

Ph.D értekezés tézisei

**13 α - és 13 β -ösztránvázas vegyületek
D-gyűrűjének átalakításai**

Mernyák Erzsébet



Szegedi Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2002

1. Bevezetés és célkitűzések

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének szteroidkémiai kutatócsoportjában korábban a *normál* ösztromon felhasználásával számos módosított szteroid előállítására került sor.

Munkánk célja a vázszerkezet módosításával kapott 13α -ösztromon kémiai reakcióinak tanulmányozása volt. Kutatásunkban lehetőségünk nyílt egyrészt a *normál* sorban végzett átalakulások szelektivitásának az *epi*-sorban tapasztaltakkal való összehasonlítására, másrészt újszerű, farmakológiailag ígéretes vegyületek szintézise valósult meg.

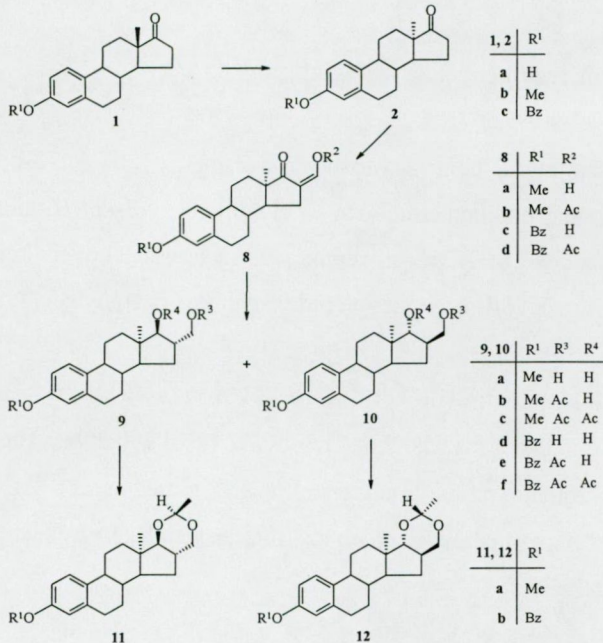
2. A tudományos eredmények összefoglalása*

- 2.1. Megállapítottuk, hogy a 13α -ösztromon 3-metil- (**2b**) és -3-benziléteréből (**2c**) Claisen-kondenzációval előállított 13-*epi*-16-hidroximetilén-származékok (**8**) KBH_4 -es redukciója sztereoselektíven két *transz*-diol (**9a**, **10a**; **9d**, **10d**) képződését eredményezte, 6:1 arányban (1. ábra).
- 2.2. A diolokat kontrollált körülmények között szelektíven acetilezve, 16-acetoximetil-származékokhoz jutottunk (**9b**, **10b**; **9e**, **10e**), melyeket oszlopkromatográfias módszerrel választottuk szét. Az így nyert monoacetát izomerek Zemplén-szerinti dezacetilezése vezetett a tiszta diol izomerekhez.
- 2.3. A diolok (**9a**, **10a**; **9d**, **10d**) szerkezetének bizonyításához előállítottuk azok acetaldehyd-acetáljait (**11**, **12**). A sztereospecifikus reakciók során

* A vegyületek számozása megegyezik a doktori értekezésben alkalmazottal.

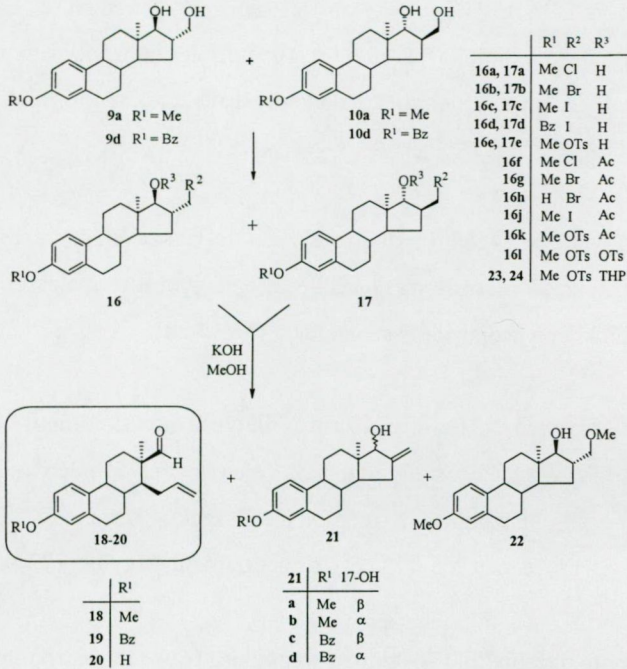
mindkét diolból kizárólag egy-egy acetál-epimer (**11**, **12**) képződött. Az acetálok szerkezetét ^1H -, ^{13}C -, D-NOE NMR-spektroszkópiái, illetve röntgendiffrakciós módszerekkel határoztuk meg.

2.4. Megállapítottuk, hogy a fő izomer termék a 16α -hidroximetil, 17β -hidroxi (**9a,d**), a melléktermék a 16β -hidroximetil, 17α -hidroxi-vegyület (**10a,d**), az acetál szénatom pedig a két diasztereomerben ellentétes konfigurációjú. Röntgendiffrakciós felvétellel igazoltuk, hogy a fő izomer acetálban (**11a**) a C-gyűrű csavart kád konformációt vesz fel.



1. ábra

- 2.5. Abból a célból, hogy a Grob-fragmentáció feltételei a molekulában teljesüljenek, a diolok (**9a**, **10a**; **9d**, **10d**) primer hidroxil-csoportját Appel-féle halogénezési, valamint tozilátképzési reakciókban jó kilépő csoporttá alakítottuk (2. ábra).
- 2.6. A különböző szelektív halogénezési folyamatok összehasonlításából kitűnt, hogy a jódozás ment végbe a legnagyobb termeléssel, egyúttal a legjobb kilépő csoportot is szolgáltatta (**16,17c,d**).
- 2.7. A 16-halometil- (**16a-d,h**; **17a-d**), illetve 16-toziloximetil-vegyületeket (**16e**, **17e**) alkalikus szolvólízisnek vetettük alá. Minden reakcióban jó termeléssel képződött a megfelelő D-szeko-származék (**18-20**), kis mennyiségű 16-metilén- (**21**) és 16-metoximetil-vegyület (**22**) kíséretében.
- 2.8. A 16α -toziloximetil- 17β -hidroxi vegyület (**16e**) tetrahidropiranyl-acetálos védésével két acetál epimer (**23**, **24**) képződött, amelyek alkalikus szolvólízise 1:1 arányban szolgáltatta a 16-metilén- (**21**) és 16-metoximetil- (**22**) szteroidokat. Ezzel igazoltuk, hogy a szabad 17 -hidroxil-csoport jelenléte szükséges a Grob-fragmentáció lejátszódásához.

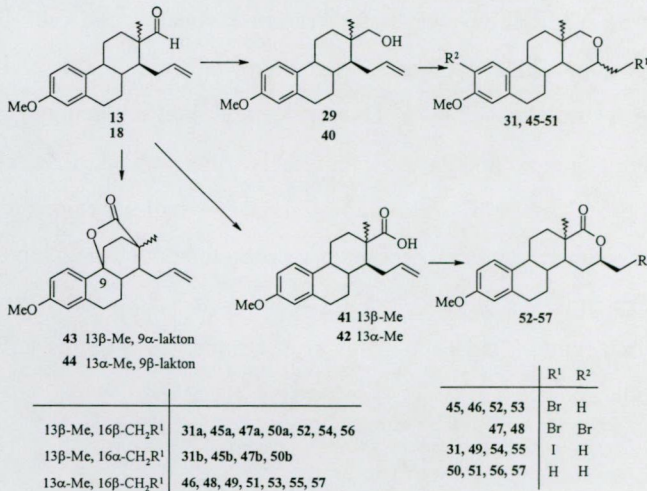


2. ábra

2.9. A 3-metoxi-D-szekoszteroidok (13, 18) redukciója olyan telítetlen alkoholokhoz (29, 40) vezetett, amelyek készségeesen vettek részt intramolekuláris addíciós reakciókban. Azt tapasztaltuk, hogy a *normál* sorban halogén elektrofilek hatására két-két 16-halometil-tetrahidropirán izomer (31, 45, 47), míg az *epi*-sorban hasonló körülmények között kizárólag egy diasztereomer (46, 48, 49) képződik. Hasonló típusú 16-metil-szubsztituált 17-oxa-D-homo szteroid keletkezett (50, 51) a $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -tal végzett gyűrűzárási reakcióban is.

2.10. A 3-metoxi-D-szekoszteroidokból (13, 18) kiindulva Jones-oxidációval főtermékként 13-karboxil-funkciót tartalmazó szteroid (41, 42),

melléktermékként pedig egy-egy újszerű, áthidalt szerkezetű lakton (43, 44) képződött. A szteroid-karbonsavak halogén elektrofilekkel 16-halometil- (52-55), míg $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -tal 16-metil- δ -laktont (56, 57) adtak. Megfigyeltük, hogy ezek a folyamatok a *normál* és az *epi*-sorban egyaránt sztereospecifikusan játszódnak le.

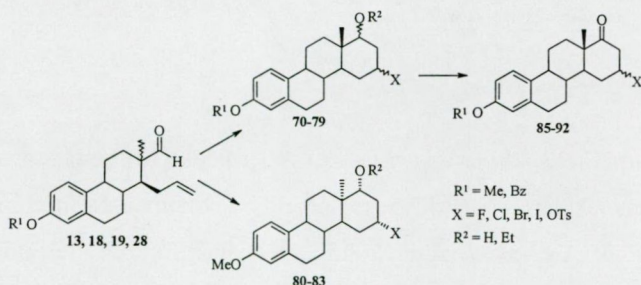


3. ábra

- 2.11. A *normál* (13, 28) és az *epi*-D-szekoszteroidok (18) Lewis-savak hatására intramolekuláris Prins-reakcióban D-homoösztron-származékokat képeztek. A 13-as szénatom konfigurációjának változása jelentős befolyást gyakorolt a reakciók irányára.
- 2.12. Azt tapasztaltuk, hogy a 13 α -ösztron sorban adott Lewis-sav hatására sztereospecifikusan egy izomer, a 16 α -halo-17 α -hidroxi-D-homo-szteroid (80-83) keletkezett. A *normál* sorban ezzel ellentétben 16-epimerek keveréke (70-79) képződött. Az *epi*-sorban $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -ot

alkalmazva kizárólag 17a-etoxi-vegyületek (**80**, **81**) megjelenését figyeltük meg. Az etil-csoport beépülését a *normál* sorban csupán a kis mennyiségű melléktermékek (**70**, **71**, **75**, **76**) jelezték.

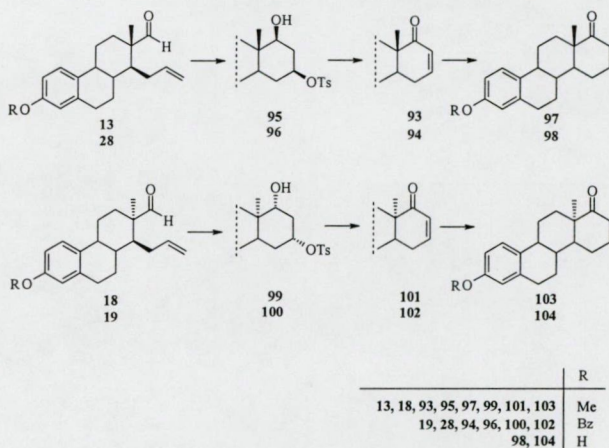
- 2.13. Az *epi*-D-homoszteroidok szerkezetbizonyításához röntgendiffrakciós vizsgálatot alkalmaztunk, mert a molekulák megnövekedett flexibilitása miatt az NMR-felvételek a térszerkezetre vonatkozóan csak bizonytalan információt adtak. A **80**-as szteroid röntgendiffrakciós képével igazoltuk, hogy a molekula C- és D-gyűrűje szék-konformációjú, az újonnan kialakult funkciók pedig α,α -*cisz*-térhelyzetben vannak. Ez a felvétel nagy segítséget nyújtott hasonló szerkezetű *epi*-szteroidok szerkezet-felderítésében. A *normál* sorban a szerkezetbizonyításhoz Jones-oxidációt is végeztünk. Ez utóbbi további bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a főtermékekben (**70-79a**) a 16-os szubsztituens ekvatoriális térhelyzetű és β -térállású.



4. ábra

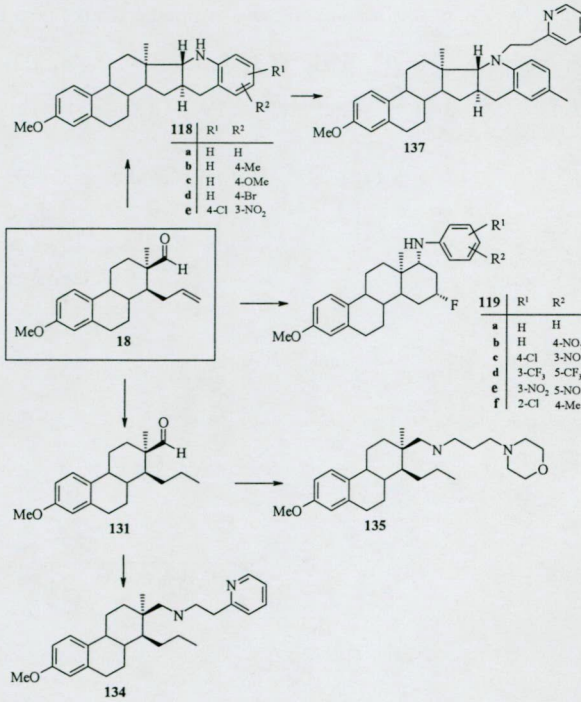
- 2.14. A D-szekoszteroidok (**13**, **18**, **19**, **28**) Brønsted-sav hatására történő gyűrűzárási reakciója sztereospecifikusan ment végbe (5. ábra). A kapott termékek Jones-oxidációja egyidejűleg a 17a-hidroxil-funkció

oxidációjához és a toziloxi-csoport eliminációjához vezetett. Az α,β -telítetlen ketonok (**93**, **94**, **101**, **102**) hidrogénezésével D-homoösztron-származékok (**98**, **104**) és 3-metilétereik (**97**, **103**) keletkeztek.



5. ábra

- 2.15. Azt tapasztaltuk, hogy a 13-*epi*-fragmentum (**18**) szubsztituált anilinekkel Schiff-bázisokat képez (6. ábra). Egy esetben sikerült is a viszonylag stabil imint izolálnunk, és annak szerkezetét NMR-spektroszkópiai módszerekkel bizonyítanunk.
- 2.16. Megállapítottuk, hogy az iminek $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására különböző típusú gyűrűzárási reakciókban vesznek részt. Az anilin szubsztituenseinek helyzetétől és minőségétől függően Friedel-Crafts (**118**, aktiváló csoportok) vagy aza-Prins (**119**, dezaktiváló csoportok) folyamatok játszódtak le. A halogének, kettős jellegük folytán, szokatlan szerkezetű termékek (**118e**) megjelenését is előidézték.



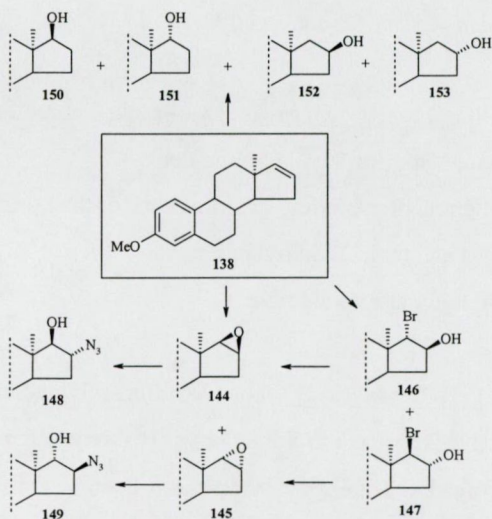
6. ábra

2.17. Az *epi*-D-szekoszteoid (18) oldalláncának telítésével kapott D-szekoaldehydből (131) olyan szekunder aminokat állítottunk elő, amelyek Cu-ionokkal komplexet képezve oxigénátvitelre alkalmasnak bizonyultak. A vegyületek catechol-oxidáz aktivitása a közepes tartományba esik. A tetrahydrokinolin-vegyületből előállított kétfogú ligandum (137) komplexeinek ilyen irányú vizsgálata folyamatban van.

2.18. Az *epi*-sorba tartozó gyűrűs olefin (138) addíciós reakcióit tanulmányozva különös figyelmet fordítottunk a folyamatok kemo-, regio- és sztereoselektivitására. Arra a következtetésre jutottunk, hogy az olefin

konformációs viszonyai (csavart kád formájú C-gyűrű) határozzák meg a reakciók lefutását. A kísérleti eredmények igazolták, hogy a nagy térkitöltésű reagensek (9-BBN) főleg β -oldalról támadják a kiindulási anyagot. A kisebb méretű reagensek (B_2H_6 , katecholborán, magnézium-monoperoxifitalát) alkalmazása csökkent szelektivitáshoz vezet.

- 2.19. Megfigyeltük továbbá, hogy a hipobrómosav *transz*-addíciója és az epoxidoknak HN_3 -dal való gyűrűnyitása hasonló regio- és sztereoszelektivitást mutat.
- 2.20. Az addíciók beható vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy az *epi*-sorban nagy térkitöltésű reagenssel érdemes *syn*-addíciót végezni, amennyiben $16\beta,17\beta$ -szubsztituált ösztron-származék előállítása a cél. A *transz*- $16\beta,17\alpha$ -vegyületekhez ugyanakkor kapcsolt ionos addícióval lehet jutni.



7. ábra

Tudományos közlemények

1. Éva Frank, Erzsébet Mernyák, János Wölfling, Gyula Schneider
Stereoselective Synthesis of New Halogen-containing D-homoestrone
Derivatives
Synlett **2002**, 419. IF: 2,763
2. János Wölfling, Éva Frank, Erzsébet Mernyák, Gábor Bunkóczi, José
Antonio Cuesta Seijo, Gyula Schneider
Synthesis of Novel Halogen-containing D-Homoestrone and 13 α -D-
Homoestrone Derivatives by Lewis acid-induced Prins reaction
Tetrahedron **2002**, 58, 6851. IF: 2,356
3. János Wölfling, Erzsébet Mernyák, Melinda Sebők and Gyula Schneider
Synthesis of Some Steroidal Oxazolines
Collect. Czech. Chem. Commun. **2002**, 66, 1831. IF: 0,960
4. János Wölfling, Erzsébet Mernyák, Éva Frank, George Falkay, Árpád
Márki, Renáta Minorics, Gyula Schneider
Synthesis and receptor-binding examinations of the normal- and 13-*epi*-D-
homoestrones and their 3-methyl ethers
Steroids **2002**, közlésre elfogadva. IF: 1,831
5. Éva Frank, Erzsébet Mernyák, János Wölfling, Gyula Schneider
Stereoselective Approach to Some Novel 16-Methylated and
16-Halomethylated Tetrahydropyran and δ -Lactone Derivatives
in Both the Normal and the 13 α -Estrone Series
Synlett **2002**, közlésre elfogadva. IF: 2,763

6. Erzsébet Mernyák, Corinna Lange, Manuela Kötteritzsch, Bruno Schönecker, Helmar Görls, János Wölfling, Gyula Schneider
Addition reactions at the 16(17) double bond of (13 α)-3-methoxyestra-1.3.5(10).16-tetraene
Steroids **2002**, közlésre elfogadva. IF: 1,831
7. Erzsébet Mernyák, János Wölfling, Gábor Bunkóczi, Lingfei Luo, Thomas R. Schneider, Gyula Schneider
Stereoselective synthesis of two trans 16-hydroxymethyl-3-methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ol isomers
Collect. Czech. Chem. Commun. **2002**, közlésre beküldve.
8. János Wölfling, Erzsébet Mernyák, Péter Forgó, Gyula Schneider
Stereoselective halogenation of the 16-hydroxymethyl-3-methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ols and their solvolytic investigation
Steroids **2002**, közlésre beküldve.
 Σ IF: 12.504.

Tudományos posztterek és előadások

1. Wölfling, J., Mernyák, E., Schneider, Gy.,
Front-side neighbouring group effect in the 16-hydroxymethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-ol series
12th International Conference on Organic Synthesis
Venezia, June 28-July 2, 1998.
Abstr. P. 517.

2. Mernyák, E., Schneider, Gy., Wölfling, J.
Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry (ECHET 98), Royal Society of Chem.
June 29 - July 24 1998.
<http://origin.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet98/>, P115

3. Mernyák Erzsébet, Wölfling János, Schneider Gyula
Front-side szomszédcsoport-részvétel az özstránvázas vegyületek sorában
Országos Tudományos Diákköri Konferencia
Veszprém, 1999.
Előadásösszefoglalók 103. old.

4. Mernyák Erzsébet, CsJerryik Gábor, Wölfling János, Schneider Gyula
Az urzodezoxikólsav-*p*-amino-benzoészav-amid új szintézise
MKE vegyészkonferencia
Eger, 1999.
Előadásösszefoglalók 68. old.

5. Mernyák Erzsébet, Wölfling János, Schneider Gyula
Az *epi*-özsztron D-szeko- és D-homoszteroidokká történő átalakulásai
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány tudományos előadótülése
Szeged, 2000.

6. Mernyák Erzsébet, Wölfling János, Schneider Gyula
Az *epi*-özsztron D-szeko-szteroiddá történő átalakítása
MKE Vegyészkonferencia

Hajdúszoboszló, 2001.

Előadásösszefoglalók 89. old.

7. Mernyák Erzsébet, Wölfling János, Schneider Gyula
Egy új fragmentum ciklizálási reakciói
MKE Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2001.
Előadásösszefoglalók 90. old.

8. E. Mernyak, C. Lange, M. Kötteritzsch, J. Wölfling, G. Schneider, B. Schönecker
Addition Reactions at the 16(17)-Double Bond of 13 α -3-Methoxy-estra-1,3,5(10),16-tetraene, XIX Conference on Isoprenoids, Gdansk-Jurata, Poland, 8-14 September, 2001.
Abstr. P. 79.

9. Mernyák Erzsébet, Wölfling János, Schneider Gyula
Az *epi*-ösztron D-szeko- és D-homoszteroidokká történő átalakításai
XXIV. Kémiai Előadói Napok, Szerves-, Gyógyszer- és Biokémiai Szimpózium
Szeged, 2001.
Előadásösszefoglalók 91. old.

10. Mernyák Erzsébet, Wölfling János, Schneider Gyula
Az *epi*-ösztron fragmentálódása és ciklizációs reakciói
A Magyar Tudomány Napja Szegeden
Szeged, 2001.

