

Exo-heterociklusos szteroidok szintézise

SCHNEIDER Gyula,^{a,*} WÖLFLING János,^a MERNYÁK Erzsébet^a és TÓTH István^b

^aSzegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Dóm tér 8., 6720 Szeged

^bSzegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Endokrinológiai Önálló Osztály, Korányi fasor 8., 6720 Szeged

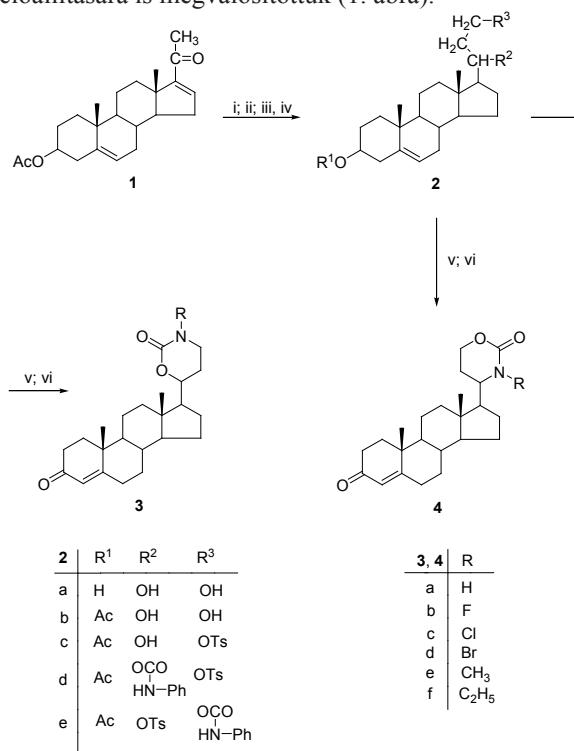
Az exo-heterociklusos szteroidok legjellemzőbb képviselője a természetben előforduló öttagú butenolid, valamint a hattagú pentadienolid gyűrűt tartalmazó szívreható glikozidok családja. Alkalmazásukat nehezíti az a tény, hogy a terápiás és a toxikus érték közötti tartomány igen kicsi, túladagolásuk szívbénuláshoz vezet. A módosított vegyületek egyik csoportját a telítetlen laktongyűrűbe új heteroatom beépítésével nyert származékok alkotják. Ezek a származékok kis mértékben rendelkeznek kardioprotéktív hatással, szerepük mégis igen fontos. Kitérünk, hogy egyes képviselőik az androgén anyagcserében résztvevő enzimek gátlására képesek¹.

A C₁₇-es helyzetű, nitrogén atomot tartalmazó exo-heterociklusos szteroidok az oldallánc lebontásáért felelős 17 α -hidroxiláz/C_{17,20}-liáz enzim gátlásával a C₁₇-hidroxiszteroidok képződését, végső soron a dihidrotesztoszteron keletkezését visszaszorítják². Az A-gyűrűben telítetlen C₃-as ketoszteroidok ugyanakkor az 5 α -reduktáz enzim gátlásával csökkentik az androgénfüggő betegségek kialakításáért felelős dihidrotesztoszteron képződését³. A két szerkezeti elem, az exo-heterociklus, valamint a telítetlen C₃-as keton jelenléte egy együttes enzimhatás folytán jelentősen csökkenthetik az androgénfüggő betegségek, így többek között a *benignus prostatica hiperplasia* kialakulását.

Célul tűztük ki a különböző gyűrűtagszámú szteroid heterociklusok szintézisét. Az exo-heterociklusok kialakítására a 3 β -acetoxi-pregna-5,16-dién-20-onból (**1**) kiinduló lineáris szintézisutat választottuk. A kiindulási vegyület (**1**) részleges telítése után a C₂₁-es helyen formilezési reakcióval a 21-hidroximetilén-pregna-5-én-3 β -ol-20-ont nyertük, amelynek acetilezett származékát KBH₄-el redukáltuk. A redukciós elegyben a 3 β -acetoxi-21-hidroximetil-pregna-5-én-20-ol 20R és 20S epimerek keveréke 95:5 arányban volt jelen, amelyeket kromatográfiásan szétválasztottunk. További átalakításainkhoz a 20 β izomert (**2a**) használtuk.

Szelektív észterképzési reakcióval a 21-*p*-tolilszulfoniloximetil (**2c**), majd ezt követően fenilizocianáttal, és *p*-szubsztituált fenilizocianáttal a 20 β -*N*-fenilkarbamidsav származékokat (**2d**) alakítottuk ki. Az α,γ -helyzetű *p*-toluolszulfonsav, *N*-fenilkarbamidsav-észterek alkalikus közegű szolvólízise gyors gyűrűzárásos reakcióval a szteránváz C₁₇-es szénatomjához fűződő *N*-fenil-tetrahydrooxazin-2'-onok keletkeztek. Ezt követő Oppenauer oxidáció a megfelelő Δ^4 -3-ketoszteroid sorba vezetett (**3a-f**). A gyűrűzárásos reakció szomszédcsoport részvétellel értelmezhető folyamat, amely során a savamid nitrogénje beleszól a *p*-tolilszulfoniloxi csoport

ionizációjába és a végeredmény a heterociklus kialakulása. Az S_Ni reakció a Winstein által javasolt jelölés szerint (N⁻-6) szimbólummal írható le⁴. A szomszédcsoport részvétellel irányított reakciót az észtercsoportok fordított sorrendben történő kiépítésével (**2e**) a 20S származékok (**4a-f**) előállítására is megvalósítottuk (1. ábra).

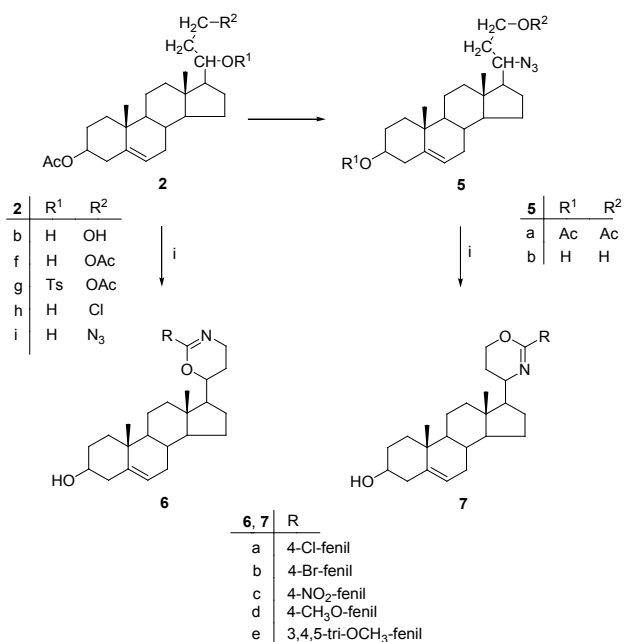


1. ábra i: Pd/H₂; ii: HCOOEt/NaOCH₃; iii: Ac₂O/piridin; iv: KBH₄/MeOH; v: MeOH/NaOCH₃; vi: Oppenauer

A szteránváz C₁₇-es szénatomjához fűződő 2'-fenil-dihydrooxazin gyűrűrendszer kialakításához ugyancsak egy irányított folyamatot, az azidoalkoholoknak aldehidekkel végrehajtható Schmidt reakcióját használtuk fel⁵. Amíg az alkilázidok a reakció kísérleti körülményei mellett *N*-alkilkarbonsavamidhoz vezetnek, addig az azidoalkoholokkal végzett reakciónál a szomszédos hidroxil funkció beleszól az aniontróp átrendeződésbe, és a végeredmény az öt- vagy hattagú heterociklus kialakulása. Kiindulási vegyületeként a lánchosszabbított **2a**-t választottuk. A láncevégi primer hidroxil csoportot 21-klórmetil származékká (**2h**) alakítottuk, majd KN₃-al végzett cserereakcióval a 21-azidometil vegyülethez (**2i**) jutottunk. Az így kialakított α,γ -helyzetű azidoalkohol aromás aldehidekkel a Schmidt reakció kísérleti körülményei mellett a kívánt szteroid heterociklusokhoz (**6a-e**) vezetett. Amennyiben az azidocsoport kialakítását

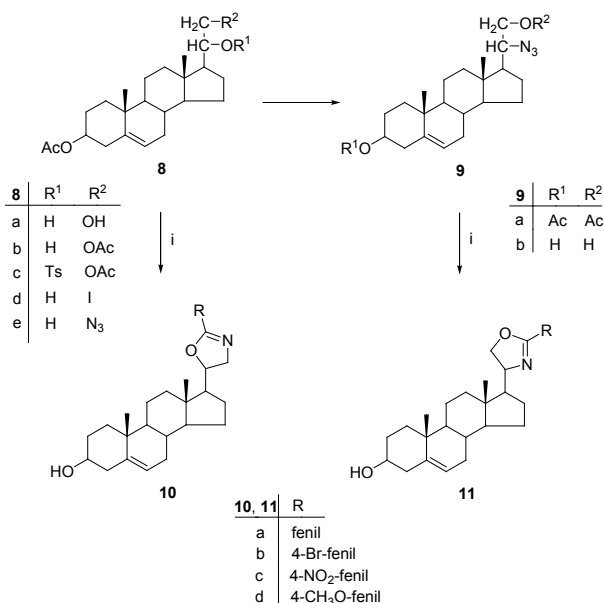
* Tel.: 62-544276; fax: 62-544200; e-mail: schneider@chem.u-szeged.hu.

a Mitsunobu reakcióval $Zn(N_3)_2$, (piridin) $_2$ komplex alkalmazásával a C_{20} -as szénatomon inverzióval valósítottuk meg, úgy a $20S$ konfigurációjú heterociklusok (**7a-e**) szintézisét tudtuk megoldani (2. ábra).



2. ábra i: $R-CH=O/BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$

A szteránváz C_{17} -es szénatomjához kapcsolódó öttagú 2'-oxazolin gyűrű kialakításához alapvegyületként a 3 β -acetoxi-pregna-5-én-20-ont használtuk. Az $Pb(OAc)_4$ -tal végrehajtott oxidációval a 3 β ,21-diacetoxi-pregna-5-én-20-ont kaptuk, amelynek redukciója a 3 β ,21-diacetoxi-pregna-5-én-20 β -olhoz (**8b**) vezetett. A vegyület 20 β -*p*-tolilszulfoniloxi észterének (**8c**) KN_3 -al végzett cserereakciója a megfelelő 20 α -azidot (**9a**) adta.

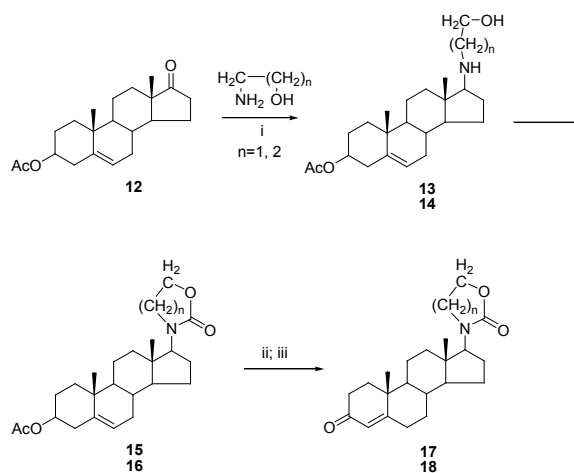


3. ábra i: $R-CH=O/BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$

Ennek Zemplén szerinti dezacetilezése az oldalláncban a kívánt vicinális 20 α -azido-21-alkoholt (**9b**) szolgáltatta. A fordított sorrendű, 21-azido-20 β -hidroxil vegyület (**8e**) előállításához a **8b** 21-acetoxi csoportjának szelektív dezacetilezését kellett végrehajtanunk.

Ezt követően a 21-jódmetil vegyületet (**8d**) készítettük el, amely a KN_3 -al, majd az azt követő Zemplén szerinti dezacetilezéssel a kívánt 21-azido-pregna-5-én-3 β ,20 β -diolhoz (**8e**) vezetett. Mindkét szteroid azidoalkohollal (**8e** és **9b**) a Schmidt reakció kísérleti körülményei mellett aromás aldehidekkel a szteránváz C_{17} -es atomjához kapcsolódó 2'-oxazolin gyűrűrendszer (**10a-d**, **11a-d**) alakítottunk ki⁶ (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 β -acetoxi-androszt-5-én-17-on (**12**) 1,2- és 1,3 aminoszteroidokkal készségeesen vesz részt Schiff-bázis képzési reakcióban, amelyek KBH_4 -el végzett redukciója sztereoselektíven a 17 β -(ω -hidroxialkil)aminoszteroidokhoz (**13**, **14**) vezetett. Ezek difenilkarbonáttal történő ciklizálási reakciója a 3 β -acetoxi-17 β -(2'-oxazolidinil)amino-androszt-5-ént (**15**) és a 3 β -acetoxi-17 β -(tetrahydrooxazin-2'-on-3'-il)aminoandroszt-5-ént (**16**) szolgáltatja. A vegyületek (**15** és **16**) Zemplén szerinti dezacetilezése, majd az azt követő Oppenauer oxidáció a megfelelő Δ^4 -3-ketoszteroidokhoz (**17** és **18**) vezet (4. ábra).



4. ábra i: redukció; ii: $CH_3OH/NaOCH_3$; iii: Oppenauer ox.

Az emberi prosztata 5 α -reduktáz *in vitro* gátlásában az előállított szteroid-heterociklusok figyelemreméltó eredményt mutattak. A leghatásosabb származékoknak a szteránvázhoz C-N kötéssel kapcsolódó vegyületek mutatkoztak. A *benignus prostata hiperplasia* gyógyítására alkalmazott finasteridhez (17 β -(*N*-tert-butilkarbamoil)-4-*aza*-5 α -androszt-1-én-3-on) hasonló, de gyengébb hatást mutattak. Az előállított vegyületek széleskörű biológiai vizsgálata folyamatban van.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk az OTKA T 042673 számú kutatási támogatásáért, valamint a Solvay Pharmaceuticals GmbH (Hannover) együttműködéséért.

Hivatkozások

1. Njar V. C. O.; Kato K.; Nnane I. P.; Grigoryeev D. N.; Long B. J.; Brodie A. M. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 902-912.
2. Guarna A.; Occiato E. G.; Mechetti F.; Marucci A.; Danza G.; Serio M.; Paoli P. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3466-3477.
3. Guarna A.; Occhiato E. G.; Machetti F.; Giacomelli V. *J. Org. Chem.* **1999**, 4985-4989.
4. Winstein S.; Boschan R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4669-4677.
5. Milligan G. L.; Mossman C. J.; Aobé J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449-10459.
6. Wölfling J.; Mernyák E.; Sebők M.; Schneider Gy. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 1831-1840.

Synthesis of exo-heterocyclic steroids

Medical applications of cardenolides and bufadienolides are associated with high risk, due to their exceptional toxicity and the small difference between therapeutic and toxic doses. In the past few years increasing attention has been paid to the synthesis of cardenolide analogues which are expected to have better therapeutic indices. The exo-heterocyclic compounds with N heteroatom at the position C-17 of steroids display a high inhibitory activity toward 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase, the enzyme responsible for the conversion of the C₂₁ steroids to the C₁₉ androgens.

The presence of unsaturated 3-keton in the ring A of steroids inhibits the 5 α -reductase enzyme. Therefore we reasoned that anchoring a heterocycle on the ring D to unsaturated 3-ketosteroids would produce novel steroid derivatives, potential inhibitors of both 5 α -reductase and P450_{17 α '}.

For the formation of tetrahydrooxazinone ring attached to the C-17 β position of the steroidal skeleton we have chosen the basic cyclization reaction of the α,γ -halogenalkyl *N*-aryluurethanes in alkaline media. Elongation of the side chain with a hydroxymethyl group on C-21 of **1** was accomplished by condensation with ethyl formate followed by reduction to the triols in the reaction media.

Selective 21-*p*-tosyloxymethyl-pregn-5-ene-3 β ,20 β -diol 3-acetate (**2c**) formation and subsequent reaction with phenyl isocyanate led

to the required starting material (**2d**). During alkaline methanolysis of the 21-*p*-tosyloxymethyl-20 β -aryluurethanes a cyclization takes place, in the course of which *N*-phenyltetrahydrooxazinone-2' derivatives (**3a-f**) are formed (Scheme 1).

The acid-catalyzed reactions of 21-azidomethyl-20-hydroxy- and 21-hydroxymethyl-20-azidosteroids (**2i** and **5b**) with substituted aromatic aldehydes led to the androst-5-en-3 β -ols substituted in position 17 β with dihydrooxazine residues (**6a-e**, **7a-e**) (Scheme 2). The 21-azido-20-hydroxy- and 21-hydroxy-20-azidosteroids (**8e** and **9b**) under similar conditions led to the formation of androst-5-en-3 β -ols, containing oxazoline heterocycles (**10a-d** and **11a-d**) (Scheme 3). Reductive amination reactions of androst-5-en-3 β -ol-17-one (**12**) with 1,2- or 1,3-aminoalcohols led to 17 β -(ω -hydroxyalkyl)amino-androst-5-en-3 β -ols (**13,14**). These compounds reacted with diphenylcarbonate, in the course of which *N*-steroidal oxazoline (**15**) and tetrahydrooxazinone-2' derivatives (**16**) were formed (Scheme 4).

In vitro biological experiments of our newly synthesized steroid compounds were carried out.

Beérkezett: 2003. IX. 25.