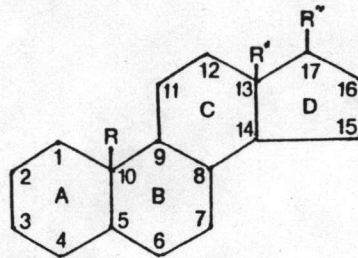




## บทที่ 1

### บทนำ

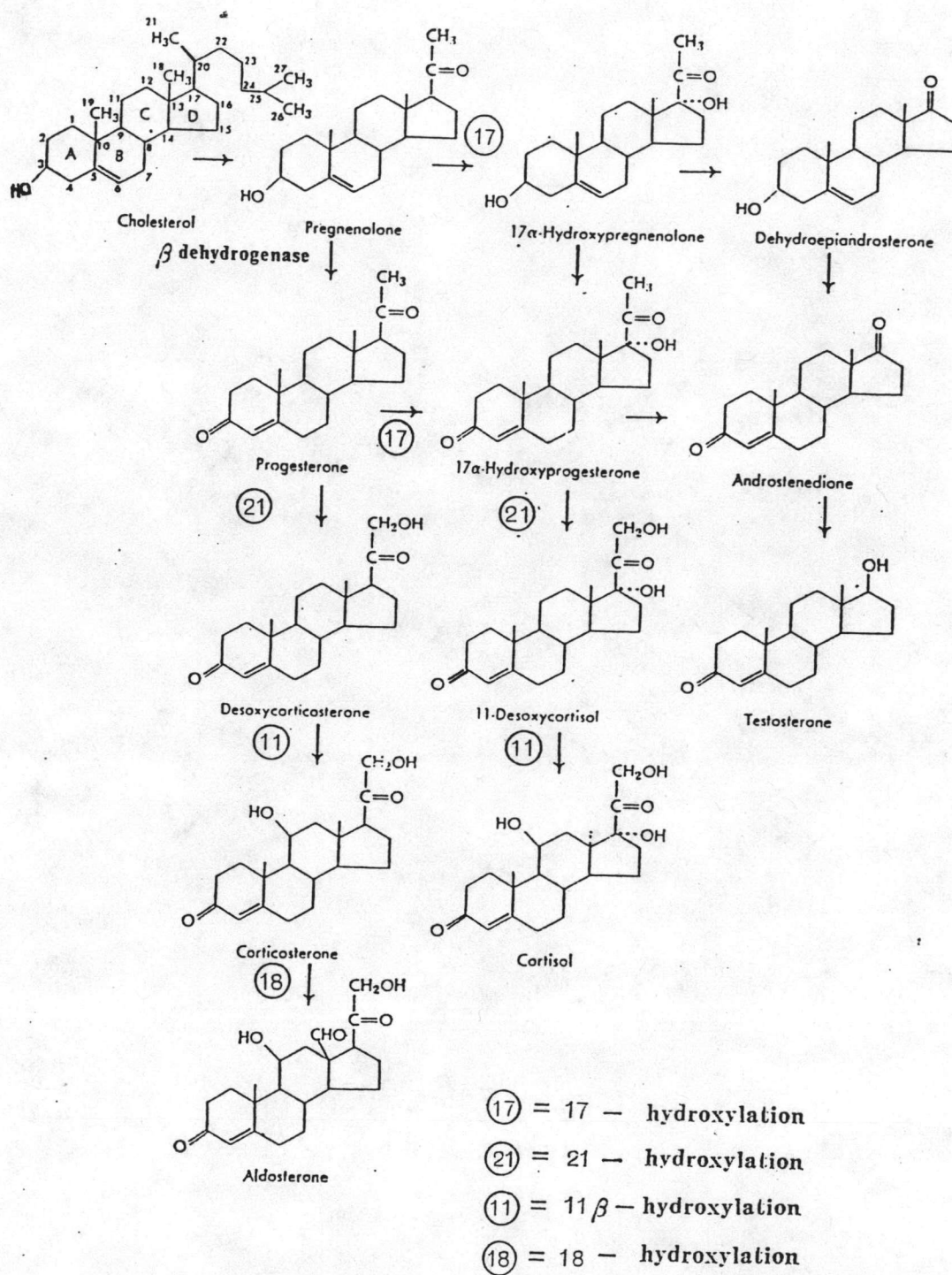
สเตียรอยด์ (steroids) หมายถึง สารประกอบอินทรีย์ที่มีสูตรโครงสร้างพื้นฐานประกอบด้วยวงแหวนไซโคลเพนทาโนที่แนทรีน (cyclopentanophenanthrene ring) หรือเรียกอีกนัยหนึ่งว่า สเตียรอยด์นิวเคลียส (steroid nucleus) (รูปที่ 1.1) (1)



รูปที่ 1.1 สเตียรอยด์นิวเคลียส

สเตียรอยด์นิวเคลียสประกอบด้วยคาร์บอน 17 อะตอม รวมกันเป็นวงแหวนเชื่อมกัน 4 วง (tetracyclic ring) คือ A, B, C และ D สเตียรอยด์แต่ละชนิดจะต่างกันที่โซ่ข้าง (side chain) ที่มาเชื่อมกับสเตียรอยด์นิวเคลียส สเตียรอยด์เป็นสารที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติหรือเป็นสารที่สังเคราะห์ขึ้น ดังนั้นจึงมีมากมายหลายชนิด ได้แก่ สเตอรอล (sterols), กรดน้ำดี (bile acid), สเตียรอยด์ซาโปเจนิล (steroid saponins) และสเตียรอยด์ฮอร์โมน (steroid hormones) ชนิดของสเตียรอยด์ที่เราศึกษานี้คือ สเตียรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

สเตียรอยด์ฮอร์โมนเป็นสารที่สร้างจากต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenal cortex) โดยอาศัยโคเลสเตอรอล (cholesterol) ในเลือดและเอนไซม์ต่างๆ (2) ดังรูปที่ 1.2 การแบ่งชนิดของสเตียรอยด์ฮอร์โมนสามารถแบ่งได้ตามคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา, การสร้างหรือสังเคราะห์ ระยะเวลาออกฤทธิ์ และโครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 1.2 แผนผังแสดงการสังเคราะห์ Adrenalcortical steroids

การแบ่งสเตียรอยด์ตามคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (3,4) แบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด คือ

- (1) กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมหมวกไตชั้นนอก ชั้นชอนาฟาซิกูลาตา (zona fasciculata) ประกอบด้วยคาร์บอน 21 อะตอม มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของอวัยวะทั่วร่างกาย ได้แก่ ไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone), คอร์ติโซน (cortisone) เป็นต้น
- (2) มินเนราโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids) เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมหมวกไตชั้นนอกชั้นชอนา โกลเมอรูโลซา (zona glomerulosa) ประกอบด้วยคาร์บอน 21 อะตอม มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมสมดุลของน้ำและอิเลคโตรไลต์ (electrolytes) ในร่างกาย ได้แก่ อัลโดสเตอโรน (aldosterone), 11-ดีออกซีคอร์ติโคสเตอโรน (11-deoxycorticosterone) เป็นต้น
- (3) ฮอว์โมนเพศ (sex hormones) เป็นฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมหมวกไตชั้นนอก ชั้นชอนาเรติกูลาริส (zona reticularis) ประกอบด้วยคาร์บอน 19 อะตอม ได้แก่ ฮอว์โมนเพศชาย และฮอว์โมนเพศหญิง

การแบ่งสเตียรอยด์ฮอว์โมนตามการสร้างหรือสังเคราะห์ (3) แบ่งได้เป็น

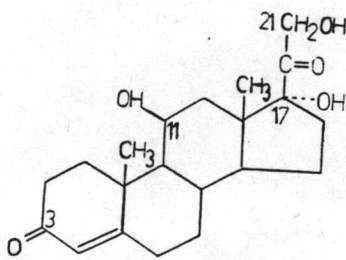
- (1) สเตียรอยด์ฮอว์โมนธรรมชาติ (natural steroid hormones) เป็นสเตียรอยด์ฮอว์โมนที่มีในสัตว์ นำมาใช้โดยการสกัดจากต่อมไร้ท่อของสัตว์ต่างๆ
- (2) สเตียรอยด์ฮอว์โมนสังเคราะห์ (synthetic steroid hormones) เป็นสเตียรอยด์ฮอว์โมนที่สังเคราะห์ขึ้นมาโดยวิธีการทางวิทยาศาสตร์และอาจเพิ่มแขนงให้มีคุณสมบัติยิ่งขึ้นเหมาะสมกับงานที่จะนำไปใช้ เพื่อใช้ในการรักษาโรคและชดเชยข้อเสียที่น้อยลง

การแบ่งสเตียรอยด์ฮอว์โมนตามระยะเวลาการออกฤทธิ์ (2) แบ่งได้เป็น

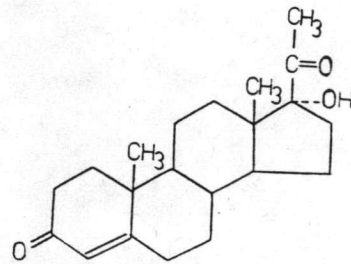
- (1) ฤทธิ์ระยะสั้น (short-action) หมายถึง สเตียรอยด์ที่มีครึ่งชีวิต (half life) ในร่างกาย 8-12 ชั่วโมง ได้แก่ ไฮโดรคอร์ติโซน และคอร์ติโซน
- (2) ฤทธิ์ระยะปานกลาง (intermediate-action) หมายถึง สเตียรอยด์ที่มีครึ่งชีวิตในร่างกาย 12-36 ชั่วโมง ได้แก่ เพรดนิโซโลน (prednisolone) และ เพรดนิโซน (prednisone)
- (3) ฤทธิ์ระยะยาว (long-action) หมายถึง สเตียรอยด์ที่มีครึ่งชีวิตในร่างกายมากกว่า 72 ชั่วโมง ได้แก่ พาราเมธาโซน (paramethasone) และ เบตาเมธาโซน (betamethasone)

การแบ่งสเตียรอยด์ฮอร์โมนตามโครงสร้างทางเคมี(รูปที่ 1.3)แบ่งได้เป็น 4 ชนิด คือ

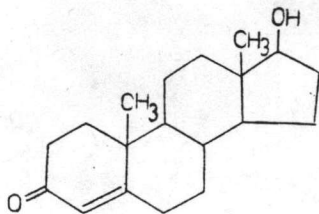
- (1) คอร์ติโคสเตียรอยด์ มีลักษณะดังต่อไปนี้ คือ มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 3 และ 20, มีพันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 4 และ 5 ในวงแหวน A มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 11 $\beta$ - และมีหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่งที่ 17 และ 21 เช่น คอร์ติโซน, ไฮโดรคอร์ติโซน เป็นต้น
- (2) เพรกแนน (pregnane) จะมีคุณสมบัติคล้ายฮอร์โมนเพศหญิง มีลักษณะดังต่อไปนี้ คือ มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 3 และ 20 มีพันธะคู่ที่ตำแหน่งที่ 4 และ 5 คล้ายกับคอร์ติโคสเตียรอยด์แต่จะต่างกันตรงที่สารกลุ่มเพรกแนนไม่มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่งที่ 21 และไม่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 11 เช่น โพรเจสเตอโรน เป็นต้น
- (3) แอนโดรสตีน (androstene) เป็นสารที่ได้จากการตัดโซ่ข้างของกลุ่มเพรกแนน เช่น เทสโทสเตอโรน (testosterone) และเอสเทอร์ (ester) ของเทสโทสเตอโรน เป็นต้น
- (4) อีสทรีน (estrene) และ 19-นอร์สเตียรอยด์ (19-norsteroid) ได้จากการกำจัด 19-เมทิล (19-methyl) ที่ติดกับตำแหน่งที่ 10 ของแอนโดรสตีน เช่น อีสโตรน (estrone), อีสตราไดออล (estradiol) เป็นต้น



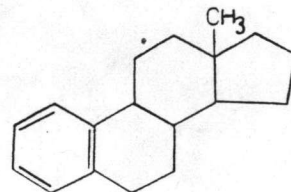
คอร์ติโคสเตียรอยด์



เพรกแนน



แอนโดรสตีน



อีสทรีน

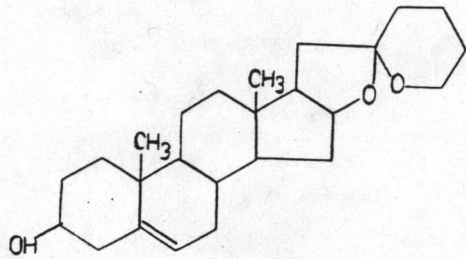
รูปที่ 1.3 การแบ่งสเตียรอยด์ตามโครงสร้างทางเคมี



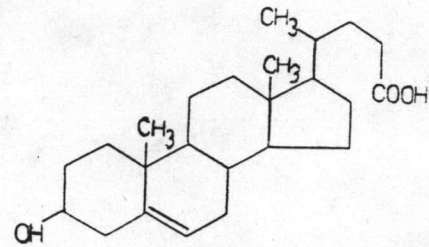
ในปี 1773 มีการค้นพบโคเลสเตอรอลในน้ำของงูน้ำดี หลังจากนั้นอีกเป็นเวลานาน จึงมีการศึกษาโคเลสเตอรอลอีกครั้งหนึ่ง โดยศึกษาร่วมกับการศึกษาเทสทิคิวลา (testicular) กรดน้ำดี ในขณะที่เดียวกันนักเคมีได้หาสูตรโครงสร้างของโคเลสเตอรอล, กรดน้ำดี และฮอร์โมน ในระหว่างปี 1929 ถึง 1935 ได้ทำการแยกและหาสูตรโครงสร้างของอีสโตรเจน, โพรเจสเตอโรน และ เทสโทสเตอโรนในการศึกษาสเตียรอยด์นี้ผู้ที่มีส่วนทำให้การศึกษาสำเร็จลงได้ ได้แก่ Windaus, Wieland, Butenandt และ Ruzicka และบริษัทที่มีส่วนทำให้เกิดความสำเร็จในการศึกษาสเตียรอยด์ฮอร์โมน คือ Park, Davis & Co. (อเมริกา), Schering (เยอรมันนี), Roussel Lab (ฝรั่งเศส), Organon (เนเธอร์แลนด์) และ CIBA (สวิตเซอร์แลนด์) ในการผลิตผลิตภัณฑ์ฮอร์โมนเพื่อการค้าเริ่มเมื่อปี 1928 โดยที่สกัดอีสโตรเจน, โพรเจสเตอโรน และ เทสโทสเตอโรนจากปัสสาวะของม้า, รังไข่ของหมู และอวัยวะของวัวตามลำดับ แต่การที่จะได้ผลผลิตนั้นจะต้องใช้วัตถุดิบเป็นจำนวนหลายตัน ดังนั้นจึงต้องเปลี่ยนมาใช้โคเลสเตอรอลและกรดน้ำดี ซึ่งจะถูกกว่าการใช้ไขมันของสัตว์ ต่อมาในปี 1938 มีการสังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมนมาใช้ แต่ถึงแม้ว่าจะผลิตฮอร์โมนเป็นจำนวนมาก ฮอร์โมนที่ผลิตได้ก็ยังมีราคาสูง คือมากกว่า 100,000 ดอลลาร์ต่อกิโลกรัม จึงหันมาใช้สเตอรอล, สเตกมาสเตอรอล เป็นวัตถุดิบในการผลิตสเตียรอยด์ฮอร์โมน (14)

ในปัจจุบันการใช้สเตียรอยด์ฮอร์โมนทางการแพทย์ได้นิยมกันอย่างแพร่หลาย และนับวันจะมีการใช้เพิ่มขึ้น สเตียรอยด์ฮอร์โมนเหล่านั้น ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ และฮอร์โมนเพศ สเตียรอยด์ฮอร์โมนได้จากสัตว์ โดยมีชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) จากอะซีเตท (acetate) ผ่านเมวาโลเนท (mevalonate pathway) จะได้โคเลสเตอรอล ซึ่งจากโคเลสเตอรอลก็สามารถเปลี่ยนแปลงต่อไปได้สเตียรอยด์ฮอร์โมนในที่สุดแต่ในการที่จะได้มาซึ่งสเตียรอยด์ฮอร์โมนโดยวิธีสกัดจากธรรมชาตินั้น เป็นการสิ้นเปลืองมาก ทำให้ต้นทุนในการผลิตสเตียรอยด์ฮอร์โมนสูงมาก และปัญหาที่สำคัญอีกอย่างหนึ่ง คือ วัตถุดิบในการผลิตสเตียรอยด์ฮอร์โมนหายากขึ้น ดังนั้นจึงมีการคิดค้นการสังเคราะห์เลียนแบบธรรมชาติขึ้น แต่ก็ยังเป็นการลงทุนที่สูงอยู่ ในปี 1950 ได้ทำการสังเคราะห์จากสารที่ได้จากพืชหรือสัตว์ เป็นวิธีที่เรียกว่า "กึ่งสังเคราะห์" ซึ่งวิธีนี้จะใช้สารที่มีลักษณะพื้นฐานเหมือนกับสเตียรอยด์ เป็นการลดขั้นตอนและต้นทุนในการผลิตสเตียรอยด์

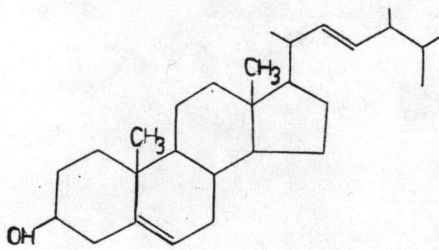
สารพวกนี้ ได้แก่ ไดออสเจนิน(diosgenin), กรดคอลลิก(cholic acid), ไซโตสเตอรอล (sitosterol), สติกมาสเตอร์อล(stigmasterol)(รูปที่ 1.4)



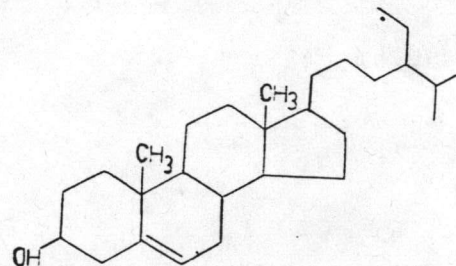
ไดออสเจนิน



กรดคอลลิก



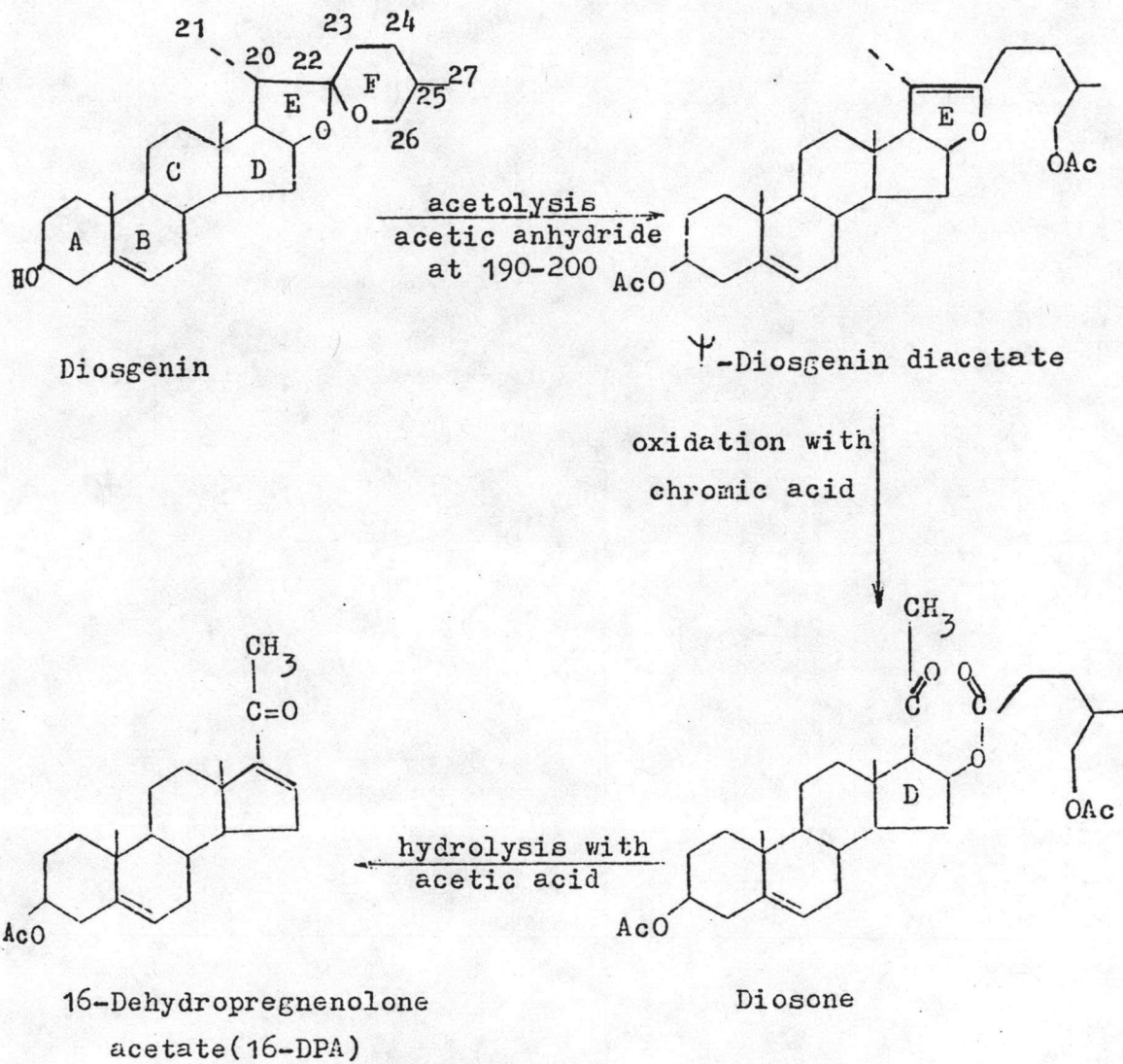
สติกมาสเตอร์อล



ไซโตสเตอรอล

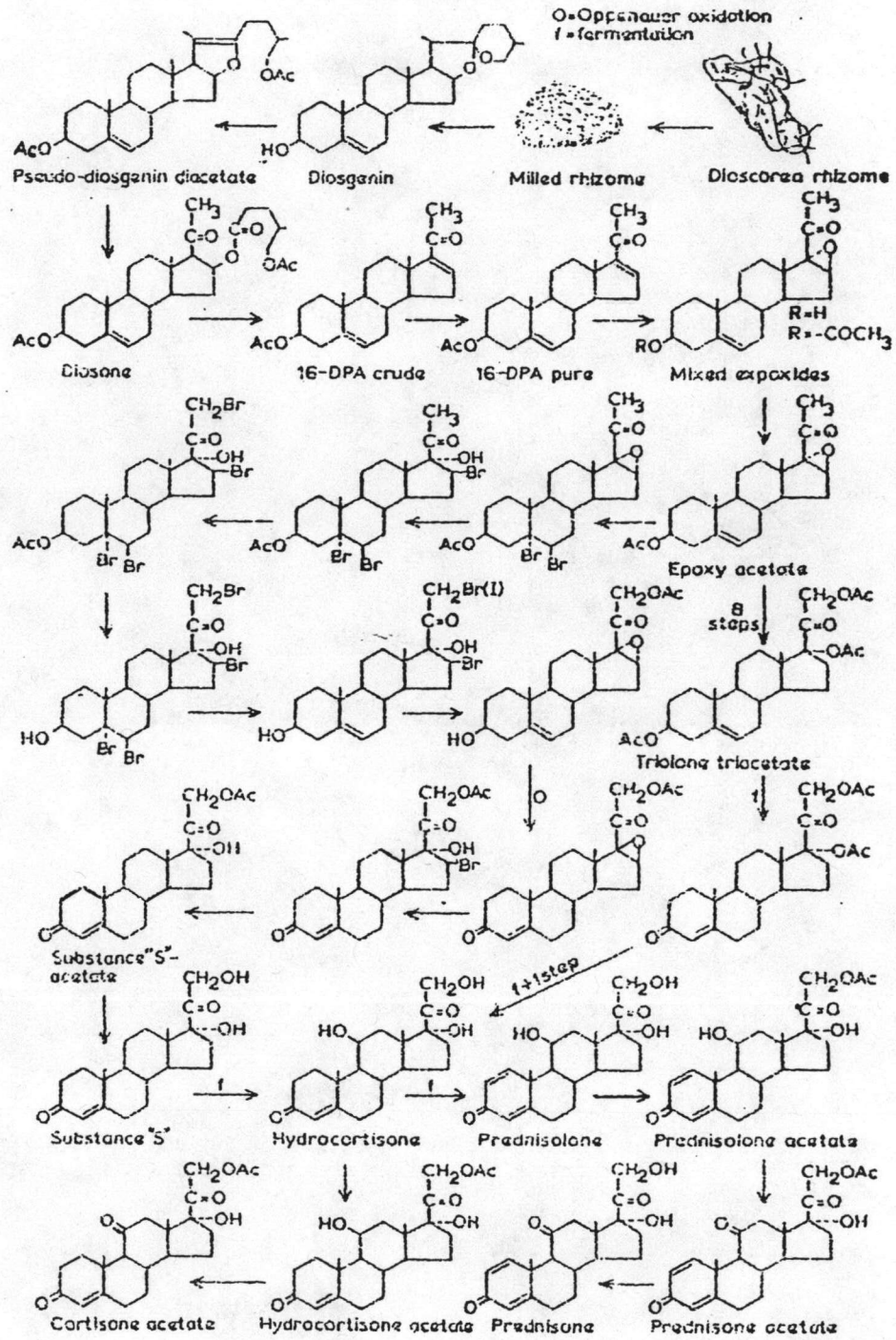
#### รูปที่ 1.4 สารที่มีลักษณะพื้นฐานเหมือนกับสเตียรอยด์

มีผู้ทำการเปลี่ยนแปลงไดออสเจนินไปเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมน เช่น Cameron และคณะ (5), Dauben และคณะ (6) โดยไดออสเจนินจะถูกเปลี่ยนไปเป็น 16-ดีไฮโดรเพลกโนทริน(16-dehydropregnenolone, 16-DPA) แสดงในรูปที่ 1.5 หลังจากนั้น 16-DPA ก็จะสามารถเปลี่ยนไปเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนโดยผ่านอินเตอมีเดียตต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 1.6 - 1.8



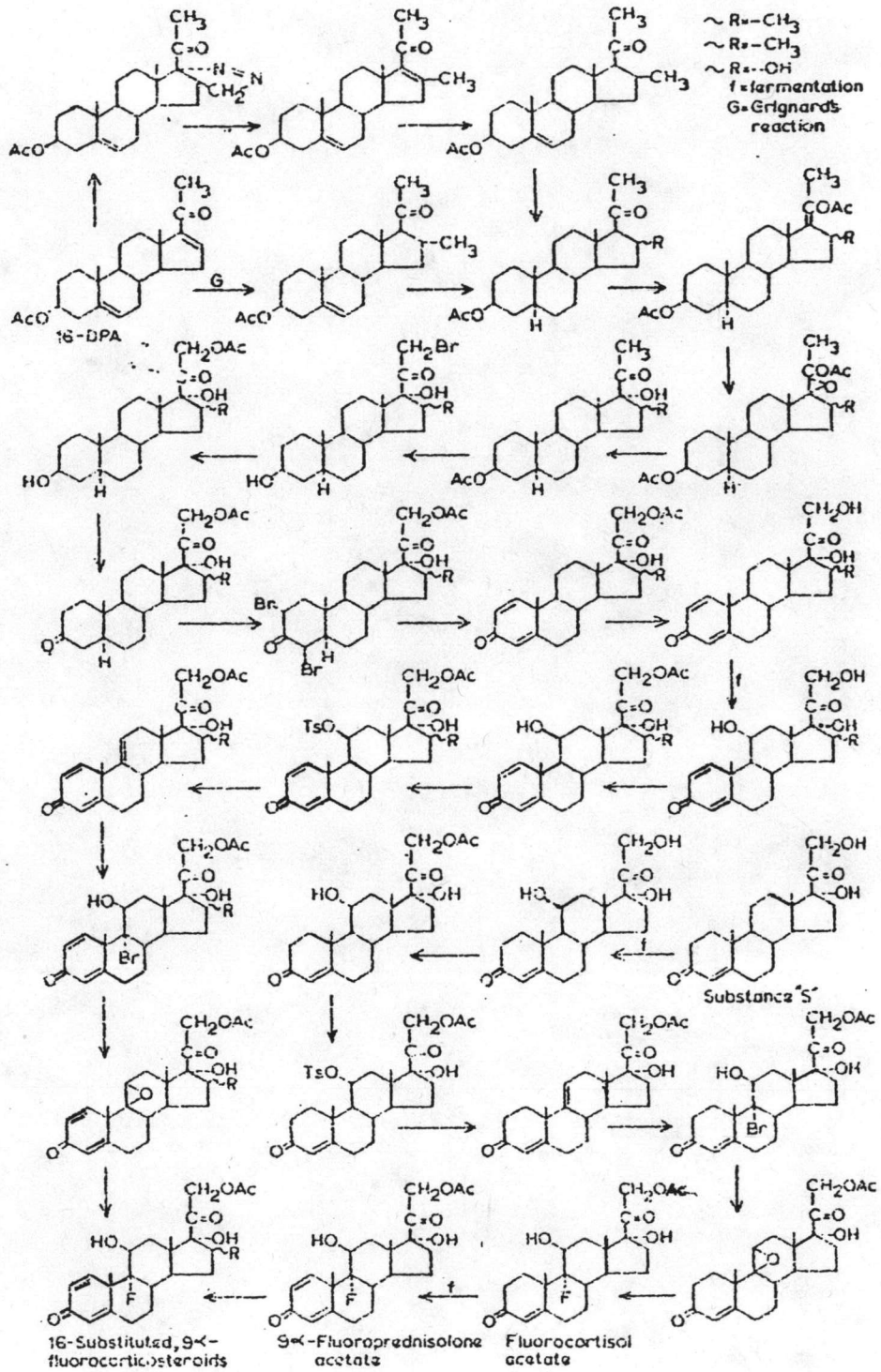
รูปที่ 1.5 การเปลี่ยนไดออสเจนนับเป็น 16-DPA (1,14)



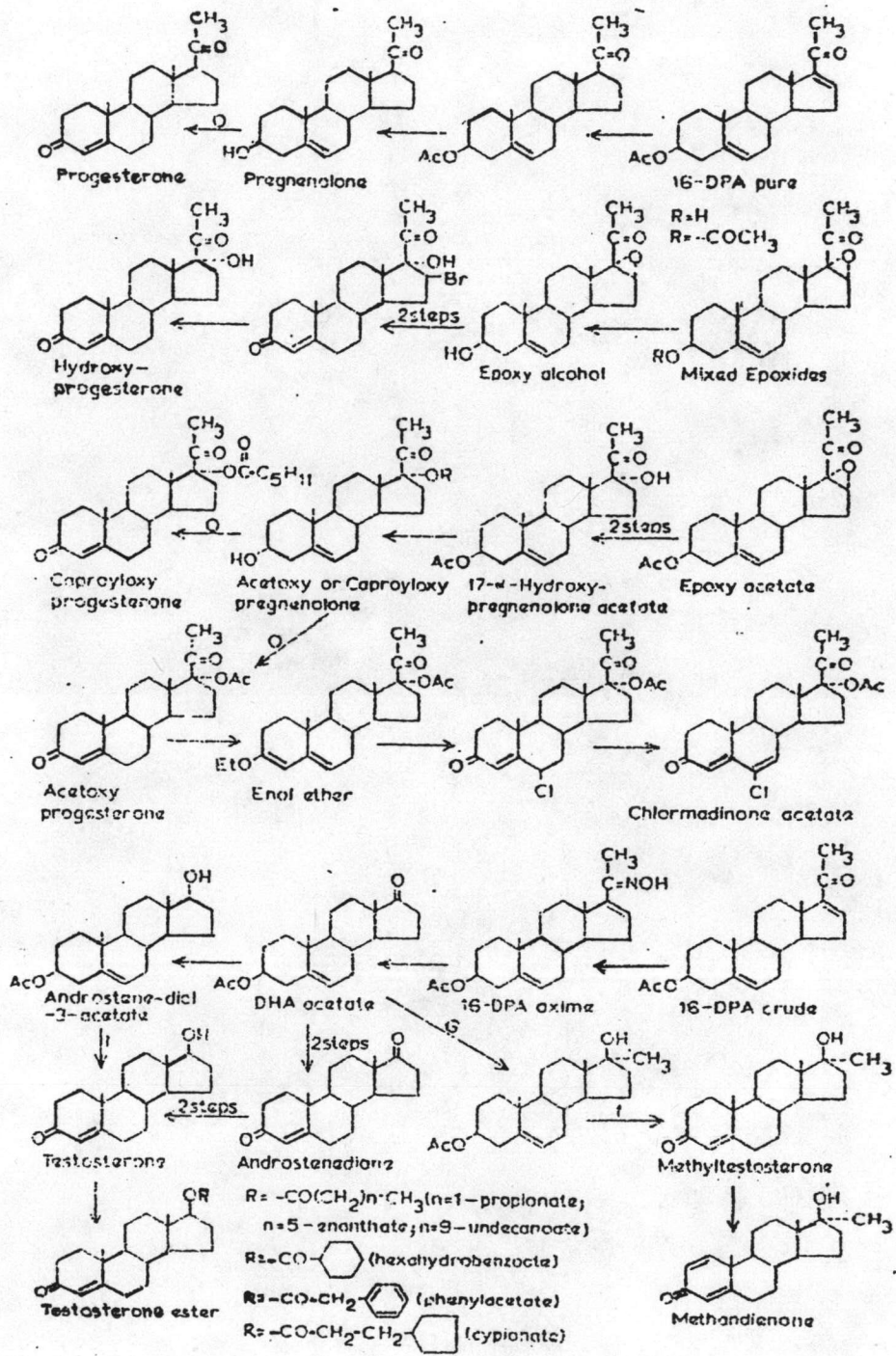


รูปที่ 1.6 การเปลี่ยนแปลงจากไดออสเจนินไปเป็นสารกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์





รูปที่ 1.7 การเปลี่ยนแปลงจาก 16-DPA ไปเป็นสารกลุ่ม 9 $\alpha$ -ฟลูออโรคอร์ติโคสเตียรอยด์



รูปที่ 1.8 การเปลี่ยนแปลงจาก 16-DPA ไปเป็นเพรกแนนและแอนโดรสติน

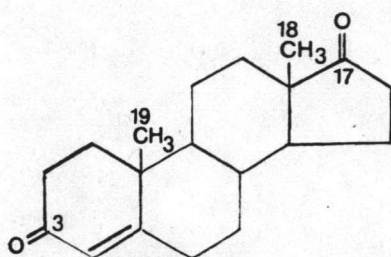
ในการศึกษานี้เป็นการนำสเตียรอยด์อันเดรอมิเดียที่มีคาร์บอน 19 อะตอม หรือ 4-แอนโดรสตีน-3,17-ไดโอน (4-androstene-3,17-dione, AD) มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิตสเตียรอยด์ฮอร์โมนโดยวิธีทางเคมี 4-แอนโดรสตีน-3,17-ไดโอน เป็นสเตียรอยด์อันเดรอมิเดียที่ได้จากการตัดโซ่ข้างที่ตำแหน่งที่ 17 ของไพโรสเตอรอล (สเตกมาสเตอรอลและไซโตสเตอรอล) ซึ่งเป็นสเตอรอลที่พบในพืช เช่น ถั่วเหลือง, เมล็ดฝ้าย และยังเป็นผลพลอยได้จากอุตสาหกรรม เช่น เปลือกอ้อย (7,8) การตัดโซ่ข้างของสเตอรอลเพื่อให้ได้สเตียรอยด์อันเดรอมิเดีย (AD) นี้ อาจจะใช้ปฏิกิริยาเคมี เช่น ออกซิเดชันด้วยกรดโครมิก (7) แต่วิธีนี้อาจจะไม่ได้สเตียรอยด์อันเดรอมิเดียที่เราต้องการ เนื่องจากปฏิกิริยาไม่จำเพาะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียงอื่น ๆ มากมาย ดังนั้นการตัดโซ่ข้างที่ตำแหน่งที่ 17 ของสเตอรอล เพื่อให้ได้สเตียรอยด์อันเดรอมิเดีย (AD) ต้องอาศัยกระบวนการทางจุลชีววิทยา (microbiological transformation) มาช่วยย่อยสลายโซ่ข้างของสเตอรอล แต่การใช้จุลินทรีย์นั้นต้องใช้สารยับยั้ง (inhibitory agent) เช่น 8-ไฮดรอกซี ควิโนลีน (8-hydroxy quinoline), กรดอะซิติก (arsenic acid) เป็นต้น เพื่อบังคับให้ตัดเฉพาะโซ่ข้างของสเตอรอล เพื่อให้ได้สเตียรอยด์อันเดรอมิเดีย (AD) แต่ในปัจจุบันพบว่าการทำมิวแทนต์ (mutant) ของจุลินทรีย์ จะสามารถคัดเลือกจุลินทรีย์ที่ตัดเฉพาะโซ่ข้างของสเตอรอล โดยไม่ย่อยสลายสเตียรอยด์นิวเคลียส ได้สเตียรอยด์อันเดรอมิเดีย (AD) ตามที่เราต้องการ (9,10,11) ตัวอย่างจุลินทรีย์หลายชนิดที่สามารถย่อยสลายสเตอรอลได้ เช่น *Arthrobacter*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium* เป็นต้น (12)

4-แอนโดรสตีน-3,17-ไดโอน เป็นสเตียรอยด์อันเดรอมิเดียที่ประกอบด้วยคาร์บอน 19 อะตอมและมีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 3 และ 17 โดยหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 3 จะคอนจูเกต (conjugate) อยู่กับพันธะคู่ ดังรูปที่ 1.9

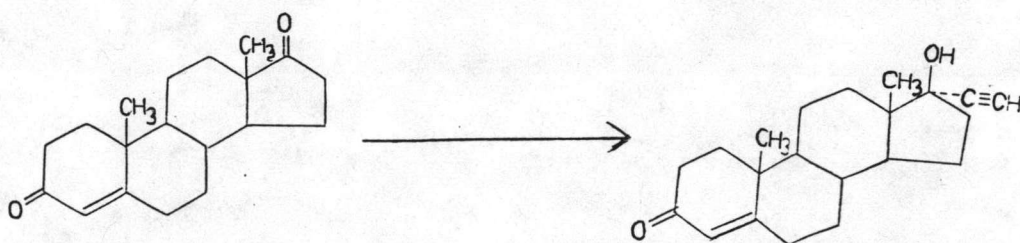
4-แอนโดรสตีน-3,17-ไดโอน มีน้ำหนักโมเลกุล 286.40 มีจุดหลอมเหลว 142-144 เซลเซียส ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น แอลกอฮอล์, อีเทอร์, คลอโรฟอร์ม เป็นต้น แต่ไม่ละลายน้ำ (13) การเปลี่ยน 4-แอนโดรสตีน-3,17-ไดโอนไปเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนโดยอาศัยปฏิกิริยาเคมีนั้น ปฏิกิริยามักเกิดที่หมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 17 โดยในที่นี้จะทำการเปลี่ยนหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 17 ไปเป็นหมู่เอทไธนิลคาร์บินอล (ethynylcarbinol group) เพื่อ



สังเคราะห์ฮอร์โมนเอทิสเตอโรน (ethisterone) (รูปที่ 1.10) และเปลี่ยนหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 17 ไปเป็นหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) เพื่อสังเคราะห์ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (รูปที่ 1.11)



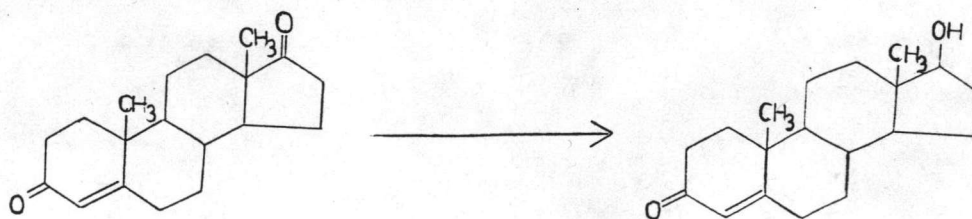
รูปที่ 1.9 4-แอนโดรสติน-3,17-ไดโอน



4-แอนโดรสติน-3,17-ไดโอน

เอทิสเตอโรน

รูปที่ 1.10 การเปลี่ยน 4-แอนโดรสติน-3,17-ไดโอนไปเป็นเอทิสเตอโรน



4-แอนโดรสติน-3,17-ไดโอน

เทสโทสเตอโรน

รูปที่ 1.11 การเปลี่ยน 4-แอนโดรสติน-3,17-ไดโอนไปเป็นเทสโทสเตอโรน

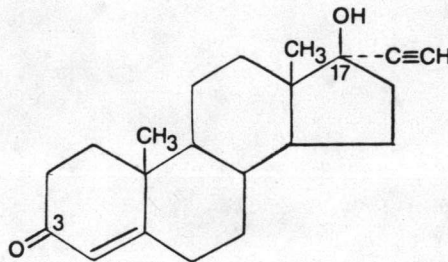


เอทิสเตอโรน หรือ 17แอลฟา-เอทไธนิลเทสโทสเตอโรน (17 $\alpha$ -ethynyltestosterone)  
(14,15)

เอทิสเตอโรนเป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ ที่มีคุณสมบัติเหมือนกับโปรเจสเตอโรน คือ ใช้รักษาโรคผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์สตรี, การแท้งเป็นประจํา, อาการที่เกิดจากภาวะการหมดประจำเดือน เป็นต้น เนื่องจากเอทิสเตอโรนมีหมู่เอทไธนิลคาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 17 ทำให้มีประสิทธิภาพดีกว่าโปรเจสเตอโรนถึง 15 เท่า และทำให้การสลายตัวระหว่างการให้ยาทางปากลดลง เมื่อเทียบกับโปรเจสเตอโรน จึงใช้เป็นยาคุมกำเนิดที่ใช้รับประทาน

คุณสมบัติทางเคมีของเอทิสเตอโรน (13)

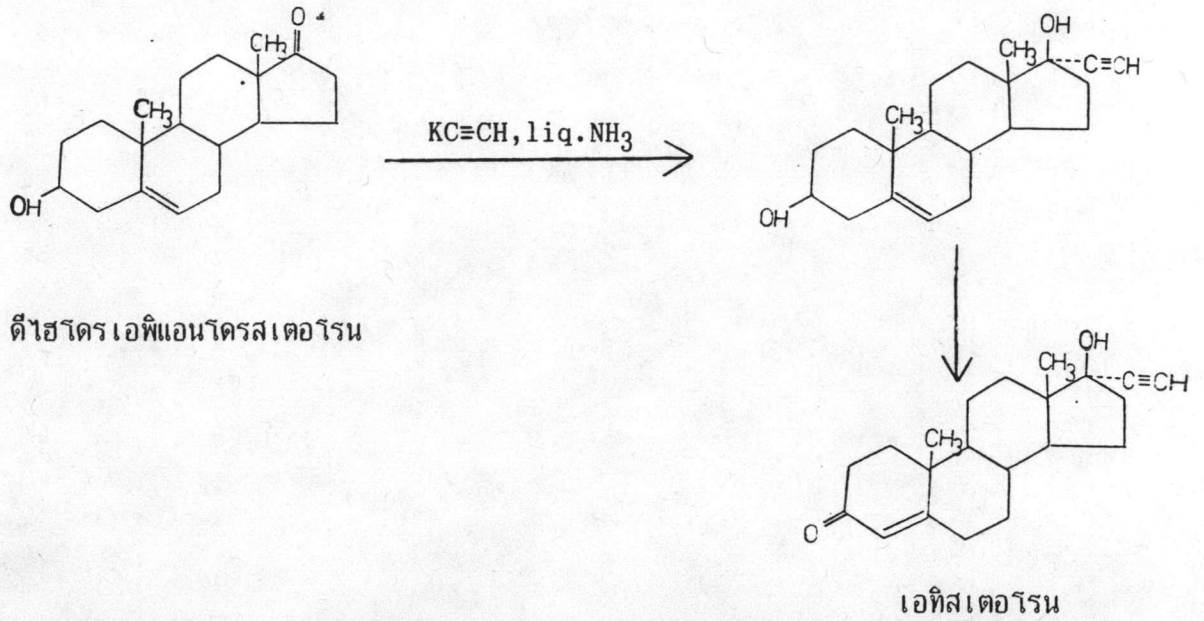
เอทิสเตอโรนมีสูตรโมเลกุล C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> มีน้ำหนักโมเลกุล 312.44 มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 3 และมีหมู่เอทไธนิลคาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 17 ของสเตียรอยด์นิวเคลียส มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1.12 มีจุดหลอมเหลว 269-275<sup>o</sup> เซลเซียส ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น แอลกอฮอล์, อีเธอร์, เตตระไฮโดรฟูแรน(tetrahydrofuran) เป็นต้น แต่ไม่ละลายน้ำ



รูปที่ 1.12 เอทิสเตอโรน

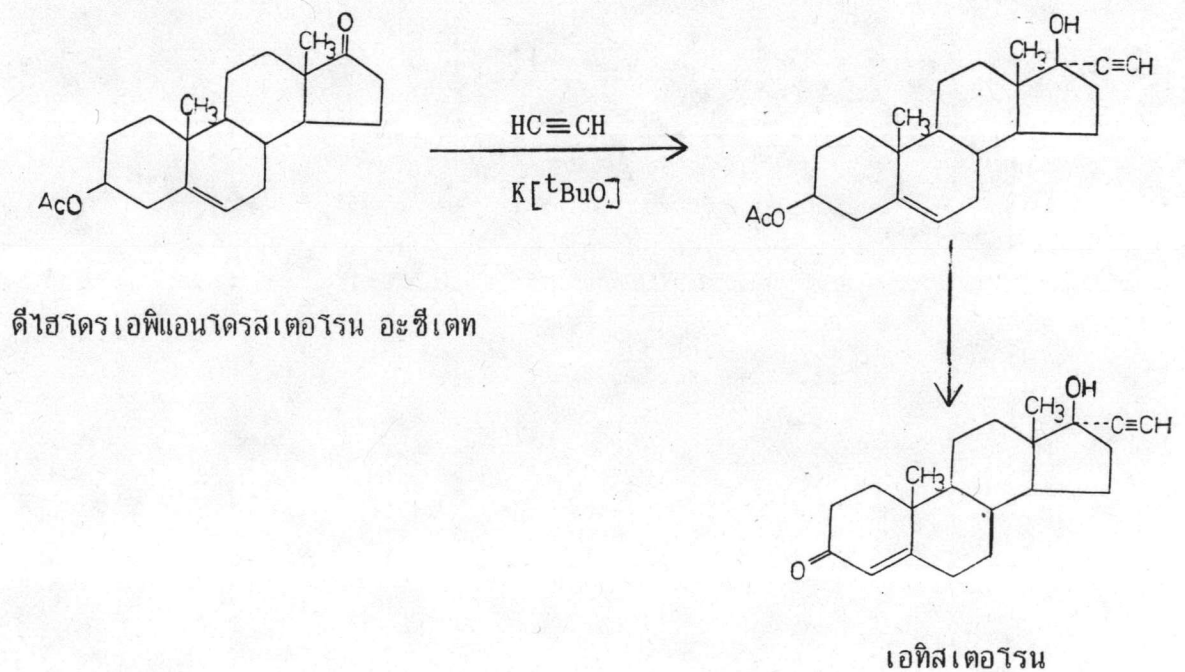
การสังเคราะห์เอทิสเตอโรนที่มีผู้ทำการศึกษามาแล้ว (16 - 18)

(1) เตรียมจากดีไฮโดรเอพิแอนโดรสเตอโรน (dehydroepiandrosterone) โดยใช้โพแทสเซียมอะเซทิลไนด์ (potassiumacetylde) ในแอมโมเนียมเหลว เป็นสารช่วยให้เกิดการรวมตัว (condensing agent) (รูปที่ 1.13)



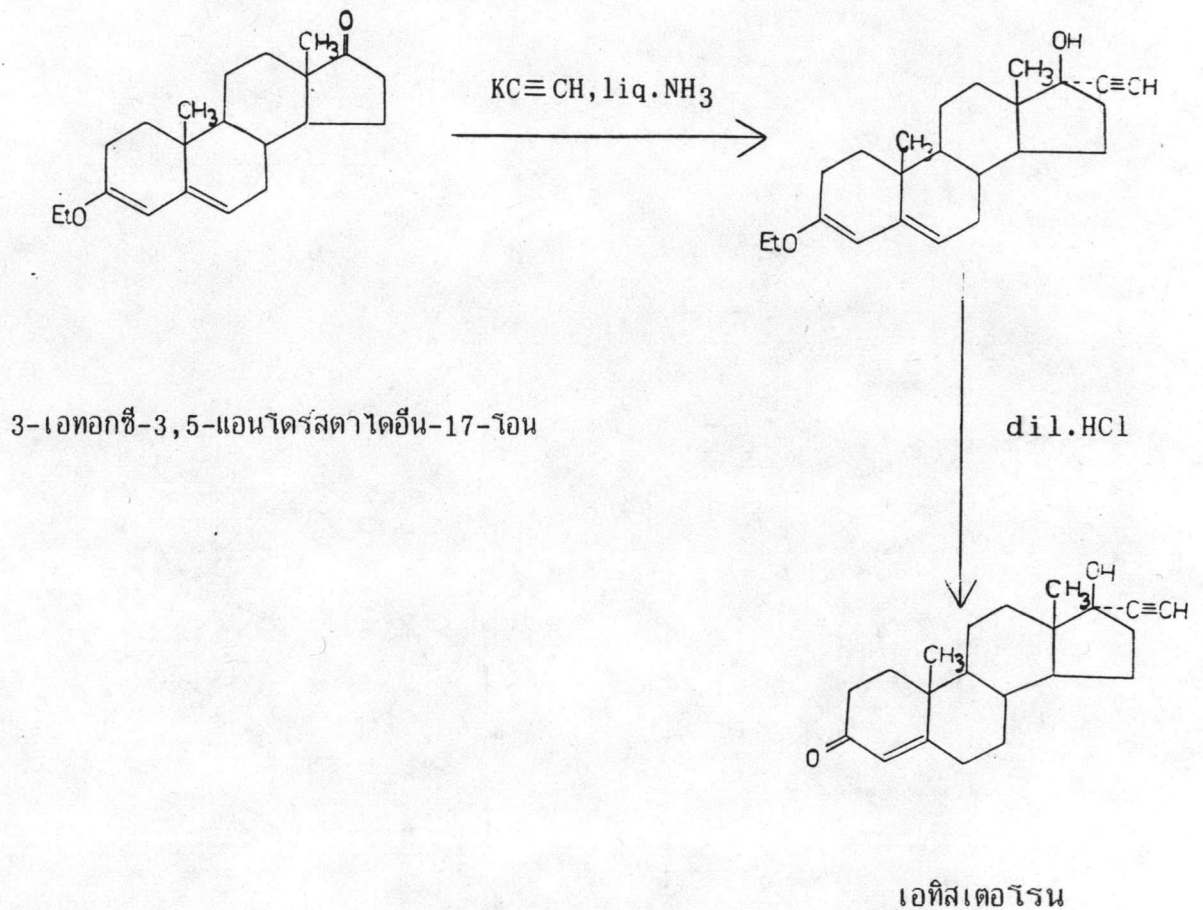
รูปที่ 1.13 การสังเคราะห์เอทิสเตอรินจากดีไฮดรเอพิแอนโดรสเตอรินโดยใช้โพแทสเซียมอะเซทิลไซด์

(2) เตรียมจากดีไฮดรเอพิแอนโดรสเตอริน อะซีเตท (dehydroepiandrosterone acetate) โดยใช้ก๊าซอะเซทิลีน (acetylene gas) ผ่านลงในโพแทสเซียมเทอร์เชียรี บิวทอกไซด์ (potassium tert-butoxide) (รูปที่ 1.14)



รูปที่ 1.14 การสังเคราะห์เอทิสเตอรินจากดีไฮดรเอพิแอนโดรสเตอริน อะซีเตท.

(3) เตรียมจาก 3-เอทอกซี-3,5-แอนโดรสตาไดอีน-17-โอน (3-ethoxy-3,5-androstadiene-17-one) โดยใช้โพแทสเซียมอะเซทิลไซด์ ในแอมโมเนียเหลวเป็นสารช่วยทำให้เกิดรวมตัว (รูปที่ 1.15)



รูปที่ 1.15 การสังเคราะห์เทสโทสเตอโรนจาก 3-เอทอกซี-3,5-แอนโดรสตาไดอีน-17-โอน

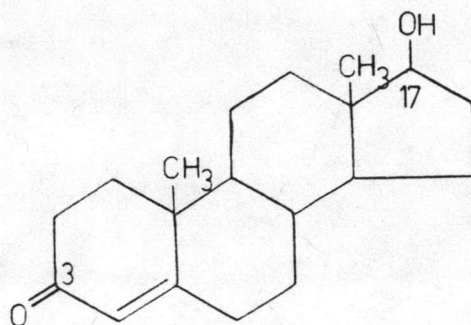
เทสโทสเตอโรน หรือ 17บีตา-ไฮดรอกซี-4-แอนโดรสเตน-3-โอน (17B-hydroxy-4-androstene-3-one (13,14)

เทสโทสเตอโรนเป็นฮอร์โมนเพศชายสังเคราะห์จากอวัยวะ ใช้เป็นฮอร์โมนรักษาทดแทน (substitutional therapy) ในกรณีที่ร่างกายไม่สามารถสร้างฮอร์โมนได้ ตามที่ร่างกายต้องการและช่วยให้มีการเจริญเติบโตของลักษณะเพศชายในเด็กวัยรุ่น



### คุณสมบัติทางเคมีของ เทสโทส เตอโรน (15)

เทสโทส เตอโรน มีสูตรโมเลกุล  $C_{19}H_{28}O_2$  มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่งที่ 17 และมีหมู่คาร์บอนิลที่คอนจูเกตกับพันธะคู่ที่ตำแหน่งที่ 3 ของสเตียรอยด์นิวเคลียส มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 1.16 มีน้ำหนักโมเลกุล 288.41 มีจุดหลอมเหลว  $154-155^{\circ}C$  ไม่ละลายน้ำ สามารถละลายในตัวทำละลายอินทรีย์อื่น ๆ เช่น แอลกอฮอล์, อีเทอร์, แอซีโตน เป็นต้น



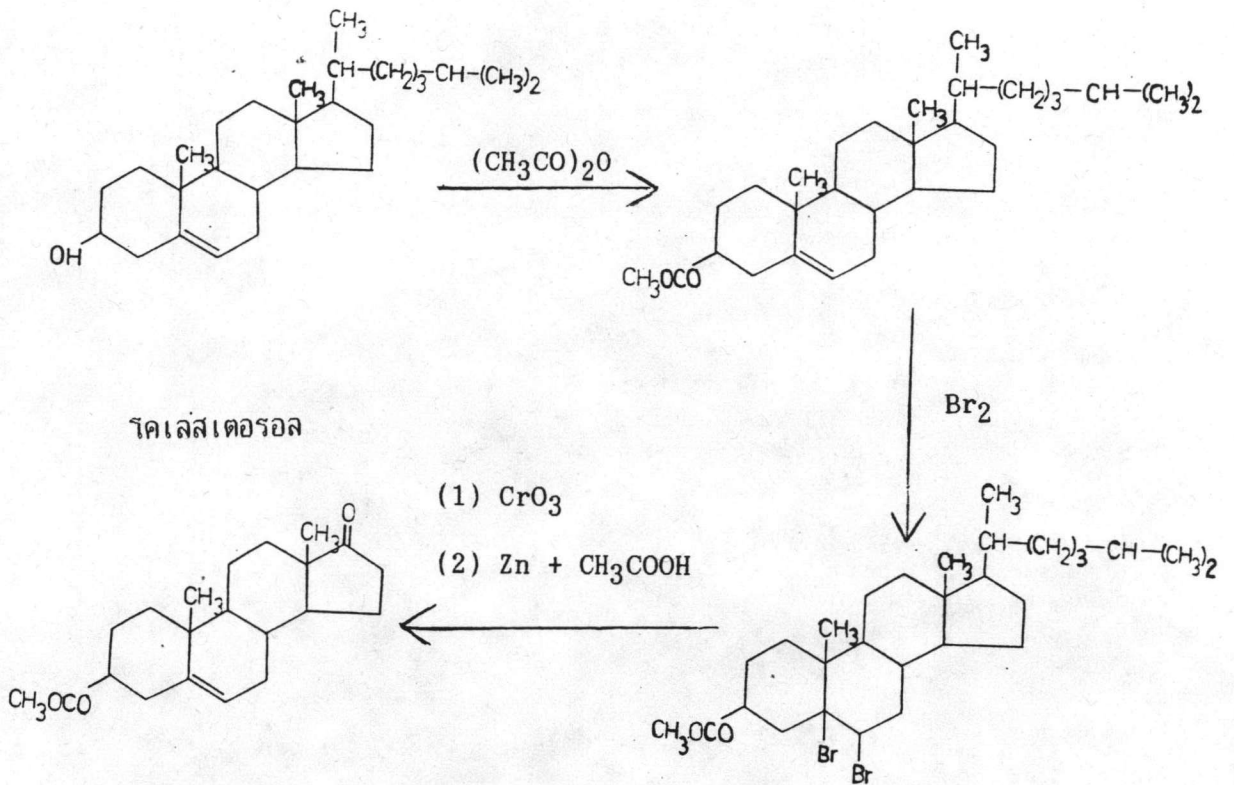
รูปที่ 1.16 โครงสร้าง เทสโทส เตอโรน

### การสังเคราะห์ เทสโทส เตอโรนที่มีผู้ทำการศึกษามาแล้ว (19, 20, 21, 22)

เทสโทส เตอโรนสามารถแยกได้ครั้งแรกจากอวัยวะของวัว แต่ได้ในปริมาณที่น้อยมาก ต่อมาสามารถแยกได้จากอวัยวะของม้า แต่ก็ได้ในปริมาณที่น้อยเช่นกันจึงมีผู้ทำการสังเคราะห์ เทสโทส เตอโรนขึ้น ได้แก่

- (1) เตรียมจากดีไฮโดรเอพิแอนโดรสเตอโรน ซึ่งได้จากการตัดโซ่ข้างของโคเลสเตอรอล ด้วยกรดโครมิก แล้วรีดิวซ์ดีไฮโดรเอพิแอนโดรสเตอโรนด้วยเรนี-นิกเกิล (Raney-nickel) ดังแสดงในรูปที่ 1.17 และ 1.18

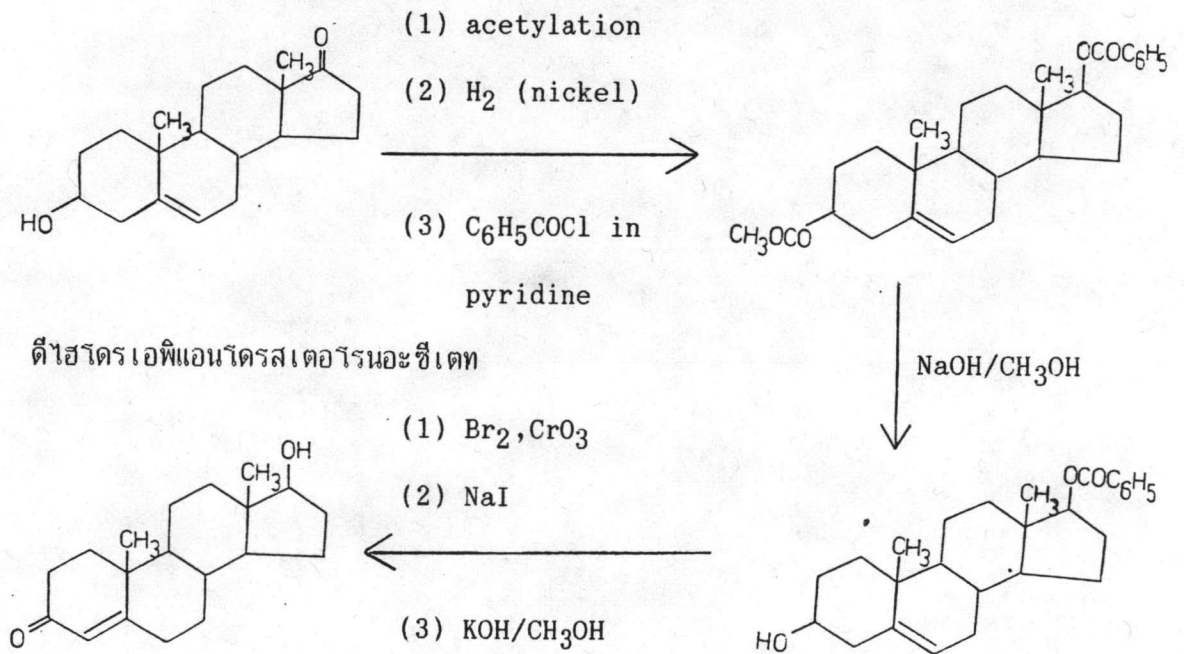




โคเลสเตอรอล

ดีไฮโดรเอพิแอนโดรสเตอรอนอะซีเตท

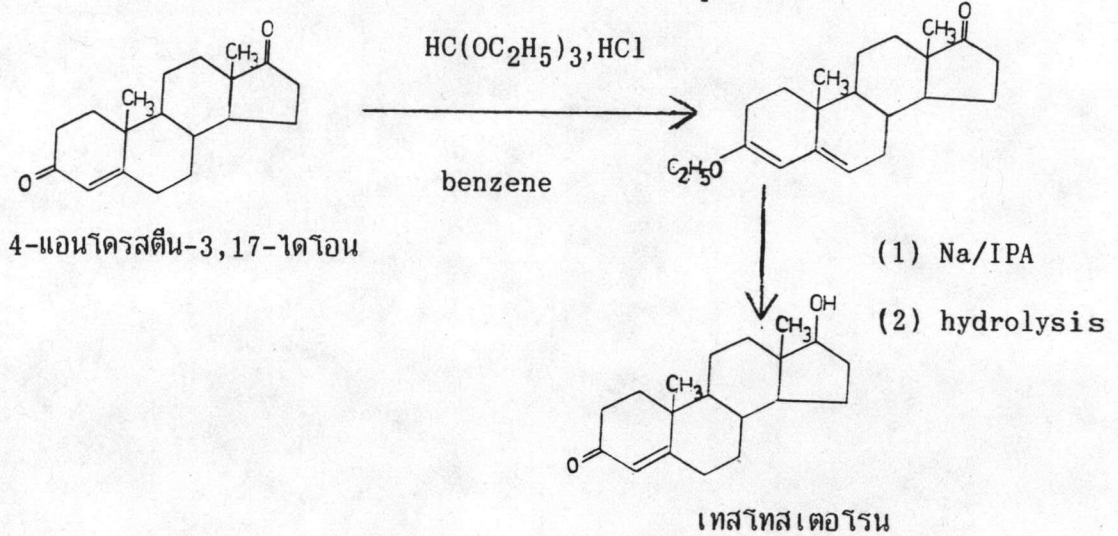
รูปที่ 1.17 การสังเคราะห์ดีไฮโดรเอพิแอนโดรสเตอรอนจากโคเลสเตอรอล



เทสโทสเตอโรน

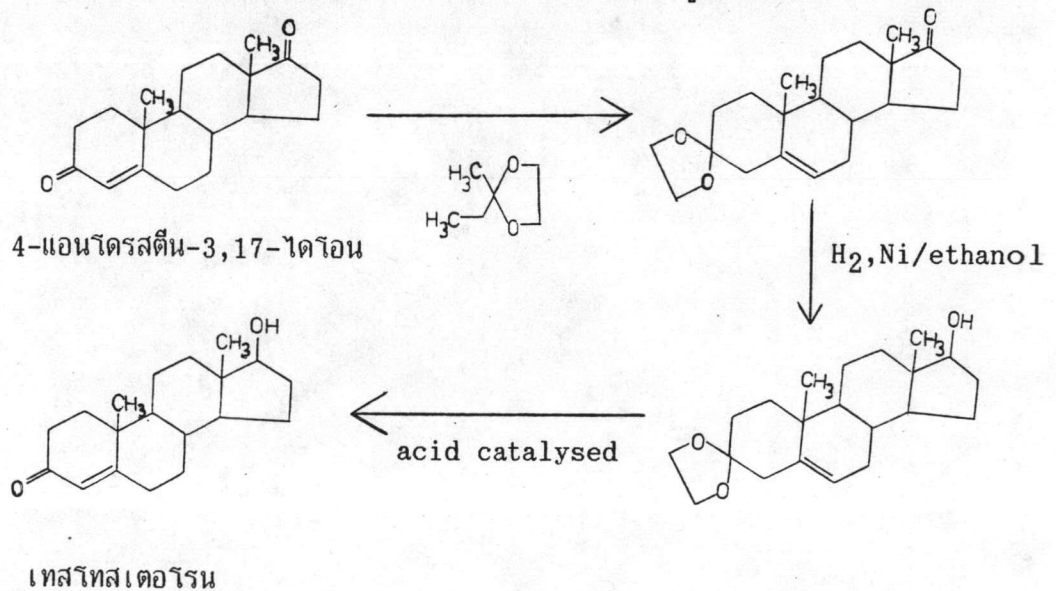
รูปที่ 1.18 การสังเคราะห์เทสโทสเตอโรนจากดีไฮโดรเอพิแอนโดรสเตอรอนโดยใช้เร็นนี่-นิคเกิล

(2) เตรียมจาก 4-แอนโดรสทีน-3,17-ไดโอน โดยป้องกัน (protect) หมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 3 ด้วยเอทิล ออโธฟอร์มेट (ethyl orthoformate) เพื่อเกิดเป็น 3-อีโนลอีเทอร์ (3-enol ether) แล้วรีดิวซ์หมู่คาร์บอนิลที่ 17 ด้วยโซเดียม ดังรูปที่ 1.19



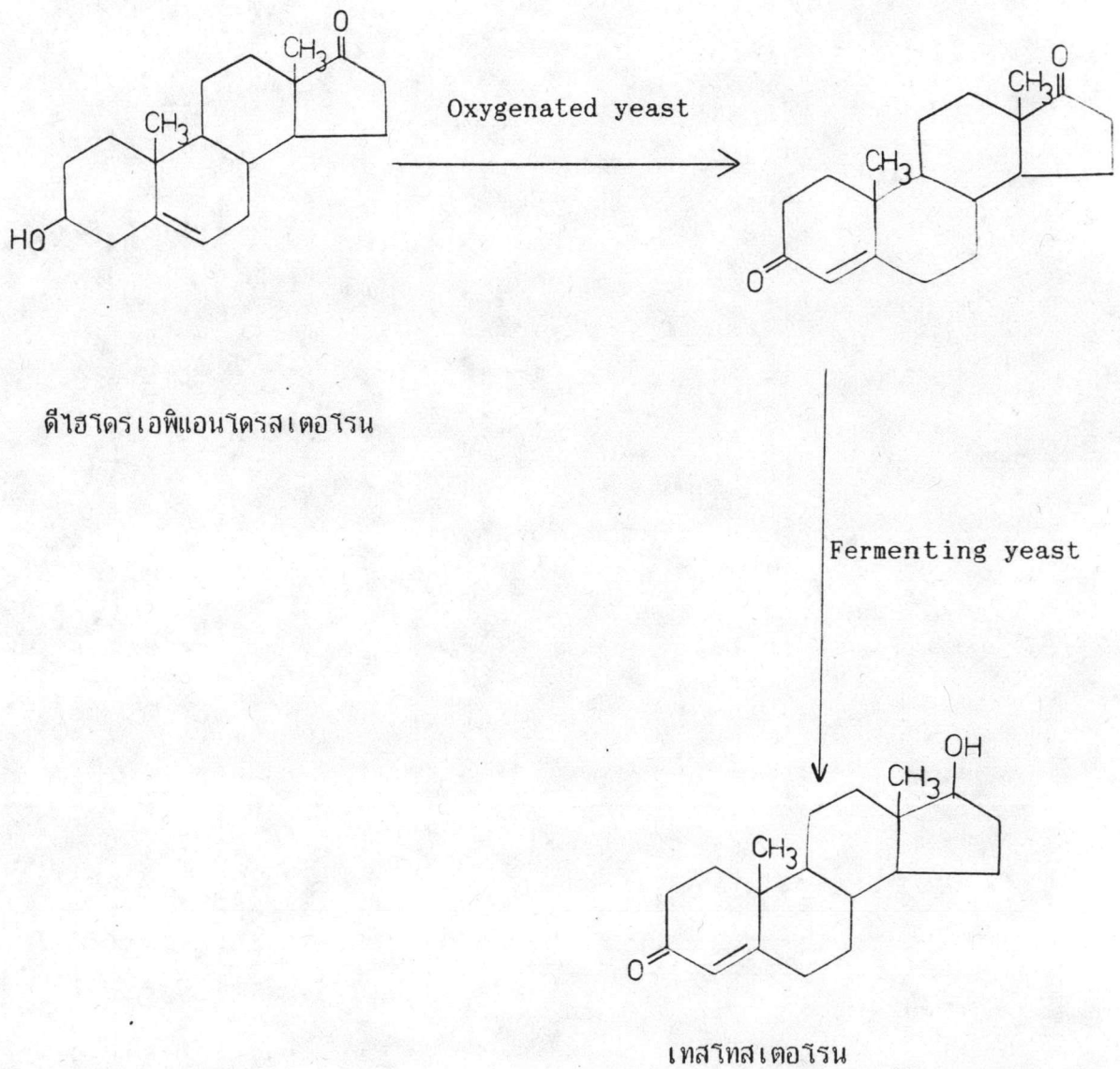
รูปที่ 1.19 การสังเคราะห์เทสโทสเตอโรนจาก 4-แอนโดรสทีน-3,17-ไดโอน โดยใช้โซเดียมเป็นตัวรีดิวซ์

(3) เตรียมจาก 4-แอนโดรสทีน-3,17-ไดโอน โดยป้องกันหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 3 ในรูปไดออกโซเรน โดยใช้บิวทาโนไดออกโซเลน (butanedioxolane) ในกรดพารา-โทลูอินซัลโฟนิกและรีดิวซ์หมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 17 โดยใช้เรเน-นิกเกิลดังรูปที่ 1.20



รูปที่ 1.20 การสังเคราะห์เทสโทสเตอโรนจาก 4-แอนโดรสทีน-3,17-ไดโอน โดยใช้เรเน-นิกเกิล

(4) เตรียมจากดีไฮโดรเอพิแอนโดรสเตอโรน โดยวิธีทางจุลชีววิทยาโดย Mamoli และคณะตั้ง  
รูปที่ 1.21 (22)



รูปที่ 1.21 การสังเคราะห์เทสโทสเตอโรนจาก 4-แอนโดรสเตน-3,17-ไดโอน โดยวิธีทาง  
จุลชีววิทยา

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อทำการสังเคราะห์เอทิลเตอรินและเทสโทสเตอรินโดยใช้ 4-แอนโดรสทีน-3,17-ไดโอน ซึ่งได้จากการตัดโซ่ข้างของสเตอรอลจากพืชด้วยจุลินทรีย์เป็นสารตั้งต้น

การสังเคราะห์เอทิลเตอริน จาก 4-แอนโดรสทีน-3,17-ไดโอน จะใช้อัลไคนิลกรีน-ยารีเอเจนต์ (alkynylgrignard reagent) และลิเทียมอะเซทิลด์ (lithiumacetylide) เป็นตัวรีดิวซ์ ซึ่งจะเข้าทำปฏิกิริยาที่หมู่คาร์บอนิลตำแหน่งที่ 17 ของ 4-แอนโดรสทีน-3,17-ไดโอน เนื่องจากอัลไคนิลกรีนยารีเอเจนต์ และ ลิเทียมอะเซทิลด์ เป็นเบสที่แรงและสามารถเตรียมได้ง่าย ขั้นตอนในการทำปฏิกิริยาน้อย และเป็นวิธีที่ยังไม่มีผู้คนนำมาใช้ในการสังเคราะห์เอทิลเตอรินมาก่อนเลย จึงนำมาใช้ในการศึกษานี้ เอทิลเตอรินนอกจากจะเป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ที่มีประโยชน์ทางการแพทย์ แล้วยังเป็นอินเตอร์มีเดียตที่สำคัญในการสังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมนตัวอื่น เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ (23) โดยช่วยลดขั้นตอนในการสังเคราะห์คอร์ติโคสเตียรอยด์ให้น้อยลง

การสังเคราะห์เทสโทสเตอริน จะใช้ลิเทียมอลูมิเนียมไฮไดรด์เป็นตัวรีดิวซ์เนื่องจากลิเทียมอลูมิเนียมไฮไดรด์ เป็นสารที่ทำให้ไฮไดรด์ไอออนได้ง่าย และขั้นตอนในการสังเคราะห์มีน้อย เทสโทสเตอรินนอกจากจะเป็นฮอร์โมนเพศชาย แล้วยังเป็นอินเตอร์มีเดียตที่สำคัญในการเปลี่ยนเป็นรูปเอสเทอร์ของเทสโทสเตอริน ที่มีประโยชน์ทางการแพทย์