

D-gyűrűben módosított, heteroatomot tartalmazó szteroidok szintézise

Szájli Ágota

Szegedi Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszék



Szeged

2006

1. Bevezetés és célkitűzés

A szteroidszármazékok gyógyászati felhasználása széles körben elterjedt. A halogéntartalmú ösztroonszármazékokat az ösztrogén receptor-pozitív emlőrák, a halogéntartalmú D-homoszteroidokat egyéb rákos betegség diagnosztizálására és kemoterápiás kezelésére használják. A heterociklusos szteroidszármazékok potenciális inhibitorai az ösztrot ösztradiollá alakító 17β -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzimnek. Az ösztrogének felhasználása mellett az orvostudomány kutatási területét jelenti az androsztánvázis molekulák felkutatása, és alkalmazása.

Munkánk során brómtartalmú ösztradiol származékokat állítottunk elő. Tanulmányoztuk a szekoszteroidok gyűrűzárási reakcióját, mely D-homoszteroidhoz és a D-gyűrűhöz kondenzált androsztánvázis vegyületekhez vezetett. Megvalósítottuk továbbá oxigén-, nitrogén- és kéntartalmú heterociklusos 3β -hidroxiandroszt-5-én származékok szintézisét.

Az ösztrán- és androsztánvázison végzett módosításoknak kettős célja volt. Tanulmányoztuk egyrészt a reakciók kemo-, regio- és sztereo-szelektivitását a 13α és 13β sorban, másrészt farmakológiailag ígéretes új vegyületek előállítására került sor.

2. Alkalmazott módszerek

A reakciók lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A keletkezett termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel választottuk el egymástól. A kapott vegyületek szerkezet meghatározása ^1H - és ^{13}C -NMR (J -MOD, NOE, NOESY és COSY), illetve IR spektrumok alapján, EI- és DCI-MS technikával készült tömegspektrumok, valamint röntgendiffrakciós felvételek segítségével történt.

3. A tudományos eredmények összefoglalása

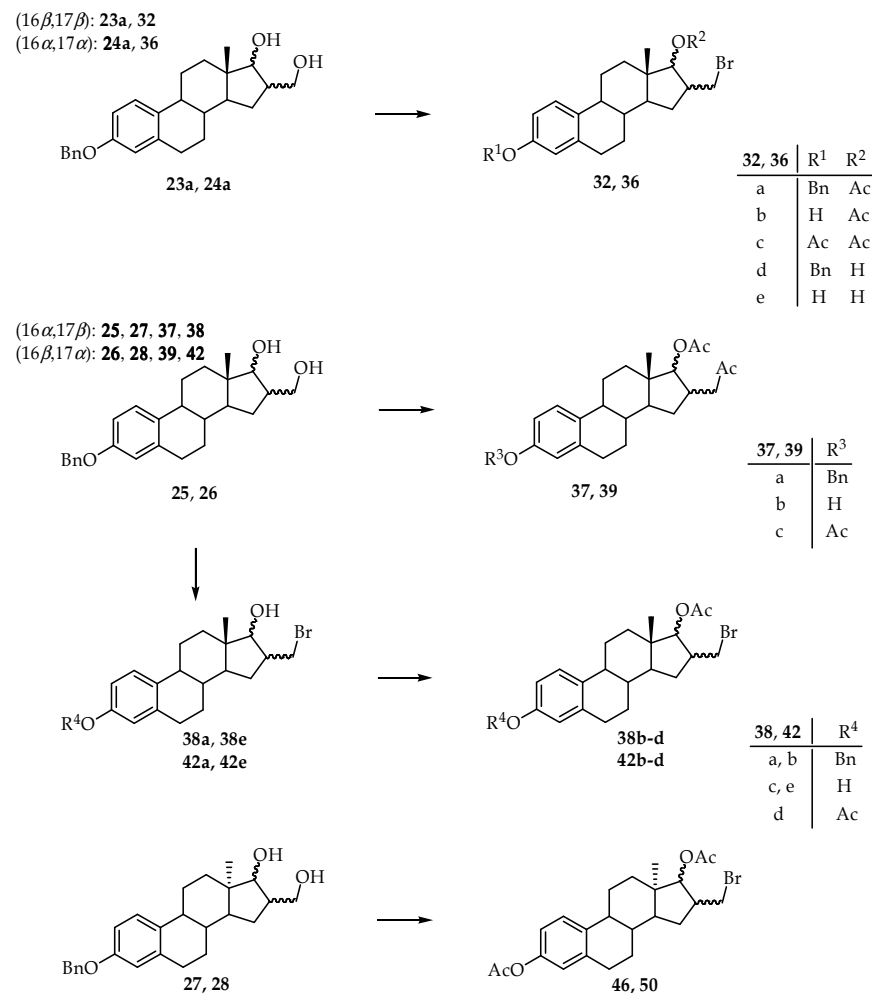
3.1. Azt tapasztaltuk, hogy a 13β sorban a 16-hidroximetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol négy izomerének (**23a**, **24a**, **25**, **26**) reakciója hidrogén-bromid és ecetsav jelenlétében sztereospecifikus. A *cisz*-izomerek (**23a**, **24a**) a frontoldali szomszédcsoport részvétellel értelmezhető reakcióban hattagú acetoxónium kation kialakulásán keresztül 17-acetoxi,16-brómmetil (**32a**, **36a**), a *transz*-izomerek (**25**, **26**) ezzel szemben 17-acetoxi,16-acetoximetil származékká (**37a**, **39a**) alakultak át (1. ábra).

3.2. A 13α sorban végzett vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a *transz*-16-hidroximetil-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerekből (**27**, **28**) hidrogén-bromid és ecetsav jelenlétében a 13β sor *cisz*-izomereireihez (**23a**, **24a**) hasonlóan a frontoldali szomszédcsoport részvételével értelmezhető reakcióval hattagú acetoxónium kation kialakulásán keresztül a megfelelő 16-brómmetil,17-acetát származékok (**46**, **50**) képződtek.

3.3. A 13β sor *transz*-izomereinél a frontoldali szomszédcsoport részvétellel értelmezett reakció kimaradását a 18-as metilcsoport hattagú acetoxónium kation kialakulására kifejtett gátló hatásával értelmeztük. Megállapítottuk, hogy a 13-as szénatom térbeli helyzete nagymértékben befolyásolja a reakció irányát. Megállapításunkat a frontoldali szomszédcsoport részvételnek a 13α sorban végzett tanulmányozása igazolta.

3.4. A 13β sorban a *transz*-17-acetoxi-3-benziloxi-16-brómmetilöszttra-1,3,5(10)-trién (**38b**, **42b**) vegyületek előállítását a 16-hidroximetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerekből (**25**, **26**) csak kerülő úton, az APPEL-reakció felhasználásával sikerült megvalósítani.

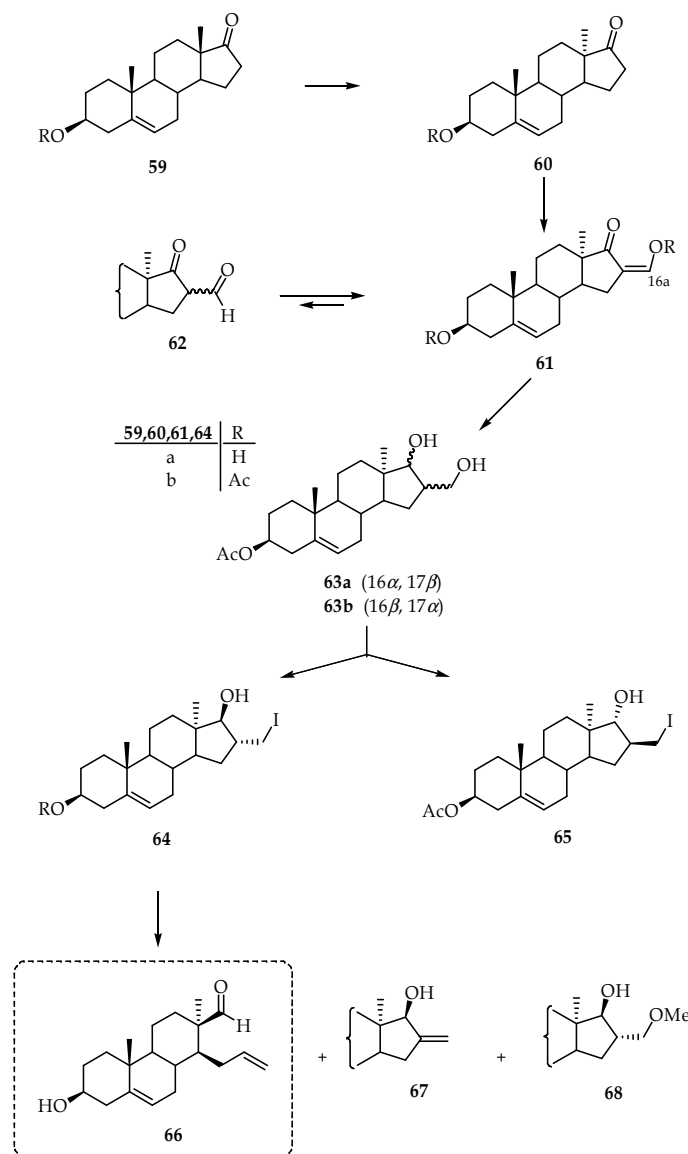
3.5. A 16-hidroximetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol négy izomeréből (**23a**, **24a**, **25**, **26**) kiinduló reakciók során a reakciókörülmények módosításával megvalósítottuk a benzil-védőcsoport hasítását, a 3-as



1. ábra

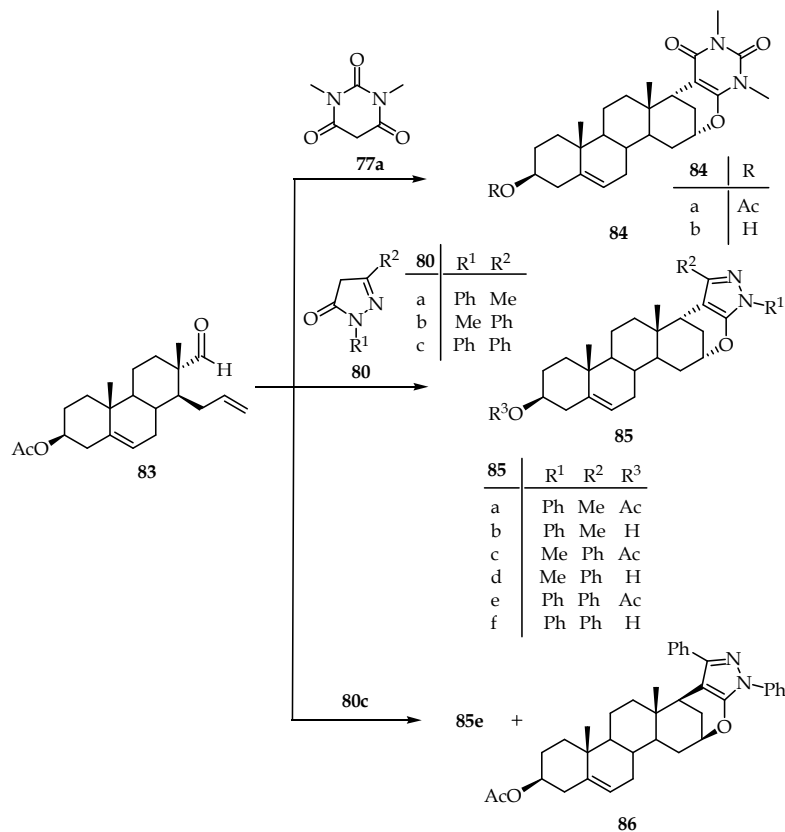
helyzetben hidroxil funkciót (32b, 36b, 38c, 42c), illetve acetoxicsoportot tartalmazó 17-acetoxi,16-brómmetil (32c, 36c, 38d, 42d), valamint 17-acetoxi,16-acetoximetil származékok (37b, 37c, 39b, 39c) előállítását.

- 3.6. Az APPEL-reakcióval előállított 3-benziloxi-16-brómmetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol (32d, 36d, 38a, 42a) vegyületek hidrogenolízise a 3-as helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó 16-brómmetil-öszttradiol vegyületeket (32e, 36e, 38e, 42e) eredményezte.
- 3.7. A 3β-acetoxi-13α-androszt-5-én-17-on (60b) etilformiáttal végzett CLAISEN-kondenzációjával a 16-hidroximetilidén (61a) és a 16-formil (62) származék keverékéhez jutottunk. A ¹H-NMR spektrum alapján megállapítottuk, hogy a 61a és 62 tautomer egyensúlyban van, az egyensúly az enol forma (61a) felé van eltolva (2. ábra).
- 3.8. A 3β-acetoxi-16-acetoximetilidén-13α-androszt-5-én-17-on (61b) NaBH₄-es redukciójával sztereoselektíven a *transz*-16-hidroximetil-13α-androszt-5-én-17-ol izomerek (63a, 63b) képződtek. A két izomer elválasztását származékképzéssel oldottuk meg.
- 3.9. A GROB-fragmentáció feltételeinek teljesítéséhez a *transz*-16-hidroximetil-13α-androszt-5-én-17-ol izomerek (63a, 63b) primer hidroxilcsoportját APPEL-reakcióval szelektíven jódoztuk, és a 3β-acetoxi-16α-jódmetil-13α-androszt-5-én-17β-olhoz (64b) és a 16β-jódmetil-13α-androszt-5-én-17α-olhoz (65) jutottunk.
- 3.10. A 3β-acetoxi-16α-jódmetil-13α-androszt-5-én-17β-ol (64b) alkalikus szolvólízisének eredményeképpen a *cisz* D-szekoszteroid (66) képződött. Kis mennyiségben 16-metilén- (67) és 16-metoximetil-származék (68) képződését is tapasztaltuk.

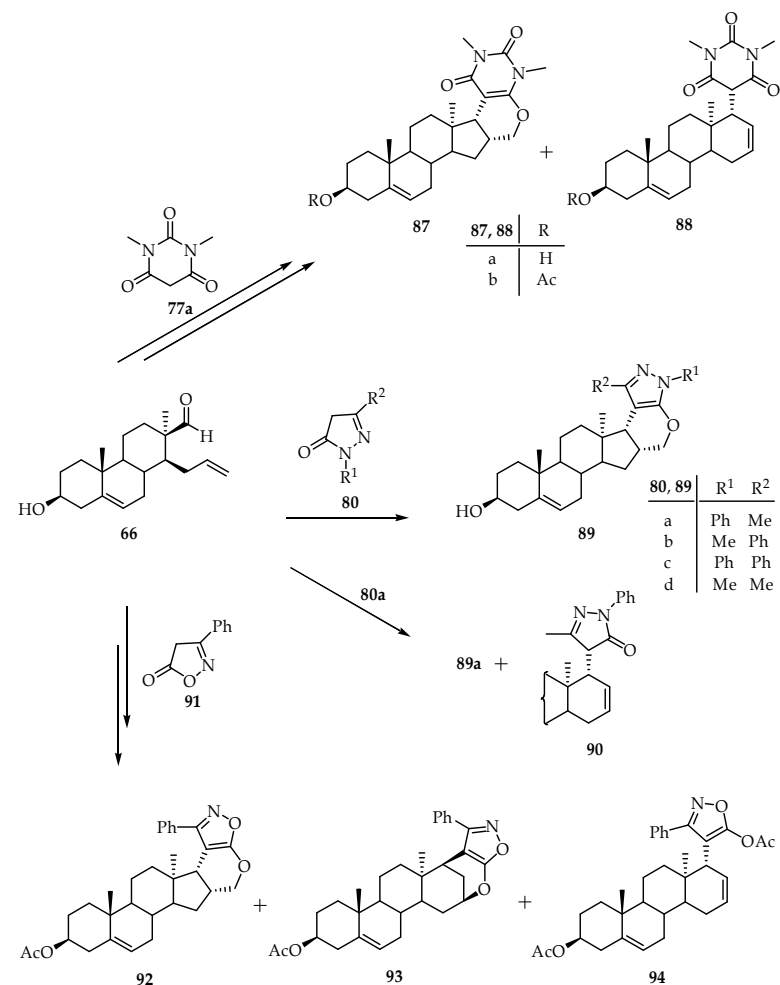


2. ábra

3.11. A 13β androsztán sorban a *transz*-16,17-szekoaldehid (**83**) kemo-, regio- és sztereoselektív dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER (DK-IMHDA) reakcióval *N,N*-dimetil-barbitursav (**77a**) és diszubsztituált pirazol-5-on (**80a-c**) reagensekkel EDDA katalizátor jelenlétében $16\alpha,17\alpha$ -szubsztituált D-homoszteroid származékokká (**84**, **85**) alakult át, ugyanakkor az 1,3-difenilpirazol-5-on (**80c**) reagens alkalmazása során kis mennyiségben a $16\beta,17\beta$ izomer (**86**) képződését is tapasztaltuk (3. ábra).



3. ábra



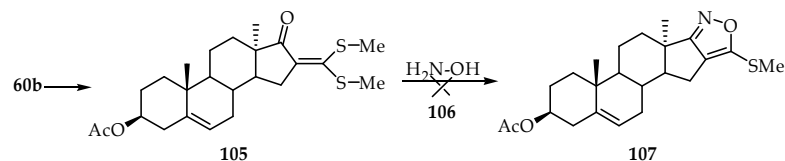
4. ábra

3.12. A 13α -sorban a *cisz*-16,17-szekoaldehid (**66**) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakcióját csökkent kemo- és regioselektivitás jellemzi (4. ábra). *N,N*-Dimetil-barbitursav (**77a**) és diszubsztituált pirazol-5-on (**80a-d**) reagensek esetében EDDA katalizátor

jelenlétében sztereoselektív DK-IMHDA reakció eredményeképpen a **87**, **89** és a **92** $16\alpha,17\alpha$ -szubsztituált kondenzált származékok képződtek. A 3-fenilizoxazol-5-onnal (**91**) végrehajtott reakció esetében kis mennyiségben a $16\beta,17\alpha$ -szubsztituált áthidalt szerkezettel rendelkező D-homoszteroid (**93**) is keletkezett. A DK-IMHDA reakció körülményei között sztereoselektív gyűrűzárási folyamat révén a **88**, **90** és a **94** telítetlen D-homoszteroidok képződését is tapasztaltuk.

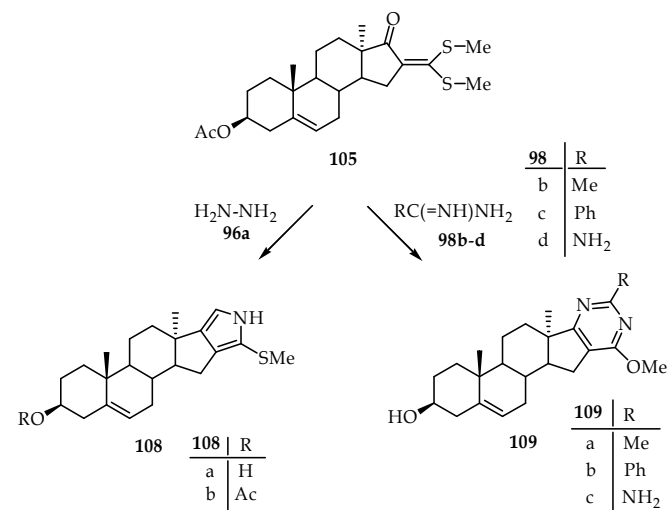
3.13. A dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciónak a 13β és a 13α sorban tapasztalt kemo- és regioselektivitásbeli eltérését a 13β és a 13α sor vázszerkezetének eltérő flexibilitásával értelmeztük.

3.14. Az tapasztaltuk, hogy az α -oxoketén-ditioacetál (**105**) hidroxil-amin reagens (**106**) jelenlétében a 13β ösztin sorban tapasztaltak alapján várt izoxazolo[4',3':16,17]- 13α -androszt-5-én-17-on származékká nem alakult át (5. ábra). A 17-es keto-funkció oxovegyületekre jellemző kondenzációs reakciójának lejátszódása a 13α sorban tapasztalt módosult vázszerkezet következtében a metiltiocsoport térhelyzetéből adódóan szterikusán gátolt. Megállapításunkat röntgenstruktúr-analízis igazolta.



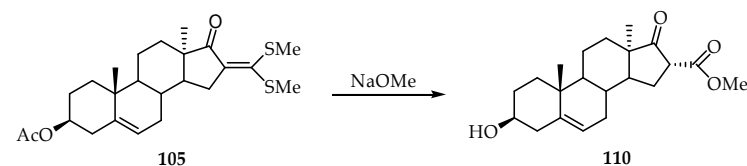
5. ábra

3.15. A 3β -hidroxil- 13α -androszt-5-én-17-on (**60a**) α -oxoketén-ditioacetál (**105**) származéka kiváló szinten ekvivalense heterociklusok előállításának. A **105** és hidrazin (**96a**), illetve amidin (**98b**), benzidin (**98c**) és guanidin (**98d**) dinukleofil reagensok reakciója során a kívánt **108** pirazol, valamint **109a-c** pirimidin gyűrűt tartalmazó szteroid-heterociklusok keletkeztek (6. ábra).



6. ábra

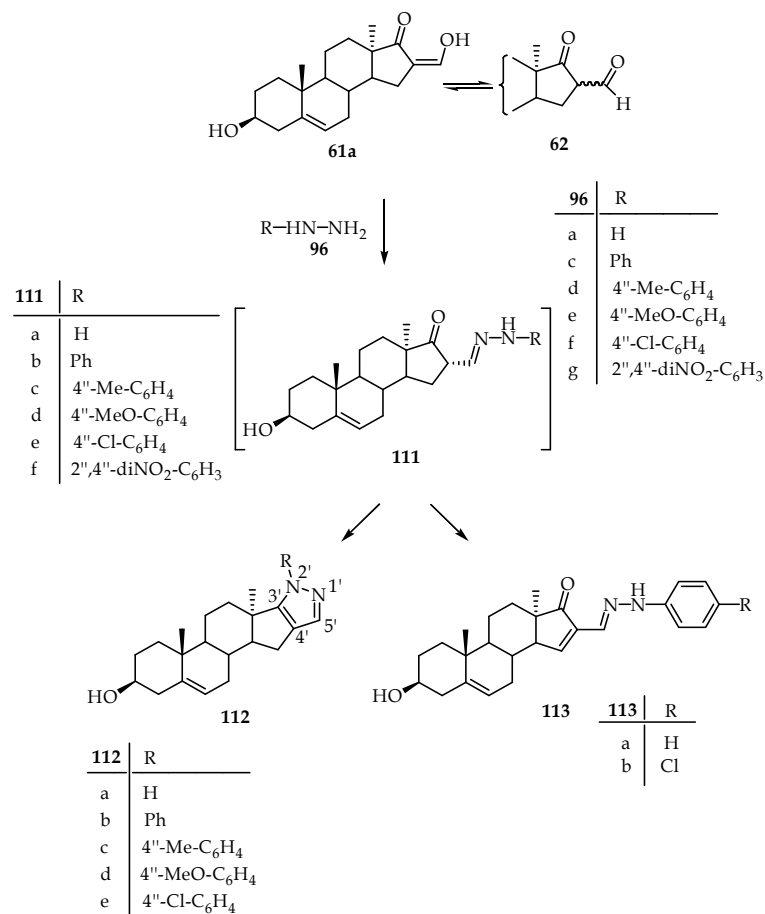
3.16. A 3β -acetoxi- 13α -androszt-5-én-17-on (**60b**) α -oxoketén-ditioacetál származékát (**105**) metanolban NaOMe jelenlétében forralva **110** karbonsav-metilészter szteroidszármazék alakult ki (7. ábra).



7. ábra

3.16. Megállapítottuk, hogy a 16-hidroximetilidén- 13α -androszt-5-én-17-on (**61a**) reakciója szubsztituált hidrazinokkal (**96a**, **c-g**) nagymértékben függ a szubsztituens elektronikus tulajdonsága által meghatározott mono-, illetve dinukleofil jellegétől. Elektronküldő szubsztituent (CH₃, OCH₃) tartalmazó aromás gyűrű, illetve hidrogén esetében a hidrazin (**96d**, **96e**, **96a**) dinukleofilként viselkedik, **112c**, **112d** és **112a** kondenzált heterociklusos származékok keletkeztek. A fenilhidrazin (**96c**) mononukleofilként a D-gyűrűben telítetlen **113a**, illetve a 2,4-dinitro-

fenilhidrazin (**96g**) szintén mononukleofilként **111f** 16a-fenilhidrazon termékek képződését eredményezte. Az ambivalens elektronikus karakterrel rendelkező *p*-helyzetben klórt tartalmazó aromás gyűrű esetében a hidrazin (**96f**) reakciója dinukleofilként **112e** kondenzált, mononukleofilként a D-gyűrűben telítetlen 16a-(*p*-klórfenil)hidrazon (**113b**) kialakulásához vezetett (8. ábra).



8. ábra

- 3.18. A 16-hidroximetilidén-13 α -androszt-5-én-17-on (**61a**) és fenilhidrazin (**96c**) **112b** pirazolszármazékot eredményező kondenzációs reakcióját csak LEWIS-sav katalizátor jelenlétében sikerült megvalósítani. A 2,4-dinitro-fenilhidrazin alkalmazása során LEWIS-sav katalizátor jelenlétében sem tapasztaltuk pirazolszármazék képződését.
- 3.19. A 3 β -acetoxi-13 α -androszt-5-én-17-on (**60b**), az α -oxoketén-ditioacetál (**105**), valamint a *cis*z 16,17-szekoaldehid DK-IMHDA reakciója során képződött **89c** 1,3-difenilpirazol-származék röntgendiffrakciós felvételei igazolták, hogy a molekulák A- és C-gyűrűje szék-, a B-gyűrűje torzult félszék- és a D-gyűrűje 14 β -boríték-konformációjú. A röntgendiffrakciós felvételek nagymértékben hozzájárultak az új, 13 α -androsztánvázas vegyületek térszerkezetének felderítéséhez.

4. Az értekezéshez kapcsolódó tudományos közlemények

1. **Ágota Szájli**, János Wölfling, Erzsébet Mernyák, Renáta Minorics, Árpád Márki, George Falkay, Gyula Schneider
Neighboring group participation. Part 16. Stereoselective synthesis and receptor-binding examination of the four stereoisomers of 16-bromomethyl-3,17-estradiols
Steroids, **2006**, *71*, 141-153.
Impakt faktor: 2,337
 2. János Wölfling, **Ágota Szájli**, László Vörös, Mónika Gáspár, Gyula Schneider
Synthesis of D-seco-13 α -androst-5-ene derivatives
Monatshefte für Chemie, DOI: 10.1007/s00706-005-0500-y
Impakt faktor: 0,904
 3. **Ágota Szájli**, János Wölfling
The synthesis of D-heteroannulated 3 β -hydroxy-13 α -androst-5-ene derivatives via α -oxo ketene dithioacetal and α -oxohydroxymethylidene synthons
Monatshefte für Chemie, közlésre elfogadva
Impakt faktor: 0,904
 4. Gábor Bunkóczi, Jose A. Cuesta Seijo, **Ágota Szájli**, Gyula Schneider, János Wölfling.
3b-acetoxy-13 α -androst-5-en-17-one
Acta Crystallographica, Section E, **2006**, közlésre benyújtva
Impakt faktor: 0,491
-
- Összesített impakt faktor (2004):** 4.145
+0,491

5. Az értekezéshez tartozó tudományos előadások és poszterek

Előadások:

1. **Szájli Ágota**, Wölfling János, Schneider Gyula
A védőcsoport egyidejű változtatásával járó cserélődési reakciók az ösztrom sorban
MKE XXV. Kémiai Előadói Napok
Szeged, 2002. október
Előadásösszefoglalók: 170-172. oldal
2. **Szájli Ágota**, Wölfling János, Schneider Gyula
A védőcsoport egyidejű változtatásával járó szubsztitúciós reakciók a szteroidok sorában
XXVII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia
Budapest, 2003. április
Előadásösszefoglalók: 84. oldal
3. **Szájli Ágota**, Wölfling János, Schneider Gyula
Szomszédcsoport részvétel vizsgálata az ösztrom sorban
Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 3. tudományos előadóülése
Szeged, 2003. január
4. **Szájli Ágota**, Wölfling János, Schneider Gyula
16-Brómmetilösztro-3,17-diolok kemo- és sztereoszelektív szintézise
MTA Szteroidkémiai Munkabizottsági előadóülése
Szeged, 2004. június
5. **Szájli Ágota**, Wölfling János, Schneider Gyula
Heteroatomot tartalmazó 13-epi-DHEA származékok szintézise
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 4. tudományos előadóülése
Szeged, 2005. január (1. díj)
6. **Szájli Ágota**, Wölfling János, Schneider Gyula
Androsztánvázis vegyületek előállítása dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakcióval
MTA Szteroidkémiai Munkabizottsági előadóülés
Szeged, 2006. június

Poszterek:

1. **Szájli Ágota**, Wölfling János, Schneider Gyula
Benzil-védőcsoport cseré a szteroidok sorában
MKE Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2003. június
Előadásösszefoglalók: 149. oldal
2. **Ágota Szájli**, Emília Szájli, János Wölfling, Gyula Schneider
Synthesis of estrone derivatives with halogen content
The Vth International symposium „Young people and multidisciplinary research”,
Temesvár (Románia), 2003 november
Előadásösszefoglalók: 42-43. oldal
3. **Ágota Szájli**, János Wölfling, Gyula Schneider, Lutz F. Tietze
Synthesis of 13 α -dehydroepiandrosterone derivatives by domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reaction
Joint Meeting on Medicinal Chemistry
Bécs (Ausztria), 2005 június
Előadásösszefoglalók: 101. oldal
4. **Renáta Minorics**, Árpád Márki, Pál Tapolcsányi, Erzsébet Mernyák, **Ágota Szájli**, János Wölfling, Gyula Schneider, George Falkay
Pharmacological evaluation of originally synthesized estrone and estradiol stereoisomers
Joint Meeting on Medicinal Chemistry
Bécs (Ausztria), 2005 június
Előadásösszefoglalók: 99. oldal
5. **Szájli Ágota**, Wölfling János, Schneider Gyula
Heterociklusos 13 α -dehidro-epiandrosteron származékok szintézise
MKE Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2005. június
Előadásösszefoglalók: 138. oldal