

Ph.D értekezés tézisei

**Ösztránvázas D-szekoszteroidok gyűrűzárási
reakciói**

Frank Éva

Szegedi Tudományegyetem
Szerves Kémiai Tanszék

Szeged
2000

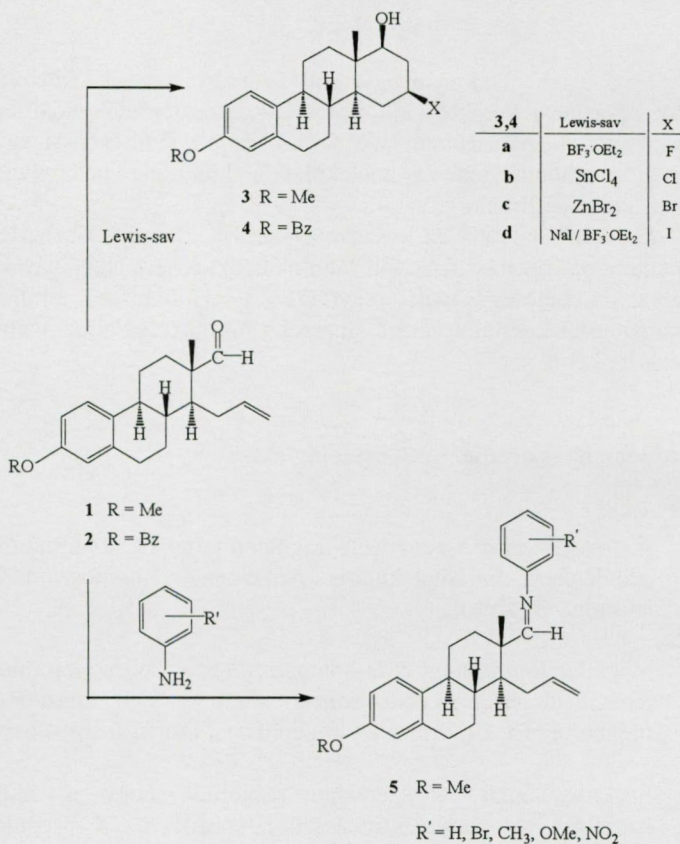
1. Bevezetés és célkitűzések

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének szteroid munkacsoportjában korábban különböző D-szekoszteroidok előállítására került sor. Az így kapott vegyületekben lévő formil- és propenil-csoport egyidejű jelenléte alkalmas synthonná tette a molekulát a különféle heteroatomot tartalmazó származékok előállítására.

Munkánk során az ösztron-3-metil-, illetve 3-benziléterből készült fragmentum gyűrűzárási reakcióit tanulmányoztuk. Az átalakításokat kettős céllal végeztük. Lehetőség nyílt egyrészt a különböző ciklizálási reakciók mechanizmusának értelmezésére, másrészt farmakológiailag ígéretes vegyületek szintézisére került sor.

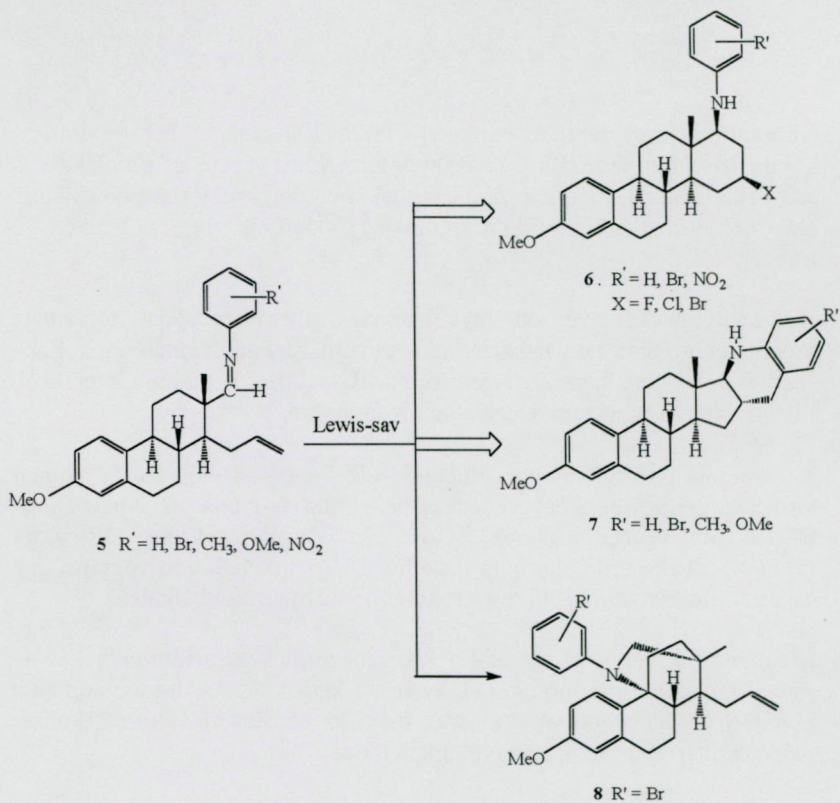
2. A tudományos eredmények összefoglalása

- 2.1. A 3-metil- és a 3-benziléter-fragmentumból (1, 2) kiindulva Lewis-savak jelenlétében intramolekuláris reakcióval D-homoszteroidokhoz (3, 4) jutottunk (1. ábra).
- 2.2. Megállapítottuk, hogy a D-homoszteroid képződése intramolekuláris Prins-reakcióval értelmezhető, amely során az alkalmazott Lewis-savaktól függően F, Cl, Br, illetve I atom épül be a D-gyűrű 16-os helyén.
- 2.3. Spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk, hogy a ciklizálási reakció nagyfokú sztereoselektivitással játszódik le, a beépülő halogénatom minden esetben ekvatoriális, β -helyzetű.
- 2.4. Azt tapasztaltuk, hogy a fragmentum anilinnel és annak szubsztituált származékaival Schiff-bázis képzési reakcióban vesz részt (1. ábra). Az így keletkező *aza*-dién rendszer (5) Lewis-savakkal gyűrűzárási reakciót mutat. Annak bizonyítására, hogy az *aza*-dién és a propenil oldallánc intramolekuláris Diels-Alder reakcióban, vagy többlépéses ionreakcióban vesz-e részt, a szubsztituált anilinszármazékokkal végzett átalakítások adtak választ.



1. ábra

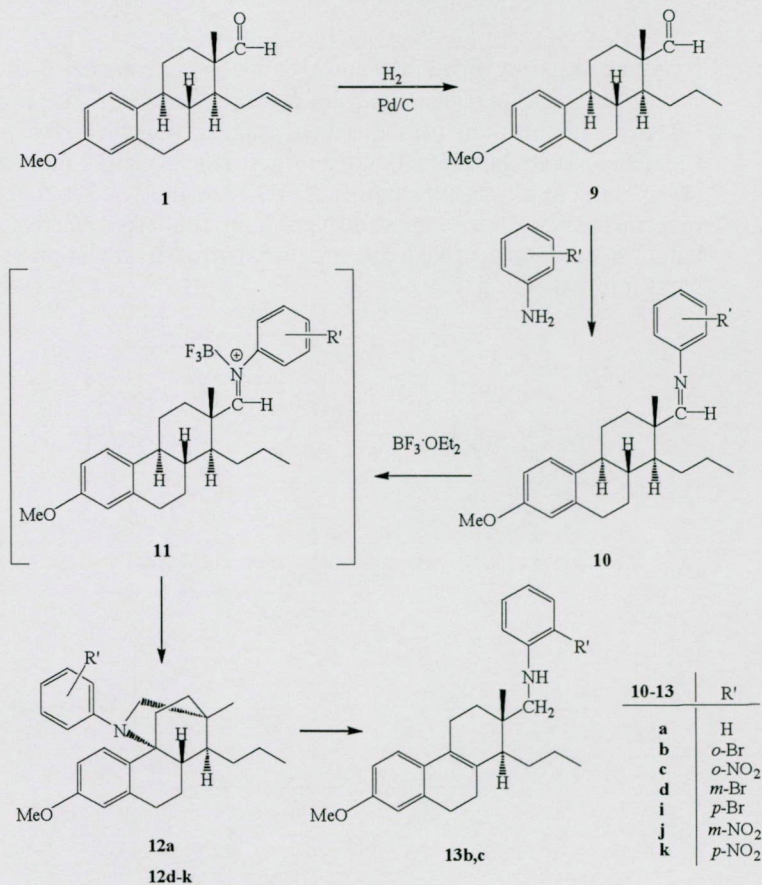
- 2.5. Bizonyítottuk, hogy a dezaktiváló szubsztituenseket (Br, NO₂) tartalmazó ariliminek főleg, vagy kizárólag 16β-halogén, 17αβ-arilamino-D-homoszteroidokhoz (6) vezetnek. A gyűrűzárási reakció regio- és sztereoselektíven játszódik le, és intramolekuláris Prins-reakcióval értelmezhető (2. ábra).



2. ábra

- 2.6. Az aktiváló szubsztituenseket (CH₃, OMe) tartalmazó ariliminek ezzel szemben intramolekuláris elektrofil szubsztitúcióval értelmezhető kondenzált heterociklusokhoz (7) vezetnek.
- 2.7. A reakciók némelyikében egy áthidalt szerkezetű termék (8) csekély mértékű képződését is megfigyeltük.

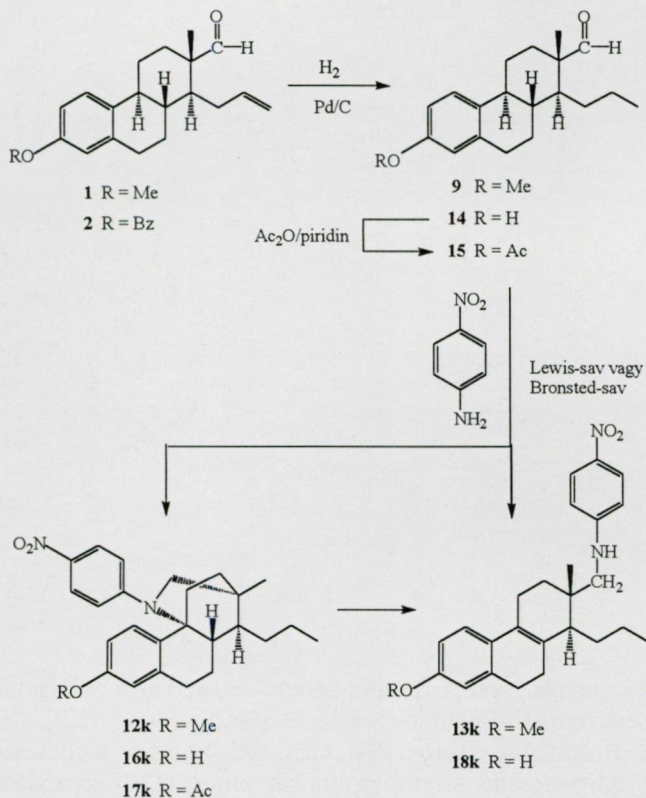
- 2.8. Kimutattuk, hogy legtöbb esetben a ciklizálási reakció két, egymással kompetitív úton játszódik le. Az egyik termékhez vezető intramolekuláris *aza*-Prins-reakció, illetve a másik terméket eredményező intramolekuláris elektrofil szubsztitúció relatív sebessége határozza meg a reakció fő irányát.
- 2.9. Az ariliminekkal végzett gyűrűzárási reakció mindkét folyamata szekunder amint tartalmazó szteroidok előállítására adott lehetőséget. Ezek szerkezetét, sztereokémiai viszonyait NMR-spektroszkópai módszerekkel, illetve röntgen-szerkezetvizsgálattal bizonyítottuk.
- 2.10. A kiindulási fragmentum propenil oldalláncának telítésével kapott terméket (9) ariliminképzési reakcióba vittük. Azt találtuk, hogy ennek $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -tal végzett reakciója ugyancsak ciklusos termékhez (12) vezet (3. ábra). Spektroszkópai úton igazoltuk, hogy a keletkezett vegyület egy sajátos, áthidalt szerkezetű terciér amint hordozó szteroid alkaloid.
- 2.11. Bizonyítottuk, hogy az áthidalt szerkezetű termék az ariliminből Lewis-savval kialakuló imíniumion (11) hatására képződik. Az imíniumion által kiváltott 1,5-hidridion vándorlással, majd az ezt követő intramolekuláris reakcióval értelmezhető a vegyület keletkezése.
- 2.12. Kimutattuk, hogy az áthidalt szerkezetű vegyület a *meta*- és *para*-helyzetben elektronvonzó szubsztituensek (Br, NO_2) esetében játszódik le jó nyeredékkal.
- 2.13. Azt találtuk, hogy az *orto*-helyzetű szubsztituensek esetében - feltehetően sztérikus okok miatt – a ciklizált termék helyett a szteránváz B-gyűrűjében telítetlen szekunder aminok (13) képződnek.



3. ábra

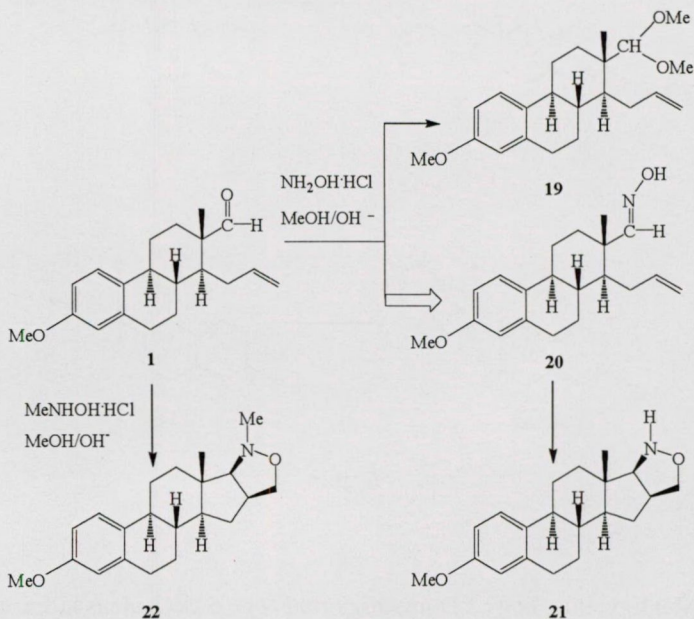
2.14. Az iminképzéshez *p*-nitro-anilint felhasználva vizsgáltuk különböző Lewis-savak (BF₃·OEt₂, SnCl₄, Me₂SnCl₂, AlCl₃, TiCl₄, CF₃SO₂OSiMe₃) és Brønsted-savak (*p*-TsOH, HBF₄·OEt₂) hatását a ciklizációra (4. ábra). Megfigyeléseink szerint az áthidalt termék (12k) képződésének a Lewis-savak közül leginkább a BF₃·OEt₂ kedvezett, míg Brønsted-savak alkalmazása esetén főként az eliminációs termék (13k) keletkezését tapasztaltuk.

2.15. A savak hatásán kívül tanulmányoztuk a szteránváz 3-as helyzetű szubsztituensének a reakció irányára gyakorolt hatását. Kimutattuk, hogy a 3-acetoxi fragmentum (15) esetében csak az áthidalt származék (17k) képződik csekély hozammal, míg a 3-hidroxi vegyületnél mind az áthidalt (16k), mind az eliminációs terméket (18k) izoláltuk. A szteroid-acetát kis reakcióképessége azzal magyarázható, hogy a köztiterméként keletkező kation képződése nem kedvező, míg az ösztron-fragmentum esetén ez a hatás fordított.



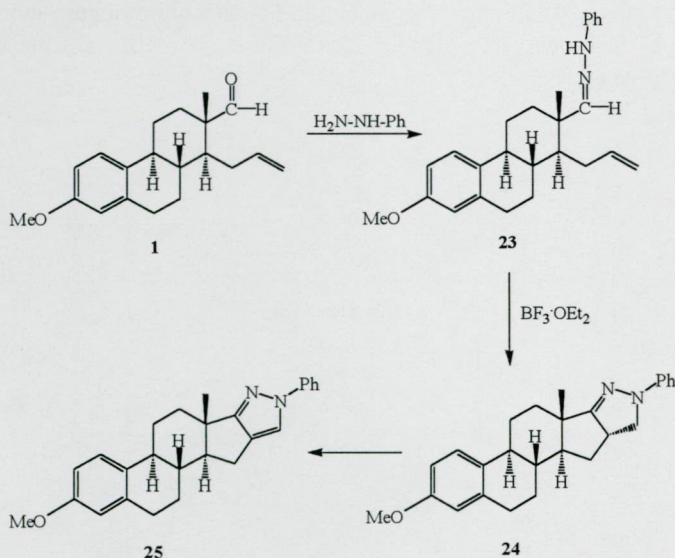
4. ábra

- 2.16. Az ösztron fragmentumot szerkezeti elemei miatt alkalmasnak találtuk 1,3-dipoláris cikloaddíciók végrehajtására, melyekkel további heterociklusos származékok sztereoselektív szintézisét valósítottuk meg.
- 2.17. A telítetlen aldehidet (1) lúgos metanolban hidroxilamin-hidrokloriddal reagáltatva kis mennyiségben izolált acetál (19) mellett a megfelelő szteroid aldoximot (20) kaptuk (5. ábra). A tisztított oximot katalitikus mennyiségű $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -tal forralva az 1,3-dipoláris cikloaddíciónak megfelelő izoxazolidin származékhoz (21) jutottunk.
- 2.18. Azt tapasztaltuk, hogy a fragmentum N-metil-hidroxilamin-hidrokloriddal egy lépésben az előbbi izoxazolidin N-metil származékát (22) eredményezi.



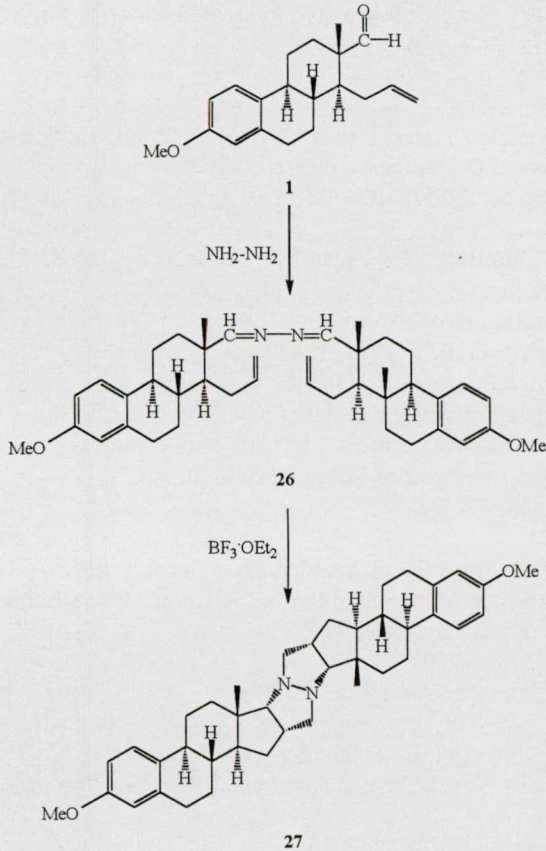
5. ábra

- 2.19. Szerkezetvizsgálati módszerekkel igazoltuk, hogy a heteroatomos gyűrű kapcsolódása a szteránvázhoz a C-18-as β -metilcsoporttal azonos térfélről történik, mindkét esetben a *cis* termék keletkezik.
- 2.20. A fragmentum fenil-hidrazinnal a megfelelő fenil-hidrazont (23) szolgáltatja, amely $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ hatására kétféle terméket eredményez. Megfigyelésünk szerint a termékarány érdekes hőmérsékletfüggést mutat. Kloroformban, jéghűtés mellett egy pirazolin- (24), toluolban forralva pedig egy aromás jellege folytán stabilisabb pirazol-származék (25) keletkezését tapasztaltuk (6. ábra).



6. ábra

- 2.21. Megfigyeltük, hogy a D-szekoszteroid (1) 0.5 ekvivalens hidrazin-hidráttal a megfelelő szteroid-aldehid (26) eredményezi, melynek $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ jelenlétében történő gyűrűzárásával egy biciklusos pirazolidin származékot (27) állítottunk elő (7. ábra).



7. ábra

2.22. NMR-spektroszkópiai módszerekkel bizonyítottuk, hogy a keletkező bissteroid (27) szimmetrikus molekula, itt azonban a korábban említett izoxazolidin származékokkal (21, 22) ellentétben a pirazolidin gyűrű a szteránvázhoz a 13 β -metilcsoporttal ellentétes térfélről, 16 α ,17 α -helyzetben kapcsolódik.

Tudományos közlemények

1. Noltemeyer, M., Tietze, L. F., Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy.
A Fluorinated D-Homoestrone Derivative
Acta Cryst. Sect. C52, **1996**, 2258.
2. Bes, M., Wölfling, J., Uson, I., Pelikán, Sz., Tietze, L. F., Frank, É.,
Schneider, Gy.
A Hexacyclic Estrone Derivative
Acta Cryst. Sect. C54, **1998**, 1341.
3. Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy., Tietze, L. F.
Synthesis of Azasteroids and D-Homosteroids by Intramolecular
Cyclization Reactions of Steroid Arylimines
Synlett **1998**, 1205.
4. Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy., Tietze, L. F.
Synthesis of Unusal Bridged Steroid Alkaloids by an Iminium Ion Induced
1,5-Shift of a Benzylic Hydride
Angew. Chem. **1999**, *111*, 151.
Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, *38*, 200.
5. Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy., Tietze, L. F.
Synthesis of Novel Steroid Alkaloids by Cyclization of Arylimines from
Estrone
Eur. J. Org. Chem. **1999**, 3013.

Tudományos előadások és posztterek

1. Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy.
Szteroid-N-ariliminek intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakciója.
MTA Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottság előadóülése,
Budapest, 1995. márc. 31.- ápr. 1.

3. Frank, É., Wölfling, J., Schneider, Gy.
Szteroidok aromás Schiff-bázisainak ciklizálási reakciói
MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1995. aug. 29-31.
Előadásösszefoglalók 65. old.
4. Frank, É., Wölfling, J., Rózsa-Tarjáni, M., Schneider, Gy.
Structural elucidation of some steroidal cyclization products by NMR spectroscopy
6th Symposium on the Analysis of Steroids, October 7-9, 1996.
Szeged, Hungary
Abstracts p 47
5. Frank, É., Pelikán, Sz.
Halogénezett D-homoszteroidok szintézise
XIX. Kémiai Előadói Napok. Szerves, Gyógyszer- és Biokémiai Szimpózium
Szeged, 1996. okt. 28-30.
Program és előadásvázlatok 61-62. old.
6. Pelikán, Sz., Frank, É.
Nitrogéntartalmú heterociklusos szteroidszármazékok szintézise
XIX. Kémiai Előadói Napok Szerves, Gyógyszer- és Biokémiai Szimpózium
Szeged, 1996. okt. 28-30.
Program és előadásvázlatok 63. old.
7. Frank, É., Wölfling, J., Rózsa-Tarjáni, M., Schneider, Gy.
Intramolekulás Prins-reakció alkalmazása a szteroidok szintézisében
MKE Vegyészkonferencia, Siófok, 1997. szept. 1-3.
Előadásösszefoglalók 68. old.
8. Wölfling, J., Frank, É., Schneider, Gy.
Szteroidok újszerű ciklizálási reakciói
A Magyar Tudomány Napja Szegeden, 1998. nov. 2-8.
9. Frank, É., Wölfling, J., Schneider, Gy.
Új szteroid-alkaloidok szintézise
MKE Vegyészkonferencia, Eger, 1999. jún. 22-24.
Előadásösszefoglalók 69. old.