

A heterociklusos ösztránvázis vegyületek szintézisét D-szekoaldehidekből, mint előanyagokból kiindulva, gyűrűzárási reakciók végrehajtásával végeztük. A 13β - és 13α -ösztron sorba tartozó, δ -alkenil-oldalláncot tartalmazó szekoaldehidekből Schiff-bázisokat, oximokat, oximétereket és fenilhidrazonokat képeztünk, majd az így nyert bifunkciós vegyületeket többféleképpen alakítottuk tovább.

A Schiff-bázisokból aza-Prins reakcióban 17a-aminofenil-D-homo-származékokat, míg ugyanezen alapanyagokból intramolekulás cikloaddícióban kondenzált vázas tetrahidrokinolin hibridvegyületeket nyertünk.⁸ A reakciókat a 13α -ösztron sorba tartozó D-szekoaldehidből kiindulva végeztük, mono- és diszubsztituált anilineket alkalmazva reagensként, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -katalízissel. Megfigyeltük, hogy az anilin szubsztituenseinek minősége nagymértékben befolyásolja a folyamatok irányát. Az elektronküldő szubsztituensek a Diels-Alder reakció lejátszódásának, míg az elektronvonzók az aza-Prins termék képződésének kedveztek. Mindkét terméktípusból egy-egy vegyületről röntgendiffrakciós felvétel készült, amelyek bizonyították a hattagú D-gyűrű szék konformációját, illetve a szubsztituált származékoknál a szubsztituensek ekvatoriális térállását. A halogének jelenléte meglepő eredményeket szolgáltatott, köszönhetően a halogének kettős jellegének. A folyadék fázisban megjelenő térszerkezetet kétdimenziós NMR-spektroszkópiával vizsgáltuk.

Tanulmányoztuk továbbá a δ -alkenil-oximok és -oximéterek elektrofil-reagensek (*N*-brómszukcinimid, *N*-jódszukcinimid vagy fenilszelenil bromid) hatására mutatott reakcióit. Az oximokból gyűrűs nitron 1,3-dipólusokat képeztünk, majd ezeket *N*-fenilmaleimiddel reagáltatva, 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókban, jó hozammal, sztereoselektíven nyertünk kondenzált vázas aza-D-homo vegyületeket.³ A 13β -ösztron sorba tartozó oximéterek azonban nem vártan megfelelően reagáltak.¹⁵ Az NBS-es és a PhSeBr-os kezelés hatására egy-egy nem szimmetrikus szteroid-dimert izoláltunk, amely csapadékként vált ki a halogénezési reakció körülményei között, acetonitriles oldatból. A dimer feltételezhetően a reakciósorban reverzibilisen képződő gyűrűs nitron (1,3-dipólus) és oxazepin-származék (C=N dipolarofil) intermolekulás 1,3-dipoláris cikloaddíciójával keletkezett. Ezután megismételtük a korábban 13β -ösztron sorbeli oximmal végrehajtott reakciókat is, de reakcióközegként nem diklórmetánt, hanem acetonitrilt alkalmaztunk. Az oxim az oximéterekhez hasonlóan szintén a megfelelő dimereket képezte. Ennek az lehet a magyarázata, hogy az előzetes közleményben³ publikált gyűrűs nitronképzési reakciókat diklórmetánban végezve, a dimer valószínűleg képződött, de a jó oldékonysága miatt azt kimutatni nem sikerült. Mivel a halogénezéseket a kiindulási oxim teljes átalakulásáig végeztük, majd a reakcióelegyet bepároltuk, és a köztitermékeket benzolban *N*-

fenilmaleimiddel (NFM) továbbreagáltattuk, a reakciósor végén a dimer valószínűleg visszaalakult. Ezzel a kísérletsorozattal elsőként sikerült az irodalomban kifognunk az oxazepin-származékot, mint a kinetikai kontroll eredményeként keletkező vegyületet. Korábban ezt egy kutatócsoport sem izolálta. A dimer jelenléte közvetett bizonyítékot szolgáltatott a kinetikailag és a termodinamikailag kontrollált termékek egyidejű képződésére. Továbbá azt is igazolni tudtuk, hogy az oxim oldatban E/Z-izomerizációt szenved, és egyik izomer esetében az oxim-funkció N-je, míg a másikon az O viselkedik nukleofilként, így eredményezve a két különböző típusú köztiterméket. A jódozási reakciók körülményei között meglepő módon nem tapasztaltunk dimerképződést. Az irodalomban leírtaknak megfelelően első lépésben oximinium só képződött, amely 24 órás reakcióidő után sem szenvedett N-O kötéshasadást. A reakcióelegyet bepároltuk, majd KBH_4 -del redukáltuk, így nyertük az *N*-hidroxi-, *N*-alliloxi- és *N*-benziloxi-piperidino *D*-homo-ösztronszármazékokat. A 13α -ösztron sorba tartozó oximéterek PhSeBr hatására a vártak megfelelően oximinium, majd iminium sókat adtak, amely hidrides redukciója az aza-*D*-homo-epi-ösztron-3-metiléter 16-os helyzetben szubsztituált származékához vezetett. A bromozási és jódozási reakciók körülményei között az oximinium sók nem fragmentálódtak, a redukciót követően *N*-hidroxi-, *N*-benziloxi- és *N*-alliloxi-*D*-piperidino-szteroidokat nyertünk.

A δ -alkenil-fenilhidrazonok PhSeBr -dal történő gyűrűzárása során sztereoselektíven nyertük a kívánt gyűrűs iminium sókat, amelyek az imino N atomnak a szeleniránium ionra intézett támadása útján képződtek.²⁰ Az iminium sók C=N kettős kötésének fémhidriddel történő redukciója sztereoselektíven vezetett újszerű, aminofenil-szubsztituált aza-*D*-homoszteroidokhoz. Tanulmányozni kívántuk, hogy a fenilhidrazonok mint ambidens nukleofilek hasonlóan reagálnak-e mint a korábbi munkában^{3,15} szereplő oximok. Kitűnt, hogy a reakciókban csak az imino N atom viselkedett nukleofilként, az amino N atom nem vett részt nukleofil támadásban. A szteroid-fenilhidrazonok 3-as helyzetben benzil-védőcsoportot tartalmaztak, abból a megfontolásból, hogy a védőcsoport eltávolításával farmakológiai vizsgálatokra alkalmas végtermékeket nyerjünk.

A munkaterv második évére tervezett Lewis savas dipólusképzési reakciókat az elektrofil-indukálta folyamatok elvégzése után kezdtük megvalósítani. A 13α -*D*-szekooxim $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására bekövetkező gyűrűzárási reakciója két sztereoizomer izoxazolidin-származékot eredményezett, a korábban a normál sorban tapasztaltakkal ellentétben, ahol a hasonló reakcióban egy sztereoizomer termék képződött (Frank É, Wölfling J, Aukszi B, König V, Schneider TR, Schneider Gy *Tetrahedron* **2002**, 58, 6843-49). A hidrazonok Lewis

savas azometin-iminekké való átalakítását a 13 α -ösztron sorban még nem végeztük el. A harmadik évre tervezett, telített oldalláncú D-szekoaldehidből kiinduló intermolekulás cikloaddíciós reakciókat a telített oldalláncú oximból kiindulva megpróbáltuk megvalósítani, de átalakulást nem tapasztaltunk.

A fentiekben említett reakcióknál szteroidokból képeztünk dipólusokat, majd azokat nem szteroid dipolarofilekkel reagáltattuk. A dipólusok kialakítása intramolekulás reakcióban történt. A kapott ígéretes eredményekre alapozva, kísérleteket végeztünk szteroid-dipolarofilek előállítására is, és azok 1,3-dipoláris cikloaddíciójának tanulmányozására nem szteroid dipólusokkal. Hatékony módszert dolgoztunk ki 13 α -ösztránvázis endo-, illetve exociklusos kettős kötésű szteroid dipolarofilek szintézisére, majd azokat hidrazonoil-kloriddal reagáltattuk.¹⁹ A nitrilimin dipólus képzése in situ, toluolos közegben, heterogén (ezüst-acetát) vagy homogén (trietyl-amin) katalízissel történt, bár az utóbbi eljárás kevésbé hatékonynak bizonyult. A 3-benziléter vagy 3-metiléter védőcsoportot tartalmazó 15,16- α,β -telítetlen ketonok sztereoselektíven, ám alacsony regioszelektivitással (2:1) szolgáltatják a kondenzált vázas pirazolin-származékokat. Főtermékként az a regioizomer alakult ki, amelyben az 1,3-dipólus N-terminusa a karbonil-szénatomhoz képest β -helyzetű szénatomra támadt. A 16-metilén-17-ketonok csupán egy izomer spiropirazolint eredményeztek, azonban itt a dipólus N-terminusa az α -szénatomra épült be. A reakciók jó hozammal játszódtak le. Mivel a reakciók sebességét és a hozamot jelentősen befolyásolta a kiindulási telítetlen keton szerkezete és az alkalmazott bázis minősége, a kiindulási vegyület szubsztituálásával számos érdekes heterociklusos szteroid képezhető az általunk kidolgozott módszerrel. A benzil-védőcsoport kialakítását azzal a céllal végeztük, hogy a végtermékeken védőcsoport eltávolítást végrehajtva olyan származékokat nyerjünk, amelyek potenciális biológiai aktivitással rendelkeznek.

Az újonnan előállított szteroidok szerkezetének igazolását egy- és kétdimenziós NMR spektroszkópiái, és MALDI tömegspektrometriás mérésekkel végeztük, ez utóbbi esetben C70 fulleréneket alkalmazva mátrixként. A Pécsi Orvostudományi Egyetem Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetének analitikai kémiai kutatócsoportjával együttműködve sikerült egy olyan MALDI TOF tömegspektrometriás módszert kidolgoznunk, amely fulleren mátrixok jelenlétében lehetővé tette az általunk előállított szteroidok molekulatömegének, illetve a tömegspektrometriás mérés során képződő jellemző fragmensek minőségének meghatározását. Az irodalomban csupán néhány közlemény szerepel, amelyben szteránvázis vegyületek MALDI-val történő meghatározását ismertetik, de minden esetben

tömegspektrometriás mérésre alkalmas származék formájában (Khan MA, Wang Y, Heidelberger S, Alvelius G, Liu S, Sjövall J, Griffiths W. *Rapid Commun Mass Spectrom* **2003**, *17*, 924-35; Wang Y, Hornshaw M, Alvelius G, Bodin K, Liu S, Sjövall J, Griffiths WJ. *Anal Chem* **2006**, *78*, 164-73). Az általunk kidolgozott analitikai módszer alkalmazásánál nem volt szükség további származékképzésre. Ez az eljárás heterociklusos és nem heterociklusos, semleges szteroidok mérésében is hatékonyak bizonyult.

A munkatervben vállaltakon túl, ösztöndíjas időszakom alatt, olyan szteránvázis vegyületek szintézisében is részt vettem, amelyek farmakológiai szempontból értékesnek mutatkoztak. Egyik kiindulási anyagként a 3 β -acetoxipregn-5-én-20-ont választottuk, amelyből α,γ -haloalkil-*N*-ariluretánokat képeztünk. Ez utóbbi bifunkciós vegyületeket alkalikus közegben gyűrűzárásnak vetettük alá, majd az így kapott tetrahidrooxazinon-származékokat Δ^4 -3-ketoszteroidokká alakítottuk.¹ Kitént, hogy a vizsgált szteroidok a finaszteridhez képest csökkent 5 α -reduktáz inhibitorhatást mutattak. Az aromás gyűrű szubsztituensei befolyásolták a vegyületek hatását: az etil- és etoxi-csoportok beépítésével jobb inhibitorokat nyertünk. Pregnánvázis 1,3-azidoalkoholokból szubsztituált benzaldehidekkel 17 β -dihidrooxazinil-származékokat is készítettünk, amelyek in vitro radioinkubációs módszerrel vizsgálva, nem mutattak jelentős C^{17,20}-liáz inhibitorhatást.¹⁰ Előállítottunk továbbá ösztránvázis 1,3-bromoalkoholokat is, amelyek közül a 16 α -brómmetil-3,17 β -diol az ösztradiollal összemérhető receptorkötődést mutatott az ösztrogén receptorhoz.⁹

Kísérletet tettünk továbbá sztérikusan gátolt 17-hidroxi-szteroidok szintézisére is. Ezen vegyületeket a 17 β -hidroxivegyületekből kiindulva katalitikus racemizációval, illetve a 17-ketonból, katalitikus hidrogénezéssel végeztük.⁷ A 13 β -ösztron sorban mindkét módszerrel sikerült hatékonyan előállítanunk az egyéb úton nehezen hozzáférhető 17 α -hidroxi-ösztron 3-védett származékát. Az 13 α -ösztron sorban viszont az inverziós észterképzési reakciót Wagner-Meerwein átrendeződés kísérte, és főtermékként a Δ^{14} -, illetve a Δ^{13} -17-metil-szteroidok keveréke képződött. A heterogén katalitikus módszerrel (Ru/Al₂O₃) végzett racemizáció csak olyan 13 α -17-alkoholoknál volt eredményes, ahol a 16-os szénatomon nem volt szubsztituens.