

ADATOK A SZTEROLNITRÁTÉSZTEREK TANULMÁNYOZÁSÁHOZ

III. Dinitrátészterek szelektív elektrokémiai redukciója. Új lehetőség a tesztoszteron származékok szintézisére

Albert L., Tőkés B., Hodoșan F.

A salétromsavval való észterezést gyakran alkalmazzák a szterolok hidroxilcsoportjainak megvédésére (1). Az előállított vegyületek jelentős gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek (2). Előző közleményeinkben (3, 4) a szterolnitrátészterek polarográfiás viselkedéséről számoltunk be. Bebizonyítottuk, hogy a szterolnitrátészterek polarográfiás redukálása két elektronnak egyetlen lépésben, irreverzibilisen történő felvételével valósul meg. Az elektrokémiai reakció során felszakad az O—N kötés és a megfelelő szterol mellett salétromossav keletkezik. A félépcsőpotenciál-értékek szerkezeti és szterikus tényezőkkel való összevetését 21 szterolmononitrátészter polarográfiás tanulmányozása alapján végeztük. A nyert adatok bizonyítják a konfiguráció, konformáció, anelláció, valamint a távolhatás szerepét és jelentőségét (5). Eredményeinket a preparatív kémiában is hasznosítani kívántuk. Tanulmányoztuk a szteroldinitrátészterek szelektív redukálásának lehetőségét ellenőrzött feszültségértékeknél. Célunk az volt, hogy az ONO_2 csoportokat szelektíven redukáljuk és így részlegesen védett polihidroxiszteroidokat állítsunk elő.

Kísérleti rész

A felhasznált szterolnitrátésztereket a szerzők állították elő (6). Tisztaságukat kromatográfiásan ellenőriztük. A polarográfiás készüléket és eljárást előző közleményeinkben ismertettük (3, 4). Az ellenőrzött potenciálon végzett elektrolízist preparatív cellában végeztük, mely 500 ml-es széles szájú Erlenmeyer-lombikból és ellenelektrod edényből áll (7) (1. ábra). A higany munkaelektrod felülete 70 cm^2 , a telített kalomel munkaelektrodé 20 cm^2 . A vonatkoztatási elektród telített kálium-klorid oldattal készített 3%-os agar-agar kocsonyás áramhíddal kapcsolódik. A vonatkoztatási- és munkaelektrod közötti távolság 1 mm. A vezető elektrolit 1.10^{-1} M koncentrációjú LiCl , a $3\beta, 17\beta$ -dinitroxi- Δ^5 -androsztén (I) koncentrációja 1.10^{-3} M (70%-os etánolban). A polarográfiás körülmények

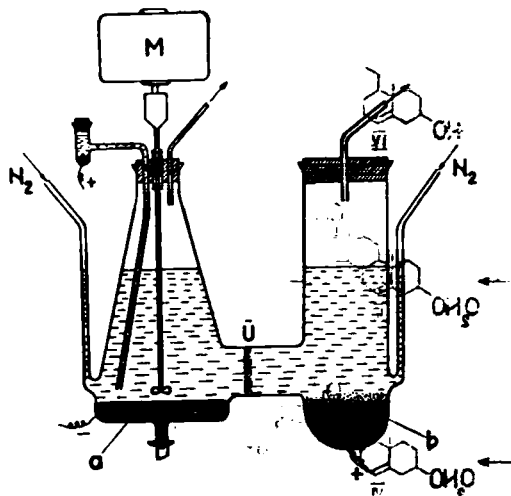
szigorú betartása végett 0,005 % Triton-X-100-at is adagoltunk az oldathoz. A redukálást állandó keverés mellett 0,50V elektródpotenciál értékénél végeztük. Ezt az értéket a polarográfiás adatok alapján választottuk meg. A elektrolízist 120 perc után megszakítottuk. A reakciót meghatározott időközönként kivett próba vékonyréteg-kromatográfiás analízisével követtük. (Rétegyanyag: Silicagel G Merck; rétegvastagság: 0,2 mm.) Futtatószerként benzol és izopropiléter 3:2, előhívó reagensként foszfor-molibdénsav és kénsav 1:1 arányú elegyét használtuk.

Az eredmények megbeszélése. Következtetések

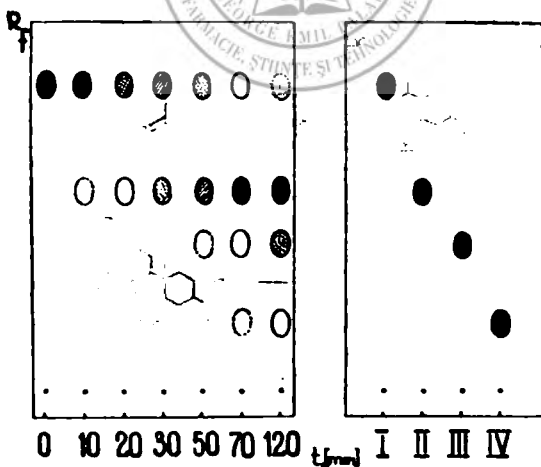
Az 1. táblázatban bemutatott szteroidnitrátészterek polarográfiás vizsgálatát végeztük el. Ezekben a vegyületekben az ONO_2 csoportok a szteránváz 3, 4, 6, 7, 12, 17-es helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódnak. Polarográfiás viselkedésük alapján két csoportra oszthatók: egy részükben a két ONO_2 csoport azonos (vagy nem elkülöníthető) feszültségnél redukálódik, a többinél az elektrokémiai reakció során két féllépcsőpotenciál értéket határoztunk meg. A 7 α , 12 α -dinitroxi-3-oxo-metilcolanát esetében a nyert féllépcsőpotenciál ($-0,78\text{V}$) az azonos szerkezetű mononit-

1. táblázat
A dinitrátészterek féllépcsőpotenciál értékei

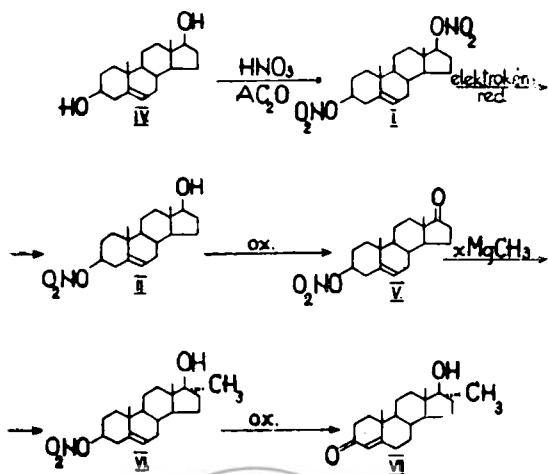
Sorszám	Elnevezés	$-E_{1/2}$ (V)
1	7 α , 12 α -dinitroxi-3-oxo-metilcolanát	0,78
2	6 β . 7 α -dinitroxi-metilcolanát	0,75
3	3 α , 17 α -dinitroxi-pregnén-20-on	0,51 0,75
4	3 β , 4 β -dinitroxi- Δ^5 -kolesztén	0,40 0,82
5	3 β , 17 β -dinitroxi- Δ^5 -androsztén	0,48 0,68
6	3 β , 6 β -dinitroxi- Δ^4 -kolesztén	0,48 0,88
7	3 α , 7 α , 12 α -trinitroxi-metilcolanát	0,42 0,78
8	3 β , 4 α -dinitroxi- Δ^5 -kolesztén	0,39 1,13
9	2 α -acetoxi-6 α , 7 β -dinitroxi-metilcolanát	0,35 0,57
10	3 α , 12 α -dinitroxi-7-oxo-metilcolanát	0,32 0,77
11	3 β , 4 β -dinitroxi-5 α -kolesztán	0,31 0,70



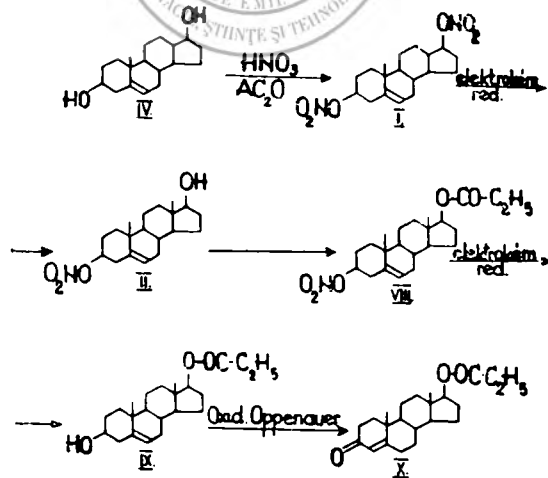
1. ábra: Elektrolizáló cella ellenőrzött potenciálon végzett preparatív elektrolízishez. a = higany munkaelektrod; b = elválasztott munkaelektrod; c = vonatkoztatási elektrod; U = üvegdiafragma; M = keverőmotor



2. ábra: 3 β , 17 β -dinitroxi- Δ^5 -androsztén ellenőrzött potenciálon végzett redukálásának rétegekromatográfias tanulmányozása



3. ábra: A metiltesztoszteron előállítása androszténdiolból



4. ábra: A tesztoszteron-propionát előállítása androszténdiolból

rátésztereknél meghatározott értékek közé esik ($-0,89$ V és $0,32$ V). A 3α , 7α , 12α -trinitroxi-metilolanát ONO_2 csoportjai $-0,42$ V és $-0,78$ V értéknél redukálódnak. Az előző adatok alapján feltételezhető, hogy a 3α és 7α - ONO_2 csoportok egyszerre ($-0,78$ V) a 12α - ONO_2 csoport pedig külön redukálódik ($-0,42$ V). Ezek az eredmények az ONO_2 csoportok kölcsönhatásával magyarázhatók. A tanulmányozott szteroldinitrátészter-sorozat többi tagjánál a két ONO_2 csoport redukálása különböző feszültségértékeknél történik. A különbség $0,2$ V-nál minden esetben nagyobb, sok esetben olyan mértékű, hogy felmerül a szelektív redukálás lehetősége.

Tanulmányoztuk a 3β , 17β -dinitroxi- Δ^5 -androsztén (I) ellenőrzött potenciálón végzett redukálását. E célból 120 perces reakcióidő alatt meghatározott időközönként próbát vettünk ki a reakcióelegyből és azt kromatografáltuk. A redukálás termékeinek azonosítása a megfelelő szerkezetű szterolmononitrátészterek (II, III) és a diol (IV) Rf értékei alapján történt:

- 3β -nitroxi- 17β -hidroxi- Δ^5 -androsztén (II)
- 3β -hidroxi- 17β -hidroxi- Δ^5 -androsztén (III)
- 3β , 17β -dihidroxi- Δ^5 -androsztén (IV)

A 2. ábra rétegekromatogramjai bizonyítják, hogy a 17β - ONO_2 kisebb feszültségértékeknél redukálódik, mint a 3β - ONO_2 . A redukálás során a dinitrátészter (I) koncentrációja fokozatosan csökken és ezzel egyidőben nő a 3β - ONO_2 mononitrátészter (II) koncentrációja. 50 perc után megjelenik a reakcióterben a 17β - ONO_2 mononitrátészter (III) és a diol (IV) is. A kísérleti körülmények alkalmas megválasztásával a 17β - ONO_2 csoport szelektíven redukálható. Az eredmények felhasználhatók a preparatív kémiában, például lehetőség nyílik a metiltesztoszteron és a tesztoszteron-propionát új módszerrel való előállítására.

A metiltesztoszteron (VII) andoszténiolból (IV) a következő reakciókkal állítható elő (3. ábra): az androszténdiol (IV) észterezése salétromsavval mindkét hidroxil-csoporton; a 17β - ONO_2 csoport szelektív elektrokémiai redukálása; a 17β -OH oxidálása; metil-magnézium-halogenid addíciója a 17-es karbonilcsoportra (párhuzamosan lehasad a 3β - ONO_2 védőcsoport); a 3β -OH oxidálása. A tesztoszteron-propionát (X) androszténdiolból (IV) a következő reakciókkal nyerhető (4. ábra): az androszténdiol észterezése salétromsavval mindkét hidroxil-csoporton; a 17β - ONO_2 szelektív elektrokémiai redukálása; a 17β -OH észterezése propionsavval; a 3β - ONO_2 szelektív redukálása; a 3β -OH oxidálása Oppenauer szerint (a kettős kötés vándorlásával).

Kísérleteink azt bizonyítják, hogy a szterolnitrátészterek polarográfias viselkedésének ismerete analitikai jelentősége mellett a szteroidok preparatív kémiájában is hasznosítható. A polarográfias adatok alapján megválaszthatók az ONO_2 csoportok szelektív redukálásának körülményei. Az ellenőrzött potenciálón végzett redukálással részlegesen védett polihidroxiszármazékok keletkeznek. Az eljárás felhasználható értékes szteroidszármazékok új módszerrel való előállítására.

A szerkesztőségbe érkezett: 1979. május 5-én.

Irodalom

1. *Djerassi C.*: Steroid reactions, Holden-Day, San-Francisco, 1963, 75, 411;
2. *Hodoşan F., Breazu D., Cuparencu B., Iude I., Mantsch O., Sterescu N.*: *Arzneim. Forsch.* (1969), 19, 684;
3. *Albert L., Tökés B.*: *Rev. Med.* (1973), 19, 2, 152;
4. *Albert L., Hodoşan F.*: *Rev. Med.* (1976), 22, 1, 73;
5. *Albert L., Tökés B., Hodoşan F.*: *Rev. roumain chem. közlés alatt*;
6. *Albert L.*: Polarografia esterilor nitrici ai hidroxisteroidelor, Doktori értekezés, Kémiai Intézet, Kolozsvár-Napoca, 1975;
7. *Prosz J., Györbíró K., Cieleşky V.*: Polarografia, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1964, 181.

L. Albert, B. Tökés, F. Hodoşan

STUDY ON NITRIC ESTERS OF STEROIDS.

III. SELECTIVE ELECTROCHEMICAL REDUCTION OF BINITRATES — A NEW POSSIBILITY OF SYNTHETIZING TESTOSTERONE DERIVATIVES

In their investigations the authors have elucidated the conditions of polarographic analysis and the mechanism of the electrode process of the nitric esters of steroids. With a view to turn into account preparatively these results, they have studied the possibility of selective reduction in the checked potential of certain steroid binitrates. They have pointed out the reciprocal influences of $-\text{ONO}_2$ groups, and have demonstrated the possibility of selective reduction in an electrolytical way of 3β , 17β -binitroxy- Δ^5 -androstane, opening the way for new syntheses of testosterone derivatives.

