

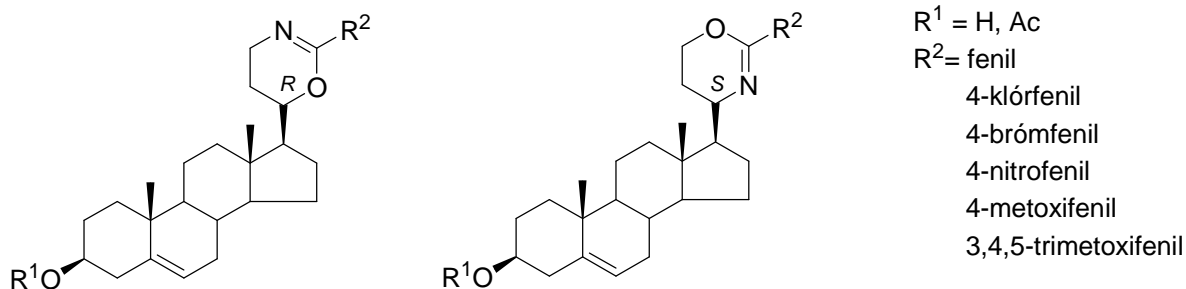
**Szakmai beszámoló**  
a K49366 sz. OTKA pályázatról

Munkánk során O-, N- és P-tartalmú heterociklusos szteroidszármazékokat állítottunk elő.

### I. 17-exo-heterociklusos vegyületek szintézise

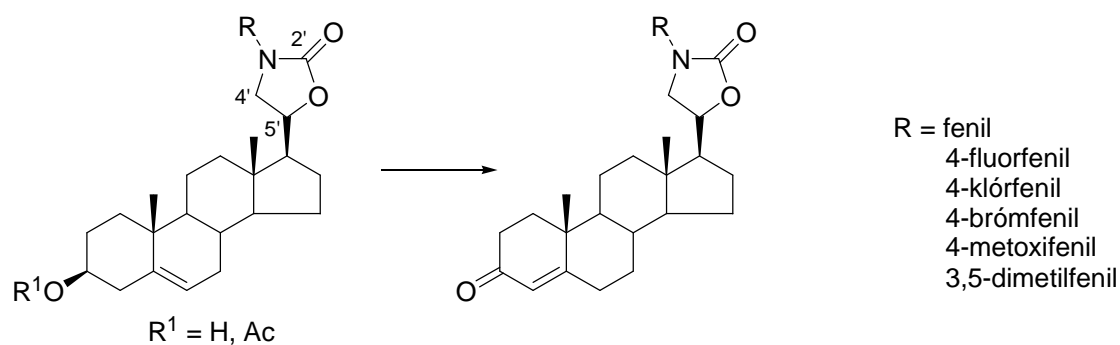
A 17 $\alpha$ -hidroxiláz-C17,20-liáz (P45017 $\alpha$ ) az androgén bioszintézis kulcsenzime, amely a 21 szénatomos szteroidok esetén mind a 17 $\alpha$ -hidroxilezést, mind pedig a C17–C20 kötés hasítását katalizálja. Ezen enzim gátlása az androgének szintézisét korai fázisban gátolja, így a prosztatatarák kezelésében hasznos lehet.

Az (*R*)-3 $\beta$ -acetoxi-21-hidroxi-5-pregnén-20-ol 22-es, primer hidroxilcsoportját szelektíven funkcionálizáltuk. Ezen gyűrűzárásra alkalmas vegyületeket a megfelelő módon szubsztituált benzaldehidekkel továbbalakítva előállítottuk a 17 $\beta$ -*N*-fenil-, illetve 4-klór-, 4-bróm-, 4-nitro, 4-metoxi-, 3,4,5-trimetoxi-*N*-fenil-tetrahidrooxazin-2'-on szteroidokat. A 20*S* sorozatba történő áttérést a 20-hidroxi-származék Mitsunobu-reakciójával oldottuk meg. Ezen konfigurációjú sorban is szintetizáltuk az előzőekben részletezett heterociklusokat. Biológiai hatásvizsgálatra az előállított új vegyületek 3-hidroxi származékai kerültek. Kollégáink a C<sub>17,20</sub>-liáz aktivitást és annak gátlását határozták meg in vitro vizsgálatok során. Legaktívabb vegyületnek az *S*-sorozatbeli 4-klórfenil-szubsztituált heterociklus bizonyult (1. ábra).<sup>7</sup>

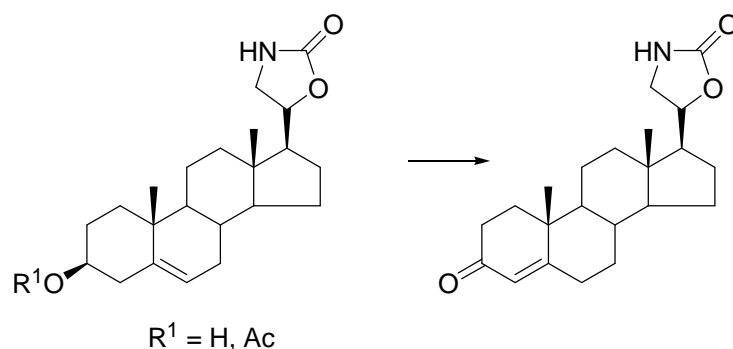


1. ábra

A korábban előállított 20,21-dihidroxi-származékot két irányban alakítottuk tovább. Egyrészt Appel-reakcióval hidroxil→klór cserét hajtottunk végre a 21-es, primer hidroxilcsoporton, majd a szabadon maradt 20-as hidroxilfunkció felhasználásával fenilizocianáttal, valamint szubsztituált fenilizocianátokkal karbamidsav-észtereket képeztünk. Ezek lúgos közegű szolvólízise készségesen szolgáltatja az előállítani kívánt 17 $\beta$ -(*N*-(szubszt.)fenil-2'-oxazolidon-4'-il)-5-androszténeket, melyek Oppenauer-oxidációja a megfelelő androszt-4-én-3-onokhoz vezetett. A másik reakciót szerint a 21-hidroxi-20-ke-ton rendszerből fenilizocianáttal karbamidsav-észtert képeztünk. A ketocsoport redukcióját tozilezés követte. A karbamát-tozilát intramolekuláris gyűrűzárása a 17 $\beta$ -(*N*-fenil-2'-oxazolidon-5'-il)-5-androsztént eredményezte (2. ábra).<sup>15</sup>



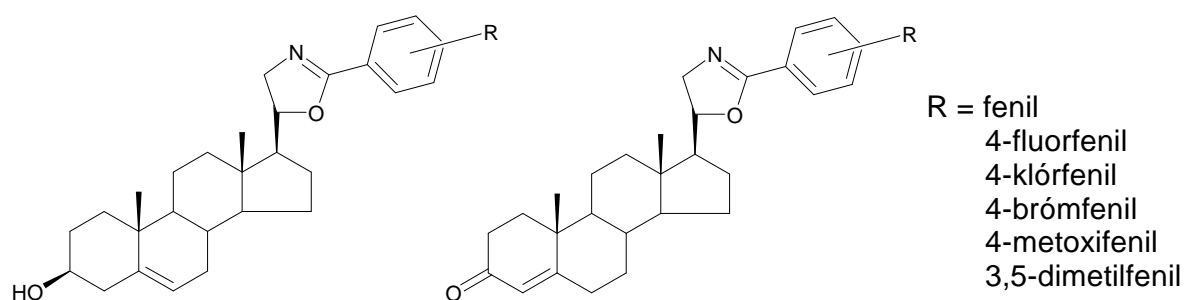
R = fenil  
 4-fluorfenil  
 4-klórfenil  
 4-brómfenil  
 4-metoxifenil  
 3,5-dimetilfenil



2. ábra

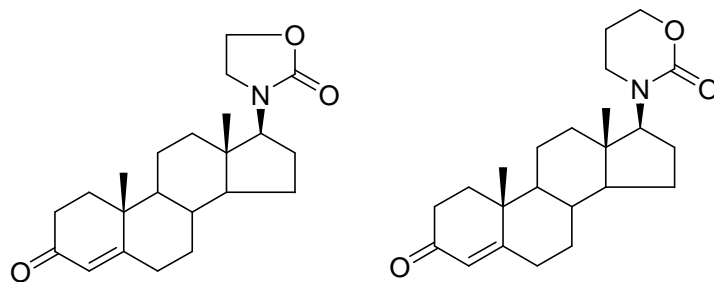
A  $3\beta$ -acetoxipregn-5-én-20-onból kiindulva többlépéses reakciót során előállítottuk a 21-azidoszteroidot, melyet a *Schmidt* reakció kísérleti körülményei között különbözőképpen szubsztituált aldehidekkel reagáltattunk. A folyamat eredményeként C-3-as pozícióban védett, C-17-es helyzetben oxazolin-gyűrűt tartalmazó szteroidokat kaptunk. Ezután lúgos körülmények közt végzett hidrolízissal eltávolítottuk az acetyl védőcsoportot, majd a termékeket *Oppenauer* oxidációnak vetettük alá, amely átalakítás a kívánt  $\Delta^4$ -3-ketoszteroidokat szolgáltatja (3. ábra).

Hatástani eredmények: Az *N*-aril-szubsztituált  $17\beta$ -(-2'-oxazolidon-4'-il) származékok, kibővítve az *N*-szubsztituálatlan vegyülettel  $C_{17,20}$ -liáz, a  $\Delta^5,3$ -hidroxi sorban  $\Delta^5$ - $3\beta$ -HSD, míg a megfelelő  $\Delta^4,3$ -keto-analagonok  $5\alpha$ -reduktáz gátlás vizsgálatra kerültek. A szteroidok gátolják az enzimek működését, kiugró hatást az  $5\alpha$ -reduktáz type 2 enzimen a 4-brómfenil és a szubsztituálatlan termék mutatott (ez utóbbi  $IC_{50}$  értéke 250 nM). Az eredményeket Szabó Nikoletta hallgató a 2009-es OTDK-n mutatta be.



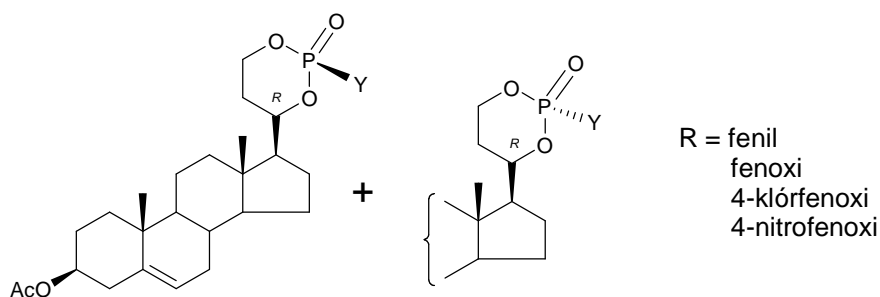
3. ábra

A szteránváz  $C_{17}$ -es atomjához szén-szén kötéssel kapcsolódó heterociklusok előállítása mellett a szén-nitrogén kötéssel kialakított öt- és hattagú heterociklusok előállítását is megvalósítottuk. A  $3\beta$ -acetoxiandroszt-5-én-17-on 1,2- és 1,3-aminoalkoholokkal készségesen vett részt Schiff-bázis képzési reakcióban, melyek redukciója a  $17\beta$ -( $\omega$ -hidroxialkil)-aminoszteroidokat eredményezte (4. ábra).



4. ábra

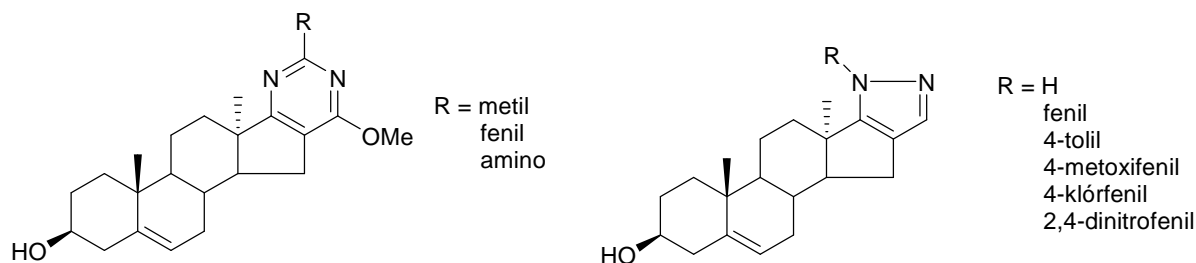
Az eredeti munkatervben nem szerepelt, de vizsgálatainkat a hattagú foszforheterociklusok szintézisére is kiterjesztettük. A megfelelő szteroid-diolokból kiindulva fenilfoszfonsav-dikloriddal, vagy aril-diklórfoszfátokkal P-heterociklusos androszt-5-én származékokat állítottunk elő, tanulmányoztuk a heterogűrű konformációját (5. ábra).<sup>13</sup>



5. ábra

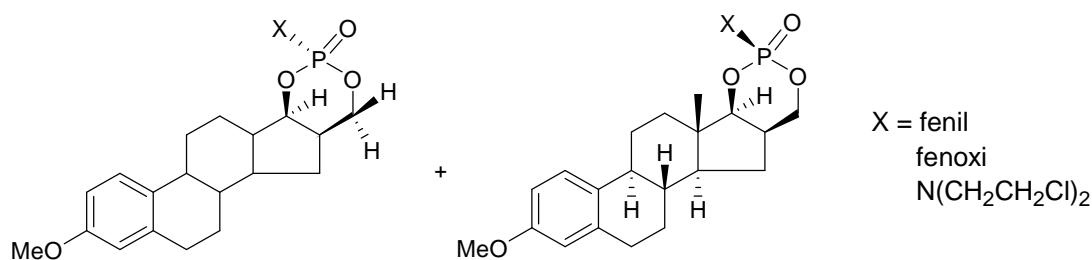
## II. Kondenzált vázas heterociklusos vegyületek szintézise

A  $13\alpha$ -androszt-5-én sorban D-szekoszteroidot állítottunk elő.<sup>6</sup> A  $3\beta$ -hidroxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on 16-ketén-ditioacetálja amidinnel, benzamidinnel vagy guanidinnel új pirimido-kondenzált szteroidokat eredményezett, míg a  $3\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on  $N,N'$ -dinukleofilekkel (hidrazin, (szubszt.) fenilhidrazinok) pirazolokat adott<sup>4</sup> (6. ábra).



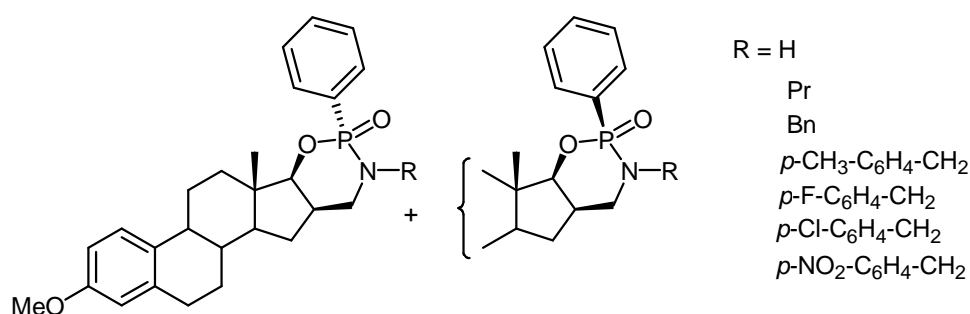
6. ábra

Folytatva a P-heterociklusok szintézisét, a D-gyűrűhöz kondenzált dioxafoszforinánokat állítottunk elő (7. ábra). A konformációanalízis során XRD-s és számítós kémiai módszereket is igénybe vettünk.<sup>10</sup>



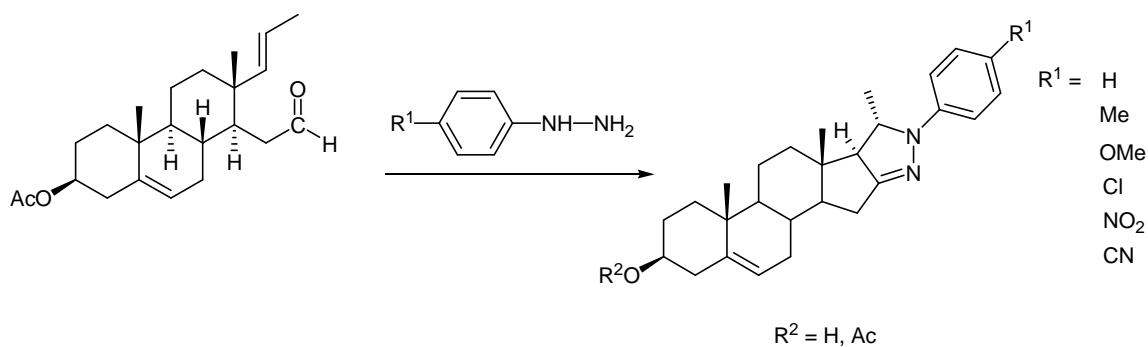
7. ábra

A szintéziseket és a konformációs vizsgálatokat kondenzált oxazafoszforinánokra is kiterjesztettük (8. ábra).<sup>11</sup>



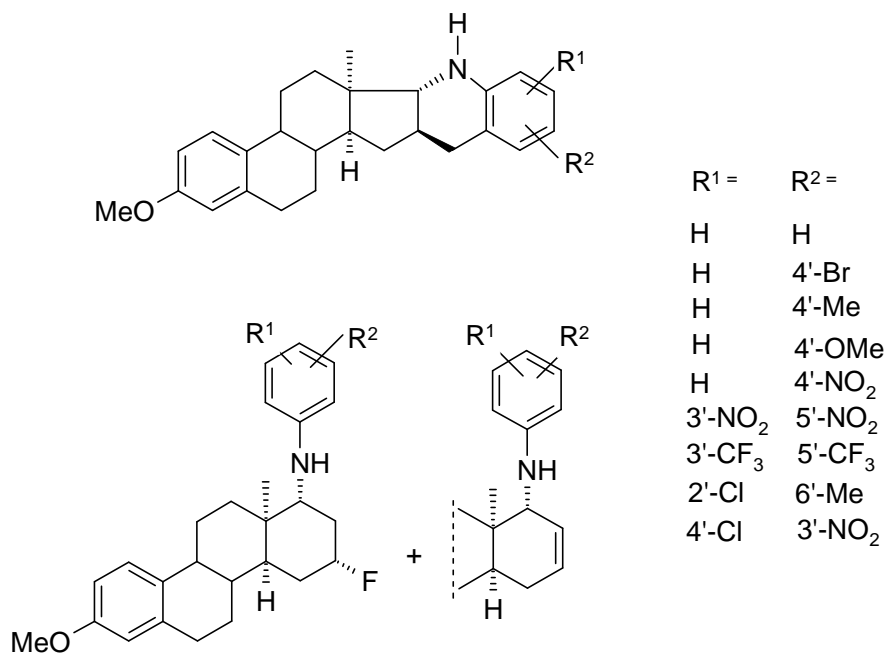
8. ábra

Egy pregnánvázis D-szekoaldehidből kiindulva, (szubszt.) fenilhidrazinokkal androsztenoarilpirazolinokat nyertünk (9. ábra).<sup>8</sup> A pirazolinok proliferációgátló hatását három humán ráksejtvonalon vizsgáltuk. A 4-metoxifenil-származék a ciszplatinnal is hatékonyabb citotoxicitást mutatott. Javaslatot tettünk a szintézisút mechanizmusára is.<sup>16</sup>



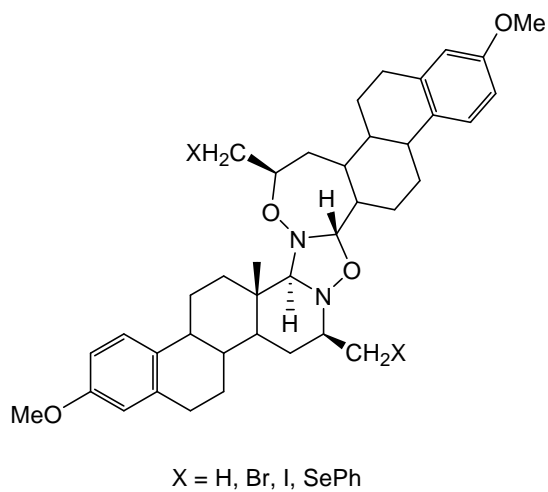
9. ábra

A 13 $\alpha$ -sorbeli D-szekoöszttron-aldehidből kiindulva új tetrahydrokinolinokat és D-homosztteroidokat nyertünk, arilaminokkal történő kondenzációt követő gyűrűzárási folyamatokban (10. ábra).<sup>3</sup>



10. ábra

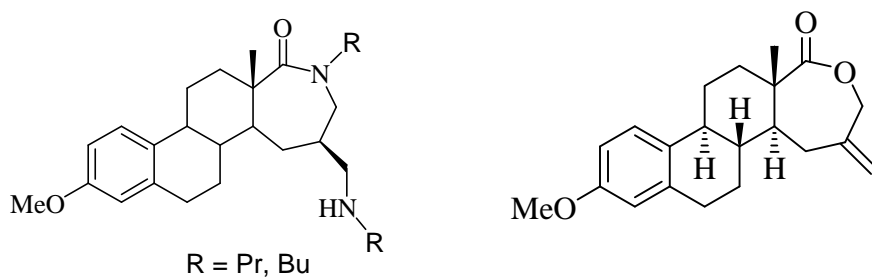
Szteroid- $\delta$ -alkenil-oximok és oxim-éterek elektrofil-indukálta gyűrűzárási folyamatai D-homoszteroidokat és bisz-szteroidokat (11. ábra) eredményeztek.



11. ábra

### III. D-dihomoszteroidok szintézise

A természetes ösztrom sorban D-szekokarbonsavon keresztül D-dihomo-*aza*- and D-dihomo-*oxa*-szteroid származékokat állítottunk elő (12. ábra).<sup>1</sup>



12. ábra

Valamennyi szerkezetvizsgálati problémát sikerült megoldanunk, elsősorban NMR-es, tömegspektrometriás és időnként röntgendiffrakciós<sup>2,3,10</sup> módszereket használva. Közreműködtünk egy szteroidok derivatizálás nélküli MALDI TOF-os tömegspektrometriás módszer kidolgozásában is.<sup>14</sup>

Az eredeti közlemények mellett három összefoglaló cikket (a D-homoszteroidokról az Arkivocban<sup>12</sup>, a hattagú P-heterociklusokról a Current Organic Chemistryben<sup>9</sup> és a szteroid-hibridekről a Magyar Kémiai Folyóiratban<sup>5</sup>) is megjelentettünk a pályázat támogatásával.