -androstan-
1,2,3,17 β -tetraolu (6) nadjedenem potasu

Do 99 mg związku 6 rozpuszczonego w 50 ml gorącego czterohydro-
furanu dodałam zawiesinę 98 mg KJO_4 w 20 ml wody i mieszałam
w temp. pokojowej dwie doby, następnie odsączyłam osad i prze-
myłam go metanolem. Przesącz po zatężeniu pozostawiłam do kry-
stalizacji. Otrzymane kryształki przemyłam wodą i krystalizowa-
łam z metanolu i wody. Otrzymałam 71 mg (z wyd. 79,5%) :

17 α -metylo-2-oksa-5 α -androstan-1 ξ ,17 β -diolu (8a) o tt 154 ÷ 155°C i $[\alpha]_D^{23} = +2^\circ$; ν maks (olej) = 3400 cm⁻¹; δ (CDCl₃) = 4,80(1H,s), 4,0 ÷ 3,5(2H,m), 2,47(2H,s), 1,17(3H,s), 0,94(3H,s), 0,84(3H,s) ppm.

C₁₉H₃₂O₃ oblicz. : 73,98% C , 10,46% H ;
znal. : 74,23% C , 10,59% H .

Acetylowanie 17 α -metylo-2-oksa-5 α -androstan-1 ξ ,17 β -diolu(8a) 60 mg związku 8a ogrzewałam 2 godz. we wrzącym bezwodniku octowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika i krystalizacji z heksanu otrzymałam 55 mg (z wyd.91%) :

diacetanu 17 α -metylo-2-oksa-5 α -androstan-1 ξ ,17 β -diolu (10) o tt 149 ÷ 155°C i $[\alpha]_D^{23} = +34^\circ$; ν maks (olej) = 1720 cm⁻¹; δ (CDCl₃) = 5,70(1H,s), 3,70(2H,m), 2,10(3H,s), 1,94(3H,s), 1,38(3H,s), 1,00(3H,s), 0,80(3H,s) ppm.

C₂₃H₃₆O₅ oblicz. : 70,37% C , 9,24% H ;
znal. : 70,55% C , 9,39% H .

Redukcja 17 α -metylo-2-oksa-5 α -androstan-1 ξ ,17 β -diolu (8a)

45 mg związku 8a i 39 mg KBH₄ rozpuściłam w 15 ml metanolu i pozostawiłam na 12 godz. w temp.pokojowej. Następnie odparowałam metanol i powstały galaretowaty osad po odsączeniu i przemyciu wodą oraz osuszeniu krystalizowałam z eteru etylowego i heksanu. Otrzymałam 34 mg (z wyd.60%) :

17 α -metylo-2-nor-1,3-seko-5 α -androstan-1,3,17 β -triolu (9) o tt 139 ÷ 140°C i $[\alpha]_D^{23} = -42^\circ$ (dioksan); ν maks (olej)=3400cm⁻¹, δ (DMSO) = 3,20(2H,s), 3,20 ÷ 3,60(2H,m), 3,70 ÷ 4,3(3H,m), 1,05(3H,s), 0,70(3H,s), 0,50(3H,s) ppm.

$C_{19}H_{34}O_3$ oblicz. : 73,50%C , 11,04%H ;
znal. : 73,20%C , 11,47%H .

5.5. Pochoone 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-
-1 ξ ,17 β -diol-3-onu (11)

Acetylowanie 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-
-1 ξ ,17 β -diol-3-onu (11)

a) na zimno

170 mg związku 11 rozpuściłam w 15 ml pirydyny, dodałam 5,5 ml bezwodnika octowego i pozostawiłam na 12 godz. w temp. pokojowej. Po oddestylowaniu rozpuszczalników pozostałość krystalizowałam z eteru etylowego i heksanu. Otrzymałam 155 mg (z wyd. 80%) :
17 α -metylo-1 ξ -acetoksy-2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on
(12) o tt 188 ÷ 191°C i $[\alpha]_D^{20} = + 102^\circ$; ν_{maks} (olej) = 1595,
1623, 1720 ÷ 1740, 3550 cm^{-1} ; $\lambda_{maks} = 274nm$ ($\epsilon = 22\ 000$);
 δ ($CDCl_3$) = 6,37(1H,s), 6,19(2H,s), 5,65(1H,s), 2,09(3H,s),
1,24(3H,s), 1,21(3H,s), 0,97(3H,s) ppm.

$C_{21}H_{28}O_5$ oblicz. : 69,97%C , 7,83%H ;
znal. : 69,43%C , 7,71%H .

b) na gorąco

123 mg związku 11 ogrzewałam 3 godz. wewrzącym bezwodniku octowym. Następnie odparowałam rozpuszczalnik i pozostałość krystalizowałam z acetonu i heksanu. Otrzymałam 107 mg (z wyd. 65%) :
dwuocyanu 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-1 ξ ,17 β -diol-3-
-onu (13) o tt 203 ÷ 205°C i $[\alpha]_D^{23} = + 96^\circ$; ν_{maks} (olej) =
1591, 1615, 1711, 1741 cm^{-1} ; $\lambda_{maks} = 274nm$ ($\epsilon = 22\ 500$);
 δ ($CDCl_3$) = 6,40(1H,s), 6,20(2H,s), 5,69(1H,s), 2,10(3H,s),
1,98(3H,s), 1,42(3H,s), 1,26(3H,s), 0,92(3H,s) ppm.

$C_{23}H_{30}O_6$ oblicz. : 68,63% C , 7,52% H ;
znal. : 68,61% C , 7,56% H ;

Redukcja 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-1 ξ ,
 17β -diol-3-onu (11)

Do 115 mg związku 11 rozpuszczonego w mieszaninie 40 ml metanolu, 40 ml wody i 1 ml 0,5n NaOH dodałam 87 mg $NaBH_4$ i pozostawiłam na 12 godz. w temp.pokojowej. Następnie po odparowaniu metanolu roztwór pozostawiam do krystalizacji. Osad odsączyłam i po osuszeniu krystalizowałam z acetonu i heksanu otrzymując 92 mg (z wyd.84%) :

17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-onu (14) o tt
 $216 \div 222^\circ C$ i $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$; ν maks (olej) = 1590, 1620, 1690,
 3500 cm^{-1} ; λ maks = 272nm ($E = 20\ 000$) ; δ ($CDCl_3$) = 6,12(2H,s),
5,57(1H,s), 4,18 i 3,97 (2H, ABq, J = 11 cps), 1,20(3H,s), 1,18
(3H,s), 0,93(3H,s) ppm.

$C_{19}H_{26}O_3$ oblicz. : 75,46% C , 8,67% H ;
znal. : 75,40% C , 8,48% H .

Acetylowanie 17α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-
 17β -ol-3-onu (14)

134 mg związku 14 rozpuściłam w 13 ml pirydyny i dodałam 4,5 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewałam 4 doby na łaźni wodnej, a następnie odparowałam rozpuszczalniki; pozostałość krystalizowałam z metanolu i wody. Otrzymałam 86 mg (z wyd.54%) :
 17α -metylo- 17β -acetoksy-2-oksaandrosta-4,6-dien-3-onu (15) o
tt $162 \div 165^\circ C$ i $[\alpha]_D^{23} = +36^\circ$; ν maks (olej) = 1595, 1622,
 $1700 \div 1720\text{ cm}^{-1}$; λ maks = 271nm ($E = 20\ 700$) ; δ ($CDCl_3$) = 6,12
(2H,s), 5,56(1H,s), 4,14 i 3,88 (2H, ABq, J = 9,64 cps), 1,96

(3H,s), 1,57(3H,s), 1,14(3H,s), 0,90(3H,s) ppm.

$C_{21}H_{28}O_4$ oblicz. : 73,22% C , 8,19% H ;
znal. : 73,12% C , 8,15% H .

Otwieranie pierścienia laktolowego w 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-1 ξ , 17 β -diol-3-onie (11)

194 mg związku 11 rozpuściłam w 30 ml jodku metylu i dodałam 792 mg tlenku srebra. Mieszaninę ogrzewałam w temp.wrzenia 1,5 godz., następnie osad odsączyłam i przemyłam chlorkiem metylenu; przesącz odparowałam do sucha, a pozostałość krystalizowałam z mieszaniny aceton - woda. Otrzymałam 85 mg (z wyd.39%) : metylowego estru kwasu 17 α -metylo-2-nor-1,3-sekoandrosta-4,6-dien-1-al-17 β -ol-3-karboksyłowego (16) o tt 132 ÷ 134°C i $[\alpha]_D^{23} = -118^\circ$; ν maks (olej) = 1603, 1615, 1700 ÷ 1720, 2700, 3500, 3600 cm^{-1} ; δ ($CDCl_3$) = 9,58(1H,s), 6,09(2H,s), 5,69(1H,s), 3,65(3H,s), 1,44(3H,s), 1,20(3H,s), 0,94(3H,s) ppm.

$C_{20}H_{28}O_4$ oblicz. : 72,26% C , 8,49% H ;
znal. : 72,61% C , 8,49% H .

Wodorowanie 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-1 ξ , 17 β -diol-3-onu (11)

267 mg związku 11 wodorowałam w obecności 75 mg PtO_2 w metanolu przy ciśnieniu atmosferycznym. Pozostałość po odsączeniu katalizatora i odparowaniu rozpuszczalnika krystalizowałam z metanolu i wody. Otrzymałam 226 mg związku o tt 150 ÷ 173°C; ν maks (olej) = 1700 ÷ 1740, 2400 ÷ 3000, 3500 cm^{-1} ; δ (DMSO) = 9,38(1H,s), 1,11(3H,s), 1,08(3H,s), 0,70(3H,s) ppm.

$C_{19}H_{30}O_4$ oblicz. : 70,77% C , 9,38% H ;
znal. : 70,90% C , 9,43% H .

73 mg substancji o tt $150 \div 173^{\circ}\text{C}$ poddałam ciśnieniowej chromatografii kolumnowej na 15 g żelu krzemionkowego (do chromatografii cienkowarstwowej). Mieszaniną chloroform - kwas octowy (9:1) eluowałam 15 mg kwasu 17α -metylo-2-nor-1,3-seko- 5β -androstano-1-ol- 17β -ol-3-karboksylowego (17a), następnie 8 mg mieszaniny związku 17a i kwasu 17α -metylo-2-nor-1,3-seko- 5α -androstano-1-ol- 17β -ol-3-karboksylowego (17b) oraz 23 mg związku 17b.

Związek 17a : o tt $155 \div 165^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = - 21^{\circ}$ (dioksan).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$ oblicz. : 70,77% C , 9,38% H ;
znal. : 70,83% C , 9,57% H .

Związek 17b : o tt $180 \div 190^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 21^{\circ}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$ znalez. : 70,75% C , 9,07% H ;
wg literatury ⁵²⁾ tt $180 \div 188^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = + 15^{\circ}$.

Redukcja kwasów 17α -metylo-2-nor-1,3-seko- 5β -androstano-1-ol- 17β -ol-3-karboksylowego (17a) i 17α -metylo-2-nor-1,3-seko- 5α -androstano-1-ol- 17β -ol-3-karboksylowego (17b)

Do 600 mg zawiesiny LiAlH_4 w czterohydrofuranie wkropiłam 113 mg mieszaniny związków 17a i 17b w czterohydrofuranie; roztwór ogrzewałam w temp. wrzenia około 6 godz., a następnie rozłożyłam nadmiar wodoru mokrym eterem, wodą i 2n HCl. Mieszaninę ekstrahowałam eterem, który po osuszeniu odparowałam, pozostałość krystalizowałam z acetonu. Otrzymałam 66 mg :

17α -metylo-2-nor-1,3-seko- 5β -androstano-1,3,17 β -triolu (19)
o tt $197 \div 198^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = + 8^{\circ}$ (dioksan); ν_{maks} (olej) =
 3250 cm^{-1} ; δ (DMSO) = 4,5 \div 4,1 (2H, 2t), 4 (1H, s), 3,5 \div 3,2
(4H, m), 1,05 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,70 (3H, s) ppm.

$C_{19}H_{34}O_3$ oblicz. : 73,50% C , 11,04% H ;
znal. : 73,60% C , 11,28% H .

Ługi po krystalizacji związku 19 poddałam ciśnieniowej chromatografii kolumnowej (6,5 g żelu krzemionkowego do chromatografii cienkowarstwowej). Octanem etylu eluowałam 14 mg związku 19, 21 mg mieszaniny związków 18 i 19 oraz 6 mg związku 18 identycznego ze związkiem 9 o tt $138 \div 139^\circ\text{C}$ i $[\alpha]_D^{23} = -42^\circ$ (dioksan).

Łagodne utlenianie 17α -metyloandrosta-1,4,6-trien- 17β -ol-3-onu (1)

Do 430 mg związku 1 rozpuszczonego w 5 ml metanolu wkropiłam C, 125 ml 10% NaOH i 0,75 ml 30% H_2O_2 . Po 12 godz. mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam wodą i ekstrahowałam benzenem. Pozostałość po odparowaniu benzenu krystalizowałam z acetonu i heksanu. Otrzymałam 330 mg (z wyd. 66%) :

17α -metylo-1,2 α -epoksyandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-onu (20)
o tt $156 \div 160^\circ\text{C}$; $\lambda_{\text{maks}} = 192\text{nm}$ ($E = 21\ 000$) ; δ ($CDCl_3$) =
6,06(2H,s), 5,64(1H,d, $J \approx 1$ cps), 6,35 i 6,67(2H, ABq, $J \approx 4$ cps
6,67 $J \approx 1$ cps), 1,24(3H,s), 1,21(3H,s), 0,96(3H,s) ppm.
wg literatury ²⁷⁾ tt $153 \div 156^\circ\text{C}$ i $\lambda_{\text{maks}} = 190\text{nm}$ ($E = 20\ 400$)

Utlenianie 17α -metylo-1,2 α -epoksyandrosta-4,6-dien- 17β -ol-3-onu (20)

1,4 g związku 20 utleniałam nadtlentkiem wodoru w warunkach identycznych z opisanymi dla związku 1 (p.s.53). Po identycznej obróbce otrzymałam 680 mg (wyd. 45%) związku 2 i 130 mg (wyd. 30%) związku 11.

5.6. Utlenianie 17β -propionoksyandrosta-1,4,6-trien-3-onu (21)

1) Do 2,25 g związku 21 rozpuszczonego w 125 ml metanolu wkropi-

łam 9 ml 4n NaOH i 9 ml 30% H_2O_2 . Mieszaninę pozostawiłam na 4 doby w temperaturze około $5^{\circ}C$, a następnie po oddestylowaniu metanolu pozostały roztwór rozcieńczony wodą ekstrahowałam chloroformem. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika krystalizowałam z metanolu i otrzymałam 138 mg (z wyd.8%) :

17 β -propionoksy-1,2 α -epoksyandrosta-4,6-dien-3-onu (22) o tt $178 \div 180^{\circ}C$ i $[\alpha]_D^{20} = + 198^{\circ}$; ν maks (olej) = 1595, 1620, 1665, 1725 cm^{-1} ; λ maks = 291nm ($\epsilon = 21\ 000$) ; δ ($CDCl_3$) = 6,04(2H,s), 5,52(1H, d, $J \approx 1$ cps), 4,6(1H,m), 3,58 i 3,36 (2H, ABq, $J \approx 4$ cps; 3,36 $J \approx 1$ cps), 1,2(3H,s), 1,13(3H,s), 0,87(3H,s) ppm.

$C_{22}H_{28}O_4$ oblicz. : 74,13%C , 7,92%H ;
znal. : 74,18%C , 8,18%H .

Roztwór po ekstrakcji ogrzałam do około $70^{\circ}C$ i zakwasiłam 2n HCl; powstały osad krystalizowałam z mieszaniny metanol-chloroform. Otrzymałam 1,16 g (z wyd.52%) :

kwasy 2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (23) o tt $278 \div 280^{\circ}C$ i $[\alpha]_D^{20} = + 32$ (dioksan) ; ν maks (olej) = 1600, 1623, 1700 \div 1730, 3500 cm^{-1} ; λ maks = 274nm ($\epsilon = 19600$) ; δ (DMSO) = 6,26(2H,s), 5,68(1H,s), 4,63(1H,s), 3,52(1H,m), 1,02 (3H,s), 0,71(3H,s) ppm.

$C_{19}H_{24}O_5$ ($m/e = 332$) oblicz. : 68,65%C , 7,28%H ;
znal. : 67,96%C , 7,39%H .

- 2) Do 1,82 g związku 21 rozpuszczonego w 100 ml metanolu wkropiłam 7,5 ml 4n NaOH i 8 ml 30% H_2O_2 . Po 4 dobach metanol odparowałam, a roztwór wodny zakwasiłam 2n HCl; wytrącony osad odsączyłam i rozpuściłam w wodnym nasyconym roztworze $NaHCO_3$. Część nierozpuszczalną odsączyłam, przemyłam wodą i krystalizowałam

z metanolu. Otrzymałam 96 mg (z wyd.6%) :

2-oksaandrosta-4,6-dien-1 ξ ,17 β -diol-3-onu (24) o tt 256 ÷ 260°C (z rozkł.) i $[\alpha]_D^{20} = + 57^\circ$ (dioksan); ν maks (olej) = 1600, 1625, 1690, 3500 cm^{-1} ; λ maks = 274nm ($\epsilon = 22\ 500$); δ (DMSO, 100 Mc) = 7,52(1H,d, $J = 4,5$ cps), 6,17(2H,s), 5,59(1H,s), 5,34(1H,d, $J = 4,5$ cps), 4,48(1H,d, $J = 5$ cps), 3,49(1H,m), 1,14(3H,s), 0,71(3H,s) ppm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$ oblicz. : 71,02% C , 7,95% H ;
znal. : 71,19% C , 8,14% H .

Po oddzieleniu związku 24 przesącz zakwasiłam 2n HCl i pozostawiłam do krystalizacji. Otrzymałam 354 mg (z wyd.21%) związku 23.

Utlenianie 17 β -propionoksy-1,2 α -epoksyandrosta-4,6-dien-3-onu (22)

Do 356 mg związku 22 rozpuszczonego w 40 ml metanolu wkropiłam 1,3 ml 4n NaOH i 1,3 ml 30% H_2O_2 . W wyniku postępowania analogicznego do opisanego wyżej otrzymałam 160 mg (z wyd.49%) związku 23.

stryfikacja kwasu 2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (23)

Do 640 mg związku 23 rozpuszczonego w 85 ml metanolu wkropiłam eterowy roztwór CH_2N_2 . Po 4 godz. odparowałam rozpuszczalniki i pozostałość krystalizowałam z acetonu i heksanu. Otrzymałam 492 mg (z wyd.73%) :

metylowego estru kwasu 2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (25) o tt 167 ÷ 169°C i $[\alpha]_D^{20} = + 16^\circ$; ν maks (olej) = 1600 1625, 1720, 1740, 3350 cm^{-1} ; λ maks = 274nm ($\epsilon = 21\ 900$); δ (CDCl_3) = 6,12(2H,s), 5,59(1H,s), 4,61(1H,s), 3,76(3H,s), 3,76(1H,m), 2,46(1H,s), 1,17(3H,s), 0,81(3H,s) ppm.

$C_{20}H_{26}O_5$ oblicz. : 69,34%C , 7,57%H ;
znal. : 69,76%C , 7,73%H .

Acetylowanie estru metylowego kwasu 2-oksaandrosta-
-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (25)

Do 140 mg związku 23 rozpuszczonego w metanolu wkropliłam eterowy roztwór CH_2N_2 . Po 5 godz. odparowałam rozpuszczalniki, pozostałość rozpuściłam w 2 ml pirydyny z 5 ml bezwodnika octowego i pozostawiłam na 20 godz. w temp. pokojowej. Po oddestylowaniu bezwodnika i pirydyny pozostałość krystalizowałam z acetonu i wody. Otrzymałam 115 mg (z wyd. 70%) :

metylowego estru kwasu 17 β -acetoksy-2-oksaandrosta-4,6-dien-3-on-1 β -karboksylowego (26) o tt 178 ÷ 180°C i $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$;
 ν maks (KBr) = 1592, 1612, 1712 ÷ 1744, 1755 cm^{-1} ; λ maks = 274nm
($\mathcal{E} = 20\ 800$) ; δ ($CDCl_3$) = 6,18(2H,s), 5,62(1H,s), 4,62(1H,s),
4,62(1H,m), 3,77(3H,s), 2,03(3H,s), 1,35(3H,s), 0,88(3H,s) ppm.

$C_{22}H_{28}O_6$ oblicz. : 68,02%C , 7,27%H ;
znal. : 68,02%C , 7,23%H .

Wodorowanie metylowego estru kwasu 2-oksaandrosta-4,6-dien-
-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (25)

425 mg związku 25 rozpuściłam w 15 ml lodowatego kwasu octowego i wodorowałam w obecności 53 mg katalizatora Adamsa. Pozostałość po odsączeniu Pt i oddestylowaniu kwasu krystalizowałam z acetonu i eteru etylowego. Otrzymałam 340 mg (z wyd. 79%) metylowego estru kwasu 2-oksa-5 α -androstan-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (27) o tt 203 ÷ 205°C i $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$; ν maks (olej) = 1720, 1755, 3500 cm^{-1} ; δ ($CDCl_3$) = 4,53(1H,s), 3,74(3H,s), 3,74(1H,m), 2,37(2H,m), 1,10(3H,s), 0,74(3H,s) ppm.

$C_{20}H_{30}O_5$ oblicz. : 68,54%C , 8,63%H ;
znal. : 68,69%C , 8,80%H .

Redukcja metylowego estru kwasu 2-oksa-5 α -androstano-
-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (27)

273 mg związku 27 rozpuściłam w 10 ml czterohydrofuranu i w temp. pokojowej wkropiłam do zawiesiny 1,1 g $LiAlH_4$ w 20 ml czterohydrofuranu. Mieszaninę ogrzewałam w temp. wrzenia 5 godz. Po rozłożeniu nadmiaru wodorku roztwór ekstrahowałam eterem i po normalnej przeróbce otrzymałam 176 mg (z wyd. 69%) :

2,3-seko-5 α -androstano-1,2,3,17 β -tetraolu (28) o tt 205 ÷ 207°C
i $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ (dioksan); ν_{maks} (olej) = 3450 cm^{-1} .

$C_{19}H_{34}O_4$ oblicz. : 69,90%C , 10,50%H ;
znal. : 70,01%C , 10,62%H .

Według literatury ⁵³⁾ tt 205°C i $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$ (metanol).

5.7. Utlenianie 17 α -metyloandrostano-1,4-dieno-
-17 β -ol-3-onu (29)

- 1) Do 480 mg związku 29 rozpuszczonego w 25 ml metanolu wkropiłam 1,7 ml 4n NaOH i 1,7 ml 30% H_2O_2 . Po 4 dobach mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam wodą, metanol odparowałam i roztwór wodny ekstrahowałam octanem etylu, który przemyłam nasyconym wodnym $(NH_4)_2SO_4$ do odcz. obojętnego. Z ekstraktu wyodrębniłam 12 mg (z wyd. 2,3%) :

17 α -metylo-1,2 β ; 4,5 β -dwuepoksyandrostano-17 β -ol-3-onu (33);
po krystalizacji z mieszaniny aceton - heksan tt 205 ÷ 206°C;
 ν_{maks} (olej) = 1695, 3600 cm^{-1} ; δ ($CDCl_3$) = 3,05 (1H, d, J = 2,5 cps), 3,29 i 3,50 (2H, ABq, J = 3,5 cps) (3,29 J = 2,5 cps),

1,41(3H,s), 1,12(3H,s), 0,84(3H,s) ppm. CD : $\Delta\epsilon_{315\text{nm}} = + 2,28$

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ oblicz. : 72,28%C , 8,49%H ;

znal. : 72,16%C , 8,78%H .

Roztwór po ekstrakcji ogrzałam do około 60°C , zakwasiłam 2n HCl i pozostawiłam do krystalizacji. Otrzymałam 45 mg (8%) : kwasu 17 α -metylo-4,5 α -epoksy-2-oksaandrostan-17 β -ol-3-on-1 ξ -karboksylowego (30); po krystalizacji z acetonu tt 229 ÷ 230°C ; ν maks (olej) = 1720, 1750, 2500 ÷ 2800, 3450 cm⁻¹ ; δ (DMSO) = 4,64(1H,s), 3,52(1H,s), 1,20(3H,s), 1,09(3H,s), 0,78(3H,s) ppm. CD : $\Delta\epsilon_{231\text{nm}} = - 30,77$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (m/e = 332) oblicz. : 65,91%C , 7,74%H ;

znal. : 66,31%C , 7,44%H .

- 2) Do 4,56 g związku 29 rozpuszczonego w 100 ml metanolu wkropiłam 2,5 ml 4n NaOH i 7 ml 30% H₂O₂. Po 4 dobach odparowałam metanol, dodałam do mieszaniny wody i ekstrahowałam octanem etylu. Po osuszeniu i odparowaniu ekstraktu otrzymałam 3,95 g mieszaniny, którą rozdzielałam chromatograficznie na kolumnie z 400g żelu krzemionkowego (100 ÷ 200 mesh). Mieszaniną benzen -eter etylowy (3:1) eluowałam 1,880 g substancji, z której na drodze krystalizacji z acetonu i heksanu otrzymałam 1,050 g (z wyd.21%): dwuepoksydu 33 oraz 1,970 g (z wyd.44%) nieprzereagowanego substratu 29.

Roztwór po ekstrakcji zakwasiłam i pozostawiłam do krystalizacji. Odsączyłam 600 mg substancji, którą rozpuściłam w metanolu i poddałam działaniu eterowego roztworu CH₂N₂. Otrzymaną mieszaninę estrów metylowych rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej (90 g żelu krzemionkowego, 100 ÷ 200 mesh). Mieszaniną benzen - eter etylowy (16:1) eluowałam 380 mg

(z wyd. 9%) :

metylowego estru kwasu 17 α -metylo-4,5 α -epoksy-2-oksaandrostan-17 β -ol-3-on-1 ξ -karboksylowego (31) w postaci oleju oraz 180mg (z wyd. 4,5%) :

metylowego estru kwasu 17 α -metylo-4,5 β -epoksy-2-oksaandrostan-17 β -ol-3-on-1 α -karboksylowego (40); po krystalizacji z acetonu i heksanu tt 187 ÷ 190 $^{\circ}$ C ; ν maks (olej) = 1730, 3600 cm^{-1} ; δ (CDCl₃) = 3,31(1H,s), 3,76(3H,s), 4,83(1H,s), 1,45(3H,s), 1,18(3H,s), 0,81(3H,s) ppm.

C₂₁H₃₀O₆ oblicz. : 66,64%C , 7,99%H ;
znal. : 66,88%C , 8,22%H .

Dla związku 31 :

ν maks (olej) = 1750, 3500 cm^{-1} ; δ (CDCl₃) = 3,35(1H,s), 3,72(3H,s), 4,85(1H,s), 1,32(3H,s), 1,21(3H,s), 0,88(3H,s) ppm.

Estryfikacja kwasu 17 α -metylo-4,5 α -epoksy-2-oksaandrostan-17 β -ol-3-on-1 ξ -karboksylowego (30) i acetylowanie estru 31

Do 70 mg związku 30 rozpuszczonego w 15 ml metanolu wkropiłam eterowy roztwór CH₂N₂. Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 30 minutach odparowałam rozpuszczalniki, pozostałość rozpuściłam w eterze etylowym i dodałam heksanu, zmętniały roztwór przesaczyłam przez celit. Chromatografia cienkowarstwowa wskazywała na obecność w przesączu związku 31; widmo w podczerwieni, otrzymanego po odparowaniu rozpuszczalnika, oleju było identyczne z widmem związku 31. Związek 31 poddałam następnie acetylowaniu bezwodnikiem octowym (4 ml) w pirydynie (1 ml). Po 1,5 godz. ogrzewania w temperaturze wrzenia odparowałam rozpuszczalniki i pozostałość oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (8 g żelu krzemionkowego

100 ÷ 200 mesh) benzenem z 2% eteru etylowego eluowałam 40 mg (z wyd.50%) :

metylowego estru kwasu 17α -metylo- 17β -acetoksy- $4,5\alpha$ -epoksy-
-2-oksaandrostan-3-on (32) o tt $195 \div 205^{\circ}\text{C}$; ν maks (olej) =
 $1725, 1755 \text{ cm}^{-1}$; δ (CDCl_3) = $3,37(1\text{H},\text{s})$, $3,75(3\text{H},\text{s})$, $1,98(3\text{H},\text{s})$,
 $1,44(3\text{H},\text{s})$, $1,32(3\text{H},\text{s})$, $0,88(3\text{H},\text{s})$ ppm.

Utlenianie 17α -metylo- $1,2\beta,4,5\beta$ -dwuepoksyandrostan-
-3-on- 17β -olu (33)

Do 250 mg związku 33 rozpuszczonego w 16 ml metanolu wkropiłam
1 ml 1n NaOH i 0,5 ml 30% H_2O_2 . Po 4 dobach mieszaninę rozcień-
czyłam wodą i ekstrahowałam benzenem. Roztwór po ekstrakcji za-
kwaśliłam do pH~4 i pozostawiłam do krystalizacji, następnie od-
sączony osad (35 mg). rozpuściłam w metanolu i poddałam dzia-
łaniu eterowego CH_2N_2 . Pozostałość po oddestylowaniu rozpusz-
czalników krystalizowałam z acetonu i heksanu. Otrzymałam 25mg
związku 40 o tt $187 \div 190^{\circ}\text{C}$.

Redukcja 17α -metylo- $1,2\beta,4,5\beta$ -dwuepoksyandrostan-3-on-
 17β -olu (33) borowodorkiem sodowym

Do 138 mg związku 33 rozpuszczonego w 5 ml metanolu dodałam
69 mg KBH_4 . Po 2 godz. mieszaninę rozcieńczyłam wodą, metanol
częściowo odparowałam i roztwór pozostawiłam do krystalizacji.
Następnego dnia odsączyłam osad, który był mieszaniną
 17α -metylo- $1,2\beta,4,5\beta$ -dwuepoksyandrostan- $3\alpha,17\beta$ -diolu i jego
 3β -epimeru (34 i 35) ; tt $225 \div 235^{\circ}\text{C}$; ν maks (olej) = $3400 \div$
 3500 cm^{-1} ; δ (DMSO) = $2,75(1\text{H},\text{m})$, $3,05(2\text{H},\text{m})$, $4,30(1\text{H}, \text{d}, J =$
 $6 \text{ cps})$, $1,19(3\text{H},\text{s})$, $1,10(3\text{H},\text{s})$, $0,81(3\text{H},\text{s})$ ppm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ oblicz. : 71,82%C , 9,04%H ;
znal. : 71,99%C , 9,02%H .

Epimery rozdzieliłam za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (płytki rozwijałam dwukrotnie w mieszaninie benzen - aceton 4:1). Otrzymałam czysty, mniej polarny epimer o t_t 245 ÷ 245°C i bardziej polarny o t_t 180 ÷ 188°C.

Acetylowanie 17 α -metylo-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksyandrostan-3 α ,17 β -diolu i -3 β -17 β -diolu (34 i 35)

72 mg mieszaniny związków 34 i 35 rozpuściłam w 1,5 ml pirydyny, dodałam 1,5 ml bezwodnika octowego i pozostawiłam na 12 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie dodałam wody i ekstrahowałam mieszaninę eterem etylowym, który przemyłam kolejno 0,5n HCl, nasyconym roztworem NaHCO₃ i (NH₄)₂SO₄. Pozostałość po odparowaniu eteru krystalizowałam z acetonu i heksanu. Otrzymałam 55 mg (z wyd.68%) mieszaniny :

17 α -metylo-3 α -acetoksy-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksyandrostan-17 β -olu i 17 α -metylo-3 β -acetoksy-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksyandrostan-17 β -olu o t_t 203 ÷ 210°C ; ν maks (olej) = 1740 ÷ 1760, 3550 cm⁻¹ ; δ (CDCl₃) = 5,60(1H,m), 3,12(2H,m), 2,79(1H,m), 2,17(3H,s), 1,32(3H,s), 1,24(3H,s), 0,91(3H,s) ppm.

Redukcja 17 α -metylo-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksyandrostan-17 β -ol-3-onu (33) wodorkiem litowoglinowym

240 mg związku 33 rozpuściłam w 15 ml czterohydrofuranu i wkropiłam do zawiesiny 430 mg LiAlH₄ w 15 ml czterohydrofuranu. Mieszaninę ogrzewałam w temp.wrzenia 3,5 godz., a następnie po normalnej przeróbce otrzymany osad krystalizowałam dwukrotnie z metanolu uzyskując 70 mg :

17 α -metyloandrostan-1 β ,3 β ,5 β ,17 β -tetraolu (36) o t_t 224 ÷ 225°C ; ν maks (olej) = 3200 ÷ 3500 cm⁻¹ ; δ (DMSO) = 4,57 (1H, d, J = 6,5 cps), 4,46(1H,s), 4,35(1H, d, J = 5 cps), 4,10

(1H,m, $w_h \approx 10$ cps), 3,97(1H,s), 3,75(1H,m, $w_h \approx 11$ cps), 1,09
(3H,s), 1,05(3H,s), 0,72(3H,s) ppm.

$C_{20}H_{34}O_4$ oblicz. : 70,97%C , 10,13%H ;
znal. : 70,82%C , 10,57%H .

Ługi po krystalizacji rozdzieliłam za pomocą chromatografii ko-
lumnowej (25 g żelu krzemionkowego, 100 ÷ 200 mesh). Octanem e-
tylu eluowałam 72 mg

17 α -metyloandrostan-1 β ,3 α ,5 β ,17 β -tetraolu (37) po trzykro-
tnej krystalizacji z acetonu o tt 253 ÷ 255°C i 50 g związku 36.
Łączna wydajność związku 36 wynosi 48%, związku 37 wyd.30%.

Dla związku 37 :

ν maks (olej) = 3200 ÷ 3600 cm^{-1} ; δ (DMSO) = 5,04(1H, d, J =
6 cps), 4,86(1H,s), 4,25(1H, d, J = 5 cps), 4,0(1H, m, $w_h \approx 20$ cps),
3,92(1H,s), 3,80(1H, m, $w_h \approx 5$ cps), 1,05(3H,s), 1,01(3H,s),
0,71(3H,s) ppm.

$C_{20}H_{34}O_4$ oblicz. : 70,97%C , 10,13%H ;
znal. : 71,15%C , 10,25%H .

Acetylowanie 17 α -metyloandrostan-1 β ,3 β ,5 β ,17 β -tetraolu
(36)

53 mg związku 36 ogrzewałam w ciągu 1,5 godz. w 1 ml pirydyny i
3 ml bezwodnika octowego. Pozostałość po odparowaniu rozpusz-
czalników oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (6 g
żelu krzemionkowego, 100 ÷ ²⁰⁰ mesh). Benzenem z 10% eteru eluowałam
38 mg (z wyd.53%) :

17 α -metylo-1 β ,3 β ,17 β -trójacetoksyandrostan-5 β -olu (38); po
krystalizacji z eteru etylowego i heksanu tt 207 ÷ 212°C ; ν maks
(olej) = 1720 ÷ 1740, 3650 cm^{-1} ; δ (CDCl₃) = 5,25(2H,m, $w_h \approx 8$ cps),
2,13(3H,s), 2,08(3H,s), 2,02(3H,s), 1,39(3H,s), 1,10(3H,s),
0,80(3H,s) ppm.

$C_{26}H_{40}O_7$ oblicz. : 67,21% C , 8,68% H ;
znal. : 67,49% C , 9,08% H .

Acetylowanie 17α -metyloandrostan- $1\beta, 3\alpha, 5\beta, 17\beta$ -tetraolu
(37)

Do 70 mg związku 37 rozpuszczonego w 3 ml pirydyny dodałam 4,5 ml bezwodnika octowego i pozostawiłam na 12 godz. w temp. pokojowej, następnie mieszaninę po rozcieńczeniu wodą ekstrahowałam eterem, który przemyłam 0,5n HCl, nasyconym wodnym roztworem $NaHCO_3$ i $(NH_4)_2SO_4$. Pozostałość po odparowaniu eteru oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (10 g żelu krzemionkowego, 100 ÷ 200 mesh). Benzenem z 40% eteru etylowego eluowałam 40 mg (z wyd. 51%) :

17α -metylo- 3α -acetoksyandrostan- $1\beta, 5\beta, 17\beta$ -triolu (39) o
tt 250 ÷ 252°C; $\nu_{maks} = 1725, 3300 \div 3400$ i 3600 cm^{-1} ;
 δ ($CDCl_3$) = 5,6(1H, m, $w_H \approx 19$ ops), 4,0(1H, m, $w_H \approx 6$ ops),
2,03(3H, s), 1,20(6H, s), 0,85(3H, s) ppm.

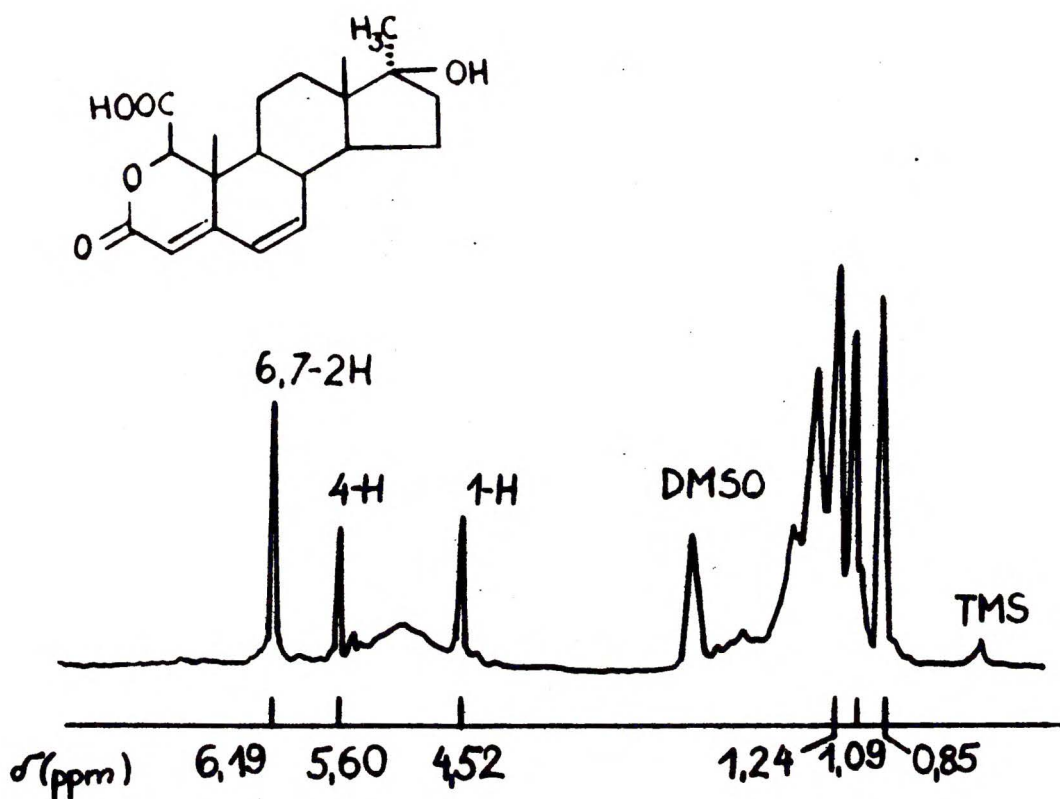
6. L I T E R A T U R A

1. M. Mączka - Praca doktorska, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa 1965.
2. H.D.Lennon, F.J.Saunders - Steroids, 4, 689 (1964).
3. A.Baeyer, V.Villiger - Ber., 32, 3625 (1899).
4. Organic Reactions, 9, 73 (1957).
5. R.Criegee - Ann., 560, 127 (1948).
6. J.T.Edward, P.F.Morand - Can.J.Chem., 38, 1316 (1960).
7. L.H.Knox, R.Villotti, F.A.Kincl, H.J.Ringold - J.Org.Chem., 26, 501 (1961).
8. R.P.Jacobsen - J.Biol.Chem., 171, 61 (1947).
9. E.Caspi, S.K.Malhotra, Y.Shimizu, K.Maheshawari, M.J.Gasic - Tetrahedron, 22, 595 (1966).
10. L.F.Fieser, M.Fieser - Reagents for Organic Synthesis. New York - London - Sydney 1967.
11. D.N.Kirk, M.P.Hardshorn - Steroid Reactions Mechanisms, Amsterdam - London - New York 1968.
12. H.O.House, R.S.Ro - J.Am.Chem.Soc., 80, 2428 (1958).
13. R.H.Bible, Ch.Placek, R.D.Muir - J.Org.Chem., 22, 607 (1957).
14. O.Mancera, H.J.Ringold - Can.J.Chem., 37, 1785 (1959).
15. C.Djerassi - Steroid Reactions. San Francisco 1963.
16. W.Reusch, R.Mahieu - J.Am.Chem.Soc., 85, 1669 (1963).
17. S.D.Levine - J.Org.Chem., 31, 3189 (1966).
18. R.Heckendorn, Ch.Tamm - Helv.Chim.Acta, 50, 1964 (1967).
19. E.Caspi, S.N.Balasubrahmanyam - J.Org.Chem., 28, 3383 (1963).
20. S.Akagi, K.Tsuda - Chem.Pharm.Bull., 9, 464, 470 (1961).
21. L.H.Knox, J.A.Zderic, J.P.Ruelas, C.Djerassi, H.J.Ringold - J.Am.Chem.Soc., 82, 1230 (1960).

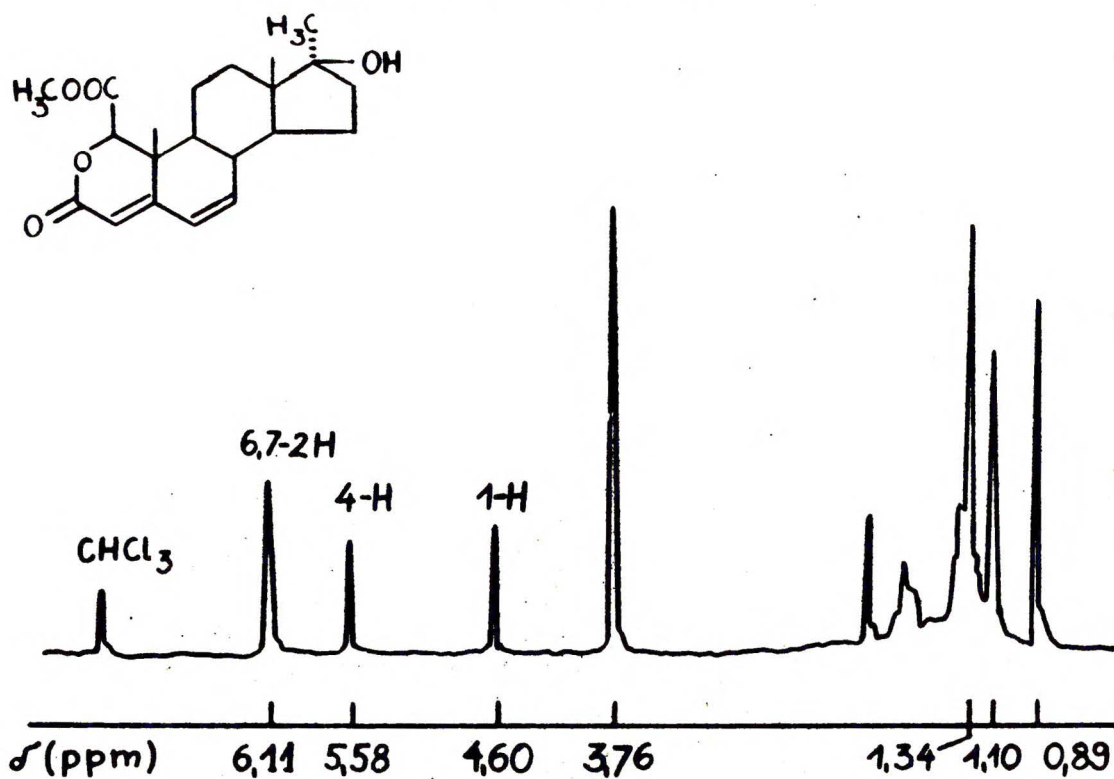
22. E.M.Burgess - J.Am.Chem., 27, 1433 (1962).
23. G.Gusmano - Gazz.Chim.Ital., 48, I, 248 (1918).
24. J.Simonsen, D.H.R.Barton - The Terpenes, III (1952).
25. M.Kocór, M.Gumułka - Tetrahedron Letters, 1970 (w druku).
26. E.P.Oliveto, A.L.Nussbaum, G.Brabazon, T.L.Popper - J.Am. Chem.Soc., 80, 2722 (1958).
27. B.Pelc, J.Hodkova, J.Holubek - Coll.Czech.Chem.Comm., 31, 1363 (1966).
28. C.Djerassi - J.Am.Chem.Soc., 72, 4531, 4535 (1950).
29. E.J.Agnello, E.D.Lanbach - J.Am.Chem.Soc., 79, 1257 (1957).
30. A.Bowers, L.C.Ibanez, H.J.Ringold - J.Am.Chem.Soc., 81, 5991 (1959).
31. R.Mauer, H.J.Ringold, C.Djerassi - J.Am.Chem.Soc., 82, 5494 (1960).
32. M.Kocór, M.Tuszy-Mączka - Bull.de L'Acad.Pol.de Sci., 9, 6, (1961).
33. D.Burn, V.Petrow - J.Chem.Soc., 1223 (1962).
34. R.M.Dodson, S.Kraychy, R.T.Nicholson - J.Org.Chem., 27, 3159 (1962).
35. T.Kubota, F.Hayashi - Tetrahedron Letters, 23, 995 (1967).
36. K.Nakanishi - Infrared Absorption Spectroscopy, San Francisco - Tokyo 1962.
37. L.F.Fieser, M.Fieser - Steroids. New York 1959.
38. A.E.Gillam, E.S.Stern - An Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry.London 1958.
39. L.M.Jackman - Zastosowanie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w chemii organicznej.Warszawa 1962.
40. W.Neudert, H.Röpke - Atlas of Steroid Spectra. Berlin - Heidelberg - New York 1965.
41. M.Karplus - J.Am.Chem.Soc., 85, 2870 (1963).

42. N.S.Bhacca, D.H.Williams - Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry. San Francisco - London - Amsterdam 1964.
43. J.N.S.Shoolery, B.P.Dailey - J.Am.Chem.Soc., 77, 3977(1955).
44. A.J.Vogel - Preparatyka organiczna. Warszawa 1964.
45. J.R.Dyer - Spektroskopia absorpcyjna w chemii organicznej. Warszawa 1967.
46. L.Velluz, M.Legrand, M.Grosjean - Optical Circular Dichroism. New York - London 1965.
47. J.P.Jennings, W.Klyne, P.M.Scopes - J.Chem.Soc., 7211(1965).
48. N.G.Gaylord - Reduction with Complex Metal Hydrides. New York 1956.
49. A.J.Dyer, W.H.Gebert - J.Am.Chem.Soc., 74, 4336 (1952).
50. R.Hirschman, N.G.Steinberg, R.Walker - J.Am.Chem.Soc., 84, 1270 (1962).
51. E.Caspi, W.Schmid, B.T.Khan - Tetrahedron, 18, 767 (1962);
O.R.Rodig, G.Zanati - J.Org.Chem., 33, 914 (1968).
52. R.Pappo, C.J.Jung - Tetrahedron Letters, 365 (1962).
53. O.Jeger, G.Hüppi, F.G.Eggart, S.Iwasaki, H.Wehrli, K.Schaffner - Helv.Chim.Acta, 49, 1986 (1966).
54. R.F.Zürcher - Helv.Chim.Acta, 46, 2054 (1963).
55. M.Kocór, A.Kurek, J.Dąbrowski - Tetrahedron, 25, 4257(1969).
56. M.Kocór, A.Kurek, M.Mączka - Bull de L'Acad.Sci.Polon.Ser. Sci.Chim., 17, 275 (1969).

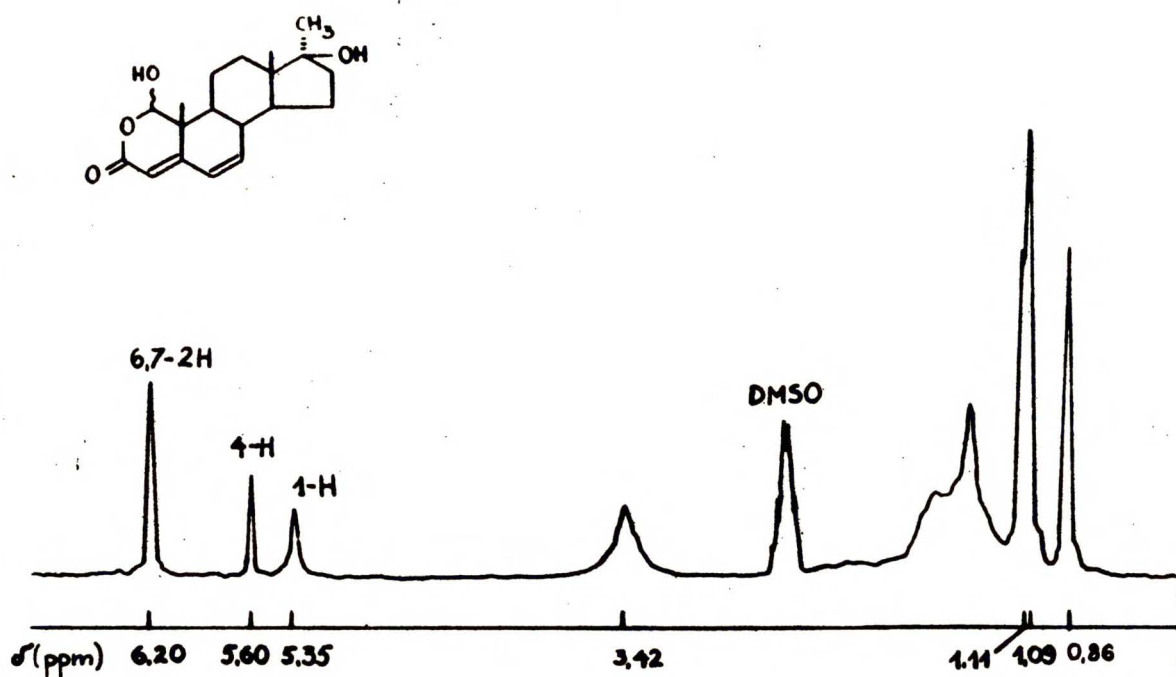
7. WIDMA PROTONOWEGO REZONANSU MAGNETYCZNEGO.



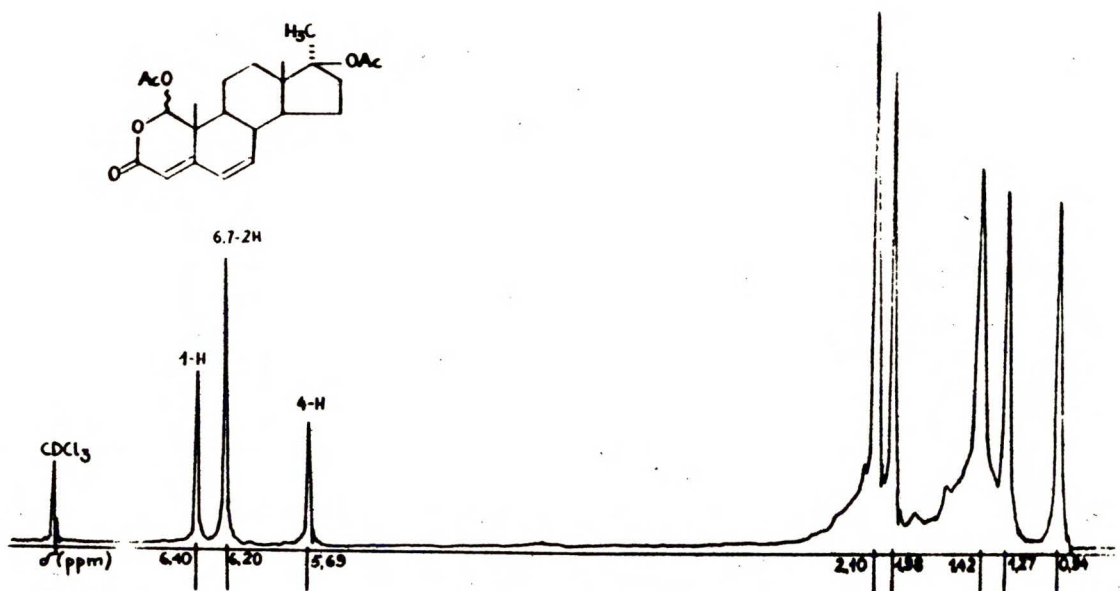
Widmo I - kwas 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowy (2)



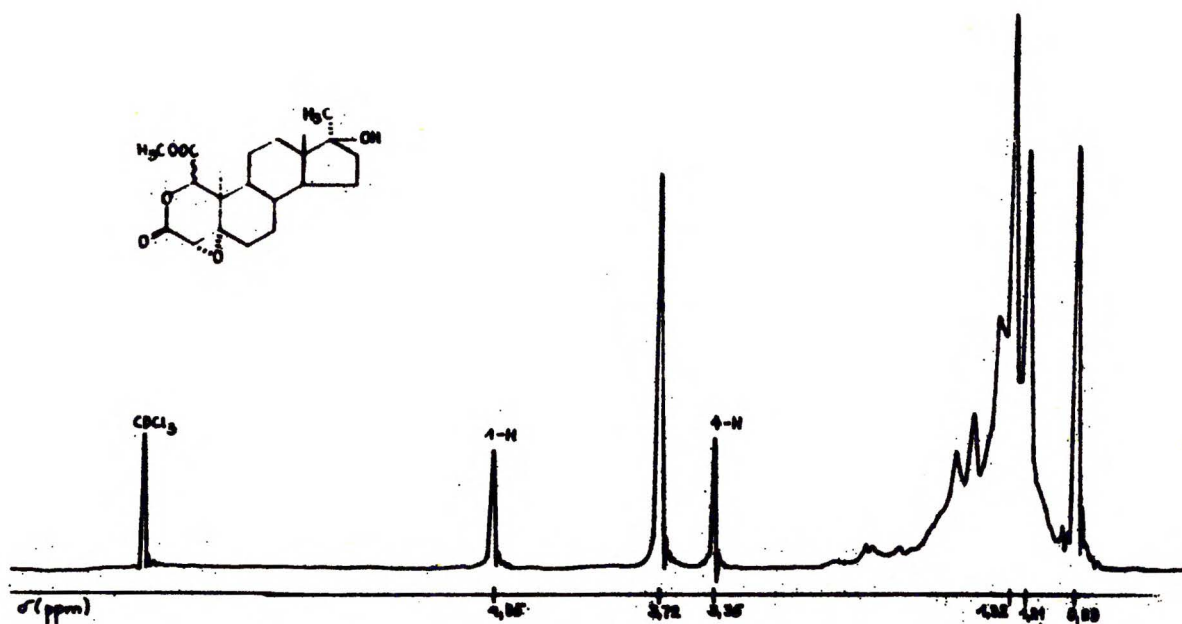
Widmo II - metylowy ester kwasu 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-17 β -ol-3-on-1 β -karboksylowego (3)



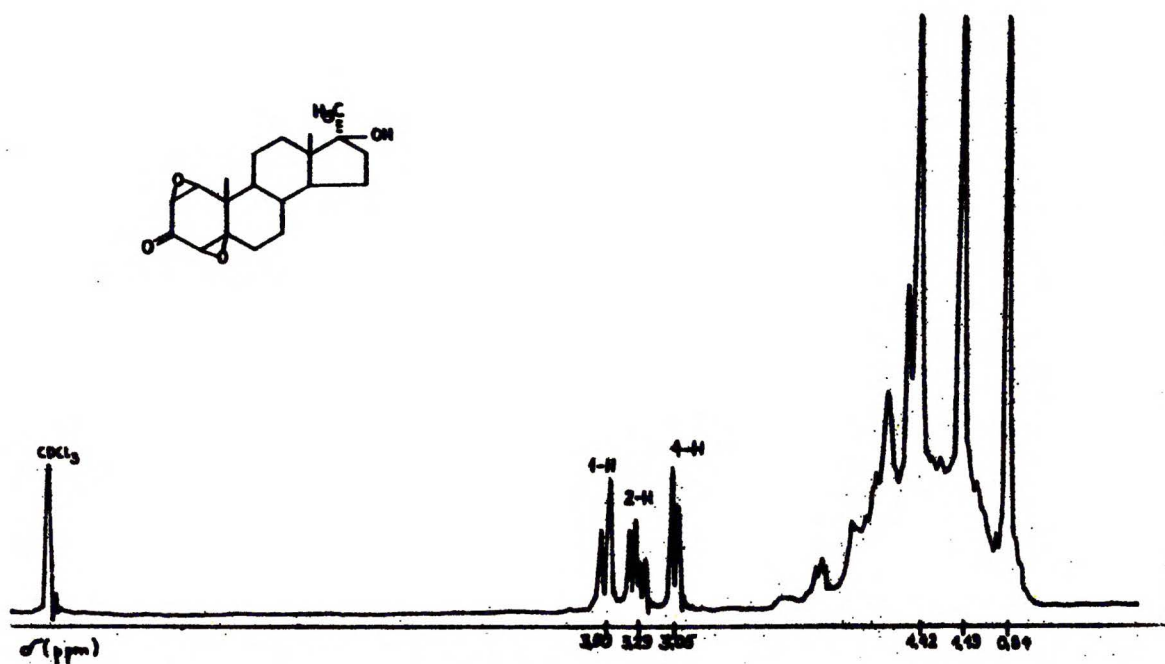
Widmo III - 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,6-dien-1 ξ , 17 β -diol-3-on (11).



Widmo IV - dwuoctan 17 α -metylo-2-oksaandrosta-4,5-dien-1 ξ , 17 β -diol-3-onu (13).



Widmo V - metylowy ester kwasu 17 α -metylo-4,5 β -epoksy-
-2-oksaandrostan-17 β -ol-3-on-15-karboksylo-
-go(31)..



widmo VI - 17 α -metylo-1,2 β ,4,5 β -dwuepoksyandrostan-
-17 β -ol-3-on (33).

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.35/1970



50000000124374