

VESZPRÉMI EGYETEM

**Pentaciklusos szteroidok szintézise homogénkatalitikus és
cikloaddíciós reakciókban**

DOKTORI (PhD) értekezés

Készítette:

Jeges György

Témavezető:

Skodáné dr. Földes Rita
Egyetemi Docens

Szerves Kémia Tanszék
Veszprém
2002

Bevezetés

A preparatív szerves kémia az utóbbi időben egyre többször alkalmazza a homogénkatalitikus reakciókat a kívánt termék előállítására, ez főleg a reakciók nagy szelektivitásának köszönhető. A kutatások eredményeként viszonylag kis mennyiségű katalizátorral egyre nagyobb átalakulást és szelektivitást tudnak elérni. Napjainkban már nemcsak a nagyvolumenű reakciók esetén (polimerizáció, karbonilezési reakciók, stb.), hanem a néhány kilogrammos mennyiségben előállított rendkívül értékes termékek, így például gyógyszerek, feromonok, növényvédőszer, királis szintonok szintézisének is kulcslépés lehet valamely homogénkatalitikus reakció. Ezekben az esetekben a termékek magas ára szükségteenné tette a katalizátor regenerálását.

Egyszerűbb molekuláknál sikeresen alkalmazott homogénkatalitikus szintéziseket napjainkban a bonyolultabb molekulákra, így például szteroidokra is kiterjesztik. A szteroidok kutatása már a múlt században elkezdődött, azonban jelentősebb szerkezetvizsgálatokat és szintéziseket 50-60 évvel ezelőtt végeztek először. Mint biológiailag aktív vegyületek, a szteroidok mind a biokémia és biológia, mind az orvostudomány területén fontossá váltak.

A Szerves Kémia Tanszéken régóta foglalkoznak szteránvázis vegyületek homogénkatalitikus reakcióinak (hidrogénezés, hidroformilezés, karbalkoxilezés) tanulmányozásával. Palládium-kompleksek által katalizált reakciókban többek között telítetlen oldalláncot tartalmazó szteroidokat is szintetizáltak. E vegyületek előállításának célja az volt, hogy a telítetlen oldallánc továbbalakításával új funkciós csoportokat lehessen beépíteni, és ezáltal változtatni lehessen a biológiai hatást.

Dolgozatom irodalmi részében bemutatom a már ismert különböző funkciós csoporttal rendelkező szteránvázis vegyületeket, különös tekintettel az ötgűrűs származékokra. Továbbá ismertetem az egyszerűbb molekuláknál sikeresen alkalmazott homogénkatalitikus kapcsolási reakciókat és egy-edény reakciókat.

A doktori munka során célom az volt, hogy a homogénkatalitikus reakciók segítségével kialakítsak olyan szteránvázis diéneket, amelyek cikloaddícióra

alkalmasak. A diének előállítására Stille-reakciót és Heck reakciót alkalmaztam. A kiindulási szteroidok vinil-jodid szerkezeti egységet tartalmazó vegyületek voltak. A Stille reakcióban Pd(0) katalizátor jelenlétében viniltributil-sztannánnal állíthatók elő diének. Heck kapcsolással elektronszegény olefinekkel Pd(II) és Pd(0) katalizátorokkal jó hozammal állíthatók elő további dién származékok. Konjugált enin homogénkatalitikus hidroszililezésével szintén diének keletkeznek. Céлом egyrészt e vegyületek reakcióképességének vizsgálata volt cikloaddíciós reakciókban. Fő célkitűzésem azonban az volt, hogy a két lépést ún. egy-edény reakcióként valósítsam meg. A szintézis lényege, hogy a két reakciólépés egy időben, egy elegyben megy végbe, az első lépésben keletkező vegyület az elegyben jelenlévő második reakciólépés reagensével továbbreagál. Ez szteroidok és más bonyolultabb szerkezetű vegyületek esetében igen fontos, mivel a szteránvázas vegyületek némely esetben igen nehezen tisztíthatók és így jó esetben egy tisztítási lépés kiküszöbölhető.

Munkám elsősorban alapkutatás jellegű, ugyanakkor több termék gyakorlati jelentőséggel bírhat.

A dolgozatban alkalmazott rövidítések jegyzéke:

acac	= acetyl-aceton
P(O-<i>o</i>-biPh)₃	= tri- <i>o</i> -bifenil-foszfát
cod	= ciklookta-2,5-dién
dad	= 1,4-dialkyl-1,4-diaza-1,3-butadién
dba	= dibenzilidén-aceton
dppb	= 1,4-bis(difenilfoszfino)-bután
COSY	= C orrelated S pectroscopy
DEPT	= D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer
NOE	= N uclear O verhauser E ffect

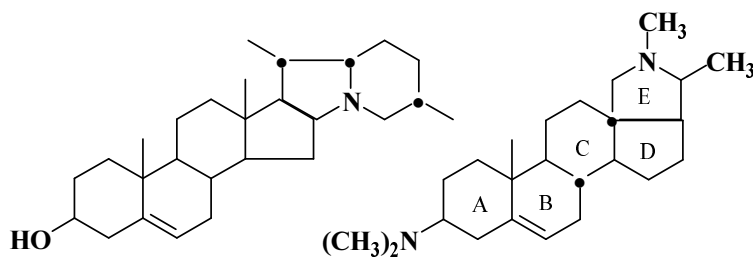
1. Irodalmi áttekintés

A szteroidoknak tipikus négytagú (A,B,C,D) gyűrűrendszere van. Ezek zömmel olyan vegyületek, melyekben a szén és hidrogén mellett oxigén fordul elő. Az utóbbi időben kerültek előtérbe azok a szteránvázas vegyületek, melyek egyéb heteroatomot is tartalmaznak. A biológiai hatást a heteroatom milyensége mellett sok más tényező is befolyásolja. A szteroidok 17-es pozíciója, illetve az A-, valamint D-gyűrűn található szubsztituensek távolsága fontos szerepet játszik a receptorok felismerésében. A bioszintetikus átalakítások is ezen a helyen játszódhatnak le [1].

1.1 Nitrogéntartalmú szteroidok

Azok a szteránvázas vegyületek, melyek vázában néhány szénatom helyén nitrogénatomok foglalnak helyet, több érdekes biológiai tulajdonságot mutatnak. Közöttük gyógyászati jelentőségű molekulák is vannak. Például a koleszterin aza-analógja a koleszterin bioszintézisének inhibitoraként működhet. Az aza-származékokkal végzett kísérletek során megfigyeltek továbbá baktericid, fungicid, koleszterin-hiányt csökkentő, illetve neuromuszkuláris blokkoló hatást is [2].

Fontos vegyületek a szteránvázas alkaloidok, mint pl. a solanum-alkaloidok (**1**), amelyekben a D gyűrűhöz kapcsolódó gyűrű heterociklusos (nitrogént tartalmazó), valamint az ún. holarrhena-alkaloidok, mint pl. a conessin (**2**). Ezt a vegyületet az indiai "kurchi" nevű cserje kérgéből nyerték ki először és a trópusi vérhas gyógykezelésére használták. Szerkezetére jellemző, hogy 13,17 helyzetben anellált 1,2-dimetil-pirrolidin gyűrű található a vegyületben [3].



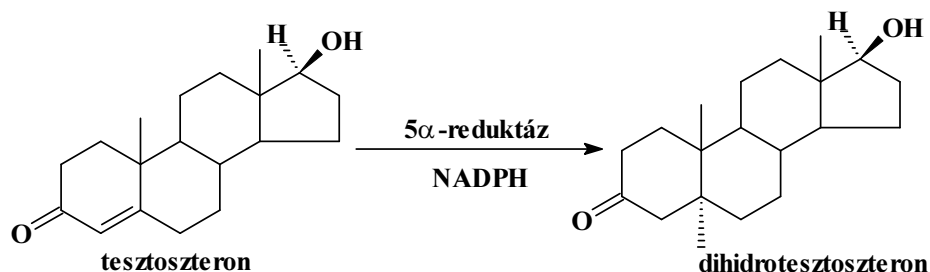
1

2

1.ábra

A 17-karboxamido-származékok az orvostudomány területén használt vegyületek. E vegyületek képesek gátolni a tesztoszteront dihidrotesztoszteronná redukáló 5- α -

reduktáz enzim működését. Az utóbbi időben igazolták, hogy a dihidrotesztoszteron túlságosan nagy mennyisége felelős a jóindulatú prostata hyperplasia kialakulásáért.



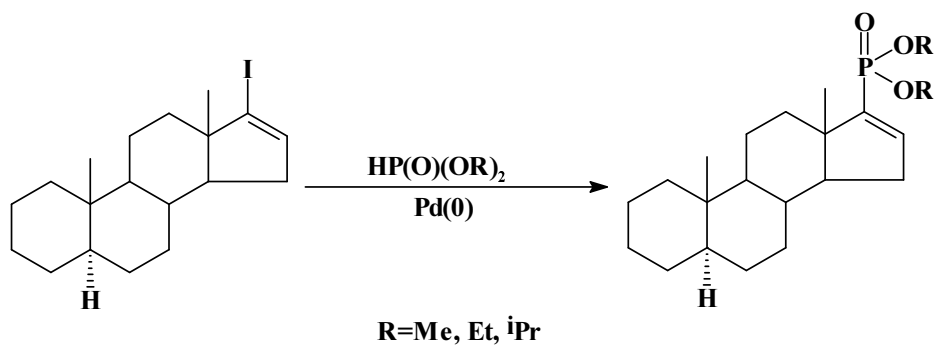
2. ábra

Az 5α-reduktáz egy NADPH függő enzim, amely katalizálja a már említett tesztoszteron redukcióját dihidrotesztoszteronná. A finaszterid szintén 5α-reduktáz inhibitor hatású vegyület, mely Proscar néven kerül forgalomba. A finaszterid affinitása az enzimhez igen nagy. Más analóg vegyületekhez hasonlóan, a finaszterid irreverzibilis inhibitor, mely az enzimhez kovalens kötéssel, Michael akceptorként kötődik. Tehát az enzim a tesztoszteron helyett alternatív szubsztrátként a finaszteridet redukálja dihidrofinaszteriddé, az így kialakuló enzim-NADPH-dihidrofinaszterid komplex rendkívül stabil. A tesztoszteron redukciója tehát hátrébe szorul [4].

1.2 Foszfortartalmú szteroidok

Mint ismert, a foszfor fontos szerepet játszik az élő szervezetben a metabolikus folyamatokban. A szerves foszforvegyületek alkalmazása célszerűvé vált, amikor felismerték e vegyületek inszekticid, fungicid, herbicid hatásait. Néhány szteránváz foszfonsav 5α-reduktáz inhibitorként viselkedik, ilyen például a 3-as pozícióban foszfonsav-csoportot tartalmazó ösztroonszármazékok, melyeket a megfelelő foszfonátokból lehet előállítani [5].

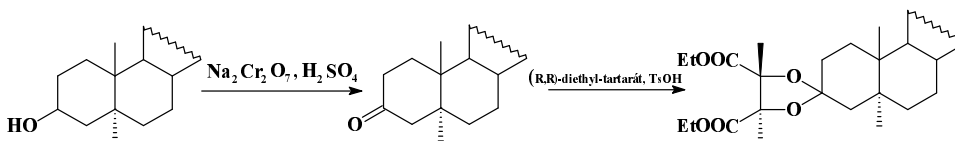
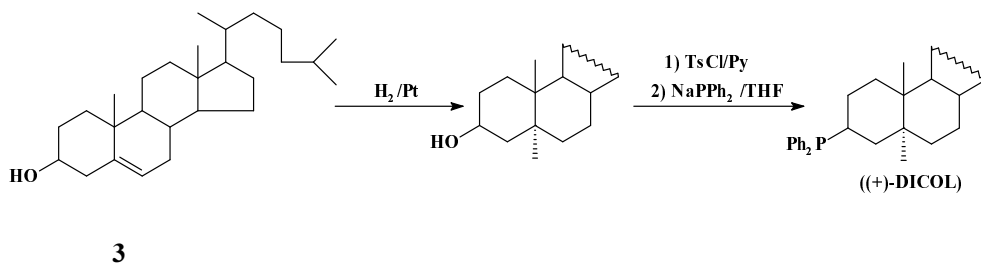
Homogénkatalitikus reakcióban szteránváz-foszfonátok nyerhetők igen jó hozammal. A szintézis előnye, hogy aril- és vinil-foszfonátok is előállíthatók egy lépésben, szelektíven a megfelelő halogenidekből. Az Arbuzov-reakcióval ezen vegyületek átalakítása foszfonátokká nem lehetséges.

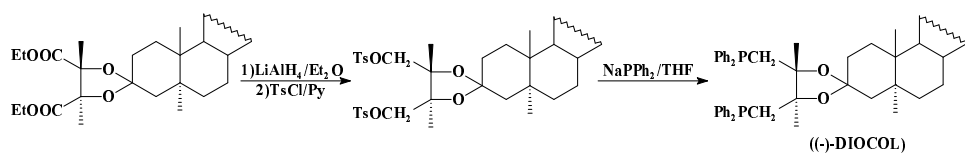


3. ábra

A foszfit arányának növelésével a hozam is egyre javult, a legjobb eredményeket foszfit oldószerben érték el. Az alkalmazott katalizátorok $\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ és Pd(OAc)_2 komplexek voltak. A legaktívabb katalizátornak a Pd(OAc)_2 bizonyult [6].

Gladiali és munkatársai szteránvázas foszfinokat állítottak elő. A homogénatalitikus reakcióknál alkalmazható szteroid-ligandumok jelentősége abban rejlik, hogy nagy térkitöltésük révén a komplexekben a szubsztrátum csak meghatározott módon tud orientálódni a fémhez. Ezáltal a szelektivitás is javulhat. Emellett a szteroidmolekula, mint optikailag aktív vegyület az optikai indukció révén az enantioszelektivitást is növelheti. A vegyületeket koleszterinből (3) kiindulva szintetizálták.





4

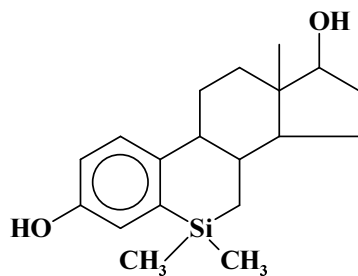
4. ábra

A redukció és a tozilálás után nátrium-foszfiddal kapták meg a ligandumot (DICOL). Kétfogú ligandumot nyertek azáltal, hogy redukált koleszterint reagáltattak dietil-tartaráttal, majd a diésztert redukálták alkohollá. A további reakció a DICOL előállításával analóg. A nyert kétfogú DIOCOL (4) a DIOP-hoz hasonló. A ligandumokat tesztelték aszimmetrikus hidrogénezésben és hidroformilezésben [7].

1.3. Szilícium-tartalmú szteroidok

A szénatomok szilíciummal való helyettesítése változást idéz elő a gyógyszerkémiailag fontos vegyületek kémiai és fizikai-kémiai (lipofil jelleg) tulajdonságaiban. Következésképpen változás következik be a farmakológiai hatásban, szelektivitásban és a toxicitásban. A szilíciummal való helyettesítés sok esetben hasznos és hatásos a az új gyógyszerek kifejlesztésében. A szilil-csoportok bevitelével növekszik a hidrofób karakter, további alkilcsoportok kiépítésére tehát nincs szükség. Sokszor növekszik a biológiai hatás, különös tekintettel a lipidben való oldhatóságra. A szililcsoport akkor különösen hasznos, ha az alkilcsoportok hosszával a megfelelő oldhatóság már nem érhető el [8].

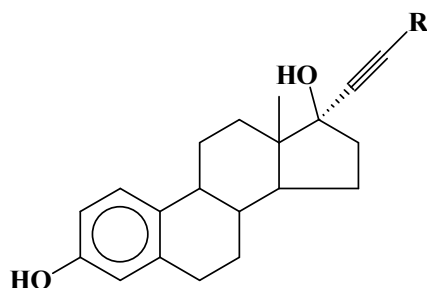
Bizonyos szililezett szteroidok nemi-hormon aktivitással is rendelkeznek. Az alábbi szilíciumtartalmú vegyület biológiai hatása megegyezik a progeszteronéval, lipidekben való oldhatósága viszont nagyobb (5).



5

5. ábra

Etinil-ösztradiolok szilícium-szubsztituált analógjai sok érdekességet mutatnak. Különösen a trialkil-szilil-etinil-ösztradiolok (6) esetében, melyek nagy fogamzásgátló hatást mutatnak alacsony ösztrogén aktivitás mellett. Legjobb szintetizált származékok a 17-(2-trietil-szilil-etinil)-ösztradiol és a 17-(*terc*-butil-dimetil-szilil-etinil)-ösztradiol, melyek magas fogamzásgátló hatás mellett alacsony ösztrogén hatást mutatnak (ld. 1. táblázat), ellentétben a nem szililezett ösztradiolokkal. [9]



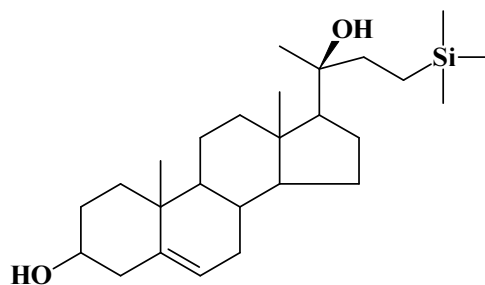
6

6. ábra

1. táblázat

R	fogamzásgátló hatás	ösztrogén hatás
H	100	100
CH ₃	1	0.07
SiEt ₃	600	37
SiMe ₂ ^t Bu	600	20

Más szililezett szteroidok is biológiai hatással rendelkeznek. A Nagahisa és munkatársai által szintetizált szteroid hormon, a 20-(2-trimetil-szilil-etil)-5-pregnén-3,20-diol (7) citokróm inaktívátornak bizonyult. A trimetilszilil csoport koordinálódik az aktív helyhez és ezáltal blokkolja az enzim működését [10].

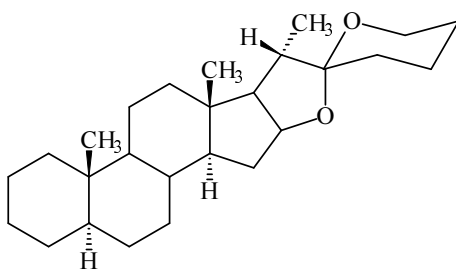


7

7. ábra

1.4. A természetben előforduló többgyűrűs szteroidok

Ismeretesek olyan természetben előforduló vegyületek, ahol az alapváz (D) gyűrűjéhez még további heterociklus kapcsolódik. Ilyen vegyületek a cardenolidok, amelyekben a D gyűrűhöz 17-es, 16-os helyzetben egy öttagú laktongyűrű kapcsolódik. E csoportba tartoznak a szteroidszaponinok (**8**), ahol 16 β ,17 β helyzetben egy anellált tetrahidrofurángyűrű található, amelyhez spiroketál szerkezetet alkotva egy tetrahidropirán gyűrűs rész is csatlakozik [11].



8

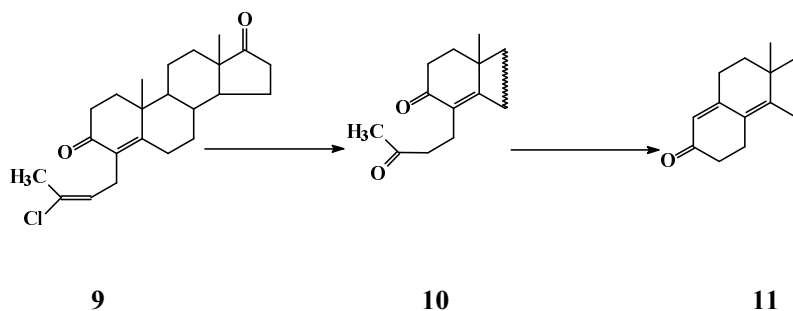
8. ábra

Ugyanilyen E gyűrűt tartalmaznak a természetben előforduló szteroid alkaloidok, melyekről az 1.1. fejezetben már említést tettem.

1.5. Pentaciklusos szteroidok kialakítása

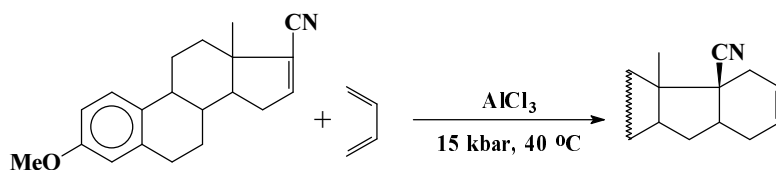
A vázmódosítások érdekes lehetősége a négy kondenzált gyűrűhöz egy ötödik gyűrű anelláció útján történő hozzáillesztése. Az irodalomban számos példa található erre. Az egyik szintézis során androszta-4-én-3,17-dionból indulnak ki, amelyet 1,3-

diklór-butánnal nátrium-izopropilát jelenlétében reagáltatnak. A nyert vegyületet (**9**) kénsavval hidrolizálják, majd a hidrolízis termékét (**10**) nátrium-*tert*-butiláttal kezelve dién-dionná (**11**) ciklizálják [12].



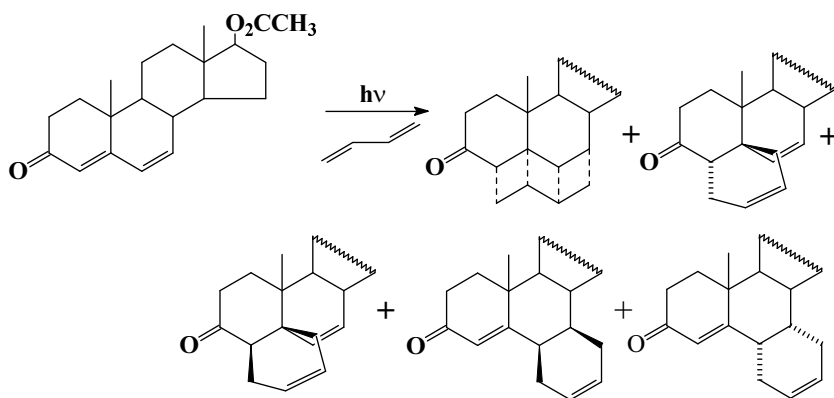
9. ábra

Egy másik lehetőség pentaciklusos szteroidok előállítására a Diels-Alder reakció alkalmazása. A cikloaddíció során általában a szteroid a dienofil vegyület, amelyet különböző diénekkal reagáltatnak. Eljanov és munkatársai Lewis-sav katalizátor jelenlétében a 10. ábrán látható egyenletnek megfelelően, magas nyomáson egy teflonampullában játszottak le Diels-Alder reakciót szteránvázis kiindulási anyagok esetében [13].



10. ábra

Szintén sikeresen ment végbe fotokémiai aktivált Diels-Alder reakció $\Delta^{4,6}$ szteroidok esetében, ahol izomerek elegye keletkezett [14].



11. ábra

1.6. Szteránvázak vegyületek homogénkatalitikus reakciói

A homogénkatalitikus szintézisek elterjedésével egyre kézenfekvőbbé vált, hogy biológiailag aktív vegyületekre is alkalmazhatók a tapasztalatok. Az átmenetifém katalizált reakciók nagy szelektivitása a biológiailag aktív vegyületeknél igen fontos a kiindulási anyagok magas ára miatt is. Napjainkban ezért egyre több hasonló szintézissel találkozhatunk.

1.6.1. Hidrogénezés

A Δ^4 -szteroidok redukciójakor 5α - és 5β -származékok elegye keletkezik. A szelektivitás javítására többféle komplexszel is próbálkoztak. Homogén katalizátorként a palládium- és ródiumtartalmú vegyületek jöhetnek szóba. Amennyiben heterogén palládium-katalizátort alkalmaztak, elsősorban az 5β -epimer keletkezett, tesztoszteron hidrogénezésekor pedig az 5α származék a főtermék [15, 16].

A szelektivitás nagy mértékben függ az oldószer jellegétől. A legtöbbször alkalmazott oldószer a piridin volt, sok esetben azonban nem érték el megfelelő szelektivitást. Nishimura és munkatársai számos nitrogéntartalmú oldószert vizsgáltak, hogy szelektívvé tegyék a redukciót. Azt figyelték meg, hogy a bázis nukleofil ereje nagy mértékben befolyásolja a szelektivitást. A 4-metoxi-piridint találták a legjobb oldószernek, több szteroidot hidrogénezve a hozam 99%-os volt [17, 18].

Δ^4 - és Δ^5 -szteroidok ródiumkatalizátorral végzett redukciójakor prekurzorként $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ -ot használtak és *in situ* állították elő valamilyen foszfin-ligandummal az

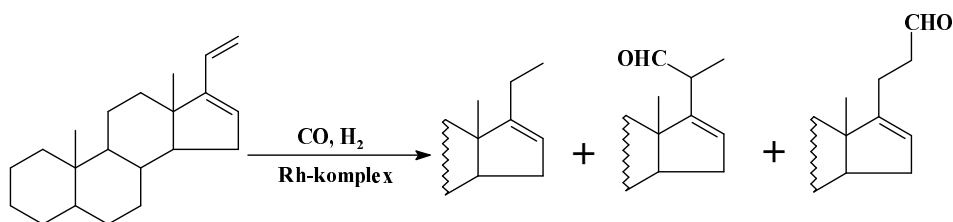
aktív katalizátort [19]. Androszt-4-én-3,17-dion hidrogénezésénél a kevésbé bázikus ligandumokkal kialakított katalizátorok esetén az 5α -szteroid keletkezett túlnyomó részben. Bázikusabb Bu_3P ligandumot alkalmazva csökkent a reakciósebesség. A legnagyobb reakciósebességet és legjobb epimer arányt ($5\alpha:5\beta=9:1$) izopropil-alkohol-benzol elegyben Ph_2MeP ligandummal érték el.

Iridium-komplexet vizsgálva Δ^4 -3-ketoszteroidok hidrogénezésénél azt tapasztalták, hogy a katalizátor aktívabb, mint a ródium, azonban sok esetben nem alkalmazható. Ha poláros csoport van a molekulában (pl. OH), akkor az deaktiválja a katalizátort. A Δ^4 -3-ketoszteroidok hidrogénezésénél csak 5α -származék keletkezett [20].

1.6.1. Karbonilezési reakciók

A szakirodalomban számos cikkel találkozhatunk, melyek szteránvázas vegyületek hidroformilezésével, hidroalkoxikarbonilezésével és aminokarbonilezésével foglalkoznak.

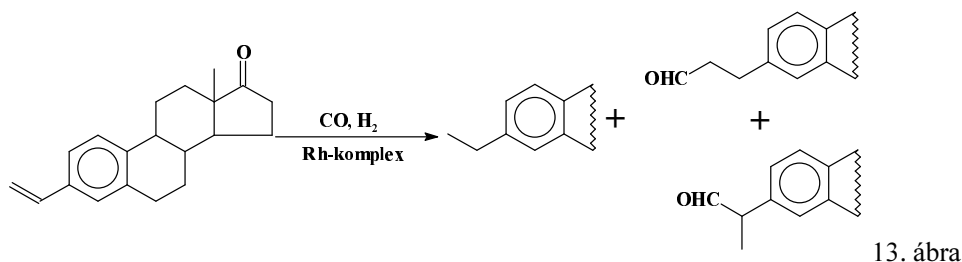
A pregn-20-on-5-ént vizsgálva, kobalt-komplexek által katalizált hidroformilezési reakcióban a 6α -hidroximetil-származékot kapták meg főtermékként (60-65%-ban). A termék a formilszármazék hidrogéneződésével keletkezik. Mellékreakcióként a kettőskötés hidrogénezése minden esetben lejátszódik. Egy másik reakcióban a pregna-16,20-diént (**12**) hidroformilezték ródium, valamint platina-katalizátor jelenlétében [21]. Csak az oldallánc kettőskötése vett részt a reakcióban. A leghatásosabb katalizátornak a $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2 + 2\text{PPh}_3$ komplexet találták. A hozam közel 100%-os volt és 75%-ban az elágazó izomer keletkezett. DIOP-ot alkalmazva foszfinligandumként a főtermék az egyenesláncú aldehid volt.



12

12. ábra

Amennyiben egy ösztromszármazékot vizsgáltak szintén ródium-foszfin és platina-foszfin-ón-klorid rendszerben, ismét a ródiumtartalmú katalizátorokat találták a legmegfelelőbbnek, még hozzá azokat, melyek kétfogú foszfinligandumot tartalmaztak. Ezek alkalmazásánál 92%-os regioselektivitást értek el az elágazó izomerre nézve [22].



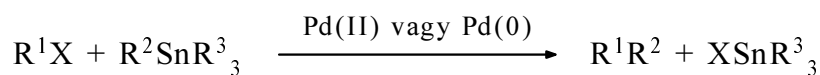
13. ábra

1.7. Diének kialakítása homogénkatalitikus kapcsolási reakciókban

Az átmenetifém-katalizált reakciók felhasználása a szintézisekben igen széleskörű. Eredményesen alkalmazhatók e folyamatok sp^2 szénatomon történő nukleofil szubsztitúciónál, amely a szokásos szerves szintetikus módszerekkel nem valósítható meg. Különböző eljárásokat dolgoztak ki vinil-halogenidek, valamint vinilcsoportot tartalmazó fémorganikus vegyületek alkalmazásával konjugált kettőskötéseket tartalmazó vegyületek (diének) előállítására [23,24,25]. A vinil-borátok használata esetén erősen bázikus körülményekre van szükség, ezért csak olyan reakciópartnerekkel megy végbe a kapcsolat, amelyek nem tartalmaznak reaktív funkciós csoportokat. A vinil-kuprátok alkalmazása is nehézkes: oxigén jelenlétére nagyon érzékenyek, 0°C felett nem stabilisak és a reakció lejátszódása előtt a megfelelő cink-származékká kell őket átalakítani. Az alumínium és Grignard vegyületek redukáló tulajdonsága miatt ezek jelenlétében csak bizonyos funkciós csoportot tartalmazó kiindulási anyagokat használhatunk.

1.7.1 A Stille-féle kapcsolat

A Stille által kidolgozott kapcsolási reakció ónorganikus vegyületeket használ fel a diének (és egyéb telítetlen vegyületek) szintézisére [26].



R^1 = aril, alkenil

R^2 = alkenil, alkinil, allil, aril, benzil

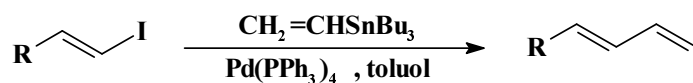
R^3 = alkil

X = I, Br

14. ábra

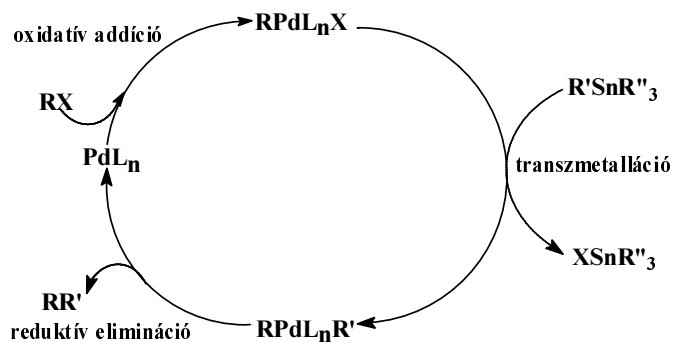
A reakció előnye a magas hozam (80-100%), valamint az, hogy különböző funkciós csoportokat tartalmazó vegyületek (aldehid-, nitro-, hidroxi-) is reakcióba vihetők védőcsoportok alkalmazása nélkül. Az ónvegyületek használatának további előnye, hogy könnyen előállíthatók, nem különösebben nedvesség- és oxigénérzékenyek.

Diének előállítása a különböző alkenil-jodidok, vagy enol-triflátok vinilsztannánokkal történő kapcsolása útján lehetséges [27,28].



15. ábra

Az irodalomban több komplexet is megemlítenek, amelyek alkalmasak a Stille-kapcsolási reakció katalizálására. Ezek elsősorban L_4Pd , L_2PdCl_2 típusúak, amelyekben $\text{L}=\text{PPh}_3$, AsPh_3 , $\text{P}(2\text{-furil})_3$. Némely reakcióban a $\text{Pd}(\text{AsPh}_3)_4$ -t különösen jónak találták [28]. A katalizátorokat $1/2 \text{ Pd}_2(\text{dba})_3 + 4 \text{ L}$ reakciójával is előállították "in situ" az elegyben. A katalitikus folyamatot az alábbi ciklus (16. ábra) szemlélteti.



16. ábra

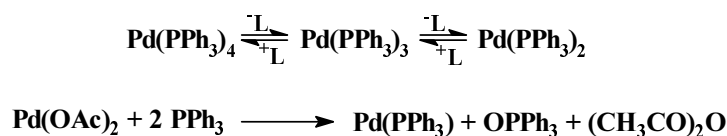
Az aril-, alkenil-halogenid vagy enol-triflát oxidatív addícióval kapcsolódik a palládiumhoz. Az ónvegyület a transzmetalláció során a katalizátor-komplexben lévő halogént vagy trifiloxicsoprotot alkinil-, alkenil-, vagy arilcsoportra cseréli. A

komplexből ezután redukzív eliminációval távozik a termék, miközben visszakapjuk kiindulási Pd(0)-komplexet [28].

1.7.2. A Heck-reakció

Diének kialakításának másik általánosan alkalmazott lehetősége az ún. Heck-kapcsolási reakció. A Heck-reakció kifejezés összefoglalja azokat a szén-szén kapcsolási reakciókat, melyekben vinil helyzetű hidrogénatomokat helyettesítenek aril-, vinil- valamint benzilcsoportokkal. A kapcsolási reakció során a megfelelő aril-, vinil-, vagy benzil- halogenidet reagáltatják átmenetifém-katalizátor jelenlétében egy — a legtöbb esetben elektronszegény — olefinnel. A reakció lejátszódásához bázis jelenléte is szükséges, amelynek szerepe a hidrogén-halogenid megkötése só formájában. Katalizátorként szinte kizárólag palládium sókat és komplexeket alkalmaznak [29].

Leggyakrabban a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t vagy $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n\text{PPh}_3$ összetételű rendszereket használnak katalizátorként.



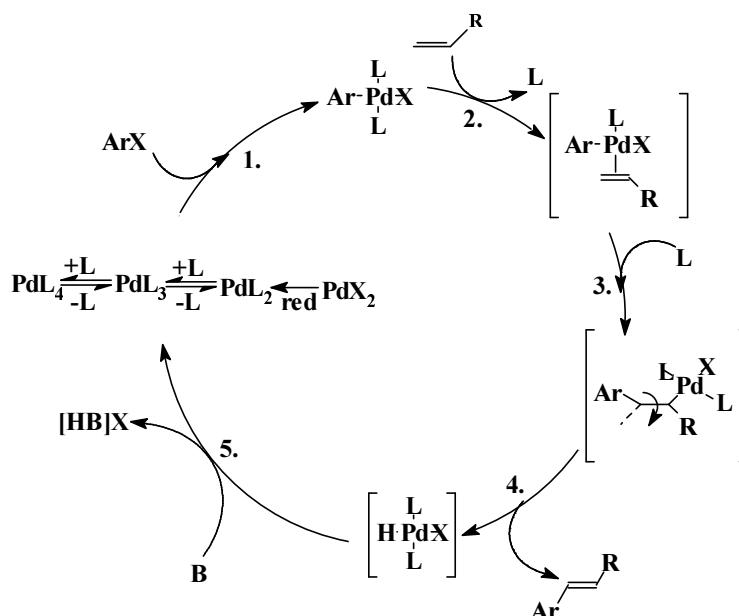
17. ábra

A Heck-reakcióban az aktív katalizátor valójában mindig egy Pd(0) komplex, még akkor is, ha prekuzorként Pd(II) vegyületet alkalmazunk. A PdL_4 típusú komplexeknél két ligandum disszociációjával kapjuk meg az aktív részecskét. A másik esetben a PdX_2 só redukciója eredményezi valamilyen ligandum jelenlétében a Pd(0)-komplexet. A redukciót többnyire a foszfin ligandum feleslege végzi el.

A Heck-reakcióban legáltalánosabban alkalmazott bázis a trietil-amin, kálium-karbonát, nátrium-acetát, ezüst-acetát és az ezüst-karbonát.

A kapcsolás poláros aprotikus, σ -donor típusú oldószerekben kivitelezhető legjobban (acetonitril, dimetil-szulfoxid, dimetil-acetamid, dimetil-formamid).

A Heck-reakció katalitikus ciklusának kiinduló komplexe a 18. ábra szerinti $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ típusú vegyület. Az aril- vagy vinil-halogenid oxidatív addíciója egy Pd(II) komplexet eredményez (1.lépés: aril-kloridok esetén ez a lépés a sebességhatározó).

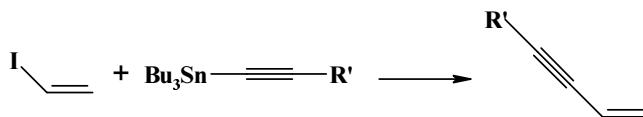


18. ábra

Ezután az olefin koordinálódik a fémhez (2.lépés), majd az olefin beékelődik és kialakul a C-C kapcsolat (3.lépés). A 4. lépésben úgynevezett *syn* eliminációban, mely β-H vándorlással jár együtt ($\text{C} \rightarrow \text{Pd}$), kialakul a C-C kapcsolt olefin termék. Ennek bizonyítéka a termék *transz* geometriája. A katalizátor visszaalakulása bázis segítségével az 5. lépésben történik (HX megkötése), így zárul a katalitikus ciklus. A C-C kötés körüli rotáció szükséges az olefin beékelődési lépése után ahhoz, hogy a β-hidrogén elég közel kerüljön a központi fématomhoz. A szterikus effektusok befolyásolják a regioszelektivitást, így a C-C kapcsolódás többnyire a legutolsó szénatomon jön létre.

1.8. Diének kialakítása homogénkatalitikus HX típusú addícióval

Diének szintézisére más lehetőségek is vannak. Így például egy hármass-, illetve kettőskötést konjugált helyzetben tartalmazó molekula (ún. “enin”) átalakítása. Enin szintézisére szintén a Stille-kapcsolás a legalkalmasabb.

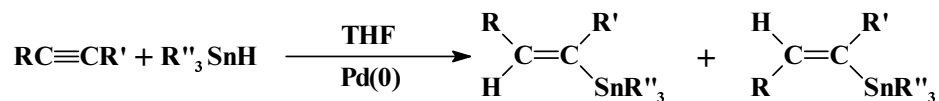


19. ábra

Az acetilénes kötés kettőskötéssé való homogénkatalitikus átalakítására számos irodalmi példa van.

1.8.1. Hidrosztannilezés

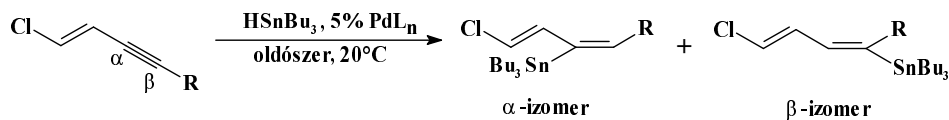
Az egyik alkalmazásban a hármas kötés hidrosztannilezésével érdekes származékok állíthatók elő. A szintézis érdekessége az, hogy a keletkezett vegyület továbbalakítható a fentiekben már említett Stille-reakcióval. A reakció katalizálható Pd(0) vagy Pd(II) komplexszel [30, 31, 32] illetve AIBN gyök iniciátorral [33].



R, R'= alkil, vinil, aril, stb.

20. ábra

Ferri és munkatársai főleg PdL_n típusú komplexeket alkalmaztak sztannilezéses reakciókban. Acetilénknél nyert ismereteiket eninekre is átvitték és ugyanolyan jó eredményeket értek el [34].



21. ábra

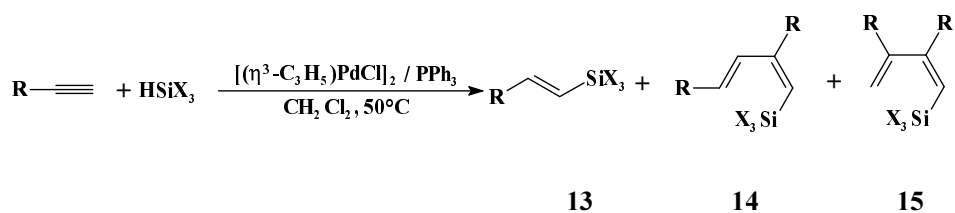
1.8.2. Hidroszililezés

A hidroszililezésnek igen széles irodalma van. Ezen belül kettős és hármaskötés, valamint C=O kötés szililezését tárgyalják, melyekre egyenként is bő szakirodalom áll rendelkezésre. A fő probléma mindegyiknél az, hogy a legmegfelelőbb katalizátor minden egyes vegyületcsaládra más és más. A termékek vizsgálata néhány esetben

nehézkés, mivel a szililszármazékok mellett melléreakciókban (izomerizáció, hidrogénezés) egyéb termékek is keletkeznek.

Az alkalmazott katalizátorok széles spektruma figyelhető meg. Gyakran használt vegyületek a palládium komplexek. Tsuji palládium különböző foszfinokat tartalmazó komplexeit vizsgálta és megállapította, hogy a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]_2\text{Br}_2$ rendszerek csak 80 °C felett igazán aktívak [35].

Amennyiben a szililezőszer a triklór-szilán volt, úgy főként dimerizálódást (**14**, **15**) figyeltek meg. $\text{HSiCl}_3 \rightarrow \text{HSiMeCl}_2 \rightarrow \text{HSiMe}_2\text{Cl}$ irányban a dimerképződés helyett a **13** termék keletkezését figyelték meg (ld. 2. táblázat) [36].

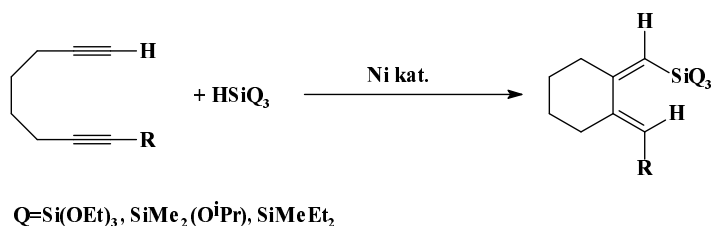


22. ábra

2. táblázat

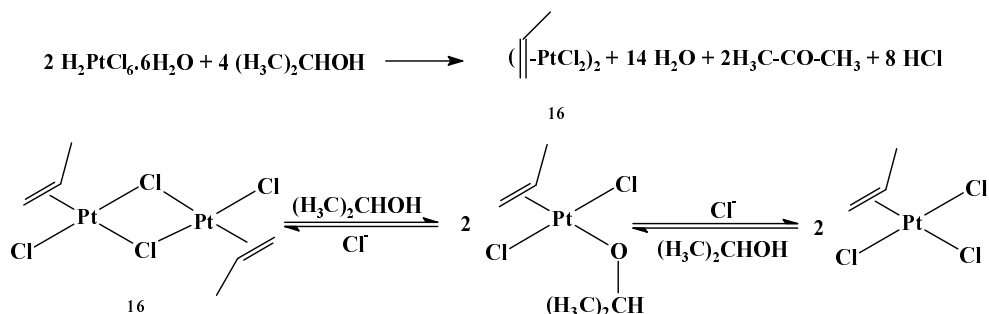
	Hidroszilán	reakcióidő (h)	Termékösszetétel (%)		
			13	14	15
1	HSiCl_3	14	9	76	15
2	HSiMeCl_2	19	38	46	16
3	HSiMe_2Cl	19	97	3	-

Ezenkívül sok tudományos közlemény említi meg Ni komplexek használatát. E vegyületeket főként kettőskötés hidroszililezésére alkalmazták. A $\text{Ni}(\text{COD})_2 + \text{PR}_3$ rendszereket fenil-acetilén HSiPh_3 -nal történő hidroszililezésénél tanulmányozták [37]. Egy másik közleményben terminális „diin” reakcióját vizsgálták és egy ciklizált terméket kaptak [38]. A katalizátor ebben az esetben $\text{Ni}(\text{acac})_2 + 2\text{PPh}_3$ volt.



23. ábra

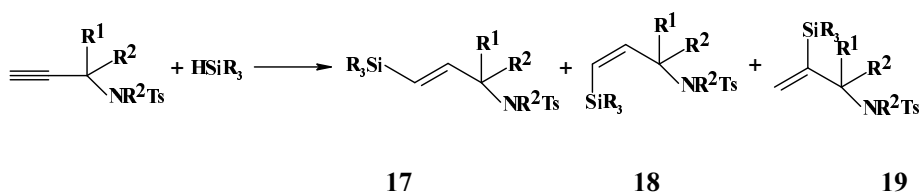
A hidroszililezés legjobb katalizátorait (a Rh-, valamint Pt-komplexeket) igen bőven tárgyalja a szakirodalom. Pt-komplexekkel olefineket és acetiléneket egyaránt hidroszilileztek. Az egyik legelterjedtebb és legrégebben használt komplex, a Speier katalizátor, mely a hexakloroplatinásav izopropil alkoholos oldata [39]. A $\text{Pt}^{(\text{IV})}$ -komplex izopropil alkohol hatására $\text{Pt}(\text{II})$ -vegyületté redukálódik. A dimer vegyületet (**16**) egy további alkohol molekulával reagáltatva egy intermedier komplex keletkezik, mely kloridfelvétellel átalakul az aktív komplexszé.



24. ábra

Szintén gyakran alkalmazzák a Pt mellett a Rh komplexeket is. Legismertebb ligandumok ródium-komplexekben a COD (ciklookta-1,5-dién), NBD (norbonadién) valamint a trifenil-foszfín. Ezek jelenlétében általában sztereoszelektíven *transz* addíciót figyeltek meg. Azonban levegő vagy ultraibolya fény jelenlétében a reakció gyökös intermediereken keresztül ment végbe [40].

Japán kutatók a Rh kationos komplexeiket, így pl. $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 + 2 \text{PPh}_3$ rendszert alkalmazva acetilének hidroszililezésénél kitűnő szelektivitást értek el magas hozam mellett [41].

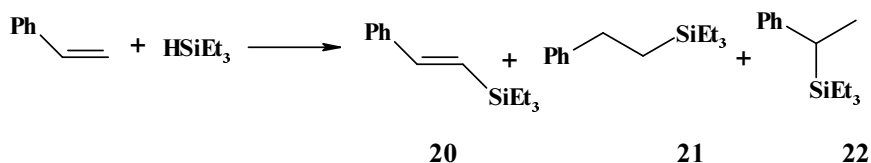


25. ábra

3. táblázat

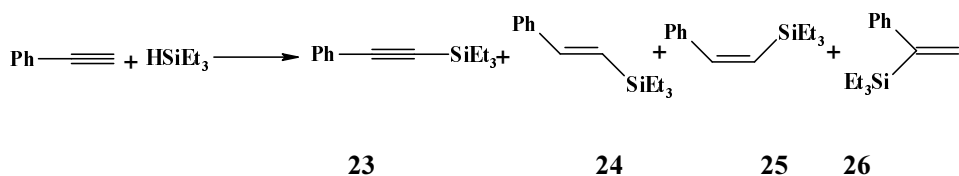
	Hidroszilán	Hozam (%)	Termékösszetétel (%)		
			17	18	19
1	HSiEt ₂ Me	94	100	0	0
2	HSiMe ₂ Et	91	100	0	0
3	HSiCyMe ₂	100	100	0	0
4	HSiEt ₃	88	98	2	0

Szintén ugyanezek a kutatók kationos Rh komplex jelenlétében sztirol szililezésénél dehidrogenatív szililezést figyeltek meg. 92 %-ban a **20**-as terméket kapták termékül [42].



26. ábra

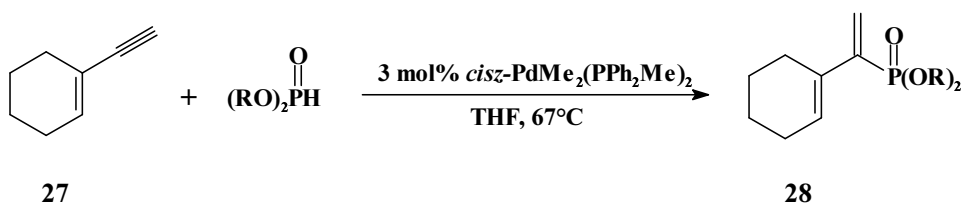
Hármas kötés hidroszililezésénél is figyeltek meg dehidrogenatív reakciót. Iridium-komplex segítségével szubsztituált származékokat állítottak elő. Az Ir₄(CO)₁₂ : PPh₃ arány megfelelő beállításával változtatni tudták a termékösszetételt. Legszelektívebb reakciót 1:12 aránynál figyeltek meg, amikor is a szubsztituált származék (**23**) 96 %-ban keletkezett. A fenil-acetilén mellett számos más származéknál is hasonló tendenciát tapasztaltak [43] **23** keletkezett legnagyobb százalékban. **26** jelenlétében nem, vagy csak nyomokban mutatták ki.



27. ábra

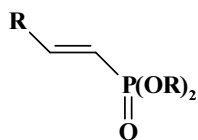
1.8.3 Hidrofoszforilezés

Eninek, illetve más acetilénszármazékok hidrofoszforilezésével is jó hozammal állítottak elő konjugált kettőskötést tartalmazó vegyületeket.



28. ábra

A fenti reakcióban nagy százalékban keletkezik az elágazó izomer (**28**), azonban minden esetben megfigyelték a láncvégen szubsztituált izomer jelenlétét is (1-15%-ban). Több szubsztitutumot vizsgálva ugyanezt a termékmegoszlást tapasztalták. Több katalizátort is alkalmaztak a reakciók során és csak Pd(PPh₃)₄ jelenlétében érte el a 15 %-ot meghaladó mennyiséget a láncvégen szubsztituált származék (**29**) [44].



29

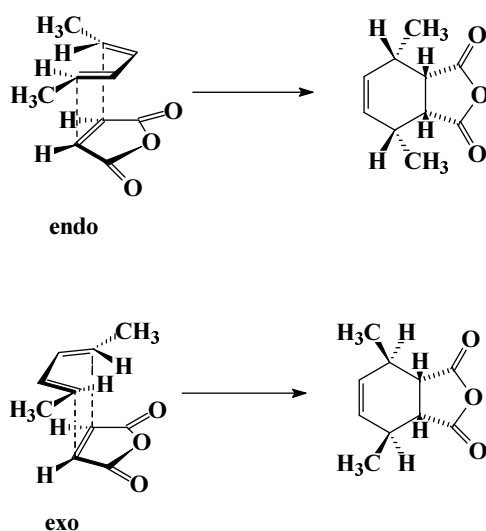
29. ábra

1.9. Diels-Alder reakció alkalmazása többgyűrűs vegyületek kialakítására

1.9.1. A [4+2] cikloaddíció elméleti alapjai

A Diels-Alder reakciók különösen jó hozamuk és sztereoszelektivitásuk folytán jutottak nagy preparatív jelentőséghez. A Diels-Alder reakció (vagy másképpen [4+2] cikloaddíció) egy konjugált kettőskötést tartalmazó dién (4π-elektronos rendszer) és egy elektronhiányos telítetlen vegyület (2π-elektronos rendszer, dienofil) között játszódik le.

Az addíció mindkét reakciópartner szempontjából *syn*, ami azt jelenti, hogy mind a dién, mind a dienofil szubsztituenseinek egymáshoz viszonyított térhelyzete megmarad. Ha a dién és dienofil *syn* addíciója két lehetséges adduktumhoz vezethet, rendszerint az *endo*-addíció terméke keletkezik túlnyomórészt. Ez az addíció azért kedvezményezett, mert az *endo*-átmeneti állapotban a komponensek között előnyösebb a pályaátfedés, mint az *exo*-átmeneti állapotban. Az *endo*-addíció nem megy ugyan végbe szigorú szelektivitással, de ez az orientáció annyira uralkodó, hogy az *exo*-addícióval képződő sztereoizomer elkülönítése a reakcióelegyből kis mennyisége miatt sokszor alig sikerül. Alacsony hőmérsékleten többnyire az *endo* termék keletkezik kis aktiválási energia árán, ami tehát a kinetikai kontroll következménye. A Diels-Alder reakció magas hőmérsékleten reverzibilissé válhat. Magas hőmérsékleten a termodinamikai kontroll szerint a stabilisabb (sztérikusan kevésbé gátolt) *exo*-addíciós termék keletkezik. A dienofilek reakcióképessége függ a hozzájuk kapcsolódó elektronszívó csoportok minőségétől és számától. Minél nagyobb e csoportok száma, annál könnyebben reagál a diénnel. A reakciósebesség nő akkor is, ha a diénnel több elektronküldő csoport van [45].



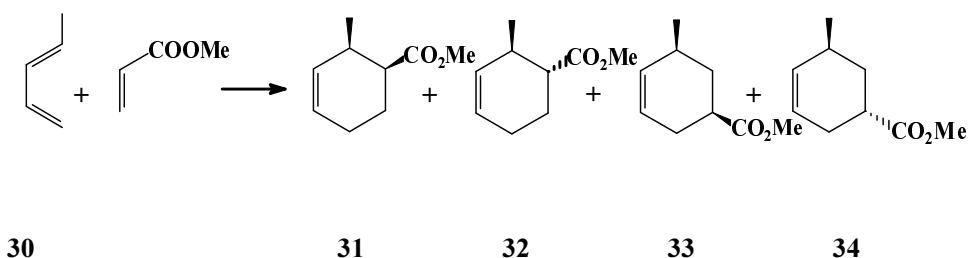
30. ábra

1.9.2. A reakciókörülmények hatása a [4+2] cikloaddíció sebességére

A termikus cikloaddíciónál a reakció lejárásdát erősen befolyásolja, hogy a diéén és a dienofil milyen szubsztituensek vannak. A szubsztituensektől függően más-más módszert dolgoztak ki a reakciósebesség növelése és a szelektivitás javítása érdekében. Az alábbiakban e módszereket ismertetem.

1.9.2.1. Lewis savval katalizált Diels-Alder reakció

A Lewis savak katalizáló hatása onnan ered, hogy a dienofil poláros csoportjához kapcsolódva jelentősen csökkentik a kettőskötés elektronsűrűségét, ami a dienofil reakciókészségének növekedésével jár. A Lewis sav az izomerek arányát is befolyásolja: jelentősen növeli a sztereo- (*endo/exo*) és a regioszelektivitást [45]. Például (*E*)-2,4-pentadién és metil-akrilát reakciójában katalizátor nélkül 6 h alatt 120 °C-on közel ekvimoláris mennyiségben keletkezett a **31** és a **32** izomer, és emellett a másik két izomerből is észlelhető mennyiség volt jelen. Ezzel ellentétben Lewis savval 10-20°C-on, 3 h alatt 93%-ban **31** képződött [46].



31. ábra

A leggyakrabban alkalmazott katalizátorok a EtAlCl_2 , Et_2AlCl , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{OR})_2$, SnCl_4 , ZnCl_2 , MgBr_2 , AlCl_3 , BF_3 .

1.9.2.2. Fotokémiaailag aktivált Diels-Alder reakció

A termikusan kiváltott reakcióktól eltérő eredményhez vezetnek a fotokémiai cikloaddíciók. Így például ciklopentadién dimerizációjánál — szemben a termikus dimerizációval, ahol csak *endo*-diciklopentadién keletkezik — a fotokémiaailag aktivált reakciónál ekvimoláris mennyiségű *endo*-diciklopentadiént, *exo*-diciklopentadiént és tricilusos ciklobutánszármazékot kaptak [11]. Ez a reakciótípus nemcsak egyszerű

vegyületeknél vezet eredményre, hanem bonyolultabbaknál is, pl. szteroidoknál (ld. 1.2 fejezet). A reakció hátránya az, hogy mindig izomerek elegye keletkezik, így a reakció nem szelektív [14].

1.9.2.3. Nagy nyomás és ultrahang használata Diels-Alder reakciókban

Az intermolekuláris [4+2] cikloaddíciós reakciók mólszámcsökkenéssel járnak, ezért nagy nyomás alkalmazása a reakciósebességet növeli. Különösen akkor használják, ha Lewis savakra vagy hőre érzékeny vegyületek a reakciópartnerek, (ilyenek pl. a nitrogén és oxigén szubsztituált vegyületek). A nagy nyomás növeli az *endo*-szelektivitást [47,48,49].

Ultrahang használata szintén gyorsítja a Diels-Alder reakciót, valamint növeli a regioszelektivitást. Nem véletlenül, hiszen az ide vonatkozó irodalom szerint az ultrahang lokálisan nagy nyomást és magas hőmérsékletet idéz elő (1 kbar feletti nyomás és 5000 K körüli hőmérséklet). Azonos reakcióban összehasonlították a két módszert, és így 10 kbar-on, szobahőmérsékleten, 1 h alatt ugyanolyan hozamot és regioszelektivitást kaptak, mint ultrahanggal indukált reakció esetében 45°C-on 2 h alatt [50].

1.9.2.4. Víz alkalmazása oldószerként

Breslow és munkatársai ciklopentadién és metil-vinil-keeton [4+2] cikloaddícióját tanulmányozták különböző oldószerekben. Főleg a víznek, mint oldószernek a hatását vizsgálták. Vízben a reakció gyorsabban végbement, mint pl. izooktánban, ill. benzolban, ezenkívül az *endo/exo* szelektivitás is növekedett 80:20-ról 96:4-re. A reakciósebesség növekedését a dién és dienofil hidrofób asszociációjával magyarázták [51,52,53]. További reakciósebesség növekedést figyeltek meg abban az esetben, ha a diénen megfelelő ionos karakterű szubsztituens volt jelen (pl. karbonsav Na sója) [54].

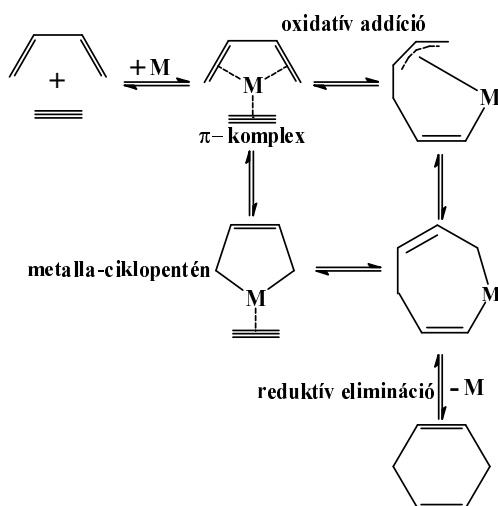
1.9.2.5. [4+2] cikloaddíció zeolitok és szilikagél jelenlétében

Cr^{III} és Fe^{III} ionokkal módosított zeolitok jelenlétében kivitelezett Diels-Alder reakció is igen jó eredményre vezetett. Itt a módosított zeolitok katalizátorként működnek. Metil-vinil-keeton és ciklopentadién cikloaddícióját vizsgálták és azt tapasztalták, hogy a reakcióban alacsony hőmérsékleten nagy hozammal az *endo* termék

keletkezett, az *exo* termék mennyisége kisebb volt, mint 10%. Az eredményeket összehasonlítva a Lewis savval, a nagy nyomás jelenlétében, és a vízben mint oldószerben végzett Diels-Alder reakciókkal, ugyanolyan jó szelektivitást és hozamot kaptak. Az alkalmazott hordozók SiO_2 , Fe^{III} , Cr^{III} montmorillonitok, Cu^{I} zeolitok voltak [55].

1.9.2.6. Cikloaddíció átmenetifém-katalizátorok jelenlétében

Az utóbbi 10-15 évben fedezték fel az átmenetifémek katalitikus szerepét a cikloaddíciós reakciókban. A homogén katalizátor enyhe reakciókörülményeket biztosít, emellett a fém, valamint a ligandumok változtatásával lehetőség nyílik a kemo- és regioszelektivitás módosítására. Királis dienofilekből és királis diénekből kiindulva jó hozamú enantioszelektív szintézisek is megvalósíthatók a homogénkatalízis használatával. Az alábbiakban látható általános ciklusban a katalitikus cikloaddíció első lépéseként a fémhez koordinálódik a dién és a dienofil is egy π -komplex kialakulása közben. Az egyik lehetséges úton ezután egy metalla-ciklopentén, majd ebből egy metalla-cikloheptén képződik. A másik úton előbb az oxidatív addíció játszódik le, és az így kapott komplex rendeződik át metalla-ciklohepténné. Ebből a vegyületből redukatív elimináció után alakul ki a cikloaddíciós termék. Az irodalomban $\text{Ni}(\text{acac})_2 + \text{PPh}_3$, $\text{Fe}(\text{dad})$, $\text{Ni}(\text{cod})_2 + 3\text{P}(\text{O}-o\text{-biPh})_3$ katalizátorokról tesznek említést. Az utóbbi időben Rh katalizátorokat is alkalmaznak már mind intra-, mind intermolekuláris Diels-Alder reakciók gyorsítására (pl.: $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{dppb})\text{BF}_6]$, $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) [56].

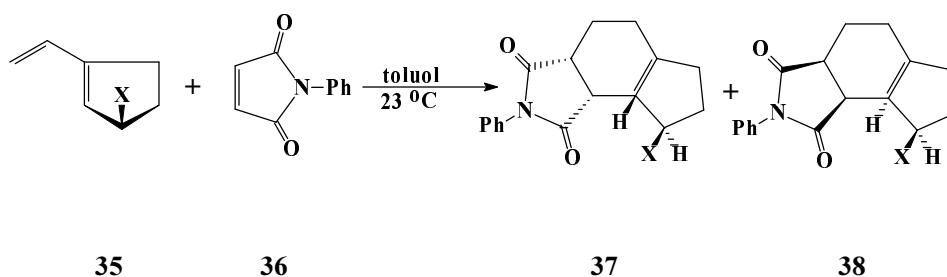


32. ábra

1.9.3. Királis diének és dienofilek jelentősége a [4+2] cikloaddíciókban

A Diels-Alder reakció két új szén-szén kötés és ezzel párhuzamosan a dién és a dienofil szubsztituenseitől függően akár négy szomszédos aszimmetriacentrum együttes kialakulását jelenti. Az új centrumok konfigurációja függ a dién és a dienofil *E,Z* geometriájától, továbbá attól, hogy a termék *endo*-, vagy *exo* átmeneti állapotban keresztül jött létre. Ha akár a dién, akár a dienofil aszimmetrikus vegyület, akkor további különbséget jelent az, hogy a reakciópartnerek melyik enantio-, vagy diasztereooldalról közelítik meg egymást. A közelítési irány fogja meghatározni a már létező és az újonnan kialakult aszimmetriacentrumok egymáshoz való viszonyát és az utóbbiak abszolút konfigurációját.

Jelentősen befolyásolja a szelektivitást, ha az a csoport, amelyik a dién (vagy dienofil) aszimmetriáját okozza, nagy térkitöltésű szubsztituens. Az alábbi reakcióban egy vinil-ciklopentén származékból (**35**) indultak ki, melyet N-fenil-maleinimiddel reagáltattak. **37** és **38** arányát vizsgálták a reakcióelegyben. A kétféle termék úgy keletkezik (mindkettő *endo* átlapolásból), hogy **37** esetében a dienofil az X csoporttal ellentétes oldalról közelít a dién felé, **38** esetében pedig az X csoporttal azonos oldalról. **37** és **38** aránya a kísérletek szerint jelentősen változott X méretétől függően (X=Me 83:17, ha X=OH 36:64, ha X=OMe 97:3) [57].



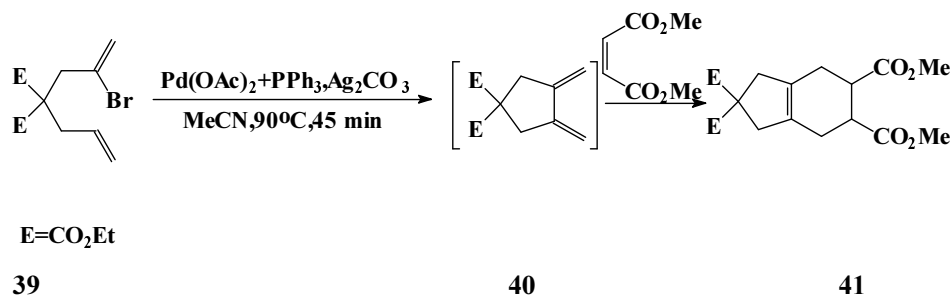
33. ábra

1.10. Egymást követő kapcsolási és Diels-Alder reakció

A homogénkatalitikus kapcsolási reakciókban előállított diének továbbalakításának nyilvánvaló lehetősége Diels-Alder reakció alkalmazása. Az irodalomban az utóbbi időben néhány példa található a két reakció egymást követő használatára.

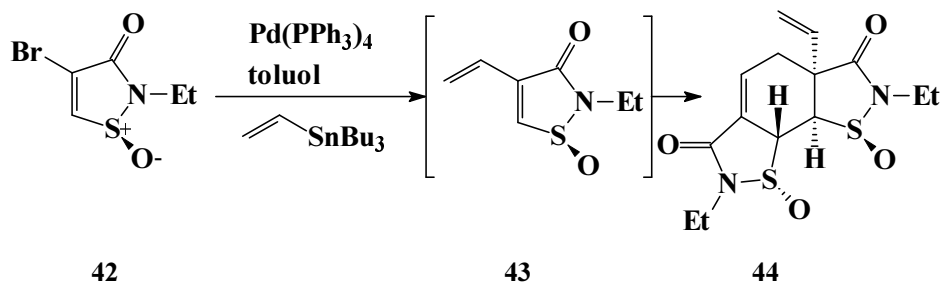
Meyer és munkatársai azt vizsgálták, hogy a Heck reakció és a Diels-Alder reakció megvalósítható-e egy szintetikus műveletben anélkül, hogy a diént izolálnák. 2-Bromo-1,6-dién származékokból (**39**) indultak ki, és az intramolekuláris Heck-

reakcióval előállított bisz-(exo-metilén)-ciklopentán származék (**40**) Diels-Alder reakcióban a jelenlévő dienofillel biciklusos vegyületet (**41**) szolgáltatott. Megállapították, hogy a dienofil mennyiségének növelésével az első lépés (a dién előállításának) sebessége csökken. Ennek oka az, hogy a reagens erősen gátolja a Pd katalitikus aktivitását. Ezért úgy jártak el, hogy a dién szintézisének befejezésével adták az elegyhez a dienofilt, és így 94%-os hozamban nyerték a cikloaddukt terméket [58].



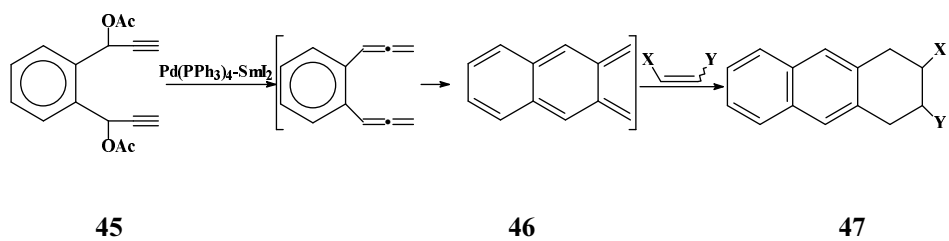
34. ábra

Bell és Fishwick Stille-féle kapcsolási reakcióval állították elő a **43** diént. A kiindulási vegyületek 4-bróm-1,2-izotiazolin-3-on-1-oxid származékok (**42**) voltak. Stille-reakcióban 4-vinil-1,2-izotiazolin-3-on-1-oxidokat (**43**) állítottak elő. A konjugált kettőskötést tartalmazó vegyületek Diels-Alder reakcióban "in situ" dimerizálódtak és így triciklusos termékek (**44**) keletkeztek [59].



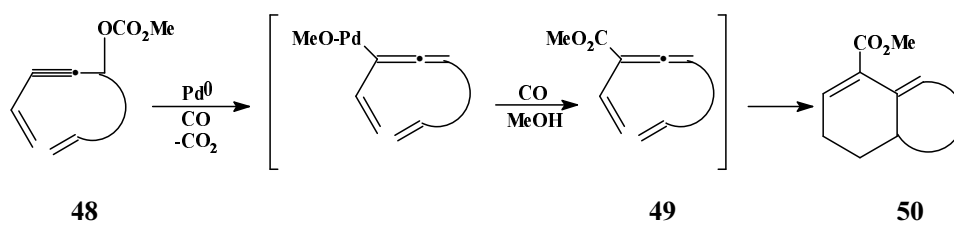
35. ábra

Az irodalom még néhány szintézist említ, amelyben Pd-komplex jelenlétében lejátszódó katalitikus reakciót követően cikloaddíció alkalmazásával állítják elő a terméket. Ilyen látható az alábbi egyenletben is: az *o*-bisz(1'-acetoxi-2'-propinil)-benzolt (**45**) redukálják Pd(0)-SmI₂ katalizátor jelenlétében, a bisz-(exo-metilén)-naftalin (**46**) intermediér termék az elegyben jelenlévő dienofillel Diels-Alder reakcióban a terméket szolgáltatja (**47**) [60].



36. ábra

Egy másik szintézisben a Pd-katalizált karbonilezést követi Diels-Alder reakció: egy 4-alken-2-inil vegyületből (**48**) kiindulva a karbonilezés 1,2,4-trién-karboxilátot (**49**) szolgáltat, melyből intramolekuláris Diels-Alder reakción keresztül policiklusos vegyület (**50**) képződik [61].

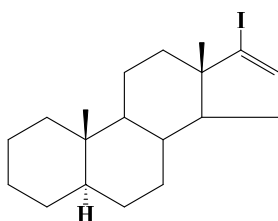


37. ábra

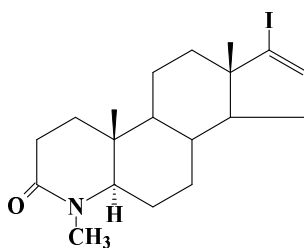
2. Kísérleti eredmények és értékelésük

Az irodalomban közölt Diels-Alder-reakcióval előállított pentaciklusos szteroidok esetében mindig a szteroid volt a dienofil partner [13,14]. Az említett szintézisekkel szemben én szteránvázas diénekből indultam ki, amelyeket homogénkatalitikus úton állítottam elő. A Szerves Kémia Tanszéken korábban már néhány szteránvázzal rendelkező diént szintetizáltak [62,63]. E munka folytatásaként az előállított diének Diels-Alder-reakcióban történő átalakíthatóságát vizsgáltam.

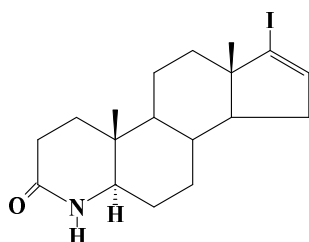
A munkám során három különböző szteránvázon végeztem a kísérleteket. Az **51** vegyület tisztán szénhidrogénvázának köszönhetően nagyon jó modellvegyületnek bizonyult. Termékei jól elemezhetőek voltak gázkromatográfiás úton. A modell vegyületen sikerrel végrehajtott reakciókat ezután teszteltem az **52**, **53** származékokon. E származékoknak laktám struktúrájuk révén nagy jelentőségük van a *prostate hyperplasia* kezelésében.



17-jód-5 α -androszt-16-én (**51**)



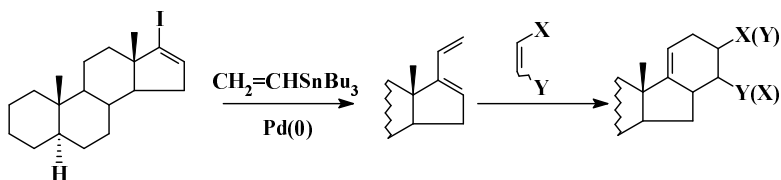
17-jód-4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (**52**)



17-jód-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (**53**)

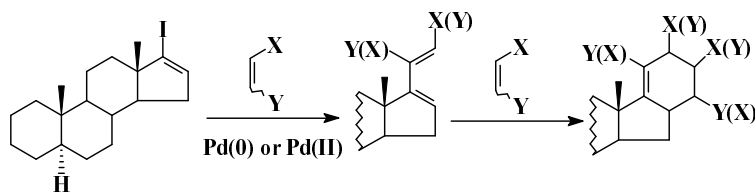
A cikloaddíciós termékek több módszerrel is előállíthatók:

1. Stille-kapcsolással nyert dién és dienofil reakciójával,



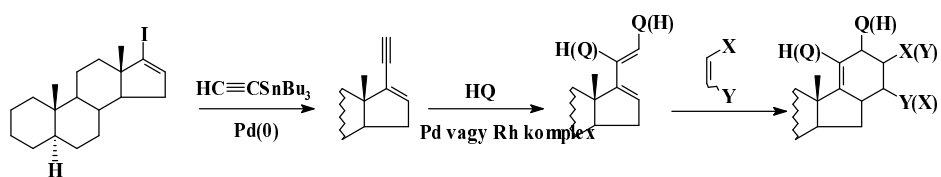
39. ábra

2. Heck-kapcsolással nyert szubsztituált dién és dienofil reakciójával,



40. ábra

3. Stille-kapcsolással nyert eninből homogénkatalitikus úton előállított dién és dienofil reakciójában,



41. ábra

A pentaciklusos szteroidokhoz a fenti egyenleteken belül három úton juthatunk.

A) a tiszta állapotban kinyert dién és a dienofil reagáltatásával,

B) a dién előállítás után a dienofilt a reakcióelegyhez adva,

C) úgynevezett "egy-edény" reakcióban, mely lényegében azt jelenti, hogy az első lépésben keletkező dién az elegyben jelenlévő dienofillel azonnal elreagál.

Célom elsősorban ez utóbbi reakcióút tanulmányozása volt. Vizsgáltam a különböző dienofilek alkalmazhatóságát, a reakciókörülmények változtatásának hatását a két lépés (dién szintézise és cikloaddíció) sebességére, valamint a cikloaddíció szelektivitását néhány dienofil reakciópartner esetében. Különböző analitikai módszerek segítségével felderítettem a kapott termékek szerkezetét.

2.1. A Stille reakció alkalmazása dién kialakítására

A nem szubsztituált szteránvázás diéneket vinil-tributil-sztannán és 'vinil-jodid' szerkezeti egységet tartalmazó szteroidok (**51-53**) Stille-féle kapcsolási reakciójában nyertem.

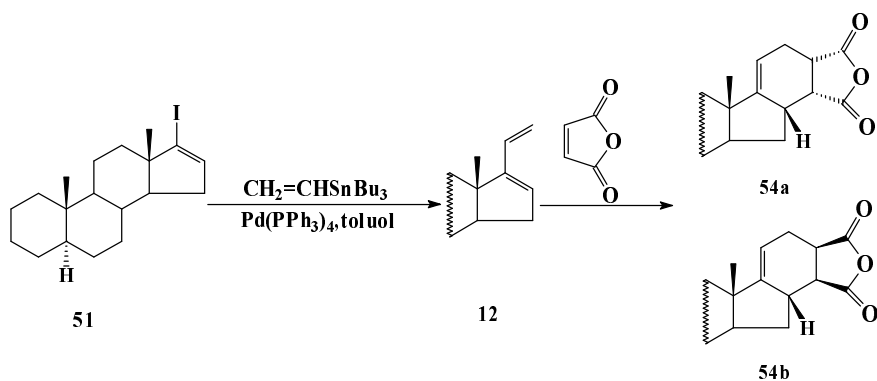
2.1.1. A reakciókörülmények hatása a vinilezés és a cikloaddíció sebességére

2.1.1.1. Maleinsavanhidrid alkalmazása dienofilként

Először egy klasszikus dienofilt, a maleinsavanhidridet választottam dienofil partnerként. Ennél a kísérletnél azonban a *one-pot* reakcióút nem volt sikeres: az elegyben részleges fémkiválást figyeltem meg. A fém-palládium kiválása azzal magyarázható, hogy az anhidrid a toluol oldószerben lévő kis mennyiségű víz jelenlétében maleinsavvá alakul, és ez a katalizátor részleges bomlását okozza. Másrészt a maleinsavanhidrid koordinációja a fémhez [64] megakadályozhatja az oxidatív addíció lejátszódását az oldatban maradt komplex esetében is.

A kívánt terméket azonban elő tudtam állítani az előző fejezetben említett másik két módszerrel (*A*) és *B*) reakcióút). Először a 17-jód-5 α -androszt-16-én kiindulási vegyületből (**51**) Stille-féle kapcsolási reakcióban a preña-16,20-diént nyertem (**12**), majd az izolált diént reagáltattam a maleinsavanhidriddel. A reakció előrehaladását gázkromatografiás úton követtem. A reakcióban 86:14 arányban két, a GC-MS vizsgálatok szerint azonos molekulatömegű termék (1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano - [16 α ,17-c] – ciklohex - 4' - én, **54a**, valamint (1' β , 2' β - (dikarbonsavanhidrid)- 5 α - androsztano- [16 α ,17-c] -ciklohex-4'-én, **54b**) keletkezett. A nagyobb mennyiségben levő komponenst sikerült tiszta állapotban kinyerni, és az

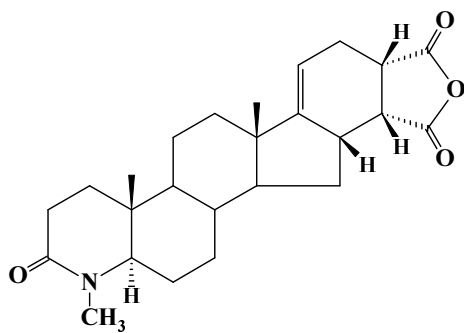
izomerek szerkezetét ^1H -, ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY és NOE-vizsgálatokkal felderíteni. A kisebb mennyiségben keletkező komponens(e)ket elegendő sikerrel azonosítani (ld. 2.2.1.1 fejezet).



42. ábra

Bár maleinsavanhidrid esetében nem lehetett egy lépésben előállítani a cikloaddíciós terméket a 17-jód-5 α -androszt-16-énből, a dién szintézise után — annak elkülönítése nélkül — a reakcióelegyhez adva a maleinsavanhidridet, szintetizálható volt a hatgyűrűs vegyület (**B**) reakcióút). Ismét két izomert sikerült kimutatni, azonban arányuk eltért az izolált diénnel kapott eredménytől. A korábban kis mennyiségben jelenlévő izomer keletkezett fő termékként, a két vegyület aránya 38:62 volt.

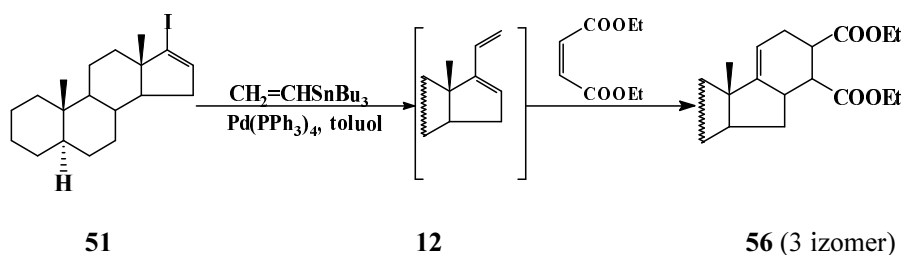
Egy másik szteroidból (**52**) kiindulva a dién izolálása után szintén sikerült jó hozammal és szelektíven előállítani a cikloaddíciós terméket (**55**).



55

Ezek után olyan dienofil reagenseket kerestem, amelyek lehetővé tették a két lépés (Stille- és Diels-Alder reakció) egy elegyben történő lejátszódását. A maleinsav és a fumársav észterei, a metil-akrilát, valamint a dimetil-acetiléndikarboxilát megfelelőek voltak erre.

2.1.1.2. Dietil-maleát alkalmazása dienofilként



Dietil-maleát jelenlétében vizsgálatokat végeztem a C) reakcióút optimális körülményeinek megállapítása céljából (4. táblázat). Kiindulási vegyületként a 17-jód-5 α -androszt-16-ént használtam. Összehasonlítottam a 17-jód-5 α -androszt-16-én (**51**) a pregna-16,20-dién (**12**) és a Diels-Alder reakcióban keletkezett termék (**56**) arányát az elegyben. A gázkromatográfiás elemzések, GC-MS és ^1H -NMR vizsgálatok alapján a cikloaddíció során 3 izomer keletkezését figyeltem meg, melyeknek aránya: 20:53:27 volt.

A kísérleteket 100°C-on végeztem. A korábbi vizsgálatok szerint **51** vinilezési reakciójában $\text{Pd(PPh}_3)_4$ katalizátorral csaknem teljes konverzió érhető el 4.5 óra alatt [63]. Ezért összehasonlításuképpen a 4.5 órányi reagáltatás után kapott adatokat is feltüntettem, bár dietil-maleát esetében ennyi idő alatt a cikloaddíciós reakciót tekintve csak kis, vagy közepes átalakulást tapasztaltam.

4.táblázat. Ötgyűrűs cikloaddíciós termékek előállítása dietil-maleát felhasználásával
51-ből kiindulva (C) reakcióút)^a

Sor- szám	Katalizátor ^a	Reakció -idő	Dienofil: szteroid arány	Termékösszetétel [%]		
				51	12	Diels- Alder termék ^b
1	Pd(PPh ₃) ₄	4.5 h	1	15	68	17
2	Pd(PPh ₃) ₄	14 h	1	12	23	65
3	Pd(PPh ₃) ₄	4.5 h	2	16	54	30
4	Pd ₂ (dba) ₃ +8PPh ₃	4.5 h	1	24	58	18
5	Pd ₂ (dba) ₃ +8PPh ₃	14 h	1	19	32	49
6	Pd ₂ (dba) ₃ +8PPh ₃	20 h	1	15	21	64
7	Pd ₂ (dba) ₃ +8PPh ₃	4.5 h	2	25	34	41
8	Pd ₂ (dba) ₃ +8PPh ₃	14 h	2	20	19	61
9	Pd ₂ (dba) ₃ +8AsPh ₃	4.5 h	1	45	39	16

a: mól szteroid/mól Pd=50

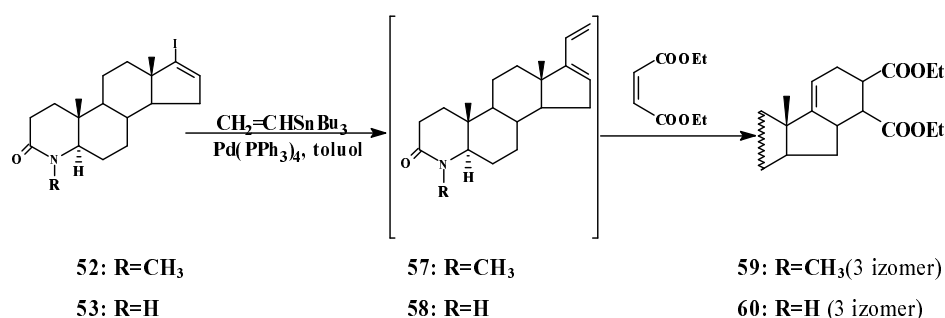
b: Diels-Alder termék: az izomerek összes mennyiségét jelenti

A dién előállítására szolgáló Stille-reakcióban Pd(PPh₃)₄ katalizátort alkalmaztam, ezt vagy a reakcióelegyben "in situ" állítottam elő Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ és 8PPh₃ felhasználásával, vagy kész állapotban mértem az elegybe. Az előző komplex aktivitását összehasonlítva a Pd₂(dba)₃·CHCl₃ + 8AsPh₃ katalizátorral (továbbiakban az egyszerűség kedvéért: Pd₂(dba)₃·CHCl₃ = Pd₂(dba)₃) egyértelműen a foszfin ligandumot tartalmazó katalizátor az előnyösebb a Stille-reakció szempontjából, hiszen itt ugyanannyi idő alatt több kiindulási anyag fogyott el (ld. 1.táblázat 4. és 9. sorát).

Összehasonlítva az "in situ" előállított és a kész $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátort, kisebb konverzió érhető el a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 + 8\text{PPh}_3$ prekursor jelenlétében (ld. 1. táblázat 1. és 4. sorát). A vinilezés sebességében lévő eltérés oka valószínűleg az, hogy amint Amatore és munkatársai jódbenzol oxidatív addíciójánál kimutatták, a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 + 8\text{PPh}_3$ esetében az oxidatív addíció sebessége kisebb, mint a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ komplexnél [65]. Az alkalmazott katalizátor minősége ugyanakkor nem befolyásolta lényegesen a keletkező Diels-Alder termék (**56**) mennyiségét.

A dietil-maleát jelenléte kis mértékben csökkenti a vinilezés sebességét, valószínűleg azért, mert ez a vegyület is képes a palládiumhoz koordinálódni, ezáltal csökkentve az aktív részecskék számát. A fenti táblázatból az is látható, hogy a dienofil feleslege kedvez **56** kialakulásának (ld. pl. 4. táblázat 1. és 3. sora), ugyanakkor tovább már nem lassítja a vinilezési lépést. Megfelelően nagy reakcióidő esetén igen jó termékhozam érhető el.

Egy másik kiindulási vegyülettel, a 17-jód-4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (**52**) származékkal végzett néhány kísérlet eredményeit az 5. táblázatban foglaltam össze. Az itt látható adatokból ugyanaz a következtetés vonható le, mint **51** esetében: a foszfin ligandumot tartalmazó komplex alkalmazása előnyösebb a vinilezési reakció szempontjából, a cikloadíciós lépésre nincs lényeges hatással a katalizátor minősége, a dienofil arányának növelése elősegíti a Diels-Alder termék képződését.



45. ábra

5. táblázat. 17-jód-4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (**52**) átalakítása Stille-kapcsolási és azt követő Diels-Alder reakcióban dietil-maleáttal^a

Sor-szám	Katalizátor ^a	Reakció-idő	Dienofil: szteroid arány	Termékösszetétel [%]		
				52	57	Diels-Alder termék ^b
1	Pd(PPh ₃) ₄	10 h	1.5	7	53	40
2	Pd(PPh ₃) ₄	10 h	2	3	41	56
3	Pd ₂ (dba) ₃ +8AsPh ₃	10 h	1.5	37	32	31

a: mól szteroid/mól Pd=50

b: Diels-Alder termék: az izomerek összes mennyiségét jelenti

6. táblázat. Különböző szteroidok reakcióképességének összehasonlítása Stille-kapcsolási és azt követő Diels-Alder reakcióban ^a

Sor-szám	Szteroid	Reakció-idő	Dienofil: szteroid arány	Termékösszetétel [%]		
				Kiindulási vegyület	Dién	Diels-Alder termék ^b
1	51	22 h	1	6	11	83
2	52	22 h	1	18	36	46
3	53	22 h	1	26	45	29

a: Dienofil: dietil-maleát, katalizátor: Pd(PPh₃)₄.

b: Diels-Alder termék: az izomerek összes mennyiségét jelenti

A három 17-jód- Δ^{16} funkciót tartalmazó szteroid (**51**, **52**, **53**) reakciókészségét összehasonlítottam az egymást követő Stille- és Diels-Alder reakcióban. Azt tapasztaltam, hogy az **51** szteroid a legreakcióképesebb. Az A-gyűrűben laktámstruktúrát tartalmazó vegyületek közül a 4-metil-származékkal (**52**) értem el jobb átalakulást. Mindhárom kiindulási vegyületből előállított cikloaddíciós termék esetén a 17-jód-5 α -androszt-16-én reakciójában kapott izomereeloszlást figyeltem meg.

A kiindulási vegyületek (**51**, **52**, **53**) Stille-reakciójában korábban ezzel azonos sorrendet tapasztaltak [62]. Hogy az összehasonlítást elvégezhessem külön a cikloaddíciós reakció esetében is, a fenti szteroidok diénszármazékait (**12**, **57**, **58**) reagáltattam dietil-maleáttal (7. táblázat). Itt is az előzőekben tapasztalt reakciókészségi sorrendet kaptam: a 17-jód-5 α -androszt-16-én vinilezett származékával, a pregna-16,20-diénnel (**12**) sikerült azonos idő alatt a legnagyobb átalakulást elérni.

Az ^1H -NMR felvételek alapján a maleinsavanhidriddel kapott eredményektől eltérően nem tapasztaltam jelentős különbséget a kétféle módszerrel előállított cikloaddíciós termékek izomereeloszlásában.

7. táblázat. Különböző szteránvázis diének Diels-Alder reakciója^a

Sor-szám	Szteroid	Reakció-idő	Dienofil	Termékösszetétel [%]	
				Dién	Diels-Alder termék ^b
1	12	10 h	Dietil-maleát	30	70
2	57	10 h	Dietil-maleát	49	51
3	58	10 h	Dietil-maleát	90	10

a: Dienofil:szteroid arány: 2:1

b: Diels-Alder termék: az izomerek összes mennyiségét jelenti

2.1.1.3. Metil-akrilát alkalmazása dienofilként

Az 8. táblázatban összefoglaltam a metil-akriláttal, mint dienofil partnerrel kapott eredményeket. Ezzel a vegyülettel a várakozásnak megfelelően lényegesen kisebb átalakulást sikerült elérni, mint dietil-maleáttal. Egy dienofil vegyület ugyanis annál reakcióképesebb, minél több elektronszívó csoport kapcsolódik hozzá, azaz minél kisebb a telítetlen rendszer elektronsűrűsége.

A metil-akrilát kettőskötésén az elektronsűrűség nagyobb, mint a dietil-maleát esetében, ennek következtében a cikloaddícióban kisebb a reakciókészsége. Ezenkívül a metil-akrilát a dietil-maleátnál jobban gátolja a Stille-kapcsolás lejátszódását is, mivel éppen a kettőskötés nagyobb elektronsűrűsége miatt jobban koordinálódik a palládiumhoz, és ez a vinilezés sebességének csökkenését eredményezi.

8.táblázat. Ötgyűrűs cikloaddíciós termékek előállítása metil-akrilát felhasználásával (C) reakciót ^a

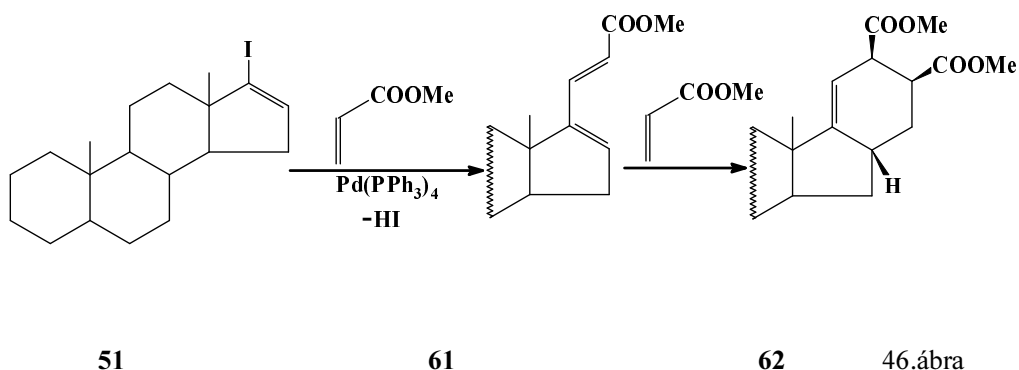
Sor-szám	Katalizátor ^b	Reakció-idő	Dienofil: szteroid arány	Termékösszetétel [%]		
				51	12	Diels-Alder termék ^{c, d}
1	Pd(PPh ₃) ₄	4.5 h	1	36	56	8(2)
2	Pd ₂ (dba) ₃ +8PPh ₃	4.5 h	1	51	39	10(2)
3	Pd ₂ (dba) ₃ +8PPh ₃	4.5 h	2	47	28	25(5)
4	Pd ₂ (dba) ₃ +8PPh ₃	20 h	2	15	19	66(16)

a: kiindulási szteroid: **51**

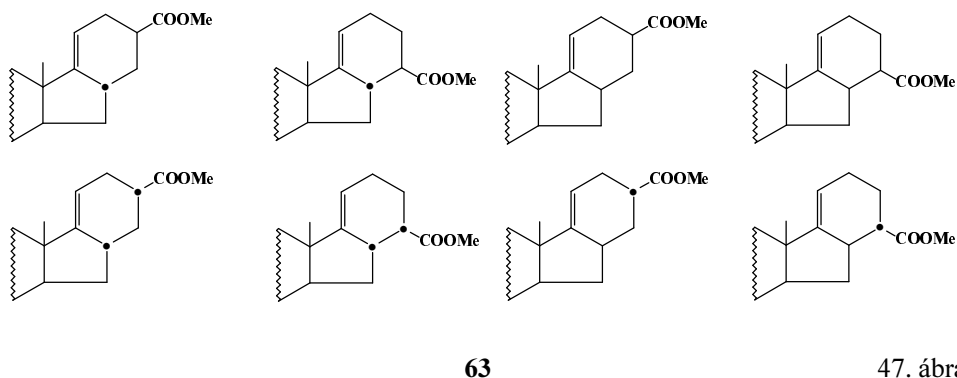
b: mól szteroid/mól Pd=50

c:()-ben: 100 x mól (**62a**) / mól összes szteroid, d: Diels-Alder termék: az izomerek összes mennyiségét jelenti

A GC-MS vizsgálatok során egy melléktermék is keletkezett, mely a szerkezetvizsgálatok szerint a **62** képlettel felírható vegyület. E termék egy Heck-reakcióban keletkező szubsztituált szteránvázas dién (**61**) és a metil-akrilát Diels-Alder reakciójában képződhet.



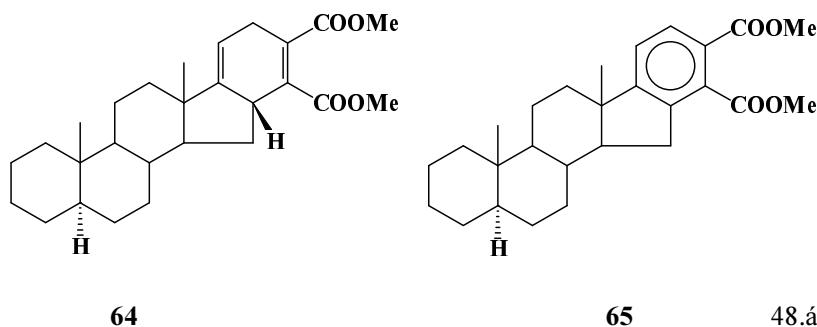
A GC-MS felvétel alapján izomerek elegye képződött. A kimutatható 5 izomer és a melléktermék aránya közel azonos volt. Az izomerekből elméletileg 8 lehetséges, melyeknél az észter csoport az 1' vagy 2' helyeken α vagy β állású, valamint a 16-os hidrogén szintén α vagy β állású lehet. A lehetséges izomerek a következők:



Az keletkezett izomerek elválasztása igen nehéz, ezért szerkezetazonosításuk csak GC-MS vizsgálatokkal történt (ld. 4. fejezet).

2.1.1.4. Dimetil-acetilén-dikarboxilát alkalmazása dienofilként

A dimetil-acetiléndikarboxilát reakciójában két terméket kaptam, amelyek azonban nem izomerek. Különböző spektroszkópai módszerek igazolták (ld. 2.1.2. fejezet), hogy a várt származék (**64**) mellett egy aromás gyűrűt tartalmazó vegyület (**65**) is keletkezett. A két termék aránya 64:36 volt.



48.ábra

Az aromás termék (**65**) keletkezésének tisztázása céljából az izolált pregna-16,20-diénhez hozzáadtam a dimetil-acetiléndikarboxilátot, majd a reakció lejártszódása után katalizátort jutattam az elegybe. A GC-MS vizsgálat szerint az elegyben megjelent **65**, amely tehát a palládium katalizátor hatására képződött **64**-ből.

2.1.1.5. Fumársav-észterek alkalmazása dienofilként

A dietil-fumaráttal végzett reakció szelektívebb, mint a dietil-maleát cikloaddíciója, az NMR alapján 7:7:86 arányban keletkezett három izomer. Ezek közül csak a nagy mennyiségben jelenlévőt sikerült tiszta állapotban elkülöníteni és szerkezetét igazolni. A dimetil-fumarát reakciójában két termék keletkezett, az ^1H -NMR felvétel alapján 18:82 arányban. A termékek sztereokémiáját a 2.1.2.5. fejezetben ismertetem.

2.1.1.6. Különböző dienofil vegyületek reakciókészségének összehasonlítása

A fentiekben említett dienofil vegyületek reakciókészségét vizsgáltam (9. táblázat 3-5. sor). Katalizátorként az előzőekben legaktívabbnak talált $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -et választottam. Az összehasonlíthatóság érdekében a szteroid mennyiségére számítva 1 ekvivalens dienofil vegyülettel dolgoztam. A táblázatban feltüntettem a dietil-maleáttal és metil-akriláttal kapott adatokat is.

Az összehasonlítás során külön kell választani az egyes vegyületeknek a vinilezés sebességére gyakorolt hatását és a cikloaddíció során mutatott reakciókészségét.

A vinilezés sebességére gyakorolt hatást vizsgálva azt tapasztaltam, hogy a metil-akrilát lassítja a legjobban a Stille-kapcsolást (9.táblázat, 2.sor: a kiindulási szteroid mennyisége (**51**) itt a legtöbb). Szintén lassú reakciót tapasztaltam dietil-maleát használatával, azonban a Stille-reakcióban mindkét dienofil esetében megfelelően nagy reakcióidő megválasztásával teljes konverziót lehet elérni. A katalizátorhoz történő

koordináció tehát erőteljesen lassíthatja vinilezést. A dimetil-acetiléndikarboxilát a dietil-maleáttal azonos mértékben gátolja a dién képződését (közel ugyanannyi maradt a kiindulási **51** szteroidból) A fumársav észtereinél gátló hatást nem figyeltem meg, 4.5 óra alatt szinte teljes átalakulás érhető el a Stille-reakcióban.

9.táblázat. Dienofil vegyületek reakciókészségének összehasonlítása (C) reakcióút) ^a

Sor-szám	Dienofil	Reakció-idő	Dienofil szteroid arány	Termékösszetétel [%]			izomerek száma és arányuk
				51	12	Diels-Alder termék ^b	
1	Dietil-maleát	4.5 h	1	15	68	17	3 20:53:27
2	Metil-akrilát	4.5 h	1	36	56	8	5 21:11:22: 20:26
3	Dimetil-acetilén-dikarboxilát	4.5 h	1	13	25	62	2 vegyület 64:36
4	Dietil-fumarát	4.5 h	1	1	2	97	3 7:7:86
5	di-(1R)-mentil-fumarát	4.5 h	1	-	-	>90	2 18:82

a: Kiindulási szteroid: 17-jód-androszta-16-én (**51**), katalizátor: Pd(PPh₃)₄

b: Diels-Alder termék: az izomerek összes mennyiségét jelenti

A cikloaddícióban tapasztalt reakciókészség szempontjából a legrosszabb eredmény szintén a metil-akrilátnál figyelhető meg Hasonlóan kis átalakulás érhető el 4.5 óra alatt dietil-maleát esetében is. A dimetil-acetiléndikarboxilát alkalmazásával igen jó

eredményeket kaptam a [4+2] cikloaddícióban. Ez akkor tűnik fel igazán, ha összehasonlítjuk a dietil-maleáttal. A vinilezést ugyanis ez a két vegyület körülbelül azonos mértékben lassította, azonban cikloaddíciónál azonos idő elteltével mégis majdnem négyszer annyi Diels-Alder terméket kaptam (dietil-maleát esetén 18%, dimetil-acetiléndikarboxilát esetén 62%).

Azt tapasztaltam, hogy a dietil- és dimentil-fumarát nagyon jó hozammal szolgáltatja a cikloaddukt terméket már 4.5 óra alatt is. (Valószínű, hogy a szteránvázas vegyületek Diels-Alder reakciójában szterikus okok miatt igen kedvező a *transz*-dienofilek alkalmazása (ld. 2.1.3. fejezet).)

A maleinsavanhidrid esetében nem játszódtott le egy elegyben a Stille- és Diels-Alder reakció (2.1.1.1 fejezet). Ezért ennek a dienofilnek a cikloaddícióban mutatott reakciókészségét az első módszer szerint (*A* reakciót) — az izolált diénből kiindulva — hasonlítottam össze a többi vizsgált vegyületével.

10. táblázat. A 5 α -pregna-16,20-dién (**12**) és a 4-metil-4-aza-5 α -pregna-16,20-dién (**57**) cikloaddíciós reakciója

Sor-szám	Szteroid	Dienofil	Reakció-idő	Dienofil: dién arány	Dién	Diels-Alder termék ^a
1	12	Dietil-maleát	10 h	1	30	70
2	12	Maleinsavanhidrid	1 h	1	2	98
3	12	Dietil-fumarát	4.5	1	1	99
4	12	Dimetil-acetiléndikarboxilát	1 h	1	25	75
5	57	Dietil-maleát	10 h	1	49	51
6	57	Dietil-maleát	18 h	1	30	70
7	57	Maleinsavanhidrid	10 h	1	19	81

a: Diels-Alder termék: az izomerek összes mennyiségét jelenti

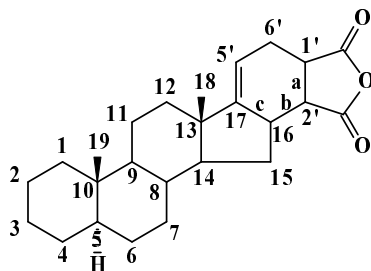
A 10. táblázatban a prena-16,20-diénnel (**12**) és a 4-metil-4-aza-5 α -pregna-16,20-diénnel (**57**) végzett kísérletek eredményeit foglaltam össze. A kiindulási vegyületekkel a maleinsavanhidrid reagált leggyorsabban. Jó átalakulást sikerült elérni a dimetil-acetiléndikarboxilát és a dietil-fumarát esetében is. A két utóbbi dienofilnél a szelektivitás jobbnak bizonyult, mint a palládium jelenlétében végbement cikloaddíciónál: dimetil-acetiléndikarboxiláttal nem kaptam aromás terméket, és a fumársav észternél is 95 %-os szelektivitással sikerült a fő terméket szintetizálni.

Összefoglalva: az eredményekből az derült ki, hogy a maleinsavanhidrid és a dialkil-fumarátok igen jó dienofil partnerek a dietil-maleáthoz és a dimetil-acetiléndikarboxiláthoz képest. A palládium jelenléte egyes esetekben (maleinsavanhidrid, dimetil-acetiléndikarboxilát) jelentősen befolyásolja a szelektivitást.

2.1.2. Az előállított vegyületek szerkezetének vizsgálata

2.1.2.1. A maleinsavanhidrid cikloaddíciós reakciójában kapott termék szerkezetének azonosítása

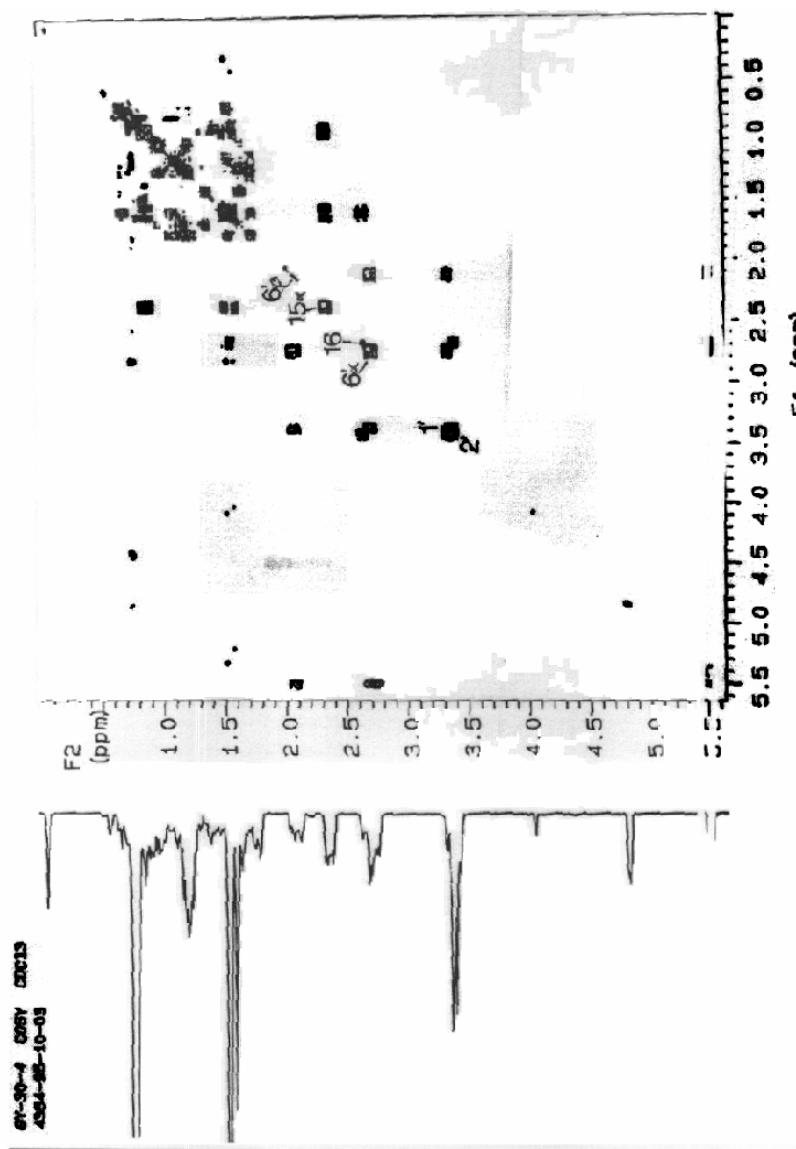
A prena-16,20-dién és maleinsavanhidrid cikloaddíciós reakciójában keletkező termék (**54**) szerkezetét ^1H -, ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY és NOE-vizsgálatokkal azonosítottam.



54

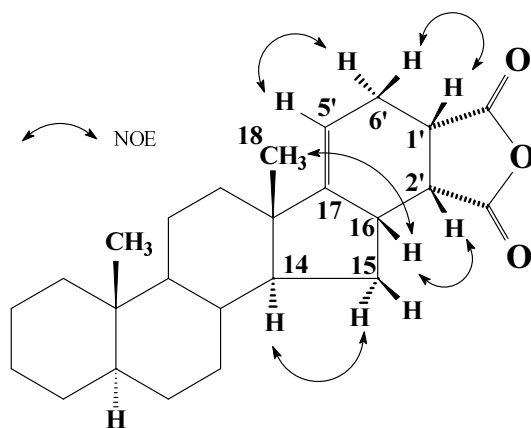
49. ábra

Az ^1H -NMR spektrumban 5.5 ppm-nél jelentkezik a váz egyetlen olefin protonjának multiplettje (ld. 1. melléklet). A 3.3-3.5 ppm-nél lévő jelcsoport az 1' és 2' szénatomokhoz kapcsolódó protonok jele. Ezek helyezkednek el legközelebb a C=O csoporthoz, melynek elektronszívó hatása miatt kisebb az árnyékoltságuk, így a jelek nagyobb eltolódásnál jelentkeznek, mint a váz további protonjai. Az ^1H - ^1H -COSY felvétel (ld. 50. ábra) alapján az olefin proton (5.5 ppm) három protonnal csatol: a 2.6-2.8 eltolódásnál jelentkező két protonnal, valamint a 2.15-nél jelet adó protonnal. A NOE felvételt vizsgálva megállapítható, hogy két proton helyezkedik el térben közel az olefin protonhoz: az 5.5 ppm-nél az olefin proton besugározva 2.74-nél és 2.15-nél jelnövekedést figyelhettünk meg. Ennek alapján a két jelcsoport a 6'-H_{ax} és 6'-H_{eq} protonnak felel meg. A tapasztalatok szerint az ekvatoriális helyzetben lévő proton jele jelentkezik nagyobb eltolódásnál. A COSY felvétel alapján a 2.74 ppm-nél lévő 6' szénén lévő proton csatol a 3.3-3.5 ppm-nél jelcsoport nagyobb térerősségnél jelentkező részével, amely így az 1' szénén található protonnak felel meg. Ebből következik, hogy a jelcsoport bal oldala a 2' szénatomhoz kapcsolódó proton jele. Továbbá a 2'-H proton csatol az 1' szénatomhoz csatlakozó protonnal, valamint a 2.67 ppm eltolódásnál jelentkező protonnal, amely ennek alapján a 16-os protonnak felel meg. Ez a proton a 15-ös szénatomon lévő ekvatoriális (α) és axiális (β) helyzetű protonokkal csatol. Mivel a szteroidok NMR-spektrumában a 15 α proton általában nagyobb kémiai eltolódásnál jelentkezik, ezért 2.37 ppm-nél 15 α , 1.65-nél 15 β helyzetű protonok jelei láthatóak.



50. ábra
 1'α,2'α-(dikarbonsavanhidrid)-androsztano[16a, 17-]-ciklohex-4'-én (5a) ^1H - ^1H
 COSY felvétele

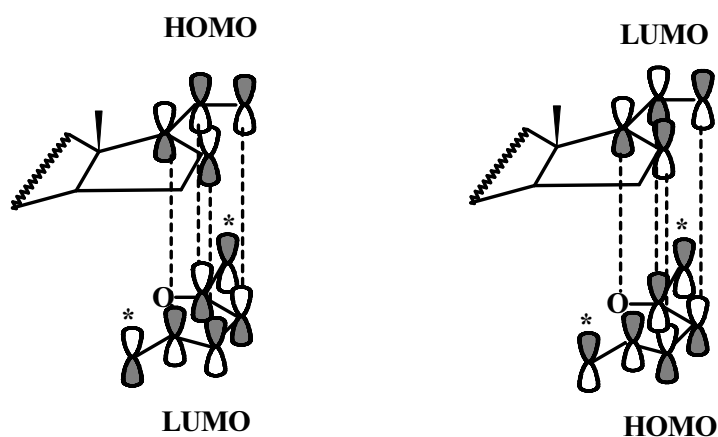
Az 1', 2' és 16-os szénatomokhoz kapcsolódó protonok térállásáról a NOE vizsgálatok adtak felvilágosítást. A mintát 3.36 ppm-nél (2' helyzetű proton) besugározva 2.67 ppm-nél jelnövekedést tapasztaltam, tehát a 16 és 2' szénatomokon található protonok térállása azonos. *Syn*-addíciót feltételezve a 16-os, 1'-es, 2'-es helyzetű szénatomon lévő protonok állása vagy 16 β ,1' β ,2' β , vagy 16 α ,1' α ,2' α . A 15 α proton (2.37 ppm) eltolódásának megfelelő 711 Hz-nél besugározva a mintát NOE effektus lépett fel 0.95 ppm-nél (14-H), 1.6 ppm-nél (15 β -H), de 16-H-n nem. Megállapítható tehát, hogy a 16-os szénatomhoz csatlakozó hidrogén β állású, amiből a fentiek alapján 1'-H és 2'-H β -állása is következik. Alátámasztja ezt az is, hogy a 0.8 ppm-nél lévő metil-protonok (18-H₃) besugárzásakor intenzitás növekedést tapasztaltam 2.67 ppm-nél, ami azt bizonyítja, hogy 16-H az anguláris metil csoporttal azonos, tehát β térállású. A keletkezett termékben tehát a hidrogének állása 16 β ,1' β ,2' β vagyis a termék a 1' α ,2' α -dikarbonsavanhidrid-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**54a**).

**54a**

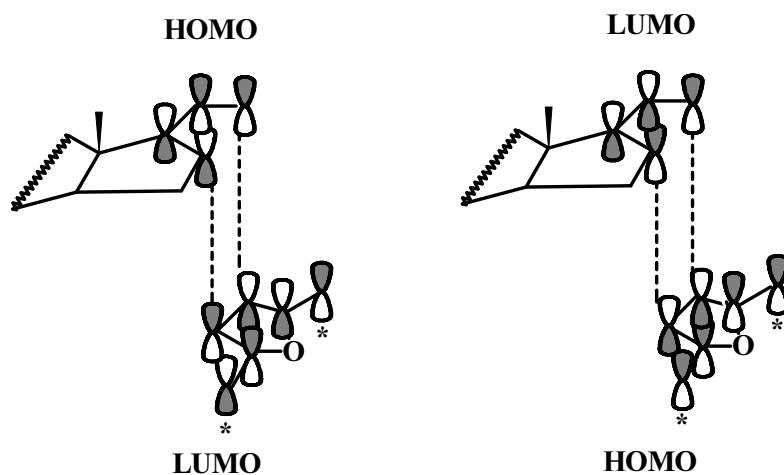
51.ábra

E termék keletkezését a lejátszódó Diels-Alder reakció elemzésével is alátámaszthatjuk. A Diels-Alder reakció *syn* cikloaddíció, a *syn* addíció miatt mindkét reakciópartner (a dienofil és a dién) szubsztituenseinek viszonylagos térhelyzete megmarad. A dién és dienofil *syn* addíciója négy lehetséges adduktumhoz vezethet, rendszerint az *endo*-addíció terméke keletkezik túlnyomórészt. Ez az addíció azért kedvezményezett, mert az átmeneti állapotban a komponensek között előnyösebb a pályaátfedés, mint az *exo*-átmeneti állapotban.

Endo átmeneti állapot



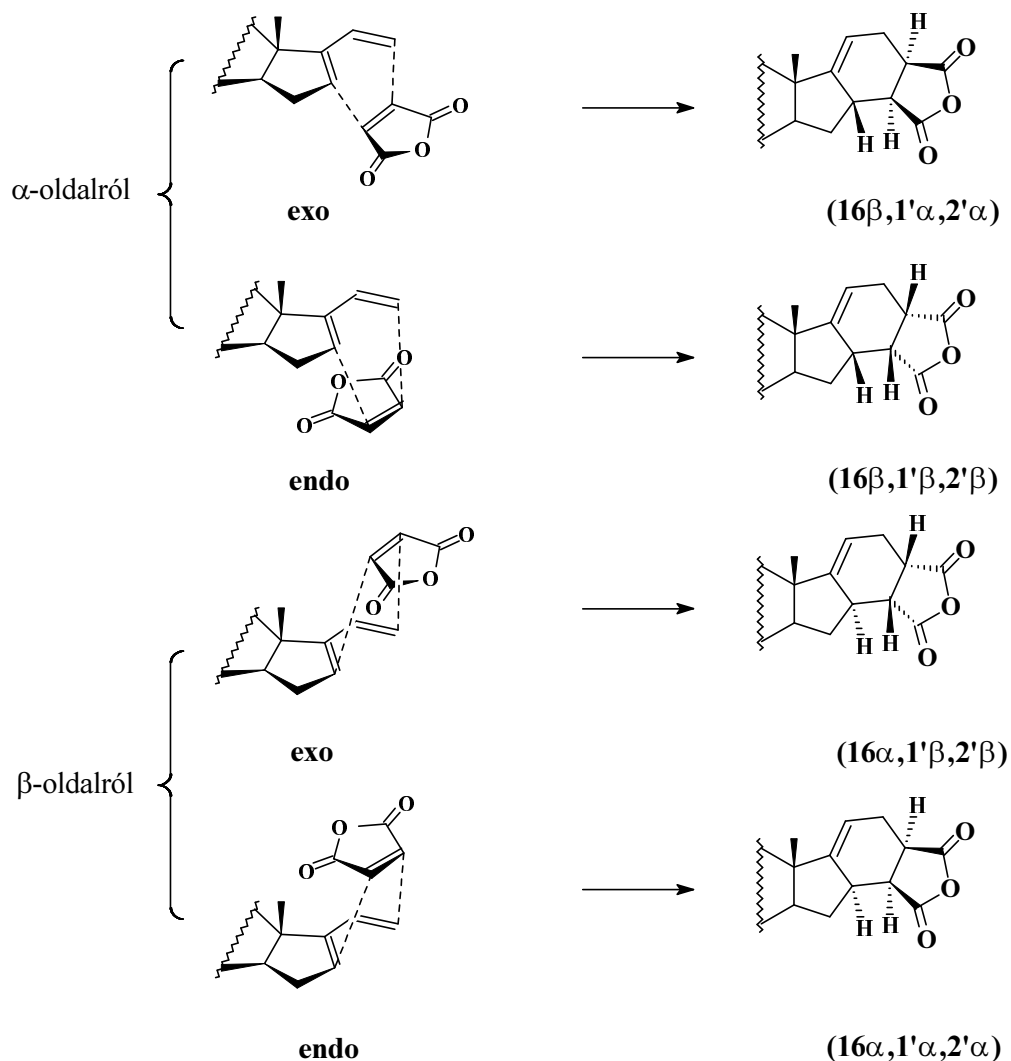
Exo átmeneti állapot



52. ábra

Az *endo* (belső, 'befelé forduló') és az *exo* (külső, 'kifelé forduló') megkülönböztetés az adduktum nagyobb molekularészleteinek egymáshoz való viszonyát juttatja kifejezésre. Az addíció *endo* vagy *exo* jellegét az dönti el, hogy a reakciópartnerek az átmeneti állapotban hogyan orientálódnak egymáshoz. Hoffmann és Woodward az *endo*-addíció kedvező voltát azzal magyarázta, hogy a reagáló molekulák legfontosabb átfedéseken kívül kedvező másodlagos átfedéseket is létesíthetnek. Az *exo* típusú addíciónál ilyen átfedésre nincs lehetőség. A periciklikus reakciókra az jellemző, hogy a reakció kinetikai és nem termodinamikai kontroll alatt

játszódik le, vagyis a szelektivitást nem a termékek, hanem az átmeneti állapotok energiakülönbsége határozza meg. A fenti ábrán jól látható, hogy az alacsonyabb energiájú átmeneti állapot az *endo*-állapot, ugyanis itt több az átfedés a molekulapályák között.

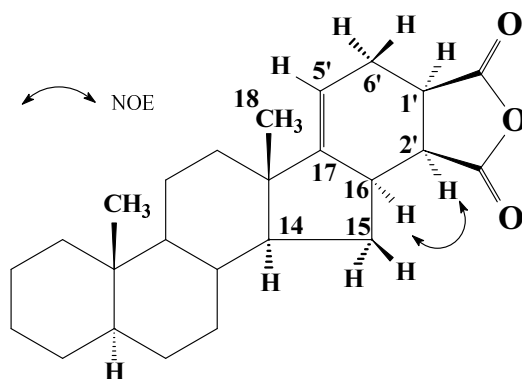


53. Ábra

A cikloaddíciós reakcióban elméletileg négy termék képződhet attól függően, hogy a maleinsavanhidrid α vagy β oldalról közelít a dién felé, illetve *endo*- vagy *exo*-addíciót tételezünk fel. Az 53. ábráról látható, hogy a $16\beta,1'\beta,2'\beta$ -izomer (a jelölés a H-atomok állását mutatja) a dienofil α -oldalról történő közelítése esetén, és *endo*-addíciót feltételezve alakulhat ki. Mint korábban láttuk, a Diels-Alder reakció esetében az *endo*-addíció általában kedvezőbb (ld. 1.9.1. fejezet). Az α oldali

közelítést a szteroid szerkezetével lehet magyarázni: a dienofil β -oldali közelítése a 18-as metilcsoport β helyzete miatt sztérikusán gátolt.

Abban az esetben, amikor a dién szintézise után izolálás nélkül adtam az elegyhez a maleinsavanhidridet, a két izomer aránya megváltozott (ld. 2.1.1.1 fejezet), feltételezhetően a katalizátor jelenléte miatt. A két izomer elegyéről készült NMR felvétel alapján sikerült a másik vegyület (**54b**) szerkezetét is azonosítani. A jelek alakja teljesen hasonló **54a** és **54b** ^1H -NMR felvételén, és csak kis kémiai eltolódásbeli különbség figyelhető meg (ld. 4. melléklet). Egy esetben figyeltem meg nagyobb eltolódásbeli különbséget: a 16-os szénatomhoz kapcsolódó proton esetében. Az elméletileg lehetséges további három izomer közül a csatolások azonossága csak abban az esetben képzelhető el, ha **54b**-ben a hidrogének állása $16\alpha, 1'\alpha, 2'\alpha$. Ezt a feltételezést a NOE felvétel is alátámasztotta. A mintát 2.5 ppm-nél (16-H) besugározva 3.46 ppm-nél figyeltem meg jelnövekedést, amely a 2' szénatom protonjának felel meg. Ez azt jelenti, hogy 16-H és 2'-H azonos állású. Maleinsavanhidrid esetében csak *syn* addíció játszódhat le, tehát 1'-H és 2'-H térállásának meg kell egyeznie. Ezek alapján a másik *endo* termék: a 1' $\beta, 2'\beta$ -dikarbonsavanhidrid-5 α -androsztano-[16 $\beta, 17$ -c]-ciklohex-4'-én (**54b**) keletkezett.



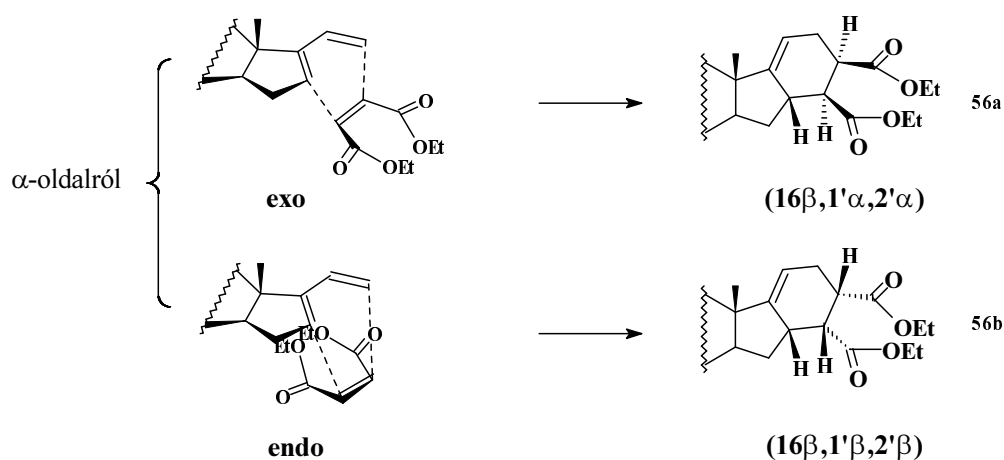
54b

54. ábra

2.1.2.2. A maleinsav észterek cikloaddíciós reakciójában kapott termékek szerkezetének azonosítása

A cikloaddíciós reakcióban a maleinsavanhidridhez hasonlóan elméletileg négy termék képződhet attól függően, hogy a dietil-maleát α vagy β oldalról közelít a dién felé, illetve *endo*- vagy *exo*-addíciót tételezünk fel (ld. 2.1.2.1. fejezet). A reakcióban három izomer keletkezett, az elegy ^1H -NMR spektruma a 6. mellékletben látható. A tisztítás során nem sikerült a komponensek elválasztása, a cikloaddícióban kapott

termékarány (**56a:56b:56c**=53:27:20) a kromatográfia után 63:23:14-re módosult. A COSY és a NOESY felvételek alapján sikerült a két nagyobb mennyiségben lévő komponens jellemző multipliettjeit azonosítani. A NOE vizsgálatok során a mintát a főkomponenshez rendelhető 16-H (2.85 ppm) eltolódásának megfelelő frekvenciával besugározva jelnövekedés tapasztalható 1.79 ppm-nél (15 β -H) és 0.8 ppm-nél (18-CH₃). A másik izomer 16-os szénatomján lévő protonjának besugárzásával 3.28 ppm-nél (2'-H), 2.76 ppm-nél (1'-H), valamint 1.52-nél (15 β -H) és 0.79 ppm-nél (18-CH₃) tapasztaltam jelnövekedést. Ez azt jelenti, hogy a főkomponensben a H atomok állása: 16 β , 1' α , 2' α (**56a**); a másik komponensben 16 β , 1' β , 2' β (**56b**). Ezt alátámasztja az is, hogy a főizomer 1'-H (3.22 ppm), illetve a kisebb mennyiségben lévő komponens 1'-H protonjának besugárzásával intenzitásnövekedést tapasztaltam az első esetben 6' α -H (2.52 ppm), a második esetben 6' β -H (2.35 ppm) multipliettjein.



A harmadik izomer sztereokémiáját nem sikerült tisztázni, de a GC-MS vizsgálat alátámasztotta, hogy a reakcióban keletkező izomer vegyületről van szó.

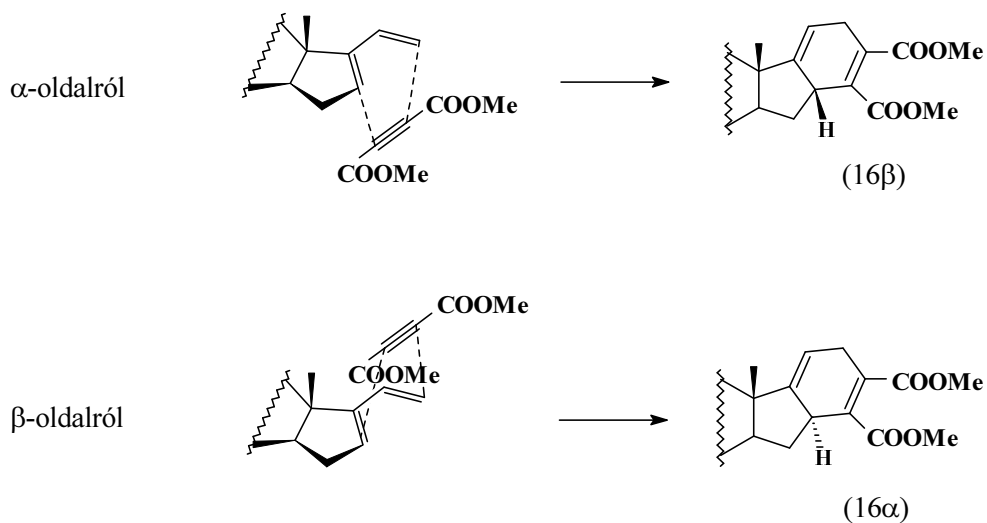
2.1.2.3. A metil-akrilát cikloaddíciós reakciójában keletkező termék szerkezetének azonosítása

A metil-akriláttal keletkezett 5 izomer karakterizálását GC-MS módszerrel végeztem (analitikai adatokat ld. 4. Fejezetben). A melléktermékként keletkező ötgyűrűs származék (**62**) szerkezetének azonosítását a 2.2.3.3. fejezetben ismertetem.

2.1.2.4. A dimetil-acetiléndikarboxilát cikloaddíciós reakciójában keletkező termék szerkezetének azonosítása

Az izolált prena-16,20-dién (**12**) és dimetil-acetiléndikarboxilát reakciójában keletkező terméket ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS és IR felvételek alapján azonosítottam.

A dimetil-acetiléndikarboxilát cikloaddíciós reakciójában elvileg is kevesebb izomer keletkezhet, mint a maleinsavanhidrid reakciópartner alkalmazása esetén. Az 1' és 2' szénatomok sp^2 konfigurációja miatt csak két izomer írható fel, attól függően, hogy a 16-os szénatomon a hidrogén α vagy β térállású. Ezt a dienofil β -, vagy α -oldali közelítése határozza meg.



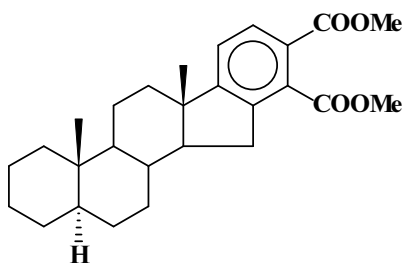
56. ábra

Az előállított vegyületről ^1H -NMR, ^{13}C -NMR és NOE felvételek készültek. A zárójelben lévő jelölés a 16-os szénatomhoz kapcsolódó hidrogén térállását mutatja. Az ^1H -NMR felvételen (ld. melléklet) nagyobb kémiai eltolódásoktól a kisebbek felé haladva elsőként 5.3 ppm-nél 5' szénatomon lévő olefinos proton jele látható. 3.81 és 3.75 eltolódásoknál megjelenő két szingulett a metoxi csoportok metilprotonjainak felel meg. 3.46 ppm-nél egy multipliett látható, amely a 16-os szénatom protonjának jele. 3.17 ppm-nél 6' α , 2.82-nél 6' β protonok multipliettjei figyelhetők meg. 0.84 és 0.79 eltolódásoknál a 18-as, valamint a 19-es metilcsoportok szingulettjei láthatók. 0.9-1.9 ppm tartományban az androsztánváz 22 protonjának jelei helyezkednek el.

57. ábra

A dimetil-acetiléndikarboxilátnál a maleinsavanhidriddel ellentétben a terméket a C) reakcióúton is szintetizálhatjuk. Ekkor azonban az 1',2'-bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16,17-c]-ciklohexa-1',4'-dién (**64a**) mellett egy másik komponens keletkezését is megfigyeltem.

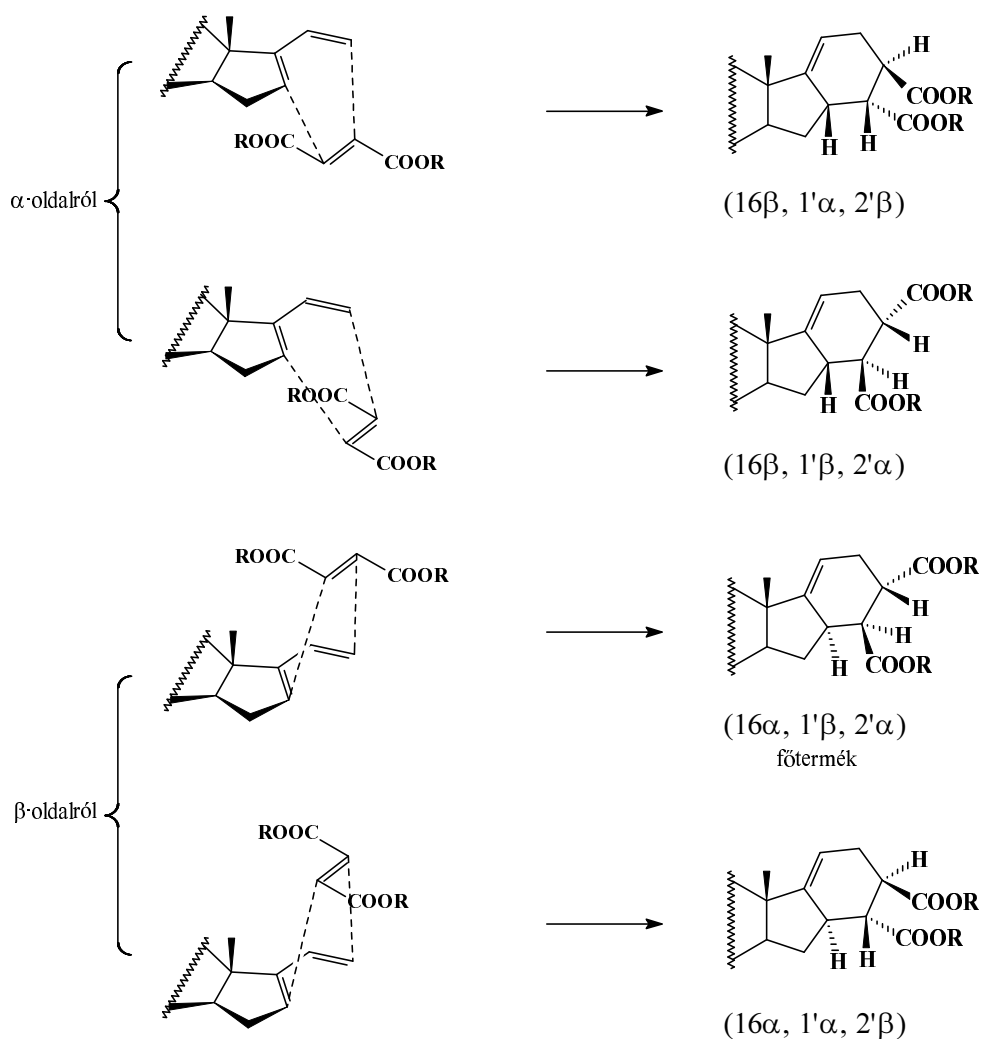
Az elegyről készült ^1H -NMR felvétel a mellékletben látható. Az NMR és MS felvétel alapján az új vegyület (**65**) dimetil-5 α -androsztano-[16,17-c]-ftalát. Az ^1H -NMR spektrumon az látható, hogy az aromás protonok 7.19 ppm-nél és 7.69 ppm-nél egy-egy dublettet adnak, melyek az egymáshoz képest *orto* helyzetben lévő protonoknak (5' és 6') felelnek meg. A metoxicsoport metilprotonjai 3.85 és 3.9 ppm eltolódásoknál figyelhetők meg.



58. ábra

2.1.2.4. A fumársav észterek cikloaddíciós reakciójában kapott termékek szerkezetének azonosítása

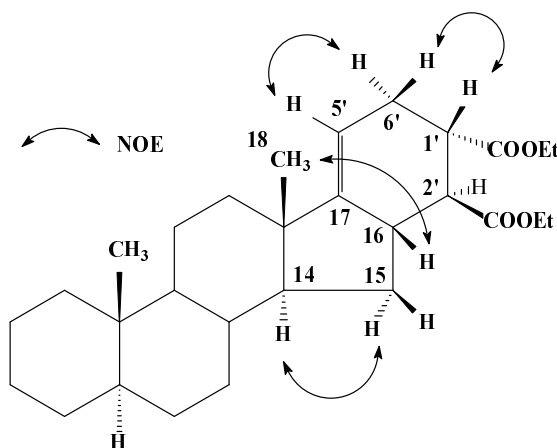
A fumársav észterek cikloaddíciós reakciójában elvileg négyféle termék keletkezése képzelhető el, ezek közül kettő — az előző reakciókhoz hasonlóan — a dienofil α -oldali, kettő pedig a dienofil β -oldali közelítésének felel meg. Bár a fumarátok esetében nem beszélhetünk *endo*-, illetve *exo* átmeneti állapotról, a szteroid mint diénkomponens “aszimmetrikus” szerkezete miatt, mégis 4 termékkel kell számolnunk, A kialakuló aszimmetriacentrumok konfigurációját ebben az esetben is a dienofil közelítési iránya határozza meg.

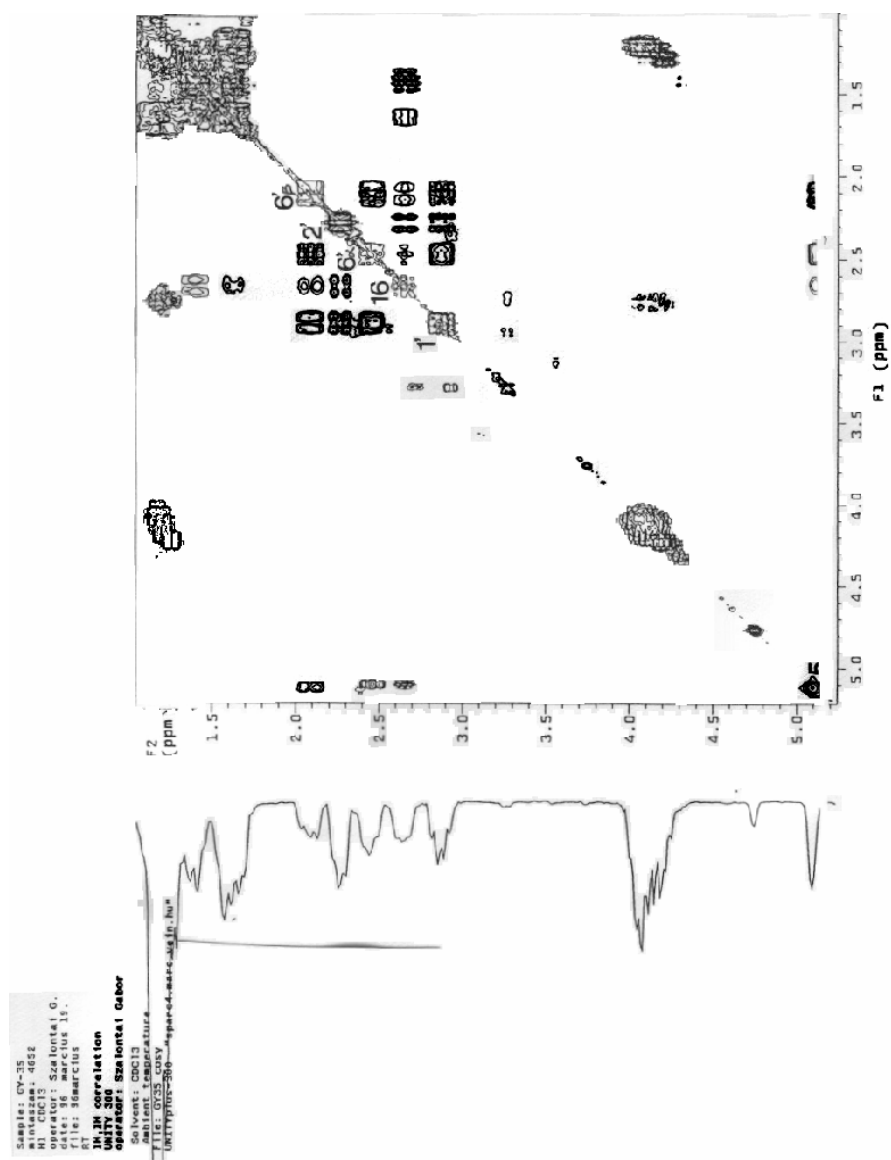


59. ábra

A dietil- és a dimentil-fumaráttal végzett cikloaddició eredményeként képződő vegyületek (**66a**, **66b**, **66c**, ill. **67a**, **67b**) közül a főtermékek NMR spektrumai — az észter csoportokhoz rendelhető jelek kivételével teljesen azonosak. Így részletesen csak **66a** szerkezetének felderítését ismertetem.

A vegyületről ^1H -NMR, ^1H - ^1H -COSY, és NOE felvételek készültek. **66a** NMR spektrumában a nagyobb eltolódásoktól a kisebbek felé haladva először az olefin proton jele látható 5.11 ppm-nél. A 4.1 ppm-nél megjelenő multipllett az észter etoxi csoportjában lévő metilén protonok jeleinek felel meg. Az ^1H - ^1H -COSY felvétel alapján (ld. 61. ábra) az olefines proton (5.11 ppm) három protonnal csatol: a 2.67-nél jelet adó protonnal, valamint a 2.48 és a 2.10 eltolódásnál jelentkező két protonnal. Ezek közül a két utóbbi proton egymással intenzív keresztesúcsot ad, tehát ezek felelnek meg a 6' szénatomon elhelyezkedő protonoknak. Ennek alapján 2.67 ppm-nél a 16-H jele látható. A 2 — 3 ppm tartományban levő két további jelcsoport (2.29 és 2.90 ppm) közül csak az egyik (2.90 ppm) ad keresztesúcsot 6' metilén protonjaival, ez tehát az 1' szénatomon elhelyezkedő proton jele. A másik proton (2.29 ppm) csatol viszont a 16-H-val, így ez a 2' szén protonjának felel meg.



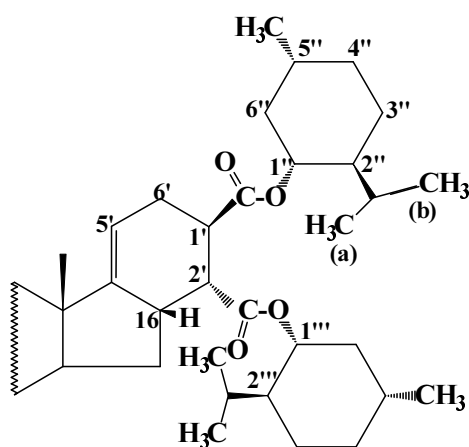


61. ábra

$1'\alpha,2'\beta$ -bisz(etoxi-karbonil)- 5α -androsztano-[$16\alpha,17\text{-}c$]-ciklohex-4'-én (6)
 ^1H - ^1H COSY felvétele

A NOE vizsgálatokat is elvégezve információt kaptam az 1', 2' és a 16-os protonok állásáról. A mintát 2.67 ppm-nél besugározva (16-os szénatomhoz kapcsolódó proton) jelnövekedést figyeltem meg 0.8 ppm-nél (18-as metil protonok), illetve 2.9 ppm-nél (1'), de 2.29 ppm-nél (2') nem. Ebből az következik, hogy az 1'-s és a 16-os szénen elhelyezkedő proton β -állású, a 2' proton pedig α -állású. Így az előállított vegyület (**66a**): 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én, melynek keletkezést α oldali közelítés előzte meg (ld. 59.ábrán).

66a és **67a** ^1H -NMR spektrumának hasonlósága alapján a (-)-di-(1*R*)-mentil-fumarát cikloaddíciós reakciójában keletkező főtermék (**67a**) sztereokémiája azonos **66a**-ével.



67a

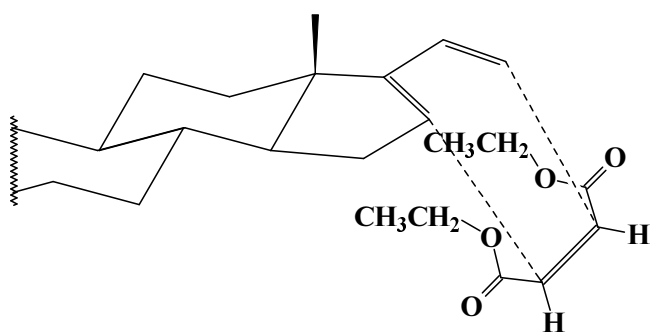
62. ábra

A fentiek alapján dimentil-fumaráttal is a 16 β , 1' β , 2' α helyen hidrogéneket tartalmazó izomert sikerült előállítani, azaz a 1' α ,2' β -bisz((1''*R*)-mentoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-ént. A minorkomponenseket csak a főtermék mellett lehetett azonosítani, mivel elválasztásuk nehéz, elgyről készült NMR alapján az analitikai adatok a 4. fejezetben olvashatók.

2.1.3 A cikloaddíció szelektivitása, dienofilek reakciókészségének összehasonlítása, és magyarázata

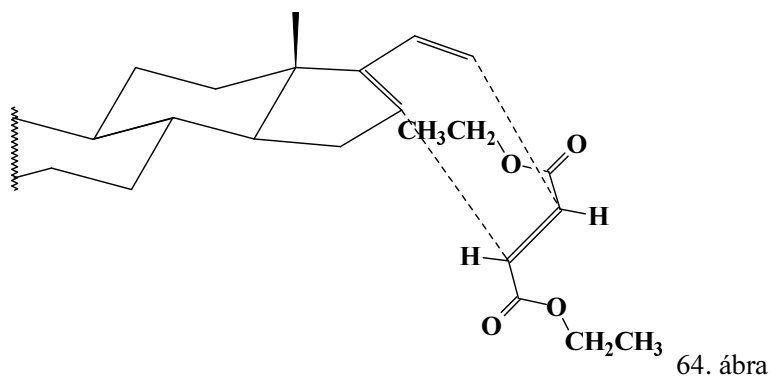
Az alkalmazott dienofilek közül a maleinsavanhidriddel, a dimetil-acetiléndikarboxiláttal és a fumársav észterekkel végzett Diels-Alder reakciók voltak szelektívek. Mindegyik esetében számolni kellett a főkomponens mellett izomerek jelenlétével is, azonban azok mennyisége igen csekély volt.

Figyelemre méltó a dietil-maleáttal és a dietil-fumaráttal lejátszódó cikloaddíció szelektivitásában mutatkozó nagy különbség. A dietil-maleát esetében az egyébként kedvezőbb *endo* átmeneti állapot itt mégsem olyan kedvező a szteroidoknál fontos szerepet játszó szterikus tényezők miatt. A dienofil közelítése α -oldalról kedvezőbb a 18-as metilcsoport β -állása miatt. Az etilcsoport nagy térkitöltése következtében még egy szterikus tényező befolyásolja a szelektivitást. A dietil-maleáttal végzett reakcióban a *cisz* állás miatt az *endo* átmeneti állapotban (63. ábra), D-gyűrűvel ütközik az etilcsoport. E szterikus gátlás miatt kedvezőbb lenne az *exo* átmeneti állapot, azonban ekkor a molekulák között nem jön létre a 2.1.2.1. fejezetben említett előnyös átlapolás. A reakcióban valószínűleg ezért keletkezik izomerek elegye (20:53:27).



63. ábra

A *transz*-izomer (dietil-fumarát) esetében elképzelhető olyan átmeneti állapot, ahol a dienofil a szteránváz α -oldaláról közelít, ugyanakkor az etilcsoport nem ütközik a vázzal. Ezt az alábbi ábra szemlélteti. Itt tehát a dietil-maleáttal szemben van egy, a többinél jóval kedvezőbb közelítés, amely a főtermékhez, **66a**-hoz vezet. Ezzel magyarázható a nagyobb szelektivitás, valamint a fumarátok nagyobb reakciókészsége is.

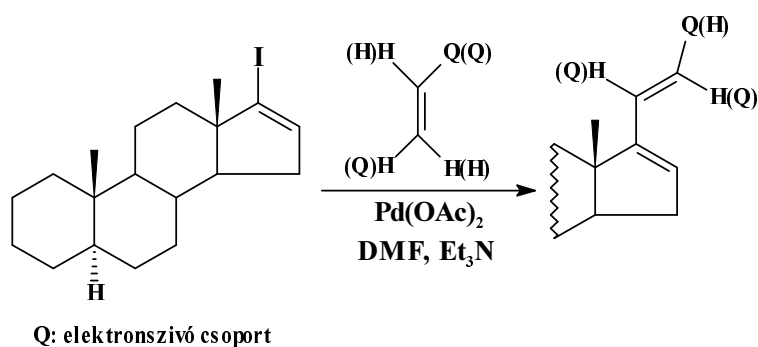


Magyarázatra szorul még a maleinsavanhidriddel lejátszódó két különböző reakció (*A*) és *B*) reakcióút) esetén tapasztalt eltérő szelektivitás. Diénből kiindulva (*A*) reakcióút) az α -oldali közelítés és az *endo* átmeneti állapot a legkedvezőbb. Ekkor az izomerek aránya 86:14. A maleinsavanhidrid a dietil-maleáthoz képest kisebb térkitöltésű, nagyjából sík szerkezetű molekula, ezért a szterikus gátlás kisebb: a reakció szelektívebb, és jobb az átalakulás. Ha a katalizátor jelen van az elegyben (ld. *B*) reakcióút), akkor az izomerek aránya megváltozik, tehát a katalizátor szerepet játszik a szelektivitás megváltoztatásában. Egy lehetséges magyarázat a következő. A katalizátorhoz koordinálódik a dién. A katalizátor egyéb ligandumainak nagy térigénye miatt a fém feltehetően a váz α -oldalához kapcsolódik. Ebben az esetben a maleinsavanhidrid már csak β -oldalról közelíthet a dién felé, de még mindig a kedvezőbb *endo* átmeneti állapotnak megfelelően, ezért keletkezik **54b**.

2.2 A Heck reakció alkalmazása dién kialakítására

A következőkben vizsgáltam egyéb ötgyűrűs szteroidok előállítását, továbbra is homogénkatalitikus reakciók és cikloaddíció felhasználásával.

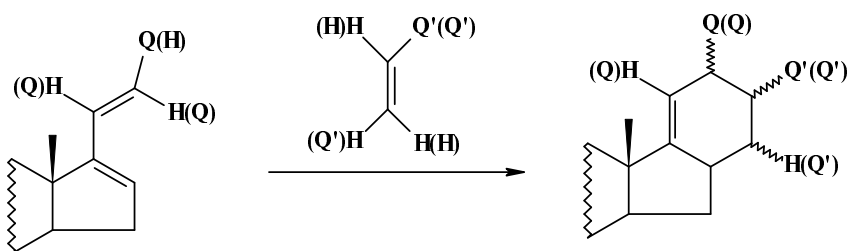
A diénként alkalmazott elektronszívó csoporttal szubsztituált szteránvázis vegyületeket Heck-reakció segítségével nyertem. A reakcióban a vinil-jodid szerkezeti egységet tartalmazó szteroidot reagáltattam elektronszegény olefinnel Pd katalizátor és bázis jelenlétében. A bázis feladata a reakcióban keletkező HI megkötése só formájában.



65. ábra

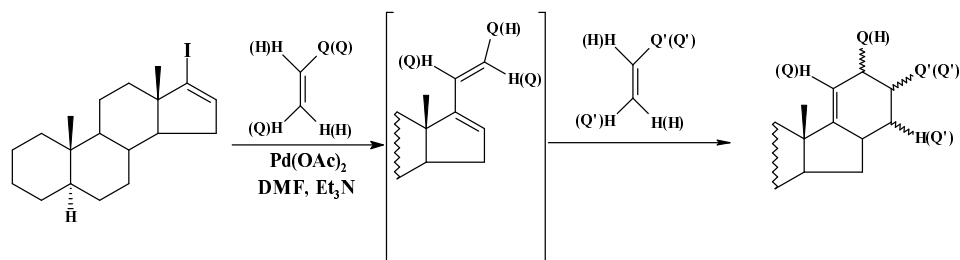
A katalizátorokat korábban a tanszéken már tanulmányozták [67], így a legmegfelelőbbnek talált katalizátorokat, a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot valamint a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -t használtam, amelyeket szoktak PPh_3 ligandum hozzáadásával vagy anélkül is alkalmazni.

Az ötgyűrűs vegyületeket kétféle módszerrel állítottam elő. Egyrészt vizsgáltam a tiszta állapotban elkülönített dién cikloaddícióját dienofil vegyületekkel:



66. ábra

Másrészt céлом továbbra is az volt, hogy a két lépést (a kapcsolást és a Diels-Alder reakciót) egy elegyben valósítsam meg.



67. ábra

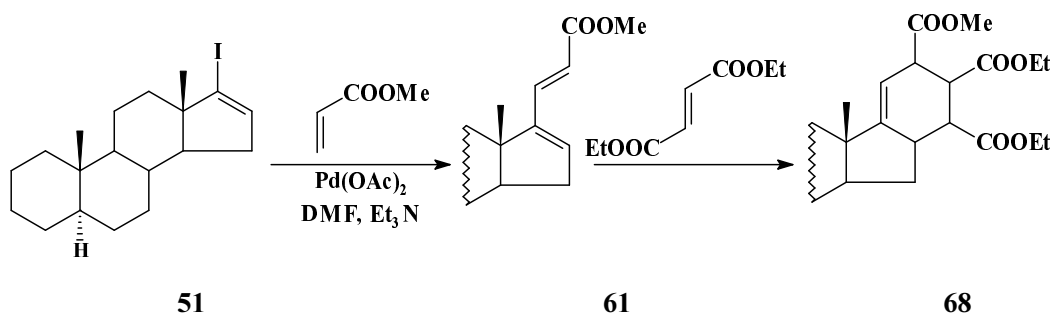
Ebben az esetben különösen érdekes lehet, hogy mennyire sikerül az egyes ötgyűrűs származékok szelektív előállítása. Mivel mind a Heck-kapcsolásban használt reakciópartner, mind a dienofil általában elektronhiányos olefin, ezek versenghetnek egymással a kapcsolási és a cikloaddíciós reakcióban is.

2.2.1. Metil-akrilát használata Heck-reagensként

2.2.1.1. Cikloaddíció vizsgálata dietil-fumarát jelenlétében

A 2.1.1.3 fejezetben említettem, hogy a metil-akrilát nem volt igazán jó dienofil, azonban a kapcsolásnál mellékreakcióban Heck partnerként részt vett, annak ellenére, hogy a Stille-reakciónál bázis nem volt az elegyben. A szakirodalom is az egyik legreakcióképesebb „Heck-olefinként” tartja számon, így kézenfekvő volt, hogy először e vegyületet vizsgáljam.

Dienofilként a korábbi tapasztalatok szerint legreakcióképesebb, de a kapcsolási reakciót valószínűleg nem akadályozó dietil-fumarátot választottam. Az alábbi reakcióegyenlet szerint a **68** termék sztereoizomerjeinek keletkezését vártam.



68.ábra

A cikloaddíciót először izolált Heck termékből (**61**) kiindulva vizsgáltam. A reakcióban két termék (**68a** és **68b**) keletkezését tapasztaltam, melyek GC-MS vizsgálatok szerint izomerjei egymásnak (részletes szerkezetvizsgálatot lásd a 2.2.3 fejezetben). Kis reakcióidő alkalmazásakor **68a** a főtermék, melynek egy része hosszabb melegítés után **68b**-vé alakul át, így ekkor ez utóbbi van nagyobb mennyiségben az elegyben. Tehát rövidebb reakcióidő alkalmazásával viszonylag jó hozammal (60%) szelektíven előállítható **68a**, hosszabb idő után pedig **68b** (72%).

Az izolált **68a**-val végzett kísérletek azt bizonyították, hogy ez a vegyület melegítés hatására a dienofil jelenléte nélkül is részben átalakul **68b** izomerré. Az egyes termékek kialakulása tehát a kinetikai, illetve a termodinamikai kontroll eredménye.

Abból a célból, hogy megvizsgáljam a palládium komplexek szerepét a cikloaddícióban, végeztem olyan kísérleteket, amelyekben egy, a Heck-reakcióban alkalmazható katalizátor jelen volt az elegyben. Megállapítottam, hogy a katalizátornak lényeges módosító hatása nincs a konverzióra nézve. Érdeemes azonban megemlíteni, hogy hosszú reakcióidő után a **68a/68b** arány nem fordul meg, **68b** mennyisége itt is növekszik, de kisebb mértékben, mint a katalizátort nem tartalmazó reakcióban (11. táblázat 4. és 5. sora).

11. táblázat 21-metoxikarbonil-pregna-16,20-dién (**61**) reakciója dietil-fumaráttal^a

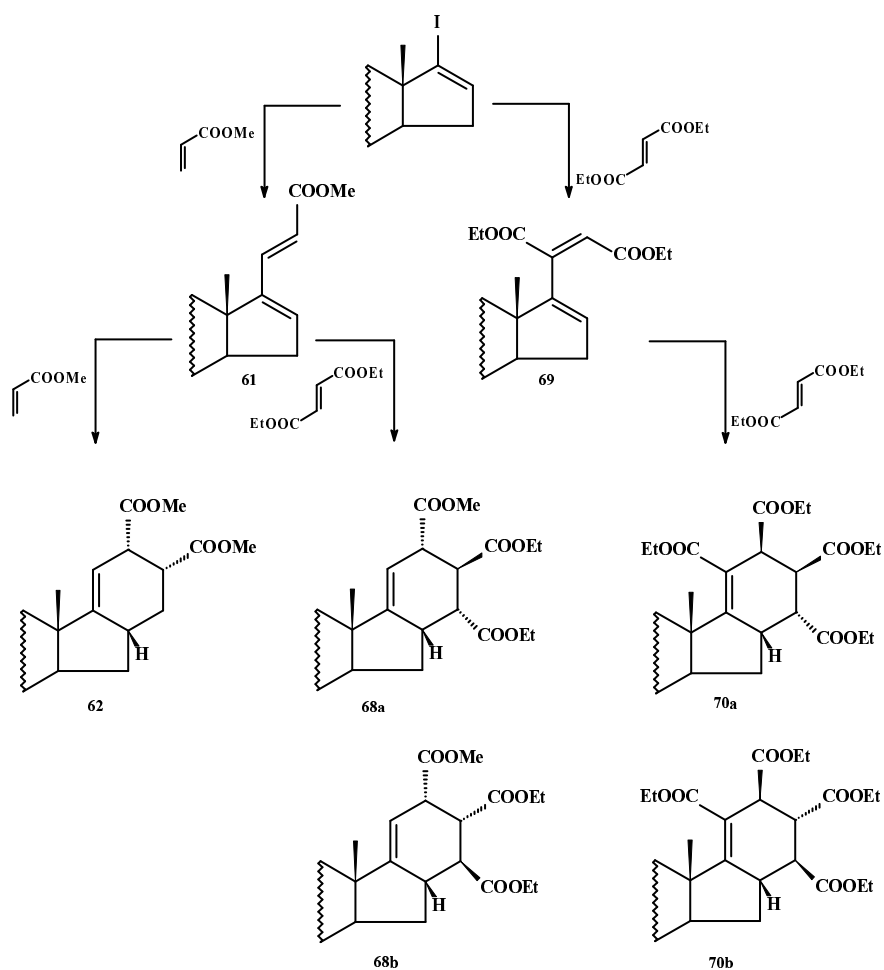
	reakcióidő (°C)	oldószer	katalizátor	konverzió (%) ^b	Diels-Alder termék (%) ^c	
					68a	68b
1	3.5	DMF	-	69	100	-
2	6.5	DMF	-	88	59	41
3	30	DMF	-	100	22	78
4	6.5	DMF	Pd ₂ (dba) ₃	87	66	34
6	26	DMF	Pd ₂ (dba) ₃	97	54	46
6	26	toluol	-	100	67	33

a: Reakcióhőmérséklet: 100 °C, b: GC eredményeiből számolva

c: termékmegosztás: 100 x mól termék / mól összes szteroid termék

A következőkben a 17-jód-5 α -androszt-16-ént palládium-katalizátor és bázis jelenlétében reagáltattam metil-akriláttal és dietil-fumaráttal. A reakcióelegy összetételét gázkromatográfia segítségével állapítottam meg. és a GC-MS lapján azt tapasztaltam, hogy a korábban azonosított ötgyűrűs vegyületek (**68a** és **68b**) mellett továbbiak is vannak az elegyen. Az alábbi 69. ábra azt szemlélteti, hogy milyen reakciók játszódtak le valójában. Egyrészt a metil-akriláttal kapott dién (**61**) reagál Diels-Alder reakcióban a metil-akrilát feleslegével (termék: **62**) és természetesen a legjobb dienofilként megismert dietil-fumaráttal. Ez utóbbi reakció a korábbiakhoz hasonlóan **68a** és **68b** termékekhez vezet. Másrészt a dietil-fumarát is részt vesz a Heck reakcióban. Ezzel a vegyülettel kialakult dién (**69**) csak a dietil-fumaráttal képes reagálni, hiszen jóval elektronszegényebb **61**-nél. Ebben a reakcióban is két izomer keletkezik: **70a** és **70b**.

Így tehát a két reagens versengése figyelhető meg mind a kapcsolási-reakcióban, mind a cikloaddícióban. Meg kell jegyeznem azonban, hogy a dietil-fumarát a cikloaddícióban, a metil-akrilát a Heck reakcióban a reaktívabb.



69. ábra

Vizsgáltam a reakciókörülmények változtatásának hatását. A 12. táblázatból azt olvashatjuk ki, hogy a Pd₂(dba)₃ katalizátorral mérsékelt átalakulás és hozam érhető el. A hőmérséklet emelése, illetve Et₃N bázis alkalmazása kedvez a reakciónak. A metil-akrilát mennyiségének csökkentésével (ld. 12. táblázat 5. és 6. sorát) jelentős változás nem következett be, bár **61** aránya némileg csökkent, és kimutatható volt a dietil-fumaráttal kapott Heck-termék (**69**) jelenléte is. A fumársavészter kisebb reakcióképességét a kapcsolási reakcióban a kettőskötés kisebb elektronellátottságával lehet magyarázni. A fumarát elektronszegényebb, így csak az akrilsavészter hiányában tud a fémhez koordinálni. A **68a** és **68b** termékek aránya az izolált diénből kiinduló reakcióhoz hasonlóan alakul, hosszabb reakcióidő alkalmazása **68b** kialakulásának kedvez.

12. táblázat 17-jód-5 α -androszt-16-én (**51**) átalakítása Heck- és azt követő Diels-Alder reakcióban metil-akrilát és dietil-fumarát felhasználásával Pd₂(dba)₃ jelenlétében^a

	reakció- hőm. °C	reakció- idő (h)	metil- akrilát/dietil- fumarát/ 51	konverzió (%)	Heck termék		Diels-Alder termék ^c				
					61	69	62	68a	68b	70a	70b
1	60	4.5	2/1/1	24	18	-	1	3	2	-	-
2	60	27	2/1/1	58	20	2	7	11	18	-	-
3	100	4.5	2/1/1	40	11	3	5	8	13	-	-
4	100	27	2/1/1	97	4	5	10	16	57	2	3
5	60	4.5	1/1/1	34	15	1	2	9	7	-	-
6	60	27	1/1/1	51	12	3	7	8	21	-	-
7 ^b	60	4.5	2/1/1	23	10	-	6	6	1	-	-
8 ^b	60	27	2/1/1	53	2	-	11	16	24	-	-

a: A katalizátor 0.2 % a kiindulási szteroidhoz viszonyítva, oldószer: DMF, bázis: Et₃N , b: Et₃N helyett K₂CO₃ c: Diels-Alder termék: hozam: 100 x mól termék/ mól összes szteroid

A 13. táblázatban azt figyelhetjük meg, hogy a Pd(OAc)₂ alkalmazása sokkal kedvezőbb. Már 4,5 óra után meglehetősen nagy átalakulás érhető el. A Pd(OAc)₂ -ot a szakirodalom a Heck-reakció legaktívabb katalizátorai közé sorolja. További előnye az, hogy az egyik legstabilisabb, legjobban tárolható palládium katalizátor.

27 óra után 100 % volt a konverzió. Amennyiben csak metil-akrilát volt jelen az elegyben a két olefin közül, már 10 óra után is teljesen elfogyott a 17-jód-5 α -androszt-16-én (13. táblázat 7. sora). A reagensek arányának változtatása itt is csak kis mértékben befolyásolta a termékarányokat: minden esetben **68b** a főtermék. Kinyerhető mennyiségben csak akkor kaptam meg a tetraésztereket (**70a** és **70b**), ha

az elegyben csak a fumársav észtere volt jelen aktiválható olefinként (táblázat 6. sora). 50%-nál azonban nagyobb hozamot hosszú reakcióidő után sem értem el. A kapott elegyből csak **70b**-t sikerült tisztán kinyernem, **70a** szerkezetének azonosítása az elegy vizsgálatával történt. **62** nagy szelektivitással előállítható, ha az elegyben csak a metil-akrilát van jelen.

13. táblázat 17-jód-5 α -androszt-16-én (**51**) átalakítása Heck- és azt követő Diels-Alder reakcióban metil-akrilát és dietil-fumarát felhasználásával Pd(OAc)₂ jelenlétében^a

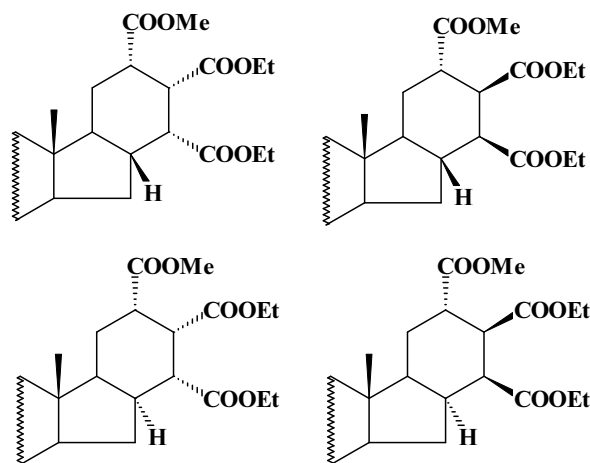
	katalizátor	reakció- hőm. °C	Reakció- idő (h)	metil-akrilát/ dietil- fumarát / 51	konverzió (%)	Heck termék (%)		Diels-Alder termék (%)				
						61	69	62	68a	68b	70a	70b
1	Pd(OAc) ₂	100	4.5	2/1/1	75	15	5	10	13	32	-	-
2	Pd(OAc) ₂	100	27	2/1/1	100	-	5	14	14	64	-	3
3	Pd(OAc) ₂	100	4.5	2/2/1	80	8	8	9	18	37	-	-
4	Pd(OAc) ₂	100	27	2/2/1	100	-	8	5	15	63	2	7
5	Pd(OAc) ₂	100	4.5	1/2/1	100	3	19	7	14	55	-	2
6	Pd(OAc) ₂	100	50	-/2/1	100	-	50	-	-	-	9	41
7	Pd(OAc) ₂	100	10	2/-/1	100	12	-	88	-	-	-	-

a: A katalizátor 0.2 % a kiindulási szteroidhoz viszonyítva, oldószer: DMF, Diels-Alder termék:
hozam: 100 x mól termék/ mól összes szteroid

2.2.1.2. Cikloaddíció vizsgálata dietil-maleát jelenlétében

A metil-akriláttal kialakult Heck-termék más dienofilekkel is reagáltatható. Így például dietil-maleáttal. Ahogy azt a 2.1.3. fejezetben is ismertettem, sztérikus okok miatt a maleinsav észtere a pregna-16,20-diénnel lejátszódó cikloaddícióban kevésbé volt reakcióképes, mint a fumársavé. A 21-metoxi-karbonil-pregna-16,20-dién esetében még tovább csökken a reakciókészség, hiszen a diénen (**61**) az elektronszívó csoport révén az elektronsűrűség csökken. A reakcióban az alábbiakban felvázolt négy termék keletkezhet (70. ábra) attól függően, hogy a dienofil α - vagy β -oldalról

közelít a diénhez, illetve *exo* vagy *endo* átmeneti állapoton keresztül kapjuk meg a termékeket. A reakcióban a GC-MS vizsgálatok szerint valóban négy izomer elegye keletkezett, melyeket nem sikerült elkülöníteni, emiatt pontos szerkezetük megállapítására nem került sor. A 14. táblázatban feltüntetett értékek a gázkromatogrammon megjelent komponensek arányainak felelnek meg a növekvő retenciós idő sorrendjében.



71a-d

70. ábra

14. táblázat Dietil-maleát reakciója 21-metoxikarbonil-pregna-16,20-diénnel (61)^a

	reakcióidő (°C)	konverzió	Heck- termék	Diels-Alder termékek hozama ^b	
			61	62	Izomerek 71a/71b/ 71c/71d hozama
1	10	10	--	--	3/0/3/4
2	27	54	--	--	9/20/15/10
3 ^b	27	100	16	43	9/2/8/22

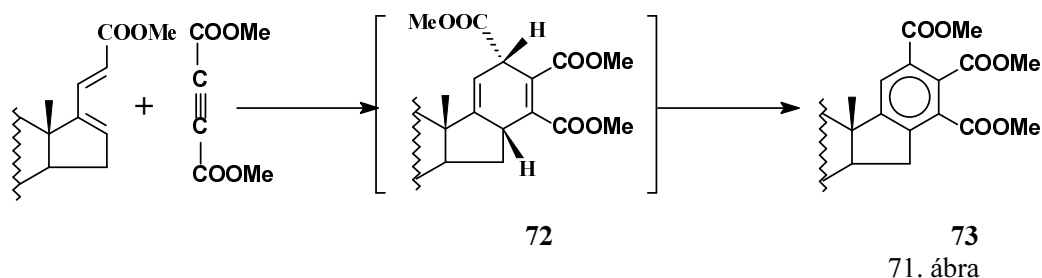
^a: Reakcióhőmérséklet 100°C, oldószer : DMF, bázis: K₂CO₃; ^b: one-pot reakció 17-jód-5α-androszt-16-énből; b: 100 x mól termék/ mól összes szteroid

A 14. táblázat első két sorában az izolált diénből (**61**) kiindulva dietil-maleáttal lejátszódó cikloaddíció eredményei láthatóak. A dietil-maleát kis reaktivitása itt is kitűnik, hiszen az izolált diénnel (**61**) 27 h reakcióidő után is csak 54%-os az átalakulás, emellett a szelektivitás is igen rossz. Mind a négy izomer jelen van az elegyben.

A 14. táblázat utolsó sorában a 17-jód-5 α -androszt-16-én-ből kiinduló „one-pot” reakció eredményei láthatók. Ezekből az derül ki, hogy a Heck-reagens, a metil-akrilát a cikloaddícióban is reaktívabb, mint a maleinsav-dietilészter. A dietil-maleát Heck-reakciójából származó dién, vagy ennek cikloaddíciós terméke nem jelent meg az elegyben.

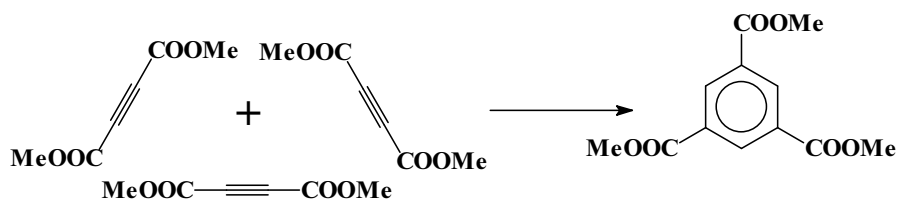
2.2.1.3. Cikloaddíció vizsgálata dimetil-acetilén-dikarboxilát jelenlétében

A dimetil-acetilén-dikarboxilát, mint dienofil alkalmazásánál több váratlan reakcióval találkoztam. Az izolált diénnel (**61**) való reakcióban keletkező triészter oldószerben spontán a megfelelő aromás vegyületté alakult még a palládium jelenléte nélkül is. Korábban hasonló jelenséget a pregna-16,20-diénnel (**12**) lejátszódó cikloaddícióban csak palládium jelenlétében figyeltem meg (2.1.1.4. fejezet).



A reakció 17-jód-5 α -androszt-16-énből kiindulva, metil-akrilát és a dienofil jelenlétében, a korábban alkalmazott reakciókörülmények között ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizátor, K_2CO_3 bázis jelenlétében és DMF oldószerben) nem volt sikeres. Ezért megpróbálkoztam a körülmények változtatásával, illetve vizsgáltam a sikertelenség okát. A GC-MS eredmények alapján DMF-ben ciklikus trimer képződött a dienofilből (72. ábra). Bár ez a mellékreakció $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátor alkalmazásával, vagy a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -hoz foszfint adva némileg visszaszorítható, még mindig nagyobb mértékben játszódik le, mint a cikloaddíció. THF-ben nem tapasztaltam trimerképződést, azonban a Heck-reakció nem ment végbe és így a cikloaddíció sem. Acetonitrilben nem oldódott a szteroid. DMSO-ban csak a Heck-reakció játszódott le, a cikloaddíció nem.

A fentiek miatt az ötgyűrűs származékot megfelelő hozamban csak izolált diénből tudtam előállítani 62 %-os hozamban.



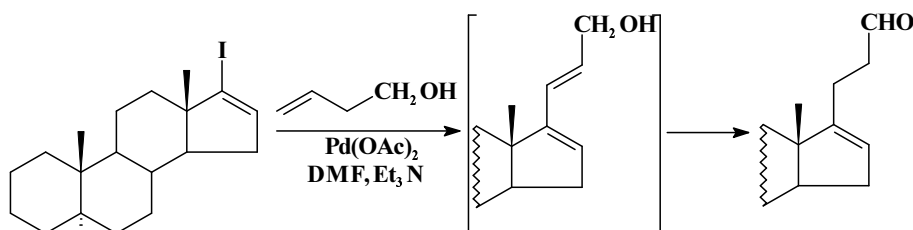
74

72. ábra

2.2.2. Allilcsoportot tartalmazó Heck-reagensek használata reakciópartnerként

Ötgyűrűs származékok szintén előállíthatók allilcsoportot tartalmazó Heck-reagensek és dietil-fumarát dienofil egy elegyben történő alkalmazásával.

Vinil-jodid szerkezeti egységet tartalmazó szteroidok allil-alkohollal való Heck-reakciója kizárólag a 21-formil származékhoz vezet [67]. Erre a jelenségre kétféle magyarázat is lehet. A 21-formil vegyület képződhet az első lépésben kialakuló telítetlen alkohol gyors izomerizációjával. A másik lehetőség a katalitikus ciklusban fellépő palládium-alkil intermedier bomlása, mely a hidroxilcsoporttal szomszédos szénatomon lévő proton β -eliminációján keresztül vezethet ugyanehhez a termékhez.

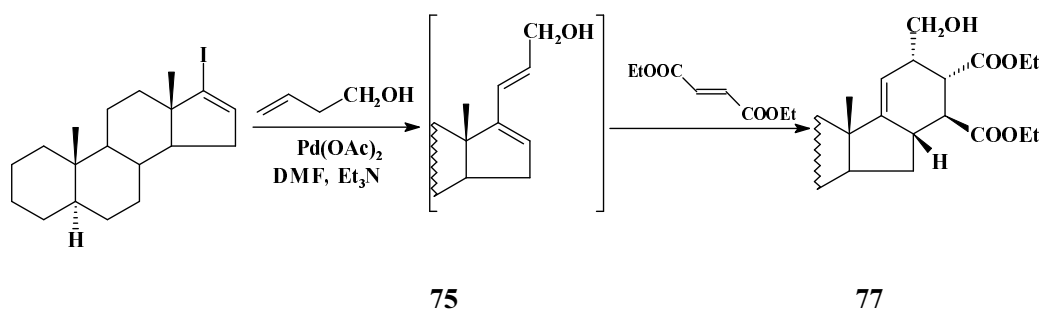


75

76

73. ábra

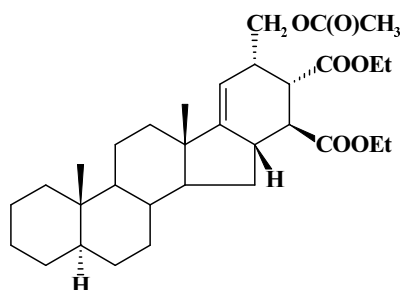
Az ötgyűrűs származék szintézise az előbbi magyarázatot támasztja alá. Ha az elegyben jelen van a dietil-fumarát, mint dienofil reakciópartner, a 21-hidroximetil-pregna-16,20-diénnel (77) kialakul a várt pentaciklusos származék.



74. ábra

Külön ki kell emelnem, hogy a körülmények megfelelő megválasztásával ez a reakció jó átalakulással és szelektivitással játszódik le. Az allil-alkoholt e reakcióban ötszörös mennyiségben alkalmaztam, mert a Heck-reakcióban a metil-akrilátnál kevésbé volt reakcióképes. Ez azonban nem zavarta a cikloaddíciós lépést, hiszen az allil-alkohol gyenge dienofil, nem képes a dietil-fumaráttal versengeni. Az allil-alkohol ötszörös feleslege miatt a fumársav-dietilészterrel Heck-termék nem alakult ki.

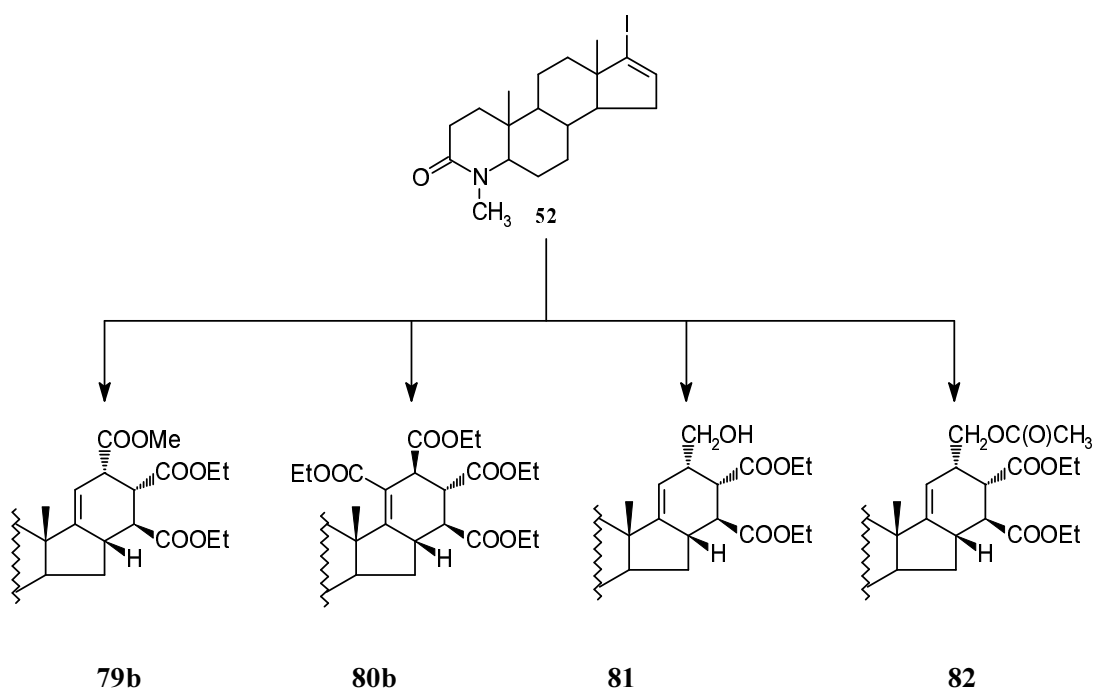
Allil-alkohol helyett allil-acetátot használva Heck-reagensként, szintén igen szelektív reakciót figyeltem meg. A hozam is kiemelkedően jó volt (>90%) 4 óra reakcióidő után. A körülmények hasonlóak voltak fentiekhez (100 °C, DMF oldószer, 0.2% katalizátor a szteroidra nézve).



78

75. ábra

Hasonló származékok állíthatók elő a 17-jód-4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-énből kiindulva is. A reakció sebessége azonban minden esetben kisebb volt, miként azt a Stille-, Diels-Alder reakciónál is tapasztaltam. Különböző Heck-reagensok alkalmazásával a következő vegyületeket állítottam elő.



76. ábra

A főtermékek sztereokémiája megegyezik a 17-jód-5 α -androszt-16-énből előállított termékekével. A 75. ábrán látható négy vegyületet jó hozammal sikerült előállítani. **79b**-t 67%-os hozammal, **80b**-t 48%-os hozammal, mely jobb a tisztán szénhidrogénvázzal végzett reakcióhoz képest. **81**-t 55%-os, **82**-t 1 óra alatt 71%-os hozammal, mely összhangban van a 17-jód-5 α -androszt-16-énnel végzett kísérletek eredményeivel.

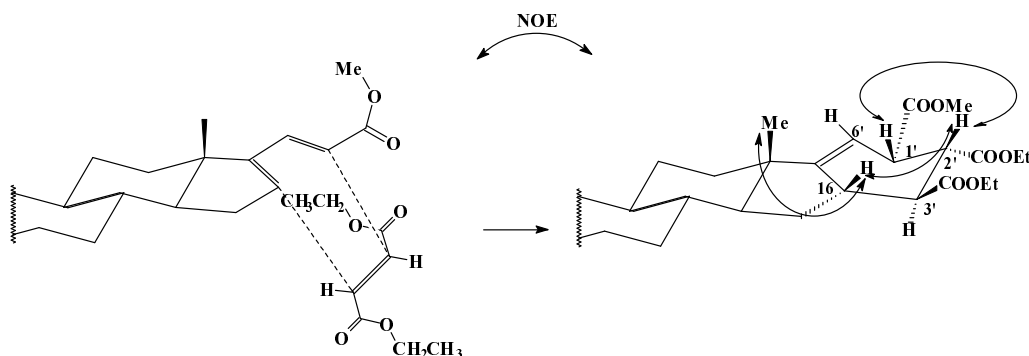
2.2.3. Az előállított vegyületek szerkezetének azonosítása

A vegyületek azonosítása minden esetben ^1H - ^1H -COSY, illetve NOE és ^{13}C -NMR vizsgálatokkal történt. Az egyes protonok kémiai eltolódását a COSY segítségével állapítottam meg, hasonlóképpen a 2.1.2. fejezetben leírtakkal. A vegyületek sztereokémiáját a NOE vizsgálattal határoztam meg. A reakcióban ebben az esetben (Heck és Diels-Alder reakció egymást követő alkalmazásánál) négy új aszimmetriacentrum, a 16-os, 1', 2', 3' alakult ki. Miként azt korábban is ismertettem, a 16-os szénatomon lévő protonnak megfelelő frekvencián a mintát besugározva

eldönthető a 1', 2', 16-os szénatomon lévő proton α vagy β állása, némely esetben a 3' szénatomhoz kapcsolódó protoné is.

2.2.3.1. 1' α -metoxi-karbonil-2' β ,3' α -bis(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 β ,17-d]-ciklohex-5'-én (68a) és 1' α -metoxi-karbonil-2' α ,3' β -bis(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (68b) szerkezetének vizsgálata

A főtermék (1' α -metoxi-karbonil-2' α ,3' β -bis(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (68b)) sztereokémiáját NOE-vel sikerült meghatározni. Először COSY alapján azonosítottam, hogy egyes protonokhoz mely multiplettek rendelhetők. NOE vizsgálattal a következő eredményeket kaptam. A 16-os szénatomhoz kapcsolódó protont besugározva (2.80 ppm) a 2'-H jelének intenzitása 3.32 ppm-nél megnő, ezenkívül a 18-as metil szingulettjén (0.79 ppm) is jelnövekedést figyeltem meg. Ugyanakkor a 3' szénatom hidrogénjén (2.30 ppm) effektust nem tapasztaltam. Így tehát a 16-H és a 2'-H azonos térállású a 18-as metilcsoporttal, vagyis β helyzetű. A 3.32 ppm-nél 2'-H-t telítve a 3.48 ppm-nél (1'-H) lévő multiplett intenzitása növekedett meg. A kialakult vegyület főizomerjében az új aszimmetriacentrumokhoz kapcsolódó hidrogének állása tehát: 16 β , 1' β , 2' β , 3' α .



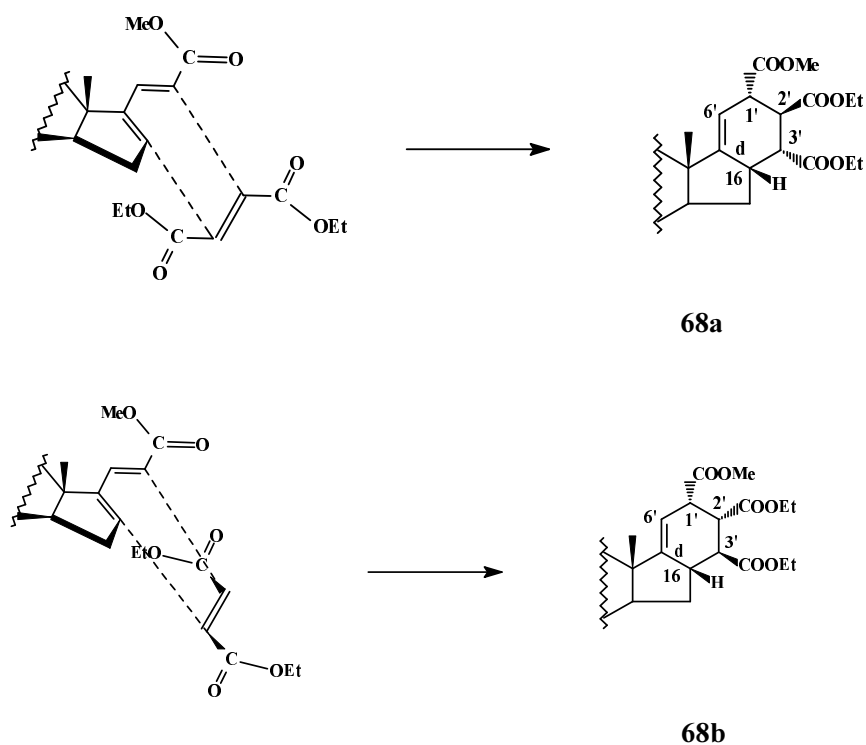
77. ábra

A sztereokémiából az következik, hogy a reakciót α -oldali közelítés előzte meg, a *syn* addíció miatt a fumársavészterből származó két észtercsoport a kialakult molekulában is *transz* helyzetű marad.

Az NMR vizsgálatok alapján kisebb mennyiségben keletkező izomer (1' α -metoxi-karbonil - 2' β , 3' α - bis (etoxi - karbonil) – androsztano - [16 β ,17-e] – ciklohex - 6' - én (68a)) kialakulását szintén a dienofil α -oldali közelítése előzte meg. Ezt igazolják a mag-Overhauser hatás vizsgálatok. A 16-H-t (2.63 ppm-nél) telítve a 3'-H jelén (3.03 ppm) valamint a 18-as metilcsoport jelén figyelhető meg

intenzitásnövekedés, tehát e hidrogének térállása β . Nincs effektus viszont a 2'-H-n (3.70 ppm-nél). A kialakult aszimmetrikus szénatomokhoz kapcsolódó hidrogének állásai: 16 β , 1' β , 2' α , 3' β .

A kinetikailag kontrollált termék a reakcióban a **68a**. Rövid reakcióidő után szelektíven előállítható. Hosszú reakcióidő után azonban a termodinamikailag stabilisabb **68b** izomer keletkezik nagyobb százalékban.



78. ábra

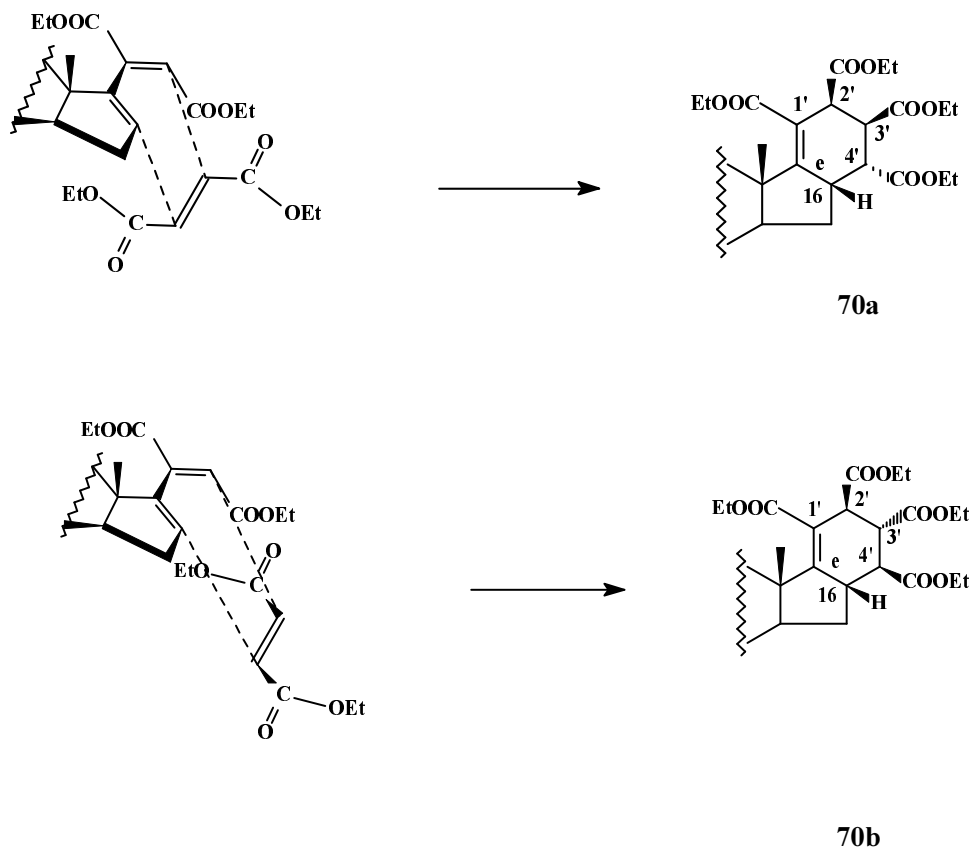
Ezt igazolja az is, hogy DMF-ben melegítve **68a**-t 27 óra után 70%-ban **68b** keletkezik. Az átalakulás valószínűleg egy retro-Diels-Alder reakció és egy Diels-Alder reakció egymást követő lejátszódásának eredménye. A **68b** nagyobb stabilitása a COOEt csoport 3' β ekvatoriális állásával magyarázható, mely így távolabb van a D-gyűrűtől. **68a**-nál az axiális térállás miatt nagyobb a szterikus gátlás.

A kinetikailag kontrollált termék képződése a legkedvezőbb átmeneti állapotban keresztül történik. **68a** keletkezését megelőzően az átmeneti állapotban a 21-COOMe csoport a fumarát észtercsoportjával ellentétes oldalon áll.

2.2.3.2. 1',2'β,3'β,4'α-tetrakisz(etoxi-karbonil)-androsztano-[16α,17-e]-ciklohex-1'-én (70a) és 1',2'β,3'α,4'β-tetrakisz(etoxi-karbonil)-androsztano-[16α,17-e]-ciklohex-1'-én (70b) szerkezetének vizsgálata

A szerkezetvizsgálat során először a COSY alapján meghatároztam, mely jelek felelnek meg a kialakult új aszimmetriacentrumokhoz kapcsolódó protonoknak. Ismét a mag-Overhauser hatás segített eldönteni a kialakult vegyületben a hidrogének térállásait.

A 2.78 ppm-nél lévő multiplett besugározása (16-H jele) jelnövekedést eredményezett a 2'-H jelén (3.44 ppm-nél), nem tapasztaltam viszont effektust a 1'-H jelén (2.46 ppm-nél). Az 1'-H-t telítve intenzitásnövekedést figyeltem meg a 3'-H-n (4.05 ppm-nél). Ez tehát azt jelenti, hogy a főizomerben a hidrogének térállásai: 16β-H, 2'α-H, 3'β-H, 4'α-H.



79. ábra

Ahogy **68b** esetében, itt is α oldali közelítés előzte meg a fő izomer kialakulását, mégpedig oly módon, hogy az átmeneti állapotban a D-gyűrűvel ellentétesen helyezkedik el az észtercsoport. (79.ábra)

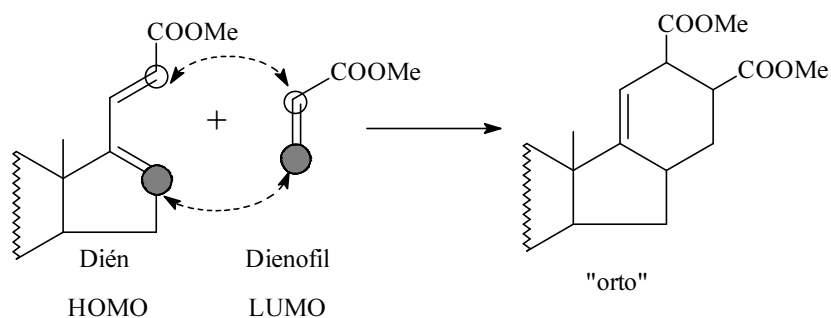
A kisebb mennyiségben keletkezett komponens (**70a**) szerkezetét **70b** ismeretében, az elegy spektrumainak elemzésével derítettem fel. A 3' szénatomon lévő protont besugározva (3.65 ppm) 3.17 ppm-nél figyeltem meg intenzitásnövekedést. Ez az eltolódás a 2'-H multipllettjének felel meg. A 2.3 ppm-nél történő besugárzás (16-H) a 0.9-nél jelentkező szingulett (18-as metilcsoport) növekedését eredményezte. Tehát ebben az izomerben a kérdéses hidrogének térállásai: 16 β -H, 2' α -H, 3' α -H, 4' β -H.

Az A-gyűrűben laktámszerkezetet tartalmazó szteroid izomerjeinek (**80a**, **80b**) azonosítása analóg a fent leírtakkal.

2.2.3.3. 1' α ,2' α -bisz(metoxi-karbonil)-androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-3'-én (**62**) szerkezetének vizsgálata

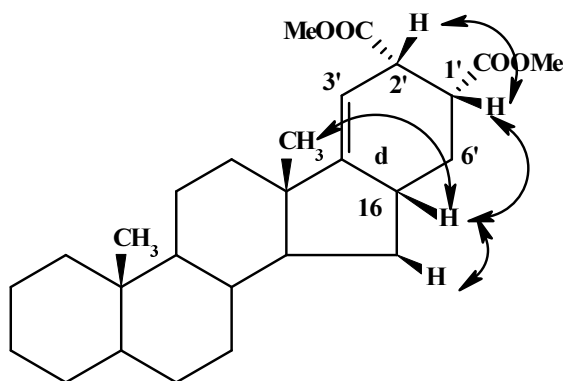
E vegyület könnyen előállítható a Heck-reakció és a cikloaddíción egymás követő alkalmazásával, amennyiben a reakcióelegyben a szteroidhoz csak a metil-akrilátot adjuk, mely dienofilként és Heck-reagensként is szerepel. A reakcióban igen szelektíven keletkezik a termék, melynek okai az FMO-elmélettel magyarázhatóak. A Diels-Alder reakció regioszelektivitásának értelmezéséhez ismernünk kell a két komponens határ-molekulapályáit, energiaszintjeit, és az atompályák részesedésének a mértékét is.

Az elektronszívó csoporttal szubsztituált metil-akrilát LUMO-ján a szubsztituenstől távolabbi szénatomon nagyobb a koefficiens. Ha egy elektronszívó csoport kapcsolódik a diénhez, az lecsökkenti a dién határmolekulapályáinak energiáját, és megváltoztatja annak polaritását (az elektronszívó csoporthoz kapcsolódó 21-es szénatom koefficiensét csökkenti, a 16-os szénatom koefficiensét pedig növeli). Tehát az elektronszívó csoporttal rendelkező dién HOMO-ja esetében is a szubsztituenstől távolabbi szénatomon nagyobb a koefficiens. A legerősebb kölcsönhatás azok között a szénatomok közt jön létre, amelyek határmolekulapályái nagyobb koefficienssel rendelkeznek. A két vegyület reakciója az úgynevezett „orto”-termék képződéséhez vezet.



80. ábra

A termék multiplettjeihez a hidrogének hozzárendelése az ^1H - ^1H -COSY segítségével nagyon könnyen elvégezhető. NOE tapasztalható a 2'-H, 16-H, 1'-H között, mivel a 3.5 ppm-nél látható jelnek (2'-H) megfelelő frekvencián a mintát besugározva jelnövekedés figyelhető meg 3.0 (1'-H) és 2.6 ppm-nél (16-H). Tehát e három proton térállása azonos. Ezt bizonyítja az is, hogy 3.0 ppm-nél 1'-H-t besugározva Overhauser effektus tapasztalható 3.5 ppm-nél (2'-H) és 2.6 ppm-nél (16-H). Tehát a 1', 2', és a 16-os szénatomon lévő hidrogének állása vagy mind α , vagy mind β . A 2.6 ppm-nél lévő 16-os hidrogént besugározva a 18-as metil jelén intenzitásnövekedést tapasztaltam, azaz e hidrogén azonos állású az anguláris metillel, tehát β . Ebből kifolyólag a 1', 2' is β -állású.

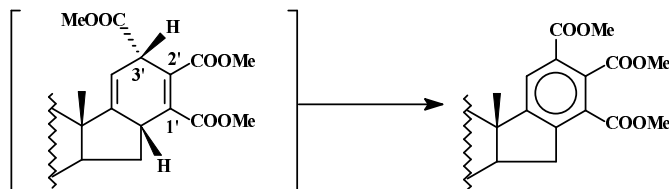


62

81. ábra

2.2.3.4. 1',2'-dimetil-3'-metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16,17-d]-ftalát (73) szerkezetének vizsgálata

A termék szerkezetét MS és NMR vizsgálattal sikerült azonosítani. A vegyületben egy aromás gyűrű van, melyben csak egyetlen aromás proton van, ennek jele 7.75 ppm-nél látható szingulett.



73

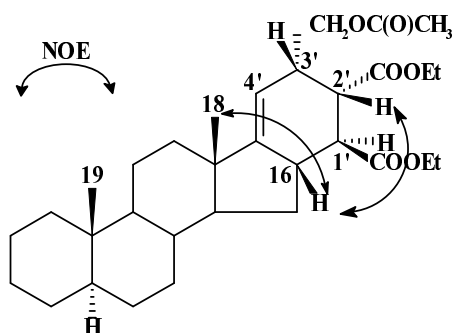
82. ábra

Az aromás származék valószínűleg a 82.ábrán látható vegyületből keletkezik, mivel a korábbi tapasztalatok szerint a főtermékek keletkezését minden esetben α -oldali támadás előzte meg. A ciklohexadién származékot nem sikerült tiszta állapotban kinyerni, mivel szinte azonnal átalakul az aromás származékká. Ezért csak a két vegyület elegyéről lehetett NMR spektrumot készíteni, de még ebben az esetben is igen kis százalékban (<10%) van jelen az átmenetileg képződő termék.

2.2.3.5. A 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -hidroxi-metil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (77) és a 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -acetoxi-metil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (78) szerkezetének vizsgálata

Az allil-származékokkal igen szelektíven kaptam meg az ötgűrűs termékeket. Minorkomponensek csak nyomokban voltak észlelhetőek. Allil-alkohol esetében, dienofil jelenléte nélkül képződő formil-származék legkézenfekvőbb bizonyítéka a formil-csoportban lévő proton jele (9.73 ppm-nél). Ez a jel nem jelenik meg, amennyiben dietil-fumarát is az elegyben van.

Az allil-származékok esetében is a korábban megismert sztereokémiát tapasztaltam, azaz a főtermék keletkezését α oldali közelítés előzte meg, mégpedig úgy, hogy a dietil-fumarát észter-csoportja a D-gyűrűvel ellentétesen helyezkedik el, tehát a 16-os szénatomon lévő hidrogén állása β .



78

83. ábra

Ezt igazolták a NOE kísérletek is. Pl. az allil-acetáttal kapott termék (**78**) esetében a mintát a 789 Hz-en besugározva, mely a 16-os szénatomon lévő hidrogén jelének (2.64 ppm) megfelelő frekvencia, a 2' szénatomon lévő hidrogén jelén és a 18-as metilcsoport jelén figyelhető meg intenzitásnövekedés. Az NMR vizsgálatok igazolták, hogy mind az allil-acetát mind az allil-alkohol esetében a 83. ábrának megfelelő sztereoizomer keletkezett.

2.3. A hidroszililezés alkalmazása dién kialakítására

Szubsztituált szteránvázás diének előállításának másik lehetséges útja, hogy a megfelelő konjugált enint alakítjuk át addíciós reakcióban. Mint azt az 1.3. fejezetben is láttuk, a szilícium jelentősége a biológiai hatást figyelembe véve a szteroidoknál is igen nagy, ezért elsőként a Stille-reakcióval előállított szteránvázás enin (**83**) hidroszililezését vizsgáltam.

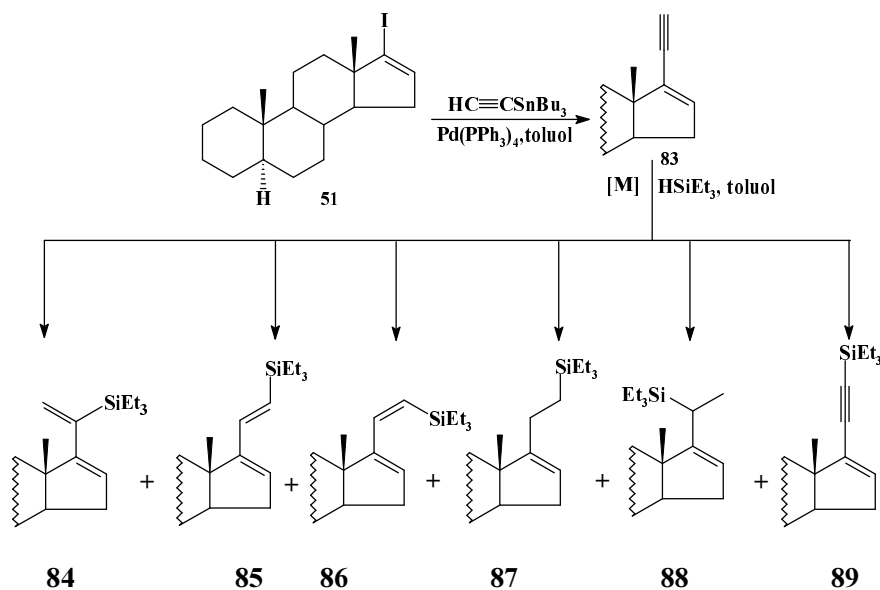
A trietil-szilil-csoportot tartalmazó szteroid-származékok két úton állíthatók elő:

a) A 17-jód-5 α -androszt-16-én és etinil-tributil-sztannán Stille-kapcsolási reakciójával előállított 5 α -pregn-16-én-20-int tisztítás után reagáltatjuk trietil-szilánnal.

b) Amennyiben a hidroszililezésnél alkalmazott katalizátor azonos a Stille-kapcsolás katalizátorával, a szililezett szteránvázás vegyület előállítható az úgynevezett „egy-edény” (one-pot) reakcióval. Ekkor a reakcióelegybe bemérjük a szteroidot, a katalizátort, a etinil-tributil-sztannánt, a trietil-szilánt, és az oldószert.

Kísérleteim sorám mindkét módszert kipróbáltam.

A hidroszililezés során elméletileg több vegyület is keletkezhet az alábbi egyenletnek megfelelően:



84. ábra

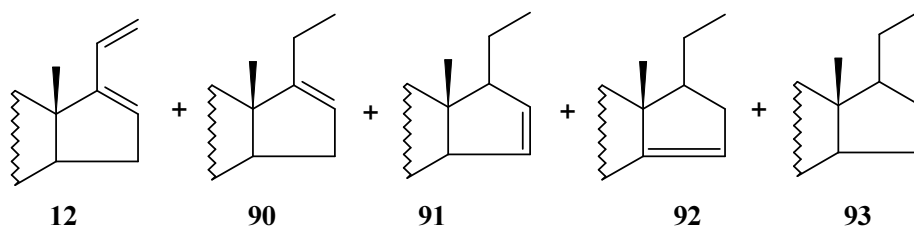
A hidroszililezési reakció fő problémája az, hogy nehéz a regio- és sztereo-szelektivitás befolyásolása, irányítása, így nagyon sokféle termék keletkezik. Ez a probléma részben megoldható a megfelelő katalizátorrendszer megválasztásával. (Mint azt az irodalmi részben láttuk, a ródium(0)-komplexek (*Z*)-szelektivitással [72,73,74], míg a kationos ródium-katalizátorok (*E*)-szelektivitással rendelkeznek. Szintén gyakran alkalmazott katalizátorok a platina tartalmú rendszerek. Elsősorban az úgynevezett Speier-katalizátort (hexakloro-platinasav) kell megemlíteni. Ennek használatával azonban az esetek többségében izomerek elegye keletkezett [75,76,77]. Palládium-komplexekkel történő hidroszililezésre csak igen kevés példa van [78].

Szteroidok esetében az irodalmi eredmények alapján nem jósolható meg, hogy mely izomerek keletkeznek, hiszen amint azt a korábbi szintéziseknél is megfigyelhettük, a szteroidok szerkezete erősen befolyásolja a reakciók szelektivitását.

2.3.1. A reakciókörülmények hatása a hidroszililezés sebességére és szelektivitására

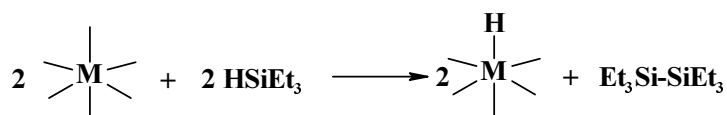
A 5 α -pregn-16-én-20-in különböző katalizátorok (platina-, ródium- és palládium-komplexek) jelenlétében végzett hidroszililezésével öt szililezett termék keletkezett. Két dién, 20-trietil-szilil-5 α -pregn-16,20-dién (**84**) és 21-trietil-szilil-pregn-16,20-dién (**85**) mellett 21-trietil-szilil-5 α -pregn-16-én-20-in (**89**), 21-trietil-szilil-5 α -pregn-16-én (**87**), 20-trietil-szilil-5 α -pregn-16-én (**88**) vegyületeket detektáltam. **84**, **85** szerkezetét spektroszkópiai vizsgálatok igazolták. *Z*-21-trietil-szilil-5 α -pregn-16,20-diént (**86**) nem lehetett kimutatni.

A pregnén származékok (**87**, **88**) a szililezett diének hidrogénezésével alakultak ki. **88** esetében valószínűleg a (20*R*) és (20*S*)-epimerek elegye keletkezik, elválasztásukat nem lehetett megoldani. Valamilyen fokú optikai indukció elképzelhető a szteránváz részéről, azonban ezt nem sikerült igazolni. Ezenkívül nyomokban 5 α -pregn-16,20-dién, és annak további hidrogénezett származékai is keletkeztek (ld. 85. ábra), de ezeknek együttes hozama kevesebb volt, mint 2 %. Hidrogénezést, mint mellékreakciót korábban is megfigyeltek hidroszililezés során [79,80,81].



85. ábra

A hidrogénezett termékek keletkezése hidrido-palládium komplexek jelenlétére utal. Ilyen komplexek megjelenése kétféleképpen is magyarázható. Képződhetnek egyrészt a trietil-szilán — hexaetil-diszilán átalakulás (86. ábra) közben, másrészt egy olyan enin — trietil-szilán reakcióban keletkezik, melynek terméke nem dién, hanem a szililcsoporttal szubsztituált enin (**89**). (Kísérleteim során általában mind hexaetil-diszilán, mind **89** jelenlétét tapasztaltam a reakcióelegyben).



86. ábra

Összehasonlítottam különböző, a hidroszililezésnél gyakran alkalmazott katalizátorok aktivitását, és a reakciók szelektivitását. A H_2PtCl_6 és a kationos ródium komplexek mutatták a legnagyobb aktivitást (ld. 15. táblázat 1. ,5. és 7. sora). Pd^0 és Rh^0 komplexek használatakor hosszabb reakcióidő volt szükséges a teljes konverzió eléréséhez (ld. 15. táblázat 3. ,8. és 10. sora).

A legszelektívebb katalizátornak a hexakloro-platinasav bizonyult, melynek alkalmazásakor 76%-os hozamban a **84** dién keletkezett. A $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2 + \text{PPh}_3$ rendszer hasonló szelektivitást mutatott (ld. 15. táblázat 8. és 9. sora). Kationos ródium komplexek jelenlétében szintén **84** volt a főtermék, ugyanakkor ezek a katalizátorok a dehidrogénezéssel együtt járó, **89** keletkezését eredményező szililezést és a hidrogénezést is elősegítették.

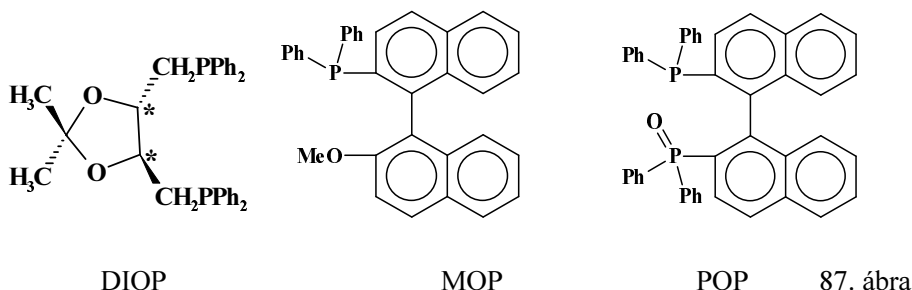
A $\text{Rh}(0)$ és $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátorok izomerek elegyét eredményezték. Mivel a pregn-16-én-20-in Stille-kapcsolással történő előállításánál a korábbi vizsgálatok szerint a $\text{Pd}(0)\text{-Ph}_3\text{As}$ rendszer igen hatásosnak bizonyult [63], ezt a katalizátort is kipróbáltam, de nem volt aktív a hidroszililezésnél. Jelenlétében nem tapasztaltam átalakulást.

15. táblázat 5 α -Pregna-16-én-20-in hidroszililezése^a

sor-szám	Katalizátor	reakciódő (h)	reakció-hőm. (°C)	konv. (%)	Termékmegoszlás (%) ^b			
					84	85	87,88	89
1	H ₂ PtCl ₆	0.5	100	93	76	10	8	6
2	Pt(DPPB) ₂	8	100	66	71	8	9	12
3	Pd(PPh ₃) ₄	24	100	98	41	29	16	14
4	Pd ₂ (dba) ₃ + 8 AsPh ₃	18	100	-	-	-	-	-
5	[Rh(cod)MOP]BF ₄	0.5	100	100	54	9	18	19
6	[Rh(cod)MOP]BF ₄	5	25	100	56	5	20	19
7	[Rh(nbd) ₂]OTf + 2 PPh ₃	0.5	100	100	48	8	33	11
8	[Rh(nbd)Cl] ₂ + 2 PPh ₃	5	100	95	81	4	7	8
9	[Rh(nbd)Cl] ₂ + 2 PPh ₃	24	25	99	66	3	14	17
10	Rh(CO) ₂ acac + 2 PPh ₃	18	100	96	26	29	34	11
11	Rh(CO) ₂ acac + 2 PPh ₃	18	60	97	29	39	20	10
12	Rh(CO) ₂ acac +(S,S)-DIOP	18	60	98	32	37	22	8

a: 5 α -pregn-16-én-20-in/trietil-szilán/katalizátor: 1/2/0.2, oldószer: toluol; b: 100 x mól termék/ mól összes szteroid termék

A hőmérséklet változtatása és királis kétfogú ligandum (87. ábra) alkalmazása nem befolyásolta számottevően a termékmegoszlást. (Az alkalmazott kétfogú ligandumok az alábbi ábrán láthatók. A POP és MOP ligandumok a fémhez egyrészt a foszforon, másrészt az oxigénen keresztül koordinálódnak.)



87. ábra

Az $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ komplexek esetében a másik dién (**85**) keletkezett főtermékként, azonban sajnos nem számottevő fölényben (ld. 15. táblázat 10-12. sora). A $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ + foszfin rendszer jelenlétében magasabb hőmérsékleten nagyobb mennyiségű hidrogénezett termék keletkezését figyeltem meg **85** rovására.

Kísérleteket végeztem trietil-szilán helyett triklór-szilánnal is, azonban ekkor szilárd anyag vált ki a reakcióelegyből. A kiszűrt anyag NMR vizsgálatok alapján szteroidok elegye volt, valószínűleg szteroid-dimereké. Elválasztásuk, azonosításuk sikertelen volt. Dimerek képződésével már találkoztak hidroszililezés során (ld. 1.4.2. fejezet). Szteroidok más jellegű dimerképződését korábban is megfigyelték homogénkatalitikus reakciók alkalmazásakor [68].

2.3.2. A Stille-reakció és a hidroszililezés alkalmazása egy elegyben

A hidroszililezés során sikerrel alkalmazott katalizátorok közül a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ komplex korábban a Stille-kapcsolásban is aktívnak bizonyult. Ez adta azt az ötletet, hogy a két lépést egy elegyben is kipróbáljam. A korábbi “egy-edény” reakciókkal szemben (ld. 2.1.1. és 2.2.1. fejezetek) a különbség az, hogy ebben az esetben mindkét lépés homogénkatalitikus. Kérdés volt az, hogy az egyes reakciókban résztvevő reagensek nem gátolják-e a másik lejátszódását. Meg kell említeni, hogy semmiféle irodalmat nem találtam e két reakciótípus egy elegyben történő alkalmazására.

A szteroid (17-jód-5 α -androszt-16-én), a Pd(PPh₃)₄, az etinil-tributil-sztannán, a trietil-szilán, és az oldószer elegyét 100 °C-on a 16. táblázatban megadott ideig melegítettem (5-15 óra). A reakciók lefolyását gázkromatográfias módszerrel követtem. Azt tapasztaltam, hogy az első lépés — a Stille-kapcsolás — gyorsabban játszódott le, mint a hidroszililezés. A hidroszililezés szelektivitása különbözött a 2.3.1. fejezetben ismertetett reakcióétól. A főtermék a szubsztituált származék (**89**). Részben telített szilil származékok (**87**, **88**) csak néhány százalékban voltak

megfigyelhetők (16. táblázat 1-2. sora), bár a kiindulási enin (**83**) hidrogénezésével képződő vegyületek jelen voltak. Az eltérő termékmegoszlás valószínűleg annak köszönhető, hogy a sztannán jelenlétében a hidroszililezés nemcsak homogénkatalitikus, hanem gyökös úton is lejátszódik. Ezt igazolja az is, hogy hidrokinont adva az elegyhez a termékmegoszlás hasonlít a **83** eninből kiinduló $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ jelenlétében lejátszódó hidroszililezéshez (ld. 16. táblázat 3. sora és 15. táblázat 3. sora). A különböző szilánok gyökös reakciói jól ismert folyamatok [69].

16. táblázat 17-jód-5 α -androszt-16-én reakciója etinil-tributil-sztannánnal és trietil-szilánnal ún. „egy-edény”-reakcióban^a

sor-szám	katalizátor	r.idő (h)	konv (%)	termékmegoszlás (%) ^b							
				83	84	85	87,88	89	12	90-92	93
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	5	100	86	3	-	-	6	nyomokban	5	nyomokban
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	15	100	-	11	-	4	45	4	33	3
3 ^c	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	15	100	-	52	19	14	15	-	nyomokban	-

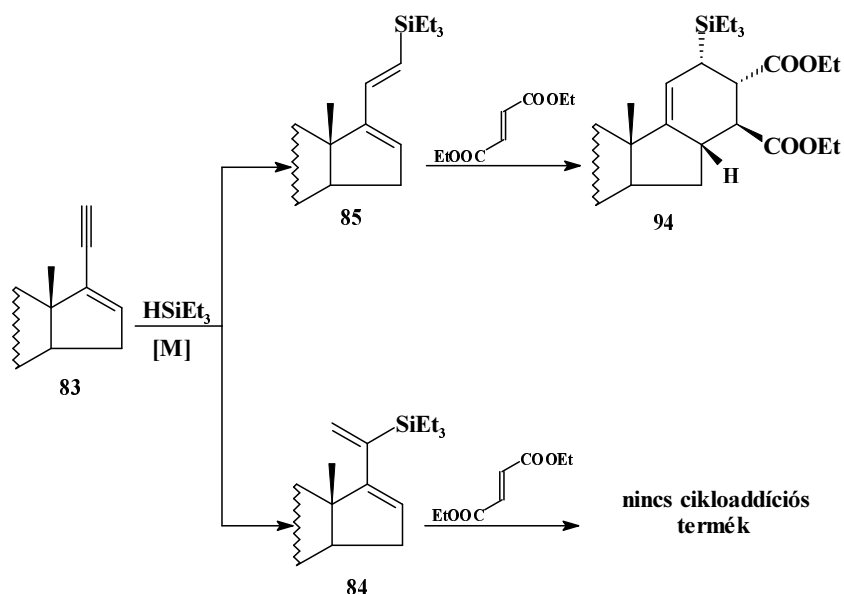
a: 100 °C, : 17-jód-5 α -androszt-16-én /etinil-tributil-sztannán/trietil-szilán/katalizátor: 1/1.1/2/0.2, oldószer: toluol; b: 100x mól termék/ mól összes szteroid termék
c: hidrokinon hozzáadásával

2.3.3 A szililezett szteránvázas diének cikloaddíciós reakciója

A továbbiakban vizsgáltam a szililezett szteránvázas diének továbbalakításának lehetőségét cikloaddíciós reakcióban. A korábbiaknak megfelelően itt két út képzelhető el az ötgyűrűs célvegyület előállítása érdekében:

- Az izolált diénhez adjuk a dienofil-partnert,
- A szteroid-enint reagáltatjuk a trietil-szilánnal a dienofil jelenlétében („egy-edény”-reakció)

Mivel korábban a dietil-fumarátot találtam a legjobb (legszelektívebb és legreaktívabb) dienofil partnernek, itt is ezt használtam.



88. ábra

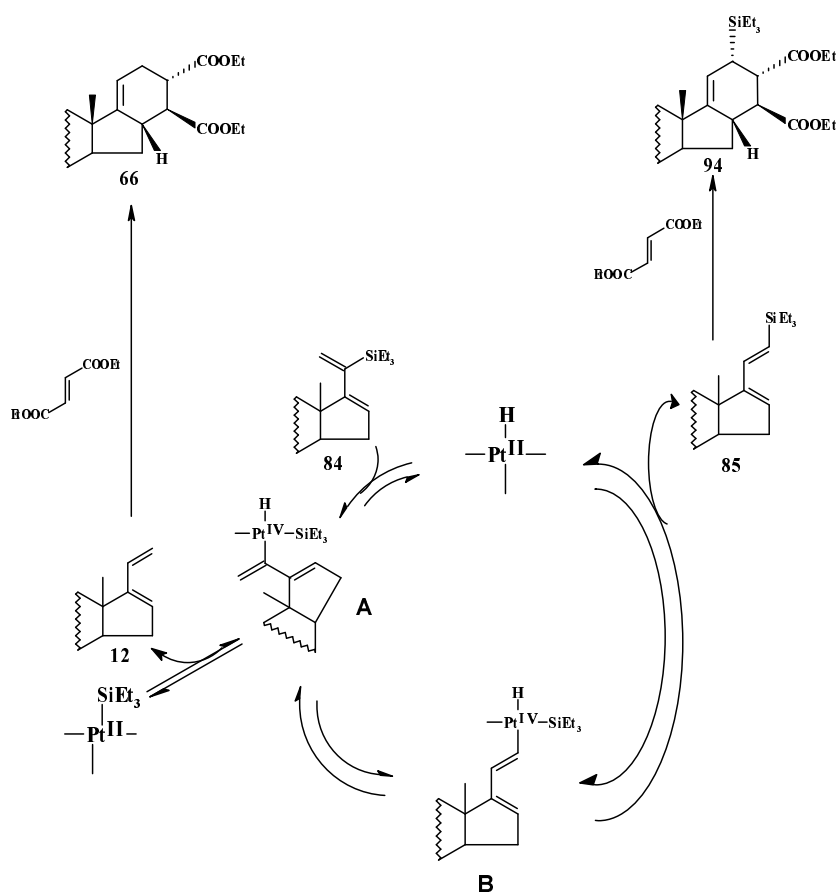
Az első módszer szerint dolgozva azt tapasztaltam, hogy a két dién közül csak az egyik hajlamos cikloaddíciós reakcióra. Megfelelő reakcióidő után (14 h) dienofil jelenlétében **85** teljesen átalakult cikloaddíciós termékké, melynek jelentős része a **94** izomer. Egy kisebb mennyiségben (<5%) jelenlévő, azonos molekulatömegű komponenst is kimutatható volt az elegyben, ezt azonban nem tudtam olyan mennyiségben izolálni, hogy pontos szerkezetét meghatározzam.

A másik dién (**84**) azonban még magasabb hőmérséklet (60 °C helyett 120 °C) és hosszú reakcióidő (60 h) után sem szolgáltatott ötgyűrűs terméket. Ezt csak azzal magyarázhatjuk, hogy a dién transzoid konformációjú. Ezt igazolja a DTMM 2.0 módszerrel optimalizált számítás is. (A DTMM egy geometriai optimalizációs molekulamodellező szoftver, mely figyelembe veszi a kötése energiák mellett a van der Waals és Coulomb kölcsönhatásokat is. Elsősorban olyan vegyületekre alkalmazható, melyeknél a szterikus tényezők a meghatározóak a térszerkezet kialakításában, az elektronikus tényezők kevésbé jelentősek.) A ciszoid elhelyezkedés valószínűleg kedvezőtlen a trietil-szilil- és 18-as metilcsoport közelsége miatt.

A *b)* módszer szerint végezve a szintézist a termékmegoszlás különbözött attól, amit az eddigi kísérletek alapján vártam. Hosszabb reakcióidő után a cikloaddíciós termékek aránya nagyobb, mint azt a korábbi, hidroszililezési kísérletekben nyert diének mennyiségéből számolva kapjuk (ld. 15. táblázat 1. sor, mindössze 10% **85** keletkezik 0,5 óra után, a konverzió 93%-os, ezzel szemben a 17. táblázat adatai szerint 98%-os konverziónál 18 óra után már 66% cikloaddíciós termék **94** keletkezik, mely kizárólag **85**-ből alakulhat ki.). "Egy-edény" reakcióban tehát **84** tekintélyes mennyisége elfogy.

A lejátszódó folyamatok tisztázására két reakciót is végeztem. Egyrészt tisztán kinyert **84**-et és dietil-fumarátot melegítettem toluol oldószerben H_2PtCl_6 jelenlétében. Ebben az esetben egy másik, a korábbi kísérletekből már ismert cikloaddíciós termék (**66**, ld. 2.1.2.4. fejezet) kialakulását figyeltem meg.

A következő kísérlet során ismét a tisztán kinyert **84** diént melegítettem, ezúttal trietil-szilán felesleg, a dienofil, és H_2PtCl_6 jelenlétében. Ekkor a **94** cikloaddukt keletkezését figyeltem meg (18 óra után 32%-os hozamban). Ez csak úgy képzelhető el, ha az alkalmazott reakciókörülmények között **84** egy része **85**-té alakul.



89. ábra

A fenti tapasztalatok alapján a következő mechanizmus képzelhető el. A trietil-szilán redukáló hatására aktív Pt(II).komplex alkul ki. Első lépésben **84** oxidatív addíciója történik a platina-hidridre. Az így képződő Pt(IV) komplexből (**A**) redukatív eliminációval juthatunk a 5 α -pregna-16,20-diénhez (**12**), vagy izomerizációval a **B** komplexhez. Ez utóbbiból képződhet redukatív eliminációval **85**. A 5 α -pregna-16,20-dién (**12**) dietil-fumaráttal lejátszódó cikloaddiciója vezet a **66** addukthoz, míg **85** hasonló reakciója **94** keletkezését eredményezi. A **84**→**12** átalakuláshoz szükséges hidrogén valószínűleg a trietil-szilil-csoportból származik. Ezt igazolja az is, hogy a reakcióelegyben GC-MS segítségével szilícium-tartalmú oligomereket azonosítottam.

Mint az a 17. táblázatból is látszik, a b) reakcióút alkalmazásakor más hidroszililező katalizátorokkal is a platinasav jelenlétében tapasztalhoz hasonló eredményt kaptam. Így például Rh(CO)₂(acac) + 2 PPh₃ és Pd(PPh₃)₄ jelenlétében szintén elreagál **85**, valamint **84** sem kimutatható az elegyben, miközben a teljes átalakulásnál 40 % cikloaddíciós termék (**94**) keletkezik.

17. táblázat **94** szintézise 17-etinil-5 α -androszt-16-énből (**83**)^a

Sor-szám	Katalizátor	r.idő [h]	Konv. [%]	Termékmegoszlás (%) ^b				
				83	84	86,8 7	88	94
1	Pd(PPh ₃) ₄	5	62	40	-	30	3	27
2	Pd(PPh ₃) ₄	48	75	16	-	37	7	40
6	Rh(CO) ₂ (acac) + 2 PPh ₃	18	>98	6	-	31	24	39
8	[Rh(cod)MOP] BF ₄	18	>98	16	-	25	19	40
9	H ₂ PtCl ₆	18	98	18	-	8	8	66

a: 5 α -pregn-16-én-20-in/trietil-szilán/katalizátor: 1/2/0.2, oldószer: toluol

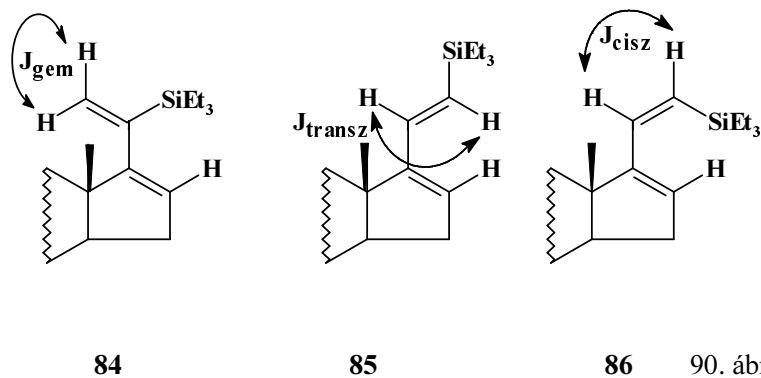
b: 100 x mól termék/ összes szteroid termék

2.3.4. Az előállított vegyületek szerkezetének azonosítása

A hidroszililezés során keletkező termékeket elsősorban GC-MS segítségével sikerült azonosítani. Így tehát a többkomponensű termékekegyből sikerült kimutatni a trietil-szilil csoportot tartalmazó konjugált enint (**89**), a hidrogénezett szilil-szteroid származékokat (**87**, **88**), valamint a céltermékeket, két azonos molekulatömegű diént (**84**, **85**). A diéneket sikerült tisztán is kinyerni, és pontos szerkezetüket NMR vizsgálatokkal is alátámasztani. A hidrogénezett (**87**, **88**) és dehidrogénezett (**89**) szilil csoportot tartalmazó szteránvázak vegyületek esetén a szerkezetazonosítás GC-MS vizsgálatokkal történt. A nyomokban talált egyéb hidrogénezett származékok (melyek a kiindulási szteránvázak-enin (**83**) hidrogénezésével keletkeztek) kimutatása, azonosítása szintén GC-MS segítségével történt.

2.3.4.1. 20-trietil-szilil-5 α -pregna-16,20-dién (**84**) és (E)-21-trietil-szilil-5 α -pregna-16,20-dién (**85**) szerkezetének azonosítása

A vegyületek szerkezetének meghatározása a tömegspektroszkópiás vizsgálaton túl az NMR spektrumból leolvasható csatolási állandók segítségével történt. Az 5 α -pregna-16-én-20-in hidroszililezése során elvileg az alábbi három, különböző szerkezetű dién keletkezhet.



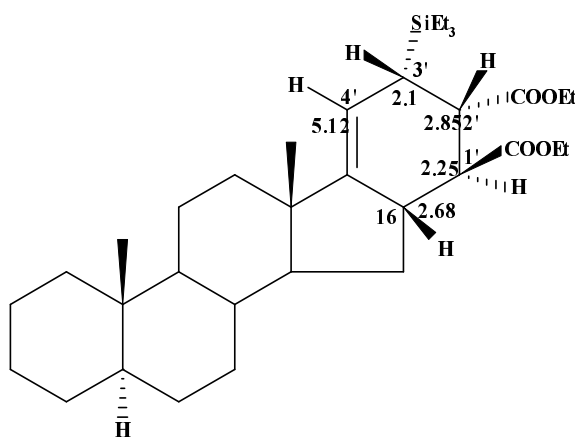
90. ábra

Az egyik vegyület spektrumában a három telítetlen szénatomhoz kapcsolódó proton 6,0; 5,94 és 5,82 ppm eltolódásoknál jelentkezett. Ezek közül az 5,94 ppm-es jel multiplett, ez tehát a 16-os szénatomhoz kapcsolódó proton jele. A további két jel 2 Hz-es csatolási állandójú dublett. Ez a csatolási állandó a protonok geminális elhelyezkedésére utal, tehát ez a vegyület a **84** szerkezettel írható fel.

A másik dién spektrumában szintén megtalálható volt egy dublett-pár: 5,51 és 5,30 ppm-nél, 13 Hz-es csatolási állandóval. Ez inkább egy *transz* csatolásnak felel meg, a vegyület tehát a **85**. Alátámasztja ezt annak a cikloadduktnak a szerkezete is, mely ebből a diénből alakul ki (ld. következő pont). A cikloaddíciós termékekben (**94**) ugyanis a 16-H és 3'-H azonos térállású, ilyen vegyület *syn*-addíciót feltételezve csak **85**-ből képződhet.

2.3.4.2. 1'β, 2'α-bisz(etoxi-karbonil)-3'α-trietil-szilil-5α-androsztano-[16α,17-e]-ciklohex-4'-én (**94**) szerkezetének azonosítása

A cikloaddíciós termék szerkezetét egyrészt ^1H NMR technikákkal, másrészt ^{13}C mérésekkel (DEPT) sikerült meghatározni. A COSY felvételtől megállapítható, hogy az olefin proton (5.12 ppm) csatol két protonnal: a 3' szénatomon lévővel és allil-csatolásban a 16-os szénatomhoz kapcsolódóval. Az ennek megfelelő keresztcsúcsok a 2.1 (3'-H) valamint 2.68 ppm-nél (16-H) láthatóak. A 2.68 ppm-hez rendelhető proton csatol még a 15-ös szénatomhoz kapcsolódó protonokkal. A 3' proton keresztcsúcsot ad 5.12 ppm-nél (4'-H, olefin proton) és 2.85 ppm-nél, mely fentieknek megfelelően a 2' szénatomon lévő proton jele. A 2'-H keresztcsúcsot ad 3'-H-val (2.68 ppm) és 2.25 ppm-nél lévő proton jelével (1'-H). Végül az 1'-H proton csatolásban van a 16-os helyen lévő protonnal.



94

91. ábra

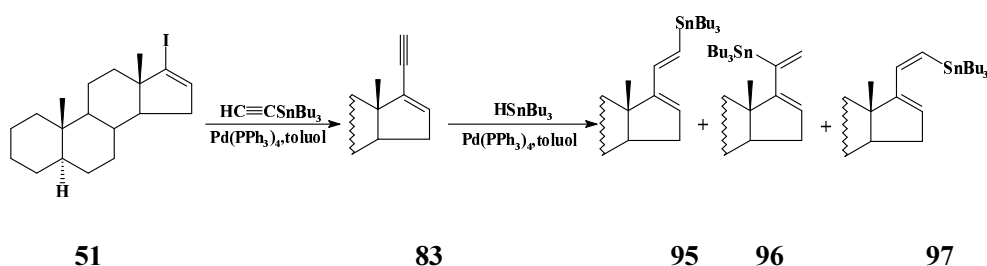
A NOE vizsgálatok szerint a sztereokémia a korábbiaknak megfelelően alakul. A 16, 2', és 3' szénatomokhoz csatlakozó hidrogének állása egyaránt β, az 1' szénatomon α. Az azonosított szerkezetből is az derül ki, hogy a szteránvázis **85**

diénből keletkezett a cikloaddíciós termék mégpedig α oldali közelítéssel. Amennyiben a **86** diénből keletkezett volna, akkor a 2' szénatomon lévő hidrogén állása α lenne.

2.4. A hidrosztannilezés alkalmazása dién kialakítására

További két módszerrel próbálkoztam egyéb szteránvázás diének kialakítása céljából.

Az egyik ilyen reakció a hidrosztannilezés volt. A reakció eredményeképpen a termékben egy trialkil-ón-csoport kialakulását vártam, mely további átalakításokat tenne lehetővé Stille-kapcsolási reakcióban.



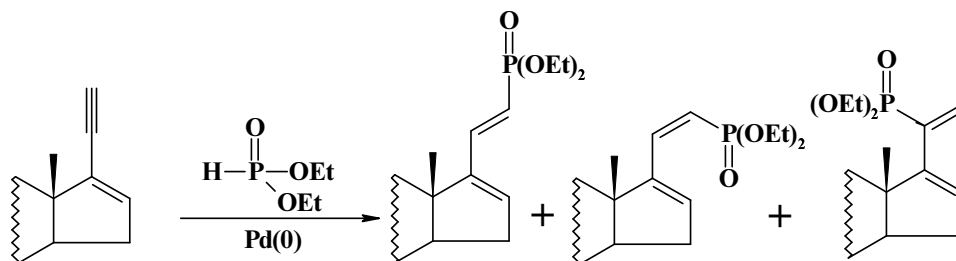
92. ábra

Ebben a reakcióban azonban nem sikerült előállítani a kívánt **95**, **96** és **97** termékeket. HSnBu_3 -mal történő reakciók esetében mindig számolni kell hexabutil-disztannán képződésével. A hidrosztannilezés sebessége igen lassú szteroidok esetében és csak nyomokban keletkeztek a várt vegyületek. A tributil-sztannánból hexabutil-disztannán keletkezett, mely további reakciókra nem volt képes.

2.5. A hidrofoszforilezés alkalmazása dién kialakítására

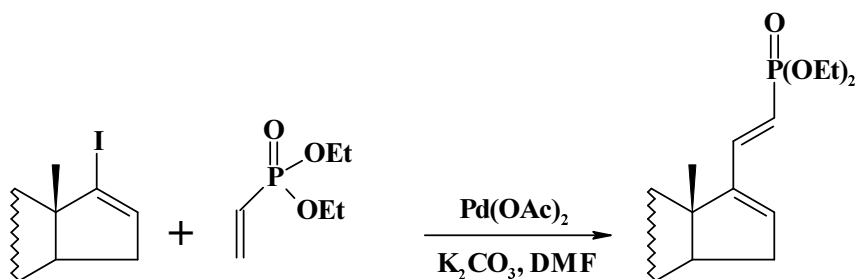
Az 1.2. fejezetben bemutattam, hogy a foszfortartalmú szteroidok biológiai hatása fontos lehet. Foszfonsav-csoportot tartalmazó származékok, melyeket a megfelelő foszfonátokból lehet előállítani, 5α -reduktáz inhibitor hatással rendelkeznek. Előzményként azt láttuk, hogy a jód-vinil tartalmú szteroidok dietil-foszfittal $\text{Pd}(0)$ jelenlétében kézségesen reagálnak és foszfonátok alakulnak ki jó hozammal (ld.1.2. fejezet)

Szteránvázas foszfonátok kialakításának másik lehetősége az volt, hogy a pregna-16-én-20-int hidrofoszforilezzük. A cél az volt, hogy a 91. ábrának megfelelően egy foszfonát funkciós csoporttal rendelkező szteránvázas dién alakuljon ki, melynél a cikloaddícióban való továbbalakítás lehetősége fennáll.



93. ábra

Egyszerűbb molekuláknál már leírták a szintézist (1.8.3. fejezet), azonban szteroidnál mégsem sikerült előállítani a foszfonátot. Hosszú reakcióidő után (72 h) még nyomokban sem tudtam kimutatni a terméket. Az egyik kívánt vegyületet azonban elő tudtam állítani egy másik úton, Heck kapcsolási reakcióval, dietil-vinil-foszfonátot alkalmazva reakciópartnerként. A 17-jód-5 α -androszt-16-ént $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és K_2CO_3 jelenlétében 5 ekvivalens dietil-vinil-foszfonáttal reagáltatva jó hozammal (84%) és igen jó szelektivitással keletkezett a **98** szteránvázas dién.

**98** 94. ábra

A **98** vegyületet ezután tisztán kinyerve az elegyből, reagáltattam a legreakcióképesebb dienofilnek megismert dietil-fumaráttal. Cikloaddíciós termék keletkezését azonban nem tapasztaltam.

Ennek a szterikus okokon túlmenően feltételezhetően elektronikus okai is lehetnek. A konjugációban a $\text{P}=\text{O}$ kötés és az oxigén magános párjai is részt vesznek. Így az elektronok nemcsak a dién négy szénatomján, hanem a foszforon és az oxigénen is megoszlanak.

3. Metodikai rész

3.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok előállítása, minősége

3.1.1. Katalizátorok

A $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t PdCl_2 -ből és PPh_3 -ból kiindulva hidrazin-hidrát redukálószerrel [70], a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ -t PdCl_2 -ből és dibenzilidén-acetonból nátrium-acetát jelenlétében állítottam elő [71]. A PdCl_2 Reanal vegyszer, az alkalmazott trifenil-foszfín és trifenil-arzin, H_2PtCl_6 Fluka, Rh komplexek Aldrich termékek voltak.

3.1.2. Szubsztrátumok, reagensek

A vinil-halogenid szerkezeti egységet tartalmazó szteroidokat a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT. kutatói bocsátották rendelkezésemre. A vinil-tributil-sztannán, etinil-tributil-sztannán, tributil-sztannán, allil-alkohol, allil-acetát Aldrich vegyszer volt. A dietil-maleátot, metil-akrilátot és a dietil-fumarátot ismert módszer alapján állítottam elő. A (-)-di-(*1R*)-mentil-fumarát, trietil-szilán, dietil-vinil-foszfónát Fluka, maleinsavanhidrid Reanal termék volt.

3.1.3. Oldószerek, gázok

A kísérletekhez alkalmazott oldószerek Reanal vegyszerek voltak. A toluolt Na_2SO_4 -tal szárítottam, Na jelenlétében refluxáltattam, majd a vízmentesítés után argon alatt desztilláltam. Az inert körülmények biztosítását szolgáló argon gázt "DEDUX-E" töltetű oszlopon oxigénmentesítettem, majd szilikagéllel és foszforpentoxiddal töltött csöveken keresztülvezetve szárítottam.

3.2. Kísérletek kivitelezése

3.2.1. Szteránvázis vinil-jodidok kapcsolása vinil-tributil-sztannánnal vagy etinil-tributil-sztannánnal Stille-féle reakcióban

Egy szeptumos feltétellel ellátott Schlenk-csőbe 1 mmól szteroidot, 0.02 mmól katalizátort mértem be. Ezután a rendszert argon atmoszférába helyeztem, majd a megfelelő mennyiségű oldószert (1mmól szteroidhoz 10 ml toluolt) és vinil-tributil-sztannánt vagy etinil-tributil-sztannánt (1 mmól szteroidhoz 10%-os feleslegben)

injektáltam az elegyhez. A reakciót folytonos kevertetés mellett 100°C-os olajfürdőn meghatározott ideig végeztem. **12, 83** esetében a reakcióelegyet KF telített vizes oldatával kiráztam, és a keletkező rendkívül rosszul oldódó FSnBu_3 -t szűrővel távolítottam el. A két fázis elválasztása után a szerves fázist Na_2SO_4 -tal szárítottam, a toluolt vákumban eltávolítottam, és a terméket metanolból kristályosítottam. A láktámgyűrűs szteroidok esetén a reakcióelegyet az önvegyületektől hexános mosással tisztítottam meg.

3.2.2. $\Delta^{16,20}$ szteroidszármazékok reakciója különböző dienofilekkel

A kristályosítással megtisztított diént (1 mmól) és a kísérletnek megfelelően 1, 1.5, 2 ekvivalens dienofil reagenst összemértem egy lombikban, majd toluol oldószerben 1 órán át 100°C-os olajfürdőn kevertettem. Az oldószert vákuumban eltávolítottam, majd a terméket etil-acetát:hexán=60:40 (**54, 64, 94**), vagy etil-acetát:hexán=40:60 (**56, 66**) eluenssel szilikagél oszlopon kromatografáltam. **67** esetében a terméket etil-acetátból kikristályosítottam.

3.2.3. Szteránvázas vinil-jodidok kapcsolási reakciója vinil-tributil-sztannánnal, majd a keletkezett dién további Diels-Alder reakciója

Szeptumos feltétellel ellátott Schlenk-csőbe 1 mmól szteroidot, 0.02 mmól katalizátort mértem be. Ezután a rendszert argon atmoszférába helyezve, majd a megfelelő mennyiségű oldószert (0.1 mmól szteroidhoz 1ml toluolt) és vinil-tributil-sztannánt (0.1 mmól szteroidhoz 32.5 μl -t, azaz 10%-os feleslegben) injektálva az elegybe, szintetizáltam a diént. A reakció előrehaladását gázkromatográfiás úton követtem. A vinilezés teljes lejátszódása után adtam az elegyhez a dienofil reagenst. Az önvegyület eltávolítása a 3.2.1. fejezetben, a termék tisztítása a 3.2.2. fejezetben leírtak szerint történt.

3.2.4. Szteránvázas vinil-jodidok kapcsolási reakciója vinil-tributil-sztannánnal és további "in situ" Diels-Alder reakciója

A szeptumos feltétellel ellátott Schlenk-csőbe bemértem 0.1 mmól szteroidot, 0.002 mmól katalizátort, ezek után inert atmoszférába helyeztem. Majd 0.1mmól szteroidhoz 1ml oldószert, 32.5 μl vinil-tributil-sztannánt és a szteroidhoz 1, 1.5, 2

ekvivalens mennyiségben dienofil reagenst adtam. Ezután 100°C-os olajfürdőn meghatározott ideig keverttem. Az ónvegyület eltávolítása a 3.2.1. fejezetben, a termék tisztítása a 3.2.2. fejezetben leírtak szerint történt.

3.2.5. Szteránvázás vinil-jodidok kapcsolása elektronszegény olefinnel Heck-féle reakcióban

Egy szeptumos feltétellel, refluxhűtővel, gázkivezetővel ellátott lombikba bemértem 0.02 mmól $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ vagy $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizátort és 1 mmól 17-jód-5 α -androszt-16-ént, 5 mmól $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot \text{t}$. A készüléket argonnal többször átöblítettem, inert atmoszféra alá helyeztem. Ezután a szeptumon keresztül a készülékbe injektáltam 2 mmól metil-akrilátot (vagy 5 mmól allil-alkoholt, vagy allil-acetátot), 2 mmól dietil-fumarátot. Ha bázisként nem K_2CO_3 -ot használtam, 5 mmól trietil-amint, szintén a szeptumon keresztül jutattam az elegyhez. Az elegyet 30 órán keresztül 100 °C-on keverttem. Az oldószert és a nem reagált reagenseket vákuumban eltávolítottam. A maradékot kloroformban feloldottam, mostam kétszer 20 ml 5%-os HCl-oldattal, 20 ml telített NaHCO_3 -oldattal, telített sóoldattal. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottam. A bepárlás után a további tisztítást oszlopkromatográfiával végeztem: **61** esetén hexán/etil-acetát: 80/20 eleggyel, **98** esetén kloroform/metanol 95/5 eluenssel.

3.2.6. Szteránvázás vinil-jodidok kapcsolási reakciója elektronszegény olefinnel és további "in situ" Diels-Alder reakciója

Egy szeptumos feltétellel, refluxhűtővel, gázkivezetővel ellátott lombikba bemértem 0.02 mmól $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ vagy $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizátort és 1 mmól 17-jód-5 α -androszt-16-ént. A készüléket argonnal többször átöblítettem, inert atmoszféra alá helyeztem. Ezután a szeptumon keresztül a készülékbe injektáltam 2 mmól metil-akrilátot (vagy 5 mmól allil-alkoholt, vagy allil-acetátot), 2 mmól dietil-fumarátot. Ha bázisként nem K_2CO_3 -ot használtam 5 mmól trietil-amint, szintén a szeptumon keresztül jutattam az elegyhez.. Az elegyet 30 órán keresztül 100 °C-on keverttem. Az oldószert és a nem reagált reagenseket vákuumban eltávolítottam. A maradékot kloroformban feloldottam, mostam kétszer 20 ml 5%-os HCl-oldattal, 20 ml telített NaHCO_3 -oldattal, telített sóoldattal. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottam. A bepárlás után a további tisztítást oszlopkromatográfiával végeztem. Az eluens hexán/etil-acetát elegye volt (**68a**, **68b**, **70b**: 80/20; **77**: 70/30; **78**: 50/50 arányban).

3.2.7. Szteránvázas enin hidroszililezése

Egy szeptummal ellátott Schlenk-csőbe 1 mmól pregna-16-én-20-int, 0.02 mmól katalizátort mértem össze inert körülmények között. A szeptumon keresztül beinjektáltam 2 mmól trietil-szilánt, és a toluol oldószert. Meghatározott ideig 100 °C-on kevertem. A toluolt és a nem reagált illékony komponenseket vákuumban eltávolítottam. A termékeket oszlopkromatográfiás úton szétválasztottam hexán-etil-acetát 60:40 eleggyel.

Megjegyzés:

3.2.8. Szteránvázas vinil-jodidok kapcsolási és hidroszililezési reakciója egy elegyben

Egy szeptummal ellátott Schlenk-csőbe bemértem 1 mmól 17-jód-5 α -androszt-16-ént és 0.02 mmól katalizátort, majd inert atmoszféra alá helyeztem a készüléket. A szeptumon keresztül 1,1 ekvivalens etinil-tributil-sztannánt, 2 mmól trietil-szilánt és 10 ml toluol oldószert injektáltam a reakcióedénybe. Az elegyet 15 órán keresztül 100 °C-on melegítés közben kevertem. A reakciót GC-vel követtem. A reakcióelegyet KF telített vizes oldatával kiráztam, és a keletkező rendkívül rosszul oldódó FSnBu₃-t szűréssel eltávolítottam. A két fázis elválasztása után a szerves fázist Na₂SO₄-tal szárítottam, a toluolt és a nem reagált szilánokat vákuumban eltávolítottam. A termékeket oszlopkromatográfiás úton szétválasztottam hexán/etil-acetát 60/40 eleggyel.

3.2.9. Szteránvázas-enin hidroszililezése és további "in situ" Diels-Alder reakciója

Egy szeptumos feltétellel ellátott Schlenk-csőbe bemértem 1 mmól szteránvázas enint (pregna-16-én-20-int), és 0.02 mmól katalizátort. A készüléket argonnal átöblítettem és a Schlenk csőbe a szeptumon keresztül 2 mmól trietil-szilánt, 2 mmól dietil-fumarátot és oldószert injektáltam. A reakcióelegyet 100 °C-on meghatározott ideig melegítettem. Az oldószert és a nem reagált reagenseket vákuumban eltávolítottam. A maradékot kloroform eluenssel szilikagéles oszlopon kromatografáltam.

3.3. Analitikai vizsgálatok

A kísérletek konverzióit gázkromatográfiás úton határoztam meg. Annál a szteroidnál, ahol gázkromatográfiás elemzés nem volt lehetséges, az oldószer eltávolítása után az elegy ^1H -NMR spektruma alapján közelítő értékelést végeztem.

A gázkromatográfiás vizsgálatok Shimadzu GC-14A készüléken 10 m-es HP-17 kolonnán történtek. A GC-MS felvételek Hewlett Packard 5971A tömegszelektív detektoros gázkromatográfyon készültek. Az ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokat TMS belső standarddal CDCl_3 oldószerben VARIAN UNITY 300 spektrométeren, 300 illetve 75.4 MHz-en készítették. Az infravörös spektrumok felvétele KBr pasztillában Specord-IR 75 készüléken történt.

4. Az előállított vegyületek analitikai adatai

4.1. 1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (54a)

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.5(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.38(m, 1H), 2.74(ddd, 2.3Hz, 6.3Hz, 15Hz, 1H), 2.67(m, 1H), 2.37(dd, 6Hz, 13.5Hz, 1H), 2.15(m, 1H), 0.9-1.8(m, 21H), 0.78(s, 3H), 0.76(s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 174.51, 172.16, 157.43, 111.74, 54.67, 54.08, 46.79, 43.30, 42.75, 41.07, 38.52, 36.31, 35.64, 35.20, 34.92, 31.57, 28.97, 28.82, 26.70, 26.37, 23.79, 22.11, 20.27, 18.99, 12.11; IR (cm^{-1}) 1760($\nu(\text{C=O})$), 1820($\nu(\text{C=O})$); MS $m/z/\text{rel.int}$ 382(11), 367(7), 354(13), 217(100), 161(12), 135(28), 91(34), 67(19), 55(30), 41(19), 28(36). Számolt elemanalízis adatok: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 78.49; H, 8.96. Mért elemanalízis adatok: C, 78.57; H, 8.84.

4.2 1' β ,2' β -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 β ,17-c]-ciklohex-4'-én (54b)

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.53(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.41(m, 1H), 2.76(ddd, 3.7Hz, 6.6Hz, 15.5Hz, 1H), 2.51(m, 1H), 2.15(m, 1H), 0.9-1.8(m, 22H), 0.8(s, 3H), 0.67(s, 3H); MS $m/z/\text{rel.int}$ 382(14), 367(76), 354(6), 295(21), 257(19), 242(17), 217(100), 163(24), 135(37), 91(66), 67(31), 55(31), 41(25).

4.3. 1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (55)

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.5(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.39(m, 1H), 3.1(dd, 5.2Hz, 12.4Hz), 2.91(s, 3H), 2.78(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.41(m, 2H), 2.39(m, 1H), 2.11(m, 1H), 0.9-2.08(m, 14H), 0.85(s, 3H), 0.8(s, 3H); MS $m/z/\text{rel.int}$ 411(27), 396(14), 124(15), 76(100), 57(30). Számolt elemanalízis adatok: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_4$: C, 72.96; H, 8.08; N, 3.40. Mért elemanalízis adatok: C, 72.85; H, 8.26; N, 3.32.

4.4. 1'β,2'β-bisz(etoxi-karbonil)-5α-androsztano-[16α,17-c]-ciklohex-4'-én (56a):

¹H-NMR δ 5.1(m, 1H); 4.12(m, 4H); 3.22(m, 1H); 2.85(m, 1H); 2.52(m, 1H); 2.29(m, 1H); 2.25(m, 1H); 1.1-1.75(m, 22H); 1.2(t, 7.1Hz, 3H); 1.19(t, 7.1Hz, 3H); 0.8(s, 3H); 0.77(s, 3H). MS *m/z/rel.int* 456(2), 441(38), 382(39), 367(58), 105(45), 91(96), 67(84), 55(100).

4.5. 1'α,2'α-bisz(etoxi-karbonil)-5α-androsztano-[16α,17-c]-ciklohex-4'-én (56b):

¹H-NMR δ 5.23(m, 1H), 4.12(m, 4H); 3.28(m, 1H); 2.92(m, 1H); 2.76(m, 1H); 2.55(m, 1H); 2.35(m, 1H); 1.1-1.75(m, 22H); 1.2(t, 7.1Hz, 3H); 1.19(t, 7.1Hz, 3H); 0.79(s, 3H); 0.77(s, 3H). MS *m/z/rel.int* 411(15), 410(32), 395(40), 382(21), 367(100), 105(40) 91(76), 67(79), 55(92).

Minorkomponens adatai: **(56c)**: ¹H-NMR δ 5.31(m, 1H, 5'-H). MS *m/e* 456(1), 382(23), 256(73), 131(34), 105(40), 91(79), 67(93), 55(100).

4.6. 1'β,2'β-bisz(etoxi-karbonil)-(3-keto-4-aza-4-metil-5α-androsztano)-[16α,17-c]-ciklohex-4'-én (59a):

¹H-NMR δ : 5.15(m, 1H); 4.02-4.24(m, 4H); 3.28(m, 1H); 3.00(dd, 5.1Hz, 12.3Hz); 2.92(s, 3H); 2.84(m, 1H); 2.58(m, 1H); 2.44(m, 2H) 2.34(m, 1H); 2.31(m, 1H); 1.10-2.10(m, 15H); 1.23(t, 7.1Hz, 3H); 1.20(t, 7.1Hz, 3H); 0.85(s, 3H); 0.8(s, 3H). MS *m/z/rel.int* 485(4), 470(15), 411(65), 396(67), 338(62), 124(100), 91(90), 70(55), 29(35).

4.7. 1'β,2'β-bisz(etoxi-karbonil)-(3-keto-4-aza-5α-androsztano)-[16α,17-c]-ciklohex-4'-én (60a):

¹H-NMR δ : 5.54(brs, 1H); 5.15(m, 1H); 4.02-4.24(m, 4H); 3.28(m, 1H); 3.00(dd, 5.2Hz, 12.5Hz); 2.90(m, 1H); 2.58(m, 1H); 2.39(m, 2H) 2.32(m, 1H); 2.29(m, 1H); 1.10-2.00(m, 15H); 1.23(t, 7.1Hz, 3H); 1.20(t, 7.1Hz, 3H); 0.90(s, 3H); 0.82(s, 3H).

4.8. 1' α ,2' α -bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-3'-én (62).

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.16 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (td, 2.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.01 (ddd, 5.1 Hz, 7.5 Hz, 13.1 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 0.8-1.8 (m, 23H), 0.77(s, 3H), 0.75(s, 3H); MS $m/z/\text{rel.int}$ 428(2), 413(80), 396(42), 353(62), 91(70), 67(84), 55(100). Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$: C, 75.66; H, 9.41. Found: C, 75.52; H, 9.32.

4.9. 1',2'-metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16,17-c]-ciklohex-4'-én (63)

Az öt izomer GC-MS adatai: (63a) MS m/e 370(17), 355(25), 93(100), 67(71), 55(83). (63b) MS $m/z/\text{rel.int}$ 355(24), 217(24), 145(33), 121(31), 91(79), 67(89), 55(100). (63c) MS $m/z/\text{rel.int}$ 370(3), 355(89), 311(55), 145(30), 131(33), 91(68), 67(77), 55(100). (63d) MS $m/z/\text{rel.int}$ 370(7), 355(100), 145(33), 131(38), 91(64), 67(69), 55(85). (63e) MS $m/z/\text{rel.int}$ 370(1), 355(100), 145(31), 131(29), 91(59), 67(60), 55(81).

4.10. 1',2'-bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohexa-1',4'-dién (64)

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.3(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.46(m, 1H), 3.14 (ddd, 6Hz, 12Hz, 21Hz, 1H), 2.81(ddd, 2Hz, 12Hz, 20Hz, 1H), 0.9-1.9(m, 22H), 0.84(s, 3H), 0.79(s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 169.35, 167.40, 150.48, 141.74, 129.99, 108.42, 55.02, 52.64, 52.11, 51.99, 46.95, 43.15, 38.56, 37.48, 36.34, 35.27, 34.92, 31.54, 29.00, 28.96, 28.81, 27.84, 26.70, 22.10, 20.19, 16.54, 12.20; MS $m/z/\text{rel.int}$ 426(14), 411(11), 394(24), 379(100); IR(cm^{-1}): 1720(v (C=O)), 1620(v (C=C)). Számolt elemanalízis adatok: $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4$: C, 76.02; H, 8.98. Mért elemanalízis adatok: C, 76.18; H, 8.87.

4.11. 1',2'-dimetil-5 α -androsztano-[16,17-c]-ftalát (65):

$^1\text{H-NMR}$ δ 7.77 (d, 7.9 Hz), 7.17 (d, 7.9 Hz), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 0.9-1.9(m, 22H), 0.90(s, 3H), 0.79(s, 3H); MS m/e , 424(4), 409(22), 392(24), 377(54), 213(23), 128(17), 109(13), 67(71), 55(100). Számolt elemanalízis adatok $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C, 76.38; H, 8.55. Mért elemanalízis adatok: C, 76.29; H, 8.46.

4.12. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (66a):

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.11(m, 1H), 4.11(m, 4H), 2.9(qd, $J_{AB}=J_{BA}=12.2\text{Hz}$, 6.5Hz, 1H), 2.67(m, 1H), 2.48(m, 1H), 2.29(t, $J_{AB}=J_{BA}=12.2\text{Hz}$, 1H), 2.1(m, 1H), 1.1-1.75(m, 22H), 1.22(t, 7.1Hz, 3H), 1.2(t, 7.1Hz, 3H), 0.76(s, 3H), 0.75(s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 175.28, 174.66, 152.44, 109.53, 60.46, 60.33, 55.25, 52.76, 47.54, 47.08, 43.74, 43.18, 39.14, 38.67, 36.40, 35.47, 35.07, 31.66, 29.01, 28.91, 28.17, 28.04, 26.76, 22.15, 20.29, 17.23, 14.24, 14.11, 12.21; MS $m/z/rel.int$ 410(15), 382(26), 367(88), 143(55), 105(56), 91(74), 67(100), 55(72). Számolt elemanalízis adatok: $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4$: C, 76.27; H, 9.71. Mért elemanalízis adatok: C, 76.36; H, 9.83.

$^1\text{H-NMR}$ and GC-MS: (66b) $^1\text{H-NMR}$ δ : 5.15(m, 1H). MS m/e 410(20), 367(100), 91(70), 67(65), 55(82). (66c) $^1\text{H-NMR}$ δ : 5.28(m, 1H). MS m/e 410(18), 367(55), 91(93), 67(82), 55(100).

4.13. 1' α ,2' β -bisz((1''R)-mentoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (67a)

$^1\text{H-NMR}$ δ : 5.11(m, 1H), 4.64(td, 10Hz, 3.7Hz, 1H), 4.6(td, 10Hz, 3.7Hz, 1H), 2.94(qd, $J_{AB}=J_{BA}=12\text{Hz}$, 6.75Hz, 1H), 2.68(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.31(t, $J_{AB}=J_{BA}=12\text{Hz}$, 1H), 2.1(m, 1H), 0.67-1.75(m, 58H), 0.87(s, 3H), 0.78(s, 3H); ^{13}C δ 175.21, 174.43, 152.64, 109.54, 74.56, 74.46, 52.77, 55.28, 47.08, 47.71, 46.94, 46.77, 43.8, 43.38, 40.43; 40.76, 39.19, 38.69, 36.41, 35.43, 35.17, 34.32, 34.34, 31.52, 31.41, 31.41, 29.04, 29.00, 28.51, 28.11, 26.79, 26.01, 25.75, 23.22, 22.90, 22.19, 22.07, 22.04, 20.83, 20.95, 20.36, 17.30, 15.68, 16.00, 12.24; IR (cm^{-1})

1720($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1260($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$). Számolt elemanalízis adatok: $\text{C}_{45}\text{H}_{72}\text{O}_4$: C, 79.82; H, 10.73. Mért elemanalízis adatok: C, 79.70; H, 10.64.

Minorkomponens adatai (**67b**): $^1\text{H-NMR}$ δ : 5.28(m, 1H), 4.72-4.84(m, 2H).

4.14. 2' β ,3' α -bisz(etoxi-karbonil)-1' α -metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (68a**):**

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.17(m, 1H, 6'-H); 4.15(m, 4H, OCH_2CH_3); 3.7(s, 1H, 1' β -H); 3.7(m, 1H, 2' α -H); 3.6(s, 3H, OCH_3); 3.03(m, 1H, 3' β -H); 2.63(m, 1H, 16 β -H); 1.49(m, 1H, 15 α -H); 0.70-1.9(m, 21H, szteránváz protonjai); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.19(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0.82(s, 3H, 18-H₃); 0.8(s, 3H, 19-H₃); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 175.9(CO), 172.85(CO), 172.15(CO), 155.82(C-17), 103.15(C-6'), 60.65(OCH_2), 60.62(OCH_2), 55.01, 52.56, 51.91, 47.07, 44.25, 44.04, 43.14, 40.29, 38.66, 36.42, 34.50, 35.40, 31.67, 30.39, 29.69, 29.01, 27.70, 26.76, 22.16, 20.50, 17.18, 14.23, 14.00, 12.23. MS $m/z/\text{rel.int}$ 514 (M^+)/0.2, 482/10, 468/20, 425/50, 381/60, 217/60, 151/100, 109/90. IR (cm^{-1}) 1730($\nu(\text{C}=\text{O})$) Számolt elemanalízis adatok: $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_6$ (514.33): C, 72.33; H, 9.01. Mért elemanalízis adatok: C, 72.41; H, 9.18.

4.15. 2' α ,3' β -bisz(etoxi-karbonil)-1' α -metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (68b**):**

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.15(m, 1H, 6'-H); 4.12(m, 4H, OCH_2CH_3); 3.68(s, 3H, OCH_3); 3.48(td, $J_{\text{AB}}=J_{\text{BA}}=26\text{Hz}$, 11.5Hz, 1H, 1' β -H); 3.32(t, $J_{\text{AB}}=J_{\text{BA}}=12.2\text{Hz}$, 1H, 2' β -H); 2.8(m, 1H, 16 β -H); 2.3(t, $J_{\text{AB}}=J_{\text{BA}}=11.5\text{Hz}$, 1H, 3' α -H); 1.50(m, 1H, 15 α -H); 0.70-1.9(m, 21H, szteránváz protonjai); 1.20(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.18(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0.79(s, 3H, 18-H₃); 0.78(s, 3H, 19-H₃); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 173.93(CO), 173.42(CO), 173.13(CO), 154.83(C-17), 108.12(C-6'), 60.98(OCH_2), 60.64(OCH_2), 55.16(C-1') (52.56,52.19)(C-2',C-3'), 48.37, 47.06, 45.40, 44.98, 44.24, 38.67, 38.67, 36.41, 35.39, 34.98, 31.67, 29.01, 28.88, 28.23, 26.76, 22.15, 20.28, 17.15(C-18),

14.21(OCH₂CH₃), 14.00(OCH₂CH₃), 12.24(C-19); MS *m/z/rel.int* 514 (M⁺)/0.4, 482/6, 468/57, 425/78, 381/100, 335/19. IR (cm⁻¹) 1730(ν(C=O)) Számolt elemanalízis adatok: C₃₁H₄₆O₆ (514.33): C, 72.33; H, 9.01. Mért elemanalízis adatok: C, 72.46; H, 9.21.

4.16. 2'α,3'β-bisz(etoxi-karbonil)-1'α-metoxi-karbonil-(3-keto-4-aza-4-metil-5α-androsztano)-[16α,17-d]-ciklohex-5'-én (79b)

¹H-NMR δ 5.18(m, 1H, 6'-H); 4.15(m, 4H, OCH₂CH₃); 3.62(s, 3H, OCH₃); 3.48(m, 1H, 1'β-H); 3.35(m, 1H, 2'β-H); 2.91(s, 3H, N-CH₃); 2.82(m, 1H, 16'β-H); 2.41(m, 2H, 2α-H, 2β-H); 2.3(m, 1H, 3'α-H); 1.50(m, 1H, 15α-H); 0.8-1.9(m, 15H, szteránváz protonjai); 1.21(t, 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.20(t, 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃); 0.82(s, 3H, 18-H₃); 0.79(s, 3H, 19-H₃); MS *m/z/rel.int* 482(M⁺-EtOH -CH₃) Számolt elemanalízis adatok: C₃₁H₄₅O₇N (543.32): C, 68.47; H, 8.35; N, 2.58. Mért elemanalízis adatok: C, 68.32; H, 8.51, N, 2.62.

4.17. 1'β,2'α,3'β,4'-tetrakis(etoxi-karbonil)-5α-androsztano-[16α,17-e]-ciklohex-4'-én (70b):

¹H-NMR δ 4.15(m, 8H, OCH₂CH₃); 4.05(m, 1H, 3'α-H); 3.44(dd, 7.5Hz, 11.2Hz, 1H, 2'β-H); 2.78(m, 1H, 16β-H); 2.46(t, J_{AB}=J_{BA}=11.2Hz, 1H, 1'α-H); 1.50(m, 1H, 15α-H); 0.60-1.7(m, 21H, szteránváz protonjai); 1.23(t, 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.20(t, 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.19(t, 7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃); 0.96(s, 3H, 18-H₃); 0.76(s, 3H, 19-H₃); ¹³C-NMR δ: 173.49(CO), 172.67(CO), 171.68(CO), 171.56(CO), 158.04(C-17), 117.77(C-4'), 61.37(OCH₂), 61.26(OCH₂), 60.82(OCH₂), 60.52(OCH₂), 54.35, 52.98, 48.00, 46.86, 46.74, 46.49, 45.11, 39.89, 38.57, 36.20, 35.16, 34.26, 31.61, 28.93, 28.13, 26.74, 22.10, 20.64, 16.31, 14.22 14.07(OCH₂CH₃), 14.04(OCH₂CH₃), 14.02(OCH₂CH₃), 14.02(OCH₂CH₃), 12.13(C-19); MS *m/e* 509(M⁺-EtOH-OEt)/44, 453/78, 407/100, 342/8, 203/12. FAB-MS: 601 (M+H)⁺. IR (cm⁻¹) 1730(ν(C=O)).

Számolt elemanalízis adatok: $C_{35}H_{52}O_8$ (600.37) C, 69.97; H, 8.72. Mért elemanalízis adatok: C, 70.08; H, 8.85.

Minorkomponens adatai(**70a**)

1H -NMR : δ 4.15(m, 8H, OCH_2CH_3); 3.65(m, 1H, 3' β -H); 3.17(m 1H, 2' α -H); 2.9(m, 1H, 1' β -H); 2.3(m, 1H, 16 β -H); 1.35(m, 1H, 15 α -H); 0.60-1.7(m, 21H, ring protons); 1.24(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.20(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0.98(s, 3H, 18- H_3); 0.78(s, 3H, 19- H_3).

4.18. 1' β ,2' α ,3' β ,4'-tetrakis(etoxi-karbonil)-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (80b)

1H -NMR δ 4.15(m, 8H, OCH_2CH_3); 4.05(m, 1H, 3' α -H); 3.44(dd, 7.5Hz, 11.2Hz, 1H, 2' β -H); 2.91(s, 3H, N- CH_3); 2.78(m, 1H, 16 β -H); 2.46(t, $J_{AB}=J_{BA}=11.2$ Hz, 1H, 1' α -H); 2.41(m, 2H, 2 α -H, 2 β -H); 1.50(m, 1H, 15 α -H); 0.60-1.7(m, 15H, szteránváz protonjai); 1.23(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.20(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.19(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.00(s, 3H, 18- H_3); 0.85(s, 3H, 19- H_3). MS $m/z/rel.int$ 629(M^+)/5, 584/29, 538/35, 526/15, 482/82, 480/10, 436/100, 84/92, 49/46. CH_3 Számolt elemanalízis adatok: $C_{35}H_{51}O_9N$ (629.79): C, 66.75; H, 8.16; N, 2.22. Mért elemanalízis adatok: C, 67.02; H, 8.01; N, 2.11.

4.19. 2',3'-bis(etoxi-karbonil)-1'-metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16,17-d]-ciklohex-5'-én (71)

4 izomer GC-MS adatai: $m/z/rel.int$ i) 514(M^+)/2, 468/20, 381/32, 283/28, 217/60, 191/28, 163/65, 105/100, 81/95. ii) 514(M^+)/2, 483/10, 469/20, 380/15, 283/45, 217/55, 149/58, 105/100. iii) 483(M^+ -OMe)/22, 468/37, 425/70, 381/100, 335/45, 271/42, 191/60, 81/62. iv) 468(M^+ -EtOH)/20, 425/50, 382/45, 335/55, 191/70, 81/100.

4.20. 1',2',3'-trimetil-5 α -androsztano-[16,17-d]-benzol-karboxilát (73)

$^1\text{H-NMR}$ δ 7.75(s, 1H, 6'-H); 3.90(s, 3H, OCH_3); 3.87(s, 3H, OCH_3); 3.86(s, 3H, OCH_3); 3.04(dd, 6 Hz, 16.5 Hz, 1H, 5 α -H); 2.65(dd, 12 Hz, 16.5 Hz, 1H, 5 β -H); 0.9-2.20 (m, 20H, szteránváz protonjai); 0.88(s, 3H, 18- H_3); 0.81(s, 3H, 19- H_3); MS *m/z/rel.int* 482(M^+)/2, 467/31, 450/82, 435/100, 286/15. Számolt elemanalízis adatok: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (482.62) C, 72.17; H, 7.44. Mért elemanalízis adatok: C, 71.88; H, 7.51.

4.21. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -hidroximetil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-5'-én (77)

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.05(m, 1H, 6'-H); 4.46(t, $J_{\text{AB}}=J_{\text{BA}}=8.8$ Hz, 1H, CH_2OH); 4.11(m, 4H, OCH_2CH_3); 3.9(t, $J_{\text{AB}}=J_{\text{BA}}=8.8$ Hz, 1H, CH_2OH); 3.25(m, 1H, 1' β -H); 3.05(dd, 8Hz, 12Hz, 1H, 2' β -H); 2.76(m, 1H, 16 β -H); 2.25(m, 1H, 3' α -H); 1.54(m, 1H, 15 α -H); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.20(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0.67-1.8(m, 22H, szteránváz protonjai); 0.78(s, 3H, 18- CH_3); 0.76(s, 3H, 19- CH_3) MS *m/z/rel.int* 486(M^+)/4, 422/63, 394/45, 379/100, 257/50, 217/19, 171/24, 131/29, 91/43, 81/34, 29/24. IR (cm^{-1}) 3400(v(OH)), 1720(v(C=O)). Számolt elemanalízis adatok: $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5$ (486.69): C, 74.04; H, 9.53. Mért elemanalízis adatok: C, 74.32; H, 9.39.

4.22. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -hidroximetil-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (81)

$^1\text{H-NMR}$ δ 5.05(m, 1H, 6'-H); 4.46(t, $J_{\text{AB}}=J_{\text{BA}}=8.8$ Hz, 1H, CH_2OH); 4.11(m, 4H, OCH_2CH_3); 3.9(t, $J_{\text{AB}}=J_{\text{BA}}=8.8$ Hz, 1H, CH_2OH); 3.25(m, 1H, 1' β -H); 3.05(m, 1H, 2' β -H); 2.91(s, 3H, N- CH_3); 2.76(m, 1H, 16 β -H); 2.41(m, 2H, 2 α -H, 2 β -H); 2.25(m, 1H, 3' α -H); 1.54(m, 1H, 15 α -H); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.20(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0.67-1.8(m, 16H, szteránváz protonjai); 0.78(s, 3H, 18- CH_3); 0.76(s, 3H, 19- CH_3). MS *m/z/rel.int* 515(M^+)/2, 497/4, 500/4, 482/8, 269/30, 158/30, 112/40, 70/80, 41/100. IR (cm^{-1}) 3400(v(OH)), 1720(v(C=O)).

Számolt elemanalízis adatok: $C_{30}H_{45}NO_6$ (515.69): C, 69.87; H, 8.80; N, 2.72 Mért elemanalízis adatok: C, 69.56; H, 8.92, N, 2.80.

4.23. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)- 3' α -acetoxi-metil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (78)

1H -NMR δ 5.08(dd, 3Hz, 3Hz, 1H, 6'-H); 4.13(m, 4H, OCH_2CH_3); 3.90(d, 6Hz, 1H, CH_2COCH_3); 3.91(d, 6Hz, 1H, CH_2COCH_3); 3.08(dd, 6Hz, 11.25Hz, 1H, 2'- β -H); 2.92(m, 1H, 1' β -H); 2.64(m, 1H, 16 β -H); 2.41(t, $J_{AB}=J_{BA}=11.25$ Hz, 1H, 3' α -H); 1.99(s, 3H, $COCH_3$); 1.72(m, 1H, 15 α -H); 1.5(m, 1H, 15 β -H); 1.23(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0.80-1.8(m, 20H, szteránváz protonjai); 0.8(s, 3H, 18-H₃); 0.79(s, 3H, 19-H₃); ^{13}C -NMR δ : 175.38(CO), 173.16(CO), 170.58(CO), 155.08(C-17), 110.71(C-6'), 64.91(CH_2OCH_3), 60.57(OCH_2), 60.48(OCH_2), 55.18, 53.23, 47.05, 45.69, 44.05, 43.87, 40.17, 38.63, 36.41, 36.02, 35.49, 35.09, 31.67, 29.00, 28.88, 27.76, 27.15, 26.75, 20.87, 20.24, 17.12, 14.26(OCH_2CH_3), 14.09(OCH_2CH_3), 12.24; MS $m/z/rel.int$ e 482(M^+ -EtOH)/2, 467/1, 379/28, 349/25, 281/11, 217/10, 149/37, 145/12, 117/14, 91/36, 67/38, 43/100. IR (cm^{-1}) 1720($\nu(C=O)$), 1685($\nu(C=O)$), Számolt elemanalízis adatok: $C_{32}H_{48}O_6$ (528.73): C, 72.69; H, 9.15. Mért elemanalízis adatok: C, 72.80; H, 9.38.

4.24. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)- 3' α -acetoxi-metil-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (82)

1H -NMR δ 5.09(dd, 2.9Hz, 2.9Hz, 1H, 6'-H); 4.13(m, 4H, OCH_2CH_3); 3.90(d, 6.1Hz, 2H, CH_2COCH_3); 3.08(dd, 6Hz, 11.25Hz, 1H, 2' β -H); 2.92(m, 1H, 1' β -H); 2.91(s, 3H, N- CH_3); 2.64(m, 1H, 16 β -H); 2.41(m, 2H, 2 α -H, 2 β -H); 2.41(m, 1H, 3' α -H); 1.99(s, 3H, $COCH_3$); 1.72(m, 1H, 15 α -H); 1.5(m, 1H, 15 β -H); 1.23(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.22(t, 7.1Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0.80-1.8(m, 14H, szteránváz protonjai); 0.8(s, 3H, 18-H₃); 0.79(s, 3H, 19-H₃); MS $m/z/rel.int$ 511(M^+ -EtOH)/1, 312/33, 286/58, 158/20, 127/83, 124/44, 99/63, 70/50, 43/100. FAB-MS: 558 ($M+H$ Számolt

elemanalízis adatok: $C_{32}H_{47}NO_7$ (557.73): C, 68.91; H, 8.49; N, 2.51 Mért
elemanalízis adatok: C, 69.98; H, 8.65, N, 2.63.

4.25. 20-trietil-szilil-pregna-16,20-dién (84)

1H -NMR (δ , $CDCl_3$): 6.0(d, 2Hz, 1H, 21- H_a); 5.94(m, 1H, 16-H); 5.82(d, 2Hz, 1H, 21- H_b); 0.8-1.80(m, 22H, szteránváz protonjai); 0.98 (t, 9H, $SiCH_2CH_3$), 0.87(s, 3H, 18- H_3); 0.78(s, 3H, 19- H_3); 0.48(m, 6H, $SiCH_2CH_3$). MS *m/z/rel.int.* 398(M^+)/25; 383/32; 370/45; 258/10; 115/100; 87/95; 59/55.

4.26. 21-trietil-szilil-pregna-16,20-dién (85)

1H -NMR (δ , $CDCl_3$): 5.81(m, 1H, 16-H); 5.51(d, 13 Hz, 1H, 21-H); 5.30(d, 13 Hz, 1H, 20-H); 0.8-1.80(m, 22H, szteránváz protonjai); 0.98 (t, 9H, $SiCH_2CH_3$), 0.85(s, 3H, 18- H_3); 0.78(s, 3H, 19- H_3); 0.48(m, 6H, $SiCH_2CH_3$). MS *m/z/rel.int.* 398(M^+)/22; 383/25; 369/22; 257/45; 115/90; 87/100; 59/52

4.27. 1' β ,2' α -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -trietil-szilil-androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (94)

1H -NMR (δ , $CDCl_3$): 5.12(m, 1H, 4'-H); 4.15(m, 4H, OCH_2CH_3); 2.85(m, 1H, 2'-H); 2.68(m, 1H, 16-H); 2.25(m, 1H, 1'-H); 2.1(m, 1H, 3'-H); 1.2(t, 7Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.18(t, 7Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0.8-1.80(m, 22H szteránváz protonjai); 0.90 (t, 9H, $SiCH_2CH_3$), 0.98(s, 3H, 18- H_3); 0.82(s, 3H, 19- H_3); 0.50(m, 6H, $SiCH_2CH_3$). MS *m/z/rel.int.* 570(M^+)/32; 555/5; 541/10; 382/10; 381/10; 367/13; 309/11; 143/16; 131/15; 115/50; 87/100; 59/41.

4.28. 20-trietil-szilil-pregn-16-én (88a, 88b)

MS *m/z/rel.int.* 400(M^+)/6; 385/6; 371/8; 271/8; 257/15; 115/100; 87/60; 59/20
(valószínűleg két (20R/20S) szétválaszthatatlan epimer).

4.29. 21-trietil-szilil-pregn-16-én (87)

MS *m/z/rel.int.* 400(M⁺)/40; 385/25; 371/64; 284/12; 258/45; 115/100; 87/82; 59/45.

4.30. 21-trietil-szilil-pregn-16-én-20-in (89)

MS *m/z/rel.int.* 396(M⁺)/25; 381/20; 367/100; 339/15; 281/10; 55/10.

Három izomer (**7a-c**): *i*): MS *m/z/rel.int.* 286(M⁺)/42; 271/64; 257/8; 122/100; 81/54; 67/32; 55/10. *ii*): MS *m/z/rel.int.* 286(M⁺)/45; 271/68; 257/16; 122/100; 81/58; 67/36; 55/32. *iii*): MS *m/z/rel.int.* 286(M⁺)/10; 271/45; 257/100; 122/25; 81/20; 67/15; 55/10.

4.31. Dietil-(pregna-16,20-dienil)-foszfonát

¹H-NMR δ 7.12(dd, 1H, 21-H); 6.05(m, 1H, 16-H); 4.13(m, 4H, OCH₂CH₃); 5.78(dd, 1H, 20-H); 0.80-2.2(m, 22H, szteránváz protonjai); 0.8(s, 3H, 18-H₃); 0.79(s, 3H, 19-H₃);

Összefoglalás

Munkám során a a VE Szerves Kémia Tanszékén korábban előállított szteránvázis diének Diels-Alder reakcióban való továbbalakíthatóságát vizsgáltam. Ily módon új, ötgűrűs származékokat állítottam elő. Tanulmányoztam a telítetlen oldalláncok reakcióképességét Diels-Alder reakcióban, valamint megpróbáltam a két lépést (a dién szintézisét és a cikloaddíciót) egy elegyben, egy időben (úgynevezett "one-pot" reakcióban) megvalósítani. Az előállított új vegyületeket tisztán kinyertem az elegyből és szerkezetüket különböző spektroszkópai módszerekkel igazoltam.

1. Vinil-jodid szerkezeti egységet tartalmazó szteroidokból új pentaciklusos vegyületeket állítottam elő Stille kapcsolási reakció és Diels-Alder reakció egy elegyben történő alkalmazásával, ún. "egy-edény" reakcióban. Megállapítottam, hogy a reakció lejátszódását befolyásolja a katalizátor, valamint hőmérséklet helyes megválasztása. A reakciósebesség függ mind a szubsztrátum mind a dienofil szerkezetétől. A szelektivitást a dienofil tulajdonságai határozzák meg. Több dienofil partnerrel végeztem vizsgálatokat. Három kiindulási (jód-vinil szerkezeti egységet tartalmazó) szteroiddal végeztem kísérleteket. Legjobb katalizátornak a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ komplex bizonyult.

Ily módon 4 új szteroidot állítottam elő a dién izolálása nélkül jó hozamban és nagy szelektivitással. További pentaciklusos vegyületeket izomerek elegyként nyertem metil-akrilát és dietil-maleát felhasználásával. Ezek teljes elválasztása nem sikerült. A legreakcióképesebb dienofilnak a fumársav észterei bizonyultak, emellett e vegyületekkel legszelektívebben állíthatók elő a céltermékek. Ez sztérikus tényezőkkel magyarázható. A vinilezés sebességét a dienofilek bizonyos mértékig lassították.

A dién izolálása nélkül maleinsavanhidriddel állítottam elő az $1'\alpha,2'\alpha$ - (dikarbonsavanhidrid) - 5α - androsztano - $[16\alpha,17\text{-c}]$ – ciklohex - $4'$ - ént. Ennek a dienofilnek a jelenlétében egy-edény reakcióban nem sikerült előállítani a terméket. Ennek oka az, hogy a maleinsavanhidrid koordinálódik a fémhez, ezáltal gátolva a kapcsolási reakció lejátszódását.

Elvégeztem a termékek tisztítását és szerkezetüket NMR és MS módszerekkel meghatároztam.

A dimetil-acetiléndikarboxilát reakciójában két terméket kaptam, amelyek azonban nem izomerek. Különböző spektroszkópai módszerekkel igazoltam, hogy a várt származék mellett, -a Pd-komplex jelenlétében- egy aromás gyűrűt tartalmazó vegyület is keletkezett.

2. A Heck reakcióban előállított diének vizsgálatához a legreakcióképesebbnek talált dienofilt, a dietil-fumarátot alkalmaztam reakciópartnerként. A Heck-kapcsoláshoz a szakirodalom szerint legaktívabb reakciópartnert, metil-akrilátot használtam a diének előállítására. Az elektronszegény olefinek között kompetitív reakció alakult ki mind a homogénkatalitikus lépésben, mind a cikloaddícióban. Így több pentaciklusos észtert sikerült előállítanom a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával.

3. Heck-reakcióban allil-származékokkal is diéneket állítottam elő, melyek szintén jó hozammal szolgáltattak ötgyűrűs szteroidot egy-edény reakcióban. Allil-alkohol esetében a pentaciklusos vegyületet csak így módon lehet előállítani, mert a dienofil távollétében a Heck-kapcsolásban keletkező dién átrendeződik formil-származékká.

Megállapítottam, hogy a Heck-reakcióban előállított, dién és dimetil-acetiléndikarboxilát reakciójában keletkező triészter oldószerben spontán aromatizálódik még a palládium jelenléte nélkül is.

4. Stille kapcsolási reakcióval szteránvázás enineket alakítottam ki, melyekből hidroszililezéssel szteránvázás-diéneket állítottam elő. A reakció nem volt szelektív, a diének mellett hidrogénezett és dehidrogénezett származékok is keletkeztek. Több katalizátorrendszert vizsgáltam: különböző Rh-, Pt-, és Pd-tartalmú rendszereket. A H_2PtCl_6 és a kationos ródium komplexek mutatták a legnagyobb aktivitást. Pd^0 és Rh^0 komplexek használatakor hosszabb reakcióidő volt szükséges a teljes konverzióig. A legszelektívebb katalizátornak is a hexakloro-platinasav bizonyult. A $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2 + \text{PPh}_3$ rendszer és a kationos ródium komplexek jelenlétében szintén ugyanaz a dién volt a főtermék,

ugyanakkor ezek a katalizátorok a dehidrogénezéssel együtt járó szililezést és a hidrogénezést is elősegítették.

5. 17-jód-5 α -androszt-16-énből kiindulva sikeresen valósítottam meg a kapcsolási reakció és a hidroszililezés egy elegyben történő alkalmazását. Ez csak akkor oldható meg, ha a két lépés katalizátora azonos. A hidroszililező katalizátorok között a Pd(PPh₃)₄ komplex az, amelyik a Stille-kapcsolásban is aktív. Megállapítottam, hogy a kapcsolási reakció sebessége nagyobb, ezért először az ment végbe, majd a képződő "szteroid-enin" reagált az elegyben jelenlévő trietil-szilánnal.

6. Az egyik szililezett szteránvázas diént sikeresen alakítottam tovább pentaciklusos szteroiddá a legreaktívabb dienofillel, a dietil-fumaráttal. A másik diénből nem keletkezik cikloaddíciós termék, valószínűleg a dién transzoid konformációja miatt.

7. Laktámstruktúrával rendelkező szteroidok (17-jód-3-keto-4-aza-5 α -androszt-16-én és 17-jód-3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-én) esetében is jó hozammal sikerült előállítani az ötgyűrűs származékokat. Ebben az esetben hosszabb reakcióidő volt szükséges hasonló jó átalakulás eléréséhez

8. Egyéb homogénkatalitikus utakon (hidrosztannilezés, hidrofoszforilezés) is próbálkoztam szteránvázas diének előállításával, azonban ezek nem vezettek eredményre.

A munkám során előállított termékek egy új ötgyűrűs vegyületcsaládot alkotnak. Az E gyűrűn jelenlévő funkciós csoportok a továbbalakítást is lehetővé teszik.

Tartalomjegyzék

A DOLGOZATBAN ALKALMAZOTT RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:	3
--	----------

1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	4
-------------------------------------	----------

1.1 Nitrogéntartalmú szteroidok.....	4
1.2 Foszfortartalmú szteroidok.....	5
1.3. Szilícium-tartalmú szteroidok	7
1.4. A természetben előforduló többgyűrűs szteroidok.....	9
1.5. Pentaciklusos szteroidok kialakítása	9
1.6. Szteránvázas vegyületek homogénkatalitikus reakciói	11
1.6.1. Hidrogénezés	11
1.6.1. Karbonilezési reakciók.....	12
1.7. Diének kialakítása homogénkatalitikus kapcsolási reakciókban	13
1.7.1 A Stille-féle kapcsolat.....	13
1.7.2. A Heck-reakció	15
1.8. Diének kialakítása homogénkatalitikus HX típusú addícióval	16
1.8.1. Hidrosztannilezés	17
1.8.2. Hidroszililezés.....	17
1.8.3 Hidrofoszforilezés	21
1.9. Diels-Alder reakció alkalmazása többgyűrűs vegyületek kialakítására.....	21
1.9.1. A [4+2] cikloaddíció elméleti alapjai.....	21
1.9.2. A reakciókörülmények hatása a [4+2] cikloaddíció sebességére.....	23
1.9.2.1. Lewis savval katalizált Diels-Alder reakció.....	23
1.9.2.2. Fotokémiailag aktivált Diels-Alder reakció	23
1.9.2.3. Nagy nyomás és ultrahang használata Diels-Alder reakciókban	24
1.9.2.4. Víz alkalmazása oldószerként	24
1.9.2.5. [4+2] cikloaddíció zeolitok és szilikagél jelenlétében	24
1.9.2.6. Cikloaddíció átmenetifém-katalizátorok jelenlétében.....	25
1.9.3. Királis diének és dienofilek jelentősége a [4+2] cikloaddíciókban.....	26
1.10. Egymást követő kapcsolási és Diels-Alder reakció	26

2. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK.....	29
--	-----------

2.1. A Stille reakció alkalmazása dién kialakítására.....	31
2.1.1. A reakciókörülmények hatása a vinilezés és a cikloaddíció sebességére	31
2.1.1.1. Maleinsavanhidrid alkalmazása dienofilként.....	31
2.1.1.2. Dietil-maleát alkalmazása dienofilként.....	33
2.1.1.3. Metil-akrilát alkalmazása dienofilként.....	38
2.1.1.4. Dimetil-acetilén-dikarboxilát alkalmazása dienofilként	39
2.1.1.5. Fumársav-észterek alkalmazása dienofilként.....	40
2.1.1.6. Különböző dienofil vegyületek reakciókészségének összehasonlítása.....	40
2.1.2. Az előállított vegyületek szerkezetének vizsgálata	44
2.1.2.1. A maleinsavanhidrid cikloaddíciós reakciójában kapott termék szerkezetének azonosítása	44

2.1.2.2. A maleinsav észterek cikloaddíciós reakciójában kapott termékek szerkezetének azonosítása	49
2.1.2.3. A metil-akrilát cikloaddíciós reakciójában keletkező termék szerkezetének azonosítása	50
2.1.2.4. A dimetil-acetiléndikarboxilát cikloaddíciós reakciójában keletkező termék szerkezetének azonosítása	51
2.1.2.4. A fumársav észterek cikloaddíciós reakciójában kapott termékek szerkezetének azonosítása	53
2.1.3 A cikloaddíció szelektivitása, dienofilek reakciókészségének összehasonlítása, és magyarázata	57
2.2 A Heck reakció alkalmazása dién kialakítására	59
2.2.1. Metil-akrilát használata Heck-reagensként	60
2.2.1.1. Cikloaddíció vizsgálata dietil-fumarát jelenlétében	60
2.2.1.2. Cikloaddíció vizsgálata dietil-maleát jelenlétében	65
2.2.1.3. Cikloaddíció vizsgálata dimetil-acetilén-dikarboxilát jelenlétében	67
2.2.2. Allilcsoportot tartalmazó Heck-reagensok használata reakciópartnerként	68
2.2.3. Az előállított vegyületek szerkezetének azonosítása	70
2.2.3.1. 1' α -metoxi-karbonil-2' β ,3' α -bis(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 β ,17-d]-ciklohex-5'-én (68a) és 1' α -metoxi-karbonil-2' α ,3' β -bis(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (68b) szerkezetének vizsgálata	71
2.2.3.2. 1',2' β ,3' β ,4' α -tetrakis(etoxi-karbonil)-androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-1'-én (70a) és 1',2' β ,3' α ,4' β -tetrakis(etoxi-karbonil)-androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-1'-én (70b) szerkezetének vizsgálata	73
2.2.3.3. 1' α ,2' α -bisz(metoxi-karbonil)-androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-3'-én (62) szerkezetének vizsgálata	74
2.2.3.4. 1',2'-dimetil-3'-metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16,17-d]-ftalát (73) szerkezetének vizsgálata	76
2.2.3.5. A 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -hidroximetil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (77) és a 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -acetoximetil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (78) szerkezetének vizsgálata	76
2.3. A hidroszililezés alkalmazása dién kialakítására	78
2.3.1. A reakciókörülmények hatása a hidroszililezés sebességére és szelektivitására	79
2.3.2. A Stille-reakció és a hidroszililezés alkalmazása egy elegyben	82
2.3.3 A szililezett szteránvázas diének cikloaddíciós reakciója	83
2.3.4. Az előállított vegyületek szerkezetének azonosítása	87
2.3.4.1. 20-trietil-szilil-5 α -pregna-16,20-dién (84) és (E)-21-trietil-szilil-5 α -pregna-16,20-dién (85) szerkezetének azonosítása	87
2.3.4.2. 1' β , 2' α -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -trietil-szilil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (94) szerkezetének azonosítása	88
2.4. A hidrosztannilezés alkalmazása dién kialakítására	89
2.5. A hidrofoszforilezés alkalmazása dién kialakítására	89
3. METODIKAI RÉSZ	91
3.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok előállítása, minősége	91
3.1.1. Katalizátorok	91
3.1.2. Szubsztrátumok, reagensok	91
3.1.3. Oldószerek, gázok	91

3.2. Kísérletek kivitelezése.....	91
3.2.1. Sztéránvázis vinil-jodidok kapcsolása vinil-tributil-sztannánnal vagy etinil-tributil-sztannánnal Stille-féle reakcióban	91
3.2.2. $\Delta^{16,20}$ szteroidszármazékok reakciója különböző dienofilekkel	92
3.2.3. Sztéránvázis vinil-jodidok kapcsolási reakciója vinil-tributil-sztannánnal, majd a keletkezett dién további Diels-Alder reakciója	92
3.2.4. Sztéránvázis vinil-jodidok kapcsolási reakciója vinil-tributil-sztannánnal és további "in situ" Diels-Alder reakciója	92
3.2.5. Sztéránvázis vinil-jodidok kapcsolása elektronszegény olefinnel Heck-féle reakcióban	93
3.2.6. Sztéránvázis vinil-jodidok kapcsolási reakciója elektronszegény olefinnel és további "in situ" Diels-Alder reakciója	93
3.2.7. Sztéránvázis enin hidroszililezése	94
3.2.8. Sztéránvázis vinil-jodidok kapcsolási és hidroszililezési reakciója egy elegyben	94
3.2.9. Sztéránvázis-enin hidroszililezése és további "in situ" Diels-Alder reakciója	94
3.3. Analitikai vizsgálatok.....	95

4. AZ ELŐÁLLÍTOTT VEGYÜLETEK ANALITIKAI ADATAI 96

4.1. 1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (54a)	96
4.2. 1' β ,2' β -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 β ,17-c]-ciklohex-4'-én (54b)	96
4.3. 1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (55).....	96
4.4. 1' β ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (56a): ..	97
4.5. 1' α ,2' α -bisz(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (56b): ..	97
4.6. 1' β ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (59a):	97
4.7. 1' β ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-(3-keto-4-aza-5 α -androsztano)-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (60a):	97
4.8. 1' α ,2' α -bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-3'-én (62).	98
4.9. 1',2'-metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16,17-c]-ciklohex-4'-én (63).....	98
4.10. 1',2'-bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohexa-1',4'-dién (64)	98
4.11. 1',2'-dimetil-5 α -androsztano-[16,17-c]-ftalát (65):.....	99
4.12. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (66a): ..	99
4.13. 1' α ,2' β -bisz((1''R)-mentoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (67a)	99
4.14. 2' β ,3' α -bisz(etoxi-karbonil)-1' α -metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (68a):	100
4.15. 2' α ,3' β -bisz(etoxi-karbonil)-1' α -metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (68b):	100
4.16. 2' α ,3' β -bisz(etoxi-karbonil)-1' α -metoxi-karbonil-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (79b)	101
4.17. 1' β ,2' α ,3' β ,4'-tetrakis(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (70b):	101
4.18. 1' β ,2' α ,3' β ,4'-tetrakis(etoxi-karbonil)-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (80b).....	102

4.20. 1',2',3'-trimetil-5 α -androsztano-[16,17-d]-benzol-karboxilát (73)	103
4.21. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -hidroximetil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]- ciklohex-5'-én (77)	103
4.22. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -hidroximetil-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α - androsztano)-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (81).....	103
4.23. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)- 3' α -acetoxi-metil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]- ciklohex-4'-én (78)	104
4.24. 1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)- 3' α -acetoxi-metil-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α - androsztano)-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (82).....	104
4.25. 20-trietil-szilil-pregna-16,20-dién (84)	105
4.26. 21-trietil-szilil-pregna-16,20-dién (85)	105
4.27. 1' β ,2' α -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -trietil-szilil-androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex- 4'-én (94)	105
4.28. 20-trietil-szilil-pregn-16-én (88a, 88b)	105
4.29. 21-trietil-szilil-pregn-16-én (87)	106
4.30. 21-trietil-szilil-pregn-16-én-20-in (89)	106
4.31. Dietil-(pregna-16,20-dienil)-foszfónát.....	106

IRODALOMJEGYZÉK	110
------------------------------	------------

MELLÉKLETEK	115
--------------------------	------------

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Skodáné dr. Földes Ritának munkám során nyújtott szakmai segítségét és áldozatkész támogatását.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani Dr. Kollár Lászlónak hasznos szakmai tanácsaiért, Dr. Szalontai Gábornak és Dr. Csók Zsoltnak az NMR spektrumok elkészítéséért.

Köszönettel tartozom a Veszprémi Egyetem Szerves Kémia Tanszék dolgozóinak és a MTA Veszprémi Petrolkémiai Kutató Csoport tagjainak munkám támogatásáért.

Jeges György

Mellékletek

Néhány reprezentatív spektrum

1. melléklet
1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**54a**) ^1H -NMR spektruma
2. melléklet
1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**54a**) ^{13}C -NMR spektruma
3. melléklet
1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**54a**) IR-spektruma
4. melléklet
1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**54a**) és 1' β ,2' β -(dikarbonsavanhidrid)-5 α -androsztano-[16 β ,17-c]-ciklohex-4'-én (**54b**) elegyének ^1H -NMR spektruma
5. melléklet
1' α ,2' α -(dikarbonsavanhidrid)-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**55**) ^1H -NMR spektruma
6. melléklet
1',2'-bisz(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16,17-c]-ciklohex-4'-én (**56**) 3 izomer ^1H -NMR spektruma
7. melléklet
1',2'-bisz(etoxi-karbonil)-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16,17-c]-ciklohex-4'-én (**59**) 3 izomer ^1H -NMR spektruma
8. melléklet
1',2'-bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohexa-1',4'-dién (**64**) ^1H -NMR spektruma
9. melléklet
1',2'-bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohexa-1',4'-dién (**64**) IR- spektruma
10. melléklet
1',2'-bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohexa-1',4'-dién (**64**) és 1',2'-dimetil-5 α -androsztano-[16,17-c]-ftalát (**65**) elegyének ^1H -NMR spektruma
11. melléklet
1' α ,2' β -bisz((*1''R*)-mentoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**67a**) ^1H -NMR spektruma
12. melléklet
1' α ,2' β -bisz((*1''R*)-mentoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**67a**) ^{13}C -NMR spektruma
13. melléklet
1' α ,2' β -bisz((*1''R*)-mentoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-c]-ciklohex-4'-én (**67a**) IR spektruma
14. melléklet
2' α ,3' β -bisz(etoxi-karbonil)-1' α -metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (**68b**) ^1H -NMR spektruma
15. melléklet
2' α ,3' β -bisz(etoxi-karbonil)-1' α -metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (**68b**) ^{13}C -NMR spektruma
16. melléklet
2' α ,3' β -bisz(etoxi-karbonil)-1' α -metoxi-karbonil-5 α -androsztano-[16 α ,17-d]-ciklohex-5'-én (**68b**) IR spektruma
17. melléklet

1' α ,2' α -bisz(metoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-3'-én (62) ^1H -NMR spektruma

18. melléklet

1' β ,2' α ,3' β ,4'-tetrakis(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (70b) ^1H -NMR spektruma

19. melléklet

1' β ,2' α ,3' β ,4'-tetrakis(etoxi-karbonil)-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (70b) ^1H -COSY spektruma

20. melléklet

1' β ,2' α ,3' β ,4'-tetrakis(etoxi-karbonil)-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (80b) ^1H -NMR spektruma

21. melléklet

1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -acetoxi-metil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (78) ^1H -COSY spektruma

22. melléklet

1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -acetoxi-metil-5 α -androsztano-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (78) ^{13}C -NMR spektruma

23. melléklet

1' α ,2' β -bisz(etoxi-karbonil)-3' α -acetoxi-metil-(3-keto-4-aza-4-metil-5 α -androsztano)-[16 α ,17-e]-ciklohex-4'-én (82) ^1H -NMR spektruma

24. melléklet

Dietil-(pregna-16,20-dienil)-foszfonát (98) ^1H -NMR spektruma