

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— Συμβολή εις τὴν μελέτην **A-nor-στεροειδῶν**, ὑπὸ Ἐσπασίας Παπαδάκη-Βαλιράκη\*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

Εἰς τὴν ἐργασίαν αὐτὴν μελετᾶται ἡ ἐπίδρασις τοῦ ἀντιδραστηρίου Grignard ἐπὶ τῆς 2α-χλωρο καὶ 2α-βρωμο-χολησταν-3-όνης καὶ ἐπὶ τῆς 2-βρωμο-5α-πρεγναν-3-όνης. Κατὰ τὰς ἀντιδράσεις αὐτὰς τὸ κύριον προϊὸν εἶναι τὸ 2-ἀκετυλο-A-nor-χοληστάνιον καὶ τὸ 2-ἀκετυλο-A-nor-πρεγνάνιον, ἀντιστοίχως. Ἐκ τούτων, δι' ἐφαρμογῆς τῆς ἀντιδράσεως Mannich, λαμβάνονται αἱ ἀντίστοιχοι βάσεις. Τέλος, δοκιμάζεται ἡ ἐπίδρασις διαφόρων μικροοργανισμῶν ἐπὶ τοῦ 2-ἀκετυλο-A-nor-πρεγνάνιου, πρὸς εἰσαγωγὴν ὑποκαταστάτου τινος ἐπὶ τοῦ μορίου του, διὰ βιολογικῆς ὁδοῦ.

Ἡ σμίκρυνσις τοῦ δακτυλίου A στεροειδῶν ὁρμονῶν (ἀνδρογόνων, οἰστρογόνων, κορτικοστεροειδῶν) πρὸς λῆψιν τῶν ἀντιστοίχων A-nor παραγῶγων, παρουσιάζει τεράστιον ἐνδιαφέρον διὰ τοὺς ἐρευνητάς, κυρίως ἀφ' ὅτου, ἡ μελέτη τῆς φαρμακολογικῆς δράσεως τῶν παραγῶγων τούτων ἐν συγκρίσει πρὸς τὰς μητρικὰς ὁρμόνας ἔδειξεν, ὅτι ἡ μεταβολὴ αὐτῆ τοῦ ἀνθρακικοῦ σκελετοῦ ἔχει σημαντικὴν ἐπίδρασιν ἐπὶ τῆς βιολογικῆς δράσεως τῶν ἐν λόγῳ στεροειδῶν [1, 2, 3, 4].

Ἡ εἰσαγωγὴ ἐν συνεχείᾳ, εἰς τὸ μόριον A-nor-στεροειδῶν, ὁμάδων, αἱ ὁποῖαι ἀποδεδειγμένως ἐνισχύουσι τὴν δρᾶσιν τῶν στεροειδῶν ὁρμονῶν, (π. χ. ἔστεροποίησης εἰς τὴν 17-θέσιν, εἰσαγωγὴ χλωρίου κλπ.) εἶχεν ὡς ἀποτέλεσμα τὴν λῆψιν ἐνώσεων μὲ ἐνδιαφέρουσαν βιολογικὴν δρᾶσιν [5, 6]. Οὕτω, οἱ διάφοροι ἐστέρες τῆς 17β-ὑδροξυ-A-nor-ἀνδροσταν-2-όνης (προπιονικός, κυκλοπεντυλοπροπιονικός κλπ.) εὐρέθη ὅτι ἔχουσι ἰσχυρὰν ἀντιγοναδοτρόπον δρᾶσιν [7] ἐνῶ τὸ 17β-ἀκετοξυ-παράγωγον ταύτης ἔχει ἀντιπρογεστογόνους ιδιότητας [8]. Ἐπίσης, ἀναβολικὴ, ἀνασταλτικὴ τῆς γονιμότητος καὶ ἀντιγοναδοτρόπος δρᾶσις παρατηρεῖται εἰς 2-ἀκυλοπαράγωγα τοῦ A-nor-5α-ἀνδροστανίου [9], ἀντιανδρογόνος καὶ οἰστρογόνος δρᾶσις ἐμφανίζεται εἰς τὸ 1β-2β-ἐποξυ-17β-υδροξυ-A-nor-5α-ἀνδροστανίον [10] κλπ. Αἱ σημαντικαὶ αὐταὶ διαπιστώσεις ἀπὸ τὴν πρόσφατον βιβλιογραφίαν, μᾶς ὠδήγησαν εἰς τὴν προσπάθειαν παρασκευῆς A-nor-στεροειδῶν καὶ ἐνσωματώσεως εἰς τὸ μόριόν των ὁμάδος, ἱκανῆς νὰ συντείνῃ εἰς τὴν ἐμφάνισιν βιολογικῆς τινος δράσεως. Λόγῳ δὲ τῶν ἐνδιαφερουσῶν φαρμακολογικῶν ιδιοτήτων

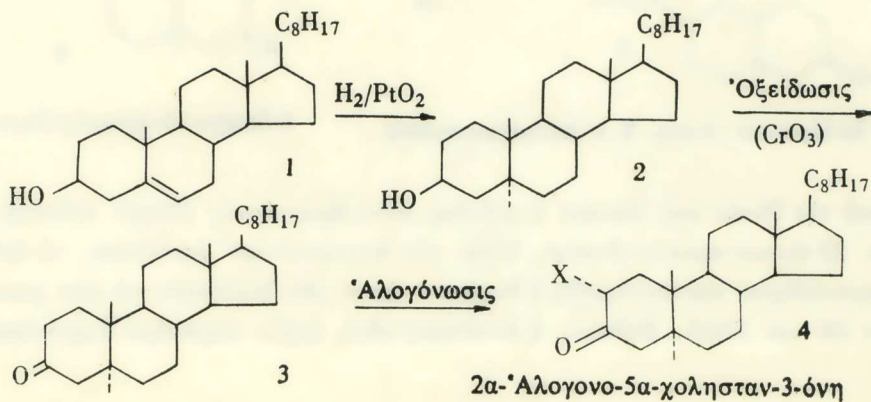
\* ASPASIA PAPADAKI-VALIRAKI, A contribution to the study of A-nor-Steroids.

μεγάλου αριθμοῦ φυσικῶν καὶ συνθετικῶν ἀμινοστεροειδῶν [11, 12, 13, 14, 15] ἐσκέφθημεν τὴν εἰσαγωγὴν τῆς ἀμινομάδος καὶ συγκεκριμένως τῆς ἀμινομεθυλικῆς ομάδος ( $\text{CH}_2 - \text{N} <$ ) καὶ εἰς τὸ μόριον A-*por*-παραγῶγων. Ἐπροτιμήσαμεν τὴν ἀμινομεθυλικὴν ομάδα ἀφ' ἐνὸς μὲν διότι εἰσαγομένη αὕτη ἐπὶ διαφόρων ἐνώσεων δύναται νὰ προσδώσῃ, ἐνίοτε, νέαν φαρμακολογικὴν δρᾶσιν ἢ νὰ προκαλέσῃ αὐξήσιν τῆς δραστικότητος τῆς μητρικῆς ἐνώσεως [16], ἀφ' ἐτέρου δέ, διότι τὰ προκύπτοντα ἄλατα τῶν προϊόντων αὐτῶν εἶναι συνήθως διαλυτὰ εἰς τὸ ὕδωρ καὶ χρησιμοποιοῦνται εὐχερέστερον διὰ θεραπευτικούς σκοπούς [17].

Ἐξ ἄλλου σκοπὸς τῆς παρουσίας ἐργασίας ἦτο καὶ ἡ μελέτη τῆς ἐπιδράσεως τοῦ ἀντιδραστηρίου Grignard ὑπὸ τὰς εἰδικὰς συνθήκας τῆς λεγομένης «ξηρᾶς τήξεως», ἐπὶ 2-ἀλογονωμένων 3-κετο-στεροειδῶν, δεδομένου ὅτι ἡ ἀντίδρασις αὕτη ἐφαρμοσθεῖσα ἤδη ἐπὶ μόνο [18, 19] καὶ δικυκλικῶν [20] ἀναλόγων ἐνώσεων, εἶχεν ὡς ἀποτέλεσμα τὴν λήψιν κετονῶν μὲ πενταμελῆ δακτύλιον.

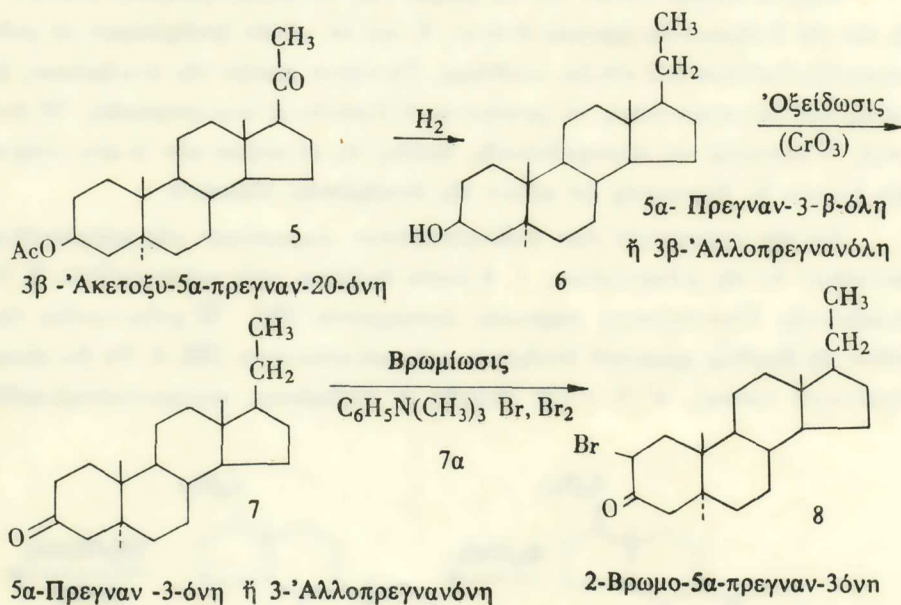
Παρεσκευάσαμεν οὕτω, τὴν 2α-βρωμο καὶ 2α-χλωρο-χολησταν-3-όνην, 4, ὡς καὶ τὴν 2-βρωμο-5α-πρεγναν-3-όνην, 8, καὶ ἐπ' αὐτῶν ἐπεδράσαμεν μὲ μεθυλομαγνησιοῦδιον ὑπὸ εἰδικὰς συνθήκας. Τὸ κύριον προϊόν τῆς ἀντιδράσεως ἦτο καὶ εἰς τὰς δύο περιπτώσεις, τὸ ζητούμενον 2-ἀκετυλο-A-*por*-στεροειδές. Ἡ εἰσαγωγή, ἐν συνεχείᾳ τῆς ἀμινομεθυλικῆς ομάδος εἰς τὸ μόριον τῶν A-*por*-στεροειδῶν ἐγένετο δι' ἐφαρμογῆς ἐπ' αὐτῶν τῆς ἀντιδράσεως Mannich.

Διὰ τὴν παρασκευὴν τῶν 2-ἀλογονωμένων παραγῶγων τῆς χοληστερόλης, ἐκκινοῦμεν ἐκ τῆς χοληστερόλης, 1, ἡ ὁποία ἀνάγεται πρὸς χοληστανόλην, 2, διὰ καταλυτικῆς ὑδρογνώσεως παρουσία λευκοχρῶσου [21]. Ἡ χοληστανόλη ὀξειδοῦται τῇ βοήθειᾳ χρωμικοῦ ἀνυδρίτου πρὸς χοληστανόνην [23] 3. Τὸ 2α-χλωρο-παραγῶγον ταύτης, 4 (X = Cl) ἐλήφθη δι' ἐπιδράσεως σουλφουρυλοχλωριδίου



έντος τετραγλωράνθρακος παρουσία βενζοϋλοϋπεροξειδίου [23], ἐνῶ τὸ 2α-βρωμο παράγωγον, 4 (X = Br), δι' ἐπιδράσεως ἐπὶ τῆς χολησταν-3-όνης, βρωμίου καὶ ὑδροβρωμικοῦ ὀξέος εἰς χαμηλὴν θερμοκρασίαν [24].

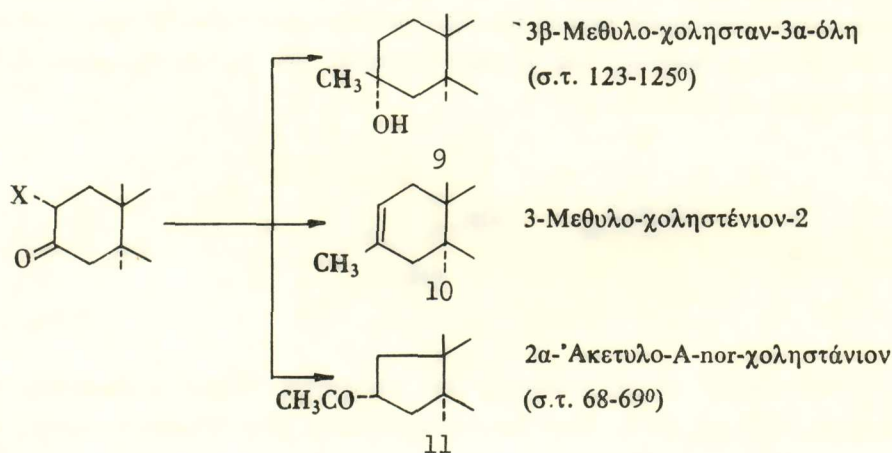
Διὰ τὴν παρασκευὴν τῆς 2-βρωμο-5α-πρεγναν-3-όνης, ἐκκινουῦμεν ἐκ τῆς 3β-ἀκετοξυ-5α-πρεγναν-20-όνης, 5, τῆς ὁποίας τὸ καρβονύλιον τῆς θέσεως -20 ἀνάγεται δι' ἐνύδρου ὑδραζίνης εἰς ἀλκαλικὸν περιβάλλον ἐντὸς διαιθυλενογλυκόλης πρὸς λῆψιν τῆς 5α-πρεγναν-3β-όλης ἢ 3β-ἀλλοπρεγνανόλης, 6 [25]. Αὕτη ὀξειδοῦται τῇ ἐπιδράσει χρωμικοῦ ἀνυδρίτου ἐντὸς παγομόρφου ὀξεικοῦ ὀξέος πρὸς 3-ἀλλοπρεγνανόνην [26] 7. Ἡ 2-βρωμο-5α-πρεγναν-3-όνη, 8, ἐλήφθη διὰ μεθόδου περιγραφομένης ὑπὸ τοῦ M. Janot καὶ τῶν συνεργατῶν του [27] καὶ ἡ ὁποία συνίσταται εἰς τὴν ἐπίδρασιν ἐπὶ τῆς 3-ἀλλοπρεγνανόνης, ὑπερβρωμιούχου τριμεθυλανιλιδίου, 7a, ἐντὸς τετραῦδροφουρανίου. Κατὰ τὸν M. Janot καὶ τοὺς συνεργάτας του διὰ τοῦ ἤδη περιγραφέντος τρόπου λαμβάνεται τὸ 2α-ἐπιμερές.



Κατὰ τὴν ἰδικὴν μας ἄποψιν ἡ μέθοδος αὕτη βρωμίσεως ὀδηγεῖ πιθανῶς εἰς τὴν 2β-βρωμο-πρεγναν-3-όνην, λόγῳ τῶν δευτερευόντων προϊόντων, τὰ ὁποία ἀπεμονώθησαν καὶ καθωρίσθη ἡ δομὴ των βάσει τῶν ἀναλύσεων καὶ τῶν φασμάτων IR καὶ NMR. Βεβαίως, ἡ ἀντίληψις αὕτη, χρήζει περαιτέρω διερευνήσεως.

**Ἐπίδρασις μεθυλομαγνησιοϊωδιδίου ἐπὶ 2α-άλογονο-χολησταν 3-όνης.**

Ἡ τεχνικὴ τῆς χρησιμοποιηθείσης μεθόδου τῆς «ξηρᾶς τήξεως» ἢ «μαγνησιακῆς τήξεως» [20] συνίσταται ἐν ὀλίγοις, εἰς τὸ ὅτι, μετὰ τὴν προσθήκην τῆς ἀλογονωμένης κετόνης ἐντὸς τοῦ ὀργανομαγνησιακοῦ, εἰς αἰθερικὸν περιβάλλον, ἀποστάζεται ὁ αἰθὴρ μέχρι ξηροῦ καὶ τὸ μίγμα τῆς ἀντιδράσεως θερμαίνεται εἰς ἐλαιόλουτρον εἰς 120 - 125°, ἐπὶ ἡμίσειαν ὥραν. Ἀκολουθεῖ ἡ συνήθης διάσπασις τοῦ συμπλόκου καὶ ἡ ἀπομόνωσις τῶν διαφόρων προϊόντων τῆς ἀντιδράσεως δι' ἐπανειλημμένον χρωματογραφιῶν. Τὰ προϊόντα τῆς ἐπιδράσεως τοῦ μεθυλομαγνησιοϊωδιδίου ἐπὶ τῆς 2α-χλωρο-5α-χολησταν-3-όνης εἶναι τὰ ἀκόλουθα :



Δηλαδή πλὴν τῆς ζητουμένης κετόνης *11*, ἀπεμονώθησαν ἐπίσης μία τριτοταγῆς ἀλκοόλη *9*, καὶ ἕνας ἀκόρεστος ὑδρογονάνθραξ, *10*. Ἡ αὐτὴ ἀντίδρασις ἐμελετήθη ὑπὸ τοῦ Winternitz καὶ τῶν συνεργατῶν του [28, 29] οἱ ὁποῖοι ὅμως ἐχρησιμοποίησαν διαφορετικὴν τεχνικὴν, τὴν τεχνικὴν Newman [30]. Αὕτη συνίσταται εἰς τὸ ὅτι, μετὰ τὴν προσθήκην τοῦ ὀργανομαγνησιακοῦ καὶ τὴν ἀπομάκρυνσιν τοῦ αἰθέρος, προστίθεται βενζόλιον καὶ τὸ μίγμα θερμαίνεται μετὰ καθέτου ψυκτῆρος ἐπὶ 8 ὥρας. Ἀκολουθεῖ ἡ αὐτὴ ἐργασία ὡς εἰς τὴν μαγνησιακὴν τήξιν. Τὰ ἀπομονωθέντα προϊόντα ὑπὸ τῶν ἀνωτέρω ἐρευνητῶν ἦσαν τὰ αὐτὰ ἀλλ' ἢ ἀναλογία ἐνὸς ἐκάστου ἐντὸς τοῦ μίγματος τῆς ἀντιδράσεως ἦτο διαφορετικὴ (βλ. κατωτέρω).

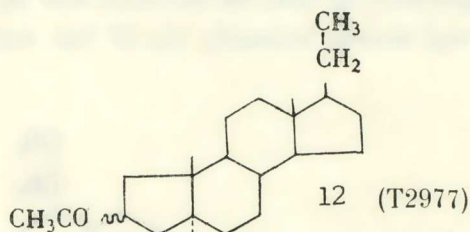
Κατὰ τὸν Winternitz καὶ τοὺς συνεργάτας του, ἡ σμίκρυνσις τοῦ δακτυλίου Α τοῦ στεροειδοῦς ὀδεύει μέσῳ τῆς *cis* εα βρωμυδρίνης, ἢ ὁποῖα σχηματίζε-



**Ἐπίδρασις μεθυλομαγνησιοϊωδιδίου ἐπὶ 2-βρωμο-5α-πρεγναν-3-όνης.**

Ἡ ἀντίδρασις αὕτη μὴ ἀναφερομένη εἰς τὴν βιβλιογραφίαν, εἶχεν ὡς ἀποτέλεσμα τὴν ἀπομόνωσιν προϊόντων, τὰ ὁποῖα δὲν ἦσαν ὅλα ἀνάλογα τῶν λαμβανομένων κατὰ τὴν ἐπίδρασιν ὄργανομαγνησιακοῦ ἐπὶ τοῦ ἀντιστοίχου παραγώγου τῆς χολησταν-3-όνης. Ἐχρησιμοποιήθη ἡ τεχνικὴ τῆς «ξηρᾶς τήξεως» καὶ αἱ λεπτομέρειαι τῆς καθὼς καὶ αἱ ἐπεξεργασίαι πρὸς ἀπομόνωσιν τῶν τελικῶν προϊόντων, περιγράφονται εἰς τὸ πειραματικὸν μέρος.

Ἐκ τῶν μέχρι τοῦδε δεδομένων, ὡς κύριον προϊόν τῆς ἀντιδράσεως ἀνεμέτετο τὸ 2-ἀκετυλο-Α-πογ-πρεγνάνιον: **12**

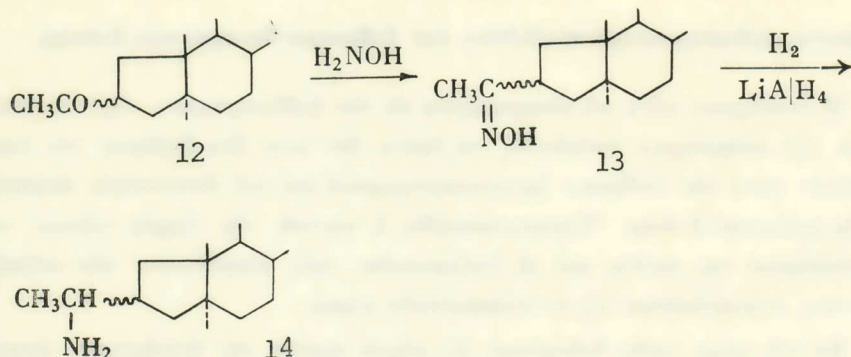


Πράγματι τὸ ἀνωτέρω προϊόν ἐλήφθη εἰς ἀπόδοσιν 60-70% (πρὸ τῶν ἀνακρυσταλλώσεων) ὅσας φορὰς ἐπανελήφθη ἡ ἀντίδρασις. Ἡ ἐξακρίβωσις τῆς ταυτότητος τοῦ προϊόντος ἐγένετο διὰ στοιχειακῆς ἀναλύσεως ὡς καὶ διὰ τῶν φασμάτων IR καὶ NMR. Συγκεκριμένως:

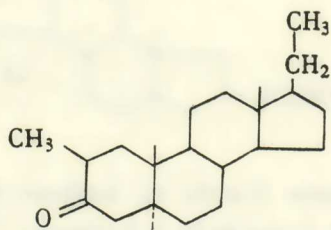
Φάσμα IR, κορυφὴ εἰς  $1700\text{ cm}^{-1}$ , χαρακτηριστικὴ τοῦ καρβονυλίου.

Φάσμα NMR, ἐξακρίβωσις τῆς ὑπάρξεως ἀκετυλίου, τοῦ ὁποίου τὸ μεθύλιον δίδει ἀπλὴν κορυφὴν συντονισμοῦ εἰς  $\delta = 2\text{ ppm}$ .

Ἐξ ἄλλου, δι' ἐφαρμογῆς τῆς ἀντιδράσεως Mannich ἐπ' αὐτοῦ, ἐλάβομεν τὰ ἀναμενόμενα προϊόντα, τῶν ὁποίων οἱ τύποι ἐπεβεβαιώθησαν διὰ στοιχειακῶν ἀναλύσεων καὶ φασμάτων. Παρεσκευάσθη, τέλος, ἡ ὀξίμη **13** τῆς ἐν λόγῳ κετόνης **12**, καὶ ἐξ αὐτῆς ἡ ἀντίστοιχος ἀμίνη **14**, παράγωγα, τὰ ὁποῖα ἐπίσης ἐχακτηρίσθησαν δι' ἀναλύσεων καὶ διὰ φασμάτων.



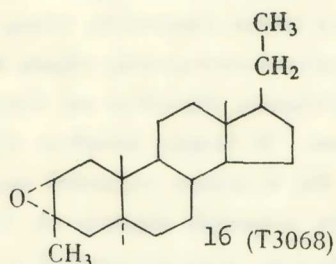
Ἐτερον προϊόν τὸ ὁποῖον ἐλαμβάνετο κατὰ τὴν ἀνωτέρω ἀντίδρασιν, ἐδείκνυε εἰς τὰ φάσματα καρβονύλιον ὄχι ὅμως καὶ ἀκετύλιον. Κατ' ἀρχὰς ἐσκέφθημεν ὅτι πιθανῶς πρόκειται περὶ κετόνης ἰσομεροῦς τῆς 12 δηλ. περὶ ἐνώσεως τοῦ τύπου 15.



15

Παρ' ὅλον ὅτι παρόμοιον προϊόν δὲν ἀπεμονώθη κατὰ τὴν μαγνησιακὴν ἀφαλογόνωσιν τοῦ ἀντιστοίχου παραγώγου τῆς χολησταν-3-όνης. Εἰς τὴν περίπτωσιν αὐτήν, ὅμως, εἰς τὸ φάσμα NMR τὸ μεθύλιον τῆς θέσεως -2 θὰ ἔπρεπε νὰ δίδῃ σαφῆ διπλὴν κορυφὴν συντονισμοῦ, λόγῳ συζεύξεως μὲ τὸ ὑδρογόνον τοῦ C-2, πρᾶγμα τὸ ὁποῖον δὲν παρατηρήθη οὔτε καὶ μετὰ τὴν ἐπίδρασιν  $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ , ὁπότε θὰ ἔπρεπε νὰ ἐμφανίζεται ἡ ἀνωτέρω ἔνδειξις μετατοπισμένη πρὸς τὰ ἀριστερά, λόγῳ τῆς γεινιάσεως πρὸς τὸ καρβονύλιον τῆς θέσεως -3. Κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς μελέτης τοῦ προϊόντος, παρατηρήσαμεν ὅτι τοῦτο παρουσίαζε φυσικὰς σταθερὰς ὁμοίας πρὸς τὰς τῆς 3-ἄλλοπρεγνανόνης καὶ κατόπιν λεπτομεροῦς συγκριτικῆς ἐξετάσεως φασμάτων καὶ σταθερῶν τῶν δύο προϊόντων ὠδηγήθημεν εἰς τὸ συμπέρασμα, ὅτι τὸ ἐν λόγω προϊόν εἶναι ἀπλῶς ἡ 3-ἄλλοπρεγνανόνη, 7. Πρέπει, ἐπίσης νὰ σημειωθῇ ὅτι ἡ στοιχειακὴ ἀνάλυσις δικαιολογεῖ τὴν ἄψιν αὐτήν.

Τρίτον προϊόν απομονωθὲν κατὰ τὴν περιγραφομένην μαγνησιακὴν τῆξιν, ἦτο ἔνωσις, διὰ τὴν ὁποίαν ἡ στοιχειακὴ ἀνάλυσις ἔδειξεν ὅτι ἀποτελεῖται ἐξ ἄνθρακος ὕδρογόνου καὶ ὀξυγόνου. Τὸ ὑπέρυθρον φάσμα του, ὅμως, ἀποκλείει τὴν ὕπαρξιν ὕδροξυλίου ἢ κετονομάδος, πρᾶγμα τὸ ὁποῖον μᾶς ὠδήγησε νὰ σκεφθῶμεν ὅτι πιθανῶς πρόκειται περὶ τοῦ 2,3-ἐποξειδίου, ἀνταποκρινομένου εἰς τὸν τύπον 16 :

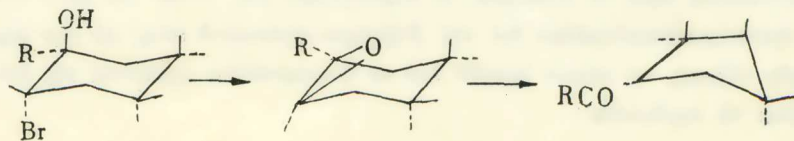


καὶ προκύψαντος δι' ἀφυδατώσεως τῆς ἐνδιαμέσως σχηματισθείσης βρωμυδρίνης. Πράγματι, εἰς τὴν βιβλιογραφίαν ὑπάρχουν πολλὰ παραδείγματα σχηματισμοῦ ἐποξειδίων ἐξ ἀλοῦδρινῶν [31, 32, 33, 34]. Ὑπὲρ τοῦ γεγονότος ὅτι ἡ ἔνωσις 16 εἶναι 2,3-ἐποξείδιον, συνηγοροῦν καὶ τὰ ἑξῆς :

Εἰς τὸ φάσμα IR ἐμφανίζεται κορυφὴ εἰς  $847\text{ cm}^{-1}$ , χαρακτηριστικὴ τοῦ ἐποξειδικοῦ δεσμοῦ. Εἰς τὸ φάσμα NMR τὸ μεθύλιον τῆς θέσεως -3 συντονίζεται μὲ ἀπλὴν κορυφὴν εἰς 1,6 ppm, λόγῳ ἀποπροστασίας ὑπὸ τοῦ ἐποξειδικοῦ ὀξυγόνου.

Τὰ ἀποτελέσματα τῆς στοιχειακῆς ἀναλύσεως συμφωνοῦν ἀπολύτως πρὸς τὸν τύπον 16.

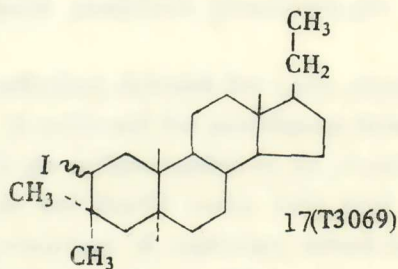
Τέλος, ἡ δι-τριτοταγῆς φύσις τοῦ ἀνωτέρω ἐποξειδίου δύναται νὰ ὠδηγήσῃ εἰς κετόνην μεταθέσεως μετὰ σμικρύνσεως τοῦ δακτυλίου Α. Τότε, ὅμως, θὰ πρέπει νὰ δεχθῶμεν τὸν σχηματισμὸν, εἰς τὸ πρῶτον στάδιον τῆς ἀντιδράσεως Grignard, trans αα βρωμυδρίνης, διότι αὐτὴ μόνον ὀδηγεῖ ὑπὸ τὰς συνθήκας τῆς ἀντιδράσεως εἰς ἐποξείδιον, τὸ ὁποῖον περαιτέρω, δι' ἀνοίγματος τῆς ἐποξειδικῆς γεφύρας εἰς τὸν C-2 παρέχει κετόνην μεταθέσεως μετὰ σμικρύνσεως τοῦ δακτυλίου [28].



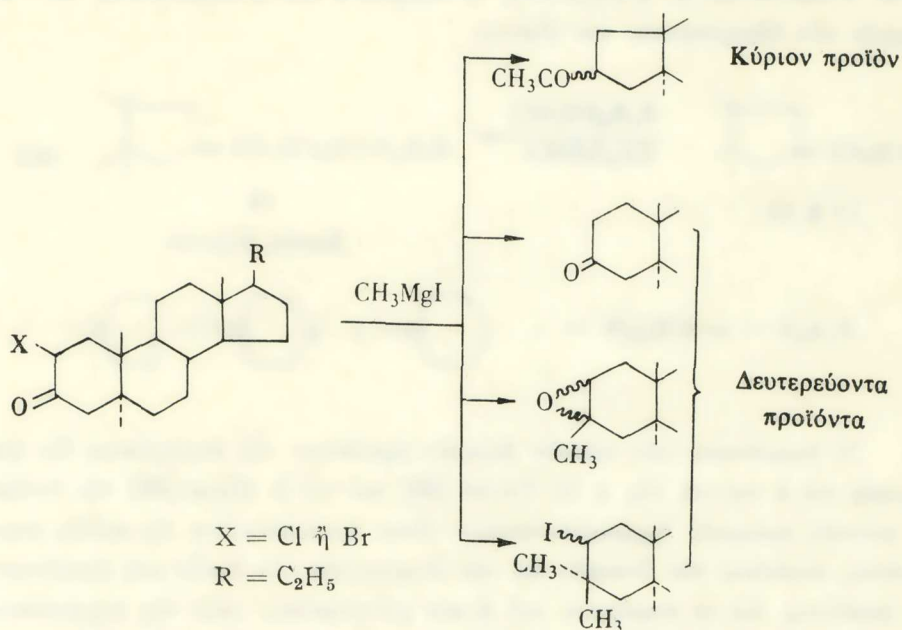


Εἰς τὴν περίπτωσιν αὐτὴν ὅμως ἐρχόμεθα εἰς ἀντίθεσιν πρὸς τὸν Winterpitz καὶ τοὺς συνεργάτας του, οἱ ὅποιοι ἀποκλείουν σχηματισμὸν *trans* αα βρωμυδρίνης ἐκ 2-ἀλογονωμένου 3-κετοστεροειδοῦς καὶ παραδέχονται ἀποκλειστικὸν σχηματισμὸν *cis* αα βρωμυδρίνης. Εἰς τὸ σημεῖον τοῦτο μᾶς ἐγεννήθη ἡ ἀμφιβολία ἐάν, κατὰ τὴν ὑπὸ τοῦ M. Janot [27] περιγραφομένην μέθοδον βρωμιώσεως τῆς 5α-πρεγναν-3-όνης, σχηματίζεται πράγματι, τὸ 2α-ἀλογονωμένον παράγωγον. Ἄλλὰ τὸ σημεῖον τοῦτο ὡς ἀνεφέρθη χρήζει περαιτέρω ἐξερευνήσεως.

Τὸ τέταρτον προῖον τὸ ὁποῖον ἀπεμονώθη ἐπίσης εἰς ὅλας τὰς περιπτώσεις ἐπαναλήψεως τῆς περιγραφομένης μαγνησιακῆς τήξεως ἀποτελεῖται, ὡς ἀπέδειξεν ἡ στοιχειακὴ ἀνάλυσις, ἐξ ἄνθρακος ὕδρογόνου καὶ ἀλογόνου, καὶ συγκεκριμένως ἰωδίου, στερεῖται δὲ ὀξυγόνου. Ἡ ὕπαρξις ἀλογόνου εἶναι σαφῆς καὶ εἰς τὰ δύο φάσματα (IR καὶ NMR). Εἰς τὸ φάσμα πυρηνικοῦ μαγνητικοῦ συντονισμοῦ, τὸ πρωτόνιον ἐπὶ τοῦ C -2 δίδει τετραπλὴν κορυφὴν εἰς  $\delta = 4,5$  ppm, ἀποτελοῦσαν τμήμα ἑνὸς ABX συστήματος, λόγῳ συντονισμοῦ μὲ τὰ γειτονικὰ μεθυλενικά ὕδρογόνα τοῦ C -1. Τὸ προῖον, ἐπομένως, δίδει φάσμα, τὸ ὁποῖον εἰς τὰ ἀνωτέρω σημεῖα ὁμοιάζει πρὸς τὸ τῆς πρώτης ὕλης, δηλαδὴ τῆς 2-βρωμο-5α-πρεγναν-3-όνης, 8, φερούσης, ἐπίσης, ἀλογόνου ἐπὶ τοῦ C -2. Διαφέρει ὅμως, τούτου κατὰ τὸ ὅτι ἐμφανίζει τέσσαρας ἐνδείξεις μεθυλικῶν πρωτονίων καί, ἐπομένως, πλὴν τῶν γωνιακῶν μεθυλίων -18 καὶ -19, ὑπάρχουν εἰς τὸ μόριον, δύο ἀκόμα μεθύλια ἐπὶ τριτοταγῶν ἀτόμων ἄνθρακος, μὲ συντονισμὸν 1 ppm καὶ 1,1 ppm. Βάσει τῶν ἀνωτέρω δεδομένων καὶ ἐν συνδυασμῷ πρὸς τὰ ἀποτελέσματα τῆς στοιχειακῆς ἀναλύσεως, εἶναι δυνατὸν νὰ ἀποδοθῇ εἰς τὸ ἐν λόγω προῖον, ἀκόλουθος τύπος 17 :



Συμφώνως πρὸς τὰ ἀνωτέρω, τὸ συμπέρασμά μας εἶναι ὅτι κατὰ τὴν ἐπίδρασιν ὀργανομαγνησιοῦ ἐπὶ τῆς 2-βρωμο-πρεγναν-3-όνης μὲ τὴν τεχνικὴν τῆς ξηρᾶς τήξεως, τὸ κύριον προῖον καὶ τὰ δευτερεύοντα προϊόντα τῆς ἀντιδράσεως εἶναι τὰ ἀκόλουθα :

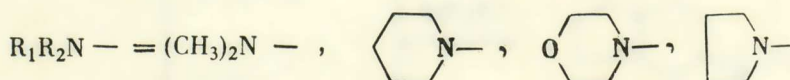
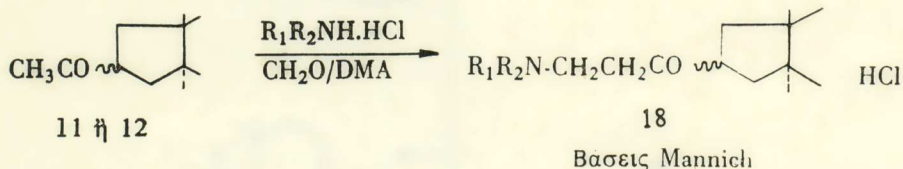


### Έφαρμογή τής αντίδρασεως Mannich ἐπὶ A-por στεροειδῶν.

Ἡ ἀντίδρασις Mannich δὲν ἔχει εἰσέτι ἐφαρμοσθῆ ἐπὶ 2-ἀκετυλο-A-por-στεροειδῶν ἐνῶ ἔχει εὐρέως μελετηθῆ ἐπὶ τῶν 20-κετο-στεροειδῶν καὶ ἔχει διαπιστωθῆ ὅτι γενικῶς, παρουσιάζει ἀρκετὰς δυσχερείας ἢ ἐφαρμογῆ τῆς εἰς τὴν περίπτωσιν αὐτήν. Τὰ ἀποτελέσματά τῆς ἐπιθεάζονται ὑπὸ τριῶν παραγόντων, ἥτοι τοῦ διαλύτου, τῆς χρησιμοποιουμένης ἀμίνης καὶ τοῦ χρόνου θερμοάνσεως. Ἡ κ. Π. Τσιτσᾶ εἰς τὴν εἰς τὸ Ἔργαστήριον Φαρμακευτικῆς Χημείας μελέτην τῆς [35], ἐπὶ τῆς ἐφαρμογῆς τῆς ἀντιδράσεως Mannich εἰς τὰ 20-κετοστεροειδῆ, κατέληξεν εἰς τὸ συμπέρασμα ὅτι τὰ ἱκανοποιητικώτερα ἀποτελέσματα ἐπιτυγχάνονται ὅταν χρησιμοποιεῖται ὡς διαλύτης τὸ διμεθοξυαιθάνιον (DMA) καὶ τὸ μίγμα τῆς ἀντιδράσεως θερμαίνεται ἐπὶ μακρὸν (μέχρι καὶ 30 ὥρας). Κατόπιν τῶν ἀνωτέρω, ἐθεωρήσαμεν σκόπιμον νὰ χρησιμοποιήσωμεν τὸν ἐν λόγῳ διαλύτην καί, γενικῶς, νὰ ἀκολουθήσωμεν τὴν ὑπὸ τῆς κ. Π. Τσιτσᾶ περιγραφομένην τεχνικήν.

Τὰ 2-ἀκετυλο-A-por-στεροειδῆ ἐπὶ τῶν ὁποίων ἐφηρομόσθη ἡ ἀντίδρασις Mannich διὰ διαφόρων ἀμινῶν, εἶναι τὸ 2-ἀκετυλο-5α-A-por-χοληστάνιον καὶ τὸ 2-ἀκετυλο-5α-A-por-πρεγνάνιον. Αἱ ἀμῖναι, αἱ ὁποῖαι ἐχρησιμοποιήθησαν,

είναι ἡ διμεθυλαμίνη, ἡ μορφολίνη, ἡ πιπεριδίνη καὶ ἡ πυρρολιδίνη, ὑπὸ τὴν μορφήν τῶν ὑδροχλωρικῶν τῶν ἀλάτων.



Ἡ ἀπομόνωσις τῶν τελικῶν βασικῶν προϊόντων τῆς ἀντιδράσεως δὲν ἦτο εὐχερῆς καὶ ἡ τεχνικὴ τῆς κ. Π. Τσιτσᾶ [35] καὶ τοῦ S. Hirai [36] τὴν ὁποίαν ἐν γενικαῖς γραμμαῖς ἐχρησιμοποίησαμεν εἶναι τροποποιημένη εἰς πολλὰς περιπτώσεις, ἀναλόγως τῶν ἀναγκῶν καὶ τῶν ἰδιομορφιῶν τῶν ἰδικῶν μας προϊόντων. Αἱ ἀποδόσεις διὰ τὰ παράγωγα τοῦ Α-πορ χοληστάνιου, πλὴν τῆς περιπτώσεως τῆς πιπεριδίνης (30%) ἦσαν πολὺ ὀλίγον ἱκανοποιητικαὶ (8-10%), ἐνῶ ἐκ τοῦ 2-ἀκετυλο-Α-πορ-πρεγνανίου αἱ βάσεις ἐλαμβάνοντο μετ' ἀποδόσεως κυμαινόμενης μεταξὺ 30% καὶ 40%. Καὶ εἰς τὰς δύο ὅμως περιπτώσεις πρέπει νὰ ληφθῆ ὑπ' ὄψιν, ὅτι ἡ μὴ ἀντιδρῶσα πρώτη ὕλη παραλαμβάνεται καὶ δύναται νὰ χρησιμοποιηθῆ ἐκ νέου, πρᾶγμα τὸ ὁποῖον, τελικῶς, ἀναβιβάζει τὰς ἀποδόσεις εἰς ἐπίπεδα ἀνώτερα τῶν ἀναφερομένων.

## 1. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

### α) 2-Ἀκετυλο-5α-Α-πορ-χοληστάνιον 11.

Ἐπίδρασις μεθυλομαγνησιοῦ διδίου ἐπὶ 2α-χλωρο-5α-χοληστάν-3-όνης, 4 (X = Cl), διὰ τῆς τεχνικῆς τῆς ξηρᾶς τήξεως [20].

Ἐντὸς σφαιρικῆς φιάλης ἐφωδιασμένης διὰ ψυκτῆρος μηχανικοῦ ἀναδευτῆρος καὶ διαχωριστικῆς χοάνης, φέρονται 0,7 g μαγνησίου καὶ καλύπτονται διὰ ἀνύδρου αἰθέρος. Προστίθενται ἐν συνεχείᾳ 4,1 g μεθυλοῖωδιδίου διαλελυμένα ἐντὸς ὀλίγων ml αἰθέρος καὶ κρυσταλλοσ ἰωδίου. Τὸ μίγμα ἀναδεύεται καὶ ἄρχεται ὁ σχηματισμὸς τοῦ μεθυλομαγνησιοῦ διδίου. Μετὰ θέρμανσιν ἐπ' ἀτμολού-

τρον και ανάδευσιν ἐπὶ μίαν ὥραν, συμπληροῦται ὁ σχηματισμὸς του καὶ ἄρχειται ἡ προσθήκη τῆς 2α-χλωρο-5α-χολησταν-3-όνης (11 g) κατὰ μικρὰ ποσά, ὑπὸ μορφήν ὅσο τὸ δυνατόν ὁμοιογενοῦς ἐναιωρήματος ἐντὸς ἀνύδρου αἰθέρος. Ἡ προσθήκη διαρκεῖ περίπου ἡμίσειαν ὥραν. Ἐν συνεχείᾳ, ἀντικαθίσταται ὁ κάθετος ψυκτήρ διὰ πλαγίου τοιοῦτου καὶ ἀποστάζεται ὁ αἰθὴρ μέχρι ξηροῦ. Τὸ ὑπόλειμμα θερμαίνεται εἰσέτι ἐπὶ ἡμίσειαν ὥραν ἐντὸς ἐλαιολούτρου θερμοκρασίας 120 - 5<sup>0</sup> καὶ ἡ ἀπομένουσα μᾶζα κατεργάζεται διὰ πάγου καὶ ἐκχυλίζεται δι' αἰθέρος. Τὰ αἰθερικά ἐκχυλίσματα ἐκπλύνονται κατ' ἀρχὰς δι' ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος 10 %, ἐν συνεχείᾳ διὰ διαλύματος ὑδροξειδίου τοῦ νατρίου 3 % καὶ τέλος δι' ὕδατος. Μετὰ ξήρανσιν ὑπεράνω ἀνύδρου θειικοῦ νατρίου καὶ ἐξάτμισιν τοῦ αἰθέρος ἀπομένουν 8 g ὑπολείμματος, τὰ ὁποῖα χρωματογραφοῦνται μέσῳ στήλης ἐξ οὐδετέρου ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου.

**Χρωματογραφία Α.** Ἀρχικῶς ἐλήφθη δι' ἐκλούσεως διὰ μίγματος πετρελαϊκοῦ αἰθέρος - βενζολίου (εἰς ἀναλογίαν 9 : 1 ἀρχικῶς καὶ διὰ συνεχοῦς ἀψήσεως τῆς περιεκτικότητος εἰς βενζόλιον), κλάσμα βάρους 1,1 g ἐκ τοῦ ὁποίου ἀπεμονώθησαν, κατόπιν ἐπανειλημμένων ἀνακρυσταλλώσεων ἐκ μίγματος αἰθέρος - μεθανόλης, 0,7 g προϊόντος, σημ. 58,5<sup>0</sup>. Ἡ στοιχειακὴ ἀνάλυσις ἔδειξεν ὅτι πρόκειται περὶ ὑδρογονάνθρακος (μοριακοῦ τύπου C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>). Προφανῶς, πρόκειται περὶ μίγματος 3-μεθυλο-χοληστενίου-2, 10 (T 2838) καὶ 2-μεθυλενοχοληστανίου [28, 29].

Ἀνάλυσις:	Ὑπολ. %	διὰ	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub>	C	87,4	H	12,6
	Εὔρ. %				87,3		12,5

Περαιτέρω ἐκλουσις διὰ μίγματος βενζολίου - αἰθέρος (εἰς ἀναλογίαν 9 : 1 ἀρχικῶς καὶ διὰ συνεχοῦς ἀψήσεως τῆς περιεκτικότητος εἰς αἰθέρα) ἔδωσε κλάσματα μὲ ἡμιστερεὸν περιεχόμενον, τὰ ὁποῖα συνηνώθησαν (βάρος 3,3 g) καὶ ἐχρωματογραφήθησαν ἐκ νέου (βλ. χρωματογραφία Β). Ἐκλουσις ἐν συνεχείᾳ δι' αἰθέρος καὶ χλωροφορμίου ἔδωσεν ἐλαιώδη κλάσματα, τὰ ὁποῖα ἐπίσης συνηνώθησαν (βάρος 2 g) ἀλλὰ διὰ νέας χρωματογραφίας τούτων, οὐδὲν στερεὸν προϊόν ἀπεμονώθη. Τέλος, ἐκλουσις διὰ μεθανόλης ἔδωσε ρητίνης (1,5 g).

**Χρωματογραφία Β.** Ἐξ αὐτῆς ἀπεμονώθησαν ὑπὸ καθαρὰν μορφήν δύο προϊόντα :

- I. Τὸ 2-ἀκετυλο-Α-πορ-χοληστάνιον, 11 (T 2839) κατόπιν ἐκλούσεως διὰ πετρελαϊκοῦ αἰθέρος. Ἐλήφθησαν 2,2 g προϊόντος, σημ. τήξεως 68 - 70<sup>0</sup>, μετ' ἐπανειλημμένας ἀνακρυσταλλώσεις ἐκ μεθανόλης.

Ἡ φύσις τοῦ προϊόντος ἐπεβεβαιώθη διὰ τῆς στοιχειακῆς ἀναλύσεως, τῶν φασμάτων IR καὶ NMR, ὡς καὶ διὰ παρασκευῆς τῆς σεμικαρβαζόνης (σ. τ. 245<sup>ο</sup>).

Ἀνάλυσις α) T 2839 Ὑπολ. % διὰ C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O C 83,9 H 12,1  
Εὐρ. % 83,9 12,1

β) Σεμικαρβαζόνης (T2841) Ὑπολ. % διὰ C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O  
C 76,1 H 11,2 N 9,2  
75,9 11,1 9,3

II. Τὸ 3-ὕδροξυ-3-μεθυλο-5α-χοληστάνιον 9 (T 2840), κατόπιν ἐκλούσεως διὰ μίγματος πετρελαϊκοῦ αἰθέρος - βενζολίου (1 : 1). Ἐλήφθησαν, κατόπιν ἀνακρυσταλλώσεως ἐκ μεθανόλης, 0,4 g σημ. τήξεως 127<sup>ο</sup>.

Τὸ φάσμα εἰς τὸ ὑπέρυθρον δεικνύει τὴν ὕπαρξιν ὕδροξυλιομάδος.

Ἀνάλυσις T 2840 Ὑπολ. % διὰ C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O C 83,5 H 12,4  
Εὐρ. % 83,4 12,1

Αἱ ἀναλογίαι ὑπὸ τὰς ὁποίας ἀπεμονώθησαν αἱ τρεῖς ἀνωτέρω ἐνώσεις ἦσαν αἱ ἀκόλουθοι: Ἐπὶ συνόλου 3,3 g καθαρῶν ἀνακρυσταλλωθέντων προϊόντων, ἐλήφθησαν,

-ὕδρογονάνθρακος, μίγματος 10, (T 2838) καὶ 2-μεθυλενοχοληστάνιου 21,2 %  
-3-ὕδροξυ-3-μεθυλο-5α-χοληστάνιου, 9, (T 2840) 12,1 %  
-2-ἄκευλο-Α-πορ-χοληστάνιου, 11, (T 2839) 66,6 %

Ἐπίδρασις μεθυλομαγνησιοῦ διδίου ἐπὶ 2α βρωμο-5α-χολησταν-3-όνης, 4 (X = Br), διὰ τῆς τεχνικῆς Newman [30].

Ἡ παρασκευὴ τοῦ ὄργανομαγνησιακοῦ, ἡ προσθήκη τῆς βρωμοκετόνης καὶ ἡ ἀπομάκρυνσις τοῦ αἰθέρος γίνονται ὡς περιεγράφη εἰς τὴν προηγουμένην τεχνικὴν. Μετὰ τὴν ἐκδίωξιν τοῦ αἰθέρος, προστίθεται βενζόλιον καὶ τὸ μῖγμα βράζεται μετὰ καθέτου ψυκτῆρος ἐπὶ 8 ὥρας. Διασπᾶται ἀκολούθως τὸ σύμπλοκον δι' ὕδατος καὶ ἡ βενζολικὴ στιβάς ἐκπλύνεται διαδοχικῶς δι' ἀραιοῦ ὕδροχλωρικοῦ ὀξεός, διὰ διαλύματος ὕδροξειδίου τοῦ νατρίου 3 % καὶ δι' ὕδατος. Μετὰ τὴν ξήρανσιν καὶ τὴν μέχρι ξηροῦ ἐξάμισιν τοῦ διαλύτου, τὸ ἀπομένον ὑπόλειμμα χρωματογραφεῖται ἐπὶ στήλης οὐδετέρου ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου. Αἱ χρωματογραφαὶ ἀκολουθοῦν τὴν ἥδη περιγραφεῖσαν εἰς τὴν προηγουμένην τεχνικὴν πορείαν.

Τὰ τελικῶς ἀπομονωθέντα προϊόντα ἦσαν τὰ αὐτὰ ὡς καὶ προηγουμένως, μὲ τὴν διαφορὰν ὅτι ὁ ὕδρογονάνθραξ εἶχε σημ. τήξεως 82 - 84°, ἐπρόκειτο δηλαδὴ περὶ τοῦ 3-μεθυλο-χοληστενίου-2, 10 [28, 29].

Τὰ τελικὰ προϊόντα καὶ αἱ ἀναλογίαι, ὑπὸ τὰς ὁποίας ἐλήφθησαν εἶναι τὰ ἑξῆς :

-3-μεθυλο-χοληστενίου-2, 10 (T 2838)	11,2 %
-3-ὕδροξυ-3-μεθυλο-5α-χοληστάνιον, 9 (T 2840)	47,5 %
-2-ἀκετυλο-5α-A-πορ-χοληστάνιον, 11 (T 2839)	41,2 %

### β) 2-Ἀκετυλο-5α-A-πορ-πρεγνάνιον, 12.

Ἐπίδρασις μεθυλομαγνησιοῦ διδιδίου ἐπὶ 2-Βρωμο-5α-πρεγναν-3-όνης, 8, διὰ τῆς τεχνικῆς τῆς ξηρᾶς τήξεως [20].

Κατὰ τρόπον ὅμοιον πρὸς τὸν περιγραφέντα κατὰ τὴν ἐφαρμογὴν τῆς αὐτῆς τεχνικῆς ἐπὶ τῆς 2α-χλωρο-5α-χολησταν-3-όνης καὶ ἐξ 1,2 g μαγνησίου, 5,6 g (3 ml) μεθυλοδιδιδίου καὶ 16 g 2-βρωμο-5α-πρεγναν-3-όνης, ἐλήφθησαν, μετὰ τὴν τελικὴν ἐξάτμισιν τοῦ διαλύτου 11,8 g ὑπολείμματος, τὰ ὁποῖα ἐχρωματογραφήθησαν ἐπὶ στήλης οὐδετέρου ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου.

Ἡ πορεία τῆς χρωματογραφίας ἦτο ἡ ἑξῆς :

α) Διαλύτης ἐκλούσεως, μίγμα πετρελαϊκοῦ αἰθέρος - βενζολίου 9 : 1

Κλάσματα : 1 - 5, ἐξ 25 ml ἕκαστον.

Τὰ ἀνωτέρω κλάσματα περιεῖχον τὸ αὐτὸ προϊόν, τοῦ ὁποίου τὸ βᾶρος ἀνῆλθε μετὰ τὴν συνένωσιν τῶν ὑπολειμμάτων ἐξατίσεως, εἰς 3,3 g καὶ τὸ ὅποιον, ὡς ἀπεδείχθη, ἦτο μίγμα δύο διαφορετικῶν προϊόντων, ἑνὸς χαρακτηρισθέντος ὡς T 3068, σημ. τήξεως 117 - 118° καὶ ἑνὸς χαρακτηρισθέντος ὡς T 3069, σημ. τήξεως 185°. Ὁ διαχωρισμὸς τῶν δύο αὐτῶν οὐσιῶν διὰ νέας χρωματογραφίας δὲν κατέστη δυνατὸς καὶ ἐπετεύχθη μόνον ἐπὶ τῇ βάσει τῆς διαφορᾶς διαλυτότητός των εἰς αἰθανόλην. Πράγματι, τὸ T 3068 εἶναι λίαν δυσδιάλυτον εἰς τὸν διαλύτην τοῦτον καὶ οὕτω, μετὰ κατεργασίαν τοῦ μίγματος δι' αἰθανόλης ἐν θερμῷ, παραλαμβάνεται κυρίως τὸ T 3069. Βεβαίως ὁ διαχωρισμὸς δὲν εἶναι πλήρης κατ' αὐτὸν τὸν τρόπον καὶ ἀπαιτοῦνται ἐπανειλημμένα ἀνακρυσταλλώσεις ἐκ πετρελαϊκοῦ αἰθέρος ἑνὸς ἑκάστου τῶν δύο προϊόντων, μέχρι σταθεροῦ σημείου τήξεως. Τελικῶς ἀπεμονώθησαν 0,7 g ἐκ τοῦ T 3068 καὶ 1 g ἐκ τοῦ T 3069.

Ὡς ἥδη περιεγράφη εἰς τὸ θεωρητικὸν μέρος, αἱ ἐνδείξεις τῶν φασμάτων, αἱ στοιχειακαὶ ἀναλύσεις καὶ τὰ δεδομένα τῶν μηχανισμῶν τῶν ἀντιδράσεων, μᾶς

ώδηγησαν ν' αποδώσωμεν εἰς τὰ T 3068 καὶ T 3069 τοὺς τύπους 16 καὶ 17 ἀντιστοίχως, ἦτοι :

T 3068 : 2,3-ἐποξειδίου τοῦ 3-μεθυλο-5α-πρεγνανίου, 16, σ. τ. = 118<sup>0</sup>

T 3069 : 2-ἰωδο-3,3-διμεθυλο-5α-πρεγνάνιον, 17, σ. τ. = 185<sup>0</sup>

Ἀναλύσεις	α) T 3068	Ἐύρ. %	Ἐύρ. %	διὰ	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O	C 83,5	H 11,5	
						83,6	11,5	
	β) T 3069	Ἐύρ. %	Ἐύρ. %	διὰ	C <sub>23</sub> H <sub>39</sub> I	C 62,4	H 8,8	I 28,7
						62,5	8,7	28,4

β) Διαλύτης ἐκλούσεως : μίγμα πετρελαϊκοῦ αἰθέρου - βενζολίου, 9 : 1 ἀρχικῶς, εἰς τὸ ὁποῖον ηῤξάνετο προοδευτικῶς ἡ ποσότης τοῦ βενζολίου μέχρις οὔτου ἡ ἀναλογία πετρελαϊκοῦ αἰθέρου - βενζολίου γίνη 3 : 7.

Κλάσματα : 6 - 31, ἐξ 25 ml ἕκαστον.

Τὰ ἀνωτέρω κλάσματα περιεῖχον στερεὸν προϊόν, βάρους (μετὰ συνένωσιν τῶν ὑπολειμμάτων ἐξατμίσεως) 7,2 g ἐκ τῶν ὁποίων ἀπεμονώθησαν, μετ' ἐπανειλημμένας ἀνακρυσταλλώσεις ἐξ αἰθανόλης, 4,5 g καθαροῦ προϊόντος, σημ. τήξεως 125 - 6<sup>0</sup> χαρακτηρισθέντος ὡς T 2977.

Ὡς περιεγράφη εἰς τὸ θεωρητικὸν μέρος, αἱ ἐνδείξεις τῶν φασμάτων IR καὶ NMR καὶ αἱ στοιχειακαὶ ἀναλύσεις, δεικνύουν ὅτι πρόκειται περὶ τοῦ 12, ἦτοι τοῦ 2-ἀκετυλο-5α-Α-πορ-πρεγνανίου.

Ἀνάλυσις :	T 2977	Ἐύρ. %	Ἐύρ. %	διὰ	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O	C 83,5	H 11,5
						83,6	11,5

Τοῦ προϊόντος τούτου παρεσκευάσθη ἡ ὀξίμη καί, ἐξ αὐτῆς, ἡ ἀντίστοιχος ἀμίνη (βλ. περαιτέρω).

γ) Διαλύτης ἐκλούσεως : μίγμα βενζολίου - αἰθέρου 1 : 1.

Κλάσματα : 32 - 43, ἐξ 25 ml ἕκαστον.

Τὰ κλάσματα ταῦτα περιεῖχον στερεόν, συνολικοῦ βάρους, 1,2 g, ἐκ τῶν ὁποίων ἀπεμονώθησαν 0,8 g καθαροῦ προϊόντος, σημ. τήξεως 116<sup>0</sup>, κατόπιν, ἐπανειλημμένων ἀνακρυσταλλώσεων ἐκ μεθανόλης. Ἡ ἔνωσις, θεωρηθεῖσα ὡς ἄγνωστος ἀρχικῶς ἐχαρακτηρίσθη ὡς T 3067, πλὴν ὅμως, ὡς ἀπεδείχθη ἐκ τῶν ὑστέρων (ἰδὲ θεωρητικὸν μέρος) ἦτο ἀπλῶς ἀφαλογονωθεῖσα πρώτη ὕλη, δηλ. 5α-πρεγναν-3-όνη, 7.

Αἱ ἀναλογίαι ὑπὸ τὰς ὁποίας ἀπεμονώθησαν τὰ ἀνωτέρω τελικὰ προϊόντα τῆς ἀντιδράσεως ἦσαν αἱ ἐξῆς : Ἐπὶ συνόλου 7 g καθαρῶν ἀνακρυσταλλωθέντων προϊόντων ἐλήφθησαν :

-2,3-εποξειδίου του 3-μεθυλο-5α-πρεγνανίου, 16 (T 3068)	10 %
-2-ιωδο-3,3-διμεθυλο-5α-πρεγνανίου, 17 (T 3069)	14,3 %
-2-άκετυλο-5α-A-πορ-πρεγνανίου, 12 (T 2977)	64,3 %
-5α-πρεγναν-3-όνης, 7 (T 3067)	11,4 %

Όσον αφορά εις την όξιμην του 2-άκετυλο-5α-A-πορ-πρεγνανίου και την έξ αυτής ληφθεϊσαν αντίστοιχον άμίνην του πρεγνανίου, αυτά παρεσκευάσθησαν ώς περιγράφεται κατωτέρω.

Όξιμη του 2-άκετυλο-5α-A-πορ-πρεγνανίου, 13 [37].

1,96 g (0,0062 mole) 2-άκετυλο-A-πορ-πρεγνανίου διαλύονται εν θερμοῦ εντός 180 ml αιθανόλης και μίγνυνται μετά διαλύματος 4,1 g (0,08 mole) ύδρο-χλωρικής ύδροξυλαμίνης και 4,1 g όξικου νατρίου εντός 33 ml ύδατος. Το μίγμα βράζεται μετά καθέτου ψυκτήρος επί 2 ώρας και είτα συμπυκνούται μέχρι του ημίσεος όγκου, όποτε άρχεται αποβαλλόμενον λευκόν κρυσταλλικόν προϊόν. Το όλον αφιέται εις ψυγεϊον επί τινα χρόνον και είτα διηθεϊται ή σχηματισθεϊσα όξιμη, εκπλύνεται δι' ύδατούχου αιθανόλης και ανακρυσταλλούται έξ αιθανόλης. Λαμβάνονται 1,95 g όξίμης του 2-άκετυλο-5α-A-πορ-πρεγνανίου, 13 (T 3336), σημ. τήξεως 136°. Απόδοσις 96 %.

Ανάλυσις :	Υπολ. %	διὰ	C <sub>22</sub> H <sub>37</sub> NO	C 79,7	H 11,2	N 4,2
	Εύρ. %			79,5	11,1	4,3

2-(α-Αμινοαιθυλο)-5α-A-πορ-πρεγνανιον, 14, και άλλα του.

2g (0,006 mole) τής ανωτέρω όξίμης εν διαλύσει εντός 30 ml άνύδρου αιθέρος, προστίθενται, στάγδην και ύπό ανάδευσιν, εις αιθερικόν εναιώρημα 0,92 g (0,024 mole) ύδριδίου του λιθίου-άργιλίου. Μετά τὸ πέρας τής προσθήκης, τὸ μίγμα θερμαίνεται επί 6 ώρας και ακολουθῶς διασπᾶται τὸ σύμπλοκον προσεκτικῶς διὰ τής ελαχίστης απαιτουμένης ποσότητος ύδατος. Διηθεϊται τὸ σχηματισθὲν ἴζημα και τὸ διήθημα ξηραίνεται ύπεράνω άνύδρου θεϊκου νατρίου και ξεατμίζεται μέχρι ξηροῦ. Παραμένουν 1,9g ελαιώδους ύγρου, τὸ όποιον, διὰ ψύξεως και συνανατριβής μετά πετρελαϊκου αιθέρος, κρυσταλλούται πρὸς στερεόν, σημ. τήξεως 86-88°. Απόδοσις εις άκάθαρτον βάσιν, ποσοτική.

Τής βάσεως ταύτης παρασκευάζεται τὸ πικρικόν και τὸ ύδροχλωρικόν άλας, κατὰ τήν κλασσικήν τεχνικήν παρασκευής άλάτων προσθήκης τῶν άμινῶν μετ' όξέων.



Πικρικόν ἄλας (T 3346). Σημ. τήξεως 245<sup>0</sup> (ἔξ ἀπολύτου αἰθανόλης).

Ἀνάλυσις: Ὑπολ. % διὰ C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> C 61,5 H 7,7 N 10,3  
 Εὐρ. % 61,5 7,7 10,4

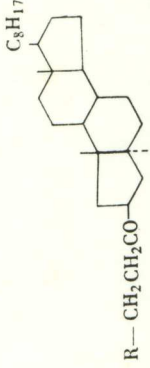
Ὑδροχλωρικόν ἄλας (T 3347). Σημ. τήξεως 298<sup>0</sup> (μετ' ἀποσυνθέσεως, ἔξ ἀπολύτου αἰθανόλης). Ἀπόδοσις ἐκ τῆς βάσεως 95 %.

Ἀνάλυσις: Ὑπολ. % διὰ C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>NC1.1/2H<sub>2</sub>O C 72,7 H 11,3 N 3,9 Cl 9,8  
 Εὐρ. % 72,7 11,3 4,0 9,7

## 2. ΒΑΣΕΙΣ MANNICH ΤΩΝ Α - πορ - ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ, 18

### α) 2-Ἀμινοπροπιονυλο-5α-Α-πορ-χοληστάνια, ὑποκατεστημένα ἐπὶ τοῦ ἀζώτου.

Ἡ πραγματοποίησις τῆς ἀντιδράσεως Mannich ἔγινε κατὰ τὴν ὑπὸ S. Hirai et al. [36] ἀφ' ἐνὸς καὶ τῆς κ. Π. Τσιτσᾶ [35] ἀφ' ἐτέρου περιγραφομένην τεχνικὴν. Μίγμα 0,006 mole 2-ἀκετυλο-5α-Α-πορ-χοληστάνιου, II, 0,011 mole ὑδροχλωρικοῦ ἄλατος δευτεροταγοῦς ἀμίνης (ἀλειφατικῆς ἢ ἑτεροκυκλικῆς) καὶ 0,011 mole παραφορμαδεῦδης, ἐντὸς 75 ml διμεθοξυαιθανίου, θερμαίνεται μετὰ καθέτου ψυκτῆρος ἐπὶ 30 ὥρας. Μετὰ τὸ πέρας τοῦ βρασμοῦ ἀπομακρύνεται ὁ διαλύτης δι' ἀποστάξεως μέχρι ξηροῦ, παραλαμβάνεται τὸ ὑπόλειμμα δι' ἄραιον ὑδροχλωρικοῦ ὀξεῖος καὶ τὸ ὄξινον ὑδατικὸν κατέργασμα ἐκχυλίζεται ἐπανειλημμένως δι' αἰθέρος, πρὸς παραλαβὴν τῆς πρώτης ὕλης, ἢ ὅποια δὲν ἔχει ἀντιδράσει. Δι' ἐξατμίσεως τῶν αἰθερικῶν τούτων ἐκχυλισμάτων λαμβάνεται σημαντικὸν ποσὸν πρώτης ὕλης, περίπου τὸ ἥμισυ τοῦ ἀρχικῶς προστεθέντος, τὸ ὁποῖον, μετ' ἀνακρυστάλλωσιν, δύναται νὰ χρησιμοποιηθῇ ἐκ νέου. Ἡ ὄξινος ὑδατικὴ σιβάς, περιέχουσα ἐνίοτε καὶ ἀδιάλυτον ἄλας, ἀλκαλοποιεῖται διὰ προσθήκης στερεοῦ ἀνθρακικοῦ νατρίου καὶ ἰσχυρᾶς ἀναταράξεως, ὅποτε ἀποχωρίζονται αἱ βάσεις Mannich, ἀδιάλυτοι εἰς τὸ ὑδατικὸν περιβάλλον καὶ παραλαμβάνονται δι' ἐπανειλημμένων ἐκχυλίσεων δι' αἰθέρος. Μετὰ τὴν ἔκλουσιν τῶν αἰθερικῶν διαλυμάτων δι' ὕδατος, τὴν ξήρανσίν των ὑπεράνω ἀνύδρου θεικοῦ νατρίου καὶ τὴν ἐξάτμισιν τοῦ διαλύτου μέχρι ξηροῦ, παραμένουν αἱ βάσεις, ἐλαιώδεις, αἱ ὁποῖαι μετατρέπονται κατὰ τὰ γνωστὰ εἰς ὑδροχλωρικὰ ἄλατα. Εἰς τὸν πίνακα I περιέχονται τὰ ὡς ἀνωτέρω παρασκευασθέντα παράγωγα τοῦ Α-πορ-χοληστάνιου, μετὰ τῶν σταθερῶν καὶ τῶν ἀναλύσεών των.



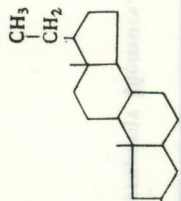
Π Ι Ν Α Κ Ι

Βάσεις Mannich, παράγωγα του 2-άκετυλο-A-πορ-χοληστεριού



T	R	'Από- δοσις εις βάσιν	Μοριακός τύπος	Σημ. τήξεως	'Υπολογισμός %				Εύρεθέν %			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
3748		28 %	C <sub>34</sub> H <sub>60</sub> NOCl	214°	76,42	11,32	2,62	6,65	75,87	11,48	2,71	7,07
3821		8 %	C <sub>33</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>2</sub> Cl	199°	73,82	10,9	2,61	6,61	73,0	11,08	2,66	6,82
3830 *		10 %	C <sub>33</sub> H <sub>53</sub> NOCl·H <sub>2</sub> O	182°	73,7	10,97	2,60	6,60	74,24	11,03	2,79	7,01

\* Το προϊόν τούτο είναι ύγροσκοπικόν. Καταφρατεί ένα μόριον ύδατος έστω και μετά παρατεταμένη ξήραναιν.



Π Ι Ν Α Ε Ι Ι

Βάσεις Mannich, παράγωγα του 2-άκετυλο-Α-por-πρεγανίου R-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC

T	R	·Από-δοσις εις βάσιν	·Από-δοσις εις άλλας	Μοριακός τύπος	Σημ. τήξεως	·Υπολογισθέν ο/ο				Εύρεθέν ο/ο			
						C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
3083	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	30 ο/ο	88 ο/ο	C <sub>35</sub> H <sub>44</sub> NOCl	187 - 9°	73,21	10,82	3,42	8,65	72,86	10,81	3,38	8,80
3081	□N-	36 ο/ο	90 ο/ο	C <sub>37</sub> H <sub>46</sub> NOCl	200 - 2°	74,35	10,63	3,21	8,13	74,16	10,41	3,01	8,30
3082	◊N-	39 ο/ο	98 ο/ο	C <sub>38</sub> H <sub>48</sub> NOCl	226 - 8°	74,71	10,75	3,11	7,88	74,52	10,63	2,98	7,81
3357	O◊N-	40 ο/ο	85 ο/ο	C <sub>37</sub> H <sub>46</sub> NO <sub>2</sub> Cl	198°	71,72	10,26	3,10	7,84	72,02	10,41	3,04	7,96

**β) 2 - 'Αμινοπροπιονυλο - Α - πορ - πρεγνάνια, ύποκατεστημένα επί του άζώτου.**

Κατά τρόπον ὅμοιον πρὸς τὸν περιγραφέντα διὰ τὰ ἀμέσως προηγούμενα παράγωγα, ἀλλὰ διὰ χρησιμοποίησεως 2-ἀκετυλο-Α-πορ-πρεγνανίου 12, ἀντὶ 2-ἀκετυλο-Α-πορ-χοληστάνιου, ἐλήφθησαν αἱ βάσεις Mannich, τῶν ὁποίων αἱ σταθεραὶ καὶ ἀναλύσεις περιλαμβάνονται εἰς τὸν πίνακα II.

### 3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

Ἐκκινουῦντες ἐκ τοῦ γεγονότος ὅτι μερικὰ εἶδη τοῦ γένους *Aspergillus* εἰσάγουν ὑδροξύλιον εἰς τὸ μόριον τῆς Α-πορ-προγεστερόνης καὶ ἄλλων στεροειδῶν, [38 ἕως 44] ἐδοκιμάσαμεν τὴν ἐπίδρασιν στελεχῶν τοῦ ἀνωτέρου γένους ἐπὶ τοῦ 2-ἀκετυλο-5α-Α-πορ-πρεγνανίου.

Εἰς ὅλας τὰς περιπτώσεις ἐχρησιμοποιήσαμεν τὴν τεχνικὴν ἣ ὁποία περιγράφεται ὑπὸ τοῦ Brannon καὶ τῶν συνεργατῶν του [39] καὶ συμφώνως πρὸς τὴν ὁποίαν, θρεπτικὸν ὑγρὸν (ἀνὰ 100 κ. ἐ.) περιεχόμενον ἐντὸς φιαλῶν τῶν 250 κ. ἐ. ἐμβολιάζεται διὰ σπόρων τοῦ μικροοργανισμοῦ, ὑπὸ ἀσήπτους συνθήκας (10.000.000 σπόροι ἀνὰ 100 κ. ἐ. ὑγροῦ). Ὡς θρεπτικὸν μέσον ἐχρησιμοποιήθη ἐν βασικὸν ὑλικὸν ἀποτελούμενον ἐξ ἐκχυλίσματος ζύμης καὶ ἀνοργάνων ἀλάτων, τὸ ὁποῖον ἀναμιγνύεται μὲ 5% σακχαρόζης (ἀφοῦ προηγουμένως ἀποστειρωθοῦν κεχωρισμένως τόσον τὸ ὑλικὸν ὅσον καὶ ἡ ζακχαρόζη εἰς 120°C ἐπὶ 20 λεπτά) καὶ μὲ οὐρίαν ἢ θεικὸν ἀμμώνιον, ὡς πηγὴν ἀζώτου. Εἰς ἄλλας περιπτώσεις ἐχρησιμοποιήθη ὡς θρεπτικὸν ὑλικὸν ἐκχύλισμα βύνης 3% (Οχοϊδε). Αἱ φιάλαι καλύπτονται, μετὰ τὸν ἐμβολιασμόν, διὰ φύλλου ἀλουμινίου καὶ ὑποβάλλονται εἰς κυκλικὴν ἀνακίνησιν ἐπὶ 24 ἕως 36 ὥρας εἰς σταθερὰν θερμοκρασίαν (συνήθως 32°C). Εἰς ὅλας τὰς περιπτώσεις παρετηρήθη ἱκανοποιητικὴ ἀνάπτυξις τῶν μυκηλίων μετὰ 36 ὥρας, εἰς ὅλας ἢ τὰς περισσοτέρας τῶν φιαλῶν. Προστίθεται ἀκολούθως τὸ στεροειδὲς ὑπὸ μορφὴν διαλύματος ἐντὸς διμεθυλοφορμαμίδιου ἢ ἀνύδρου ἀκετόνης ἢ αἰθανόλης καὶ εἰς ἀναλογίαν 50 mgf ἀνὰ 100 κ. ἐ. θρεπτικοῦ ὑγροῦ. Μετ' ἀνακίνησιν ἐπὶ 36 ἢ περισσοτέρας ὥρας ἀποχωρίζεται τὸ μυκήλιον διὰ διηθήσεως καὶ γίνεται ἐκχύλισις τόσον τοῦ μυκηλίου ὅσον καὶ τοῦ διηθήματος δι' ὄργανικοῦ διαλύτου. Τὰ ἐκχύλισματα συνεννοῦνται καὶ ἐξατμίζονται μέχρι ξηροῦ καὶ ἐξετάζεται τὸ ὑπόλειμμα.

Τὰ χρησιμοποιηθέντα στελέχη ἦσαν τὰ ἑξῆς: *Aspergillus niger* Mi, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. tamarisii* καὶ ἐν στέλεχος *Curvularia*

lunata. Τὰ ἀποτελέσματα τῶν πειραμάτων μας δὲν ἦσαν ἱκανοποιητικά. Παρ' ὅλον ὅτι ἐδοκιμάσθησαν περισσότερα τοῦ ἐνὸς θρεπτικά μέσα καὶ διάφοροι συνθῆκαι ἐργασίας, τὰ στερεὰ ὑπολείμματα, μετὰ τὸ τέλος τῶν πειραμάτων, περιεῖχον μόνον τὴν πρώτην ὕλην καὶ οὐδὲν ἕτερον προϊόν. Λόγω τοῦ μὴ γνωστοῦ μηχανισμοῦ τῆς ἐνζυματικῆς ὑδροξυλιώσεως τῶν στεροειδῶν, δὲν εἴμεθα εἰς θέσιν νὰ ἐξηγήσωμεν τὴν ἀποτυχίαν τῶν ἀνωτέρω πειραμάτων. Συμφώνως πρὸς τὰς ἀπόψεις τοῦ U. Valcavi καὶ τῶν συνεργατῶν του [45] κατὰ τὰς βιολογικὰς ἀντιδράσεις αὐτοῦ τοῦ εἴδους σχηματίζεται ἐνδιαμέσως σύμπλοκον ἐνζύμου - στεροειδικοῦ ὑποστρώματος καὶ ἡ παρουσία ὑποκαταστατῶν τινῶν ἐπὶ τοῦ μορίου τοῦ στεροειδοῦς εἶναι δυνατὸν νὰ προκαλῆ ἓν εἶδος στεροεχομικῆς παρεμποδίσεως οὕτως ὥστε, τὸ στεροειδὲς νὰ εὐρίσκεται κατὰ μὴ ὀρθὸν τρόπον προσανατολισμένον ἐπὶ τῆς ἐπιφανείας τοῦ ἐνζύμου καὶ τὸ δραστικὸν κέντρον τοῦ τελευταίου τούτου νὰ διατηρῆται οὕτω μακρὰν τοῦ ἀτόμου τοῦ ὑδρογόνου τὸ ὁποῖον πρόκειται νὰ ὀξειδωθῆ καὶ νὰ σχηματίσῃ τὸ ὑδροξύλιον. Συμφώνως πρὸς τὰ ἀνωτέρω καὶ γνωστοῦ ὄντος ὅτι ἡ A-por-προγεστερόνη ὑφίσταται ἐνζυματικὴν ὑδροξυλίωσιν [41] θὰ ἠδύνατο κανεὶς νὰ διατυπώσῃ τὴν ἄποψιν ὅτι, τὰ σημεῖα ἐκεῖνα, εἰς τὰ ὁποῖα τὸ ὑφ' ἡμῶν χρησιμοποιηθὲν 2-ἀκετυλο-5α-A-por-πρεγνάνιον διαφέρει τῆς A-por-προγεστερόνης, δηλαδὴ τὸ ἀκετύλιον ἐπὶ τοῦ C-2 ἀντὶ καρβονυλίου καὶ ἡ ἀντικατάστασις τοῦ -CO- τῆς θέσεως -20 ὑπὸ -CH<sub>2</sub>-, εἶναι ὑπεύθυνα ἐνὸς μὴ ὀρθοῦ προσανατολισμοῦ τοῦ στεροειδοῦς ὡς πρὸς τὸ ἐνζύμον, μὲ ἀποτέλεσμα τὸ δραστικὸν κέντρον τοῦ τελευταίου τούτου νὰ μὴ δύναται νὰ προσεγγίσῃ οὐδὲν τῶν ἐπιδεκτικῶν ὀξειδώσεως (πρὸς δημιουργίαν ὑδροξυλίων) ἀτόμων ὑδρογόνου τοῦ 2-ἀκετυλο-5α-A-por-πρεγνανίου.

Ἐπεὶ τῆς ἀπόψεως ὅτι ὁ λόγος τῆς ἀποτυχίας τῆς ἐνζυματικῆς ὑδροξυλιώσεως πρέπει νὰ ἀναζητηθῆ εἰς τὸ χρησιμοποιηθὲν στεροειδὲς καὶ ὄχι εἰς τὰς συνθήκας ἐργασίας, συνηγορεῖ καὶ τὸ ἐξῆς γεγονός : ὅταν, ἀντὶ 2-ἀκετυλο-5α-A-por-πρεγνανίου, ἐχρησιμοποιήσαμεν εἰς ἓν πείραμα προγεστερόνην (διὰ τὴν ὁποίαν εἶναι γνωστὸν ὅτι ὑφίσταται ὑδροξυλιώσεις μὲ πολλοὺς μικροοργανισμούς), τὸ τελικὸν ὑπόλειμμα περιεῖχε σαφῶς δύο οὐσίας, αἱ ὁποῖαι διὰ χρωματογραφίας ἐπὶ στήλης, ἐχωρίσθησαν εἰς προγεστερόνην (σ. τ. 127<sup>0</sup>) καὶ μικρὸν ποσὸν ἐτέρας ἐνώσεως (σ. τ. 133<sup>0</sup>). Ἡ δευτέρα αὐτῆ ἔνωσις περιεῖχε σαφῆ ἔνδειξιν ὑπάρξεως ὑδροξυλίου εἰς τὸ ὑπέρυθρον φάσμα καὶ μίγμα τῆς μὲ προγεστερόνην ἐδείκνυε σημαντικὴν ἐλάττωσιν σημείου τήξεως (103<sup>0</sup>).

## S U M M A R Y

In this paper the study of Grignard reaction on 2a-chloro and 2a-bromocholestan-3-one, and 2-bromo-5a-pregnan-3-one is reported. The main products of these reactions were the 2-acetyl-A-nor-cholestan and 2-acetyl-A-nor pregnane, respectively. The obtained A-nor-steroids, undergo the Mannich reaction and are transformed into the corresponding bases.

Furthermore, the 2-acetyl-A-nor-pregnane was incubated with a variety of microorganismus in order to success an oxidation of steroid by microbial transformation.

## Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. F. Weisenborn - H. Applegate, J. Am. Chem. Soc. **81**, 1960 (1959).
2. L. Lerner - A. Bianchi - A. Borman, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **103**, 172 (1960).
3. L. Lerner - A. Bianchi - M. Dzelzkalns, A. Borman, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **115**, 924 (1964).
4. R. Hirschmann - G. Bailey - A. Walker - J. Chemerda, J. Am. Chem. Soc. **81**, 2822 (1959).
5. P. Diassi - S. Levine - R. Palmer, J. Med. Chem. **10**, 551 (1967).
6. L. Seymour - P. Diassi (Squibb), U. S. Pat. 3, 324, 272 June 1967.
7. Organon Laboratories, Brit. 846, 227. Chem. Abstr. **55**, 9479i.
8. J. Jacques (Merck), U. S. Pat. 3, 439, 022, Chem. Abstr. **71**, 61667 (1969).
9. R. M. Scribner, U. S. Pat. 3, 530, 170 Sep. 1970, Chem. Abstr. **73**, 131213b (1970).
10. T. Kubota - K. Yoshida, Japan 70 10, 135 Apr. 1970.
11. L. Nysted, U. S. Pat. 3, 001, 988 (1960), Chem. Abstr. **56**, 3546d (1962).
12. L. Ruzicka - M. Goldberg, Helv. Chim. Acta, **19**, 107 (1936).
13. R. Lucas - D. Dickel - R. Dziemian - M. Ceglowski et al., J. Am. Chem. Soc. **82**, 5688 (1960).
14. G. Searl, Belg. 615, 634 (1962) Chem. Abstr., **59**, 4008e (1963).
15. R. Gaunt - J. Leathem - C. Tuthill et al., Endocrinology, **54**, 272 (1954).
16. W. Gottstein - W. Minor - L. Cheney, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1198 (1959).
17. P. Julius - E. Meyer - H. Printy, U. S. Pat. 2, 562, 194 (1951) Chem. Abstr. **46**, 15987 (1952).

18. M. Tiffeneau - B. Tchoubar, *Compt. Rend.* **198**, 941 (1934), **199**, 360 (1934), **216**, 856 (1943).
19. M. Tiffeneau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **12**, 621 (1945).
20. G. Tsatsas, Thèse des Sciences, Paris 1944, *Compt. Rend.*, **218**, 555 (1944).
21. E. B. Hersberg - E. Oliveto - M. Rubin - H. Staebble - L. Kuhlen, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1144 (1951).
22. L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4391 (1953).
23. J. Beereboom - C. Djerassi - D. Ginsburg - L. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3500 (1953).
24. L. Fieser - X. Dominiquez, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1704 (1953).
25. Huang - Minlon, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3301 (1949).
26. L. Ruzicka - M. Goldberg - E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta*, **22**, 1178 (1939).
27. M. Janot - P. Longevialle - R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964 (II), 2158.
28. F. Winternitz - A. Crastes de Paulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1960, p. 1460.
29. M. Mousseron - F. Winternitz - A. Crastes de Paulet, *Compt. Rend.*, **242**, 2200 (1958).
30. M. Newman - M. Farbman, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1550 (1944).
31. P. Bartlett - R. Rosenwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1990 (1934).
32. A. Hussey - R. Herr, *J. Org. Chem.*, **24**, 843 (1959).
33. P. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 224 (1935).
34. D. Barton - D. Lewis - J. Mac. Chie, *J. Chem. Soc.* 1957, p. 2907.
35. Π. Τσιτσᾶ, Διατριβή επί διδακτορία, 'Αθήναι 1972.
36. S. Hirai - R. Harvey - E. Jensen, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 1123 (1963).
37. Ν. Βασιλείαδου, Διατριβή επί διδακτορία, 'Αθήναι 1965.
38. J. Fried - R. Thoma - J. Gerke et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3962 (1952).
39. D. Brannon - J. Martin - A. Oehlschlager - N. Durham - L. Zalkow, *J. Org. Chem.*, **30**, 760 (1963).
40. E. Weisz - G. Wix - M. Bodanszky, *Naturwiss.* **43**, 39 (1956).
41. U. S. Pat. 3,005,028 και Japan Pat. 408,385.
42. J. Fried - R. Thoma - D. Perlman - J. Herz - A. Borman, *Recent Progr. Hormone Res.*, **11**, 149 (1955).
43. A. Bowers - C. Casas Campillo - C. Djerassi, *Tetrahedron*, **2**, 165 (1958).
44. M. Shull - D. Kita, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 763 (1955).
45. U. Valcavi - B. Corsi - S. Tedeschi, *Il Farmaco*, **28** (11), 831 (1973).