

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 2^{ΑΣ} ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 1976

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΝΙΚ. Κ. ΛΟΥΡΟΥ

ΧΗΜΕΙΑ.— Στερεοειδή φέροντα οξα-αζα πλευρικήν ἄλυσιν. Ο-κυανο-αιθυλίωσις 3β- και 17β- ὑδροξυστεροειδῶν, ὑπὸ Γεωργίου Τσατσᾶ και Μιχαήλ Καζάνη*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

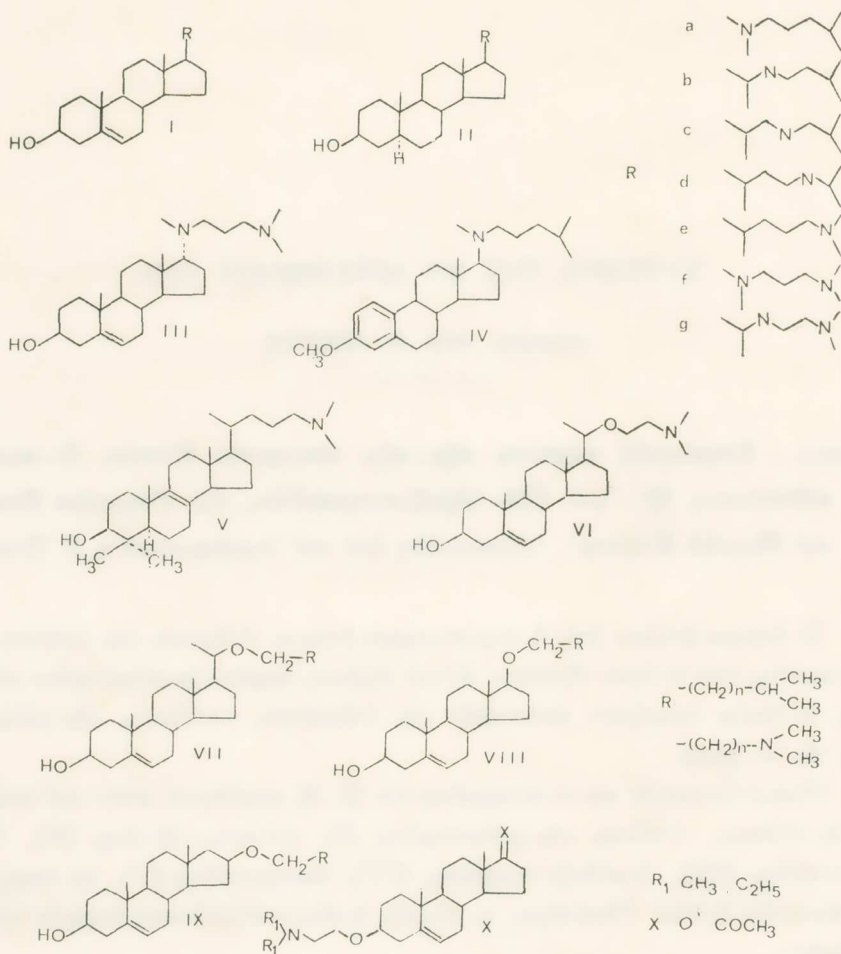
Ἡ ἀντικατάστασις ἐνὸς ἢ περισσοτέρων ἀτόμων ἀνθρακος τῆς ἀλύσεως τῆς χοληστερόλης ὑπὸ ἀτόμων ὀξυγόνου ἢ / και ἄζωτου, παρέχει τροποποιημένα παράγωγα, τὰ ὅποια ἐπιφέρουν ἀναστολήν τῆς ἐνδογενοῦς συνθέσεως τῆς χοληστερόλης εἰς τὸ ἥπαρ.

Οὔτω ὁ Counsell και οἱ συνεργάται του [1-8] συνέθεσαν μονο- και διαζα-, ἐπὶ τῆς ἀλύσεως, ἀνάλογα τῆς χοληστερόλης (I), χολησταν-3β-όλης (II), 17α-χοληστερόλης (III), 3-μεθοξυ-οιστρονῆς (IV), λανοστερόλης (V), μὲ ὑποχοληστερολαιμικήν δρασίν. Ἰδιαιτέρως τὰ 25-αζα-ἀνάλογα ἐνεφάνισαν ἰσχυρὰν τοιαύτην δρασίν.

Οἱ Cross, Grabbé και οἱ συνεργάται των [9] συνέθεσαν τὴν 20-ὄξα-25-αζαχοληστερόλην (VI) ἐνῶ οἱ K. Irmscher, J. M. Kraemer, H. Halpaap [10] συνέθεσαν οὐδετέρους και βασικούς μονοαιθέρας εἰς τὰς θέσεις 17β- και 16β- τῆς πρεγν-5-εν-3β, 20α-διόλης (VII), ἀνδροστ-5-εν-3β, 17β-διόλης (VIII) και ἀνδροστ-5-εν-3β, 16β- διόλης (IX). Τὰ ληφθέντα προϊόντα ἐνεφάνισαν ὑποχοληστερολαιμικήν δρασίν.

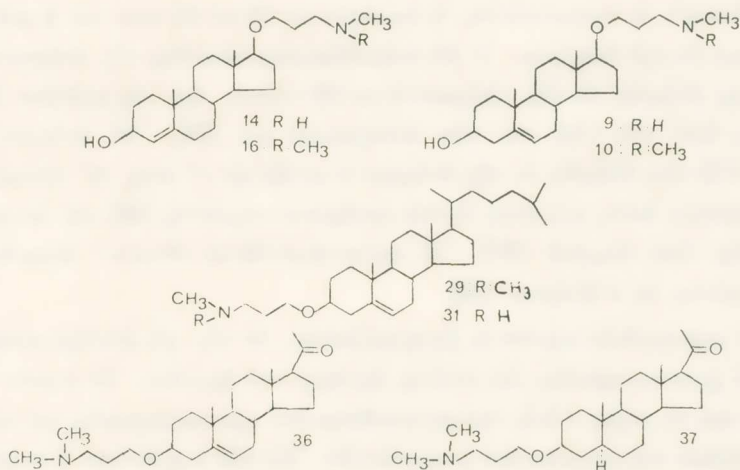
Ἐξ ἄλλου οἱ Bernstein, Gordon και οἱ συνεργάται των [11, 12] παρσκεύασαν 3β-(2-διαλκυλαμινοαιθοξυ)-στεροειδή (X). Ἡ εἰσαγωγή τῆς 2-διαλκυ-

* G. TSATSAS - M. KAZANIS, Oxa - aza side chain steroids. O - cyanoethylation of 3β - and 17β - hydroxysteroids.



λαμινο-αιθοξυ-ομάδος προσέδωσεν υποχοληστερολαιμικὰς ιδιότητας εἰς μόρια στεροειδῶν, τὰ ὅποια ἐστεροῦντο τοιαύτης δράσεως.

Τὰ ἀνωτέρω δεδομένα, καὶ ἐν συνεχείᾳ τῆς εἰς τὸ ἐργαστήριόν μας ἐπιτελουμένης ἐρεῦνης, ἐπὶ τῆς συνθέσεως τροποποιημένων στεροειδῶν βιολογικοῦ ἐνδιαφέροντος, μᾶς ὠδήγησαν εἰς τὴν σύνθεσιν νέων προϊόντων, τὰ ὅποια φέρουν τὴν 3-μονο- καὶ 3-διμεθυλαμινοπροποξυ- ὁμάδα εἰς θέσεις 3β- καὶ 17β-. Τὰ 17β- παράγωγα (9, 10, 14, 16) εἶναι οἷα-αζα- ἀνάλογα τῆς 21-πορ- καὶ 21, 27-δισ-πορ- χοληστερόλης καὶ -χοληστ-4-εν-3β-όλης, ἐνῶ τὰ 3β- παράγωγα (29, 31, 36, 37) εἶναι ὁμόλογα τῶν ὑπὸ τοῦ Bernstein ἀναφερομένων [11].



Ἡ εἰσαγωγή τῆς πλευρικῆς ἀλύσεως ἐγένετο διὰ κυανοαιθυλίωσης τοῦ ὕδροξυλίου [13] τοῦ ἀντιστοίχου στεροειδοῦς, ἐντὸς ἀνύδρου βενζολίου, παρουσίᾳ ἰσχυρᾶς βάσεως (τριτ-βουτοξυ-καλίου, τριμεθυλο-βενζυλο-αμμωνιοῦδριδίου (Triton β)) ὡς καταλύτου, εἰς τὴν θερμοκρασίαν τοῦ περιβάλλοντος. Ἡ ἀντίδρασις δὲν ἔδωκε τὰ ἀναμενόμενα προϊόντα, ὅταν ἐξετελέσθη ἐντὸς ἰσχυρῶς πολικῶν ἀπρωτικῶν διαλυτῶν (DMF, DMSO) ἢ πρωτικῶν διαλυτῶν ὡς EtOH, *i*-PrOH, *tert*-BuOH, παρουσίᾳ τοῦ ἀντιστοίχου ἀλκοξυ-ἀλατος ὡς βάσεως. Εἰς τοὺς ἀνωτέρω διαλύτας ἐσχηματίζοντο ταχέως ρητινώδη παραπροϊόντα· μόνον ἐντὸς τῆς *tert*-BuOH ἐλήφθη προϊόν εἰς μικρὰν ὅμως ἀπόδοσιν καὶ μετὰ παρέλευσιν 24 - 28 ὥρων. Ἐνῶ ἐντὸς ἀνύδρου βενζολίου ἡ ἀπόδοσις εἶναι 60 - 90%¹ καὶ ἡ ἀντίδρασις περατοῦται εἰς 8 - 10 ὥρας. Ἐπίσης ὑψηλότεραι θερμοκρασίαι ἀπὸ τὴν τοῦ περιβάλλοντος ἢ βρασμὸς τοῦ μίγματος εὐνοεῖ τὴν ἀντίστροφον πορείαν τῆς ἀντιδράσεως, ὡς συμβαίνει εἰς πολλὰς ἀντιδράσεις τύπου Michael [14].

Εἰς τὰς συνθήκας, ὑπὸ τὰς ὁποίας ἐπραγματοποιήσαμεν τὴν κυανοαιθυλίωσιν, ἕτεραι ὁμάδες ἐπὶ τοῦ μορίου τοῦ στεροειδοῦς, ὡς κεκορεσμένοι ἢ ἀκόρεστοι συζυγιακαὶ κετόναι, ἀκετυλεστέρες, τετραυδροπυρανλαιθέρες, δὲν προσεβλήθησαν.

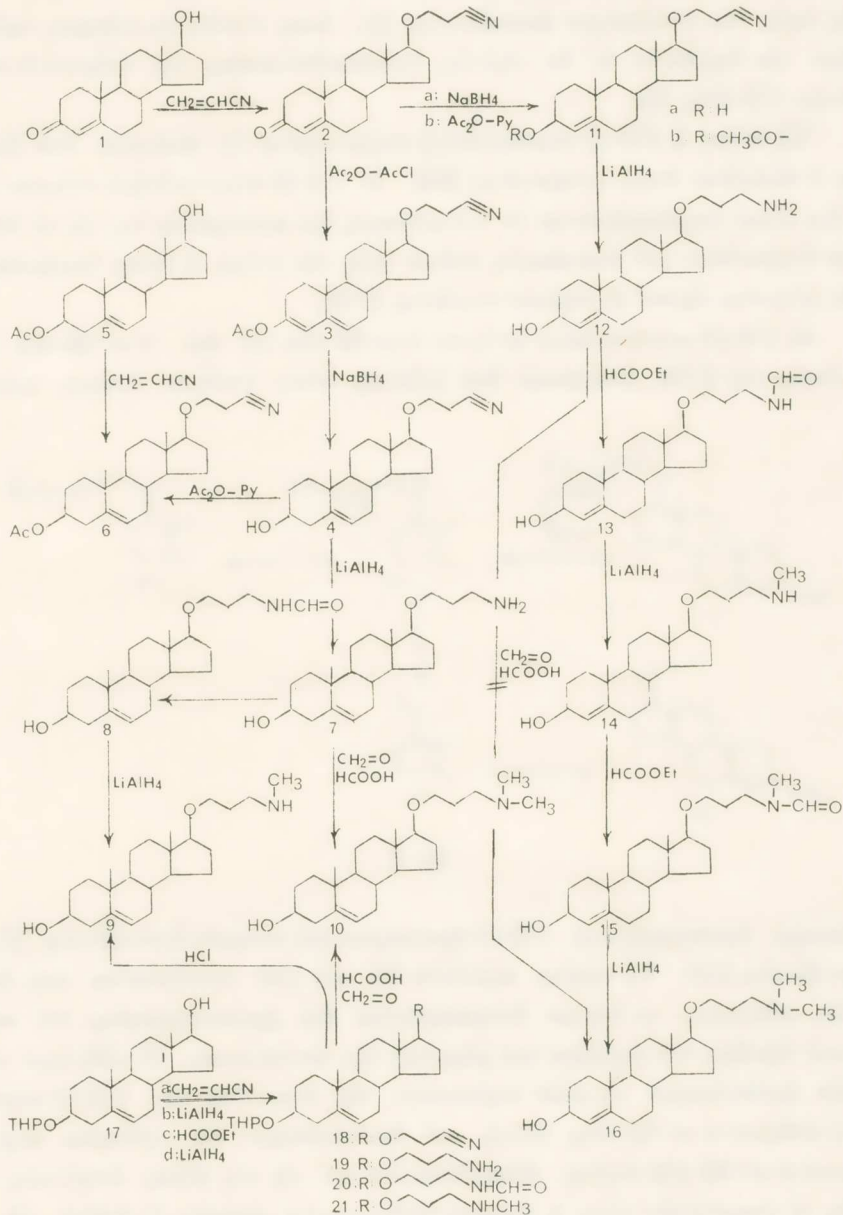
1. Αἱ ἀναφερόμεναι ἀποδόσεις ὑπολογίζονται βάσει τοῦ ληφθέντος προϊόντος ὡς πρὸς τὸ θεωρητικῶς λαμβανόμενον. Εἶναι ὅμως ποσοτικαὶ ἀπὸ τὴν ἄποψιν ὅτι ἡ μὴ ἀντιδράσασα πρώτη ὕλη ἐπανακτᾶται, διὰ χρωματογραφίας ἐπὶ στήλης τοῦ μίγματος τῆς ἀντιδράσεως, εἰς καθαρὰν κατάστασιν καὶ ἐπαναχρησιμοποιεῖται.

Ἐκ τῶν κυανοαιθυλιωθέντων στεροειδῶν ἡ τεστοστερόνη, ἡ 5α-άνδροσταν-17β-ολ-3-ονη¹, ἡ πρεγνολόνη, ἡ 5α-πρεγναν-3β-ολ-20-όνη καὶ ἡ χοληστερόλη ἐλήφθησαν ἐκ τοῦ ἔμπορίου. Ὁ 3β-τετραῦδροπυρενυλαιθῆρ τῆς ἀνδροστ-5-εν-3β, 17β-διόλης ἐλήφθη ἐκ τῆς ἀνδροστ-5-εν-3β-17όνης διὰ τῆς μεθόδου ἣτις περιγράφεται ὑπὸ τοῦ Ott καὶ τῶν συνεργατῶν του [15]. Ἡ ἀνδροστ-5-εν-3β-ακετοξυ-17β-όλη ἐλήφθη ἐκ τῆς ἀνδροστ-5-εν-3β-ολ-17-όνης δι' ἐστεροποίησης τοῦ ὑδροξυλίου ἐντὸς μίγματος ὀξεικοῦ ἀνυδρίτου-πυριδίνης [16] καὶ ἀναγωγῆς τῆς 17-κετόνης ὑπὸ Na_4BH [17]. Ἡ πρεγν-4-εν-3β-ολ-20-όνη¹ ἐλήφθη ἐκ τῆς προγεστερόνης ὡς ὁ Kupfer [18].

Τὰ κυαναιθοξυ-προϊόντα ἀποχωρίζονται, ἐκ τῆς μὴ ἀντιδρασάσης πρώτης ὕλης, διὰ χρωματογραφίας ἐπὶ στήλης ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου. Ἡ πορεία τῆς ἀντιδράσεως καὶ τὸ πέρασ ἀυτῆς παρηκολουθεῖτο διὰ χρωματογραφίας ἐπὶ λεπτῆς σιβάδος ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου ἐπὶ μικροπλακῶν. Ἐκ τῶν ληφθέντων 2-κυανοαιθοξυ-στεροειδῶν, τὰ 17β-παράγωγα ἀπετέλεσαν ἀφετηρίαν διὰ τὴν σύνθεσιν τῆς 20-ὄξα-21-πορ-25-αζαχοληστερόλης (10), 20-ὄξα-21, 27-δισ-πορ-25-αζαχοληστερόλης (9), 20-ὄξα-21-πορ-25-αζαχοληστ-4-εν-3β-όλης (16) καὶ 20-ὄξα-21, 27-δισ-πορ-25-αζαχοληστ-4-εν-όλης (14) (Σχ. 1). Οἱ 3β-κυανοαιθοξυαιθέρες ἀπετέλεσαν ἀφετηρίαν διὰ τὴν σύνθεσιν τῆς 3β-(3-διμεθυλαμινο-προποξυ)-χοληστερόλης (29), 3β-(3-μονομεθυλαμινοπροποξυ)-χοληστερόλης (31), 3β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-πρεγνολόνης (36) καὶ -5α-πρεγναν-20-όνης (37), (Σχ. 3).

Οὕτω ἡ 17β-(κυανοαιθοξυ)-τεστοστερόνη (2) (Σχ. 1) μετατρέπεται εἰς τὸν ἐνολικὸν ἀκετυλεστέρα τῆς 17β-(κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-3, 4-διεν-3β-όλης (3) δι' ἐπιδράσεως ὀξεικοῦ ἀνυδρίτου-ἀκετυλοχλωριδίου [19]. Τὸ ἐπόμενον στάδιον ἦτο ἡ ἐκλεκτικὴ ἀναγωγή τοῦ ἐνολικοῦ ἐστέρος (3) ὑπὸ NaBH_4 , διότι ἀφ' ἐνὸς τὸ NaBH_4 ἔχει εὐρεθῆ στερεοεκλεκτικώτερον τοῦ LiAlH_4 εἰς περιπτώσεις ἀναγωγῆς 3β-ἐνολικῶν ἐστέρων [20], παρέχον κυρίως τὸ 3β-ὑδροξυ-ισομερὲς (4) συνοδευόμενον ἀπὸ μικρὸν ποσοστὸν 3α-ἰσομεροῦς, τὸ ὁποῖον ἀπεμακρύνθη διὰ χρωματογραφίας τοῦ μίγματος τῆς ἀντιδράσεως ἐπὶ στήλης οὐδετέρου ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου, ἀφ' ἐτέρου ἀναγωγή μὲ LiAlH_4 ὀδηγεῖ εἰς μίγμα 3β- καὶ 3α-ἀλκοολῶν ὑπὸ σύγχρονον ἀναγωγὴν τῆς κυανομάδος πρὸς ἀμίνην. Αἱ λαμβανόμεναι ἀμινοαλκοόλαι εἶναι ἰσχυρῶς πολικὰ σώματα. Οὕτως ἡ ἀπόδοσις εἰς τὸ ἐπιδιωκόμενον 3β-ἰσομερὲς εἶναι μικροτέρα καὶ ἡ λῆψις του ἐκ τοῦ μίγματος διὰ χρωματογραφίας ἐπὶ στήλης ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου δυσχερεστάτη.

1. Τὰ στεροειδῆ αὐτὰ κυανοαιθυλιώθησαν, χωρὶς νὰ ἔχουν συμμετοχὴν εἰς τὴν λῆψιν τῶν τελικῶν προϊόντων, διὰ τὰς ἀνάγκας τῆς μελέτης τῆς Ο-κυανοαιθυλίωσης.

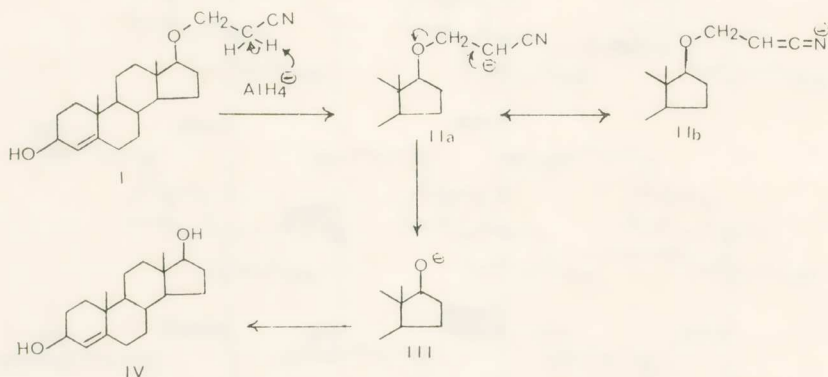


Σχ. 1.

Τὸ ὅτι ἡ ἀπεικόνισις τοῦ 3-ἰδροξυλίου τοῦ ληφθέντος παραγώγου (4) εἶναι β, ἐπεβαιώθη δι' ἑστεροποιήσεως τοῦ (4) ἐντὸς μίγματος ὀξεικοῦ ἀνυδρίτου-πυριδίνης πρὸς τὸν ἀντίστοιχον ἀκετυλεστέρα (6), ὅστις εὐρέθη ταυτόσημος πρὸς τὸν ἑστέρα τὸν ληφθέντα δι' ἀπ' εὐθείας κυανοαιθυλίωσης τῆς ἀνδροστ-5-εν-3β-ακετοξυ-17β-όλης (5).

Ἐξ ἄλλου ἡ 17β-(2-κυανοαιθοξυ)-τεστοστερόνη (2) ἀνάγεται ὑπὸ NaBH_4 πρὸς 3-ἀλκοόλην ἐντὸς ἰσοπρανόλης [21]. Ἡ 17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλη (11α) παραλαμβάνεται ἐκ τοῦ μίγματος διὰ μετατροπῆς της εἰς τὸ δυσδιάλυτον διγιτονίδιον καὶ διασπάσεως τούτου πρὸς τὴν (11α), ἡ ὁποία ἑστεροποιεῖται ἐντὸς μίγματος ὀξεικοῦ ἀνυδρίτου-πυριδίνης (11β).

Αἱ 17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη (4) καὶ -4-εν-3β-όλη (11α) ἢ ὁ ἑστήρ της (11b) ἀνάγονται ὑπὸ LiAlH_4 ἐντὸς ἀνύδρου αἰθέρος πρὸς τὰ



Σχ. 2.

ἀντίστοιχα ἀμινοπαραγώγα 17β-(3-ἀμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη (7) καὶ -4-εν-3β-όλη (12). Τὰ κυρίως προϊόντα (7) καὶ (12) συνοδεύονται ἀπὸ ἕτερον προϊόν, οὐδέτερον, τὸ ὁποῖον ἀπομακρύνεται διὰ χρωματογραφίας ἐπὶ στήλης βασικοῦ ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου τοῦ μίγματος τῆς ἀντιδράσεως. Τὸ οὐδέτερον παραπροϊὸν ἐμελετήσαμεν εἰς μίαν περίπτωσιν, τὴν ἀναγωγὴν τῆς 17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλης (11α), καὶ διεπιστώσαμεν ὅτι πρόκειται περὶ τῆς ἀνδροστ-4-εν-3β-17β-διόλης, θεωροῦντες ὅτι καὶ εἰς τὰς ἄλλας ἀναλόγους ἀναγωγὰς τὸ παραπροϊὸν εἶναι ἡ ἀποκυανοαιθυλιωμένη ἀλκοόλη (ἢ διόλη). Οἱ κυανοαιθοξυ-αἰθέρες, ἐν ἀντιθέσει πρὸς τοὺς ἀλκυλαιθέρας, οἱ ὁποῖοι εἶναι γενικῶς σταθεροὶ εἰς ἀλκαλικὸν περιβάλλον [22] καὶ δὲν διασπῶνται ὑπὸ τοῦ LiAlH_4 [23α], παρουσίᾳ LiAlH_4 , τὸ ὁποῖον δύναται νὰ δράσῃ ὡς βάσις [23β, 24], ὑφίστανται

ἀποκυανοαιθυλίωσιν [13α, 14]. Οὕτω τὸ LiAlH_4 ἀποσπᾶ ἐν α-H, ὡς πρὸς τὴν κυανομάδα (Σχ. 2), σχηματιζομένου τοῦ ἀνιόντος (I), τὸ ὁποῖον σταθεροποιεῖται μέσῳ συντονισμοῦ (II). Ἀκολουθῶς ἀποσπᾶται ἡ κυανοαιθυλο-ἄλυσις, σχηματιζομένου ἐνδιαμέσως τοῦ ἀνιόντος (III), λαμβανομένης τῆς ἀλκοόλης, εἰς τὴν προκειμένην περίπτωσιν τῆς ἀνδροστ-4-εν-3β, 17β-διόλης (IV), ἣτις εὐρέθη ταυτόσημος πρὸς αὐθεντικὸν δείγμα ἀνδροστ-4-εν-3β, 17β-διόλης [25].

Ἀνάλογα ἀποτελέσματα ἀναφέρουν καὶ οἱ L. M. Soffer, E. W. Parrotta [26] κατὰ τὴν μελέτην ἀναγωγῆς β-δξυ-προπιονιτριλίων ὑπὸ LiAlH_4 ἐντὸς ἀνύδρου αἰθέρος ἢ τετραῦδροφουρανίου.

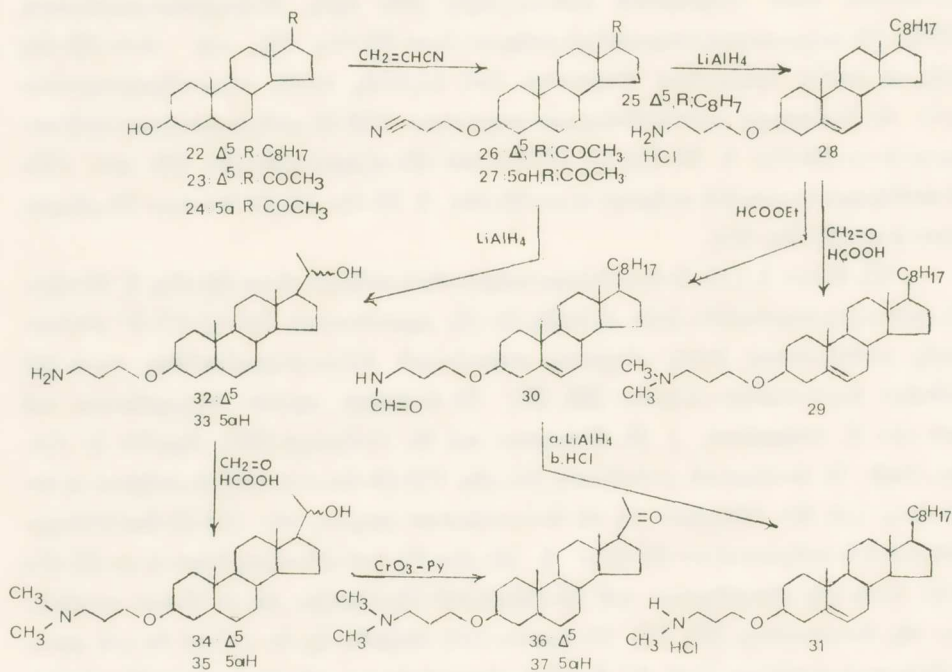
Τὰ 17β-(3-ἀμινοπροποξυ)-παράγωγα (7) καὶ (12) μετατρέπονται διὰ συμπυκνώσεως μετὰ μυρμηκικοῦ αἰθυλεστερός [27] πρὸς N-φορμυλο-παράγωγα, 17β-(3-(N-φορμυλο)αμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη (8) καὶ -4-εν-3β-όλη (13), τὰ ὁποῖα ἀκολουθῶς ἀνάγονται ὑπὸ LiAlH_4 ἐντὸς τετραῦδροφουρανίου πρὸς τὰ ἀντίστοιχα μονομεθυλαμινο-παράγωγα 17β-(3-μεθυλαμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη ἢ 20-δξια-21,27-δισ-πορ-25-αζαχοληστερόλη (9) καὶ 17β-(3-μεθυλαμινοπροποξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλη ἢ 20-δξια-21,27-δισ-πορ-25-αζαχοληστ-4-εν-2β-όλη (14).

Ἐξ ἄλλου ἢ 17β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη ἢ 20-δξια-21-πορ-αζαχοληστερόλη (10) ἐλήφθη ἐκ τῆς πρωτοταγοῦς ἀμίνης (7) δι' ἀναγωγικῆς μεθυλίωσεως ἐντὸς μίγματος μυρμηκικοῦ δξέος-φορμαλδεϋδης κατὰ τὴν μέθοδον Eschweiler - Clarke [28, 29]. Τὸ ἀνωτέρω προϊὸν περιγράφεται καὶ ὑπὸ τῶν K. Irmscher, J. H. Kraemer καὶ H. Halraap [10], ληφθὲν δι' ἐτέρας ὁδοῦ. Ἡ ἀναγωγικὴ μεθυλίωσις ἐπὶ τῆς 17β-(3-ἀμινοπροποξυ)-ανδροστ-α-εν-3β-όλης (12) δὲν ὠδήγησεν εἰς τὸ ἀναμενόμενον προϊόν, τὴν 17β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλην ἢ 20-οξια-21-πορ-25-αζαχοληστ-4-εν-3β-όλη (16), λόγῳ τῆς εὐαισθησίας τοῦ 3β-ἀλλυλικοῦ ὑδροξυλίου εἰς τὸ ὄξιον περιβάλλον τῆς ἀντιδράσεως [30, 31]. Τὸ προϊόν (16) ἐλήφθη ὡς ἐκ τούτου ἐκ τοῦ μονομεθυλαμινο-ἀναλόγου [14] δι' ἐκ νέου φορμυλίωσεως τῆς δευτεροταγοῦς ἀμίνης πρὸς τὸ (15) καὶ ἀναγωγῆς του κατὰ τὰ γνωστά πρὸς τὸ (16).

Τὰ ἀνάλογα τῆς 20-δξια-25-αζαχοληστερόλης (9) καὶ (10) ἐλήφθησαν καὶ δι' ἄλλης πορείας, κατὰ τὴν ὁποῖαν ἡ ἀπεικόνισις τοῦ 3-ὑδροξυλίου εἶναι γνωστὴ καὶ δεδομένη β-, ἥτοι ἐκκίνησις ἐκ τοῦ 3β-τετραῦδροπυραυλαιθέρος τῆς ἀνδροστ-5-εν-3β, 17β-διόλης (17), διὰ κυανοαιθυλίωσεως τοῦ ὁποῖου λαμβάνεται τὸ 17β-(12-κυανοαιθοξυ)-παράγωγον (18), ἀναγωγή ὑπὸ LiAlH_4 τῆς κυανομάδος πρὸς ἀμίνην (19), φορμυλίωσις πρὸς (20), ἀναγωγή πρὸς τὸ μονομεθυλαμινο-προϊόν (21) καὶ διάσπασις τοῦ τετραῦδροπυραυλαιθέρος ἐκλεκτικῶς εἰς ὄξιον δι' ὑδρο-

χλωρικού οξέος περιβάλλον προς το τελικόν προϊόν, την έλευθέραν αλκοόλην (9), ταυτόσημον προς τὸ ἐκ τῆς προηγουμένης πορείας ληφθὲν προϊόν. Ἡ ἀναγωγικὴ μεθυλίωσις τοῦ 3β-τετραϋδροπυρανυλαιθέρος τῆς 17β-(3-αμινοπροποξυ)-ἀνδροστ-5-εν-3β-όλης (19) κατὰ τὴν ὡς ἄνω περιγραφομένην μέθοδον ὠδήγησεν ἀπ' εὐθείας εἰς τὴν 20-ὀξα-21-πορ-25-αζαχοληστερόλην (10), ὑπὸ σύγχρονον σχᾶσιν τοῦ 3β-τετραϋδροπυρανυλαιθέρος. Τὸ οὕτω ληφθὲν προϊόν εὐρέθῃ ταυτόσημον πρὸς τὸ διὰ τῆς προηγουμένης πορείας συντεθέν.

Ἐκ τῶν 3β-(3-μονο-καὶ διμεθυλαμινοπροποξυ)-παραγῶγων (Σχ. 3), ἡ 3β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-χοληστερόλη (29) ἐλήφθη ἐκ τῆς 3β-(2-κυανοαιθοξυ)-



Σχ. 3.

χοληστερόλης (25) δι' ἀναγωγῆς ὑπὸ LiAlH₄ πρὸς 3β-(3-ἀμινοπροποξυ)-χοληστερόλη (28) καὶ ἀναγωγικῆς μεθυλίωσεως ταύτης πρὸς (29). Ἡ 3β-(3-μονομεθυλαμινοπροποξυ)-χοληστερόλη (31) ἐλήφθη ἐκ τῆς (28) διὰ φορμυλίωσεως πρὸς (30) καὶ ἀναγωγῆς πρὸς (31) ὑπὸ LiAlH₄.

Ἡ 3β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-πρεγνενολόνη (36) καὶ -5 α -πρεγναν-20-όλη (37) ἐλήφθησαν ἐκ τῶν ἀντιστοίχων 3-κυανοαιθοξυ-αιθέρων (26), (27) δι' ἀνα-

γωγής υπό LiAlH_4 πρὸς τὰς ἀμινο-αλκοόλας 3β-(3-ἀμινοπροποξυ)-πρεγν-5-εν-20ξ-όλη (32) καὶ -5αH-πρεγναν-20ξ-όλη (33), ἀναγωγικὴν μεθυλίωσιν πρὸς τὰ διμεθυλαμινο-παράγωγα (34), (35) καὶ ἐπανεισαγωγῆς τῆς 20-κετόνης δι' ὀξειδώσεως τοῦ 20ξ-ὑδροξυλίου ὑπὸ τοῦ ἀντιδραστηρίου τοῦ Sarret [32, 33] (Μίγμα CrO_3 ἐντὸς ἀνύδρου πυριδίνης).

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

Τὰ σημεῖα τήξεως τῶν προϊόντων ἐλήφθησαν ἐντὸς τριχοειδῶν σωλήνων εἰς συσκευὴν Büchi καὶ δὲν εἶναι διορθωμένα.

Τὰ φάσματα IR ἐλήφθησαν ὑπὸ μορφὴν δισκίων KBr εἰς συσκευὴν Perkin - Elmer 521 model.

Εἰς τὴν χρωματογραφίαν στήλης ἐχρησιμοποιήθησαν οὐδέτερον καὶ βασικὸν ὀξεῖδιον τοῦ ἀργιλίου Merck, εἰς τὴν χρωματογραφίαν λεπτῆς στιβάδος ἐπὶ μικροπλακῶν ὀξεῖδιον τοῦ ἀργιλίου οὐδέτερον Type T, Merck. Ἡ ἐμφάνισις τῶν κηλίδων εἰς τὴν TLC ἐγένετο διὰ ἐκθέσεως τῶν πλακῶν εἰς ἀτμόσφαιραν J_2 . Διαλύτης ἀναπτύξεως, διὰ τὰ οὐδέτερα προϊόντα μίγμα βενζολίου-χλωροφορμίου 7:3, διὰ τὰς βάσεις μεθανόλη.

Αἱ στοιχειακαὶ ἀναλύσεις ἐγένοντο εἰς τὰ ἐργαστήρια μικροαναλύσεων τοῦ Centre National de la Recherche Scientifique (Γαλλία) καὶ CIBA (Ἑλβετία).

17β-2(-κυανοαιθοξυ)-τεστοστερόνη (2).

Εἰς διάλυμα 2.88 gr. τεστοστερόνης (1) ἐντὸς βενζολίου προστίθεται, ὑπὸ μαγνητικὴν ἀνάδευσιν, 1.06 gr προσφάτως ἀποσταχθέντος ἀκρυλονιτριλίου καὶ 0.56 gr καλιο-τριτ-βουτοξειδίου (ἢ 0,2 ml Triton B). Τὸ μίγμα ἀναδύεται εἰς τὴν θερμοκρασίαν τοῦ περιβάλλοντος ($18 - 22^\circ$), προστατευόμενον ἐκ τῆς ὑγρασίας διὰ σωλήνος χλωριούχου ἀσβεστίου, ἐπὶ 8 ὥρας. Ἀκολουθῶς μεταφέρεται εἰς διαχωριστικὴν χοάνην καὶ ἐκπλύνεται μὲ ἀραιὸν ὑδροχλωρικὸν ὄξυ καὶ ὕδωρ. Ἡ ὀργανικὴ στιβάς ξηραίνεται ὑπεράνω Na_2SO_4 , ἀπομακρύνεται ὁ διαλύτης ὑπὸ κενόν, καὶ τὸ λαμβανόμενον στερεὸν ὑπόλειμμα χρωματογραφεῖται ἐπὶ στήλης 100 gr οὐδετέρου ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου. Ἐκλουσις τῆς στήλης διὰ μίγματος βενζολίου - πετρελαϊκοῦ αἰθέρος (80:20) ἀπέδωσε 2.8 gr προϊόντος (2), σ. τ. 115 -

117⁰, απόδοσις 82%. Περαιτέρω ἔκλουσις τῆς στήλης διὰ μίγματος βενζολίου - χλωροφορμίου (90 : 10) ἀπέδωσε 0,45 gr τεστοστερόνης (1) σ. τ. 149 - 150⁰ (Βιβλιογρ. σ. τ. 155⁰ [34]).

Ἀνακρυστάλλωσις τοῦ προϊόντος ἀπὸ αἰθέρα, σ. τ. 122 - 123⁰.

I. R. : 2240 cm⁻¹ (CN), 1650 cm⁻¹ (CO), 1608 cm⁻¹ (C = C).

Ἀνάλυσις : C₂₂H₃₁NO₂ : 341.48

Ὑπολ. % : C, 77.37, H, 9.15, N, 4.11

Εὗρ. : 77.18, 9.20, 3.86.

Κατὰ τὴν ἀνωτέρω πορείαν παρεσκευάσθησαν καὶ οἱ ἐπόμενοι 17β- ἢ 3β-(2-κυανοαιθοξυ)-στεροειδεῖς αἰθέρες, ἔκτος τοῦ (6) διὰ τὸν ὅποιον ὡς βάσις ἐχρησιμοποιήθη τὸ tert-BuOK.

17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-ολή, 3β-δξικὸς ἐστήρ (6).

Ἀπὸ 1.66 gr (5) ἐλήφθησαν 1,15 gr (6) σ. τ. 145 - 7⁰, ἀπόδοσις 60%.

Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πεντάνιον σ. τ. 149 - 151⁰.

I. R. : 2240 cm⁻¹ (CN), 1720 cm⁻¹ (CO), 1660 cm⁻¹ (C = C).

Ἀνάλυσις : C₂₄H₃₅NO₃ : 385.55

Ὑπολ. % : C, 74.76, H, 9.15, N, 3.63

Εὗρ. : 74.86, 9.33, 3.72.

17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη, 3β-τετραῦδροπυρατυλαϊθήρ (18).

Ἀπὸ 2.6 gr (17) ἐλήφθησαν 2,6 gr προϊόντος (18), σ. τ. 149 - 155⁰, ἀπόδοσις 87%.

Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα, σ. τ. 159 - 161⁰.

I. R. : 2255 cm⁻¹ (CN).

Ἀνάλυσις : C₁₇H₄₁NO₂ : 427.6

Ὑπολ. % : C, 75.80, H, 9.67, N, 3.27

Εὗρ. : 75.40, 9.52, 3.23

3β-(2-κυανοαιθοξυ)-χοληστερόλη (25).

Από 3.86 gr χοληστερόλης (22) ἐλήφθησαν 4 gr προϊόντος (25), σ. τ. 105-108°, ἀπόδοσις 90%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα-μεθανόλην, σ. τ. 108-110°.

I. R. : 2240 cm^{-1} (CN).

Ἀνάλυσις: $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}$: 439.7

Ἐπολ. % : C, 81.95, H, 11.23, N, 3.18

Εὐρ. : 82.03, 11.47, 3.12.

3β-(2-κυανοαιθοξυ)-πρεγνενολόνη (26).

Από 3,16 gr πρεγνενολόνης (23) ἐλήφθησαν 3.25 gr προϊόντος (26), σ. τ. 125 - 127°, ἀπόδοσις 88%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πετρελαϊκὸν αἰθέρα, σ. τ. 127 - 128°.

I. R. : 2240 cm^{-1} (CN), 1700 cm^{-1} (CO).

Ἀνάλυσις: $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$: 369.55

Ἐπολ. % : C, 78.00, H, 9.55, N, 3.80

Εὐρ. : 77.88, 9.68, 3.84.

3β-(2-κυανοαιθοξυ)-5α-πρεγναν-20-όνη (27).

Από 3.18 gr (24) ἐλήφθησαν 2.78 gr προϊόντος (27), σ. τ. 109 - 111°, ἀπόδοσις 75%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα-πετρελαϊκὸν αἰθέρα, σ. τ. 113-114°.

I. R. : 2245 cm^{-1} (CM), 1700 cm^{-1} (CO).

Ἀνάλυσις: $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2$: 371.56

Ἐπολ. % : C, 77.58, H, 10.04, N, 3.77

Εὐρ. : 77.30, 10.18, 3.86.

17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-3,5-διεν-3-όλη, 3-ἐνολικὸς ὀξικὸς ἐσθῆρ (3).

17 gr 17β(2-κυανοαιθοξυ)-τεστερόνης (2) διαλύονται ἐντὸς 20 ml ὀξικοῦ ἀνυδρίτου καὶ 20 ml ἀκετυλοχλωριδίου. Τὸ διάλυμα βράζεται ἐπὶ 4 ὥρας εἰς ἀτμοσφαιραν ἄζωτου. Ἀκολούθως τὸ διάλυμα ψύχεται, ἀπομακρύνεται μέρος τῶν διαλυτῶν ὑπὸ κενὸν καὶ καταστρέφεται ἢ περίσσεια τοῦ ἀνυδρίτου καὶ τοῦ χλωριδίου διὰ προσεκτικῆς προσθήκης, ὑπὸ ἀνάδευσιν καὶ ψῦξιν, πάγου καὶ ἀκολούθως ὕδα-
ΠΑΑ 1976

τος. Οί αποβαλλόμενοι βελονοειδείς κρύσταλλοι διηθούνται, εκπλύνονται καλῶς διὰ θερμοῦ ὕδατος καὶ ξηραίνονται ὑπεράνω χλωριούχου ἄσβεστιοῦ. Ἐλήφθησαν 1.9 gr προϊόντος σ. τ. 175 - 185°. Ἀπόδοσις 95 %. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ μεθανόλην σ. τ. 184 - 186°.

I. R. : 2245 cm^{-1} (CN), 1745 cm^{-1} (CO), 1665 καὶ 1639 cm^{-1} (C = C).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{CO}_3$: 383.5

Ἐπολ. % : C, 75.16, H, 8.67, N, 3.65

Εὔρ. : 75.06, 8.71, 3.70.

17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη (4) καὶ ὁ 3β-ὀξικός ἐστέρ (6).

3.83 gr τοῦ ἐνολικοῦ ἐστέρος (3) διαλύονται ἐντὸς 150 ml μεθανόλης καὶ 150 ml τετραϋδροφουρανίου. Εἰς τὸ διάλυμα προστίθεται στάγδην καὶ ὑπὸ μαγνητικὴν ἀνάδευσιν 3.5 gr NaBH_4 διαλελυμένα ἐντὸς 30 ml μεθανόλης. Τὸ διάλυμα θερμαίνεται ἐπὶ 1 ὥραν εἰς τοὺς 60°, ἐπαναφέρεται εἰς τὴν θερμοκρασίαν τοῦ περιβάλλοντος, καταστρέφεται ἢ περίσσεια τοῦ ὑδριδίου δι' ἀραιοῦ ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος, προστίθεται ὕδωρ καὶ τὸ μίγμα ἐκχυλίζεται δύο φορὰς δι' αἰθέρος. Ἡ αἰθερική στιβάς εκπλύνεται δι' ὕδατος, ξηραίνεται διὰ θεικοῦ νατρίου καὶ ὁ διαλύτης ἀποστάζεται. Ἐλήφθησαν 3.8 gr στερεοῦ μίγματος, τὰ ὁποῖα χρωματογραφοῦνται ἐπὶ στήλης 120 gr οὐδετέρου ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου. Ἡ στήλη ἐκλούεται διὰ μίγματος βενζολίου - πετρελαϊκοῦ αἰθέρος (9:1 ~ 5:5). Τὰ κλάσματα αὐτά, 100 ml ἕκαστον, ἀποχύνονται. Ἀκολουθῶς ἡ στήλη ἐκλούεται διὰ βενζολίου λαμβανομένης τῆς 3β-ἀλκοόλης (4), 3.1 gr, σ. τ. 141 - 143°, ἀπόδοσις 90%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα σ. τ. 143 - 144°.

I. R. : 3530 cm^{-1} (OH), 2255 cm^{-1} (CN).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2$: 343.5

Ἐπολ. % : C, 76.90, H, 9.69, N, 4.07, O, 9.32

Εὔρ. : 76.40, 9.84, 3.81, 9.60.

0,69 gr 17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλης (4) διαλύονται ἐντὸς 10 ml πυριδίνης καὶ 5 ml ὀξικοῦ ἀνυδρίτου. Τὸ μίγμα ἀφίεται εἰς τὴν θερμοκρασίαν τοῦ περιβάλλοντος ἐπὶ μίαν νύκτα. Ἐν συνεχείᾳ ἀπομακρύνεται ἢ περίσσεια τῶν διαλυτῶν ὑπὸ κενόν, προσθήκη μικρᾶς ποσότητος ὕδατος ὑπὸ ψύξιν καὶ φύλαξις εἰς ψυγεῖον. Τὸ λαμβανόμενον κρυσταλλικὸν προῖον, 0,68 gr, σ. τ.

145 - 146°, απόδοσις 90 %, ανακρυσταλλοῦται ἀπὸ αἰθέρα - πεντάνιον, σ. τ. 149 - 150°. Ὁ οὕτω ληφθεὶς ἔστηρ (6) εἶναι ταυτόσημος πρὸς τὸν ἀπ' εὐθείας ληφθέντα ἔστέρα διὰ κυανοαιθυλιώσεως τῆς ἀνδροστ-5-εν-3β-ακετοξυ-17β-όλης (5).

17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλη (11a) καὶ ὁ 3β-ὀξικός ἔστηρ τῆς (11b).

Εἰς διάλυμα 1.7 gr 17β-(2-κυανοαιθοξυ)-τεστοστερόνης (2) ἐντὸς 100 ml ἀνύδρου ἰσοπροπανόλης, προστίθεται 1.13 gr NaBH_4 . Τὸ μίγμα ἀναδεύεται εἰς τοὺς 30° ἐπὶ 3 ὥρας, ἀκολούθως ἀραιοῦται δι' ὕδατος καὶ ἐκχυλίζεται δι' αἰθέρος. Ἡ αἰθερική στιβάς ἐκπλύνεται δι' ὕδατος καὶ ξηραίνεται διὰ θεϊκοῦ νατρίου. Ὁ διαλύτης ἀπομακρύνεται καὶ τὸ στερεὸν ὑπόλειμμα διαλύεται εἰς 150 ml θερμῆς αἰθανόλης 90 % καὶ εἰς τὸ διάλυμα προστίθενται 2 gr διγυτονίνης διαλελυμένα εἰς 150 ml ἐπίσης θερμῆς αἰθανόλης 90 %. Τὸ μίγμα ψύχεται ἐντὸς ψυγείου ἐπὶ μίαν νύκτα καὶ τὸ ἀποβληθὲν διγυτονίδιον διηθεῖται καὶ ξηραίνεται ὑπεράνω πεντοξειδίου τοῦ φωσφόρου. Τὸ ξηρὸν ἴζημα διαλύεται ἐντὸς 25 ἀνύδρου πυριδίνης, ἀφίεται ἐπὶ 5 λεπτά, ἀκολούθως προστίθεται αἰθὴρ καὶ τὸ ὅλον διηθεῖται. Τὸ διήθημα ἐκπλύνεται ταχέως μὲ ψυχρὸν διάλυμα 0.2 N ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος, ψυχρὸν διάλυμα 5 % ὀξίνου ἀνθρακικοῦ νατρίου καὶ ὕδωρ, ξηραίνεται ὑπὸ Na_2SO_4 καὶ ὁ διαλύτης ἀπομακρύνεται. Ἐλήφθησαν 1.45 gr 17β-(2-κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλης, σ. τ. 134 - 138°, απόδοσις 85 %. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα, σ. τ. 139 - 141°.

I. R. : 3530 cm^{-1} (OH), 2250 cm^{-1} (CN) 1650 cm^{-1} (C = C).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2$: 343.5

Ἐπολ. % : C, 76.92, H, 9.69, N, 4.07

Εὔρ. : 76.70 9.79 3.83.

0.50 gr ἐκ τῆς ὡς ἄνω ληφθείσης ἀλκοόλης (11a) ἔστεροποιοῦνται ἐντὸς μίγματος 10 ml πυριδίνης καὶ 5 ml ὀξικοῦ ἀνυδρίτου κατὰ τὰ γνωστά. Ἐλήφθησαν 0.45 gr ἔστέρος (11b), σ. τ. 140 - 144°, απόδοσις 95 %, ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα, σ. τ. 145 - 147°. Χρωματογραφία λεπτῆς στιβάδος ἐμφανίζει μίαν μόνον κηλίδα.

I. R. : cm^{-1} (CN), 1715 cm^{-1} (CO), 1650 cm^{-1} (C = C).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3$: 385.55

Ἐπολ. % : C, 74.76, H, 9.15, N, 3.63

Εὔρ. : 74.50 9.29 3.63.

17β-(3-άμινοπροποξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλη (12).

Διάλυμα 2.06 gr 17β-(κυανοαιθοξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλης (11α) εις 100 ml μίγματος άνύδρου αιθέρος-βενζολίου (8 : 2) προστίθεται, στάγδην και υπό ανάδευσιν μαγνητικήν, εις έναιώρημα 920 mg λιθιο-αργιλιο-υδριδίου έντός 200 ml άνύδρου αιθέρος. Ή προσθήκη διαρκεί μίαν ώραν. Ακολουθως τὸ μίγμα θερμαίνεται, πάντα υπό ανάδευσιν, ἐπὶ 2 ώρας. Τὸ σύνολον ψύχεται έντός ύδατος-πάγου και τὸ σύμπλοκον και ἡ περίσσεια τοῦ υδριδίου καταστρέφεται διὰ στάγδην προσθήκης προσεκτικῶς και διαδοχικῶς 5 ml ύδατος, 2 ml διαλύματος 5 % υδροξειδίου τοῦ νατρίου, 5 ml ύδατος. Ὁ ὀργανικὸς διαλύτης ξηραίνεται διὰ θεικοῦ νατρίου. Τὸ άνόργανον προῖον ἀπομακρύνεται τοῦ διαλύτου διὰ διηθήσεως, ἐκπλύνεται ἐπανειλημμένως διὰ θερμοῦ βενζολίου¹ και τὸ διήθημα συμπυκνοῦται υπό κενόν. Ἐλήφθησαν 2 gr στερεοῦ ὑπολείμματος, τὸ ὁποῖον χρωματογραφεῖται ἐπὶ στήλης 60 gr βασικοῦ ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου. Ἐκλουσις τῆς στήλης διὰ μίγματος βενζολίου - πετρελαϊκοῦ αιθέρος (6 : 4) ἔδωσε 0.2 gr οὔδετέρου παραπροϊόντος, τῆς ανδροστ-4-εν-3β, 17β-διόλης, σ. τ. 165 - 7⁰ (βιβλ. 168 - 170⁰) [25]

I. R. : 3400 cm⁻¹ (OH), 1650 cm⁻¹ (C = C).

Περαιτέρω ἔκλουσις τῆς στήλης διὰ βενζολίου - χλωροφορμίου (8 : 2) ἔδωσεν 1.6 gr προϊόντος, σ. τ. 90 - 95⁰, ἀπόδοσις 75 %. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αιθέρα - πετρελαϊκὸν αιθέρα, σ. τ. 97 - 99⁰.

Ἡ ανωτέρω ἀμινοαλκοόλη ἐλήφθη εις ἔλαφρῶς καλυτέραν ἀπόδοσιν, δι' ἀναγωγῆς τοῦ 3β-ὀξεικοῦ ἐστέρος (11b) ἀντὶ τῆς ἔλευθέρως ἀλκοόλης (11α).

I. R. : 3340 cm⁻¹ (OH), 3270 και 3190 cm⁻¹ (NH₂), 1640 cm⁻¹ (C = C).

Ἀνάλυσις : C₂₂H₃₇NO₂ : 347.54

Ἐπολ. % : C, 76.03, H, 10.73, N, 4.03

Εὔρ. : 76.06 10.82 4.08

Ἀναλόγως ἐλήφθησαν και αἱ ἐπόμεναι στεροειδεῖς ἀμινοαλκοόλαι.

17β-(3-άμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη (7).

2.06 gr τοῦ (4) ἀπέδωσαν 1.9 gr προϊόντος, σ. τ. 155 - 162⁰. Ἀπόδοσις 91 %. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αιθέρα, σ. τ. 163 - 165⁰.

1. Καὶ ἄλλοι ἐρευνῆται ἔχουν διαπιστώσει κατακράτησιν τῶν λαμβανομένων δι' ἀναγωγῆς υπό LiAlH₄, ἀμινοαλκοολῶν υπό τοῦ ἀνοργάνου προϊόντος [35].

I. R. : 3345 cm^{-1} (OH), 3300 και 3200 cm^{-1} (NH_2), 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

Ἀνάλυσις: $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_2$: 347.54

Ἐπολ. %: C, 76.03, H, 10.73, N, 4.03

Εύρ. : 76.29 10.90 4.04.

17β-(3-ἀμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη, 3β-τετραύδροπυραυλαιθέρ (19).

2.16 gr τοῦ (18) ἀπέδωσαν 2 gr προϊόντος, σ. τ. 125 - 130°, ἀπόδοσις 93%.

Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πεντάνιον, σ. τ. 133 - 134°.

I. R. : 3280 και 3120 cm^{-1} (NH_2), 1665 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

Ἀνάλυσις: $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3$: 431.67

Ἐπολ. %: C, 75.15, H, 10.51, N, 3.24

Εύρ. : 74.74 10.36 3.04.

3β-(3-ἀμινοπροποξυ)-χοληστερόλη (28).

4.4 gr τοῦ (25) ἀπέδωσαν 4.1 gr προϊόντος σ. τ. 75 - 82°, ἀπόδοσις 93%. Ἡ ἐλευθέρη ἀμίνη δὲν κατέστη δυνατὸν νὰ ἀνακρυσταλλωθῆ ἀπὸ σειρὰν διαλυτῶν, διὰ τοῦτο μετετράπη εἰς ὑδροχλωρικὸν ἄλας διὰ διαλύσεως εἰς ἀπόλυτον ἀλκοόλην καὶ προσθήκης, ὑπὸ ψῦξιν, αἰθερικοῦ διαλύματος ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος. Προσθήκη ἀνύδρου αἰθέρος καὶ τὸ ἀποβαλλόμενον ἴζημα διηθεῖται καὶ ἐκπλύνεται δι' ἀνύδρου αἰθέρος. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ ἀπόλυτον ἀλκοόλην - ἄνυδρον αἰθέραν, σ. τ. 165 - 190° (μετ' ἀποσυνθέσεως).

I. R.¹ : 3.200 και 3157 cm^{-1} (NH_2).

Ἀνάλυσις: $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{ClNO}$: 480.2

Ἐπολ. %: C, 75.02 H, 11.34, Cl, 7.39, N, 2.92

Εύρ. : 74.71 11.47 7.27 8.85.

3β-(3-ἀμινοπροποξυ)-πρεγν-5-εν-20ξ-όλη (32).

1.86 gr (26) ἔδωσαν 1.7 gr προϊόντος, σ. τ. 145 - 149°, ἀπόδοσις 90%.

Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ μεθανόλην - αἰθέρα - πεντάνιον, σ. τ. 151 - 153°.

I. R. : 3340 cm^{-1} (OH), 3290 και 3200 cm^{-1} (NH_2), 1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

Ἀνάλυσις: $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_2$: 375.59

Ἐπολ. %: C, 76.76, H, 11.00, N, 3.73

Εύρ. : 76.48 11.04 3.69.

1. Τῆς ἐλευθέρης βάσεως.

3β-(3-άμινοπροποξυ)5α-πρεγναν-20ξ-όλη (33).

1.86 gr (27) έδωσαν 1.7 gr προϊόντος, σ. τ. 120 - 125^ο, απόδοσις 90 %.
 Ανακρυστάλλωσις από μεθανόλην - αιθέρα - πεντάνιον, σ. τ. 130 - 132^ο.

I. R. : 3360 cm⁻¹ (OH), 3300 και 3240 cm⁻¹ (NH₂).

Ανάλυσις: C₂₄H₄₃NO₂ : 377.6

Υπολ. % : C, 76.34, H, 11.48, N, 3.71

Εύρ. : 76.28 11.45 3.89.

17β-(3-(N-φορμυλο)-αμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη (8).

3.47 gr 17β-(3-άμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλης (7) εναιωροῦνται εν-
 τὸς 20 ml προσφάτως ἀποσταχθέντος μυρμηκικοῦ αἰθυλεστερος και 50 ml βεν-
 ζολίου¹. Τὸ μίγμα θερμαίνεται ἐπὶ 4 ὥρας ἐντὸς ὑδρολούτρου, καθιστάμενον
 διαυγές. Ακολούθως ἀπομακρύνεται ἡ περίσσεια τοῦ μυρμηκικοῦ αἰθυλεστερος
 και τὸ βενζόλιον ὑπὸ κενόν. Ἐλήφθησαν 3.5 gr προϊόντος, σ. τ. 157 - 160^ο,
 ἀπόδοσις 93 %. Ανακρυστάλλωσις ἀπὸ μεθανόλην - αιθέρα, σ. τ. 162 - 163^ο.

I. R. : 3290 cm⁻¹ (OH), 3070 cm⁻¹ (NH), 1665 cm⁻¹ (C = O, C = C).

Ανάλυσις: C₂₃H₃₇NO₃ : 375.55

Υπολ. % : C, 73.56, H, 9.94, N, 3.74

Εύρ. : 73.76 10.10 3.90.

Αναλόγως ἐλήφθησαν και τὰ ἀκόλουθα φορμαμίδια.

17β-(3-(N-φορμυλο)-αμινοπροποξυ)-ανδροστ-4-εν-3β-όλη (13).

3.47 gr τοῦ (12) έδωσαν 3.6 gr προϊόντος, σ. τ. 158 - 160^ο, απόδοσις 95 %.
 Ανακρυστάλλωσις ἀπὸ μεθανόλην - αιθέρα : σ. τ. 162 - 164^ο.

I. R. : 3300 cm⁻¹ (O), 3080 cm⁻¹ (NH), 1660 cm⁻¹ (C = O, C = C).

Ανάλυσις: C₂₃H₃₇NO₃ : 375.55

Υπολ. % : C, 73.56, H, 9.94, N, 3.74

Εύρ. : 73.82, 10.05, 3.95.

17β-(3-(N-φορμυλο)-μεθυλαμινοπροποξυ)-ανδροστ-4 εν-3β-όλη (15).

3.6 gr τοῦ (14) μετὰ 6 ὥρας έδωσαν 3 gr προϊόντος, σ. τ. 113-116^ο, από-
 δοσις 77 %. Ανακρυστάλλωσις ἀπὸ μεθανόλην - αιθέρα, σ. τ. 122 - 123^ο.

1. Προστίθεται διὰ τὴν ἀνύψωσιν τοῦ σ. ζέσεως τοῦ διαλύματος.

I. R. : 3250 cm^{-1} (OH), 1660 cm^{-1} (CO, C = C).

²Ανάλυσις: $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_3$: 389.56

³Υπολ. %: C, 74.00, H, 10.10 N, 3.60

Εύρ. : 73.70, 10.05 3.90.

**17β-(3-N-φορμυλο)-αμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη, 3β-τετραϋδρο-
πυρανυλαιθήρ (20).**

2.75 gr (12) ἔδωσαν gr 2.6 προϊόντος, σ. τ. 120 - 122^o, ἀπόδοσις 90%.

²Ανακρυστάλλωσις ἀπὸ μεθανόλην, σ. τ. 125 - 126^o.

I. R. : 3050 cm^{-1} (NH), 1650 cm^{-1} (C = O, C = C).

²Ανάλυσις: $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_4$: 459.68

³Υπολ. %: C, 73.16, H, 9.87, N, 3.05

Εύρ. : 72.90, 9.78 3.05.

3β-(3-(N-φορμυλο)-αμινοπροποξυ)-χοληστερόλη (30).

4.44 gr (28) ἔδωσαν 4.51 gr προϊόντος, σ. τ. 100, 141^o. ²Απόδοσις 95%.

²Ανακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα. ³Εμφανίζει διπλοῦν σ. τ. 110-112^o καὶ 146-147^o.

I. R. : 1650 cm^{-1} (C = O, C = C).

²Ανάλυσις: $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NO}_2$

³Υπολ. %: C, 78.93, H, 11.32, N, 2.97

Εύρ. : 78.80, 11.39, 3.06.

**17β-(3-μεθυλαμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη ἢ 20-όξα-21,27-δισ-
πορ-25-αζαχοληστερόλη (9).**

2.6 gr τοῦ N-φορμυλο-παραγώγου (8), ἐντὸς 200 ml ἀνύδρου τετραϋδρο-
φουρανίου, προστίθεται στάγδην εἰς ἐναιώρημα 385 mg λιθιο-ἀργιλιο-υδριδίου
ἐντὸς 100 ml ἀνύδρου τετραϋδροφουρανίου, ὑπὸ ἀνάδευσιν καὶ θέρμανσιν. ²Ἡ προσ-
θήκη διαρκεῖ 30 λεπτά. ³Ἡ ἀνάδευσις καὶ ἡ θέρμανσις συνεχίζονται ἐπὶ 7 ὥρας.
⁴Ἡ περίσσεια τοῦ ὑδριδίου καὶ τὸ σύμπλοκον καταστρέφονται διὰ στάγδην προσ-
θήκης καὶ ὑπὸ ψῦξιν, 5 ml ὕδατος, 2 ml διαλύματος 5% ὑδροξειδίου τοῦ νατρίου
καὶ 2 ml ὕδατος. Τὸ μίγμα ξηραίνεται διὰ στερεοῦ θεικοῦ νατρίου, διηθεῖται καὶ
τὸ ἀνόργανον ἴζημα ἐκπλύνεται διὰ θερμῶν τετραϋδροφουρανίου. ⁵Ὁ διαλύτης
ἀπομακρύνεται ὑπὸ κενὸν μέχρι ξηροῦ καὶ τὸ ἡμιστερεὸν ὑπόλειμμα κρυσταλλοῦται
διὰ κατεργασίας μὲ μικρὰν ποσότητα αἰθέρος. ⁶Ἐλήφθησαν 2 gr προϊόντος,
σ. τ. 115 - 120^o, ἀπόδοσις 80%. ⁷Ανακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πεντάνιον,
σ. τ. 126 - 128^o.

I. R. : 3270 cm^{-1} (OH), 3110 cm^{-1} (NH), 1660 cm^{-1} (C=C).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_2$: 361.57

Ὑπολ. % : C, 76.41, H, 10.87, N, 3.87

Εὐρ. : 76.79 10.86 3.77.

Ἀναλόγως ἐλήφθησαν καὶ τὰ ἄλλα μονομεθυλάμινο - παράγωγα ὡς καὶ τὸ διμεθυλάμινο - παράγωγον (16).

**17β-(3-μεθυλαμινοπροποξυ) - ανδροστ-4-εν-3β-όλη ἢ 20-όξα-21,27-δισ-
πορ-25-αζαχοληστ-4-εν-3β-όλη (14).**

Ἀπὸ 2.7 gr τοῦ (15) ἐλήφθησαν 2.1 gr προϊόντος, σ. τ. 110 - 113⁰, ἀπόδοσις 80%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πεντάνιον, σ. τ. 117 - 118⁰.

I. R. : 3260 cm^{-1} (OH), 3120 cm^{-1} (NH), 1650 cm^{-1} (C=C)

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_2$: 361.57

Ὑπολ. % : C, 76.41, H, 10.87, N, 3.87

Εὐρ. : 76.35, 11.11, 3.64.

**17β-(3-διμεθυλαμινοπροθοξυ) - ανδροστ-4-εν-3β-όλη ἢ 20-όξα-21-πορ-25-
αζαχοληστ-4-εν-3β-όλη (16).**

Ἀπὸ 1.6 N - φορμυλο-μεθυλαμινο-παραγώγου (15) ἐλήφθησαν 1,2 gr προϊόντος, σ. τ. 99 - 104⁰, ἀπόδοσις 73%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα, σ. τ. 105 - 106⁰.

I. R. : 3300 cm^{-1} (OH), 1650 cm^{-1} (C = C).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_2$: 375.6

Ὑπολ. % : C, 76.75, H, 11.00, N, 3.73

Εὐρ. : 77.02 11.02 3.77.

**17β-(3-μεθυλαμινοπροποξυ) - ανδροστ-5-εν-3β-όλη, 3β-τετραῦδροπυραλαι-
θῆρ (21) καὶ 20-όξα-21,27-δισ-πορ-25-αζαχοληστ-4-εν-3β-όλη (9).**

Ἀπὸ 2.3 gr τοῦ (20) ἐλήφθησαν 1.67 gr προϊόντος, σ. τ. 85 - 90⁰, ἀπόδοσις 75%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ ὀξικὸν αἰθυλεστέρα, σ. τ. 95 - 97⁰.

I. R. : 3150 cm^{-1} (NH).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_3$: 445.69

Ὑπολ. % : C, 75.46, H, 10.63, N, 3.14

Εὐρ. : 75.17 10.46 3.18.

890 gr εκ του ανωτέρω ληφθέντος 3β-τετραϋδροπυρανλαιθέρος (20) διαλύονται εις 20 ml αιθανολικού διαλύματος 5% υδροχλωρικού οξέος. Το μίγμα βράζεται επί 3 ώρας, χύνεται εντός ύδατος, εξουδετεροῦται διὰ διαλύματος 5% οξίνου άνθρακικού νατρίου καὶ εκχυλίζεται διὰ χλωροφορμίου. Ἡ ὀργανική στιβάς ξηραίνεται ὑπεράνω θεικοῦ νατρίου καὶ ἀπομακρύνεται ὁ διαλύτης. Ἐλήφθησαν 600 mg ἡμιστερεοῦ προϊόντος, τὸ ὁποῖον ἐκρυσταλλώθη διὰ κατεργασίας μὲ μικρὰν ποσότητα αἰθέρος. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πεντάνιον ἔδωσε 550 mg σ. τ. 127 - 128°, ἀπόδοσις 76%.

3β-(3-μεθυλαμινοπροποξυ)-χοληστερόλη (31).

Ἀπὸ 472 gr τοῦ (30) ἐλήφθησαν 3.2 gr ἡμιστερεοῦ προϊόντος, τὸ ὁποῖον μετετράπη εις υδροχλωρικὸν ἄλας. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ ἀπόλυτον ἀλκοόλην - ἄνυδρον αἰθέρα, σ. τ. 163 - 164°.

I. R. : 2700 cm^{-1} (NH_2^+).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{ClNO}$: 494.25

Ἐπολ. % : C, 75.32, H, 11.42, Cl, 7.18, N, 2.84

Εὔρ. : 75.03 11.37 7.30 2.73.

17β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη ἢ 20-ἄξα-21-πορ-25-αζαχοληστερόλη (10).

a. Ἐκ τῆς 17β-(3-ἀμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλης (7), 1.75 gr μετὰ 1.5 ml μυρμηκικοῦ ὀξέος 90% καὶ 1 ml ὕδατικοῦ διαλύματος φορμαλδεΐδης 35% θερμαίνονται ἐπὶ 8 ὥρας εις ἀτμόλουτρον (παῦσις ἐκλύσεως φουσαλίδων CO_2). Εἰς τὸ μίγμα προστίθενται 5 ml διαλύματος 20% ὕδροξειδίου τοῦ νατρίου καὶ 30 ml μεθανόλης καὶ βράζεται ἐπὶ ἡμίσειαν ὥραν. Ἀκολούθως προστίθενται 100 ml ὕδατος, ἐκχύλισις δι' αἰθέρος καὶ ἡ ὀργανική στιβάς ξηραίνεται διὰ θεικοῦ νατρίου. Δι' ἀπομακρύνσεως τοῦ διαλύτου ἐλήφθησαν 1.7 gr προϊόντος σ. τ. 145 - 150°, ἀπόδοσις 90%, Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πετρελαϊκὸν αἰθέρα καὶ ἀκολούθως ἀπὸ αἰθέρα σ. τ. 153 - 155°. (Βιβλ. 153 - 154 [10]).

I. R. : 3400 cm^{-1} (OH), 2770 cm^{-1} ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1660 cm^{-1} (C = C).

Ἀνάλυσις : $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_2$: 375.6

Ἐπολ. % : C, 76.75, H, 11.00, N, 3.73

Εὔρ. : 76.50 10.99 3.64.

b. Ἐκ τοῦ 17β-(3-ἀμινοπροποξυ)-ανδροστ-5-εν-3β-όλη, 3β-τετραϋδροπυρανλαιθέρος (19), 2.15 gr, ὡς ἀνωτέρω ἐλήφθησαν 1.55 gr, ἀπόδοσις 83%. Ἀνα-

κρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πετρελαϊκὸν αἰθέρα, σ. τ. 152 - 153⁰. Προϊὸν ταυτόσημον ὡς πρὸς τὸ ὡς ἄνω ληφθέν.

Ὡς ἄνωτέρω ἐλήφθησαν καὶ τὰ λοιπὰ προϊόντα.

3β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-χοληστερόλη (29).

Ἀπὸ 4.44 gr τῆς (28) ἐλήφθησαν 4.5 gr προϊόντος σ. τ. 65 - 70⁰, ἀπόδοσις 95%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ ἄνυδρον αἰθέρα - μεθανόλην σ. τ. 72 - 74⁰.

I. R. : 2678 cm⁻¹ (N(CH₃)₂).

Ἀνάλυσις : C₃₂H₅₇NO : 471.8

Ἐπολ. % : C, 81.47, H, 12.17, N, 2.97

Εὔρ. : 81.29 12.24 2.97.

3β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-πρεγναν-5-εν-20ξ-όλη (34).

Ἀπὸ 3.75 gr τῆς (32) ἐλήφθησαν 2.7 gr προϊόντος σ. τ. 116 - 119⁰, ἀπόδοσις 67%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πετρελαϊκὸν αἰθέρα σ. τ. 120 - 123⁰.

I. R. : 3200 cm⁻¹ (OH), 2675 cm⁻¹ (N(CH₃)₂), 1667 cm⁻¹ (C=C).

Ἀνάλυσις : C₂₆H₄₅N₂ : 403.66

Ἐπολ. % : C, 77.36, H, 11.24, N, 3.47

Εὔρ. : 77.23 11.36 3.27.

3β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-5α-πρεγναν-20ξ-όλη (35).

Ἀπὸ 1.52 gr τῆς (33) ἐλήφθησαν 1.2 gr προϊόντος, σ. τ. 112 - 115⁰, ἀπόδοσις 60%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ αἰθέρα - πεντάνιον, σ. τ. 118 - 120⁰.

I. R. : 3350 cm⁻¹ (OH), 2770 cm⁻¹ (N(CH₃)₂).

Ἀνάλυσις : C₂₆H₄₇NO₂ : 405.67

Ἐπολ. % : C, 76.98, H, 11.60, N, 3.45

Εὔρ. : 77.07 11.57 3.41.

3β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-πρεγνενολόνη (36).

5 gr CrO₃ προστίθενται κατὰ μικρὰ ποσὰ καὶ μετὰ προσοχῆς εἰς 50 ml ἀνύδρου πυριδίνης ὑπὸ ἀνάδευσιν εἰς 15 - 20⁰. Εἰς τὸ ληφθέν ἐναιώρημα τοῦ συμπλόκου ἐντὸς τῆς πυριδίνης προστίθενται 6.8 gr (34) διαλελυμένα ἐντὸς 70 ml

άνύδρου πυριδίνης. Τὸ μίγμα ἀναδεύεται ἐπὶ 30 λεπτὰ καὶ ἀφίεται ἐν ἡρεμίᾳ ἐπὶ 12 ὥρας εἰς τὴν θερμοκρασίαν τοῦ περιβάλλοντος. Ἀκολούθως προστίθενται εἰς τὸ μίγμα 500 ml αἰθέρος. Τὸ ἀποβαλλόμενον ἴζημα τῶν ὀξειδίων τοῦ χρωμίου διηθεῖται ἀπὸ ὑάλινον ἠθμόν καὶ ἐκπλύνεται ἐπανειλημμένως δι' αἰθέρος. Τὸ αἰθερικὸν διάλυμα ἐκπλύνεται καλῶς δι' ὕδατος, ξηραίνεται ὑπεράνω ἀνύδρου θειϊκοῦ νατρίου καὶ ὁ διαλύτης ἀπομακρύνεται. Τὸ ληφθὲν ἡμιστερεὸν ὑπόλειμμα χρωματογραφεῖται ἐπὶ στήλης 200 gr βασικοῦ ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου. Δι' ἐκλούσεως τῆς στήλης διὰ μίγματος βενζολίου - πετρελαϊκοῦ αἰθέρος (80 : 20) λαμβάνεται ἐλαιῶδες σῶμα, τὸ ὁποῖον ἀπορρίπτεται. Περαιτέρω ἔκλουςις διὰ βενζολίου ἔδωσε 4.1 gr προϊόντος σ. τ. 74 - 75°, ἀπόδοσις 60%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ ἰσοπροπανόλην - ὕδωρ σ. τ. 76 - 78°.

I. R. : 2765 cm^{-1} ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1700 cm^{-1} (CO), 1660 cm^{-1} (C=C).
 Ἀνάλυσις : $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_2$: 401.6
 Ὑπολ. % : C, 77.76, H, 10.79, N, 3.48
 Εὗρ. : 78.00 10.73 3.31.

3β-(3-διμεθυλαμινοπροποξυ)-5α-πρεγναν-20-όνη (37).

Ὡς ἀνώτερα ἀπὸ 4.05 gr (35) ἐλήφθησαν 2.5 gr προϊόντος, σ. τ. 71 - 74°, ἀπόδοσις 62%. Ἀνακρυστάλλωσις ἀπὸ μεθανόλην - ὕδωρ, σ. τ. 74.75°.

I. R. : 2770 cm^{-1} ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1720 cm^{-1} (CO).
 Ἀνάλυσις : $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_2$: 403.6
 Ὑπολ. % : C, 77.37, H, 11.24, N, 3.47
 Εὗρ. : 77.14 11.28 3.50.

S U M M A R Y

The synthesis of 17β- and 3β- oxa-aza side chain steroids is described.

17β- or 3β-(2-cyanoethoxy)-steroids are obtained and transformed, under suitable reactions, into 17β- or 3β-(3-mono or dimethylaminoproxy)-derivatives, using the O-cyanoethylation, as a key reaction, of 17β- or 3β- steroidal alcohols.

The 17β-(3-dimethylaminoproxy)- compounds are 20-oxa-25-aza cholesterol analogs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. R. E. Counsell - P. D. Klimstra - R. E. Ranney and D. L. Cook, *J. Med. Chem.*, **5**, 720 (1962).
2. R. E. Counsell - P. D. Klimstra and R. E. Ranney, *J. Med. Chem.*, **5**, 1224 (1962).
3. R. E. Counsell - P. D. Klimstra - L. N. Nysted and R. E. Ranney, *J. Med. Chem.*, **8**, 45 (1965).
4. P. D. Klimstra - R. E. Ranney and R. E. Counsell, *J. Med. Chem.*, **9**, 323 (1966).
5. V. V. Ramade - F. Kohen and R. E. Counsell, *J. Med. Chem.*, **14**, 38 (1971).
6. M. C. Lu - F. Kohen and R. E. Counsell, *J. Med. Chem.*, **14**, 136 (1971).
7. F. Kohen - W. Ramade and R. E. Counsell, *J. Med. Chem.*, **15**, 1129 (1972).
8. D. L. Venton - F. Kohen and R. E. Counsell, *J. Med. Chem.*, **16**, 571 (1973).
9. A. D. Cross - F. Denot - R. Acevedo and P. Grabbé, *Steroids*, **5**, 585 (1965).
10. K. Irmischer - J. M. Kraemer and H. Halpaap, *Steroids*, **76**, 557 (1966).
11. S. Gordon - E. W. Cautrall - W. P. Ceuleniak - H. J. Albers - R. Littel and S. Bernstein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **6**, 359 (1961).
12. E. W. Cautrall - R. Littel - S. M. Stolar - W. P. Cekleniak - H. J. Albers - S. Gordon and S. Bernstein, *Steroids*, **1**, 173 (1963).
13. H. A. Bruson, *Org. Reactions*, **5** (1949).
14. H. O. Hause, *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin Inc., N. Y. 1965.
15. A. C. Ott - M. F. Murray and R. L. Pederson, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1239 (1952).
16. J. Romo - G. Rosenkranz and C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4961 (1951).
17. R. M. Dodson and P. B. Sollman, *U. S. Patent*, 2,753,361 (1956). *C. A.*, **51**, 2079e (1957).
18. D. Kupfer, *Tetrahedron*, **15**, 193 (1961).
19. V. Westphal, *Ber.*, **70**, 2138 (1937), *C. A.* **32**, 2141¹ (1938).
20. W. G. Dauben and J. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4463 (1951).
21. O. H. Wheeler and J. L. Mateos, *Can J. Chem.*, **36**, 1049 (1959).
22. S. Patai, *The Chemistry of the Ether Linkage*, J. Willey and Sons, N. Y. 1967, σελ. 47.

23. N. G. Graylord, Reduction with Complex Metal Hydrides. Interscience Pub. Inc. N. Y. 1956 a, σελ. 643 b, σελ. 92.
 24. N. W. Cronyn and J. E. Goodrich, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3936 (1952).
 25. E. Capsi - P. K. Grover - N. Crover - E. J. Lynde and Th. Nassbaumer, J. Chem. Soc., 1710 (1962).
 26. L. M. Soffer and E. W. Parrotta, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3580 (1954).
 27. I. Uhi - R. Meyer, Chem. Ber., **93**, 239 (1960).
 28. M. L. Moore, Org. Reactions, **5**, 301 (1949).
 29. H. T. Blarke - H. B. Gillespie and S. Z. Weisshaus, J. Am. Chem. Soc., **55**, 4571 (1933).
 30. R. Schoenheimer and E. A. Evans, J. Biol. Chem., **114**, 567 (1936).
 31. H. McKennis and G. W. Gaffney, J. Biol. Chem., **175**, 217 (1948).
 32. G. I. Poos - G. E. Arih, R. E. Beyer and L. H. Sarett, J. Chem. Soc., **75**, 422 (1953)/Am.
 33. J. R. Holum, J. Org. Chem., **26**, 4814 (1961).
 34. L. F. Fieser and M. Fieser, «Steroids» Reinhold Publ. Co., N. Y. (1959), σελ. 514.
 35. J. Bryan Jones and J. Jeffrey, D. Lemmeman, Can. J. Chem., **49**, 2420 (1971).
-