

VESZPRÉMI EGYETEM



**HOMOGÉNKATALITIKUS KARBONILEZÉSI REAKCIÓK
VIZSGÁLATA NITROGÉNBÁZISOK JELENLÉTÉBEN**

Készítette:
Szarka Zsolt
okleveles vegyészmérnök

Témavezető:
Skodáné Dr. Földes Rita
egyetemi docens

Veszprémi Egyetem Kémia Doktori Iskola
Szerves Kémia Program

Szerves Kémia Tanszék
Veszprém
2002

HOMOGÉNKATALITIKUS KARBONILEZÉSI REAKCIÓK VIZSGÁLATA
NITROGÉNBÁZISOK JELENLÉTÉBEN

Értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében

Írta:

Szarka Zsolt

Készült a Veszprémi Egyetem Kémia Doktori Iskolájának keretében.

Témavezető: Skodáné Dr. Földes Rita

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....
(aláírás)

A jelölt a doktori szigorlaton%-ot ért el.

Veszprém,.....

.....
a Szigorlati Bizottság elnöke

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: igen / nem

.....
(aláírás)

Bíráló neve: igen / nem

.....
(aláírás)

Bíráló neve: igen / nem

.....
(aláírás)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján.....%-ot ért el.

Veszprém,

.....
Bíráló Bizottság elnöke

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....

.....
az EDT elnöke

TARTALOMJEGYZÉK

Kivonat.....	1
Abstract.....	3
Zusammenfassung.....	4
Előszó.....	5
BEVEZETŐ.....	6
1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
1.1. Szteránvázas vegyületek bemutatása.....	8
1.1.1. Szteroidok eredete, szerkezete.....	8
1.1.2. Szteroidok csoportosítása.....	10
1.1.3. A szteroidok biológiai jelentősége.....	11
1.1.3.1. Szteránvázas vegyületek általános biológiai aktivitása.....	11
1.1.3.2. Bioaktív aza-szteroidok.....	12
1.2. Karbonilezési reakciók.....	17
1.2.1. Palládium katalizált karbonilezés általános áttekintése.....	17
1.2.2. Karbonsavak és észterek előállítása karbonilezési reakcióban.....	20
1.2.3. Az aminokarbonilezési reakció.....	21
1.2.4. Karbonsavanhidridek szintézise karbonilezési reakcióban.....	23
1.3. A hidrazovegyületek és hidrazidszármazékok tulajdonságai.....	23
1.3.1. Elektronikus és szerkezeti tulajdonságok.....	23
1.3.2. Bázicitási jellemzők.....	25
1.3.3. A hidrazinszármazékok biológiai aktivitása.....	27
1.3.4. Hidrazinok alkilezési és acilezési reakciói.....	28
1.3.4.1. Az alkilezési reakciók regioszelektivitása.....	28
1.3.4.2. Az acilezési reakciók regioszelektivitása.....	29
1.3.4.3. Hidrazidok további acilezése.....	31
1.3.5. 1,2-Diacil-hidrazinok gyűrűzárási reakciói.....	32
1.3.5.1. Nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek biológiai aktivitása..	33
1.3.5.2. 1,3,4-Oxa-diazolok előállítása.....	33
1.3.5.3. 1,3,4-Tia-diazolok szintézise.....	35
1.3.6. Kénatom bevitelére alkalmas reagensek.....	36
1.4. A hidroxil-aminok és hidroxámsavak tulajdonságai	38

1.4.1. Szerkezet és jellemzők.....	38
1.4.2. A hidroxil-aminok és hidroxámsavak bázicitása.....	40
1.4.3. Hidroxámsavak biológiai hatása és alkalmazásai.....	43
1.4.4. Hidroxil-aminok acilezési reakciói.....	43
1.4.4.1. <i>N</i> -acil-származékok előállítására szolgáló módszerek.....	44
1.4.4.2. <i>O</i> -acilezés lejátszódása a hidroxámsavak szintézisében.....	46
1.4.4.3. <i>O</i> -acil-származékok előállítása.....	50
1.4.5. A hidroxámsavak és származékainak egyéb előállítási módszerei.....	51
1.4.6. Hidroxámsavak szintézise homogénkatalitikus karbonilezési eljárásban....	52
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	54
3. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	56
3.1. Szteránvázas hidrazidszármazékok szintézise hidrazinokarbonilezési reakcióban....	56
3.1.1. Előzmények.....	56
3.1.2. A hidrazinokarbonilezési reakció.....	56
3.1.3. A karbonilezés szteránvázas kiindulási vegyületei.....	57
3.1.4. A hidrazid szintézis katalizátorrendszere és a reakció körülményei.....	59
3.1.5. Szteroidok reakciói szubsztituált hidrazinszármazékokkal.....	61
3.1.5.1. Hidrazinokarbonilezés <i>N,N</i> -diszubsztituált hidrazinszármazékokkal.....	61
3.1.5.2. Hidrazinokarbonilezés monoszubsztituált hidrazinszármazékokkal.....	64
3.1.6. A hidrazin reagensek reakciókészségének összehasonlítása.....	70
3.1.7. A kiindulási szteránvázas vegyületek reakciókészségének vizsgálata.....	72
3.1.8. Diacilezés lehetősége monoszubsztituált hidrazin vegyületek esetében.....	75
3.2. Szteroid heterociklusok előállítása.....	77
3.2.1. Előzmények.....	77
3.2.2. Szteránvázas 1',3',4'-oxa-diazolok előállítása.....	78
3.2.3. Szteránvázas 1',3',4'-tia-diazolok szintézise.....	80
3.3. Szteroid-hidroxámsavak előállítása homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban...	83
3.3.1. Előzmények.....	83
3.3.2. Homogénkatalitikus karbonilezés hidroxil-amin-származékok jelenlétében.....	83
3.3.3. A reakció szteránvázas kiindulási vegyületei.....	84
3.3.4. A karbonilezés katalizátorrendszere és körülményei.....	84

3.3.5. Szteroidok reakciói monoszubsztituált hidroxil-amin-származékokkal.....	85
3.3.5.1. Karbonilezés <i>O</i> -szubsztituált hidroxilaminok jelenlétében.....	86
3.3.5.2. Karbonilezés <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében.....	89
3.3.5.2.1. A kiindulási szteroidok és a reagensként alkalmazott <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminok reakciókészségének összehasonlítása.....	90
3.3.5.2.2. A karbonilezési reakciók regioszelektivitása <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében.....	93
3.3.5.2.3. A szubsztrátum szerkezetének hatása a karbonilezési reakciók regioszelektivitására.....	96
3.3.5.2.4. Az oldószer hatása az <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében lejátszódó reakciók regioszelektivitására.....	101
3.3.5.2.5. A szelektivitásra vonatkozó további vizsgálatok.....	104
4. METODIKAI RÉSZ.....	106
4.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok előállítása, minősége.....	106
4.1.1. Alapanyagok, katalizátor rendszer és segédanyagok.....	106
4.1.2. Oldószerek, gázok.....	106
4.2. Kísérletek kivitelezése, az egyes származékok kinyerése.....	107
4.2.1. Szteránvázas hidrazidok előállítása.....	107
4.2.2. 17-(1',3',4'-Oxa-diazolil)-szteroidok szintézise.....	108
4.2.3. 5'-Metil-(1',3',4'-tia-diazolil)-származék (1k) előállítása.....	109
4.2.4. Szteránvázas hidroxámsavszármazékok szintézise.....	110
4.3. Műszeres analitikai vizsgálati módszerek és készülékek.....	110
4.3. Az előállított vegyületek analitikai adatai.....	112
5. ÖSSZEFOGLALÁS.....	126
IRODALOMJEGYZÉK.....	130
MELLÉKLETEK	

ÁBRÁK JEGYZÉKE

Az irodalmi összefoglalóban található ábrák jegyzéke:

1. ábra A Diels szénhidrogén.....	9
2. ábra A koleszterin szerkezete.....	9
3. ábra A kolesztanol térszerkezete.....	10
4. ábra Az 5 α -reduktáz enzim biokémiai szerepe.....	13
5. ábra A finaszterid addukt képzése az 5 α -reduktáz enzimmal.....	14
6. ábra Az 5 α -reduktáz enzim blokkolásának mechanizmusa.....	14
7. ábra N-(aril-metil)-5 α -androsztán-17 β -karbonsavamid-származékok.....	15
8. ábra A 17 α -hidroxiláz-C _{17,20} -liáz enzim biokémiai szerepe.....	15
9. ábra A 17 α -hidroxiláz-C _{17,20} -liáz inhibitor koordinációja az enzimhez.....	16
10. ábra A 17 α -hidroxiláz-C _{17,20} -liáz inhibitor hatású heterociklusos vegyületek..	17
11. ábra Acil-palládium-komplex reakciója nukleofil vegyületekkel.....	17
12. ábra A katalitikus karbonilezési reakció általános egyenlete.....	18
13. ábra A bróm-benzol karbonilezési reakciójának katalitikus ciklusa.....	18
14. ábra A Pd ^{II} L ₂ X ₂ komplex redukciója.....	19
15. ábra Az aktív Pd forma kialakulása Pd(OAc) ₂ és PPh ₃ rendszerben.....	19
16. ábra Aromás karbonsavak előállítása karbonilezési reakcióban.....	20
17. ábra Aril-halogenidek karbonilezése tercier-aminok jelenlétében.....	20
18. ábra γ -Lakton előállítása 1-jód-1-propén-3-ol kiindulási vegyületből karbonilezési reakcióban.....	21
19. ábra Aril-jodidok karbonilezési reakciója tercier trialkil-aminokkal.....	22
20. ábra Alkenil-halogenidek dehidrohalogéneződése során lejátszódó mellékreakció.....	22
21. ábra Szteránvázas alkenil-triflátok aminokarbonilezése.....	23
22. ábra Monohidrazidok általános szerkezete.....	24
23. ábra Monoacil-hidrazinok keto-enol tautomériája.....	25
24. ábra Metil-hidrazin alkilezése.....	28
25. ábra Nagy térkitöltésű funkciós csoportot tartalmazó hidrazinok és diaril-hidrazinok alkilezése.....	28

26. ábra Metil-hidrazin acilezési reakciója ecetsavanhidrid és etil-acetát jelenlétében.....	29
27. ábra Alkil-hidrazinok acilezése metil-formiáttal.....	30
28. ábra Nagy térkitöltésű alkil vagy aril szubsztituenst tartalmazó hidrazinok acilezése.....	30
29. ábra Benzoil-hidrazin nukleofil reakciója MeI-dal.....	30
30. ábra Hidrazin acilezési reakciója két ekvivalens mennyiségű benzoil-klorid jelenlétében.....	31
31. ábra 1,1-Dimetil-hidrazin acilezése két ekvivalens mennyiségű benzoil-kloriddal.....	31
32. ábra Tetraacil-hidrazin előállítása savanhidrid felesleg alkalmazásával.....	31
33. ábra Tribenzoil-hidrazin szintézise nátriumsón keresztül.....	32
34. ábra Öttagú heterociklusok előállítási lehetőségei hidrazidszármazékokból.....	32
35. ábra Szubsztituált 1,3,4-oxa-diazol-származék előállítása diacil-hidrazin dehidratálási reakciójában.....	33
36. ábra Hőálló poli-[2,5-(1,3,4-oxa-diazol)]-származék szintézise.....	34
37. ábra 1,3,4-Oxa-diazolok előállítása acil-tioszemikarbazidokból.....	35
38. ábra Diacil-hidrazinok gyűrűzárása difoszfor-pentaszulfid jelenlétében.....	35
39. ábra Tiokarbonsavamidok előállítása difoszfor-pentaszulfid reagenssel.....	37
40. ábra Tioamid szintézis feltételezett mechanizmusa difoszfor-pentaszulfid alkalmazásával.....	37
41. ábra A Lawesson-reagens szerkezete.....	37
42. ábra Tioamidok előállítása mikrohullám energia közlés hatására Lawesson-reagenssel.....	38
43. ábra Trisubsztituált hidroxil-aminok általános szerkezete.....	39
44. ábra A hidroxámsavak két tautomerje.....	39
45. ábra A hidroxámsavak deprotonálódásának egyensúlya.....	41
46. ábra Hidroxámsavak konjugált bázis anionjának rezonancia formái.....	42
47. ábra Hidroxil-amin acilezési reakcióinak általános egyenlete.....	44
48. ábra Hidroxámsavak szintézise hidroxil-amin és ω -halokarbonsavak reakciójában diciklohexil-karbodiimid jelenlétében.....	44
49. ábra Benzhidroxámsav előállítása etil-benzoát acilezőszer jelenlétében.....	45

50. ábra Polimer hidroxámsav szintézise észter és hidroxil-amin-hidroklorid reakciójában.....	45
51. ábra Aromás savklorid acilezési reakciója <i>N</i> -fenil-hidroxil-ammal.....	46
52. ábra <i>N</i> -acil-hidroxámsav előállítása savanhidrid reagens alkalmazásával.....	46
53. ábra Az <i>O</i> -acil és <i>N</i> -acil termék képződése a hidroxil-amin acilezése során....	47
54. ábra Az <i>O</i> -acil származék átalakulása <i>N</i> -acil vegyületté hidroxil-amin felesleg hatására.....	47
55. ábra Az acilezőszer és a hidroxil-amin között kialakuló feltételezett kölcsönhatás.....	48
56. ábra Hidroxámsavak előállítása karbonsavak tercier amin sóiból <i>N,N</i> -dimetil-metániminium-kloriddal.....	49
57. ábra Ekvivalens mennyiségű hidroxil-amin acilezése fluoro-foszfonsavészterrel.....	50
58. ábra Fluoro-foszfonsavészter bomlása hidroxil-amin felesleg hatására.....	50
59. ábra Hidroxámsav előállítása nitro-alkánokból.....	51
60. ábra Hidroxámsavak lehetséges szintézise Victor Meyer reakción keresztül...	51
61. ábra A híg savak hatására lejátszódó Nef reakció.....	52
62. ábra Hidroxámsav előállítása poliakril-nitrilből.....	52
63. ábra Hidroxamát előállítása karbonilezéssel <i>N,O</i> -dimetil-hidroxil-amin reagens jelenlétében.....	53
64. ábra Benzil-hidroxamát szintézise palládium katalizált kaszkád reakcióban...	53

Kísérleti részben található ábrák jegyzéke:

1. ábra A homogénkatalitikus hidrazinokarbonilezési reakció szteránvázas kiindulási vegyületei.....	58
2. ábra A hidrazinokarbonilezés feltételezett mechanizmusa az aminokarbonilezési reakciók alapján.....	61
3. ábra Hidrazinokarbonilezés <i>N,N</i> -diszubsztituált hidrazinok esetében.....	62
4. ábra Hidrazinokarbonilezés monoszubsztituált hidrazinok jelenlétében.....	65
5. ábra Az (5 α -androszt-16-én-17-karbonsav)anhidrid szerkezete.....	68
6. ábra 17-Jód-5 α -androszt-16-én (1) hidrazinokarbonilezési reakciója 4d hidrazid jelenlétében.....	77

7. ábra	<i>N'</i> -acetil-karbohidrazidok gyűrűzárása POCl ₃ jelenlétében.....	79
8. ábra	<i>N'</i> -benzoil-karbohidrazid gyűrűzárása POCl ₃ jelenlétében.....	79
9. ábra	5α-Androszt-16-én-17-(<i>N'</i> -acetil-karbohidrazid) gyűrűzási reakciója kéntartalmú reagensek jelenlétében.....	81
10. ábra	A 3-trifiloxi-17β-(4'-metil-piperidino-karbonil)-androszt-3,5-dién (9) kiindulási vegyület szerkezete.....	84
11. ábra	Karbonilezési reakciók <i>O</i> -szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében.....	86
12. ábra	Karbonilezési reakciók <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében.....	90
13. ábra	1 szteroid <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminokkal lejátszódó karbonilezési reakcióinak regioszelektivitása.....	93
14. ábra	Az 5α-androszt-16-én-17-((metil-amino)-karboxilát) (1t) és az 5α-androszt-16-én-17-(<i>N</i> -metil-karbohidroxámsav) (1s) ¹ H-NMR spektrumai.....	97

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

Az irodalmi összefoglalóban található táblázatok jegyzéke:

1. táblázat	Hidrazinszármazékok és aminok bázicitási adatai.....	26
2. táblázat	Benzoil-tiobenzhidrazid gyűrűzási reakciójában keletkezett termékek hozamai az alkalmazott oldószer függvényében.....	36
3. táblázat	A hidroxámsavak csoportosítása.....	40
4. táblázat	Hidroxil-amin-származékok bázicitási adatai.....	40
5. táblázat	Hidroxámsavszármazékok bázicitási adatai.....	42

Kísérleti részben található táblázatok jegyzéke:

1. táblázat	Karbonilezési reakciók <i>N,N</i> -diszubsztituált hidrazinok (R ₂ NNH ₂) jelenlétében.....	63
2. táblázat	Az <i>N,N</i> -difenil- és <i>N,N</i> -dimetil-hidrazin és a 17-jód-5α-androszt-16-én (1) reakciójában keletkező hidrazidok (1a , 1b) CO-NH, 16- H és 18- H ₃ protonjaihoz rendelhető jelek az ¹ H-NMR spektrumokban.....	63

3. táblázat	A monoszubsztituált hidrazinok (RNHNH ₂) jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciók konverzió adatai.....	66
4. táblázat	A monoszubsztituált hidrazinok és a 17-jód-5 α -androszta-16-én (1) reakciójában keletkező hidrazidok (1c , 1d , 1e , 1f) CO-NH, 16-H és 18-H ₃ protonjaihoz rendelhető jelek az ¹ H-NMR spektrumokban.....	68
5. táblázat	17-Jód-5 α -androszt-16-én (1) különböző hidrazinok jelenlétében lejátszódó karbonilezésének konverzió adatai.....	70
6. táblázat	A kiindulási szteránvázas vegyületek reakciókészségének összehasonlítása a hidrazinokarbonilezési reakcióban fenil-hidrazin, (<i>N,N</i> -difenil-hidrazin) jelenlétében.....	74
7. táblázat	1e <i>N'</i> -acetyl-karbohidrazid különböző körülmények között lejátszódó gyűrűzárási reakciója.....	81
8. táblázat	Szteránvázas vegyületek és <i>O</i> -szubsztituált hidroxil-aminok (H ₂ N-OR') reakcióinak konverzió adatai.....	87
9. táblázat	17-Jód-5 α -androszt-16-én (1) karbonilezési reakcióinak konverzió adatai <i>O</i> -szubsztituált hidroxil-amin-származékok (H ₂ N-OR) jelenlétében.....	88
10. táblázat	Az 5 α -androszt-16-én (1) alapvázú hidroxamátszármazékok azonosításra alkalmas jeleihez tartozó kémiai eltolódás értékek (¹ H-NMR).....	89
11. táblázat	Szteránvázas vegyületek és <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminok (RHN-OH) reakcióinak konverzió adatai.....	91
12. táblázat	A 17-jód-5 α -androszta-16-én (1) karbonilezési reakcióinak konverzió adatai <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-amin-származékok (RNH-OH) jelenlétében	92
13. táblázat	Az <i>N</i> -metil-hidroxil-amin és a 17-jód-5 α -androszta-16-én (1) karbonilezési reakciójában keletkezett <i>N</i> -acil- (1s) és <i>O</i> -acil- (1t) származékok szerkezetére utaló ¹ H-NMR jelek kémiai eltolódás értékei.....	96
14. táblázat	Szteránvázas vegyületek és <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminok (RHN-OH) reakcióinak szelektivitás adatai.....	98
15. táblázat	A különböző szteránvázas 17-(<i>N</i> -metil-karbohidrazid)-származékok (1s-3s , 5s , 7s , 9s) legjellemzőbb vázprotonjainak ¹ H-NMR jelei.....	102

16. táblázat Szteránvázás vegyületek és <i>N</i> -szubsztituált hidroxil-aminok (RHN-OH) reakciója különböző oldószerekben.....	103
---	-----

A dolgozatban használt rövidítések jegyzéke

NADPH: nikotinsavamid-adenin-dinukleotid-foszfát

PADPR: foszfoadenozin-difoszforibóz

dba: dibenzilidén-aceton

dppf: 1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén

MAO: monoamin oxidáz

HIV: a humán immunhiányos állapot vírusa ('Human Immunodeficiency Virus')

DNS: dezoxiribonukleinsav

AIDS: szerzett immunhiányos tünetegyüttes ('Acquired Immunodeficiency Syndrome')

PGE₂: prosztaglandin E

EDC: 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid

DCC: diciklohexil-karbodiimid

NOE: mag Overhauser effektus ('Nuclear Overhauser Effect')

KIVONAT

A doktori munka alapvető célja új, feltételezhetően kedvező biológiai aktivitással rendelkező szteroidok szintézise volt, nukleofil hidrazin- és hidroxil-amin-származékok jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus karbonilezési reakció útján. A kapott szteroidok a bizonyítottan 5α -reduktáz inhibitor hatással rendelkező 17-karbonsavamid-származékok nitrogén- és oxigéntartalmú analógjai, melyek feltételezhetően hasonló biológiai aktivitással rendelkeznek, és ígéretesek lehetnek a prosztata hyperplasia és a prosztatarák kezelésében.

Megállapítást nyert, hogy az említett palládium-katalizált karbonilezési reakciókban a különböző szteránvázas hidrazid- és hidroxámsavszármazékok jó szelektivitással szintetizálhatók. A reakciók enyhe körülmények között, magas konverzióval játszódnak le.

A termékek előállítására szolgáló minél hatékonyabb módszer kidolgozása érdekében, a szerző vizsgálta a katalitikus eljárások regioszelektivitását, valamint meghatározta a regioszelektivitást befolyásoló paramétereket. Emellett összehasonlításra került az alkalmazott reagensek és kiindulási szteroidok reakciókészsége. További cél az előállított diacil-hidrazin szteroidok gyűrűzárási reakcióinak vizsgálata volt.

A kísérletek alapján megállapítható, hogy a vizsgált karbonilezési reakciókban az alkalmazott hidrazin és hidroxil-amin-származékok reakciókészségét a kapcsolódó szubsztituens szterikus és elektronikus effektusai határozzák meg. A szteránvázas kiindulási vegyületek tekintetében a reakciókészség függ a távozócsoporthoz tartozó minőségétől és a szteránváz jellegétől.

A kapott eredmények tükrében, a szelektivitási viszonyokat részben azonos, részben eltérő tényezők befolyásolják a hidrazinokarbonilezési és a hidroxámsavszármazékok előállítására szolgáló reakciókban.

A hidrazinok és az *O*-szubsztituált hidroxil-aminok reakciói szelektíven zajlanak le, melléktermékek képződése nélkül.

A hidrazid vegyületek keletkezése során a hidrazinmolekula nagyobb nukleofil erővel rendelkező, kevésbé árnyékolt nitrogénatomja reagál a palládium-acil-kompleksszel. A reakciókészséget a szubsztituens szterikus és elektronikus tulajdonságai együttesen szabják meg.

Az előbbiekkal ellentétben az *N*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciók szelektivitása nemcsak a hidroxil-aminhoz kapcsolódó szubsztituens tulajdonságaitól (térkitöltés, elektronikus effektusok) függ, hanem a szteránváz jellegétől,

valamint az oldószer minőségétől is. Ezen tényezők befolyásának ismeretében az oldószer helyes megválasztásával a kívánt termék állítható elő nagyobb szelektivitással.

Megállapítást nyert, hogy szteránvázas diacil-származékok foszforil-(tri)klorid jelenlétében 2'-szubsztituált 1',3',4'-oxa-diazolokká alakíthatók át jó konverzióval. Vízelvontó szerek helyett kéntartalmú reagensek alkalmazásával 1',3',4'-tia-diazol és 1',3',4'-oxa-diazol termékek elegye keletkezik. A folyamat szelektivitása a kéntartalmú heterociklus irányába növelhető difoszfor-pentaszulfid reagens esetében savas karakterű segédanyagok alkalmazásával. A legkedvezőbb termékösszetétel Lawesson-reagens esetében érhető el, olvadákfázisú reakcióban mikrohullámú energiaközlés hatására.

A kutatások során 54 új szteránvázas vegyület született, nitrogénbázis reagensek jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus eljárásokban és gyűrűzárási reakciókban. A termékek szerkezetének azonosítását különböző spektroszkópai módszerek (^1H -, ^{13}C -NMR, NOE, MS, IR) tették lehetővé. A disszertációban bemutatott eljárás elsőként alkalmaz hidrazinszármazékokat az aminokarbonilezés nukleofil reagenseként. Ugyancsak fontos új megfigyelésnek számít az *N*-szubsztituált hidroxil-aminok reakciójának a körülmények által jelentősen befolyásolható regioszelektivitása.

**Homogeneous catalytic carbonylation reactions in the presence of nitrogen
containing reagents**

(Abstract)

The homogeneous catalytic carbonylation reactions (aminocarbonylation, alkoxycarbonylation) of iodoalkenes and enoltriflates in the presence of "preformed" and *in situ* palladium catalysts are widely used synthetic methods for the synthesis of compounds of practical importance.

To the best of our knowledge, no homogeneous catalytic method for the synthesis of hydrazides is known and only two examples for the synthesis of hydroxamic acid derivatives via catalytic reactions can be found in the literature.

Here, the high-yielding palladium catalysed carbonylation under mild reaction conditions is described as a powerful tool for the synthesis of hydrazides and hydroxamic acid derivatives. 54 novel steroidal compounds were synthesized and characterized by ^1H -, ^{13}C -NMR, NOE, MS and IR measurements.

The present work was initiated by the fact, that steroidal 17-carboxamides, the close analogues of the above derivatives, proved to be efficient 5α -reductase inhibitors.

**Homogenkatalytische Carbonylierungsreaktion in der Gegenwart von
stickstoffhaltigen Basen
(Zusammenfassung)**

Die homogenkatalytischen Carbonylierungsreaktionen der Iodo-alkenen und Enol-triflaten (Aminocarbonylierung, Alkoxycarbonylierung) in Gegenwart von in situ zubereiteten Palladium Katalysatoren sind weit verbreitete synthetischen Methoden für die Herstellung von Carbonylverbindungen.

Unserem besten Wissen nach ist bisher keine homogenkatalytische Methode für die Synthese von Hydraziden bekannt. Für die katalytische Herstellung von Hydroxamsäuren würde bis jetzt nur ein Beispiel bekannt.

Die Palladium katalysierte Carbonylierung unter milden Reaktionsbedingungen erwies sich als eine wirksame Methode für die Synthese der Derivaten von Hydraziden und Hydroxamsäuren. Durch die Anwendung dieser Methode wurden 54 neuartige Steroid Verbindungen hergestellt und durch ^1H -, ^{13}C -NMR, NOE, MS und IR Messungen charakterisiert.

Diese Arbeit war dadurch veranlasst, daß die steroid 17-Säuramide, die nahe Analogen der oben erwähnten Derivaten sind, nachgewiesenermaßen wirksame 5α -reductase Hemmstoffe (Inhibitor) sind.

Előszó

Értekezésemben a fejezeteket az általánosan elfogadott hierarchikus arab számok felhasználásával foglaltam rendbe. Az ábrák és a táblázatok számozását az irodalmi és a kísérleti részben egymástól függetlenül végeztem. Az előállított vegyületeket, a szintézisben felhasznált szteránvázas kiindulási vegyület számával és a sorrendben következő abc betűivel illetttem, a könnyebb áttekinthetőség érdekében.

Az egész tevékenységemet végigkísérő szakmai és baráti segítségéért hálával tartozom elsősorban témavezetőmnek Skodáné Dr. Földes Rita egyetemi docensnek.

Külön köszönet illeti Dr. Kollár László professzor urat, aki mindvégig szakmai tanácsokkal látott el és figyelmével végigkísérte munkámat.

Az analitika területén nyújtott együttműködésükéért köszönetemet fejezem ki Dr. Szalontai Gábornak, dr. Berente Zoltánnak, dr. Czira Gábornak és Pintér Zoltánnak.

Szeretném megemlíteni Dr. Ungváry Ferenc professzor urat, az MTA Petrolkémiai Kutatócsoportjának vezetőjét, aki lehetővé tette, hogy disszertációm a kutatócsoport tagjaként fejezzem be.

Végül köszönettel tartozom a Veszprémi Egyetem Szerves Kémia Tanszék valamennyi dolgozójának, munkatársaimnak munkám során tanúsított önzetlen támogatásukért.

Veszprém, 2002. április 24.

Szarka Zsolt

BEVEZETŐ

A szteránvázas vegyületek felfedezése, szerkezetük és szintézisük tisztázása egy olyan dinamikusan fejlődő vegyületcsalád megismerését jelentette, amely biokémiai és farmakológiai szempontból egyaránt számos nagy jelentőségű képviselővel rendelkezik.

Az említett vegyületek közül az aza-szteroidok csoportja kitüntetett biológiai hatást mutat. Az élő szervezetre gyakorolt hatásukat feltáró kutatások már több évtizeddel ezelőtt megkezdődtek és jelenleg is folynak. Kiemelem a prosztaták és a prosztatata hyperplasia kezelésében elért jelentős eredményeket, amelyek bizonyos aza-szteroidok 17-karbonsavamid-származékainak 5α -reduktáz inhibitor, valamint a 17-(acil-amino)-szteroidok 17α -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz inhibitor hatásának köszönhetők. A szteránváz 17-es helyzetében nitrogéntartalmú heterociklusokat tartalmazó vegyületek (imidazolil-, pirazolil-, triazolil-, piridil-származékok) a farmakológiai vizsgálatok alapján ugyancsak eredményes 17α -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz inhibitoroknak bizonyultak.

Napjainkban a szerves molekulák szén-monoxiddal történő funkcionálizálása dinamikusan fejlődő eljárás, alkalmazása várhatóan továbbra is teret hódít a gyógyszerkémia és a növényvédőszer kémia területén.

A karbonilezési folyamatok tárgykörén belül nagy számú, igen részletes irodalom áll rendelkezésre az aminok jelenlétében lejátszódó aminokarbonilezés leírására vonatkozóan.

A kiterjedt kutatások ellenére hidrazinok jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciókat mostanáig nem vizsgáltak. Hidroxámsavak homogénkatalitikus karbonilezésen keresztül történő szintézisével kapcsolatosan szintén csak szerény eredmények születtek.

Ezek az előzmények fordították figyelmemet arra, hogy a palládium katalizált karbonilezés lehetőségét kutassam szteránvázas hidrazid- és hidroxámsavszármazékok előállítása céljából.

Kísérleteimben kiindulási vegyületként 5α -androsztán és ösztrán vázzal rendelkező származékokat, nukleofil reakciópartnerként szubsztituált hidrazinokat és hidroxil-aminokat használtam. A szintézis során előállított szteránvázas vegyületek a már előzőekben bemutatott inhibitor hatású vegyületek aza-származékainak tekinthetők.

Ugyancsak a szerkezeti hasonlóság szolgáltatta az ötletet oldalláncban nitrogéntartalmú heterociklust tartalmazó szteroidok szintéziséhez. A homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban előállított diacil-hidrazin vegyületek átalakításával

feltételezhetően 17α -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz inhibitor tulajdonsággal rendelkező származékokhoz jutottam.

Az új vegyületek izolálásán és szerkezetének azonosításán túl, további kutatásaimmal a reakciók regioszelektivitásának meghatározását és a regioszelektivitást befolyásoló paraméterek vizsgálatát végeztem el. Ezen tényezők feltárása hozzájárulhat a vizsgált eljárások további tökéletesítéséhez.

1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Dolgozatom első részében a szteránvázis vegyületek szerkezetének, csoportosításának és biológiai szerepének általános bemutatása mellett az aza-szteroidok felépítése és farmakológiai hatásai között fennálló összefüggéseket kívánom részletezni. Ezt követően a palládium katalizált karbonilezési reakciók irodalmának lényeges momentumait foglaltam össze, különös tekintettel az aminokarbonilezési eljárásokra. Külön-külön fejezeteket szenteltem a hidrazin- és hidroxil-amin-származékok tulajdonságainak, acilezési reakcióinak bemutatására, mivel kutatómunkám erre a körre összpontosult. Tekintettel a nitrogéntartalmú szteránvázis heterociklusok biológiai aktivitására, ezen vegyületek diacil-hidrazinokból kiinduló előállítási lehetőségeit a hidrazinok reakcióira irányuló fejezetben ismertetem.

1.1. Szteránvázis vegyületek bemutatása

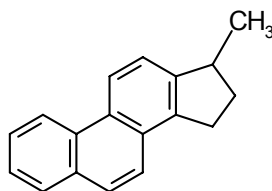
1.1.1. Szteroidok eredete, szerkezete [1]

A szteroidok a természetben előforduló szénvegyületek egyik különösen érdekes és jelentős csoportját alkotják. E vegyületcsalád néhány típusa biokémiai és gyógyászati vonatkozásában óriási fontossággal bír, aminek felismerése meghatározó volt a biológia és az orvostudomány fejlődésében.

A vegyületcsoport elnevezése a legrégebben ismert és tanulmányozott tagjának nevére utal. Ez a vegyület a koleszterin, amelynek nevében görögül a *khole* epét, a *szterosz* szilárdat jelent. Tiszta, kristályos állapotban a koleszterint elsőként 1815-ben epekővekből *Chevreul* nyerte ki, akitől a vegyület elnevezése is származik.

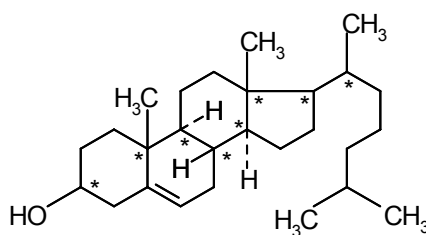
További kutatások azt igazolták, hogy számos, szerves anyagból elkülöníthető termék a koleszterinhez messzemenően hasonló, rokon szerkezettel rendelkezik.

Nagy áttörést jelentett *Diels* 1926-ban végzett dehidrogénezési kísérlete. Koleszterin és epesavak dehidrogénezési reakcióiban a $C_{18}H_{16}$ összegképletű γ -metil-1,2-ciklopentano-fenantrén keletkezését tapasztalta. Ezt a vegyületet utólag a *Diels* szénhidrogén névvel illették. A kísérletek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a vizsgált vegyületek csakis a hidrogénezett 1,2-ciklopentano-fenantrén származékai lehetnek. Későbbiekben a hasonló szerkezetű természetes vegyületeket gyűjtőnéven szteroidoknak nevezték el.



1. ábra A Diels szénhidrogén

A szteroidok szerkezetére vonatkozó kutatások a koleszterin struktúrájának beható vizsgálatával indultak meg.



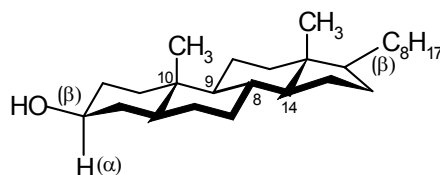
2. ábra A koleszterin szerkezete

Az alapvázat alkotó négy gyűrűt az abc nagy betűivel, még az alkotó szénatomokat sorszámozással jelölik. A szteránvázis vegyületek a molekulát alkotó szénatomok száma és vázhoz kapcsolódó funkciós csoportok száma, minősége, helyzete és térállása szerint különböző csoportokba sorolhatóak be.

A térszerkezet felderítése során figyelembe kell venni, hogy a váz több nem azonos telítettségű aszimmetriacentrumot tartalmaz. A koleszterin struktúrájában nyolc aszimmetriacentrum található, ezekből elméletileg 256 sztereoizomer vezethető le. Megállapodás szerint az aszimmetriacentrumok relatív konfigurációit a C₁₀-aszimmetriacentrumra vonatkoztatják, feltételezve, hogy a 10-helyzetű metilcsoport a gyűrűrendszer általános síkja fölött helyezkedik el. A gyűrűvázhoz kapcsolódó összes szubsztituens, a 10-helyzetű metilcsoportéhoz viszonyítva lehet *cisz* (β) vagy *transz* (α) szerkezetű. A gyűrűváz szubsztituenseinek, valamint a terciér szénatomokhoz fűződő hidrogénatomoknak a térállása meghatározza a gyűrűk kapcsolódási módját. Ennek megfelelően *cisz* vagy *transz* anellációról beszélhetünk.

A kolesztanolban, amely vegyület tekinthető a koleszterin 5-ös pozícióban telített származékának, a térszerkezet típusa *transz-anti*, *transz-anti*, *transz*. Ebben a típus meghatározásban a *transz* megnevezés a három anelláció (A/B, B/C és C/D) módjára vonatkozik, az *anti* szó pedig a két szomszédos aszimmetriacentrum (C₁₀ és C₉, illetve C₈ és C₁₄) egymáshoz viszonyított konfigurációját, vagyis a két aszimmetriacentrumhoz

kapcsolódó metilcsoport és hidrogénatom, illetve -atomok viszonylagos térszerkezetét jelöli.



3. ábra A kolesztanol térszerkezete

A három *transz*-anelláció határozza meg azt, hogy a kolesztán négygyűrűs váza feltűnően lapos, úgynevezett "léc" alakú. Ugyancsak a *transz*-anellációk eredményezik azt a tényt, hogy a három hattagú gyűrű szék alakú, s ez esetben a D-gyűrű nem lehet planáris. A székkonformáció feltüntetésével beszélhetünk a váz szénatomjaihoz kapcsolódó funkciós csoportok és hidrogénatomok axiális, illetve ekvatoriális irányultságáról.

A koleszterin esetében az A és B gyűrű anellációja telítetlen szénatomot tartalmaz (C₅), ezért nem értelmezhető a fenti *cisz* illeszkedés.

1.1.2. Szteroidok csoportosítása [2]

A szteránvázis származékokat szerkezetüket tekintve hét csoportba lehet besorolni.

1. *Szterine*eknek nevezzük azon szteránvázis egyértékű alkoholokat, amelyek részben szabadon, részben nagyobb szénatomszámú alifás karbonsavakkal képzett észterek alakjában igen elterjedtek az élővilágban.
2. Az emberi és az állati epe nagy mennyiségben tartalmaz karbonsav jellegű, α -helyzetű mono-, di-, illetve trihidrox szteroidszármazékokat (*epesavak*).
3. Biológiai aktivitása miatt már régóta ismeretes a szteroidok *szívre ható glikozidok és varangymérgek* csoportja. Glikozid jellegüknek megfelelően e vegyületek egy di-, tri-, tetraszaharidnak megfelelő cukorrészből és egy aglikon részből (genin) épülnek fel.
4. A növényekben található szteránvázis glikozidok egyik csoportját *szaponinoknak* nevezik, mert legtöbbjük vizes oldata erősen habzik. Ez a vegyületcsalád szerkezetileg egy szapogenin aglikonból és egy vagy több cukorkomponensből áll.
5. Azokat a fiziológiás hatású szteránvázis vegyületeket, amelyek a nemi jelleg kialakulásához, illetve aktivitásához szükségesek, *nemi hormonoknak* hívják.

6. Szintén életfontosságú szteroid hormonok a *mellékvesekéreg hormonjai*. A csoportot az A gyűrűben telítetlenséget tartalmazó mineralokortikoidok és a glükokortikoidok képviselik.
7. A *szteránváz* *alkaloidok* alkotják a szteroidok utolsó nagy csoportját. Szerkezeti vonásuk a telített vagy egy kettőskötéssel rendelkező szteránváz, amelynek D gyűrűjéhez bázisos szerkezeti részlet kapcsolódik.

1.1.3. A szteroidok biológiai jelentősége

1.1.3.1. Szteránváz vegyületek általános biológiai aktivitása [3]

A szteránváz vegyületek döntő többsége kiemelkedő biológiai aktivitással rendelkezik. Fejlettebb élő szervezetek működéséhez nélkülözhetetlen a szteroidszármazékok jelenléte. Ezen vegyületek felfedezése, biokémiai funkciójának megértése, szerves kémiai szintézise óriási jelentőséggel bír az egyre korszerűbb és hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztésének szempontjából.

A vegyületcsalád elterjedtségét bizonyítja az a tény, hogy az ember és a magasabb rendű állatok (gerincesek) szervezetének jellegzetes, minden szövetében megtalálható alkotóeleme a koleszterin. A legtöbb szövet a koleszterint 0,05-5 %-ban tartalmazza, legnagyobb mennyiségben a velőállományban mutatható ki.

Az emberi és állati epe a koleszterinen kívül jelentős mennyiségben tartalmaz epesavakat, amelyek a szteroid kolsav származékai. Biológiai rendeltetésük az, hogy a vízben nem oldódó lipoidok (zsírok, lipoid jellegű vitaminok és provitaminok) emulgeálásával azok felszívódását és hasznosítását segítsék elő.

A gyógyászatban már régóta alkalmaznak olyan növényi vizes kivonatokat, amelyek a szívizom működésére serkentőleg hatnak. Ezek a vegyületek a gyűszűvirágfajokból kinyerhető szívreható glikozidok. Kardiotonikus hatásuk azon alapszik, hogy befolyást gyakorolnak a szívizommembrán ion-transzportjára. Szívelégtelenség esetében gyógyszerként alkalmazva a szívizomkontrakció erejét fokozzák.

Életfontosságúak a mellékvesekéreg szteránváz hormonjai. A szervezet víz és sóháztartását a mineralokortikoidok szabályozzák. A glükokortikoidok a szénhidrát-anyagcserét befolyásolják, gátolják az ellenanyag-képződést és a gyulladásos reakciókat.

Farmakológiai jelentőségét tekintve a nemi hormonok és a hormonhatású készítmények kutatása szintén kiemelt helyen szerepel. Az androgén hormonok az anabolikus hatás és a hím jelleg kialakítása mellett egyéb gyógyászatban is kihasználható aktivitással rendelkeznek. Gátolják az egyes tumorok növekedését, fokozzák a csontképzést, emelik a vér kalcium szintjét és serkentik a vörösvértest képzését. Az ösztrogének az androgéneknek megfelelő női nemi hormonok, a nőkre jellemző másodlagos nemi jelleg kialakulásában és fenntartásában játszanak központi szerepet. Farmakológiai hatásuk jelentős, mert vérnyomás csökkentésére alkalmasak, gátolják az androgén hatást és a gonadotrop hormonok termelődését. A progesztogének biztosítják a terhesség fennmaradását. Bizonyos származékaik ösztrogén-progesztogén kombinációban hatékony fogamzásgátló szerek.

1.1.3.2. Bioaktív aza-szteroidok

A nitrogéntartalmú szteroid-származékok hatékonysága a gyógyszerkémiában napjainkban is erőteljesen vizsgált, kutatott terület. Számos eredmény született e vegyületek biológiai aktivitásának, hatásmechanizmusának vizsgálatában.

Azon szteroidmolekulák, amelyek vázában egy, vagy több szénatom helyén nitrogénatomok vannak jelen (aza-szteroidok), érdekes biológiai tulajdonságokat mutatnak. Hasonló biológiai aktivitást eredményezhet a vázhoz kapcsolódó funkciós csoportok nitrogén tartalma.

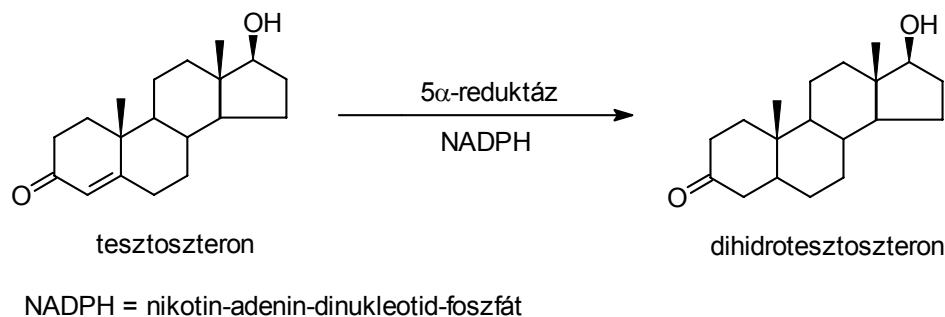
Közülük néhány gyógyászati szempontból is jelentős vegyület. Például a koleszterin aza-analógjáról azt bizonyították, hogy a koleszterin bioszintézisének inhibitoraként működhet [4].

Néhány aza-szteroidnál (pl. 6-aza-B-, ill. 11-aza-C-homo-ösztrognoknál) állatokon végzett kísérletek során fogamzásgátló hatást is tapasztaltak [5]. A vegyületet megtermékenyített patkányok bőre alá juttatva a terhesség megszűnését észlelték. Az aza-szteroid vegyületek az ösztrogén biológiai hatásához hasonló aktivitást mutattak, ami magyarázza az előbbi állatkísérlet eredményét.

A fenti származékokkal végzett biológiai kísérletek során figyelmesek lettek továbbá baktericid, fungicid, koleszterin-hiányt csökkentő, illetve neuromuszkuláris blokkoló hatásra [6].

A szteroid molekula 17-es pozíciója általában igen fontos szerepet játszik a receptorok felismerésében, ezen kívül a bioszintetikus átalakulások is itt játszódnak le. A 17α -alkil- és

a 17α -aril-17-aza-D-homo-androsztán-származékok bioregulációs hatását fedezték fel parazita élőlényeken [4]: képesek gátolni a tesztoszteront dihidrotesztoszteronná redukáló 5α -reduktáz enzim működését (4. ábra). Ez a tulajdonság gyógyszerkémiai szempontból is nagyon jelentős, ugyanis a megemelkedett dihidrotesztoszteron szintet számos betegség kialakulásával összefüggésbe hozzák.



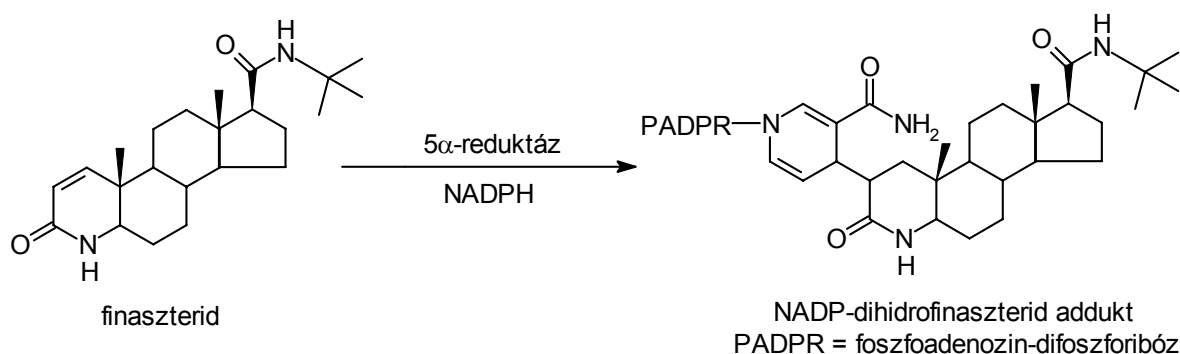
4. ábra Az 5α -reduktáz enzim biokémiai szerepe

Megfigyelést végeztek egy kontrolcsoporton, melynek tagjai endokrin rendellenességben szenvedtek: szervezetükben az 5α -reduktáz enzim egyik izozimja ez okból csak a normális dihidrotesztoszteron szint egyharmad részét tudta biztosítani [7]. Ennek következményeként a csoport tagjainál nem alakult ki prosztata megnagyobbodás, illetve elmaradt a férfiakra jellemző kopaszodás jelensége. Mindezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az 5α -reduktáz enzim blokkolása hatékony módszert jelenthet a megemelkedett dihidrotesztoszteron szint hatásaként kialakuló elváltozások kezelésében.

5α -reduktáz inhibitor tulajdonsággal rendelkező 17β -karbonsavamid-származék a finaszterid, ami Proscar néven kerül forgalomba [8]. Adagolása a férfiaknál bekövetkező jóindulatú prosztata hyperplasia (prosztata megnagyobbodás) gyógyításakor történik.

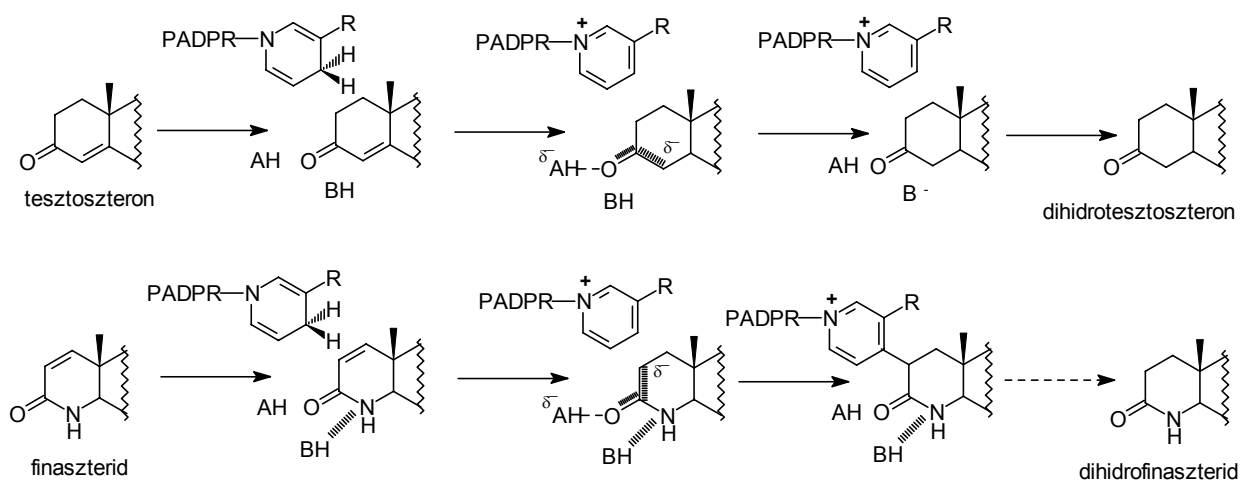
A klinikai vizsgálatokban a finaszterid messze felülmúlta a várakozásokat. Affinitása a prosztata enzim izozimjához igen nagy, ezért először gyors reverzibilis inhibitornak hitték. Más, alaposabb vizsgálatok szerint a finaszterid és analógjai irreverzibilis inhibitorok, melyek az enzimhez kovalens kötéssel, Michael akceptorként kötődnek.

A legújabb eredmények szerint [7] a vegyület hatása azon alapszik, hogy az 5α -reduktáz enzim a tesztoszteron helyett alternatív szubsztrátként a finaszteridet alakítja át dihidrofinaszteriddé, mely azután az enzimhez kötött NADP-dihidrofinaszterid adduktot képez (5. ábra). Az átalakulás másodrendű reakciókonstanssal zajlik le és a keletkező enzim-NADP-dihidrofinaszterid komplex rendkívül stabil, felezési ideje 37°C -on 1 hónap.



5. ábra A finaszterid addukt képzése az 5 α -reduktáz enzimmel

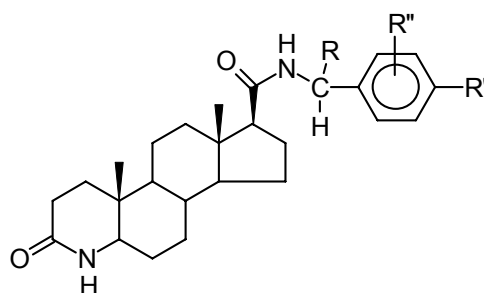
A tesztoszteron és a finaszterid redukciója hasonló szerkezetű enolát intermediereken keresztül játszódik le. A két konkurens reakció az utolsó lépésben különbözik egymástól. Az eltérés abban van, hogy a finaszterid enolát formájában a negatív töltés a 2-es szénatomra kerül. Ebben a pozícióban nem tud lejátszódni a redukcióhoz szükséges proton-transzfer. Emiatt a dihidrofinaszterid képződése helyett egy kovalens kötással rendelkező NADP-dihidrofinaszterid addukt jön létre (6. ábra).



6. ábra Az 5 α -reduktáz enzim blokkolásának mechanizmusa

Ez a mechanizmus magyarázza a finaszterid kivételes hatékonyságát és specifitását a jóindulatú prosztata megnagyobbodás kezelésében.

Az utóbbi időben bizonyították *N*-(diaril-metil)- és *N*-(aril-metil)-5 α -androsztán-17 β -karbonsavamid-származékok (7. ábra) hasonló biológiai hatását [9]. E vegyületeket a megfelelő 17-karbonsavakból kiindulva szintetizálták.

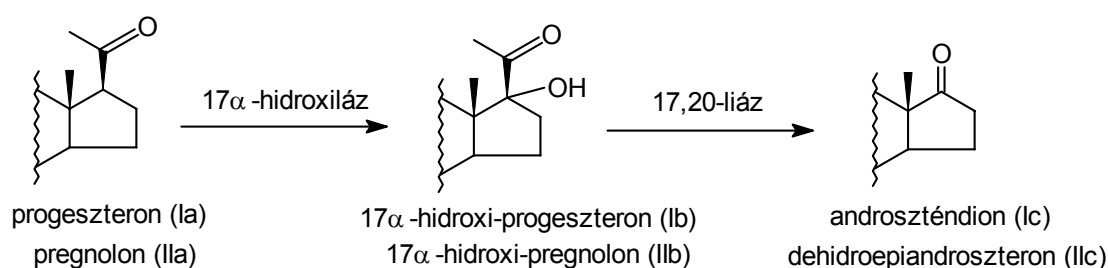


R = alkil-, vagy arilcsoport R' = OH R'' = H, alkoxi, OH

7. ábra *N*-(aril-metil)-5 α -androsztán-17 β -karbonsavamid-származékok

Európában és az Egyesült Államokban a rákos megbetegedések között a halálozási arányt tekintve a prosztaták a második helyre tehető. Becslések szerint, az androgén hormonok hiányban szenvedő betegek 80 %-ánál azt tapasztalták, hogy a tumor növekedés mértékére kedvező hatással van a csökkent tesztoszteron mennyisége.

Androgén szintézist gátlóhatást fedeztek fel 17 α -(acil-amino)-androszt-4-én-3-on-származékoknál [10]. Ezen vegyületcsoport tagjai aktív inhibitorai a 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz enzimnek. Az enzim szerepe, hogy a progeszteronból és pregnolonból származó 17 α -hidroxi-származékokat szintetizáljon, amelyeket egy következő lépésben androszt-4-én-3,17-dionná (androszténdion), illetve 3 α -hidroxi-androszt-5-én-17-onná (dehidroepiandroszteron) alakít át (8. ábra). Ez a reakció része az androgén hormonok (pl. tesztoszteron) szintézisútjának, aminek blokkolása hatékony módszert jelenthet a prosztata hypertrophia és az androgénfüggő tumoros betegségek kezelésében.



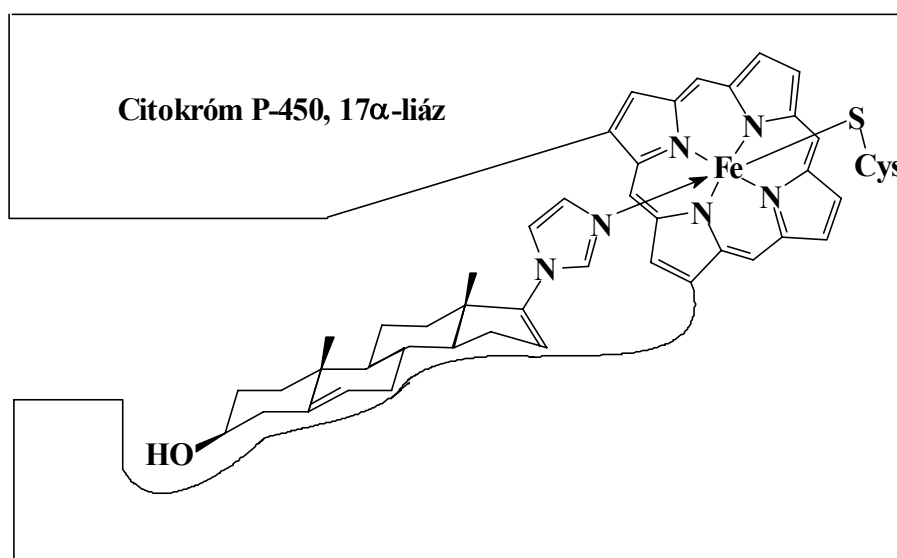
8. ábra A 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz enzim biokémiai szerepe

A kísérletek során azt tapasztalták, hogy a tesztoszteron-acetát is rendelkezik 17,20-liáz gátló hatással. Az eredmény hatására olyan metabolikusan stabil tesztoszteron-acetát analógokat szintetizáltak, amelyekben a 17-es szénatomhoz az acetyl funkciós csoport helyett amid, karbamid, guanidin rész kapcsolódott. Az így előállított származékok a vizsgálatok során aktívnak bizonyultak.

Potter és munkatársai 17-es helyzetben 3'-piridil-csoportot tartalmazó, a 16-os szénatomon kettőskötéssel rendelkező 3 β -acetoxi-5 α -androsztán-származékok 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz inhibitor hatását ismertették [11].

A 17-es pozícióban imidazol, pirazol, izoxazol heterociklusos gyűrűt tartalmazó androszta-5,16-diének szintén blokkolják a 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz működését [12]. A heteroatomot tartalmazó gyűrű szerkezete meghatározza az inhibitor hatás mértékét. A 4'-imidazolil-származékok erős blokkoló hatással rendelkeznek, míg a 2'-imidazolil-csoportot tartalmazó szteroidok csak kis mértékben képesek a biokémiai folyamat gátlására.

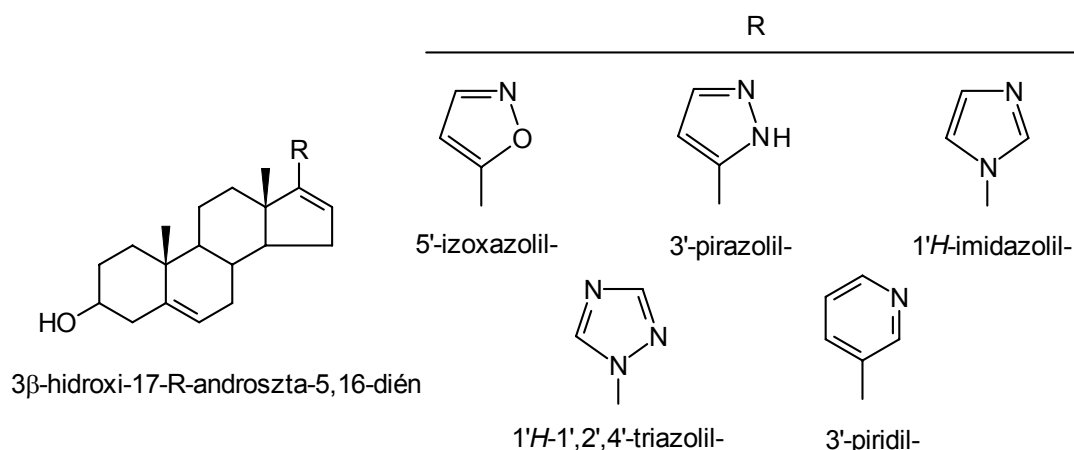
A szerkezet és az aktivitás összefüggésének vizsgálatok feltárták, hogy az enzimet a nitrogénatom nemkötő elektronpárja blokkolja azáltal, hogy koordinálódik az enzim aktív centrumában elhelyezkedő hem vasatomjához (9.ábra). Minden olyan hatás (pl. nagy térkitöltésű csoportok jelenléte, delokalizáció), amely rontja a nitrogén koordinációs készségét, aktivitását is csökkenti [12].



9. ábra A 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz inhibitor koordinációja az enzimhez

Az ugyancsak nitrogén heteroatomot tartalmazó 17-(1'*H*-1',2',4'-triazol-1'-il)- és 17-(1'*H*-imidazol-1'-il)-androszta-5,16-diének ígéretesnek bizonyultak a farmakológiai vizsgálatok alapján [13]. Az aktivitásért felelős nitrogénatom a heterociklus 3-as és 4-es pozíciójában található.

A 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz inhibitor hatással rendelkező heterociklusos szteránvázak vegyületek képviselőit a 10. ábra szemlélteti.



10. ábra A 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz inhibitor hatású heterociklusos vegyületek

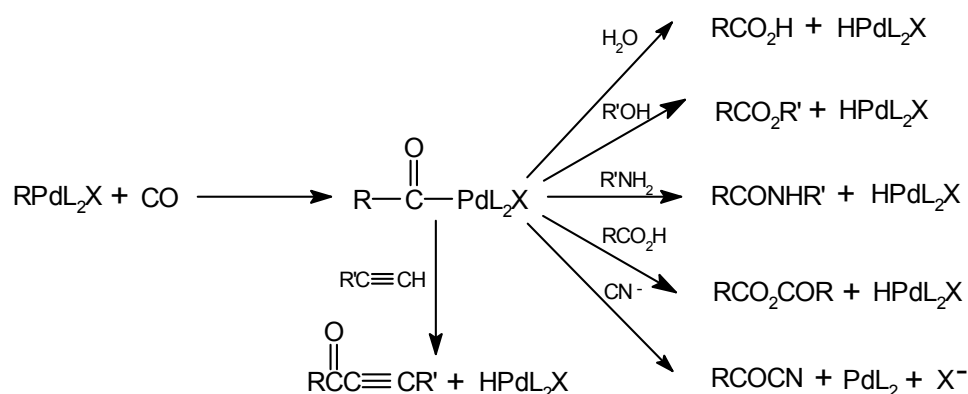
1.2. Karbonilezési reakciók

Az átmeneti-fém katalizált karbonilezési reakciók a legkülönbözőbb karbonil-származékok szerves kémiai szintézisét teszik lehetővé laboratóriumi, illetve ipari méretekben egyaránt. Példaként a propén hidroformilezése jelenleg a legnagyobb méretekben folyó homogénkatalitikus vegyipari eljárás [14].

A karbonilezési reakciók alkalmazásával olyan optikailag aktív aldehidek, karbonsavak, észterek, amidok állíthatók elő, amelyek fontos intermediereként szerepelnek a gyógyszerkémiai, növényvédőszer kémiai és a preparatív kémia egyéb területein.

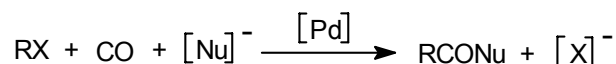
1.2.1. Palládium katalizált karbonilezés általános áttekintése

Szén-monoxid atmoszférában a σ -kötéssel kapcsolódó szerves csoportokat tartalmazó palládium-komplexek acil-palládium-komplexeiké alakulnak, amelyek képesek reakcióba lépni vízzel, alkoholokkal, aminosokkal vagy egyéb nukleofil vegyületekkel (11. ábra). Termékként karbonsavszármazékok vagy karbonilvegyületek nyerhetők [15].



11. ábra Acil-palládium-komplex reakciója nukleofil vegyületekkel

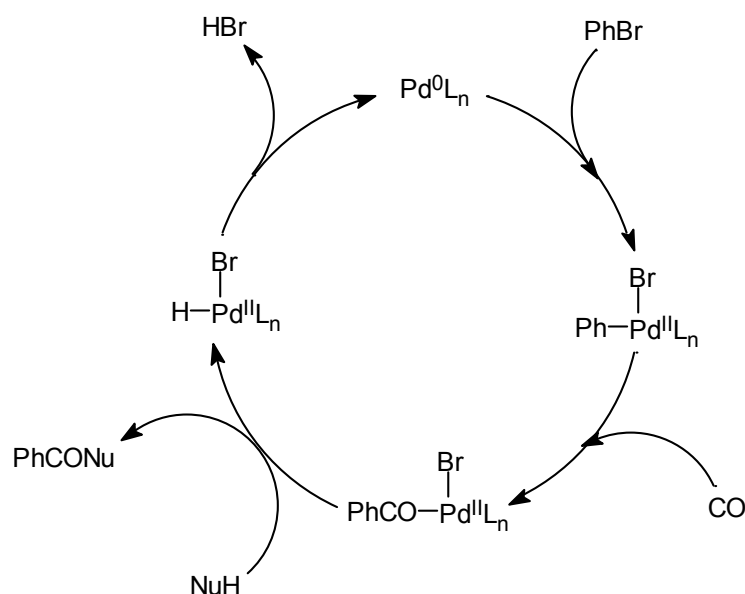
A katalitikus karbonilezési reakciókban kiindulási vegyületekként alkalmazhatóak aromás szénhidrogének, aril-fém-komplexek, aril-halogenidek, aril-diazónium sók, alkil-halogenidek, allil-halogenidek, észterek, fémorganikus-vinil-halogenidek, vinil-halogenidek, alkének, diének és acetilének (12. ábra).



12. ábra A katalitikus karbonilezési reakció általános egyenlete

Ezen homogénkatalitikus reakciók különböző palládium-komplexek jelenlétében játszódhatnak le. A σ -kötésű szerves csoportokat tartalmazó palládium-komplexek számos reakcióban előállíthatóak és a karbonilezés lejátszódása után kapott HPdL_2X vegyületek könnyen visszaalakíthatóak szerves palládium-komplexekké. Így a folyamat lejátszódásához sok esetben elegendő katalitikus mennyiségű palládium-vegyület jelenléte.

A palládium-katalizált karbonilezés feltételezett mechanizmusát a bróm-benzol példáján a 13. ábra mutatja be. Az első, oxidatív addíciós lépést a szén-monoxid beékelődése követi, ezután a nukleofil reagens (pl. HO^- , RO^- , R_2N^- , RCOO^- , F^-) hatására keletkezik a termék karbonilszármazék. A palládium-hidrid egy redukzív eliminációs lépésen keresztül alakul vissza az aktív formává [16]. A kilépő hidrogén-bromid megkötésére bázis jelenlétét biztosítják.



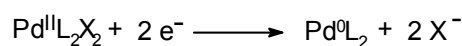
13. ábra A bróm-benzol karbonilezési reakciójának katalitikus ciklusa

A katalitikus hatást a Pd^0 -komplex fejt ki, amely "in situ" keletkezik a katalizátor prekursor komplexből. Ez az aktív forma alkalmas aril- és vinil-halogenidek, aril- és vinil-triflátok, allil-acetátok és karbonátok hatékony átalakítására.

A prekursor komplexben a palládium lehet már eleve 0 oxidációfokú (pl. $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}^0(\text{dba})_2$), azonban nagyobb stabilitásuk miatt igen elterjedtek a $\text{Pd}(\text{II})$ vegyületek is ($\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{X}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n \text{PPh}_3$). A vizsgált reakciókban az aktív katalizátorforma minden esetben Pd^0L_2 összetételű [17].

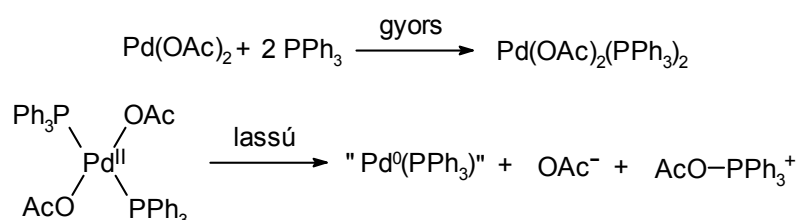
Pd^0L_4 típusú prekursorokból a kis ligandumszámú Pd^0L_2 aktív komplex disszociációs folyamatok eredményeként képződik.

Ugyanez a katalizátorforma alakul ki a kétértékű $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{X}_2$ komplex sztöchiometrikusan két elektronnal végbemenő teljes redukciója során (14. ábra).



14. ábra A $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{X}_2$ komplex redukciója

A $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és PPh_3 rendszerben első lépésként kialakul a $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{X}_2$ komplex, amely kvantitatív intramolekuláris redukcióban 0 oxidációfokú Pd-trifenil-foszfín-komplexxé alakul át a trifenil-foszfín hatására (15. ábra) [18].



15. ábra Az aktív Pd forma kialakulása $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és PPh_3 rendszerben

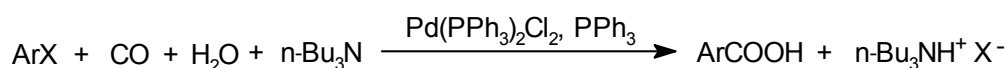
Kísérletekkel igazolták, hogy a Pd^{II} -vegyület redukciója csak abban az esetben játszódik le, ha központi fémionhoz oxigéntartalmú ligandum vagy anion kapcsolódik.

Két ekvivalens trifenil-foszfín alkalmazása esetén kis stabilitású Pd^0 -trifenil-foszfín-komplex keletkezik, amely a szubsztrátum jelenlétében a katalitikus ciklus oxidatív addíciós lépésében vesz részt. Trifenil-foszfín felesleg hatására a keletkezett aktív forma elektrokémiai tulajdonságai hasonlítanak a $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ komplex tulajdonságaihoz.

1.2.2. Karbonsavak és észterek előállítása karbonilezési reakcióban

A vinil-halogenidek és az aril-halogenidek azonos körülmények között nagyon hasonlóan reagálnak, a reakció során a megfelelő nukleofil partner alkalmazásával karbonsavszármazékok széles skálája nyerhető közvetlenül.

Aril-bromidok $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor jelenlétében a megfelelő aromás karbonsavvá alakíthatóak át, szén-monoxid atmoszféra alatt vizet tartalmazó tri-*n*-butil-amin és két ekvivalens trifenil-foszfín jelenlétében (16. ábra) [19].

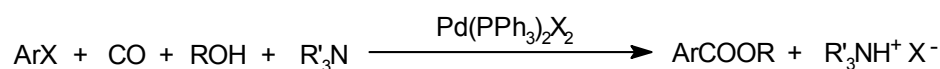


X = Br, I

16. ábra Aromás karbonsavak előállítása karbonilezési reakcióban

Fázistranszfer eljárás felhasználásával benzil-, vinil-, aril- és heterociklusos-halogenidekből jó hozammal karbonsavak szintetizálhatóak [20].

Aril-bromidok vagy -jodidok karbonilezhetőek $\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor alkalmazásával szén-monoxid atmoszférában tercier-aminok jelenlétében, ahol nukleofil reagensként alkoholt alkalmaznak (17. ábra). A reakció jó hozammal karbonsav észtert eredményez [21].



X = Br, I

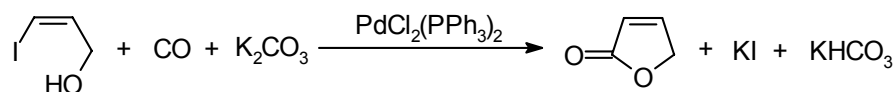
17. ábra Aril-halogenidek karbonilezése tercier-aminok jelenlétében

Bázisként használható nátrium-acetát, illetve dietil-amin egyaránt. Metilészterek előállításakor kedvezőbb, ha a reakciót nyomás alatt kivitelezik.

A szintézis során az észter az intermedier alkoxi-aroil-palládium-komplexből keletkezik a redukzív elimináció során. Ezzel az eljárással gyűrűs laktonok is előállíthatóak a megfelelő *o*-bróm-fenil-alkanolokból [22].

Vinil-halogenidek szintén jó hozammal adják az előbb említett reakciót. A kiindulási vegyületek sztereokémiája a karbonilezési reakcióban túlnyomórészt változatlan marad, ha enyhe reakció körülmények mellett palládium-triaril-foszfín katalizátort alkalmaznak [21].

1-Bróm- és 1-jód-1-propén-3-ol kiindulási vegyületekből szén-monoxid atmoszférában hasonló körülmények között γ -lakton szintetizálható (18. ábra) [23].



18. ábra γ -Lakton előállítása 1-jód-1-propén-3-ol kiindulási vegyületből karbonilezési reakcióban

1.2.3. Az aminokarbonilezési reakció

Aril-, illetve vinil-jodidok vagy -bromidok könnyen reagálnak szén-monoxiddal és primer vagy szekunder aminokkal $\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor jelenlétében. A reakcióban *N*-alkil-, vagy *N,N*-dialkil-karbonsavamidok keletkeznek [24]. A reakció mechanizmusa hasonló az észterképzésben tapasztaltakhoz, azonban az aminokarbonilezésben reagensként egy jóval nagyobb nukleofil erővel rendelkező amin szerepel, a kevésbé nukleofil alkohol helyett. A reakció sebességét és az átalakulást tekintve, ezért az amid szintézis a kedvezőbb. Például a bróm-benzol tizenhét-szer gyorsabban reagál a benzil-ammal *N*-benzil-benzamidot képezve, mint a *n*-butanollal, amely reakcióban *n*-butil-benzoát keletkezik [25].

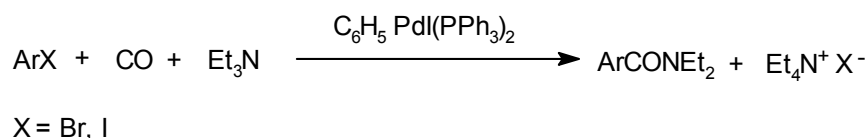
Ha gyengén bázikus amint alkalmazunk a reakcióban, akkor egy savakceptorként működő tercier amin jelenléte szükséges, egyéb esetekben ezt a szerepet maga a reagens is betöltheti.

Kísérletekkel igazolták, hogy az aromás gyűrűhöz elektrondonor, illetve elektronakceptor funkciós csoportot kapcsolva az aminokarbonilezési reakció egyaránt lejártszódik.

Egyedül az elektronszívó nitrocsoporthoz jelenléte befolyásolja jelentősen az amidképződést, mivel a Pd katalizátor a nitrocsoporthoz redukcióját is katalizálja, így végtermékként fenil-karbamid-származékok is keletkeznek [24].

Aminokarbonilezési reakció alkalmazásával aril-bromid-származékokból gyógyszerkémiailag szempontból értékes gyűrűs laktámok állíthatók elő [26].

Aril-jodidok rövidebb szénláncú tercier alkil-aminokkal Pd-katalizált karbonilezési reakcióban *N,N*-dialkil-karbonsavamidokat képeznek (19. ábra) [27].

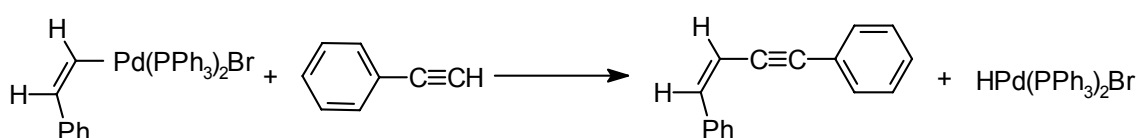


19. ábra Aril-jodidok karbonilezési reakciója tercier trialkil-aminokkal

Vinil-halogenidek aminokarbonilezési reakciója sztereospecifikusnak tekinthető, azaz a kiindulási olefin geometriája a folyamat során változatlan marad. Irodalmi adatok szerint a sebesség-meghatározó lépés az amin nukleofil támadása az acil-palládium(II)-komplexe.

A reakció sztereospecifikus voltát két tényező indokolja. Egyrészt az aminok jelentős nukleofil ereje (összevetve az alkoholok nukleofilitásával), másrészt a folyamat sebességmeghatározó lépése játszik nagy szerepet. Az izomerizáció jelensége feltételezhetően az alkenil-komplex esetében zajlik le. Az acil-komplex gyors átalakulása azonban az acil és az alkenil forma között végbemenő egyensúlyi folyamatban csökkenti az utóbbi komplex egyensúlyi koncentrációját, ezáltal csökken az izomerizáció valószínűsége [24].

Erős bázisok hatására (pl. pirrolidon) mellékreakcióként a vinil-halogenidek *transz*-dehidrohalogéneződése játszódhat le. A keletkező acetilénszármazék reagálhat a *cisz*-Pd-alkenil-kompleksszel, a reakció termékeként vinil-acetilén-származék képződik (20. ábra) [24].

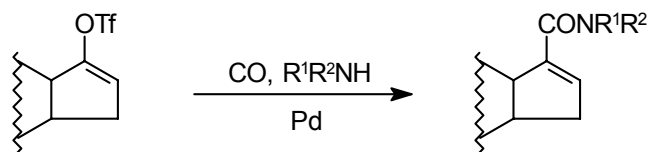


20. ábra Alkenil-halogenidek dehidrohalogéneződése során lejátszódó mellékreakció

Early és munkatársai a *gelsemin* nevű alkaloidot állítottak elő egy alkenil-triflát-származék és 2-bróm-anilin palládium katalizált karbonilezési reakciójában. Az eljárásban jó hozammal, szelektíven a megfelelő 2-bróm-anilid terméket kapták meg. A reakció szelektivitása azzal magyarázható, hogy a vinil-triflátok sokkal nagyobb sebességgel vesznek részt az aminokarbonilezés oxidatív addíciós folyamatában, mint az aril-bromidok [28].

Az aminokarbonilezési reakciót szteránvázis kiindulási vegyületek esetében is alkalmazták. Cacchi és munkatársainak eredményei szerint szteránvázis enol- és aril-

triflátokból aminok jelenlétében Pd^0 -katalizátor segítségével, szén-monoxid atmoszférában α,β -telítetlen amidok állíthatók elő enyhe reakciókörülmények között (21. ábra) [29, 30].



21. ábra Szteránvázás alkenil-triflátok aminokarbonilezése

A katalitikus rendszerben a trifenil-foszfín / katalizátor 2:1 arányának növelésével, illetve 1,1'-*bis*(difenil-foszfino)-ferrocén (DPPF) alkalmazásával a konverzió erőteljes csökkenését tapasztalták [30].

5 α -reduktáz inhibitor tulajdonsággal rendelkező 4-aza-17-karboxamid-származékok szintézisét is megvalósították 17-jód-5 α -androszt-16-én típusú vegyületekből homogénkatalitikus aminokarbonilezési reakcióban [31].

1.2.4. Karbonsavanhidridek szintézise karbonilezési reakcióban

Az előzőekben láthattuk, hogy a palládium katalizált karbonilezés jól ismert eljárás karbonsavszármazékok előállítására. Szén-monoxid atmoszférában a szén-monoxid gyors beékelődése során kialakuló Pd-acil intermedier hidrolízisével a megfelelő karbonsav keletkezik, amely reagálhat egy másik palládium-acil-kompleksszel, így végül termékként savanhidridet kapunk.

A savanhidrid képződése kis nukleofil erővel rendelkező reagensek alkalmazása esetén nemkívánatos mellékreakció is lehet. Megfigyelték, hogy 17-jód-16-alkenil vegyületekből szteránvázás 17-karbonsavanhidrid-származékok keletkezhetnek azáltal, hogy nukleofil reakcióban az üvegedények falán nyomokban jelenlévő víz reagál a palládium-acil intermedierrel [32].

1.3. A hidrazovegyületek és hidrazidszármazékok tulajdonságai

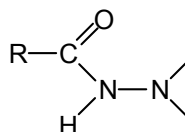
1.3.1. Elektronikus és szerkezeti tulajdonságok

A hidrazinok szerkezetüket tekintve diimidekből vezethetőek le, míg a hidrazidok szerkezetileg egyaránt tulajdoníthatók a karbonsavak illetve a hidrazinok származékainak.

A hidrazin molekulában az aminocsoportok egymáshoz viszonyított relatív elfordulása körülbelül 90° , aminek hatására a magános elektronpárok megközelítőleg ortogonális síkokban helyezkednek el [33]. A nitrogénatomok sp^3 -hibridállapotban vannak jelen és a hidrogénatomok ferde állásúak. A ferde állású konformáció IR és Raman spektrumok alapján igazolható. A nitrogén-nitrogén közötti távolság $1,45 \text{ \AA}$ [34].

Szubsztituált hidrazinok esetében a két nitrogénatom kötéstávolsága növekszik, míg a diéderes szög csökken. Nagy térkitöltésű, illetve delokalizációra alkalmas szubsztituensek hatására (pl. formil-, karboxilcsoport) a nitrogénatomok sp^2 -hibrid állapotúvá válnak. A jelenség azzal magyarázható, hogy a nitrogénatom magános elektronpárja kölcsönhatásba lép a szomszédos karbonilcsoport kettőskötésével, melynek hatására a legtöbb hidrazid planáris szerkezetű. A molekulában a nitrogénatomok közötti távolság kisebb, mint a hidrazinokban, ami azzal magyarázható, hogy az elektronszívó acilcsoport csökkenti a taszítást a nitrogénatomok magános elektronpárjai között [35].

Monohidrazidok szerkezetére jellemző, hogy a láncvégi nitrogénatom síkháromszög térszerkezetű. A hidrazid molekularészlet atomjai egy síkban helyezkednek el (22. ábra).



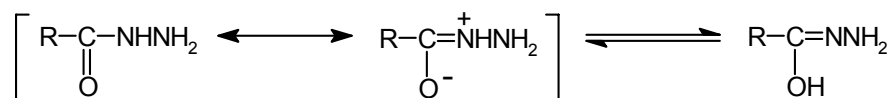
22. ábra Monohidrazidok általános szerkezete

A szubsztituált hidrazidok dipólusmomentum vizsgálata alapján arra következtettek, hogy monoszubsztituált hidrazidok esetében, a kapcsolódó R csoport és a terminális nitrogénatom *transz* elhelyezkedésű a szén-nitrogénatom tengelyéhez képest. Az aminocsoport hidrogénjei hidrogénkötést alakítanak ki a karbonilcsoport oxigénjével.

A szimmetrikus diacil-hidrazinok (pl. 1,2-diacetil-hidrazin) centroszimmetrikusan planáris molekulák.

Kitérés tapasztalható a planáris síkból a nagy méretű többszörösen szubsztituált hidrazidok (pl. *N,N'*-diszukcinimid) esetében. A molekula egy szimmetria tengellyel rendelkezik, amely párhuzamos a nitrogén-nitrogén kötéssel. A két imid gyűrű elfordulása az acil-karbonil-csoportok nem kötő elektronjai között fellépő taszításból adódik [36].

A hidrazidokban hidrogén vándorlás tapasztalható a nitrogénatomról az oxigénatom irányába, amely által az amid forma enol formává alakul (23. ábra). A monoacil-hidrazinok azonban inkább amidként viselkednek és alig tapasztalható a keto-enol tautoméria jelensége.



23. ábra Monoacil-hidrazinok keto-enol tautomériája

Kísérletekkel igazolták, hogy az 1,2-diacil-hidrazinokban kizárólag az egyik karbonilcsoport alakulhat át enol formába. Az 1,2-diacetil-hidrazin és a diazometán reakciójában keletkező vegyületben kizárólag egy metoxycsoportot mutattak ki. 1,2-Dibenzoil-hidrazin esetében az *O*-metilezett forma közel 50 % [37].

1.3.2. Bázicitási jellemzők [38]

A hidrazin és szubsztituált származékai (RNHNHR') legjellemzőbb reakcióikban mint nukleofil reagensek vesznek részt. Magának a hidrazinnak a bázicitása az ammónia és a hidroxil-amin bázicitása közé esik. A bázikus hatást a nitrogénatomok magános elektronpárjai fejtik ki, amelyek jóval lazábban kötöttek, mint a kötő elektronpárok, így elektronhiányos ionokkal vagy Lewis-savakkal könnyen reakcióba lépnek. Brönstedt-Lowry savaktól protont vesznek fel. Ionos oldószerekben erős proton donorok jelenlétében egymást követő reakciólépésben (RNHNH₂R')⁺ és (RNH₂NH₂R')²⁺ összetételű ionok keletkeznek. Hidrazinok diprotonálódása szupersavas közegben tapasztalható. Gyengébb protondonorok hatására, hidrogén átmenet helyett egy hidrogénkötésű komplex alakul ki. Az aminokhoz hasonlóan a hidrazinok bázicitását az oldószer jellege, a hőmérséklet, és a kapcsolódó funkciós csoportok induktív, rezonancia és sztérikus effektusai határozzák meg. A hidrazinok báziserősségét a protonfelvétellel kapott konjugált sav disszociációs állandójából számított pK_a értékekkel lehet jellemezni (1. táblázat).

A hidrazin egyik hidrogénjét alkilcsoporttal helyettesítve, a báziserősség kismértékű csökkenését tapasztaljuk. További alkilcsoportok kapcsolódása további csökkenést eredményez. Ez a tendencia ellentétben áll az ammónia és a szubsztituált aminok bázicitási viszonyával.

1. táblázat Hidrazinszármazékok és aminok bázicitási adatai

Vegyületek	pK _a értékek
	(25 °C-on, vizes oldatokban)
Hidrazin	8,07
Metil-hidrazin	7,87
1,1-Dimetil-hidrazin	7,21
1,2-Dimetil-hidrazin	7,52
Fenil-hidrazin	5,10
Acetil-hidrazin	3,24
Benzoil-hidrazin	3,03
Anilin	4,60
Ammónia	9,24
Trietil-amin	10,67

A szubsztituensek egymáshoz viszonyított helyzete alapján a szimmetrikusan diszubsztituált hidrazinok erősebb bázisok, mint az aszimmetrikusan diszubsztituált megfelelőik.

Igazolták, hogy a monoszubsztituált alkil-hidrazinok esetében a protonálódás a szubsztituált nitrogénatomon játszódik le.

Az aril szubsztituens jelenléte a bázicitás csökkenését okozza, hiszen a nitrogénatom magános elektronpárja is részt vesz az aromás gyűrű elektronjainak delokalizációjában. Azonban a bázicitás különbsége a fenil-hidrazin és a hidrazin között nem olyan nagy mértékű, mint az ammónia és az anilin között. Ez azzal magyarázható, hogy a terminális nitrogénatom a fenil-hidrazin molekulában könnyebben protonálható.

A monoacilhidrazinok gyenge bázisok, ezért sót képeznek szervesen savakkal. Az ecetsavhidrazid bázicitása (pK_a = 3,24) 5 pK_a értékkel kisebb, mint a hidraziné. A csökkenés összefüggésben áll azzal, hogy az acetylsoport negatív induktív és rezonancia effektusa csökkenti az elektron koncentrációt a kapcsolódó nitrogénatomon [39]. Hasonlóan indokolható a benzoil-hidrazin alacsony bázikussága.

Elektronszívó fenilsoport jelenléte tovább csökkenti a hidrazidok bázicitását olyannyira, hogy a vegyület már savas karakterrel rendelkezik. Így például az 1-benzoil-2-fenil-hidrazin csak bázisban oldható.

Az acilcsoportozhoz kapcsolódó nitrogén hidrogénje gyengén savas karakterű, melynek során a diacil-hidrazinok alkalmasak só képzésére. A diformil-hidrazin esetében a mononátriumsója mellett a dinátriumsója is előállítható.

1.3.3. A hidrazinszármazékok biológiai aktivitása

A hidrazinszármazékok élő szervezetben keletkező metabolitjai meglepően aktívnak bizonyultak.

Kutatók már a hetvenes években olyan, a természetben is előforduló hidrazidszármazékokat fedeztek fel, melyek rendelkeznek antibiotikus hatással. Ezek a vegyületek gátolják néhány gomba faj növekedését, ezért hatásmechanizmusuk alapján fungicidekként alkalmazhatóak. [40]

A mono- és diacil-hidrazinok biológiai aktivitása ígéretesnek bizonyulhat az orvostudomány egyéb területein is. Szubsztituált hidrazidok antibakteriális [41], gyulladáscsökkentő [42] és tuberkulózis ellenes [43] aktivitásának felhasználásával kedvező eredményeket értek el.

Az iproniazid depresszió csökkentő és monoamin oxidáz (MAO) inhibitor hatásának felfedezése óta, nagy számú hidrazidszármazékot állítottak elő és teszteltek gyógyszerként [44]. A MAO fontos szerepet játszik életfontosságú aminok oxidatív dezaminálásában. Ezen aminok közé tartozik a szerotonin, adrenalin, noradrenalin, dopamin és a triptamin. A MAO inhibitor gátolja az aminok metabolikus folyamatait, ezáltal növeli az amin koncentrációt az agyban és más szövetekben, ami jobb közérzetet eredményez.

A szervezetben az iproniazid hidrolízis hatására izonikotinsavvá és izopropil-hidrazinná alakul át, az utóbbi vegyület biztosítja az aktív hatást.

A kevésbé toxikus diacil-hidrazinok enzimatis és nem enzimatis hidrolízise során keletkező acetil-hidrazin szintén hatékony MAO inhibitor hatást mutat.

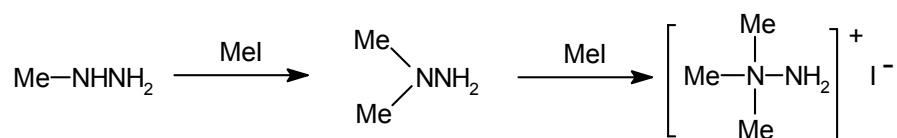
A kilencvenes évek végén Zhao és munkatársai nyomán *N,N*-bisz-aroil-hidrazin-származékok HIV-1 integráz inhibitor tulajdonsága került napvilágra [45]. A HIV-1 integráz enzim nélkülözhetetlen a vírus reprodukciójához. Ez az enzim a felelős azért, hogy a dinukleotid egységeket eltávolítsa a vírus DNS-ének 3' végződéseiről, valamint hogy a 3' végződésű szálak a citoplazmából a magba jussanak, ahol a vírushordozó DNS-ének megfelelő bázispárjaihoz kapcsolódnak. Ebből a megfontolásból a HIV-1 integráz blokkolása eredményes lehet az AIDS gyógyításában.

Prostaglandin E (PGE₂) receptor antagonistá hatással rendelkező diacil-hidrazin molekula részletet tartalmazó vegyületeket is szintetizáltak [46]. Az élő szövet gyulladásakor, sérülésekor keletkező PGE₂ és a kialakuló fájdalomérzet összefüggésben áll. A PGE₂ antagonistá hatású vegyületek fájdalomcsillapító tulajdonsága azon alapszik, hogy a gyulladt szövetekben a keletkezett PGE₂ hatására fokozott fájdalomérzet alakul ki, ami csökkenthető a PGE₂ receptorok szelektív blokkolásával.

1.3.4. Hidrazinok alkilezési és acilezési reakciói

1.3.4.1. Az alkilezési reakciók regioszelektivitása

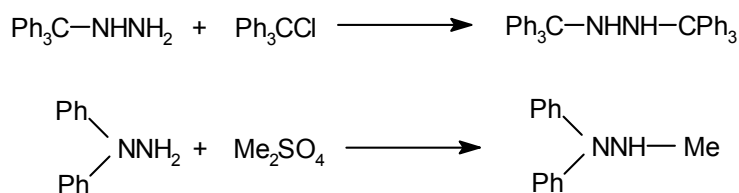
Amint az 1.3.2. fejezet tárgyalta, szubsztituált hidrazinszármazékba további alkilcsoport bevitele csökkenti a vegyület bázicitását, azonban ez nem feltétlenül jelenti a nukleofil jelleg csökkenését is. Metil-hidrazin alkilezési reakcióiban azt tapasztalták, hogy a különböző alkilezőszerek többségénél az alkilezés a szubsztituált nitrogénatomon történik [47] (24. ábra).



24. ábra Metil-hidrazin alkilezése

A metilezőszert feleslegben alkalmazva az 1,1-dimetil-hidrazin szubsztituált nitrogénatomja tovább alkilezhető triszubsztituált származékká [48]. Az aril-hidrazidok egyszerű alkilezőszerekkel szintén alkilezhetőek abban az esetben, ha az arilcsoport nem nagymértékben elektronszívó tulajdonságú. Fenil-hidrazinból metil-jodid felesleg hatására 1,1-dimetil-1-fenil-hidrazónium-jodid keletkezik [49].

Nagy térigényű funkciós csoportokat tartalmazó hidrazinok, illetve diaril-hidrazinok esetében az alkilezés a szubsztituátlan nitrogénatomon következik be [50] (25. ábra).



25. ábra Nagy térkitöltésű funkciós csoportot tartalmazó hidrazinok és diaril-hidrazinok alkilezése

A hidrazinok reakciókészsége az sp^3 szénatommal lejátszódó reakcióiban (pl. alkilezés metil-jodiddal) tapasztaltakhoz képest több nagyságrenddel megnőhet abban az esetben, amikor a hidrazinszármazék sp^2 hibridállapotú szénet tartalmazó centrumot támad (pl. acil, vinil csoport). A rendhagyóan megnövekedett nukleofil jelleg eltér a vegyület bázicitásának pK_a értéke alapján vártaktól, vagy más sav-bázis elméletek alapján számítható reaktivitásoktól. Az eltérést az α -effektussal magyarázzák [51].

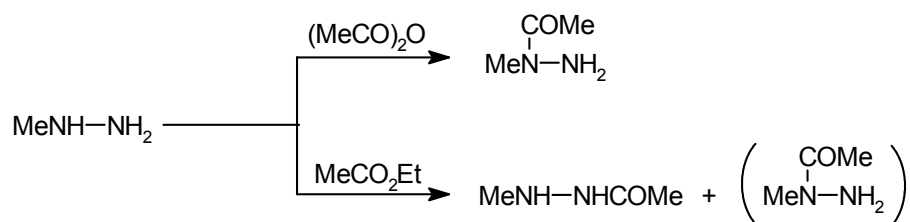
Szubsztituált hidrazinok esetében az α -effektus a hidrazinszármazék bázicitásának csökkenésével csökken. A fenil-hidrazin α -effektussal rendelkezik, azonban mértéke kisebb, mint a hidrazin esetében tapasztalták. Hidrazinok nukleofil erejének változása feltételezhetően azon alapszik, hogy a magános elektronpárok elektronjai között fellépő elektrontaszítás az átmeneti állapotban enyhül [52]. Magyarázattal szolgálhat még a jelenség értelmezésére egy molekula orbitál perturbációs elmélet is [53].

1.3.4.2. Az acilezési reakciók regioszelektivitása

A nem szimmetrikusan szubsztituált hidrazinszármazékok acilezési reakciójának regioszelektivitását mind az elektronikus, mind a szterikus tényezők erőteljesen befolyásolják, a hidrazin, illetve a reagens oldaláról egyaránt.

Összehasonlítva a hidrazinszármazékok acilezési és alkilezési reakcióit, az acilezési folyamatok regioszelektivitása sokkal érzékenyebb az előbbieken felsorolt tényezőkre, mint az alkilezési reakciók esetében láttuk.

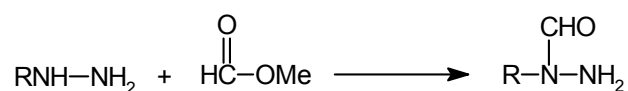
Metil-hidrazin acilezését vizsgálva azt tapasztalták, hogy ecetsavanhidriddel végezve a reakciót, nagyrészt 1-metil-1-acetil-hidrazin keletkezett [54]. Etil-acetát jelenlétében (ez kevésbé reaktív reagens a gyenge távozó csoport, az etoxidion miatt) főtermékként az 1-metil-2-acetil-hidrazint kapták (26. ábra).



26. ábra Metil-hidrazin acilezési reakciója ecetsavanhidrid és etil-acetát jelenlétében

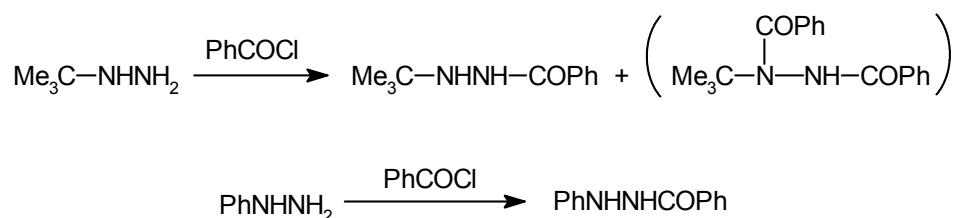
Az eredmény meglepő, hiszen inkább azt várnánk, hogy a kevésbé reaktív reagens lép reakcióba az erősebben nukleofil nitrogénatommal. A jelenség azzal magyarázható, hogy a két vegyület különböző reakciómechanizmust követve reagál az alkalmazott oldószertől függően [55]. Az anhidrid esetében nukleofil helyettesítés történik, míg az észter reakciója addíciós és eliminációs lépéseken keresztül játszódik le.

1-Alkil-hidrazinokat metil-formiáttal reagáltatva, kizárólag a hidrazin molekula szubsztituált nitrogénatomja vesz részt a formilezésben [56] (27. ábra). Egyéb észterek reakciói nem játszódnak le ilyen regioszelektivitással.



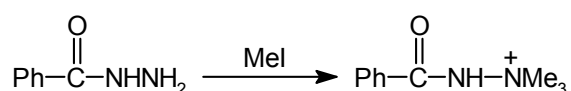
27. ábra Alkil-hidrazinok acilezése metil-formiáttal

Általában, ha a nem szimmetrikusan szubsztituált hidrazin vegyület nagy térkitöltésű alkilcsoportot vagy arilcsoportot tartalmaz, az acilezés elsősorban a nem szubsztituált nitrogénatomon játszódik le, még a legreaktívabb reakciópartnerek esetében is. Így a *t*-butil-hidrazin benzoil-kloriddal történő acilezésénél a monoacilezett vegyület, a fenil-hidrazin esetében pedig szintén a nem szubsztituált nitrogénatomon acilezett termék keletkezett a főtermékként (28. ábra).



28. ábra Nagy térkitöltésű alkil- vagy aril szubsztituenst tartalmazó hidrazinok acilezése

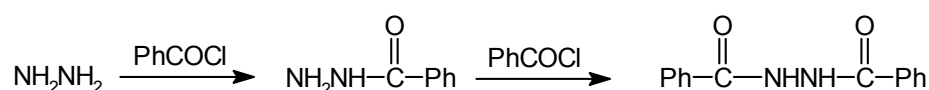
Hidrazidok egyéb nukleofil reakciókban is részt vehetnek, de az acilcsoport hatása miatt ilyenkor is a nem szubsztituált nitrogénatom lép reakcióba [48] (29. ábra).



29. ábra Benzoil-hidrazin nukleofil reakciója MeI-dal

1.3.4.3. Hidrazidok további acilezése

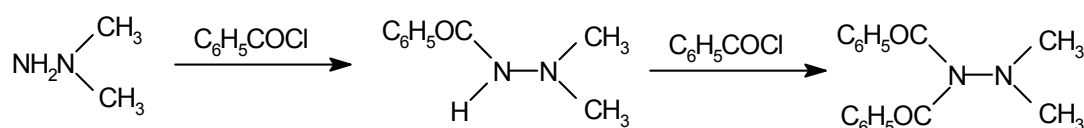
Az acilezés során az első lépésben keletkező hidrazid az acilezőszer további molekulájával reagálhat, ekkor diacilezés következik be. Például hidrazint 2 ekvivalens benzoil-kloriddal acilezve, a szimmetrikus 1,2-dibenzoil-hidrazin a termék (30. ábra). Ez az acilcsoport elektronszívó tulajdonságával magyarázható, ugyanis ez erőteljesen lecsökkenti a szomszédos nitrogénatom nukleofil erejét. A második acilezési lépés jóval lassúbb folyamat az elsőnél, így a monoacilezés után a folyamat megállítható.



30. ábra Hidrazin acilezési reakciója két ekvivalens mennyiségű benzoil-klorid jelenlétében

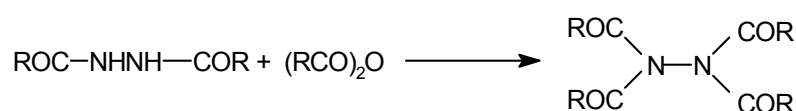
A monoacil-hidrazin-származékok savkloridokkal vagy anhidridekkel eredményesen 1,2-diacil-hidrazinokká acilezhetőek [57]. A termékek jó hozammal keletkeznek.

1,1-Dibenzoil-2,2-dimetil-hidrazin állítható elő 1,1-dimetil-hidrazin két egymást követő acilezési lépése során (31. ábra). A benzoil-kloridot nátrium-karbonát hűtött vizes oldatában reagáltatják a diszubsztituált hidrazinnal [58].



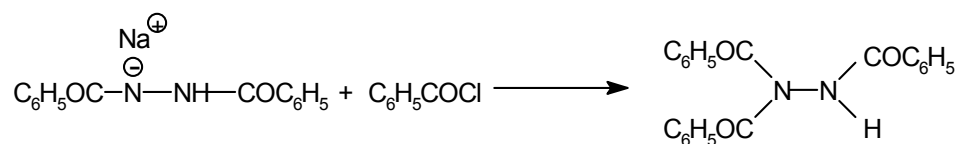
31. ábra 1,1-Dimetil-hidrazin acilezése két ekvivalens mennyiségű benzoil-kloriddal

A már két acilcsoportot tartalmazó 1,2-diacil-hidrazinok további acilezése nehéz feladat, mert az amid csoportban az NH már csak gyengén nukleofil jellegű. Kizárólag nagy savanhidrid felesleg jelenlétében állítható elő tetraacil-hidrazin származék (32. ábra) [59].



32. ábra Tetraacil-hidrazin előállítása savanhidrid felesleg alkalmazásával

A tribenzoil-hidrazid már csak a diacilezett hidrazin nátriumsóján keresztül szintetizálható (33. ábra) [60].



33. ábra Tribenzoil-hidrazin szintézise nátriumsón keresztül

Aromás dikarbonsavak dihidrazidjai reakcióba lépnek további aromás dikarbonsav-diklorid molekulákkal. A reakcióban nagy molekulájú polihidrazidokat kapunk termékként [61].

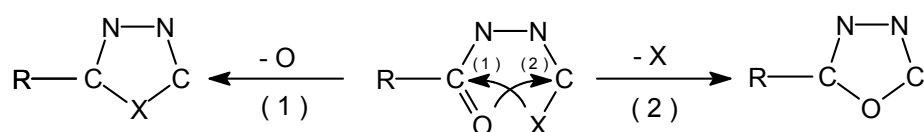
Hidrazidok acilezési reakciójának kinetikájának vizsgálata során Berdinskii és munkatársai [62] azt tapasztalták, hogy a glikolsavhidrazid és aromás savkloridok reakciói másodrendű kinetika szerint játszódnak le. Az acilezés sebessége nagymértékben függ a támadó aciliumion funkciós csoportjától. Elektronszívó csoportok jelenléte az aromás savklorid fenil gyűrűjén gyorsítja az acilezést.

A hidrazid karbonilcsoportjához kötődő szubsztituensek effektusai kisebb mértékben meghatározóak. A reakciósebességben nem tapasztaltak az acetil-hidrazinhoz viszonyítva nagy különbséget, ha az acilcsoport szénatomszámát növelték, vagy a fenil-acetil-hidrazint vizsgálták.

1.3.5. 1,2-Diacil-hidrazinok gyűrűzárási reakciói

Az öttagú ciklusos heteroatomokat tartalmazó vegyületek előállítási reakciói között különös jelentőséggel rendelkezik a hidrazidokból kiinduló gyűrűzárási szintézis. 1,3,4-Oxa-diazolok, 1,3,4-tia-diazolok, 4*H*-1,2,4-triazolok és ezen vegyületek szubsztituált, hidrogénezett és oxidált származékai állíthatók elő az eljárás során.

Öttagú heterociklus általánosságban két különböző úton szintetizálható egy olyan hidrazinszármazékból, amelynek egyik nitrogénatomjához egy karbonilcsoport, a másik nitrogénhez egy nukleofil csoport kapcsolódik (34 ábra). Az egyik reakciótypus szerint a nukleofil csoport támadja a karbonilcsoport elektrofil szénatomját (1). Kompetitív reakcióban azonban a karbonilcsoport oxigénatomja is részt vehet a nukleofil gyűrűzárási reakcióban (2) [63]. A lejátszódó reakció iránya függ a szubsztituens tulajdonságától és a reakció körülményeitől.



34. ábra Öttagú heterociklusok előállítási lehetőségei hidrazidszármazékokból

1.3.5.1. Nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek biológiai aktivitása

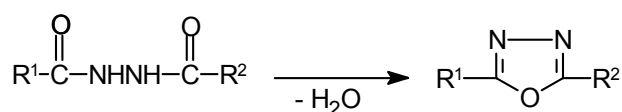
Az utóbbi évtizedekben a gyógyszerhatóanyagok felfedezése nagymértékben felgyorsult az új technikák alkalmazása révén (kombinatorikus kémia, gyors párhuzamos szintézisek). A származékok számának növekedése összefüggésben áll sokoldalú farmakológiai hatásukkal.

Az évek óta kutatott 1,3,4-oxa-diazol és 1,3,4-tia-diazol vegyületek számos fontos biológiai hatással rendelkeznek. A vizsgálatok alapján jelentős gyulladáscsökkentő [64], antibakteriális [65] és görcsoldó [66] tulajdonságot mutatnak. Az előállításukra szolgáló kiindulási anyagok, a diacil-hidrazin-származékok biokémiai aktivitásához hasonlóan, szintén rendelkeznek gombaölő [67], mikrobaölő [68] és szerotonin csökkentő [69] hatással.

Szteránvázás 1',3',4'-oxa-diazol és 1',3',4'-tia-diazol-származékok farmakológiai aktivitását eddig nem vizsgálták, azonban pirazolil-, izoxazolil-, imidazolil-, triazolil- és piridil-szteroidok hatékonynak bizonyultak a 17α -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz enzim blokkolásában, ami a prosztaták kezelésének egyik hatékony gyógymódja (1.1.3.2. fejezet).

1.3.5.2. 1,3,4-Oxa-diazolok előállítása

1,2-Diacil-hidrazint oldószer nélkül hevítve, vízkilépés következtében 2,5-diszubsztituált 1,3,4-oxa-diazol keletkezik (35. ábra) [70]. A reakció kivitelezhető vizet megkötő anyagok segítségével, mint a difoszfor-pentoxid [71], foszfor-pentaklorid [72], foszforil-(tri)klorid [54], tionil-klorid [73], kén-trioxid dimetil-formamidban [74] vagy a polifoszforsav [75].

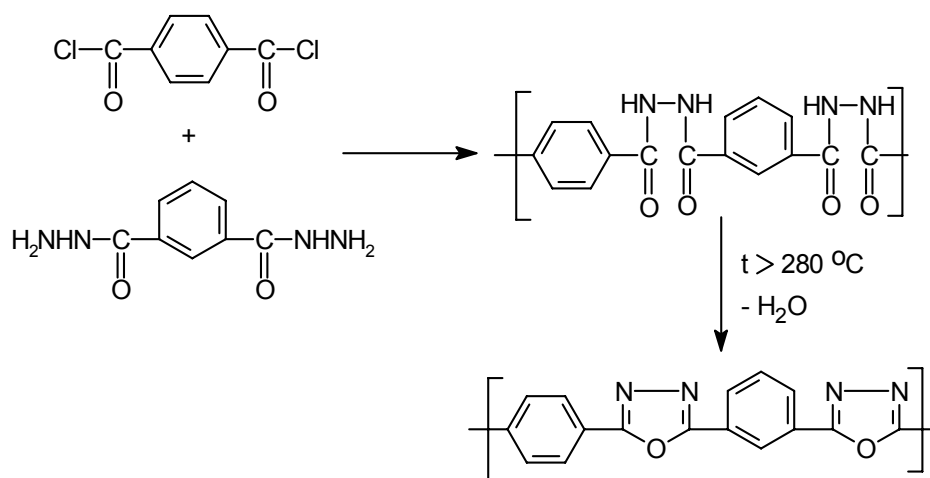


35. ábra Szubsztituált 1,3,4-oxa-diazol-származék előállítása diacil-hidrazin dehidratálási reakciójában

A szubsztituált 1,3,4-oxa-diazolok sokoldalú felhasználása alapján érthető, hogy a ciklodehidratációs eljárások alkalmazására számos példa található az irodalomban.

Frazer és munkatársai aromás dikarbonsavkloridokat reagáltattak ekvimoláris mennyiségben aromás dihidrazidokkal [76]. A termékként keletkező aromás polihidrazidok kivételesen magas olvadásponttal (320-400 °C) rendelkeztek. A tapasztalt olvadáspont azonban nem a vizsgált termék tényleges fizikai jellemzője, ugyanis 280 °C felett a hidrazidmolekula egy mól vizet veszít és kvantitatív folyamatban még hőállóbb

poli-[2,5-(1,3,4-oxa-diazol)]-lá alakul át (36. ábra).



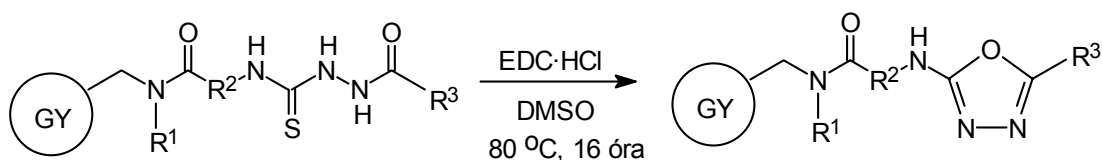
36. ábra Hőálló poli-[2,5-(1,3,4-oxa-diazol)]-származék szintézise

Kutatók egy csoportja öttagú heterociklusos 2,5-bisz(polifluor-alkil)-1,3,4-oxa-diazol-származékokat szintetizáltak, bisz(polifluor-acil)-hidrazinból jó konverzióval. Vízlevonó szerként difoszfor-pentoxidot alkalmaztak feleslegben $200\text{--}300^\circ\text{C}$ -on [77]. A kapott eredmény olyan szempontból egyedülálló, hogy a difoszfor-pentoxid alkalmazásával a fluort nem tartalmazó diacil-hidrazinok csak alacsony konverzióval alakíthatóak át 2,5-dialkil-1,3,4-oxa-diazollá.

A szcintillátorokban alkalmazott szerves oldatokkal szemben támasztott követelményeknek megfelelő, 2,5-diaril-oxa-diazolokat az előzőekben bemutatott módszerekhez hasonlóan 1,2-diaroil-hidrazinokból foszforil-(tri)klorid vízlevonásával állítják elő [78].

Az 1,3,4-oxa-diazol-származékok szintézisében napjainkban is ígéretes eredmények születtek, amely Kilburn és munkatársai nevéhez fűződik [79].

A korábbiakban tárgyalt diacil-hidrazinok ciklodehidratációs eljárásai mellett acil-tioszemikarbazid intermedier gyűrűzárását fejlesztették ki szilárd fázisú reakcióban, mint új 1,3,4-oxa-diazol előállítási lehetőséget. Szilárd hordozó gyantához kötött acil-tioszemikarbazid teljes mértékű gyűrűzárását tapasztalták dimetil-szulfoxid oldószerben (DMSO) 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid $\cdot\text{HCl}$ (EDC $\cdot\text{HCl}$) reagens alkalmazása során (37. ábra).



R^1, R^3 : H, alkil, aril

R^2 : $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

37. ábra 1,3,4-Oxa-diazolok előállítása acil-tioszemikarbazidokból

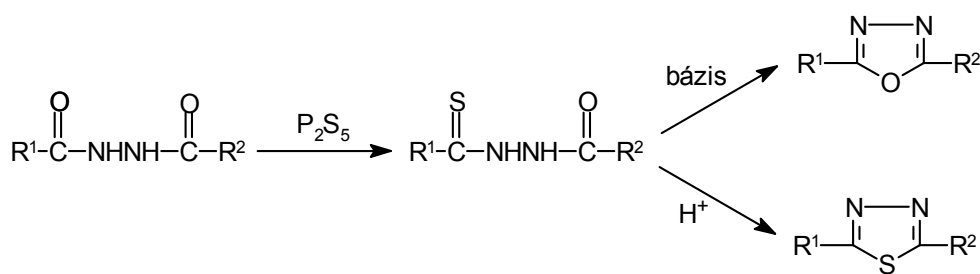
1.3.5.3. 1,3,4-Tia-diazolok szintézise

Difoszfor-pentaszulfid jelenlétében az 1,2-diacil-hidrazinok hevítésével 2,5-diszubsztituált 1,3,4-tia-diazolt kapunk termékként.

2,5-Dialkil, illetve 2,5-diaril-1,3,4-tia-diazolok klasszikus előállítási módszere Stollétól származik, aki eljárásában a diacil-hidrazint difoszfor-pentaszulfiddal reagáltatta magas forráspontú oldószerekben (pl. *o*-diklórbenzol) [80]. A kapcsolódó alkil-, illetve aril szubsztituenesek befolyásolták az átalakulás mértékét.

Kéntartalmú 2,5-bisz(polifluor-alkil)-1,3,4-tia-diazol képződését tapasztalták jó konverzióval foszfor-pentaszulfid és *bisz*(polifluor-acil)-hidrazin reakciójában. Az átalakulást olvadék fázisban hajtották végre 250-300 °C-on [77].

A gyűrűzárási reakció feltehetően egy monotio-diacil-hidrazin intermediereken keresztül zajlik le. A közttermékből savas közeg hatására víz kilépésével tia-diazol, míg báziskatalizált folyamatban kénhidrogén eliminációjával oxa-diazol keletkezik (38. ábra). A gyűrűzárási reakció irányát a reakcióközeg határozza meg.



38. ábra Diacil-hidrazinok gyűrűzárása difoszfor-pentaszulfid jelenlétében

Az előbbi feltételezés igazolására Eilingsfeld már eleve kénatomot tartalmazó monotio-diacil-hidrazinokból szintetizált 1,3,4-tia-diazol-származékokat, kikerülve ezzel a difoszfor-pentaszulfid alkalmazását. Eljárása szerint benzoil-tioglikolsavból és tiobenzhidrazidból állított elő a benzoil-tiohidrazidot, ami etanolban további melegítés

hatására a termék 2,5-difenil-tia-diazollá alakult át. A monotio-diacil-hidrazinok gyűrűzárási reakciójában a karbonil- és a tiokarbonilcsoport konkurens reakciókban vesznek részt, amely azt eredményezi, hogy a kívánt 1,3,4-tia-diazol mellett 1,3,4-oxa-diazol is keletkezik. A két heterociklusos vegyület képződésének arányát az alkalmazott oldószer jellege határozza meg [81].

Savas karakterű oldószerek lényegesen meggyorsítják a gyűrűzáradás folyamatát és megközelítően kvantitatív mennyiségben tia-diazol keletkezik. Ellentétben az előzőekkel, bázis katalizált folyamatban kénhidrogén kihasadása a kedvezményezett, így termékként oxa-diazolt kapunk. A 2. táblázat szemlélteti a tia-diazol és oxa-diazol képződés hozamát benzoil-tiohidrazidból különböző szerves oldószerekben [81].

2. táblázat Benzoil-tiobenzhidrazid gyűrűzárási reakciójában keletkezett termékek hozamai az alkalmazott oldószer függvényében

	Oldószer	Tia-diazol [%]	Oxa-diazol [%]
Sav Bázis Ecetsav <i>N</i>-metil-pirrolidon 2-Butoxi-etanol <i>N</i>-metil-pirrolidon + Dimetil-anilin 2-Butoxi-etanol + Dimetil-anilin <i>N</i>-metil-pirrolidon + Tripropil-amin 2-Butoxi-etanol + Tripropil-amin			
		91	0
		89	3
		81	9
		84	8
		71	19
		3	87
		3	87

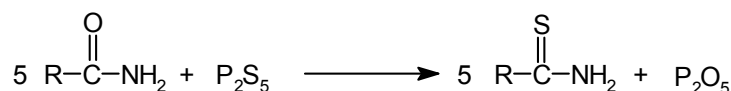
A tia-diazol képződés gyűrűzárási folyamata kis mértékben függ a kapcsolódó szubsztituensektől, azonban az oxa-diazol előállítása néhány esetben megvalósíthatatlan. Ez azzal magyarázható, hogy a kénatom erősebb nukleofil, mint az oxigén. Elektrondonor funkciós csoportok elősegítik, még elektronakceptor csoportok megnehezítik az oxa-diazol képződését. Báziskatalizált gyűrűzárási reakciók jóval alacsonyabb hőmérsékleten kivitelezhetőek alkoholokban, mint aprotikus oldószerekben.

1.3.6. Kénatom bevitelére alkalmas reagensek

A preparatív szerves kémiában nagy számú reagens ismeretes, melyek alkalmazásának célja kénatom bevitele a molekulába. (H_2S , $\text{H}_2\text{S}/\text{HCl}$, $\text{H}_2\text{S}_2/\text{HCl}$, $(\text{Et}_2\text{Al})_2\text{S}$, SiS_2 , B_2S_3 , $\text{PCl}_5/\text{Al}_2\text{S}_3/\text{Na}_2\text{SO}_4$, $\text{Na}_2\text{S}/\text{H}_2\text{SO}_4$, P_2S_5 , $\text{P}_2\text{S}_5/\text{piridin}$)

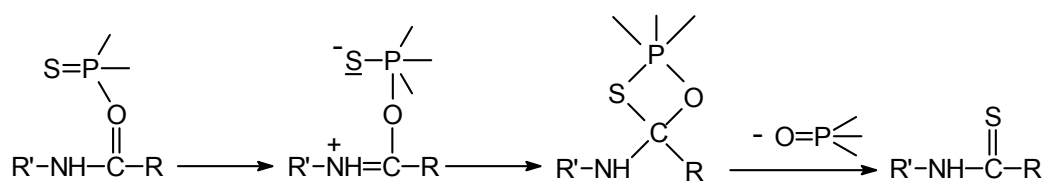
Tiokarbonsavak, tiohidrazidok, illetve 1,3,4-tia-diazolok szintézisében azonban kiemelkedő szerepet tölt be a difoszfor-pentaszulfid alkalmazása.

Karbonsavamidok difoszfor-pentaszulfiddal reagáltatva tiokarbonsavamidokat eredményeznek [82] (39. ábra).



39. ábra Tiokarbonsavamidok előállítása difoszfor-pentaszulfid reagenssel

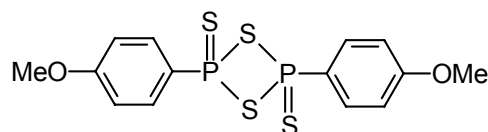
Az átalakulás mechanizmusát nem sikerült bizonyítani, mert a közti termékek nem izolálhatóak. Az egyik feltételezett mechanizmust a 40. ábra mutatja be.



40. ábra A tioamid szintézis feltételezett mechanizmusa difoszfor-pentaszulfid alkalmazásával

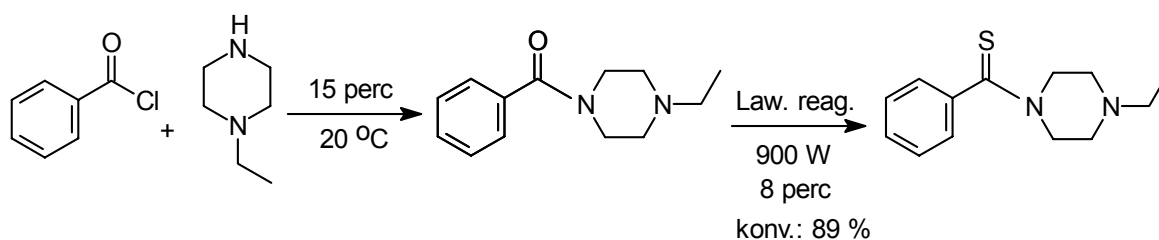
A kiindulási amid és a difoszfor-pentaszulfid olvadákfázisú reakciója alacsony kitermelést eredményez. Megfelelő forráspontú vízmentes inert oldószerben a reakció lefolyása kedvezőbb, ugyanis a reakcióidő lerövidül, illetve elkerüljük a nem kívánatos mellékreakciókat. Az eljárás hátránya, hogy a nem szubsztituált tiokarbonsavamidok reagálnak a reagensből keletkező foszfor-pentoxiddal, így mellékreakcióban karbonsavnitrilek keletkeznek.

Szintén hatékony, kénatom bevitelére használható eljárás a Lawesson-reagens alkalmazása (41. ábra). Összehasonlítva az előzőekben felsoroltakkal, a difoszfor-pentaszulfidhoz viszonyítva számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik [83, 84]. A reagens könnyen elkészíthető és reakciói a kitűnő konverzió adatok mellett jól reprodukálhatóak. Felhasználási körét tekintve alkalmas ketonok, amidok, észterek, laktonok, imidek, peptidek karbonilsoportjának átalakítására a megfelelő tiokarbonilsoporttá [84].



41. ábra A Lawesson-reagens szerkezete

Lawesson-reagens alkalmazásával Olson és munkatársai acil-kloridok és diaminok reakciójában keletkezett amidokból tioamidokat szintetizáltak szilárd fázisú reakcióban mikrohullámú energiaközlés hatására [85] (42. ábra).



42. ábra Tioamidok előállítása mikrohullám energia közlés hatására Lawesson-reagenssel

Peptidek szerkezetében az amid egységek oxigénatomját kénatomra cserélve, gyógyszerkémiailag szempontból hatékonyabb molekulákhoz jutunk, amelyek jobban ellenállnak az enzimkatalizált hasítási folyamatoknak. A tioamid-származékok csoportját az amidok hidroklorid sóiból és 1-1,5 ekvivalens Lawesson-reagens felhasználásával, háztartási mikrohullámú sütőben (900 W) állították elő. Az átalakulás mértékét, a termék tisztaságát, mellékreakció lejátszódását nagy mértékben meghatározta az amid és a reagens mennyiségének aránya, valamint a reakcióidő.

1.4. A hidroxil-aminok és hidroxámsavak tulajdonságai

1.4.1. Szerkezet és jellemzők [86]

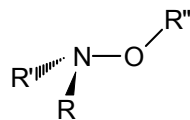
A hidroxil-amin szerkezetét tekintve lehetőség adódik arra, hogy mind az oxigénhez, mind a nitrogénhez kapcsolódó hidrogénatomokat alkil- és arilcsoportokkal vagy más funkciós csoportokkal helyettesítsük. Ezek alapján különböztetjük meg az oxigénen szubsztituált (NH_2OR) és a nitrogénen szubsztituált (RNHOH) származékait.

Az *O*-alkil-hidroxil-aminok illékony folyadékok, amelyek vízben jól oldódnak és bázikus tulajdonsággal rendelkeznek. Erős savak jelenlétében magas hőmérsékleten hidroxil-aminra és a megfelelő alkil-kloridra hidrolizálnak.

Az *N*-alkil-hidroxil-aminok alacsony olvadáspontú illékony szilárd anyagok. Könnyen oxidálódnak és egyértékű bázisoknak megfelelően viselkednek.

A triszubsztituált hidroxil-aminok csoportjába tartozó trimetil-hidroxil-aminban az oxigénhez kapcsolódó metilcsoport savas hidrolízissel könnyebben eltávolítható, mint a

nitrogénatomhoz kapcsolódó metilcsoportok bármelyike. Szerkezetét tekintve a nitrogénatom kötési trigonális piramis elhelyezkedésűek és a nitrogén-oxigén kötéshez viszonyított *transz* forma a kedvezményezett (43. ábra).



43. ábra Triszubsztituált hidroxil-aminok általános szerkezete

Szűkebb értelemben hidroxámsavaknak a hidroxil-amin *N*-monoacil-származékait tekintik. A vegyületcsoport hasonlóképpen származtatható az amidokból, mint ahogyan a hidroxil-aminok az ammóniából [87, 88]. A hidroxámsavak azonban két alternatív szerkezettel rendelkeznek (44. ábra).



44. ábra A hidroxámsavak két tautomerje

A két izomer nem különíthető el egymástól, ugyanis a hidroxámsavak mindkét formában egyaránt képesek reakcióban részt venni. A tautomeria eredményeként a helyzetét változtató hidrogénatom kapcsolódhat a nitrogénatomhoz (I szerkezet), illetve a karbonilcsoport oxigénatomjához (II szerkezet). A hidrogénatomot alkil-, illetve arilcsoporttal lecserélve a tautomeria megszűnik és a hidroxámsav és hidroximsav alapszerkezet elkülöníthetővé válik.

A hidroxámsavak szilárd állapotúak, mind az alifás-, mind az aromás származékok vízben jól oldódnak. Szervetlen savak hatására karbonsavakká és hidroxil-aminná hidrolizálnak. Gyenge savak, az acetohidroxámsav oldata semleges kémhatású, míg a benzhidroxámsav savas kémhatást mutat.

Szerkezetükben egy vagy mindkét hidrogénatom kicserélhető alkil- vagy acilcsoportra. Ezek alapján a termékek szerkezetüket tekintve hat csoportra oszthatóak (3. táblázat).

Szerkezetileg a vegyületek az R' és R'' funkciós csoportoktól függően nevezhetőek sav-, észter-, vagy éter-származékoknak.

3. táblázat A hidroxámsavak csoportosítása

Hidroxámsavszármazékok	Hidroximsavszármazékok
$R-CO-NR'OH$	$R-C(OR'):NOH$
$R-CO-NHOR''$	$R-C(OH):NOR''$
$R-CO-NR'OR''$	$R-C(OR'):NOR''$

1.4.2. A hidroxil-aminok és hidroxámsavak bázicitása

A hidroxil-amin és szubsztituált származékai legjellemzőbb reakcióikban, – az aminokhoz és a hidrazinokhoz hasonlóan – mint nukleofil reagensek vesznek részt.

Maga a hidroxil-amin kevésbé bázikus, mint az ammónia és a hidrazin. Hasonlóan az aminokhoz, a bázicitást az oldószer jellege, a hőmérséklet és a kapcsolódó funkciós csoportok induktív, rezonancia és sztérikus effektusai határozzák meg. A hidroxil-aminok báziserősségét a protonfelvétellel kapott konjugált sav disszociációs állandójából számított pK_a értékekkel lehet jellemezni (4. táblázat).

4. táblázat Hidroxil-amin-származékok bázicitási adatai

Vegyületek	pK _a értékek
	(25 °C-on, vizes oldatokban)
Hidroxil-amin	5,97
<i>N</i> -metil-hidroxil-amin	5,96
<i>N,N</i> -dimetil-hidroxil-amin	5,20
<i>O</i> -metil-hidroxil-amin	4,60
<i>N,O</i> -dimetil-hidroxil-amin	4,75
<i>N,N,O</i> -trimetil-hidroxil-amin	3,65
<i>O</i> -etil-hidroxil-amin	4,83
<i>N</i> -acetyl-hidroxil-amin	9,02
Hidrazin	8,07
Ammónia	9,24

A hidroxil-amin és metil-származékainak báziserőssége hasonló viszonyban állnak egymással, mint a metil-amin és a dimetil-amin, trimetil-amin bázicitása [89]. Az

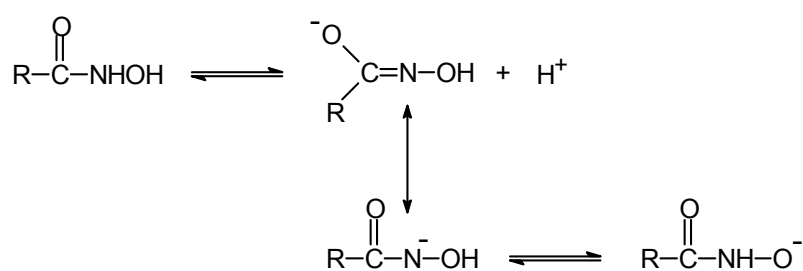
oxigénatom térigénye a metilcsoport és a hidrogénatom térigénye közé tehető. A szterikus tényezők figyelembevételével a hidroxil-amin sokkal inkább a metil-ammóniával hozható kapcsolatba, mint az ammóniával.

A metilcsoport pozitív induktív effektusa az *N*-mono- és *N,N*-diszubsztituált hidroxil-amin-származékok bázicitását kis mértékben változtatja meg. Nagy arányú csökkenés tapasztalható az *N,O*-diszubsztituált hidroxil-aminok és a triszubsztituált-származékok báziserősségében.

A hidroxilcsoport elektronszívó tulajdonsága erőteljesen csökkenti a nitrogén elektrondonor tulajdonságát. Kizárólag az induktív effektus figyelembe vételével azt várnánk, hogy az *O*-metil-hidroxil-amin valamivel bázikusabb, mint a hidroxil-amin. Mérési eredmények nem ezt a feltételezést igazolják. Hasonlóan eltérő viselkedést tapasztaltak a metoxi-ecetsav ($pK_a=3,48$) és a glikolsav ($pK_a=3,82$) bázicitásának viszonyában. A kapott bázicitási adatok összhangban állnak mind a szterikus feszültség modellel, mind a solvatációs modellel.

A szubsztituált hidroxil-aminok bázicitásában az alkilcsoport szénatomszámának növekedésével nő a bázikus jelleg, a metilszubsztituált származék pK_a értékéhez viszonyítva.

A hidroxámsavak savas karaktere azzal hozható összefüggésbe, hogy mind az oxigénatomhoz, mind a nitrogénatomhoz egy-egy hidrogén kapcsolódik. A proton leszakadás helyétől függően a hidroxámsavak elméletileg viselkedhetnek *N*-, illetve *O*-savakként (45. ábra).



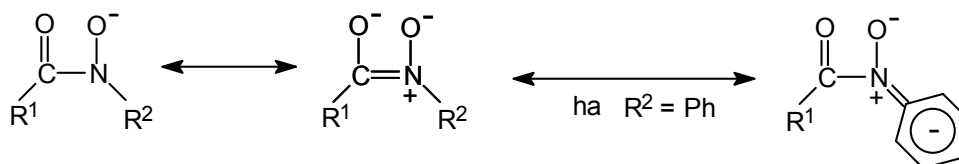
45. ábra A hidroxámsavak deprotonálódásának egyensúlya

Megállapították, hogy vizes rendszerekben a hidroxámsavak a hidroxilcsoport protonjának vesztésével ionizálódnak, így kizárólag *O*-savként viselkednek [90].

A nem szubsztituált acetohidroxámsav és benzhidroxámsav bázicitásának aránya hasonló a megfelelő karbonsavak (ecetsav, benzoecet) bázicitásának viszonyával. Ezek

alapján az *N*-acil-hidroxil-aminok (hidroxámsavak) bázikussága kizárólag az acilcsoport jellegétől függ.

N-szubsztituált hidroxámsavak esetében azt tapasztalták, hogy nem az acilcsoport, hanem a nitrogénhez kapcsolódó funkciós csoport határozza meg dominánsan a bázikus tulajdonságot. Magyarázatot a következő rezonanciaformák szolgáltatják (46. ábra) [90].



46. ábra Hidroxámsavak konjugált bázis anionjának rezonancia formái

Elektronszívó hatású R^2 csoportok pozitív töltésmegoszlást hoznak létre a nitrogénatomon, így az indukció hatására stabilizálódik a konjugált bázis anion. A fenilcsoport rezonancia effektusának hatására a nitrogénatom magános elektronpárja delokalizálódik. A nitrogénatomon megnövekedett pozitív töltéssűrűség növeli az anion stabilitását. A sav erősségét az R^1 és R^2 csoportok induktív és rezonancia effektusai határozzák meg, a delokalizáció mértéke szerint.

A hidroxámsavak saverőssége széles tartományban mozog és közel azonos nagyságrendbe esik a karbonsavak saverősségével (5. táblázat). Némelyik származék pK_a értéke 9 felett helyezkedik el.

5. táblázat Hidroxámsavszármazékok bázicitási adatai

Vegyületek	pK _a értékek
	(25 °C-on, vizes oldatokban)
Hidroxil-amin	5,97
<i>N</i> -formil-hidroxil-amin	6,10
<i>N</i> -acetyl-hidroxil-amin	9,02
<i>N</i> -benzoil-hidroxil-amin	8,50
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -acetyl-hidroxil-amin	8,63
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -benzoil-hidroxil-amin	7,87
<i>N</i> -acetyl- <i>N</i> -fenil-hidroxil-amin	8,34
<i>N</i> -benzoil- <i>N</i> -fenil-hidroxil-amin	8,00

Meglepő, hogy a hidroxámsavból származtatható észterek, illetve *N*-alkil származékok erősen savas karakterűek és pK_a értékük azonos nagyságrendben található a szabad sav pK_a értékével. Három nagyságrend különbség mutatkozik a hidroxámsav és a hidroximsav pK_a értékei között. Ezek alapján a hidroximsavak gyenge savaknak tekinthetők.

A diszubsztituált *N,O*-diacil-hidroxil-aminok erősebb savas karakterrel rendelkeznek, mint a hidroxámsavak (*N*-acil-hidroxil-aminok).

1.4.3. Hidroxámsavak biológiai hatása és alkalmazásai [91]

A hidroxamátok, mint oxidált amidok nagy számban fordulnak elő a természetben. Hidroxámsavszármazékokat izoláltak gombákból, baktériumokból és magasabb rendű növényekből. Ezen vegyületek legtöbbje antibiotikus hatással rendelkezik [92].

A vegyületcsoportot kelátképző tulajdonsága miatt az analitika és az orvostudomány területén egyaránt alkalmazzák. Fiziológiai hatását annak köszönheti, hogy a vas ionokhoz hidroxamát anionként kapcsolódik és komplexálja azokat. A növekedéshez szükséges vas ionok ezáltal aktivitásukat veszítik. A ferrokrómok, amelyek ciklikus trihidroxamátokból álló peptidek, nélkülözhetetlenek az egysejtű mikroorganizmusok életfolyamataiban [93]. A ferrokróm vegyületek, mint vastranszferek a protoporfirin molekulák vas igényének ellátására alkalmasak. A hidroxámsavak bioszintetikus előállítására aminosavakból történik.

Acetilcolinészteráz bénító hatással rendelkező fluor-foszfátok és fluor-foszfónátok hidrolízisét a hidroxámsav-származékok meggyorsítják [94, 95]. Az előbb említett fluorszármazékok ideggázok, hasonlóan a Sarinhoz. A mérgező hatás a hidrolitikus folyamatban csökken.

Polimer hidroxámsavak vizes oldatokban kelátképzés által fémek megkötésére alkalmasak, ezért felhasználhatók ioncserélő gyantaként.

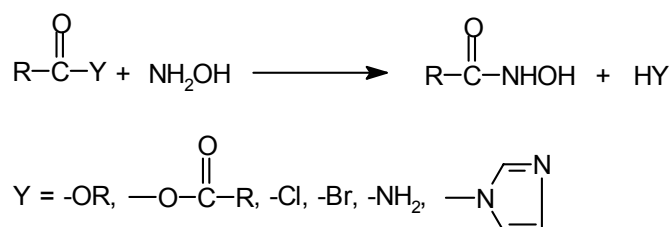
1.4.4. Hidroxil-aminok acilezési reakciói

A vegyületcsoport különböző acilezőszerek jelenlétében lejátszódó szubsztitúciós reakcióit kiterjedten alkalmazzák hidroxámsavak előállítására. A hidroxil-amin nitrogén és oxigénatomja, mint reakcióképes centrum, egyaránt szerepelhet az acilezési folyamatban.

Az elvi lehetőség tehát adott, hogy az alapvegyületben, illetve *N*-szubsztituált származékaiban az *N*-acilezés mellett vagy helyett, *O*-acilezési reakcióban alkil- vagy aril-amino-karbonsavészterek keletkezzenek.

1.4.4.1. *N*-acil-származékok előállítására szolgáló módszerek

Az acilezőszerek jelentős többségénél a hidroxil-amin átalakulásának eredőjeként *N*-acilezés játszódik le, ami szelektíven a hidroxámsav terméket szolgáltatja (47. ábra).

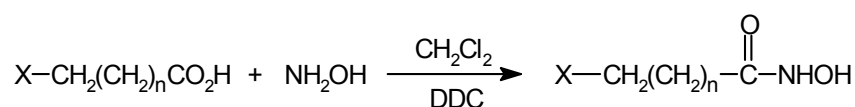


47. ábra Hidroxil-amin acilezési reakcióinak általános egyenlete

Karbodiimidek jelenlétében karbonsavakból és hidroxil-aminból hidroxámsavak keletkeznek. A karbodiimidek szerepe az, hogy aktiválják a karbonsavat a reakcióban.

Az átalakulás hasonlóan játszódik le, mint az amidok szintézise karbonsavak ammónium sójának hevítésével.

Az általános eljárásra jó példát szolgáltat ω -halokarbonsavak és hidroxil-amin reakciói DCC (diciklohexil-karbodiimid) alkalmazása mellett diklór-metán oldószerben (48. ábra). [96]

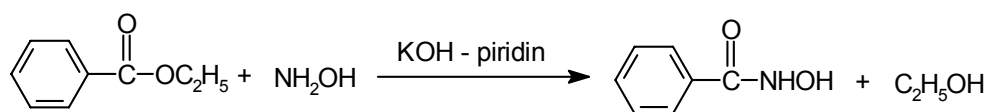


48. ábra Hidroxámsavak szintézise hidroxil-amin és ω -halokarbonsavak reakciójában diciklohexil-karbodiimid jelenlétében

Ugyancsak karbodiimidek felhasználásával polimer hidroxámsavak állíthatóak elő azáltal, hogy a karboxilcsoportot tartalmazó kopolimer láncot hidroxil-amminnal reagáltatják a karbodiimid jelenlétében.

Karbonsavészterek hidroxil-amminnal ugyancsak acilezési reakcióba vihetőek. Az átalakulás az ammónia és észterek reakcióiban tapasztaltakhoz hasonlóan játszódik le. A hidroxil-amin-származékok aktivitása a fellépő α -effektus miatt nagyobb, mint az ammóniáé vagy az aminoké. Észterekkel végzett acilezés széles körben elterjedt módszer a hidroxámsavak előállítására.

Ezzel az eljárással szintetizálható benzhidroxámsav etil-benzoátból és ekvivalens mennyiségű hidroxil-aminból (49. ábra).



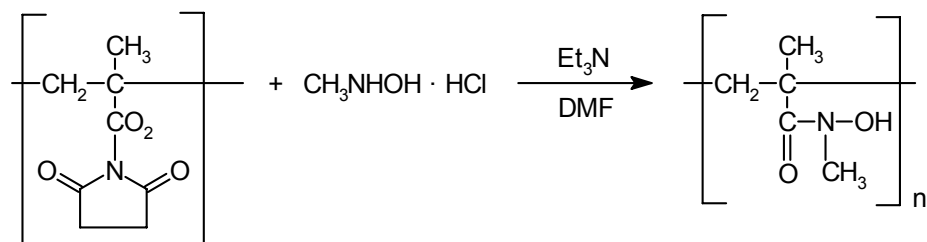
49. ábra Benzhidroxámsav előállítása etil-benzoát acilezőszer jelenlétében

Egyszerű alifás karbonsavszármazékok már szobahőmérséklet alatt átalakulnak.

N-acilezés jelensége tapasztalható abban az esetben is, amikor a hidroxil-amint etil-acetáttal reagáltatják. Ez azzal magyarázható, hogy az etil-acetát lassabban reagál a hidroxil-aminnal, mint a közbenső termékként keletkezett *O*-acetyl-hidroxil-amin [97].

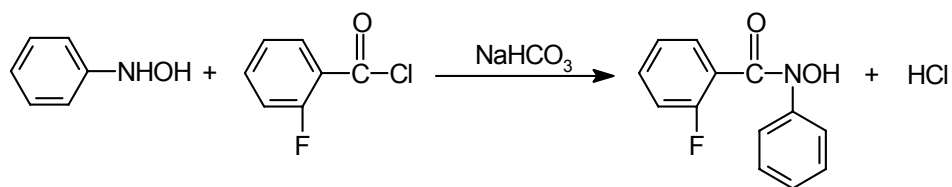
Néhány hidroxámsavszármazék előállításához nélkülözhetetlen hidroxil-amin vagy egy erős bázis feleslegben történő alkalmazása. Bázisként nátrium-metilát, -etilát vagy alkoholos kálium-hidroxid oldat használata az elterjedt.

Polimer metakrilsav-észterek polimer hidroxámsavakká alakíthatóak át hidroxil-amin jelenlétében. Hidroxámsav polimer keletkezik, ha az *N*-hidroxil-szukcinimidből és a metakrilsavból keletkezett észtert, *N*-metil-hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatják (50. ábra). [98]



50. ábra Polimer hidroxámsav szintézise észter és hidroxil-amin-hidroklorid reakciójában

Savkloridok és savanhidridek reakcióképesebb vegyületek, mint az előzőekben bemutatott acilezőszerek. A nagy aktivitás következtében gyakori, hogy a kívánt termék képződése helyett, a diacilezés folyamatában *N,N*-diacetyl-hidroxil-amin keletkezik. Aromás savkloridok teljes szelektivitással hidroxil-aminnal hidroxámsavakat adnak (51. ábra), míg az alifás savkloridok (pl. acetyl-klorid) a hidroxil-amin vizes oldatában elbomlanak [99].

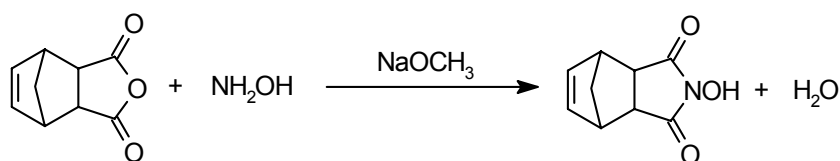


51. ábra Aromás savklorid acilezési reakciója *N*-fenil-hidroxil-ammal

A reakció kezdeti lépésében a reagens savklorid vagy savhalogenid a hidroxilcsoport oxigénatomját acilezi. Ezt követően az *O*-acil-hidroxil-amin többé vagy kevésbé gyorsan rendeződik át a megfelelő hidroxámsavvá (1.4.4.2. fejezet) [100].

Trialkil-acetilklorid hidroxil-ammal ekvimoláris mennyiségben trialkil-acetohidroxámsavat képez, amelyet a tercier alkilcsoport stabilizál [101].

A kiindulási hidroxil-amin savanhidridek reakcióiban szintén acilezhető. Termékként *O,N*-diacil-hidroxil-amin (RC(O)NHOC(O)R) keletkezik, ami lúgos körülmények között hidroxámsavvá hidrolizál. Gyűrűs savanhidridek reakciójában megfelelő körülmények között az *N,N*-diacil-származék képződik (52. ábra) [102].



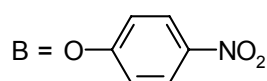
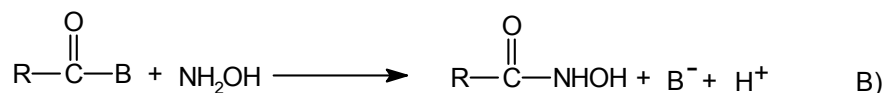
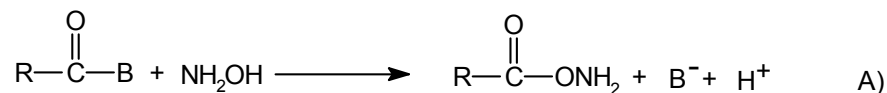
52. ábra *N*-acil-hidroxámsav előállítása savanhidrid reagens alkalmazásával

1.4.4.2. *O*-acilezés lejátéshódása a hidroxámsavak szintézisében

A hidroxámsavak előállítási reakcióiban az *O*-acilezés lehetősége csak kis mértékben vizsgált és kutatott terület. A korábbi irodalmak nagy része említést sem tesz az *O*-acilezett származék keletkezéséről, ami abból is eredhet, hogy az *O*-acil-hidroxil-aminok kis stabilitású, megfelelő eljárások hiányában nehezen azonosítható és izolálható vegyületek.

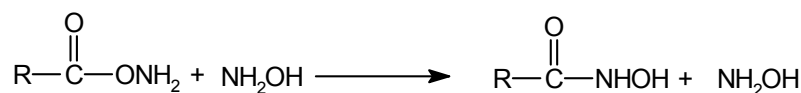
Az *N*-szubsztituált *N*-hidroxikarbonsavamidok előállítására a nyolcvanas évekig alkalmazott eljárások közül azokban, amelyekben vegyes savanhidridek, észterek, tiokarbonsavak észterei, vagy diciklohexil-karbodiimid szerepeltek acilező szerekként, csak néhány esetben tapasztalták az *O*-acilezett melléktermék képződését. Ezekben a reakciókban nem sikerült teljes szelektivitást elérni a kívánt termék keletkezésének irányában [103].

Az ötvenes évek végén Jenks és munkatársai a hidroxil-amin acilezési reakcióit vizsgálták *p*-nitrofenil-észterek jelenlétében [97, 104]. Semleges körülmények között az említett acilezőszer jelenlétében a hidroxil-aminból instabil *O*-acil-hidroxil-amin és hidroxámsav egyaránt keletkezik (53. ábra).



53. ábra Az *O*-acil és *N*-acil termék képződése a hidroxil-amin acilezése során

Az *O*-acil-hidroxil-amin lassú folyamatban reagál a feleslegben található hidroxil-amminal, hidroxámsav végterméket eredményezve (54. ábra).



54. ábra Az *O*-acil származék átalakulása *N*-acil vegyületté hidroxil-amin felesleg hatására

Alacsony hidroxil-amin koncentráció esetében az átalakulás gyors kezdeti szakasza követhető a felszabaduló *p*-nitro-fenolát mennyiségének mérésével (53A és 53B reakció) [104].

Nagyobb hidroxil-amin koncentráció mellett a kezdeti lépésben közvetlenül hidroxámsav keletkezése tapasztalható (53B reakció) és csak ezt követően képződik a hidroxámsav az *O*-acil-származékon keresztül pszeudo elsőrendű kinetikájú reakcióban.

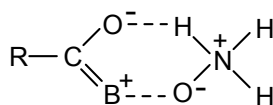
A *p*-nitro-fenil-benzoát reakciójához hasonlóan vizsgálták a *O*-acetyl-hidroxil-amin átalakulását hidroxil-amin jelenlétében [104]. Hasonló eredmények születtek azzal az eltéréssel, hogy nem tapasztalták a *p*-nitrofenil-benzoátra jellemző közvetlen hidroxámsav képződést (53B reakció). Az *O*-acetyl-hidroxil-amin átalakulása elsőrendű kinetika szerint zajlik és adott pH értéken a reakció sebessége nincsen arányban a hidroxil-amin

koncentrációjával. A sebesség $\text{pH} = 6,2$ értéknél maximumot mutat. Foszfát tartalmú pufferek gyorsítják a reakciót.

Az *O*-benzoil-hidroxil-amin az acetil-származékhoz hasonlóan, csak kisebb sebességgel alakul át a megfelelő hidroxámsavvá.

A hidroxil-amin *O*-acilezéséhez viszonyítva a *p*-nitrofenil-acetát sokkal lassabban reagál a vízzel, oxigén tartalmú anionokkal és a hidroxil-ammal összevethető bázicitású nitrogéntartalmú vegyületekkel. Az észterrel a hidroxil-amin 10 milliószor gyorsabban lép reakcióba, mint a víz, amelynek bázicitása várhatóan ugyanakkora vagy nagyobb, mint a hidroxil-amin hidroxilcsoportjának. A jelenség azzal magyarázható, hogy az oxigénhez kapcsolódó nitrogén sokkal elektronegatívabb, mint a hidrogén.

A hidroxil-amin oxigénjének nagy reakciókészsége összefüggésben áll azzal, hogy különleges kölcsönhatás alakul ki a hidroxil-amin és az acilezőszer karbonilcsoportja között (55. ábra). A hidroxil-amin nitrogénatomján lejátszódó alkilezési reakciók arra engednek következtetni, hogy általánosságban az oxigénatom önmagában nem rendelkezik különleges reakciókészséggel.



55. ábra Az acilezőszer és a hidroxil-amin között kialakuló feltételezett kölcsönhatás

Ez a mechanizmus magyarázatot ad arra, hogy azoknál az acilezőszereknél, amelyek elektrondonor tulajdonsággal rendelkező bázist tartalmaznak, az *O*-acilezés aránya növekszik az *N*-acilezéssel szemben. Akár induktív, akár rezonancia effektusok hatására növekvő pozitív karakter elősegíti, hogy a hidroxil-amin molekula oxigénatomja koordinálódjon a bázishoz [104].

Az a megfigyelés, hogy sav katalizátor jelenléte nem szükséges a *p*-nitrofenil-acetát és hidroxil-amin reakciójában, arra utal, hogy a hidroxil-amin molekula képes savként és bázisként is viselkedni a reakció során.

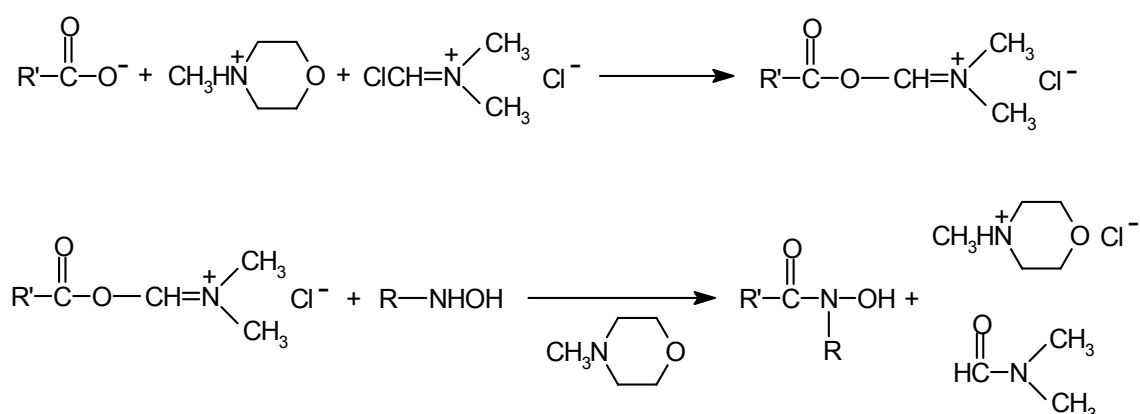
Számos acilezőszer (1.4.5.3. fejezet) a *p*-nitro-fenil-észterekhez hasonlóan reagál hidroxil-ammal: az észter bázis részének felszabadulása mellett az acilezőszer mennyiségének csak kis részéből keletkezik hidroxámsav [97]. A kezdeti lépésben kialakuló *O*-acil-hidroxil-amin a hidroxil-amin felesleg hatására lassú folyamatban pszeudo elsőrendű kinetika szerint alakul át hidroxámsavvá.

Az *O*-acilezés mértéke függ az acilezőszer tulajdonságától, például diacetohidroxámsav esetében 92 %-ban, míg benzoil-klorid alkalmazásával elhanyagolható mennyiségben keletkezik az *O*-acil-származék.

Alacsony hozammal keletkeznek hidroxámsavak abban az esetben, ha az átmeneti *O*-acil származék nem alakul át teljes mértékben *N*-acil vegyületté vagy az *O*-acil-hidroxil-amin elbomlik még az átalakulás folyamata előtt.

A hidroxámsavak előállítására alkalmazott reakciókörülmények között – nagy hidroxil-amin koncentráció jelenlétében vagy bázis katalizált eljárásban – nem következhet be az *O*-acil-hidroxil-amin felhalmozódása, ugyanis az *O*-acil-származék gyorsan átalakul hidroxámsavvá vagy elhidrolizál [97].

Chimiak és munkatársai ugyancsak *O*-acilezett melléktermékek keletkezését tapasztalták *N*-szubsztituált hidroxámsavszármazékok előállítási reakcióiban. Karbonsavakat reagáltattak *N,N*-dimetil-metániminium-kloriddal tercier amin és *N*-alkil-hidroxil-amin jelenlétében, enyhe reakció körülmények között [103] (56. ábra).



56. ábra Hidroxámsavak előállítása karbonsavak tercier amin sóiból *N,N*-dimetil-metániminium-kloriddal

Az előállítás során bizonyos esetekben mellékreakció játszódott le, amelynek termékeként *O*-acil-származék keletkezett. Különösen azokra a reakciókra volt a jelenség jellemző, ahol a karbonsav vagy az *N*-szubsztituált hidroxil-amin nagy térkitöltésű funkcióssal rendelkezett. A termékelegyről készített ^1H -NMR spektrumok alapján az *O*-acil származékok mennyiségére vonatkozó konverzió értékek 30 és 40 % között változtak. Az eljárás során a keletkezett *N*-szubsztituált *O*-acil-hidroxil-aminokat nem nyerték ki tiszta állapotban, hanem extrakcióval távolították el az értékes hidroxámsav komponens mellől [103].

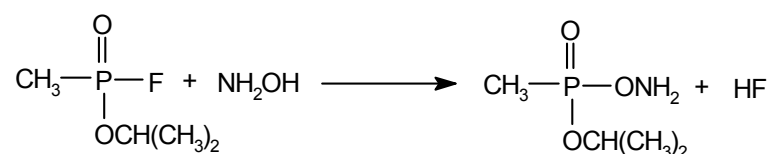
1.4.4.3. *O*-acil-származékok előállítása

Elsőként Jenks és munkatársai az ötvenes évek végén számoltak be arról, hogy *O*-acil-hidroxil-amin-származékokat sikerült azonosítaniuk és izolálniuk, mint a hidroxil-amin és karbonsavészterek reakciójában keletkező közbenső termékeket [97].

Kísérleteik során a vártakkal ellentétben azt tapasztalták, hogy *p*-nitrofenil-benzoát acilezőszer és hidroxil-amin jelenlétében a benzhidroxámsavszármazék helyett a *O*-benzoil-hidroxil-amin képződik. A termék melegítés, valamint hidroxil-amin felesleg hatására a megfelelő hidroxámsavvá alakul át. A kis stabilitás ellenére az *O*-benzoil-hidroxil-amint alacsony hőmérsékleten kristályos formában sikerült kinyerniük.

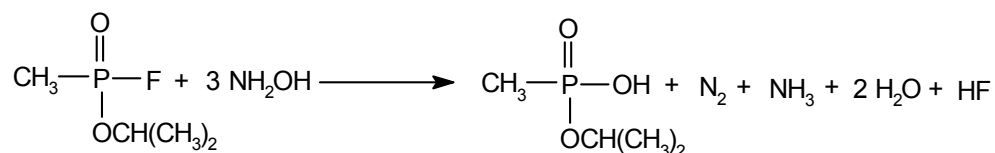
Az *O*-benzoil-származékkal ellentétben, az *O*-acetyl-hidroxil-amin a feldolgozás során spontán folyamatban aceto- és diacetohidroxámsavvá alakult át. Így a kívánt terméket nem tudták izolálni tiszta állapotban. A vegyület instabil jellegét mutatja, hogy híg oldatban is csak napokig tárolható szobahőmérsékleten.

Fluor-foszfonsav-észterek (pl. metil-fluoro-foszfonsavas izopropil-észter (Sarin)) hidroxil-aminnal és származékaival reakcióba lépnek [105]. Az átalakulás során ekvivalens mennyiségű hidroxil-amin jelenlétében az *O*-szubsztituált ("*O*-acil") vegyület keletkezik a hidroxámsav helyett (57. ábra).



57. ábra Ekvivalens mennyiségű hidroxil-amin acilezése fluoro-foszfonsavészterrel

Hidroxil-amin felesleg hatására bomlási folyamatban a nitrogén, ammónia és víz kilépése mellett felszabadul a monofoszfonsav-származék (58. ábra).



58. ábra Fluoro-foszfonsavészter bomlása hidroxil-amin felesleg hatására

A hidroxil-amin nitrogénatomját szubsztituálva (pl. *N*-benzil-hidroxil-amin) a vegyület reakciókészsége a hidroxil-aminhoz viszonyítva a felére csökken és a fluoro-

foszfonsavészter bomlási folyamata kizárólag az első reakción (57. ábra) keresztül zajlik le [105].

N-szubsztituált-hidroxámsavak vízmentes metilén-klorid oldószerben nátrium-bikarbonát és molekulaszűrő jelenlétében acetil-kloriddal tovább acilezhetőek. Az *O*-acilezésen keresztül, termékként *N* és *O*-diacil származék keletkezik, amely Lawesson-reagenssel *O*-acetil-tiohidroxámsavvá alakítható át [106].

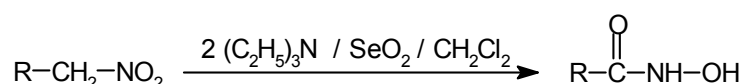
Kizárólagos *O*-szubsztitúció játszódik le hidroxil-amin és 3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dion (antranilsav-*N*-karbonsavanhidrid) reakciójában, amelynek során *O*-antranoil-hidroxil-amin képződik [107].

Hidroxil-amin és klór-szulfonsav vagy foszforsavanhidrid reakciójában, – az előzőekhez hasonlóan – az *O*-szubsztituált származékot kapták termékként [97].

1.4.5 A hidroxámsavak és származékainak egyéb előállítási módszerei

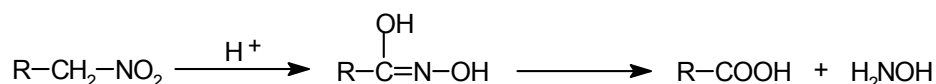
A hidroxámsavak előállítására a karbonsavszármazékokkal lejátszódó klasszikus acilezési reakció mellett számos egyéb eljárás ismeretes.

Kis molekulatömegű primer nitro-alkánok szelén-dioxid katalizátorral trietil-amin jelenlétében jó hozammal hidroxámsavakká alakíthatóak át (59. ábra). Az izolálást és a tisztítást a hidroxámsavak réz komplexein keresztül végzik [108].



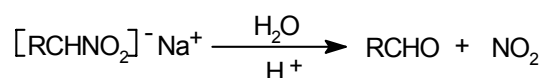
59. ábra Hidroxámsav előállítása nitro-alkánokból

Nitro-paraffin-származékok forró, koncentrált ásványi savakkal hevítve, hidroxámsav közti terméken keresztül a megfelelő szénatomszámú karbonsavvá és hidroxil-aminná alakulnak át (60. ábra) [109]. A jó hozammal lejátszódó reakciót felfedezője alapján Victor Meyer reakciónak nevezik.



60. ábra Hidroxámsavak lehetséges szintézise Victor Meyer reakción keresztül

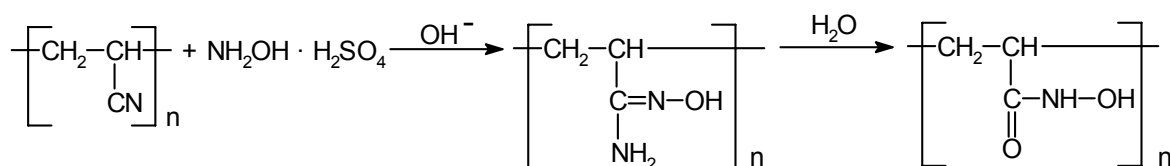
Az átalakulás mértékét az alkalmazott ásványi sav koncentrációja határozza meg. Híg savak hatására az aldehidet szolgáltató Nef reakció kerül előtérbe (61. ábra).



61. ábra A híg savak hatására lejátszódó Nef reakció

Az eljárás alkalmazására példaként szolgál, hogy (*p*-nitro-fenil)-nitro-metán nitronsavésztere híg kénsav oldat hatására Nef reakcióban reagál el, így termékként *p*-nitro-benzaldehid keletkezik. A hidroxámsavszármazék 85 %-os kénsavoldat jelenlétében Victor Meyer reakción keresztül szintetizálható.

Poliakril-nitrilek hidroxil-ammal poliamidoximot képeznek, amelyet elhidrolizálva megkapjuk a polimer hidroxámsavat (62. ábra). A reakció első lépése vizes nátrium-hidroxid oldatban melegítés hatására játszódik le, majd a hidrolízis koncentrált sósav oldatban megy végbe [110].

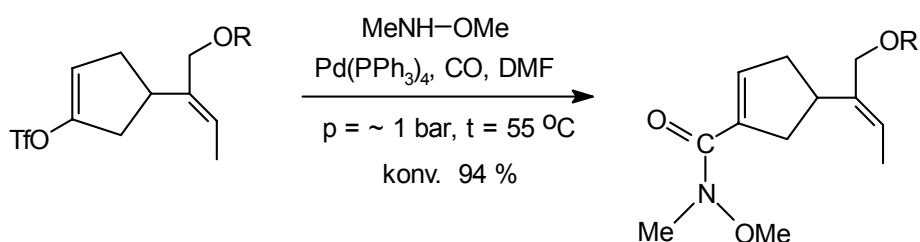


62. ábra Hidroxámsav előállítása poliakril-nitrilből

1.4.6. Hidroxámsavak szintézise homogénkatalitikus karbonilezési eljárásban

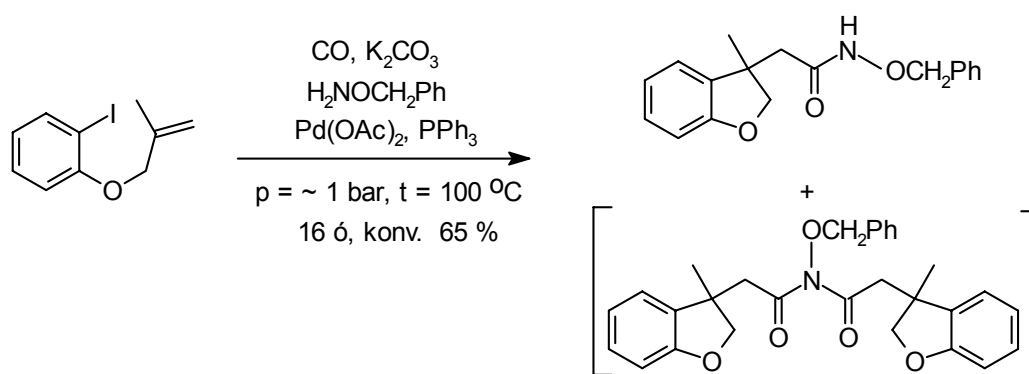
Hidroxámsavak katalitikus karbonilezési reakción keresztül történő előállítása szűkebb értelemben az acilezési eljárások csoportjába sorolható. A folyamatban a katalitikus körülmények között kialakuló acil-komplex tekinthető az aktív acilezőszernek. Az eljárás újszerűségét tükrözi, hogy napjainkig csak két tudományos közlemény említi meg a karbonilezéssel történő előállítás lehetőségét.

Elsőként Fevig és munkatársai a kilencvenes évek elején sztrichnin alkaloid-származékok több lépéses szintézisének egy közbenső reakciójában alkalmaztak palládium katalizált karbonilezési reakciót hidroxamát előállításra [111]. Az enol-triflát-származék *N,O*-dimetil-hidroxil-amin jelenlétében enyhe körülmények között jó konverzióval reagált a 63. ábra alapján.



63. ábra Hidroxamát előállítása karbonilezéssel *N,O*-dimetil-hidroxil-amin reagens jelenlétében

Aril-jodid kiindulási vegyületek palládium katalizált kaszkád reakciója *O*-benzil-hidroxil-amin jelenlétében Grigg és munkatársai nevéhez fűződik [112]. A folyamatban a gyűrűzárás és acilezés együttes lejátsszódása következményeként fő terméként heterociklusos benzil-hidroxamát, míg védőcsoport hiányában melléktermékként a megfelelő *N*-benzil-oxi-imid keletkezik (64. ábra).



64. ábra Benzil-hidroxamát szintézise palládium katalizált kaszkád reakcióban

A szintézis szilárd fázisban, gyanta hordozóhoz kötött hidroxil-amin reagens alkalmazásával is kivitelezhető. A reakció lejátsszódását követően a hidroxamát termék a gyanta felületéről eltávolítható.

2. CÉLKITŰZÉS

Noha palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciókra az irodalomban számos példát találunk, egyáltalán nem, vagy viszonylag kevésbé tanulmányozottak azok a karbonilezési eljárások, amelyekben hidrazin vagy hidroxil-amin-származékokat alkalmaznak reagensként. Szintén viszonylag kevés információ áll rendelkezésünkre kiemelkedő biológiai aktivitással rendelkező szteránvázas vegyületek szintéziséről, nukleofil bázisok jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus karbonilezési folyamatok felhasználásával.

Doktori munkám alapvető célja szteránvázas kiindulási vegyületek és nitrogénbázisok palládium-katalizált karbonilezési reakcióinak vizsgálata és alkalmazása. Ennek érdekében 5α -androsztán- és ösztromszármazékok átalakulását kutattam, szubsztituált hidrazin és hidroxil-amin reagensok alkalmazásával enyhe reakciókörülményeket igénylő katalitikus eljárásokban. További fő irányvonalként jelöltem ki minél nagyobb számú, új, feltételezhetően kedvező biológiai aktivitással rendelkező, szteránvázas hidrazid- és hidroxámsavszármazék jó hozamú, szelektív előállítását. Céljaim a következő pontokban foglalhatóak össze:

1. Szteroidok hidrazinokarbonilezése

(a) A reakciók kemo- és regioszelektivitásának vizsgálata palládium-acetát és trifenil-foszfín rendszerek alkalmazásával mono- és diszubsztituált hidrazinok jelenlétében. A keletkezett hidrazidok izolálása és szerkezetének azonosítása analitikai módszerekkel.

(b) A hidrazin reagensok reakciókészségének és a reakció regioszelektivitására gyakorolt hatásának meghatározása.

(c) Szteránvázas kiindulási vegyületek reaktivitásának összehasonlítása.

(d) Diacilezés lehetőségének kutatása monoszubsztituált hidrazinok hidrazinokarbonilezésében.

2. Homogénkatalitikus úton előállított *N*'-acetyl- és *N*'-benzoyl-karbohidrazidok intramolekuláris gyűrűzárási reakcióinak vizsgálata a termékek spektroszkópiai azonosításával.

3. Szteroidok karbonilezése monoszubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében

A kiindulási szteroidok palládium-katalizált karbonilezési reakcióinak vizsgálata *O*-, valamint *N*-szubsztituált hidroxil-amin reagensok alkalmazásával. Az előállított termékek szerkezetének meghatározása spektroszkópiai módszerekkel.

- (a) A szubsztrátumok és a reagensok reaktivitásának összehasonlítása.
- (b) Az *N*-szubsztituált származékok esetében a reagensnek a folyamat regioszelektivitására gyakorolt hatásának tisztázását tűztem ki célul.
- (c) A regioszelektivitást befolyásoló egyéb tényezők meghatározása fontos momentuma a reakció eredményes és szelektív szintetikus alkalmazhatóságának.

3. KÍSÉRLETI RÉSZ

3.1. Szteránvázis hidrazidszármazékok szintézise hidrazinokarbonilezési reakcióban

3.1.1. Előzmények

A szubsztituált hidrazinszármazékok biológiai tulajdonságainak felfedezésével kapcsolatban már négy évtizeddel ezelőtt számos eredmény született (1.3.3. fejezet), de bizonyos gyógyászati szempontból jelentős új farmakológiai hatásokkal kapcsolatos kutatások napjainkban is folynak.

A diacil-hidrazin-származékoknak az élő szervezetre gyakorolt kiemelkedő hatása bizonyított [41, 42, 43], amelyek közül fontos kiemelni a nagyon ígéretesnek tűnő HIV működést gátló funkciójukat is [45].

A vegyületcsalád előállítására számos eljárás ismeretes, azonban az alkil- és az acil-hidrazinok szintézisére a leggyakrabban a hidrazinszármazékok nukleofil alkilezési és acilezési reakcióit alkalmazzák (1.3.4. fejezet).

Ebben a fejezetben bemutatott munkámnak alapvető célja új, idáig még nem szintetizált szteránvázis hidrazidok előállítása. A vegyületcsalád tagjai jelenleg is a kutatások középpontjában álló 5α -reduktáz inhibitor hatású szteránvázis 17-karbonsavamid-származékok (1.1.3.2. fejezet) aza-analógjai közé sorolhatóak. Tekintettel az alkalmazás kínálta lehetőségekre, a szintézisben használt palládium katalizált karbonilezési reakció gyakorlati szempontból is jelentős eljárás lehet a biológiailag aktív, gyógyszerkémiailag felhasználhatósága miatt értékes molekulacsoport előállítására.

A feltételezhetően kedvező biológiai hatással rendelkező új vegyületek előállítása és szerkezetének meghatározása mellett célul tűzttem ki a hidrazinokarbonilezési folyamatok regioszelektivitásának vizsgálatát, és a szteránvázis kiindulási vegyületek, valamint a reagens hidrazinszármazékok reakciókészségének összehasonlítását.

3.1.2. A hidrazinokarbonilezési reakció

A homogénkatalitikus szintézisben szteránvázis vegyületeket reagáltattam mono- és diszubsztituált hidrazinszármazékokkal mint nukleofil reakciópartnerekkel palládium katalizátor jelenlétében, szén-monoxid atmoszféra alatt.

A hidrazinokarbonilezési reakció az aminokarbonilezéshez hasonló módon játszódik le, a reagens amin szerepét az ugyancsak nukleofil tulajdonsággal rendelkező szubsztituált hidrazin veszi át.

A hidrazinokarbonilezés megvalósításához, kivitelezéséhez alapul szolgált az aminokarbonilezési reakciók tárgykörében az irodalomban található gazdag és részletes ismeretanyag (1.2.3. fejezet). Az eddigi vizsgálatok közül fontos kiemelni Cacchi és munkatársainak eredményeit [29, 30], akik szteránvázis vegyületek aminokarbonilezéséről számolnak be palládium-acetát és trifenil-foszfin rendszerek alkalmazásával.

A nitrogénbázisok jelenlétében végzett karbonilezésre vonatkozó korábbi tudományos eredmények között azonban nem találtam említést olyan reakciókra, melyekben reagensként hidrazinszármazékokat alkalmaztak volna. Ebből a szempontból a hidrazinokarbonilezés a szintetikus szerves kémia egy új eljárásaként tekinthető.

3.1.3. A karbonilezés szteránvázis kiindulási vegyületei

A hidrazinokarbonilezési reakcióban alkalmazott szteránvázis kiindulási vegyületeket az 1. ábra mutatja be.

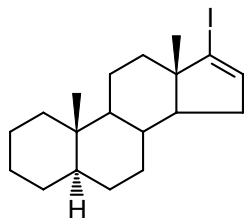
A felhasznált szteroid jód-alkenil-, bróm-alkenil-, trifiloxi-alkenil- és trifiloxi-aril-származékok szerkezetében jelentős eltérések mutatkoznak.

Különbőség tapasztalható a nukleofil szubsztitúcióban résztvevő funkciós csoportok minőségében, a távozó csoport alapvázhoz kapcsolódásának helyzetében és a szteránváz egyéb funkciós csoportjainak tekintetében.

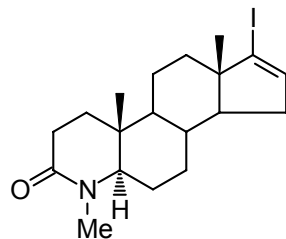
A szteránvázis vegyületek kémiája és biokémiája jól szemlélteti (1.1.2. fejezet és 1.1.3. fejezet), hogy azonos alapvázal, de különböző helyzetű és minőségű funkciós csoporttal rendelkező molekulák mennyire eltérő reakciókészséggel és biológiai aktivitással rendelkeznek.

A kiindulási vegyületek között megkülönböztethetünk 18 és 19-es helyzetben anguláris metilcsoportokat tartalmazó 5α -androsztánszármazékokat (**1, 2, 3, 4, 6, 7**), illetve aromás gyűrűvel rendelkező ösztránszármazékokat (**5, 8**). A könnyebb áttekinthetőség kedvéért, az eredmények táblázatos bemutatásánál az 5α -androsztánszármazékok szerkezeti képletében nem kívánom a továbbiakban az 5-ös hidrogénatom pozícióját külön feltüntetni.

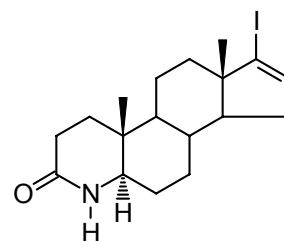
A távozó csoportok jellegét tekintve **1, 2, 3, 4, 5** vegyületek esetében a D-gyűrűben lévő 17-es helyzetű jód vesz részt a reakcióban, ellentétben **6** származékkal, amelyben a



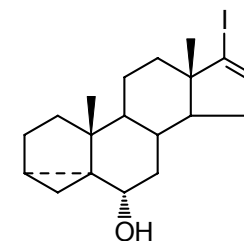
17-jód-5 α -androszt-16-én (1)



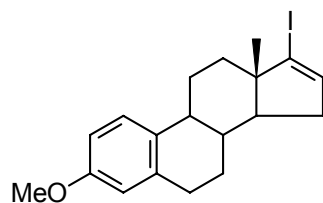
17-jód-4-aza-4-metil-
5 α -androszt-16-én-3-on (2)



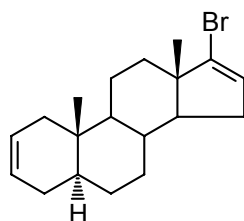
17-jód-4-aza-5 α -androszt-
16-én-3-on (3)



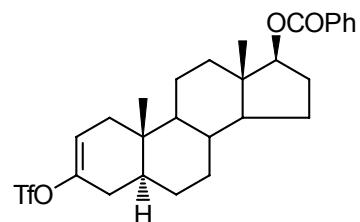
17-jód-6 α -hidroxi-3 α ,5 α -
cikloandroszt-16-én (4)



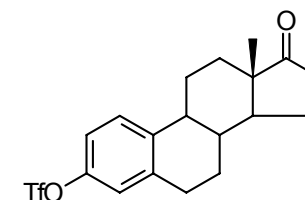
17-jód-3-metoxi-ösztra-
1,3,5(10),16-tetraén (5)



17-bróm-5 α -androszta-
2,16-dién (6)



3-trifloxi-17 β -(benzoi-oxi)-
5 α -androszt-2-én (7)



3-trifloxi-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (8)

1. ábra A homogénkatalitikus hidrazinokarbonilezési reakció szteránvázas kiindulási vegyületei

17-es pozíciójú bróm viselkedik távozó csoportként. **7** és **8** vegyületeknél, a trifiloxicsoport az A-gyűrű 3-as szénatomjához kapcsolódik.

A vegyületek kiválasztásakor céлом egyrészt az volt, hogy megvizsgáljam: a szteránváznak a távozó csoporttól különböző funkciós csoportjai befolyásolják-e a reakció kimenetelét, illetve hogy a karbonilezés során a molekulában található többi funkciós csoport (laktám struktúra (**2**, **3**), ciklopropán-gyűrű (**4**), metoxicsoport (**5**), kettőskötés (**6**), hidroxilcsoport (**4**), benzoil-oxi-csoport (**7**), karbonilcsoport (**8**)) nem mutat-e valamilyen átalakulást.

3.1.4. A hidrazid szintézis katalizátorrendszere és a reakció körülményei

A hidrazinokarbonilezési reakciókban a szteránvázas enol-triflátok aminokarbonilezési reakcióira vonatkozó irodalmak alapján [29, 30] katalizátor prekursoroként $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és két ekvivalens trifenil-foszfin elegyét használtam. Az atmoszférikus szén-monoxid nyomáson és 60 °C-os hőmérsékleten a katalitikus hatást a trifenil-foszfin jelenlétében lejátszódó redukció során "*in situ*" keletkező Pd^0 komplex fejti ki. Az aktív katalizátor kialakulását Amatore és munkatársai a kilencvenes évek elején részletesen vizsgálták [17, 18].

Az irodalomban számos lehetőség létezik Pd^0 komplex előállítására már eleve 0 oxidációfokú palládiumot tartalmazó prekursorokból (1.2.1. fejezet), azonban stabilitása, tárolhatósága, illetve beszerzési költsége tekintetében előnyösebb a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, trifenil-foszfin rendszer alkalmazása.

A hidrazinokarbonilezési reakciók dimetil-formamid oldószerben játszódtak le. A folyamat előnye, hogy a reakció nem igényli különleges tisztítási eljárásnak alávetett (víz- és oxigénmentesített) oldószer alkalmazását.

A jobb átalakulás céljából a kiindulási anyag mennyiségéhez viszonyítva ötszörös nukleofil reagens felesleget biztosítottam. Vizsgálatokat végeztem arra vonatkozólag, hogy a kiindulási anyag, vagy a reagens arányának változtatása hogyan befolyásolja a hidrazinokarbonilezési reakcióban tapasztalt konverziót és szelektivitást. A vizsgálatok eredményeit a 3.1.8. fejezetben mutatom be.

A katalizátor/szubsztrát arányt a Cacchi által katalitikus karbonilezésben alkalmazott, 1:20 -nak választottam [30].

A katalitikus ciklus végén a katalizátorkomplexből felszabaduló hidrogén-halogenid és *p*-trifluor-metánszulfonsav megkötésére a savakceptorként működő bázikus trietil-amint használtam.

Az előzőekben bemutatott katalitikus reakciókörülmények alkalmazásával a kiindulási jód-alkenil-szteroidok jó konverzióval alakultak át a hidrazinokarbonilezési reakcióban 8 óra elteltével (98-60 %). A trifiloxi-alkenil és bróm-alkenil funkciós csoporttal rendelkező kiindulási vegyületek a reagens hidrazinszármazéktól függően csak közepes vagy kis mértékű átalakulást mutattak még hosszabb reakcióidő alatt is (60-10%). A részletes eredményeket a 3.1.7. fejezetben ismertetem.

A katalizátorrendszerben az alkalmazott oldószertérfogat mellett a katalizátor koncentráció 0,0033 mól/l-nek adódott. A katalitikus tulajdonság jellemzésére szolgáló TON értékek[#] 2 és 20 között változnak a kiindulási anyagtól és a reagenstől függően.

A hidrazinokarbonilezés feltételezhető, az aminokarbonilezés mintájára felírt mechanizmusát a 2. ábra szemlélteti.

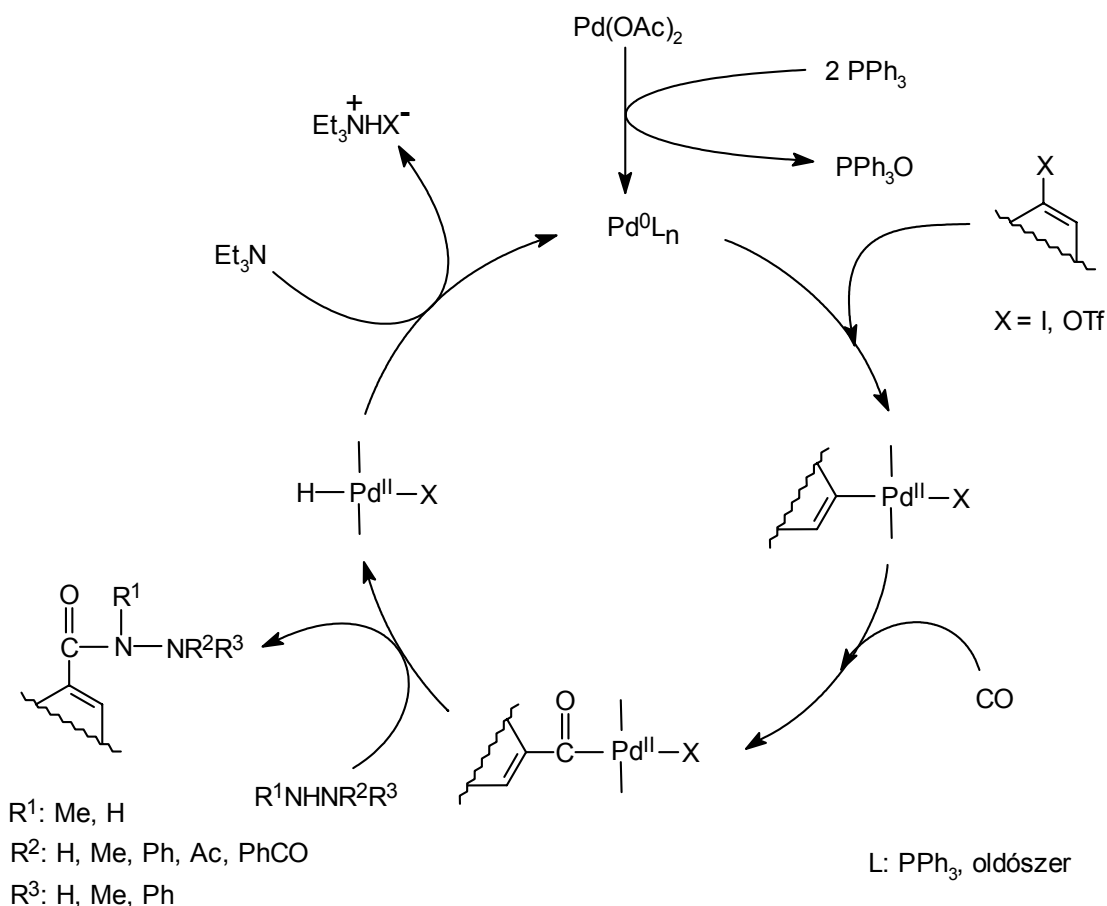
A katalizátor prekursor palládium-acetát és trifenil-foszfín elegyében a trifenil-foszfín redukáló hatására a katalitikus körülmények között kialakul az aktív Pd⁰ forma. Az oxidatív addíciós lépésben a Pd⁰ komplex reakcióba lép a szteránváz as alkenil-halogenid, (vagy enol-triflát) kiindulási vegyülettel és ezáltal egy palládium-alkenil-komplex keletkezik.

A reakció mechanizmusának következő lépésében a szén-monoxid a palládium-alkenil-komplex fém-szén kötésébe ékelődik be, ami a palládium-acil-komplex létrejöttét eredményezi.

A szubsztituált hidrazinszármazék nukleofil támadásának következményeként a termék szteránváz as hidrazid keletkezik, a palládium-hidrido-komplex pedig dehidrohalogéneződik, aminek hatására újraalakul az aktív Pd⁰ forma.

A reakció feltehetően az irodalomban az aminokarbonilezésnél leírtakkal azonos módon játszódik le, a mechanizmus részletes vizsgálata, bizonyítása a szintézis megvalósítása mellett nem szerepelt a célkitűzéseim között.

[#] TON értékek = kiindulási anyag (mmól) * konverzió (%) / (100 * katalizátor (mmól))



2. ábra A hidrazinokarbonilezés feltételezett mechanizmusa az aminokarbonilezési reakciók alapján

3.1.5. Szteroidok reakciói szubsztituált hidrazinszármazékokkal

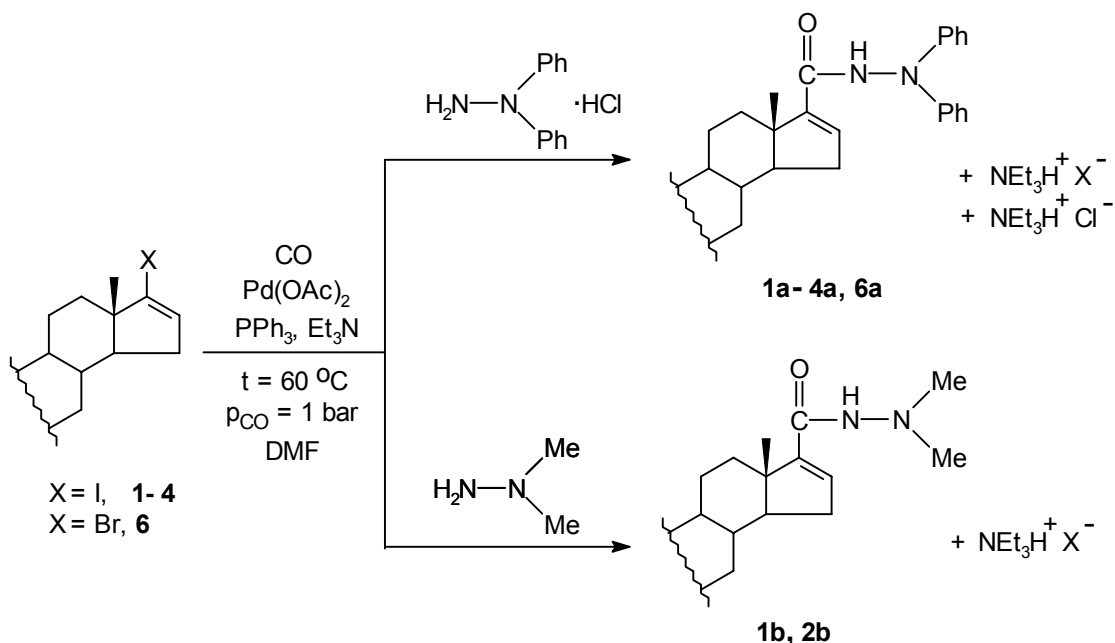
3.1.5.1. Hidrazinokarbonilezés *N,N*-diszubsztituált hidrazinszármazékokkal

Karbonilezési reakcióban **1-4**, **6** szteránvázás vegyületekből *N,N*-diszubsztituált difenil- és dimetil-hidrazin jelenlétében, a megfelelő hidrazidszármazékok előállítását kíséreltem meg.

A reagensek szerkezetét tekintve az a legvalószínűbb, hogy az *N,N*-difenil- és az *N,N*-dimetil-hidrazin molekula nem szubsztituált nitrogénatomja reagál a palládium-acil-kompleksszel nukleofil reakcióban. Elvileg azonban elképzelhető a diszubsztituált nitrogénatom reakciója is, hiszen az irodalom [27] alapján tercier aminok Pd-katalizátorok jelenlétében karbonsavamidokat szolgáltathatnak (1.2.3. fejezet).

A nyerstermékekről készített spektroszkópiás meghatározások (^1H -NMR) kizárólag egyetlen termék jelenlétét támasztják alá.

A lejátszódó karbonilezési reakciókat a 3. ábra szemlélteti.



3. ábra Hidrazinokarbonilezés *N,N*-diszubsztituált hidrazinok esetében

Az alkalmazott *N,N*-diszubsztituált hidrazinok jelenlétében lejátszódó hidrazinokarbonilezési reakciók a vizsgált szteránvázás vegyületek esetében a bróm-alkenil-származék (**5**) kivételével jó konverzióval játszódtak le. A konverzió adatokat az 1. táblázat tartalmazza.

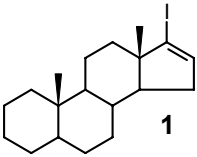
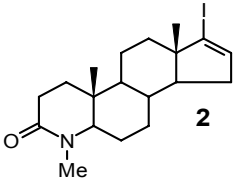
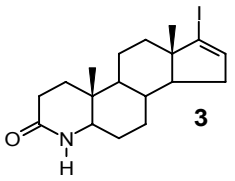
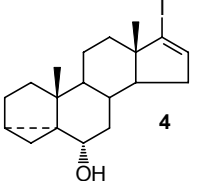
A hidrazinokarbonilezés termékeiről készített ^1H -NMR spektrumok alapján a szteránvázás hidrazidok jellemző protonjaihoz tartozó jelek jól azonosíthatóak.

A 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) és az *N,N*-difenil-hidrazin reakciójában keletkezett **1a** termékről készített spektrumban megtalálható az azonosításra alkalmas, karbonilcsoport melletti nitrogénatomhoz kapcsolódó proton jele (7,67 ppm).

Az *N,N*-dimetil-hidrazin jelenlétében képződő 5 α -androszt-16-én-17-(*N,N'*-dimetil-karbohidrazid) (**1b**) ^1H -NMR spektrumán ugyanennek a protonnak a jele 8,6 ppm-nél található. Jellemző ezenkívül a nitrogénatomhoz kapcsolódó, azonos kémiai környezetű metilcsoportok szingulettje, amely 2,48 ppm-nél jelentkezik a spektrumon.

1a és **1b** vegyületek C(O)-NH, 16-H és a 18-H₃ anguláris metilcsoport protonjainak ^1H -NMR-ben tapasztalt kémiai eltolódásait 2. táblázat mutatja meg.

1. táblázat Karbonilezési reakciók *N,N*-diszubsztituált hidrazinok (R_2NNH_2) jelenlétében

Kiindulási vegyület	R	Konverzió % (8 óra)	Termékek
 1	Ph	60 ^a	1a
	Me	>98 ^a	1b
 2	Ph	95 ^b	2a
	Me	94 ^b	2b
 3	Ph	96 ^b	3a
	Ph	>98 ^b	4a
 4	Ph	>98 ^b	4a
	Ph	10 ^a	6a

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól $Pd(OAc)_2$, 0,1 mmól PPh_3 , 5 mmól *N,N*-difenil- vagy *N,N*-dimetil-hidrazin, 0,5 ml Et_3N , 15 ml DMF-ben, 1 bar CO nyomás, 60 °C, 8 óra

a: gázkromatográfiás mérés alapján

b: 1H -NMR alapján

2. táblázat Az *N,N*-difenil- és az *N,N*-dimetil-hidrazin és a 17-jód-5α-androszta-16-én (**1**) reakciójában keletkező hidrazidok (**1a**, **1b**) CO-NH, 16-H és 18-H₃ protonjaihoz rendelhető jelek az 1H -NMR spektrumokban

Reagens	Kémiai eltolódás (ppm)		
	C(O)-NH	16-H	18-H ₃
difenil-hidrazin	7,67	6,42	0,93
dimetil-hidrazin	8,60	6,21	0,89

3.1.5.2. Hidrazinokarbonilezés monoszubsztituált hidrazinszármazékokkal

Az *N,N*-diszubsztituált hidrazinokhoz hasonlóan azonos reakciókörülmények között vizsgáltam a monoszubsztituált hidrazinok karbonilezési reakcióinak regioszelektivitását.

A diszubsztituált származékok reakcióival ellentétben, a monoszubsztituált hidrazinok reakcióinak regioszelektivitása még kevésbé magától értetődő, hiszen a szubsztituált és a nem szubsztituált nitrogénatom egyaránt reakcióképes lehet.

Tapasztalatok szerint, a monoszubsztituált hidrazinok nem katalitikus alkilezési és acilezési reakcióiban a hidrazin nitrogénatomjai közül mindig a nagyobb nukleofil erővel rendelkező és sztérikusan kevésbé gátolt nitrogénatom vesz részt. Az acilezési eljárásokban a hidrazinszármazékok a kapcsolódó szubsztituenstől függően megnövekedett nukleofil erővel vesznek részt, ugyanazon vegyület alkilezési reakciójához viszonyítva (α -effektus) (1.3.4.1. fejezet).

Ezek ismeretében a homogénkatalitikus hidrazinokarbonilezési reakciónál kérdéses, hogy a katalitikus körülmények, a kiindulási vegyületek és a reagens hidrazinok tulajdonságai hogyan befolyásolják a folyamat regioszelektivitását.

Vizsgálataim során szteránvázas jód-alkenil (**1-5**), bróm-alkenil (**6**), trifiloxi-alkenil (**7**) és trifiloxi-aril (**8**) kiindulási vegyületeket reagáltattam fenil-, metil-, acetil- és benzoil-hidrazinnal palládium katalizált karbonilezési reakcióban.

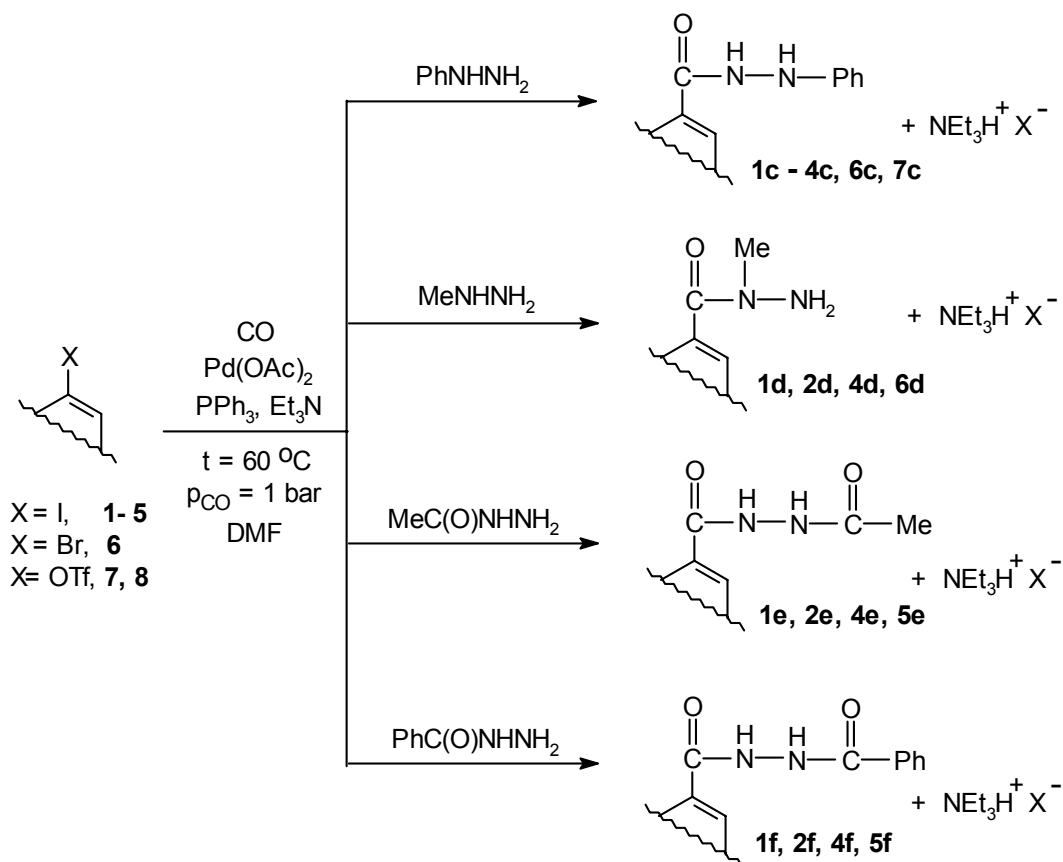
A reakcióelegy összetételének spektroszkópiás meghatározása alátámasztotta, hogy a korábbiakban alkalmazott reakciókörülmények mellett a vizsgált reakciók szelektíven, melléktermék képződése nélkül játszódtak le.

A hidrazinokarbonilezés folyamatait a 4. ábra, a hozzájuk tartozó reakcióidő és konverzió adatokat a 3. táblázat mutatja be.

A regioszelektivitást a vizsgált reakciókban a reagens hidrazinszármazék jellemzői határozzák meg.

A fenil-hidrazin reakciójában a nitrogénatomok bázicitása közötti különbség játszik fontos szerepet, mivel a nukleofil szubsztitúcióban kizárólag az erősebben nukleofil nitrogénatom vesz részt. A reagens fenil-hidrazin viszonylag gyenge bázis (1.3.2. fejezet), hiszen a nitrogénatom magános párja delokalizálódik az aromás gyűrű π -elektronrendszerébe. Az elektronsűrűség csökkenésével csökken a nitrogénatom nukleofil ereje, ezért várhatóan a szomszédos, nem szubsztituált nitrogénatom lép reakcióba a palládium-acil-komplexszel. A reakció regioszelektivitásában ugyancsak szerepet játszhat a

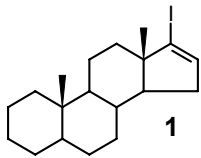
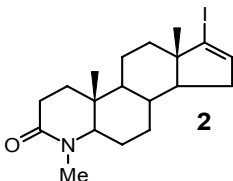
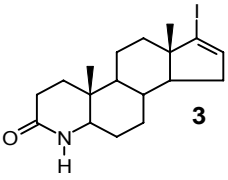
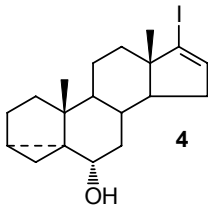
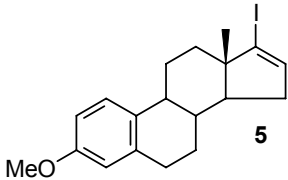
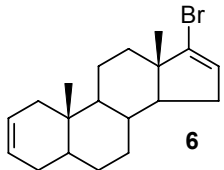
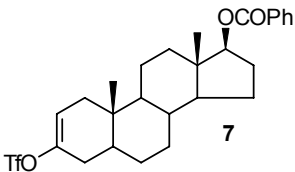
fenilcsoport jelentős térigénye, ami szintén csökkenti a hidrazin szubsztituált nitrogénatomjának reakciókészségét.



4. ábra Hidrazinokarbonilezés monoszubsztituált hidrazinok jelenlétében

Hasonlóan a fenil-hidrazinhoz, a metil-hidrazin reagens alkalmazásánál is jelentkezik az az elvi lehetőség, hogy bármelyik nitrogénatom részt vegyen a reakcióban. A két reagens esetében azonban nagy különbség van mind a szterikus tényezők, mind az elektroneltolódási effektusok tekintetében. Ellentétben a fenilcsoporttal, amely negatív rezonancia effektust kifejtő csoport, a metilcsoport pozitív induktív effektussal rendelkezik. A funkciós csoport ezen elektrondonor tulajdonsága növeli az elektronsűrűséget a hozzá kapcsolódó nitrogénatomon. Ennek hatására növekszik az előbb említett nitrogénatom nukleofil ereje, vagyis a karbonilezési reakcióban mutatott aktivitása. A metilcsoport térigénye kicsi, így a szterikus hatások valószínűleg nem befolyásolják lényegesen a regioszelektivitást. Az irodalmi összefoglalóban ismertetett eredmények szerint a metil-hidrazin nagy reakciókészségű acilezőszerek jelenlétében az 1-metil-1-acil-származékká alakul (1.3.4.2. fejezet). A homogénkatalitikus reakcióban keletkező palládium-acil-komplex is igen reakcióképes acilezőszer. Mindezek alapján tehát várhatóan ebben az

3. táblázat A monoszubsztituált hidrazinok (RNHNH₂) jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciók konverzió adatai

Kiindulási anyag	R	Konverzió % (8 óra)	Termékek
 1	Ph	>98 ^a	1c
	Me	>98 ^a	1d
	MeC(O)	>98 ^a	1e
	PhC(O)	>98 ^a	1f
 2	Ph	>98 ^a	2c
	Me	>98 ^a	2d
	MeC(O)	>98 ^a	2e
	PhC(O)	>98 ^a	2f
 3	Ph	>98 ^b	3c
 4	Ph	>98 ^b	4c
	Me	>98 ^b	4d
	MeC(O)	>98 ^b	4e
	PhC(O)	>98 ^b	4f
 5	MeC(O)	>98 ^a	5e
	PhC(O)	>98 ^a	5f
 6	Ph	30 ^a	6c
	Me	35 ^a	6d
 7	Ph	60 ^a	7a

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól monoszubsztituált hidrazin, 0,5 ml Et₃N, 15 ml DMF-ben, 1 bar CO nyomás, 60 °C; 8 óra

a: gázkromatográfiás mérés alapján, b: ¹H-NMR alapján

esetben is az az izomer keletkezik, amelyben a hidrazinmolekula a szubsztituált nitrogénen keresztül kapcsolódik a karbonilcsoporthoz.

Teljes átalakulás elérését követően a nyers reakcióelegyről készített ^1H -NMR spektrum egyetlen termék keletkezését támasztja alá. A fenil-hidrazin reakciójában keletkező hidraziddal ellentétben, ebben az esetben nem tapasztalható a karbonilcsoporthoz közvetlenül kapcsolódó NH szingulettre utaló jel, amely 7,3 ppm fölött jelenne meg. A 4,5 ppm-nél jelentkező széles szingulettel rendelhető aminocsoport, valamint a metilcsoport 3,22 ppm kémiai eltolódással megjelenő jele a szubsztituált nitrogénatom kapcsolódására utal.

A metil-hidrazin reakciójában keletkező *N*-metil-karbohidrazid-származékok szerkezetében a karbonilcsoport és a hozzá kapcsolódó nitrogénatom közötti kötés mentén történő elfordulással elvileg rotamerek alakulhatnak ki. Az esetleges rotáció azonban gátolt, mert a CO-N kötés — hasonlóan az amidok szerkezetéhez — merev, az elektrondelokalizáció stabilizálja a sík térszerkezetet (1.3.1. fejezet).

Az **1d** vegyületről készített ^1H -NMR spektrumban egyetlen rotamer megjelenését tapasztaltam. A NOE vizsgálatok alapján arra lehet következtetni, hogy a karbonil- és az aminocsoport *s-transz* elhelyezkedésű, mivel az N-Me csoport és a 16-os szénatomhoz kapcsolódó proton között kölcsönhatás nem volt kimutatható.

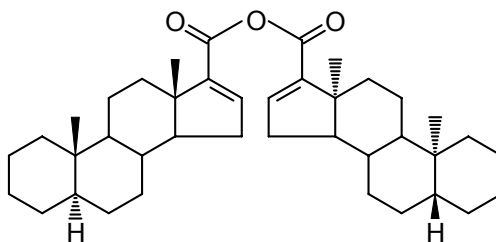
Ugyancsak a molekula szerkezetére vonatkozó energiaoptimalizációs számítások szintén az *s-transz* elhelyezkedést támasztották alá.

Ahogy a metil-, illetve a fenil-hidrazin esetében, az acetil- és a benzoil-hidrazin reagensknél is felmerül a kérdés, hogy a két nitrogénatom közül melyik vehet részt az acil-kompleksszel lejátszódó reakcióban. A molekulák sztérikus tényezőit tekintve, az acetil-hidrazinban az acetilcsoport térigénye a metilcsoporténál nagyobb, a fenilcsoporténál kisebb. A benzoil-hidrazin benzoilcsoportja a vizsgált hidrazin-származékokhoz kapcsolódó funkciós csoportok között a legnagyobb térkitöltéssel rendelkezik.

Az elektrontolódási effektusokat megvizsgálva, az acetilcsoport és a benzoilcsoport egyaránt negatív induktív és negatív rezonancia effektussal rendelkezik. Ennek eredményeként mind a két funkciós csoport elektronszívó hatása lecsökkenti a kapcsolódó nitrogénatomokon az elektronsűrűséget, ami a nukleofil erő csökkenését is maga után vonja. A sztérikus és elektronikus hatások eredőjeként a nem szubsztituált nitrogénatom aktivitása a nagyobb a homogénkatalitikus hidrazinokarbonilezési reakcióban.

A hidrazin szubsztituált származékai mellett a hidrazin-hidrát jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciót is vizsgáltam. A reakció termékeként szteránvázas karbonsavanhidrid keletkezett (**1g**), amelyet ^1H -NMR és IR alapján azonosítottam. A nem várt származék kialakulása azzal magyarázható, hogy a reakcióban nukleofil reagensként nem a hidrazin, hanem a nagyobb nukleofil erővel rendelkező víz viselkedik (1.2.4. fejezet).

A 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) kiindulási vegyületből keletkező savanhidrid szerkezetét az 5. ábra szemlélteti.



5. ábra Az (5 α -androszt-16-én-17-karbonsav)anhidrid szerkezete (**1g**)

A szteránvázás kiindulási vegyületek és a monoszubsztituált hidrazinszármazékok reakciójában keletkező hidrazidok szerkezetét spektroszkópiás vizsgálatok eredményei (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS, IR) támasztják alá.

A hidrazid termékekről készített ^1H -NMR spektrumok alapján a szteránvázhoz kapcsolódó leginformatívabb protonok jelei mellett (16-H, 2-H, 18-H₃, 19-H₃), a hidrazid molekularészlet protonjai szintén jól azonosíthatóak. Ezeket a sajátos jeleket az 5 α -androsztán alapvázsal rendelkező hidrazidok példái kitűnően szemléltetik (4. táblázat).

4. táblázat A monoszubsztituált hidrazinok és a 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) reakciójában keletkező hidrazidok (**1c**, **1d**, **1e**, **1f**) CO-NH, 16-H és 18-H₃ protonjaihoz rendelhető jelek az ^1H -NMR spektrumokban

Reagens	Kémiai eltolódás (ppm)		
	C(O)-NH	16-H	18-CH ₃
fenil-hidrazin	7,35	6,45	0,89
metil-hidrazin	-	5,83	0,95
acetil-hidrazin	9,07 (d), 8,67 (d)	6,50	0,97
benzoil-hidrazin	9,65 (d), 9,05 (d)	6,57	0,93

Az 5 α -androszt-16-én-17-(*N'*-fenil-karbohidrazidról) (**1c**) készült ^1H -NMR spektrum alapján a vegyületben két különböző kémiai környezetű NH csoport van: 7,35 ppm-nél ($-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$) és 6,28 ppm-nél ($-\text{NH}-\text{Ph}$) jelenik meg a két nitrogénhez kapcsolódó proton jele. A jól definiálható NH csoportok utalnak arra, hogy a nem szubsztituált nitrogénatom vett részt a karbonilezési reakcióban. A fenilcsoport protonjaihoz a 7,24 ppm-nél és 6,68 ppm-nél található multiplettek rendelhetőek. Az androsztán váz 16-os helyzetű protonja 6,45 ppm-nél, az anguláris metilcsoportok 0,89 ppm (18-C) és 0,79 ppm kémiai eltolódásnál találhatóak.

Ellentétben az előbbi szerkezettel, a metil-hidrazin reakciójában keletkező *N*-metil-karbohidrazid vegyület (**1d**) ^1H -NMR spektruma a szubsztituált nitrogén nagyobb reakciókészségét támasztja alá. Ebben az esetben nem tapasztalható olyan nagy kémiai eltolódású jel, amely karbonilcsoport melletti NH jelenlétére utalhatna. A 4,4-4,6 ppm között jelentkező széles jel a vegyület NH_2 csoportjának protonjaihoz rendelhető. A 3,22 ppm-nél található szingulett a $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{Me})-$ metilprotonjainak jele. Az 5 α -androszt-16-én vázra jellemző 16-H proton 5,83 ppm-nél, a 18- H_3 0,95 ppm-nél és a 19- H_3 0,79 ppm-nél jelentkezik.

Az **1e** termékben az *N'*-acetyl-karbohidrazid molekularészlet két különböző kémiai környezetű NH protonja 9,07 ppm ($J=6$ Hz) és 8,67 ppm ($J=6$ Hz) értéknél AX spinrendszerként két dublettet ad az ^1H -NMR spektrumban. Az előbb említett protonok a nagy kémiai eltolódású tartományban jelentkeznek, ami arra utal, hogy mindkét nitrogénatom karbonilcsoport közvetlen szomszédságában helyezkedik el. Az acetyl-csoport metilprotonjai 2,05 ppm-nél szingulettként jelentkeznek.

A 16-H proton jele 6,50 ppm-nél, az anguláris metilprotonok szingulettjei 0,97 ppm (19- H_3) és 0,79 ppm (18- H_3) eltolódás értékeknél találhatóak meg.

Az **1e** termékről készített ^{13}C -NMR spektrumban a 17-es szénatomhoz kapcsolódó karbonilcsoport szénatomja (167,1 ppm) és az acetyl funkciós csoportban található karbonil szénatom (162,7 ppm) jól azonosítható.

Az 5 α -androszt-16-én-17-(*N'*-benzoil-karbohidrazid) (**1f**) ^1H -NMR spektrumában az *N*-benzamido-karbamoil csoportra jellemző NH dublettek 9,65 ppm-nél ($J=6$ Hz) és 9,05 ppm-nél ($J=6$ Hz) jelentkeznek. A benzoilcsoport aromás protonjai két triplettet és egy dublettet alkotnak az aromás tartományban (7,80 ppm (d, $J=8$ Hz, *o*-Ph), 7,45 ppm (t, $J=8$ Hz, *p*-Ph), 7,38 ppm (t, $J=8$ Hz, *m*-Ph)). A 6,57 ppm-nél található szingulett, a váz 16-H protonjához, a 0,93 ppm és 0,80 ppm értékeknél jelentkező szingulettek pedig az anguláris

metilcsoportokhoz rendelhetőek. A termék ^{13}C -NMR spektruma alapján a két különböző kémiai környezetű karbonilcsoport szénatomja 164,4 ppm-nél és 163,0 ppm-nél ad szingulett jelet.

3.1.6. A hidrazin reagensek reakciókészségének összehasonlítása

Munkám során az átalakulások regioszelektivitásának meghatározása mellett, célul tűztam ki az alkalmazott hidrazinszármazékok reakciókészségének összehasonlítását. Hidrazinokarbonilezési reakcióban 17-jód-5 α -androszt-16-én (1) kiindulási anyagot reagáltattam a vizsgált hidrazinokkal azonos reakciókörülmények biztosítása mellett.

A kísérlet során a reakcióelegyből időközönként mintavételezéssel és gázkromatográfiás vizsgálat segítségével meghatároztam az átalakulás mértékét. A kapott adatokat az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat 17-jód-5 α -androszt-16-én (1) különböző hidrazinok jelenlétében lejátszódó karbonilezésének konverzió adatai

Hidrazin	Konverzió ^a (%)	
	1 óra	3 óra
PhNHNH₂	80	>98
Ph₂NNH₂	27	60 ^b
CH₃NHNH₂	87	>98
(CH₃)₂NNH₂	65	>98
CH₃C(O)NHNH₂	53	>98
PhC(O)NHNH₂	50	>98

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól szubsztituált hidrazin, 0,5 ml Et₃N, 15 ml DMF-ben; 1 bar CO nyomás; 60 °C; 8 óra

a: GC alapján

b: 8 óra után

Az *N,N*-difenil-hidrazin kivételével a vizsgált hidrazinszármazékok jelenlétében lejátszódó reakciók már 3 óra elteltével közel teljes átalakulást mutattak. A reaktivitás összehasonlításához az 1 órás reakcióidőhöz tartozó átalakulások szolgáltatnak összevethető adatokat.

Hidrazinokarbonilezési reakcióban 1 órás reagáltatást követően a legnagyobb átalakulást (87 %) a metil-hidrazin esetében kaptam.

A metil-hidrazin nagy reaktivitása azzal magyarázható, hogy az elektrondonor tulajdonságú metilcsoport nagymértékben megnöveli a hozzá kapcsolódó nitrogénatom nukleofil erejét, amely ezáltal könnyebben lép reakcióba a palládium-acil-komplexszel, mint a többi hidrazinszármazék bármelyik nitrogénatomja. A molekula bázicitása közel van a hidrazinmolekuláéhoz (1.3.2. fejezet). A metilcsoport kis térigénye miatt a reakció lejártszódását sztérikus tényezők nem gátolják.

Nem várt eredményt szolgáltatott a fenil-hidrazin és az *N,N*-dimetil-hidrazin reakciókészségének összehasonlítása, mivel a kapott átalakulásokat tekintve a fenil-hidrazin reagált gyorsabban.

Az *N,N*-dimetil-hidrazin és a fenil-hidrazin bázicitását összehasonlítva ellenkező eredményt várhattunk volna a tapasztaltakkal szemben: az *N,N*-dimetil-hidrazin két pK_a egységgel bázikusabb, mint a fenil-hidrazin. Az elektronikus effektusokat tekintve az *N,N*-dimetil-hidrazin metilcsoportjai elektronszállító tulajdonságúak, amelyek növelik a nukleofil erőt, azonban a molekula szerkezetéből adódóan a palládium-acil-komplexszel a kevésbé nukleofil nem szubsztituált nitrogénatom lép reakcióba.

A fenil-hidrazin esetében a fenilcsoport elektronszívó sajátsága miatt csökken a szubsztituált nitrogénatom reakcióképessége, ami azt eredményezi, hogy itt is a nem szubsztituált nitrogénatom kapcsolódik a karbonilcsoporthoz. Ehhez a fenilcsoport viszonylag nagy térigénye is hozzájárul. A reakcióban résztvevő nitrogénatomokon a szubsztituensek hatása nyilvánvalóan kisebb, mint a közvetlenül kapcsolódó atomokon.

A fenil-hidrazin nagyobb reakciókészsége emellett valószínűleg azzal magyarázható, hogy a molekula az aromás gyűrű révén maga is könnyen képes koordinálódni a katalizátor központi palládiumatomjához, ez pedig elősegíti a reakció gyors lejártszódását.

A legkisebb átalakulást az *N,N*-difenil-hidrazin esetében kaptam. A csekély reaktivitása oka, hogy a két fenilcsoport hatása összeadódik, együttes negatív rezonancia effektusuk miatt nagyon lecsökken a molekula nukleofil ereje, és ez a hatás a nem szubsztituált nitrogénatomon is jelentős. A molekula nagy térigénye szintén negatívan befolyásolhatja a reakcióképességet.

Az acetil-hidrazin vizsgálataim szerint lényegesen gyorsabban reagál az *N,N*-difenil-hidrazinnál, viszont kevésbé reakcióképes, mint a fenil-hidrazin. A reakció során egy óra elteltével az átalakulás közepes mértékű (53 %) volt.

A fenti vegyület bázicitása pK_a -ban mérve két egész egységgel marad el a fenil-hidrazinéhoz képest. Az acetilcsoport elektronszívó sajátsága csökkenti a nukleofil erőt.

Mindezek alapján nem váratlan, hogy reaktivitása az aminokarbonilezési reakcióban kisebb, mint a fenil-hidraziné.

A benzhidrazid az acetil-hidrazinhoz viszonyítva körülbelül azonos reakciókészséget mutat. A benzoilcsoport nagy mértékű negatív rezonancia effektusa szintén a szubsztituált nitrogénatom elektronsűrűségét csökkenti, ami gyenge nukleofil jelleget eredményez. A kapcsolódó funkciós csoport bázikussága nagyságrendet tekintve azonos az acetil-hidrazin bázicitásával.

A kis mértékű reakciókészséghez a benzhidrazid molekula jelentős térigénye is hozzájárulhat, mely gátolhatja a reakcióképesebb nitrogén koordinációját a palládium fématomhoz. A fenil-hidrazinhoz hasonló koordinációt elősegítő hatást ebben az esetben nem tapasztaltam.

A karbonilezési reakció körülményei között vizsgáltam az ugyancsak nukleofil diacil-hidrazin-származék, az *N*-amino-ftálimid hidrazinokarbonilezési reakcióját. Katalitikus reakcióban **1** jód-alkenil-származékot reagáltattam *N*-amino-ftálimiddel szén-monoxid atmoszféra alatt. A reakcióelegyben nem tapasztaltam szteránvázas hidrazidszármazék jelenlétét, tehát az *N*-amino-ftálimid ilyen módon nem acilezhető. Ez azzal magyarázható, hogy az azonos nitrogénatomhoz kapcsolódó acilcsoportok olyan mértékben csökkentik a molekula nukleofil erejét, hogy a nem szubsztituált nitrogénatom már nem képes reagálni a palládium-acil-komplex-szel. Megfelelően reaktív nitrogéntartalmú nukleofil reagens jelenlétének hiányában, a palládium-acil-komplex az oldószerben nyomokban előforduló vízzel reagál, így kis mennyiségben szteránvázas savanhidrid (**1g**) keletkezik (1.2.4. fejezet és 3.1.5.2. fejezet).

3.1.7. A kiindulási szteránvázas vegyületek reakciókészségének vizsgálata

Az alkalmazott hidrazin reagensekhez hasonlóan vizsgáltam a különböző alapvázal, távozó- és egyéb funkciós csoportokkal rendelkező szteroidok hatását a hidrazinokarbonilezési reakciókra.

Az irodalmi hivatkozások alapján homogénkatalitikus folyamatban, szén-monoxiddal, nukleofil reagens jelenlétében jód-alkenil, enol- és aril-triflát szerkezeti egységet tartalmazó származékok könnyen reakcióba vihetők (1.2.3. fejezet).

Azonos reakciókörülmények között különbség mutatható ki a vizsgált vegyületek reakciókészsége között, a távozó csoport jellege alapján. Az összehasonlítani kívánt

szteránvázas kiindulási anyagok fenil- és *N,N*-difenil-hidrazin jelenlétében lejátszódó reakcióinak konverzió adatait a 6. táblázat szemlélteti.

Legnagyobb reakcióképességűeknek a 17-jód-alkenil-szteroidok (**1**, **2**, **3**, **4**) bizonyultak. Az *N,N*-difenil-hidrazin kivételével az összes hidrazin reagens alkalmazása mellett 8 órás reakcióidő elteltével teljes átalakulást kaptam.

Jóval kisebb reaktivitást mutatott a brómszármazék, ami azzal indokolható, hogy a jód jobb távozó csoport, mint a bróm. Ezt támasztja alá az az eredmény, amely szerint fenil-hidrazin alkalmazása esetén a bróm-alkenil funkciós csoportot tartalmazó szteroid (**6**), 8 órás reakciója után **6a** hidrazid termék csak 30 %-ban volt jelen az elegyben (¹H-NMR alapján).

A lényegesen kisebb reakciókészséggel rendelkező *N,N*-difenil-hidrazin és **6** reakciójában a konverzió csak kb. 10 % volt még ilyen hosszú idő után is.

Vizsgáltam a trifiloxicsoprotot tartalmazó szteránvázas vegyületek reakciókészségét hidrazinokarbonilezési reakcióban. A reakciókészség megállapítása abból a szempontból is érdekes lehet, hogy irodalom szerint trifiloxicsoprot a nem katalitikus nukleofil szubsztitúciós reakciókban köztudottan jó távozócsoporthoz viszonyítva viselkedik.

A 3-trifiloxi-2-én szteroid (**7**) és fenil-hidrazin karbonilezési reakciójában a megfelelő 3-(*N'*-fenil-karbohidrazidot) (**7c**) közepes átalakulással kaptam meg.

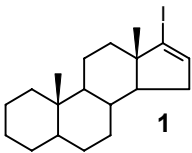
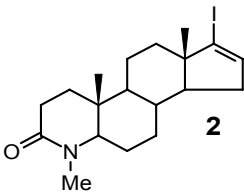
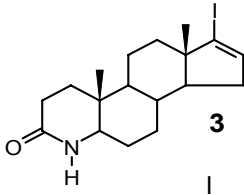
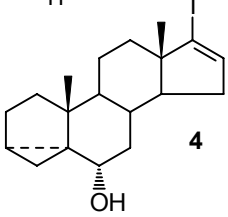
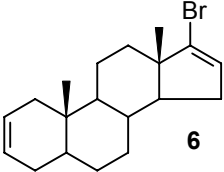
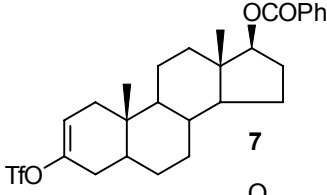
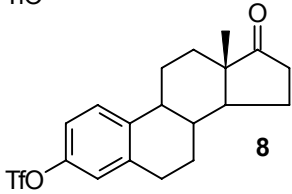
A vizsgált enol-triflát szteroid reakciókészsége a jód-alkenil és a bróm-alkenil-származékok reakciókészsége közé tehető.

Early és munkatársai hasonló jelenséget tapasztaltak az aminokarbonilezés területén, ahol a vinil-triflátokat sokkal reakcióképesebbeknek találták, mint az aril-bromidokat [28] (1.2.3. fejezet).

Az eddigiekben alkalmazott körülmények között, a 3-trifiloxi-ösztán kiindulási vegyület (**8**) nem reagált fenil-hidrazin jelenlétében. Az irodalom alapján, hasonlóan aril-triflátok Heck-reakcióiban a konverzió növelése céljából segédanyagként lítium-kloridot alkalmaztak [113]. A szteroid mennyiségéhez viszonyítva három ekvivalens mennyiségű lítium-klorid hozzáadásával azonban a kívánt hidrazidszármazék (**8c**) továbbra is csak nyomokban (< 3%) keletkezett a reakcióelegyben. A termék csekély mennyisége miatt **8c** szteránvázas hidrazidot nem sikerült tisztán kinyernem.

A fenti kísérletek alapján a kiindulási vegyület reakciókészségét a távozócsoporthoz viszonyítva minősége és a szteránváz jellege együttesen szabja meg.

6. táblázat A kiindulási szteránvázak vegyületek reakciókészségének összehasonlítása a hidrazinokarbonilezési reakcióban fenil-hidrazin, (*N,N*-difenil-hidrazin) jelenlétében

Kiindulási szteroid	Reakcióidő (óra)	Konverzió (%) ^a
 1	3 (8)	>98 (27) ^b
 2	6	>98 ^c
 3	6	>98 ^c
 4	6	>98 ^c
 6	8 (8)	30 (10) ^b
 7	8	60 ^b
 8	8	< 3% ^b

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól fenil-hidrazin, (*N,N*-difenil-hidrazin), 0,5 ml Et₃N, 15 ml DMF-ben, 1 bar CO nyomás, 60 °C

a: A zárójelben lévő adatok a difenil-hidrazin reagenssel lejátszódó reakcióra vonatkoznak. b: GC alapján,

c: ¹H-NMR alapján

Ugyanakkor 17-jód-16-én-származékok esetében megfelelően hosszú reakcióidő (6-8 óra) alkalmazásakor az *N,N*-difenil-hidrazin kivételével mindig jó hozammal sikerült előállítanom a megfelelő hidrazidot, tehát a reakciót nem befolyásolta a különböző funkciós csoportok (hidroxilcsoport (**4**), laktám szerkezetű A-gyűrű (**2,3**)) jelenléte.

A regioszelektivitás a többi szteroidnál is a 17-jód-5 α -androszt-16-én reakciójához hasonlóan alakult: *N,N*-difenil-hidrazinnal (**1a**, **2a**, **3a**, **4a**, **6a**), *N,N*-dimetil-hidrazinnal (**1b**, **2b**), fenil-hidrazinnal (**1c**, **2c**, **3c**, **4c**, **6c,7c**), acetil-hidrazinnal (**1e**, **2e**, **4e**, **5e**) és benzoil-hidrazinnal (**1f**, **2f**, **4f**, **5f**) lejátszódó reakcióban a nem szubsztituált nitrogénatom, metil-hidrazin (**1d**, **2d**, **4d**, **6d**) esetében a szubsztituált nitrogénatom lépett reakcióba a palládium-acil komplexszel.

3.1.8. Diacilezés lehetősége monoszubsztituált hidrazin vegyületek esetében

A 17-jód-alkenil funkciós csoportot tartalmazó szteránvázás vegyületek reakciói acetil- és benzoil-hidrazin jelenlétében, a kiindulási anyagok mindegyikére (**1**, **2**, **4**, **5**) nézve jó konverzióval játszódtak le. Az átalakulás termékeként, szelektíven a megfelelő *N'*-acetyl és *N'*-benzoil-karbohidrazidot kaptam meg (3.1.5.2. fejezet). A termékek (**1e**, **1f**, **2e**, **2f**, **4e**, **4f**, **5e**, **5f**) szerkezetileg diacil-származékoknak is tekinthetők. Habár az acetyl-hidrazin és a benzohidrazid reakciókészsége elmaradt a többi hidrazinszármazékétól, a fenti kísérletek azt bizonyították, hogy az acil-hidrazinok is szerepelhetnek nukleofil reakciópartnerként a karbonilezési reakcióban. Felmerülhet a kérdés, hogy az általam előállított szteránvázás acil-hidrazinok tovább acilezhetők-e.

A hidrazinokarbonilezési reakciók során a szubsztrátumhoz viszonyítva mindig ötszörös mennyiségben alkalmaztam a hidrazinszármazékot a minél nagyobb átalakulás elérése érdekében. Két szteroidmolekulát tartalmazó diacil-vegyület keletkezését nem tapasztaltam, a reakcióelegyekről készített NMR-felvételek egyetlen, monoacilezett termék megjelenését mutatták.

Feltételeztem, hogy a diacilezés lejátszódását nagymértékben befolyásolja a kiindulási vegyület és a nukleofil reagens molaránya. Ezért kísérleteket végeztem metil-hidrazin jelenlétében annak felderítésére, hogy a reagens mennyiségének csökkentésével tapasztalható-e diacilezés. A kiindulási anyag (**1**) és a metil-hidrazin molarányát 2:1-re változtatva azonos reakciókörülmények között csapadék kiválását észleltem, monoacilszármazék keletkezése csak nyomokban volt kimutatható. Hasonló eredményt kaptam abban az esetben, amikor a kiindulási szteroid vegyület és a metil-hidrazin

mólarányát 1:1-nek választottam. A csapadékot infravörös spektruma alapján az **1g** szteránvázis karbonsavanhidridként azonosítottam. A reakcióelegyek ^1H -NMR spektrumában nem találtam diacilvegyület keletkezésére utaló jelet.

A kapott eredmények arra utalnak, hogy a 17-jód-16-én szteroidszármazékok reakciója szubsztituált hidrazinokkal csak reagens felesleg hatására játszódik le jó hozammal, a termék további acilezése ekkor nem figyelhető meg. A jelenségre magyarázattal szolgálhat az, hogy a termék nukleofil ereje lényegesen kisebb a nagy feleslegben jelenlévő szubsztituált hidrazinszármazékénál.

Sztöchiometrikus vagy annál kisebb mennyiségű hidrazin alkalmazása esetén a palládium-acil-kompleksszel a reakcióelegyben nyomokban előforduló víz reagál, ennek hatására a kiindulási szteroid egy része karbonsavanhidriddé (**1g**) alakul. Ez a nyomnyi mennyiségű víz származhat a levegőből az edény falára tapadó nedvességből, valamint a DMF víztartalmából. A hidrazinokarbonilezéssel keletkező termék hosszú reagáltatás után is csak néhány százalékban volt jelen az elegyben.

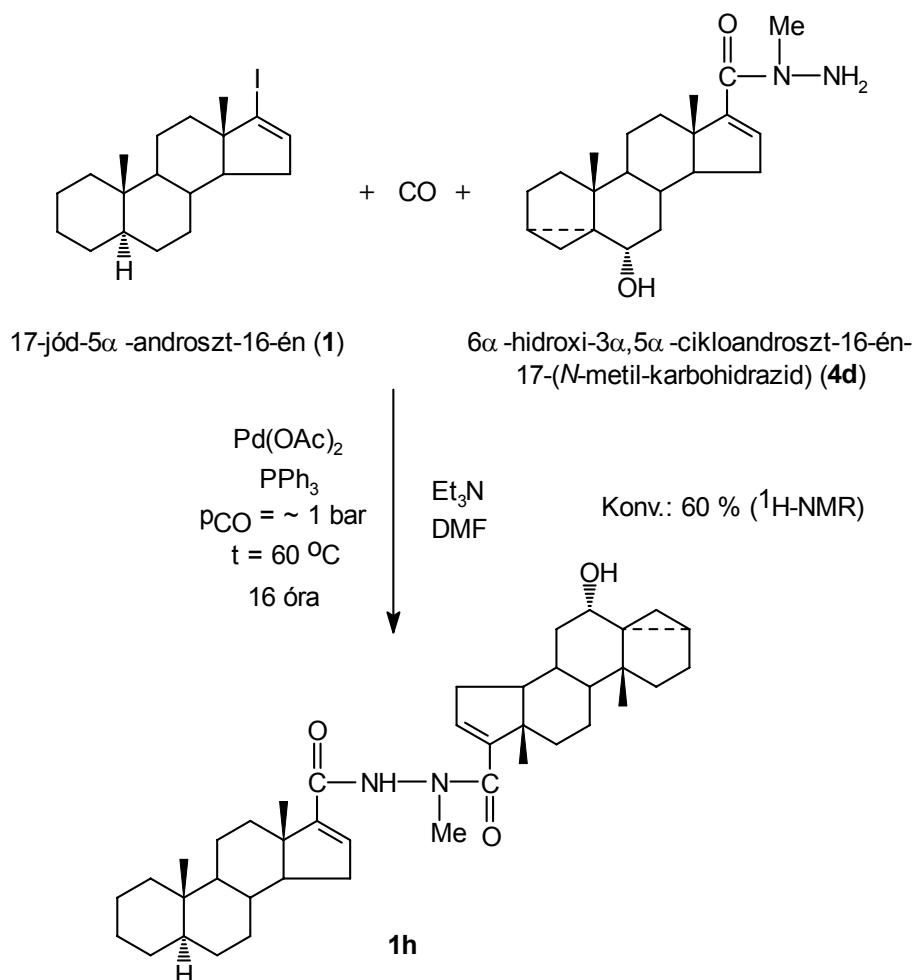
További kísérleteket végeztem két szteránvázat tartalmazó diacil-hidrazin előállítására céljából. A korábban szintetizált 6 α -hidrox-3 α ,5 α -cikloandroszt-16-én-17-(*N*-metilkarbohidrazidot) (**4d**), mint nukleofil reagenst ötszörös feleslegben alkalmazva reagáltattam 17-jód-5 α -androszt-16-énnel (**1**) a szokásos reakciókörülmények között. A lejátszódó folyamatot a 6. ábra reakcióegyenlete mutatja be.

A termék (**1h**) ^1H -NMR spektruma egyértelműen mutatja a reakció lejátszódását. Az olefin protonok tartományában a kiindulási **1** vegyület és az **1h** szteroid reagens 16-os szénatomjaihoz kapcsolódó vázprotonok jelei helyett két azonos integrált adó új multiplett jelent meg, melyek a termékben lévő két alapváz 16-os protonjainak felelnek meg (6,38 ppm és 6,00 ppm). A spektrumon a kiindulási vegyületekhez viszonyítva az anguláris metilcsoportok szingulettjeinek elmozdulása is megfigyelhető.

A homogénkatalitikus karbonilezés körülményei között diacil-származék előállítása két lépésben valósítható meg. Az első lépésben egy hidrazinokarbonilezési reakció játszódik le, még a második lépésben hidrazidokarbonilezési folyamat zajlik. Mindkét lépés lejátszódásához a nukleofil reagens nagy feleslegére van szükség.

A diacilezett hidrazinszármazékok szintézisére alkalmas hidrazidokarbonilezés azonos körülmények között kisebb sebességgel (konv. 60 %, 16 óra) játszódik le, mint a hidrazinokarbonilezési reakciók. A reagens **4d** kis reakciókészsége összhangban áll azzal, hogy szerkezetét tekintve a kapcsolódó szteránvázis acilcsoport jelentősen csökkenti a

metil-hidrazin nukleofil erejét. A nagy térigénnyel rendelkező szteránváz ugyancsak nehezíti a reakcióképes aminocsoport koordinációját a katalitikus folyamatban.



6. ábra 17-Jód-5 α -androszt-16-én (1) hidrazinokarbonilezési reakciója 4d hidrazid jelenlétében

3.2. Szteroid heterociklusok előállítása

3.2.1. Előzmények

A hidrazinokarbonilezés kutatásában végzett munkám során teljes átalakulással diacil-hidrazinokat állítottam elő szteránváz 17-jód-alkenil szteroidszármazékok és acetil-, valamint benzoil-hidrazin homogénkatalitikus karbonilezési reakcióiban.

Hasonló diacil-hidrazin vegyületekből egy további lépésben 1',3',4'-oxa-diazol- és 1',3',4'-tia-diazol-származékok szintetizálhatóak (1.3.5. fejezet). A vegyületcsalád nem szteránvázas képviselői többféle gyógyszerkémiailag szempontból jelentős hatással rendelkeznek [64, 65, 66, 69] (1.3.5.1. fejezet).

Emellett ismert, hogy a 17-es pozícióban heterociklusos (izoxazolil-, pirazolil-, imidazolil-, triazolil-, piridil-) csoportokat tartalmazó szteroidok 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz inhibitor hatással rendelkeznek [11, 12, 13] (1.1.3.2. fejezet).

A fenti vegyületek vizsgált, élő szervezetekben kifejtett biokémiai hatékonysága indította arra, hogy a homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban előállított szteránvázas diacil-hidrazin-származékok gyűrűzárási reakcióit vizsgáljam.

Az irodalmi hivatkozások szerint ugyan 17-es szénatomhoz kapcsolódó gyűrűs molekulárszleteket tartalmazó szteránvázas vegyületeket már szintetizáltak (1.1.3.2. fejezet), azonban 1',3',4'-oxa-diazolil- és 1',3',4'-tia-diazolil-szteroidok előállításával még nem foglalkoztak a preparatív szerves kémiában.

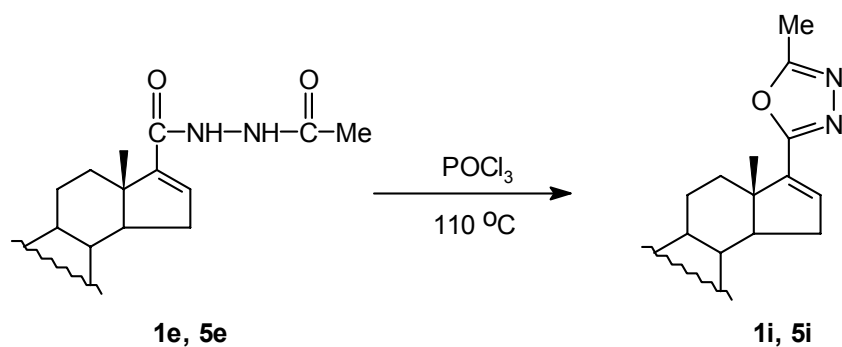
A diacil-hidrazin-származékok intramolekuláris eliminációs lépésen keresztül lejátszódó gyűrűzárási reakcióira számos példa található az irodalomban (1.3.5. fejezet). A szintézis előnye egyszerűségében rejlik. Az erősebb vízelvonó- és heteroatom bevitelét biztosító reagensek alkalmazásával, a reakciókörülmények (hőmérséklet, oldószer, segédanyagok, energiaközlés) kedvező megválasztásával kiválthatóak.

A témában értékes ötleteket szolgáltatott Eilingsfeld acil-hidrazinok gyűrűzésére vonatkozó kutatási tapasztalatai [81].

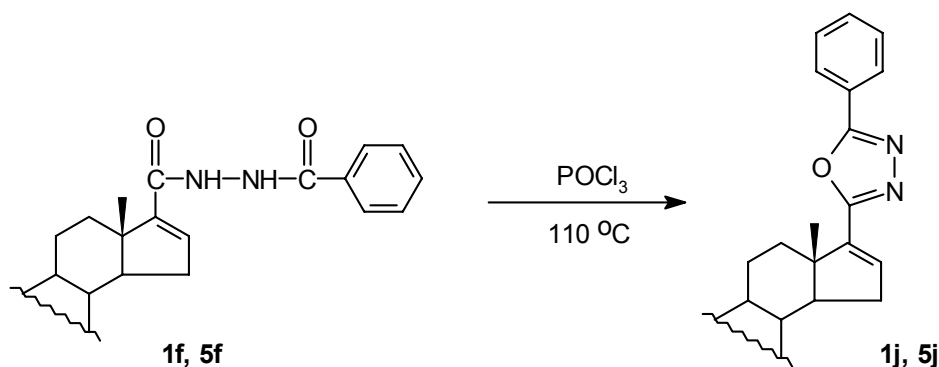
Jelen fejezetben munkámnak azt a részét szeretném bemutatni, amelynek célja ez idáig ismeretlen szteránvázas diacil-hidrazinok gyűrűzárt származékainak előállítása.

3.2.2. Szteránvázas 1',3',4'-oxa-diazolok előállítása

A hidrazinokarbonilezési reakcióban előállított **1e**, **5e** és **1f**, **5f** hidrazidok, POCl₃ vízelvonó szer jelenlétében lejátszódó intramolekuláris gyűrűzárási reakcióját vizsgáltam. A folyamatban teljes átalakulással a megfelelő 1',3',4'-oxa-diazol-származékok (**1i**, **5i**, **1j**, **5j**) keletkeztek. A gyűrűzésre vonatkozó reakcióegyenleteket a 7. és 8. ábra mutatja be.



7. ábra *N'*-acetil-karbohidrazidok gyűrűzárása POCl_3 jelenlétében



8. ábra *N'*-benzoil-karbohidrazid gyűrűzárása POCl_3 jelenlétében

Az 1',3',4'-oxa-diazol képződés szelektíven, jó konverzióval játszódott le. A reakcióelegy feldolgozása után a termékek szerkezetét spektroszkópiás módszerekkel (^1H -, ^{13}C -NMR, IR, MS) azonosítottam. A kiindulási anyagok és a termékek ^1H -NMR spektrumainak összehasonlításával a gyűrűzáródás jelensége jól alátámasztható. A kémiai környezet megváltozását az **1i** 5'-metil-1',3',4'-oxa-diazol- és **1j** 5'-fenil-1',3',4'-oxa-diazol-származékok példáin szeretném szemléltetni. **1i** termék ^1H -NMR spektrumában szembetűnő, hogy eltűntek a diacil-hidrazinokra jellemző NH protonok dublettjei. A metilcsoport protonjainak jele **1e** kiindulási vegyületéhez képest 2,05 ppm-ről 2,50 ppm értékre tolódott el. A heterociklus kialakulását a 16-H-hoz rendelhető multiplett helyzetének megváltozása is jelzi (**1e**: 6,50 ppm, **1i**: 6,55 ppm). A szteránváz anguláris metilprotonjainak jelén már kevésbé érezhető a kémiai környezet változása az ^1H -NMR spektrum alapján. A gyűrűzáródás jelenséget a termékről készült infravörös spektrum is alátámasztja. A **1e** karbonil sávjainak (1670 cm^{-1} , 1650 cm^{-1}) és NH rezgési sávjának (3100 cm^{-1}) eltűnésével új csúcsok jelentek meg 1690 és 1660 cm^{-1} -nél, amelyek a heterociklusos gyűrű szén-nitrogén kettőskötéseikhez rendelhetők.

Az **1j** 5'-fenil-1',3',4'-oxa-diazol-származékról készített ^1H -NMR spektrum mutatja az aromás rendszer jeleinek eltérő helyzetét (8,00 ppm (d, $J = 8\text{ Hz}$, *o*-Ph), 7,62 ppm (t, $J = 8$

Hz, *p*-Ph), 7,38 ppm (t, *J* = 8 Hz, *m*-Ph)) a kiindulási **1f**-hez viszonyítva. A szteránváz 16-H protonja kémiai eltolódását 6,57 ppm-ről 6,70 ppm-re változtatta meg. A spektrum alapján a 18-H₃ és 19-H₃ anguláris metilprotonok szingulettjei 1,00 és 0,79 ppm-re mozdultak el. Az infravörös spektrumban található szén-nitrogén kettőskötés rezgési sávjai (1720 és 1680 cm⁻¹) utalnak az 1',3',4'-oxa-diazol gyűrű kialakulására.

A gyűrűzáródás körülményeit tovább vizsgálva azt tapasztaltam, hogy POCl₃ jelenléte nélkül, a diacil-hidrazid-származékok egyszerű melegítésével, nem keletkezik az 1',3',4'-oxa-diazol termék.

A bemutatott eljárás azonban nem alkalmazható a **2**, illetve a **4** szubsztrátumból előállított diacil-hidrazinok gyűrűzárására, mert a reakció körülményei között (110 °C, 8 óra kevertetés), a **2e**, **2f**, **4e**, **4f** vegyületek bomlása következik be.

3.2.3. Szteránváz 1',3',4'-tia-diazolok szintézise

Az 1',3',4'-oxa-diazol-származékok analógiájára szteránváz diacil-hidrazin vegyületekből intramolekuláris gyűrűzárási reakcióban két heteroatomot tartalmazó 1',3',4'-tia-diazol-szteroidok szintézisét igyekeztem megvalósítani.

Kéntartalmú vegyületek, illetve funkciós csoportok előállítására az irodalomban említett, számos szervesetlen szulfid-, szulfát- és egyéb kénatommal rendelkező szerves származék alkalmas mint reagens (1.3.6. fejezet).

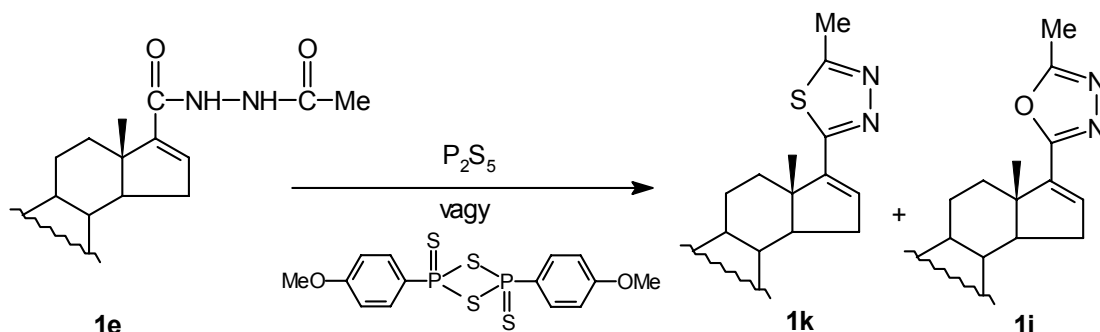
Az 1',3',4'-tia-diazolok szintézisére vonatkozó kísérleteimet az egyszerűsége miatt elterjedt P₂S₅ reagens alkalmazásával kezdtem el.

Az **1e** 5α-androszt-16-én-17-(*N'*-acetyl-karbohidrazid) kiindulási vegyületet reagáltattam P₂S₅-dal toluol oldószerben. A hőmérsékletet 110 °C-on tartottam és 30 óra elteltével vizsgáltam a reakcióelegy összetételét gázkromatográfiás módszerrel. A reakcióelegy kétféle gyűrűzárt terméket tartalmazott. A szteránváz 5'-metil-1',3',4'-tia-diazol (**1k**) mellett főtermékként 5'-metil-1',3',4'-oxa-diazol-származék (**1i**) keletkezett. A termékelegyről készült ¹H-NMR spektrum alapján az átalakulás jó konverzióval következett be. Kiindulási anyag, illetve egyéb melléktermék jelenlétét nem tudtam kimutatni.

Eilingsfeld eredményeinek ismeretében várható volt, hogy a folyamatban a kéntartalmú és az oxigéntartalmú heterociklusok kialakulása konkurens reakcióknak tekinthetők (1.3.5.3. fejezet).

A reakciókörülmények változtatásával megkísértem a reakció szelektivitását a tia-diazol képződésének irányába eltolni.

A különböző eljárások körülményeit (reagens, oldószer, segédanyag) és a konverzió, valamint a termékmegoszlás értékeit a 7. táblázat tartalmazza. A lejátszódó folyamatok reakcióegyenletét az 9. ábra ismerteti.



9. ábra 5α-Androszt-16-én-17-(N'-acetil-karbohidrazid) gyűrűzárási reakciója kéntartalmú reagensek jelenlétében

7. táblázat **1e** N'-acetil-karbohidrazid különböző körülmények között lejátszódó gyűrűzárási reakciója

Eljárás	Reagens	Oldószer	Segéda.	R. idő [óra]	Konv. ^a [%]	Termékmegoszlás ^b (%)	
						tia-diazol (1k)	oxa-diazol (1i)
A	P_2S_5	Toluol	-	30	>95	10	90
B	P_2S_5	NEP	ecetsav	8	>95	25	75
C	P_2S_5	xilol	TSA	8	>95	30	70
D	Lawesson	toluol	-	8	>95	54	46
E ^c	Lawesson	-	-	0,17	>95	65	35

a: 1H -NMR spektrumok alapján

b: gázkromatográfiás vizsgálat alapján

c: mikrohullámú energiaközlés, szilárdfázisú reakció

TSA: *p*-toluol-szulfonsav, NEP: *N*-etil-pirrolidon

P_2S_5 alkalmazásával a kiindulási **1e** vegyület gyűrűzárási reakciója minden esetben jó konverzióval játszódik le.

Az oldószer változtatásával, illetve savas közeget biztosító segédanyagok (ecetsav, *p*-toluol-szulfonsav) hozzáadásával az 1',3',4'-tia-diazol (**1k**) aránya növelhető. A 8 órás reakcióidő elteltével tapasztalható jó konverzió érték a reakciósebesség nagymértékű növekedését mutatja. A szelektivitás teljes megváltoztatását, átfordítását, P_2S_5 reagens jelenlétében nem sikerült elérnem, így a vizsgált esetekben a fő termék még mindig az 1',3',4'-oxa-diazol volt. P_2S_5 jelenlétében, az 1',3',4'-tia-diazol képződést tekintve, a

legkedvezőbb eredmény xilol oldószer alkalmazása és *p*-toluol-szulfonsav segédanyag hozzáadása esetén született.

A kéntartalmú heterociklusos gyűrű kialakítását vizsgáltam 2,4-*bisz*-(4'-metoxi-fenil)-1,3,2,4-ditia-difoszfo-pentán-2,4-diszulfid jelenlétében is. Ez a kénatom bevitelére alkalmas, Lawesson-reagens néven ismert vegyület, előnyös felhasználhatósága miatt igen elterjedt tio-származékok szintézisében (1.3.6. fejezet).

Az **1e** *N'*-acetyl-karbohidrazid kiindulási vegyületet toluolban, illetve szilárd fázisú, mikrohullámú energiaközlésű reakcióban reagáltattam a Lawesson-reagenssel.

A reakciók konverzió és termékmegoszlási adatait a 7. táblázat tartalmazza.

Lawesson-reagens jelenlétében, a toluol oldószerben lejátszódó reakció termékelegyében az **1e** 1',3',4'-tia-diazol termék nagyobb mennyiségben keletkezett, mint az **1c** 1',3',4'-oxa-diazol-származék. A reakció nem tekinthető szelektívnek, mert a reakcióelegy közel azonos mennyiségben tartalmazza mindkét gyűrűzárt terméket. A termékmegoszlás azonban kedvezőbb az **1e** termékre nézve, mint P₂S₅ alkalmazása esetén. A reakció sebessége és konverziója közel azonos a P₂S₅ jelenlétében savas körülmények között lejátszódó átalakulás konverzió értékével (7. táblázat B, C eljárások).

Az 1',3',4'-tia-diazol előállítási reakcióiban a legkedvezőbb termékmegoszlást a Lawesson-reagens olvadákfázisú, mikrohullámú energiaközlésű reakciójában tapasztaltam.

A mikrohullámmal aktivált reakciót Olson eljárása alapján [85] kiviteleztem (1.3.6. fejezet). A reakció óriási előnye az, hogy a mikrohullámú energiaközlés (750 W) hatására, a reakcióidő 10 percre rövidül le 95 %-os konverzió elérése mellett.

A termék 5'-metil-1',3',4'-tia-diazol izolálására ez utóbbi reakciót használtam fel. A reakcióelegy feldolgozása után a kívánt vegyületet kromatográfiával tisztítottam. A legjobb eredményt preparatív vékonyréteg kromatográfia alkalmazásával kaptam (állófázis: alumínium-oxid, eluens: etil-acetát/hexán=2/5). Tisztán azonban nem sikerült **1k** tia-diazolt kinyernem. A szétválasztás során a legtisztább frakció **1k** és **1i** 91:9 arányú elegyből állt.

Az **1k** termék szerkezetét, a termékelegyről készített GC-MS és ¹H-NMR spektrum alapján határoztam meg. Az ¹H-NMR spektrumon található jelek a termék szerkezetéhez jól hozzárendelhetők. 2,72 ppm-nél található a heterociklusos gyűrűhöz kapcsolódó 5' helyzetű metilprotonok szingulettje. A szteránváz 16-H protonja 6,38 ppm-nél, az anguláris metilcsoportok 0,79 ppm-nél (19-H₃) és 0,57 ppm-nél (18-H₃) adnak szingulettet.

3.3. Szteroid-hidroxiámsavak előállítása homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban

3.3.1. Előzmények

A hidroxiámsavak és származékaik kémiai és biológiai tulajdonságaik miatt széles körben alkalmazott vegyületek (1.4.3. fejezet). Hatékony felhasználásuk eredménye, hogy előállításukra számos eljárás ismert a preparatív szerves kémiában. Szintézisük napjainkban is kutatott terület, annak ellenére, hogy az előállítási lehetőségek közül nagyobb részt a hidroxil-amin és származékainak egyszerű acilezési reakcióit alkalmazzák.

A fejezetben munkámnak azt a részét szeretném tárgyalni, amelynek célja ez idáig ismeretlen szteránvázas hidroxiámsavak és származékaik előállítása. Szerkezetüket tekintve ezen új vegyületek a bizonyítottan 5α -reduktáz inhibitor hatással rendelkező szteroid 17-karbonsavamid-származékok analógjai. Ebből a megfontolásból az alkalmazott homogénkatalitikus palládium-katalizált karbonilezés potenciális biológiai aktivitással rendelkező molekulák elegáns szintézisére ad lehetőséget.

Gyakorlati szempontból az eljárás másik érdekessége, hogy szteroid alkenil-halogenidek és -triflátok karbonilezési reakcióit nukleofil hidroxil-amin-származékokkal az általam alkalmazott körülmények között még nem vizsgálták.

Az új vegyületek szintéziséén túl további célom a reakciók regioszelektivitásának meghatározása és a regioszelektivitást befolyásoló paraméterek vizsgálata.

3.3.2. Homogénkatalitikus karbonilezés hidroxil-amin-származékok jelenlétében

Vizsgálataim során 17-jód-alkenil és 3-enol-triflát szteroidszármazékokat reagáltattam szubsztituált hidroxil-aminokkal homogénkatalitikus körülmények között szén-monoxid atmoszféra jelenlétében.

A reakció – a hidrazinokarbonilezéshez hasonlóan – az aminokarbonilezési eljárások egy meghatározott fajtájaként tekinthető, amelyben a reagens amint a hasonlóképp nukleofil hidroxil-amin és származékai helyettesítik. Az aminokarbonilezés kémiája egy részletesen vizsgált, kutatott terület, azonban olyan karbonilezési reakciókra, amelyekben nukleofil reagensként hidroxil-amin-származékot használtak, csak egyetlen korábbi [111] és egy, a kutatásainkkal párhuzamosan megjelenő [112] közleményben akadtam (1.4.6. fejezet).

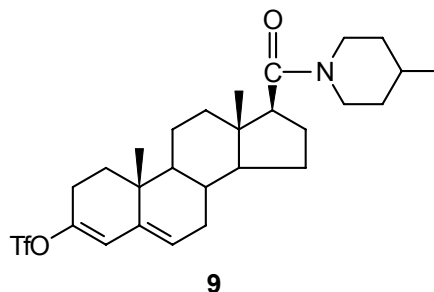
A szteránvázas vegyületek aminokarbonilezésére vonatkozó irodalmi adatok [29, 30], illetve a hidrazinokarbonilezésre irányuló, a 3.1. fejezetben ismertetett eredményeim, támpontot adtak a vizsgálatok kivitelezéséhez.

3.3.3. A reakció szteránvázas kiindulási vegyületei

A szteránvázas hidroxámsavszármazékok homogénkatalitikus előállítási reakcióiban kiindulási vegyületekként, a hidrazinokarbonilezéshez hasonlóan, eltérő alapvázsal rendelkező szteroidokat használtam.

A távozócsoport minősége alapján besorolható, szubsztituált hidroxil-aminok reakciójában alkalmazott **1**, **2**, **3**, **5** jód-alkenil-, **6** bróm-alkenil- és **7** trifloxi-alkenil-származékok szerkezetét az 1. ábra mutatja be. Szerkezeti hasonlóságait, különbségeiket a 3.1.3. fejezetben részleteztem.

A homogénkatalitikus reakcióban egy olyan kiindulási vegyület (**9**) átalakítását is vizsgáltam, amely nem szerepelt a hidrazinokarbonilezés kiindulási szteroidjai között. **9** a trifloxi-alkenil származékok családjába tartozó szubsztituált androszta-3,5-dién. A vegyület D gyűrűjének 17-es pozíciójában (4'-metil-piperidino-karbonil)-csoport található. A **9** szteroid szerkezetét a 10. ábra mutatja be.



10. ábra A 3-trifloxi-17 β -(4'-metil-piperidino-karbonil)-androszt-3,5-dién (**9**) kiindulási vegyület szerkezete

3.3.4. A karbonilezés katalizátorrendszere és körülményei

Az előbbieken bemutatott szteránvázas kiindulási vegyületek karbonilezési reakcióiban katalizátorként a hidrazinokarbonilezésben jól bevált Pd(OAc)₂ és két ekvivalens trifenil-foszfin elegyét használtam. A reakcióban a termék mellett keletkező hidrogén-halogenid és *p*-trifluor-metil-szulfonsav megkötése céljából savakceptor tulajdonságú bázikus trietil-amint használtam.

A katalizátor szubsztrát arányát 1:20 -nak választottam és a szubsztrát mennyiségéhez viszonyítva ötszörös reagens felesleget használtam a reakcióban. A karbonilezésnél a közel

atmoszférikus szén-monoxid nyomást és 60 °C-os hőmérsékletet biztosítottam. Ezek az arányok és körülmények azonosak a hidrazinokarbonilezésben alkalmazottakkal (3.1.4. fejezet).

A kiválasztott katalizátorrendszer és a fenti reakciókörülmények között a kiindulási szteránvázis vegyületek a bróm-származék kivételével átalakíthatóak szteránvázis hidroxámsavszármazékokká. A jód-alkenil vegyületek minden vizsgált reakciópartner esetében kitűnő konverzióval szolgáltatják a kívánt termékeket 8 órás reakcióidő alatt (95-100%). A trifiloxi-alkenil-szteroidok közepes átalakulást mutattak (60-89 %). Az eredmények részletezése a 3.3.5.1. és a 3.3.5.2. fejezetben található.

Az alkalmazott katalizátor koncentráció 0,0033 mól/l volt, a szubsztrátumtól és a reagenstől függően a TON[#] értékek 12 és 20 között változtak.

3.3.5. Szteroidok reakciói monoszubsztituált hidroxil-amin-származékokkal

A hidroxil-amin-molekulában az oxigén és a nitrogénatom egyaránt nukleofil tulajdonságot mutat. Ez a sajátság elméletileg lehetővé teszi azt, hogy a hidroxil-amin, illetve annak *N*-monoszubsztituált származékainak reakcióiban, a szubsztituens helyzetétől és a reakció körülményeitől függően vagy az oxigénatom vagy a nitrogénatom vegyen részt nukleofil centrumként a homogénkatalitikus folyamatban. Bizonyos acilezőszerek esetében hidroxil-amin és származékainak nem katalitikus reakcióiban, az irodalom alapján bizonyított, hogy mind a nitrogén-, mind az oxigénatom egyaránt acilelhető (1.4.4.2. fejezet).

A nem szubsztituált hidroxil-amin reakcióképesebb atomjának meghatározásához az 1 jód-alkenil szteroidszármazékot az alkalmazott reakciókörülmények között hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltattam. A reakcióelegy feldolgozását követően a termékelegyről készült ¹H-NMR spektrum alapján azonban megállapítottam, hogy a reakció termékeként csak kis mennyiségű szteránvázis 5 α -androszt-16-én-17-karbonsav keletkezett. A karbonsavképződés két alternatív feltételezéssel magyarázható. A korábbi tapasztalatok szerint a karbonsavak kialakulásán keresztül savanhidrid képződés abban az esetben kedvezményezett, ha a reagens nem rendelkezik megfelelő nukleofil erővel és ezáltal katalitikus folyamatban a palládium-acil-komplex a nyomokban jelen lévő nedvességgel reagál (3.1.5.2. fejezet). Ennek a feltételezésnek ellentmond az a tény, hogy nem tapasztaltam savanhidrid jelenlétét a reakcióelegyben.

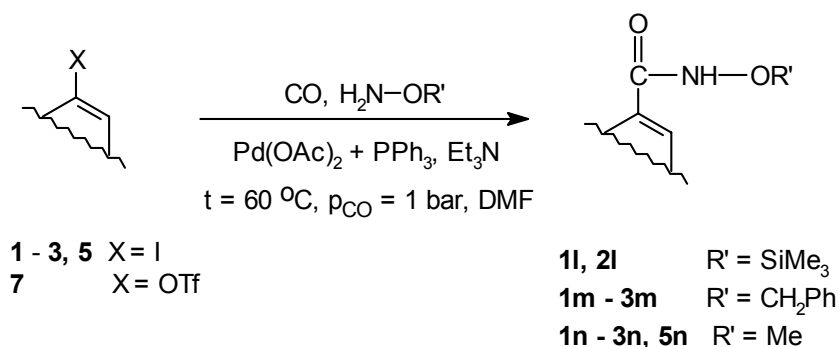
[#] TON értékek = kiindulási anyag (mmól) * konverzió (%) / (100 * katalizátor (mmól))

A karbonsav képződés másik lehetséges magyarázata azon alapszik, hogy a foszfonsav-flourid acilezési folyamatához hasonló jelenség játszódik le a hidroxil-amin felesleg hatására [105]. A kialakuló *O*-acil-származékból bomlási folyamatban felszabadul a szabad sav (karbonsav), továbbá keletkezik nitrogén, ammónia és víz (1.4.4.3. fejezet).

A feltételezések igazolásához további vizsgálatokra lenne szükség, azonban a mechanizmus pontos felderítése nem tartozott célkitűzéseim közé.

3.3.5.1. Karbonilezés *O*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében

A korábbiakban tárgyalt reakciókörülmények között **1-3**, **5**, **6**, **7** szteránvázis jód-alkenil-, bróm-alkenil és trifiloxi-alkenil-származékokat reagáltattam *O*-trimetil-szilil-, *O*-benzil- és *O*-metil-hidroxil-amminnal palládium(II)-acetát, trifenil-foszfin és trietil-amin jelenlétében. A lejátszódó reakciókat a 11. ábra szemlélteti. A megfelelő konverzió adatokat a 8. táblázat adja meg.



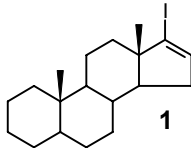
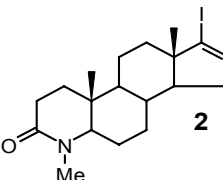
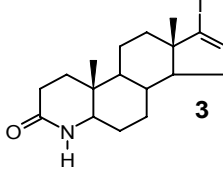
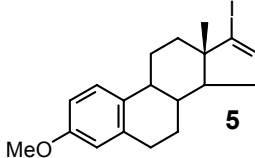
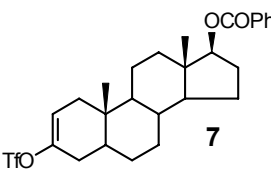
11. ábra Karbonilezési reakciók *O*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében

Jelentős eltérés tapasztalható a kiindulási szteroidszármazékok reaktivitásában. A jód-alkenil-csoportot tartalmazó szteroidok (**1-3**, **5**) mindhárom *O*-szubsztituált hidroxil-amin jelenlétében szinte teljes mértékben átalakultak 4 és 8 óra közötti reakcióidőben. Sokkal kisebb reakciókészséget mutatott a 3-as helyzetben trifiloxicsoporttal rendelkező szteroid (**7**), amely esetében 8 órás reakcióidő után is csak 60 %-os konverziót tapasztaltam. Homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban a bróm-alkenil-származék (**6**) hosszabb reakcióidő (26 óra) alkalmazása mellett is inaktívnak bizonyult.

A reaktivitásbeli különbség összefüggésben áll a távozó csoportok minőségével. A jód-alkenil-származékok kiemelkedő reakciókészsége annak köszönhető, hogy a jód sokkal jobb távozó csoport, mint a trifiloxi vagy a bróm.

Az eredmények sok azonosságot mutatnak a hidrazinokarbonilezésben tapasztaltakkal. Egyedüli eltérés a bróm-alkenil-származék reaktivitásában mutatkozik meg (3.1.7. fejezet). (Ellentétben az *O*-szubsztitált hidroxil-aminok reakcióival a hidrazinokarbonilezésben 6 kis mértékben átalakítható a megfelelő hidrazidszármazékká.)

8. táblázat Szteránvázás vegyületek és *O*-szubsztituált hidroxil-aminok ($\text{H}_2\text{N-OR}'$) reakcióinak konverzió adatai

Kiindulási szteroid	R'	Konverzió % (8 óra) ^a	Termék
 1	SiMe ₃	99	1l
	CH ₂ Ph	99	1m
	Me	98	1n
 2	SiMe ₃	99 ^b	2l
	CH ₂ Ph	99 ^b	2m
	Me	98 ^b	2n
 3	CH ₂ Ph	99 ^b	3m
	Me	97 ^b	3n
 5	Me	97	5n
 7	Me	60	7n

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól *O*-szubsztituált hidroxil-amin, 0,5 ml Et₃N, 15 ml DMF-ben, 1 bar CO nyomás, 60 °C, 8 óra

a: gázkromatográfiás mérés alapján

b: ¹H-NMR alapján

Az *O*-szubsztituált hidroxil-aminok reakciókészségét a 17-jód-5α-androszt-16-én (1), mint kiindulási vegyület alkalmazásával hasonlítottam össze (9. táblázat).

9. táblázat 17-Jód-5 α -androszt-16-én (**1**) karbonilezési reakcióinak konverzió adatai *O*-szubsztituált hidroxil-amin-származékok (H₂N-OR) jelenlétében

R	Konverzió (%) ^a	
	1 óra	8 óra
SiMe ₃	92	99
CH ₂ Ph	85	99
Me	81	98

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól *O*-szubsztituált hidroxil-amin, 0,5 ml Et₃N, 15 ml DMF-ben, 1 bar CO nyomás; 60 °C

a: gázkromatográfiás mérés alapján

Látható, hogy 8 óra elteltével az átalakulás mindegyik hidroxil-amin-származéknál közel teljes mértékűnek tekinthető. Az egy órás reakcióidőkhöz tartozó konverzió értékek alapján azonban a vizsgált *O*-szubsztituált hidroxil-aminok reakciókészsége között különbségek fedezhetők fel.

A legnagyobb reaktivitással az *O*-trimetil-szilil-hidroxil-amin rendelkezik, ami összefüggésbe hozható a trimetil-szilil funkciós csoport erős elektrondonor jellegével. Az elektronkoncentráció növelésével növekszik a hidroxil-amin-származék nukleofil jellege. Az *O*-benzil- és az *O*-metil-hidroxil-amin reakciókészségének összehasonlításában nem a várt eredmény született. Nem tapasztaltam nagy különbséget a két származék reakciókészségében. Bár a benzil-oxi-csoport jelenléte feltételezhetően nagyobb mértékben csökkentheti a nitrogénatom elektronkoncentrációját, mint a metoxicsoprot, a kísérletek alapján az átalakulás mértéke mégis közel azonos volt.

Az **1-3**, **5**, **7** szteránvázas jód-alkenil és trifiloxi-alkenil-származékok és az egyes *O*-szubsztituált-hidroxil-aminok reakcióinak reakcióelegyeit feldolgoztam, majd a termék szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel (¹H-, ¹³C-NMR, IR, MS) azonosítottam. A vizsgálatok alapján a megfelelő hidroxámsavszármazékok szelektíven, melléktermék keletkezése nélkül, jó hozammal nyerhetők.

A termékekről készített ¹H-NMR spektrumok alapján jól azonosíthatóak a különböző hidroxámsavak protonjaihoz tartozó jelek.

A 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) és a trimetil-szilil-hidroxil-amin karbonilezési reakciójában keletkezett hidroxamát (**11**) ¹H-NMR spektrumában a trimetil-szilil-csoport protonjai alacsony kémiai eltolódással 0,02 ppm-nél szingulettet adnak. Jól meghatározható

a karbonilcsoport melletti NH protonjának jele, amely 5,54 ppm-nél széles szingulettként jelenik meg.

Az *O*-benzil-hidroxil-amin jelenlétében keletkező 5 α -androszt-16-én-17-(benzil-karbohidroxamát) (**1m**) ¹H-NMR spektrumában, a kapott jelek alapján a molekula szerkezete szintén egyértelműen azonosítható. A benzoilcsoport metilénprotonjai 4,92 ppm-nél multiplettet alkotnak. Ugyanezen funkciós csoport aromás protonjaihoz tartozó jelek 7,38 ppm-nél multiplett jelalakban találhatók meg. A nagyobb kémiai eltolódás irányában 8,09 ppm-nél széles szingulett alakjában fedezhető fel a karbamoilcsoport protonjának jele.

Hasonlóan definiálhatóak az *O*-metil-hidroxil-aminból keletkezett hidroxámsavak jelei. A 5 α -androszt-16-én-17-(metil-karbohidroxamát)-ról (**1n**) készített ¹H-NMR spektrumban a metoxicsoprot protonjai 3,78 ppm-nél szingulettet adnak. A C(O)NH protonjának szingulettje 8,25 ppm értéknél található.

A **1l**, **1n**, **1m** hidroxamátok azonosítására alkalmas protonjainak (16-H, NH, 18-H₃, 19-H₃) ¹H-NMR jeleit a jobb összehasonlíthatóság céljából a 10. táblázatban foglaltam össze.

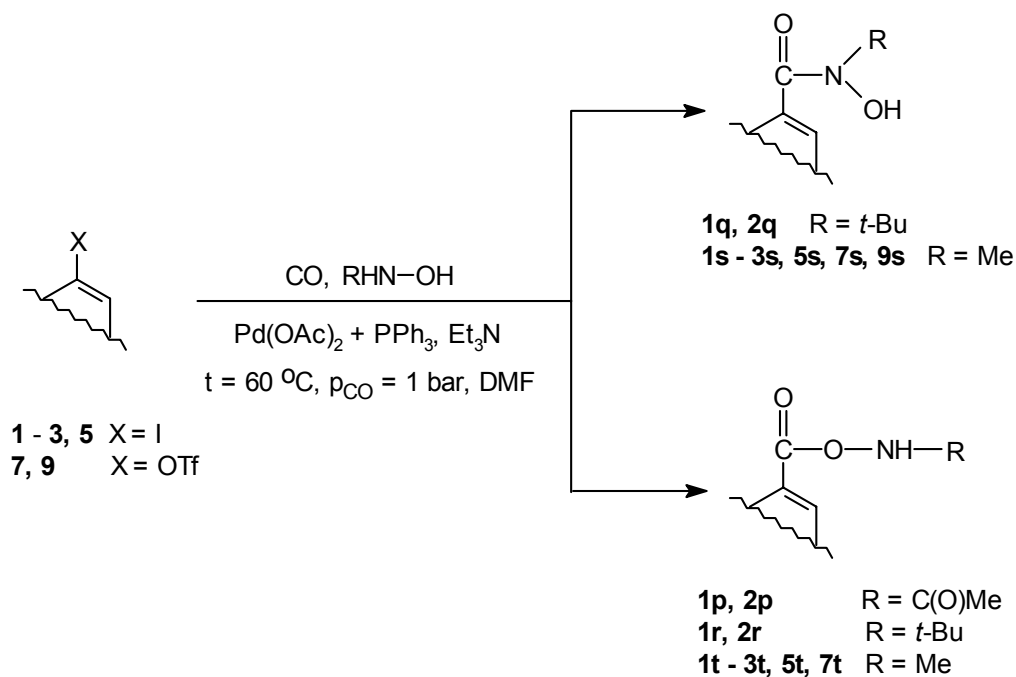
10. táblázat Az 5 α -androszt-16-én (**1**) alapvázú hidroxamátszármazékok azonosításra alkalmas jeleihez tartozó kémiai eltolódás értékek (¹H-NMR)

Hidroxamát	17-R	Kémiai eltolódás (ppm)			
		NH	16-H	18-H ₃	19-H ₃
1l	C(O)NHOSiMe ₃	5,54	6,40	0,90	0,78
1n	C(O)NHOCH ₂ Ph	8,09	6,22	0,92	0,79
1m	C(O)NHOMe	8,25	6,31	0,92	0,78

3.3.5.2. Karbonilezés *N*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében

Munkám folytatásaként az eddigiekben tárgyalt karbonilezési reakcióban az *O*-szubsztituált hidroxil-aminok helyett *N*-szubsztituált hidroxil-aminokat használtam reagensként.

Palládium(II)-acetát, trifenil-foszfín katalizátorrendszer jelenlétében az **1-3**, **5**, **7**, **9** szteránvázis kiindulási vegyületeket reagáltattam *N*-acetil-, *N*-*t*-butil- és *N*-metil-hidroxil-aminnal DMF oldószerben, szén-monoxid atmoszféra alatt. A lejátszódó reakciókat a 12. ábra mutatja be. A reakciókhoz tartozó konverzió adatokat a 11. táblázat adja meg.



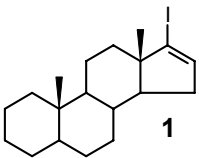
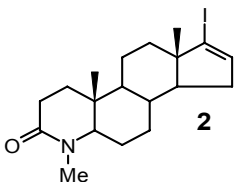
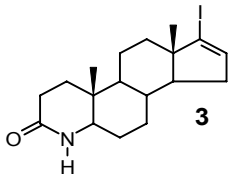
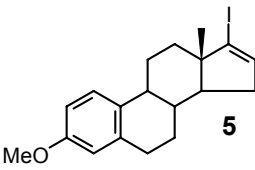
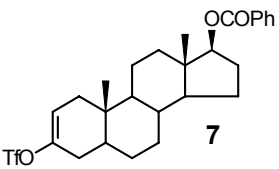
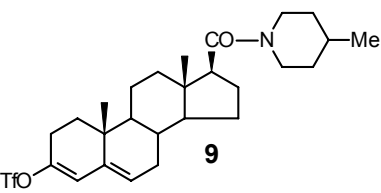
12. ábra Karbonilezési reakciók *N*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében

3.3.5.2.1. A kiindulási szteroidok és a reagensként alkalmazott *N*-szubsztituált hidroxil-aminok reakciókészségének összehasonlítása

A különböző *N*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciókban a vizsgált kiindulási szteroidok reakciókészsége a korábbiakhoz hasonlóan alakult. A 11. táblázat adatai alapján az alkenil-jodidok és az alkenil-triflátok esetében teljes átalakulás érhető el. Az alkenil-triflátok kisebb reakciókészségét mutatja, hogy az alkenil-jodid származékok reakcióihoz viszonyítva jóval hosszabb reakcióidő elteltével zajlik le a teljes átalakulás. A 17-bróm-alkenil szteroid a vizsgált körülmények között egyáltalán nem reakcióképes.

Az *N*-szubsztituált hidroxil-aminok reakciókészségére a 12. táblázat adatai alapján vonhatóak le következtetések, a 17-jód-5 α -androszt-16-én (1) kiindulási vegyülettel lejátszódó reakcióik alapján. Az eredmények összefüggésben állnak a nitrogénatomhoz kapcsolódó funkciós csoportok elektrondonor és elektronakceptor tulajdonságával.

11. táblázat Szteránvázak és *N*-szubsztituált hidroxil-aminok (RHN-OH) reakcióinak konverzió adatai

Kiindulási szteroid	R	Konverzió % (8 óra)	Termékek
 1	C(O)-Me	95	1p
	<i>t</i> -Bu	99	1q, 1r
	Me	99	1s, 1t
 2	C(O)-Me	93 ^b	2p
	<i>t</i> -Bu	98 ^b	2q, 2r
	Me	97 ^b	2s, 2t
 3	Me	98 ^b	3s, 3t
 5	Me	97	5s, 5t
 7	Me	93 ^c	7s, 7t
 9	Me	95 ^{b,c}	9s

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól *N*-szubsztituált hidroxil-amin, 0,5 ml Et₃N, 15 ml DMF-ben, 1 bar CO nyomás, 60 °C, 8 óra

a: gázkromatográfiás mérés alapján

b: ¹H-NMR alapján

c: a reakcióidő 16 óra

12. táblázat A 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) karbonilezési reakcióinak konverzió adatai *N*-szubsztituált hidroxil-amin-származékok (RNH-OH) jelenlétében

R	Konverzió (%) ^a	
	1 óra	8 óra
MeC(O)	65	95
<i>t</i> -Bu	97	99
Me	91	99

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól *N*-szubsztituált hidroxil-amin, 0,5 ml Et₃N, 15 ml DMF-ben, 1 bar CO nyomás, 60 °C, 8 óra

a: gázkromatográfiás mérés alapján

Azt tapasztaljuk, hogy az *N*-acetyl-hidroxil-amin a legkevésbé reakcióképes a vizsgált nukleofil vegyületek közül. Az acetylsoport negatív induktív és rezonancia effektusa csökkenti a nitrogénatom elektronsűrűségét, amelynek következményeként a nukleofil erő ugyancsak csökken.

A vizsgált hidroxil-amin-származékok összehasonlításában az *N*-*t*-butil-hidroxil-amin mutatja a legnagyobb reakciókészséget. A tercier butilsoport elektrondonor hatása növeli a nitrogénatom nukleofil jellegét, így a nukleofil szubsztitúció nagyobb sebességgel zajlik le.

Az *N*-metil-hidroxil-amin reaktivitása az egy óra reakcióidő után mért konverzió adatok alapján közelebb esik az *N*-*t*-butil-hidroxil-amin reakciókészségéhez, ami összhangban áll a metilsoport elektronküldő hatásával.

A 9. és 12. táblázatok összevetésével megállapítást nyerhetünk az *N*-metil- és *O*-metil-hidroxil-amin reaktivitásának viszonyáról. A vegyületek bázicitási adatait tekintve, az *N*-metil-származék több, mint egy nagyságrenddel bázikusabb az *O*-metil-hidroxil-aminnál (1.4.2. fejezet). Hasonló irányt mutatnak a reakciókészséget tükröző konverzió adatok is. Ezek alapján azonos elektrondonor funkciós csoporttal szubsztituált *N*- és *O*-helyettesített hidroxil-aminok esetében, a nitrogénatomon szubsztituált származék rendelkezik a nagyobb nukleofil erővel.

A szteránvázás vegyületek reakciókészségére a 11. táblázat konverzió adatai utalnak.

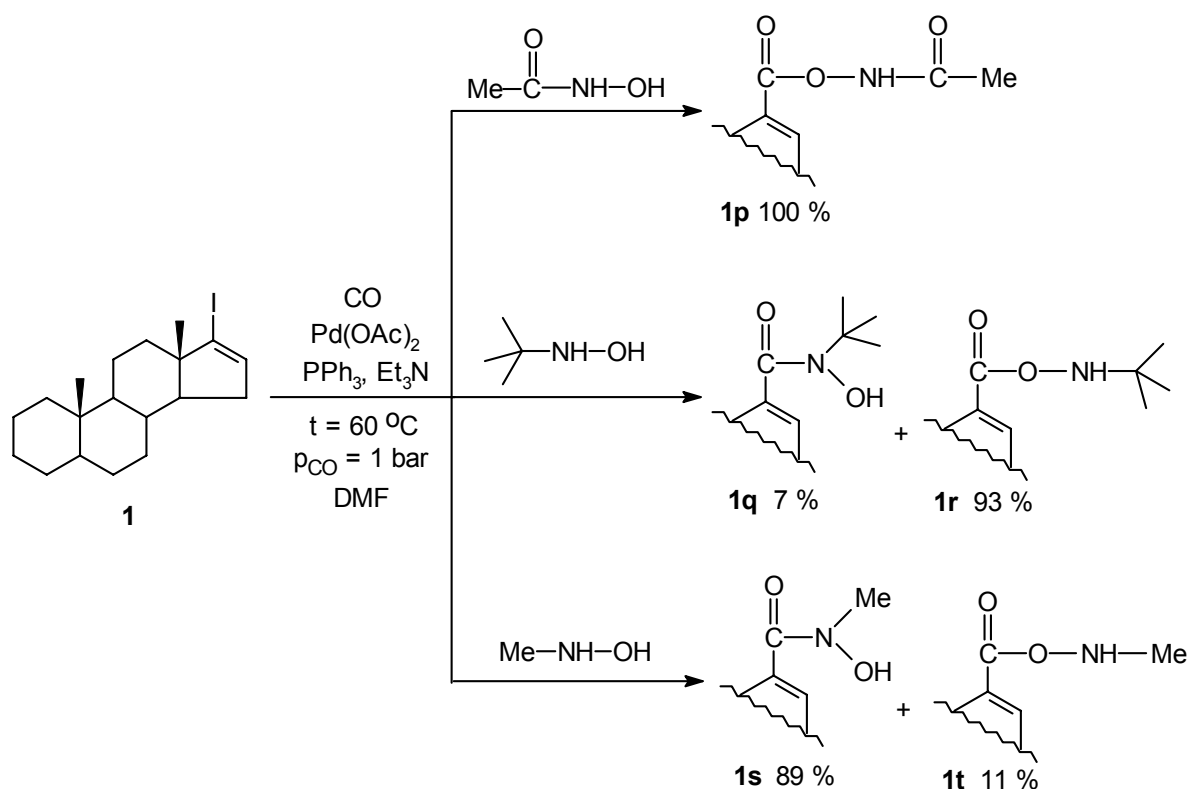
A trifiloxi-alkenil-származékok (**7**, **9**) reaktivitása a kísérletek alapján kisebb, mint a jód-alkenil-származékoké (**1-3**, **5**). **7** és **9** kiindulási anyagok esetében nem érhető el teljes átalakulás 8 órás reakcióidő elteltével. Nem tapasztaltam lényeges különbséget a 16-os

helyzetben benzoil-oxi-csoportot (7) és karbonsavamid molekularészletet (9) tartalmazó szteroidok reakciókészségében.

3.3.5.2.2. A karbonilezési reakciók regioszelektivitása *N*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében

A karbonilezési reakció során a palládium-alkenil-komplex a szén-monoxid beékelődése hatására átalakul palládium-acil-komplexszé. Az így keletkezett palládium-acil-komplex acilező ágensnek tekinthető, mely elméletileg az *N*-monoszubsztituált hidroxil-amin-származék amino-, illetve hidroxilcsoportjával mint nukleofil centrumokkal egyaránt reakcióba léphet.

Ebből a megfontolásból érdekes lehet az *N*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében végbemenő karbonilezési reakciók regioszelektivitásának vizsgálata. A 17-jód-5 α -androszt-16-én (1) és a vizsgált *N*-szubsztituált hidroxil-aminok reakcióinak regioszelektivitását a 13. ábra mutatja be.



13. ábra 1 szteroid *N*-szubsztituált hidroxil-aminokkal lejátszódó karbonilezési reakcióinak regioszelektivitása

Az eredmények nagyon érdekesek abból a szempontból, hogy az irodalomban tárgyalt egyszerű, nem katalitikus acilezési reakciók többségében termékként kizárólag az *N*-acilezett származék keletkezését írták le (1.4.4.1. fejezet).

Néhány esetben bizonyítottan lejátszódik az *O*-acilezés, azonban az *O*-acil termék hiányát azzal magyarázták, hogy a hidroxil-amin felesleg hatására az *O*-acilezett származék a megfelelő hidroxámsavvá alakul át, vagy az átalakulási folyamat előtt elbomlik (1.4.4.2. és 1.4.4.3. fejezet).

Irodalmi hivatkozások utalnak arra, hogy bizonyos acilezőszerek esetében a hidroxil-amin *O*-acil-származéka a vegyület stabilitásától függően izolálható. Az *O*-acil termék kialakulását és stabilitását a reakciókörülmények mellett az acilezőszer tulajdonsága határozza meg (1.4.4.3. fejezet).

A reakció regioszelektivitására vonatkozó vizsgálataim során először az acetohidroxámsavat reagáltattam **1** jód-alkenil-származékkal. A végbemenő folyamat teljesen szelektíven játszódott le. A reakció termékeként kizárólag *O*-acilezett származék keletkezett. A jó szelektivitás oka az, hogy az acetilcsoport elektronakceptor tulajdonsága lecsökkenti a kapcsolódó nitrogénatom nukleofil erejét. A nukleofil centrumok konkurens reakciójában az oxigénatom erősebb nukleofil jellegének köszönhetően az oxigén reagál a palládium-acil-komplexszel, mint acilezőszerrel.

Az **1p** terméket a reakcióelegy feldolgozását követően, spektroszkópai vizsgálatok (¹H-NMR, IR, MS) alapján azonosítottam. A készített ¹H-NMR spektrumon 2,04 ppm-nél szingulett jelalakban található meg az acetilcsoport protonjainak jele. Az acetilcsoporthoz kapcsolódó NH proton széles szingulettet ad 9,02 ppm-nél.

A *t*-butil-hidroxil-amin reagens és 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) reakciója szintén szelektívnek mondható. A termékelegyben az *O*-acilezett származék van jelen túlnyomórészt, a kis mennyiségű hidroxámsavszármazék mellett. Az eredmény meglepő, mert a *t*-butilcsoport elektrondonor tulajdonsága növeli a nitrogénatom nukleofil erejét. Ezek alapján az *N*-acilezés lejátszódása lenne várható az *O*-acilezéssel szemben. A *t*-butilcsoport nagy térigénye szolgáltathatja az egyedüli magyarázatot arra, hogy az oxigénatom vesz részt a homogénkatalitikus reakcióban. A regioszelektivitásban a kapcsolódó funkciós csoport szterikus tulajdonsága erőteljesebben érvényesül, mint az elektronikus tényező.

A termékelegyből a fő komponenst (**1r**) oszlopkromatográfia segítségével, tisztán, jó hozammal nyertem ki. Az *O*-acilezett termék szerkezetét a spektroszkópai vizsgálatok (¹H-

NMR, IR, MS) igazolják. A vegyület *t*-butilcsoportjának protonjai 1,35 ppm-nél szingulettet adnak az ¹H-NMR spektrumon. A *t*-butilcsoportéhoz kapcsolódó NH proton jele széles szingulett jelalakban 5,44 ppm-nél található meg.

A legérdekesebb eredményeket azon kísérletek során kaptam, amelyekben az *N*-metil-hidroxil-amint választottam nukleofil reagensnek. Az előző kísérletekkel megegyező reakciókörülmények között (DMF oldószer, 60 °C és 1 bar CO nyomás) vizsgáltam **1** kiindulási vegyület és az *N*-metil-hidroxil-amin reakcióját. A termékelegyről készített ¹H-NMR spektrum alapján a fő komponens a hidroxámsav (**1s**), viszont kis mennyiségben *O*-acilezett termék (**1t**) is keletkezett (13. ábra). A reakció szelektivitása magyarázható a metilcsoport által kifejtett elektronikus és szterikus effektusokkal. Pozitív induktív effektusa növeli az elektronkoncentrációt a nitrogénatomon, amivel arányosan a nitrogén nukleofil ereje növekszik az oxigénatoméhoz képest. A metilcsoport térigénye sokkal kisebb, mint a *t*-butilcsoporté, ezáltal térigénye nem játszik hasonló, meghatározó szerepet a karbonilezési reakció szelektivitásában. A jelentős elektronikus és a kis mértékben érvényesülő szterikus effektusok eredőjeként az *N*-metil-hidroxil-aminnak mind a nitrogén, mind az oxigénatomja reagálhat a palládium-acil-kompleksszel. Az alkalmazott reakciókörülmények között az **1s** vegyület képződött jó szelektivitással.

A nagyobb mennyiségben keletkezett hidroxámsav származékot (**1s**) oszlopkromatográfiával tisztítottam és elválasztottam az *O*-acil terméktől. A tiszta állapotban kinyert 17-(*N*-metil-karbohidroxámsav) (**1s**) szerkezetét spektroszkópai vizsgálatokkal (¹H- és ¹³C-NMR, IR, MS) azonosítottam. A termékről készített ¹H-NMR spektrum alapján a metilcsoport protonjai 3,38 ppm-nél szingulettet adnak. A hidroxilcsoport protonjának gyors cseréjével magyarázható, hogy nem található meg az OH protonhoz rendelhető jel. Hasonlóan egyértelműen támasztja alá a készített ¹³C-NMR spektrum a termék szerkezetét. A hidroxámsav karbonilcsoportja 163,97 ppm-nél jelentkezik, még a nitrogénhez kapcsolódó metilcsoport szénatomja 36,48 ppm értéknél található meg.

Az *N*-metil-hidroxil-amin és **1** kiindulási vegyület reakciójában kapott elegyről készített ¹H-NMR spektrum alapján könnyen azonosíthatóak az *O*-acil-származékokra jellemző protonok jelei is. A 16-H proton kémiai eltolódása (6,26 ppm) az *O*-acil származékban jóval magasabb, mint a megfelelő hidroxámsavnál tapasztalható (5,97 ppm). Különbség található a 18-H₃ anguláris metilprotonok szingulettjének helyzetében is (**1t**:0,95

ppm, **1s**:1,00 ppm). A metil-amino-csoportban a metilén protonok dublettje ($J = 4,8$ Hz) 2,81 ppm-nél, az NH széles szingulettje 5,68 ppm-nél található.

A két származék ^1H -NMR spektrumának különbségeit a 14. ábra és 13. táblázat tartalmazza.

13. táblázat Az *N*-metil-hidroxi-amin és a 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) karbonilezési reakciójában keletkezett *N*-acil- (**1s**) és *O*-acil- (**1t**) származékok szerkezetére utaló ^1H -NMR jelek kémiai eltolódás értékei

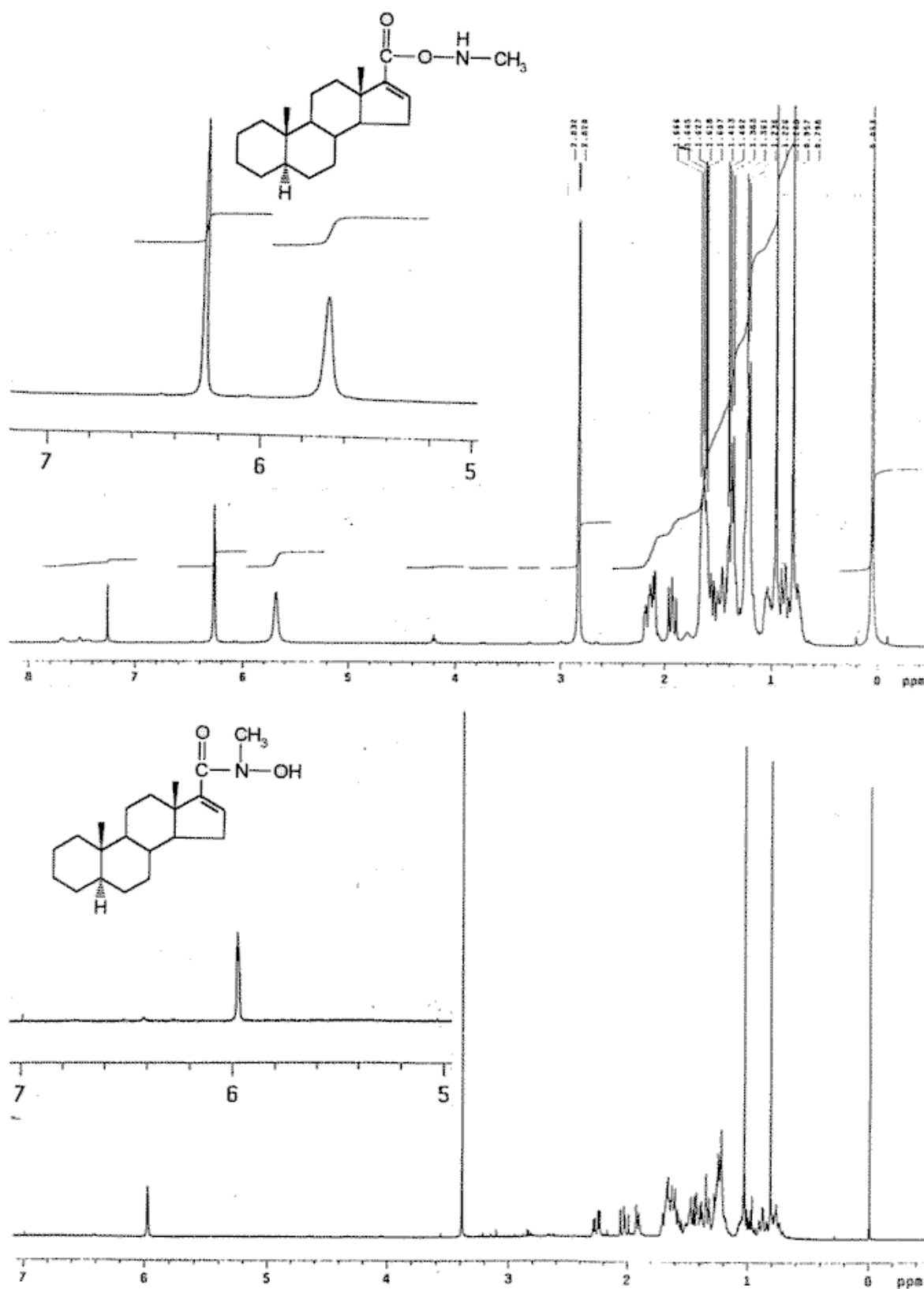
Azonosításra alkalmas protonok	Kémiai eltolódás (ppm)	
	<i>N</i> -acil-származék (1s)	<i>O</i> -acil-származék (1t)
16-H	5,97	6,26
NH	-	5,68
N-CH₃	3,38 (s)	2,81 (d)
18-H₃	1,02	0,96
19-H₃	0,80	0,80

Azokban a karbonilezési reakciókban, amelyekben a reagens *N*-szubsztituált hidroxil-amin (elsősorban *N*-Me-hidroxil-amin), a regioszelektivitást erősen befolyásolja a szubsztrát szerkezete és az alkalmazott oldószer minősége is. Erre vonatkozó eredményeimet a következő fejezetben foglaltam össze.

3.3.5.2.3. A szubsztrátum szerkezetének hatása a karbonilezési reakciók regioszelektivitására

További munkám célja az volt, hogy az eddigiekben vizsgált *N*-szubsztituált hidroxil-aminok és a különböző funkciós csoportokkal rendelkező kiindulási vegyületek (**2**, **3**, **5**, **7**, **9**) karbonilezési reakciójának termékeit szintetizáljam és a szelektivitásokat meghatározzam. A termékelegegyekről készített ^1H -NMR spektrumok alapján megállapítottam a szelektivitási adatokat, amelyeket a 14. táblázat tartalmaz. Az oldószerhatás elkerülése végett, mindegyik reakció DMF oldószerben játszódott le. A jó összehasonlíthatóság kedvéért a táblázatban feltüntettem az előző fejezetben vizsgált 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) reakcióinak szelektivitási értékeit is.

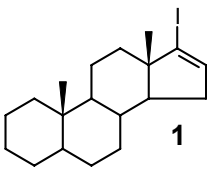
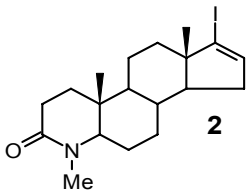
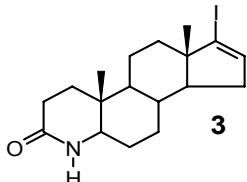
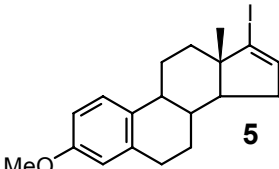
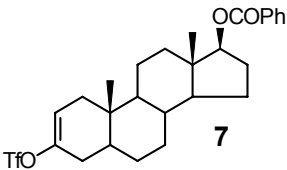
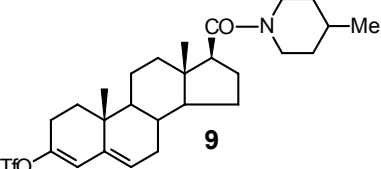
Az előző fejezetben bemutatott 17-jód-alkenil funkciós csoporton kívül egyéb csoportot nem tartalmazó 5 α -androsztánszármazék (**1**) reakcióiban, *N*-acetil- és *N*-*t*-butil-



14. ábra Az 5α-androszt-16-én-17-((metil-amino)-karboxilát) (**1t**) és az 5α-androszt-16-én-17-(*N*-metil-karbohidroxámsav) (**1s**) ¹H-NMR spektrumai

hidroxil-amin hatására az *O*-acil termék, még *N*-metil-hidroxil-amin hatására az *N*-acil termék képződése a kedvezményezett.

14. táblázat Szteránvázak vegyületek és *N*-szubsztituált hidroxil-aminok (RHN-OH) reakcióinak szelektivitás adatai

Kiindulási szteroid	R	Termék megoszlás ^a (%)	
		N-acil	O-acil
 1	C(O)-Me	0 (1o)	100 (1p)
	<i>t</i> -Bu	7 (1q)	93 (1r)
	Me	89 (1s)	11 (1t)
 2	C(O)-Me	0 (2o)	100 (2p)
	<i>t</i> -Bu	10 (2q)	90 (2r)
	Me	15 (2s)	85 (2t)
 3	Me	61 (3s)	39 (3t)
 5	Me	87 (5s)	13 (5t)
 7	Me	96 (7s)	4 (7t)
 9	Me	100 (9s)	0 (9t)

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól *N*-szubsztituált hidroxil-amin, 0,5 ml Et₃N, 15 ml DMF; 1 bar CO nyomás; 60 °C; 8 óra

a: ¹H-NMR alapján

Az A gyűrűben *N*-szubsztituált laktám szerkezetet tartalmazó 17-jód-alkenil vegyület (2) reakciója *N*-acetyl- és *N*-*t*-butyl-hidroxi-amin jelenlétében a korábbihoz hasonló szelektivitást mutatott: az *O*-acilezett származék (2p, 2r) a főtermék.

A szelektivitási értékekben meglepő fordulat következett be az *N*-metil-hidroxi-amin alkalmazásakor. A reakció jó szelektivitással játszódott le, azonban a korábbi kísérlettel ellentétben a hidroxámsav helyett az *O*-acil termék (2t) keletkezett nagyobb mennyiségben.

Ugyanakkor az ugyancsak laktám struktúrával rendelkező 3 kiindulási vegyület és az *N*-metil-hidroxi-amin reakciójában összevethető mennyiségben keletkezik az *O*-acil (3t) és *N*-acil (3s) termék. A reakcióelegyben az ¹H-NMR spektrum alapján a főkomponens a hidroxámsav, még kisebb mennyiségben az *O*-acilezett származék található meg.

A 4-aza-kiindulási vegyületek reakcióinak eltérő szelektivitására felmerülő egyik magyarázat, hogy az A gyűrűben található laktám szerkezet koordinálódhat a központi fématomhoz.

Ezt a magyarázatot alátámaszthatja, hogy az A gyűrűben laktám szerkezetet tartalmazó jód-alkenil-származékok reakciókészsége más kapcsolási reakciókban is (pl. hidrazinokarbonilezés (3.1.7. fejezet), Stille-kapcsolás [114]) kisebb volt, mint a jód-alkenil funkciós csoportot tartalmazó 1 kiindulási vegyületé. A szelektivitásokra vonatkozó hasonló jellegű drasztikus eltéréseket azonban más esetekben eddig még nem tapasztaltunk.

Mivel az éppen a 17-es pozíciójával a palládiumhoz kapcsolódó szteroid A-gyűrűjének egyidejű koordinációja ezek térbeli távolsága miatt eléggé valószínűtlen, felmerült az a lehetőség, hogy a reakciót egy másik molekula laktám-gyűrűjének koordinációja befolyásolja. Ennek felderítésére a következő kísérleteket végeztem:

17-Jód-5 α -androszt-16-én (1) kiindulási anyagot reagáltattam *N*-metil-hidroxi-aminnal a korábban alkalmazott reakciókörülmények között, azonban a kiindulási anyag mennyiségéhez viszonyítva ekvivalens mennyiségű laktám gyűrűt tartalmazó 4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-17-(*N*'-fenil-karbohidrazidot) (3e) szintén bemértem a reakcióelegybe. A termékelegyről készített ¹H-NMR spektrum alapján 8 óra elteltével teljes átalakulást tapasztaltam, az *N*-acil-, *O*-acil termékarány 91:9-nek adódott. Laktám-gyűrűvel rendelkező szteránvázis amid jelenléte nem befolyásolta a karbonilezési reakció szelektivitását és konverzióját.

A 17-es helyzetben karbonsavamid molekularészlettel rendelkező 9 kiindulási vegyület és az *N*-metil-hidroxi-amin reakcióját is az előbbiekhöz hasonló megfontolásból

vizsgáltam. A karbonilezési reakcióban azonos feltételek biztosítása mellett teljes szelektivitással az *N*-acil termék (**9s**) képződése a kedvezményezett. A kísérletek alapján a D-gyűrűhöz kapcsolódó karbamoil funkciós csoport sem gyakorol hatást a reakció szelektivitására.

Az előbbiek ismeretében valószínű, hogy sem a laktám-gyűrű amidja, sem a 17-es helyzetben található hidrazid nitrogénje nem koordinálódik a katalizátor fémhez, így a szelektivitási viszonyokban nem tapasztalunk változást.

Az aromás A-gyűrűvel és a 3-as helyzetben metoxicsoporttal rendelkező ösztránszármazék (**5**) *N*-metil-hidroxil-aminnal lejátszódó homogénkatalitikus reakciója szelektívnek mutatkozik az *N*-acilezés irányában. A szelektivitási adatokat tekintve **1** és **5** jó-d-alkenil szteroidszármazékok reakciójának szelektivitása közel azonos mértékű *N*-metil-hidroxil-amin jelenlétében. A reakcióban 8 órás reakcióidő alatt teljes átalakulás érhető el, hasonlóan a 17-jód-5 α -androszt-16-én (**1**) esetében tapasztaltakhoz.

A 3-as pozícióban trifiloxicsoportot tartalmazó 17-szubsztituált származékok (**7**, **9**) reakcióinak regioszelektivitását hasonlóképpen vizsgáltam *N*-metil-hidroxil-amin alkalmazása mellett. A termékelegyről készített ¹H-NMR spektrum alapján mindkét reakció nagyon jó szelektivitást mutat. A reakció során **7** vegyület esetében közel teljes átalakulással (**7t**), illetve **9** szteroidnál teljes átalakulással kizárólag az *N*-acilezett származék (**9t**) keletkezett.

Az eddigiekben tapasztaltak alapján, a termékelegy összetételét az oldószerhatás kizárásával, feltételezhetően az irodalomban is említett, szteroidokra jellemző "long range" effektus befolyásolja [115]. A szteránvázban kialakuló elektronikus viszonyok lehetővé teszik, elősegítik, hogy az egymástól távol eső szénatomokhoz (pl. A és D gyűrű szénatomjai) kapcsolódó funkciós csoportok hatással legyenek egymás elektronikus környezetére, ami indokolja, hogy kémiai reakcióban a várttól eltérően viselkednek.

Az intramolekuláris, kötésen keresztül ható kölcsönhatást a 17-bróm-5 α -androsztán-6-on-származékok dehalogénezési reakciójában is vizsgálták [115]. Azt tapasztalták, hogy a 6-os pozícióban található ketocsoport az effektus hatására megváltoztatja a D-gyűrű szén-halogén kötésének erősségét, ezzel csökkenti a fotokémiai reakció aktiválási energiáját.

Feltételezhető, hogy az A gyűrűben található laktám struktúra olyan mértékben befolyásolja a D-gyűrű elektronikus viszonyait, hogy a reakció szelektivitása teljesen megváltozik a többi szteránvázas kiindulási vegyület reakciójában tapasztalthoz képest. A jelenség pontos felderítése, magyarázata azonban még további vizsgálatokat igényel.

A különböző funkciós csoportokkal rendelkező szteroidok (**1-3, 5, 7, 9**) *N*- és *O*-szubsztituált hidroxil-aminokkal lejátszódó reakcióinak termékeit, a feldolgozás követően kromatográfiával elválasztottam. Az **1p, 1s, 1t, 2p, 2s, 2t, 3s, 3t, 5s, 7s, 9s** termékeket spektroszkópai módszerekkel ($^1\text{H-NMR}$, IR, MS) azonosítottam. A reakcióelegyben keletkezett minor komponenseket (**1q, 2q, 5t**) a reakcióelegyből határoztam meg.

Az *N*- és *O*-szubsztituált termékek szerkezetében a 17-es szénatomhoz kapcsolódó karbohidroxamát-, hidroxámsav- és (alkil-amino)-karboxilát részletek $^1\text{H-NMR}$ spektrumokban található azonosításra alkalmas jeleit a korábbi fejezetekben tárgyaltam (3.3.5.1. fejezet, 3.3.5.2.2. fejezet).

A szteroid vegyületek karbonilezési termékeinek szerkezetazonosítására szolgáló kulcsfontosságú szteránvázis protonokat, illetve azok kémiai eltolódásait az *N*-metil-hidroxil-amin jelenlétében keletkező *N*-acilezett termékek példáin keresztül mutatom be (15. táblázat).

3.3.5.2.4. Az oldószer hatása az *N*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében lejátszódó reakciók regioszelektivitására

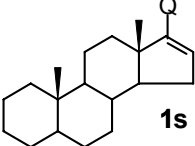
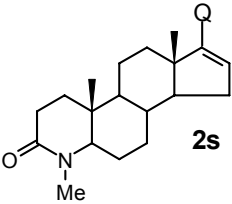
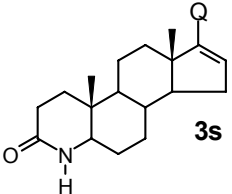
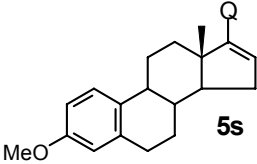
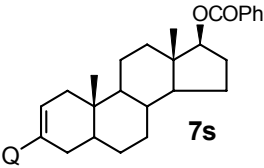
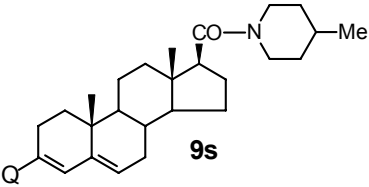
A karbonilezési reakciók szelektivitását a kiindulási szteroid szerkezete mellett az alkalmazott oldószer minősége hasonlóan erősen befolyásolja.

Az utóbbi tényező hatásának megállapítására olyan kísérleteket végeztem, amelyekben az *N*-szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciónál különböző oldószereket alkalmaztam. A reakcióelegy feldolgozása után a konverziót és a szelektivitást a termékelegyről készült $^1\text{H-NMR}$ spektrumok alapján határoztam meg. A vizsgált kiindulási anyagok (**1, 2, 5**) reakcióiban 8 órás reakcióidő elteltével mindegyik oldószerben teljes mértékű átalakulást tapasztaltam.

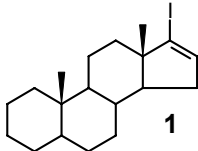
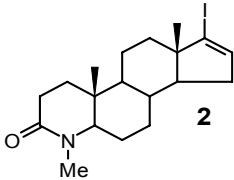
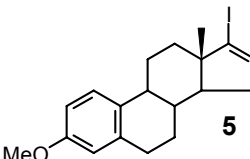
Az eltérő oldószerekben megállapított szelektivitási adatokat a 16. táblázat tartalmazza.

Az *N*-metil-hidroxil-amin reagens jelenlétében végbemenő reakciók szelektivitását az alkalmazott oldószer és a kiindulási vegyület szerkezetéből adódó hatások együttesen befolyásolják.

15. táblázat A különböző szteránvázás 17-(*N*-metil-karbohidroxámsav)-származékok (Q = C(O)N(Me)OH) (**1s-3s**, **5s**, **7s**, **9s**) legjellemzőbb vázprotonjainak ¹H-NMR jelei

Szteroidok	Kémiai eltolódások			
	16-H	18-H ₃	19-H ₃	Egyéb funkciós csoportok
 1s	5,97	1,02	0,80	-
 2s	5,99	1,04	0,90	2,91 (N-Me)
 3s	5,98	1,04	0,92	5,62 (C(O)-NH)
 5s	6,00	1,04	-	3,74 (OMe) 7,15, 6,88, 6,60 (aromás A gyűrű)
 7s	5,93 (2-H)	0,92	0,73	4,82 (17-H) 8,01, 7,52, 7,41 (Ph)
 9s	6,17 (4-H)	0,72	0,91	5,62 (6-H) 4,62 (2-H) 0,89 (Me)

16. táblázat Szteránvázás vegyületek és *N*-szubsztituált hidroxil-aminok (RHN-OH) reakciója különböző oldószerekben

Kiindulási szteroid	R	Oldószer	Termék megoszlás ^a (%)	
			N-acil	O-acil
 1	<i>t</i> -Bu	DMF	7 (1q)	93 (1r)
	<i>t</i> -Bu	toluol	4 (1q)	96 (1r)
	Me	DMF	89 (1s)	11 (1t)
	Me	THF	89 (1s)	11 (1t)
	Me	NEP	75 (1s)	25 (1t)
	Me	DMSO	61 (1s)	39 (1t)
	Me	toluol	49 (1s)	51 (1t)
 2	Me	DMF	15 (2s)	85 (2t)
	Me	NEP	36 (2s)	64 (2t)
	Me	toluol	41 (2s)	59 (2t)
 5	Me	DMF	87 (5s)	13 (5t)
	Me	toluol	58 (5s)	42 (5t)

Reakciókörülmények: 1 mmól szteroid, 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃, 5 mmól *N*-szubsztituált hidroxil-amin, 0,5 ml Et₃N, 15 ml oldószerben; 1 bar CO nyomás; 60 °C; 8 óra

a: ¹H-NMR alapján

DMF: dimetil-formamid, THF: tetrahidrofurán, NEP: *N*-etil-pirrolidon, DMSO: dimetil-szulfoxid

1 vegyület reakciójában DMF és THF oldószerekben, egyformán jó szelektivitás tapasztalható az *N*-acilezett termék (**1s**) képződésének irányába. A hidroxámsav keletkezésének aránya az NEP alkalmazásával csökken, a szelektivitás tovább romlik DMSO-ban. Toluol oldószerben a reakció lejátszódását követően az *N*-acil (**1s**) és az *O*-acil (**1t**) termékek egyenlő arányban vannak jelen a reakcióelegyben.

Az **1t** *O*-acil termék izolálására a karbonilezési reakcióban a toluol oldószer hatását használtam ki. A fele mennyiségben *O*-acil és *N*-acil terméket tartalmazó elegyből oszlop-kromatográfia segítségével nyertem ki tisztán az 5α-androszt-16-én-17-((metil-amino)-karboxilátot) (állófázis: alumíniumoxid, eluens: kloroform/metanol =95/5).

Az A-gyűrűben laktám szerkezetet tartalmazó **3** szteroid *N*-metil-hidroxil-amin jelenlétében végbemenő reakciója azonos mértékű, de ellentétes irányú szelektivitást mutat a különböző oldószerekben. A DMF-hez viszonyítva az NEP oldószerben kisebb, toluolban pedig a legkisebb az *O*-acilezés mértéke. A termékelegyen az *N*-acil-származék mennyisége az előzőeknek megfelelően növekszik. Toluol alkalmazásával a két termék aránya, – hasonlóan **1** szubsztrát reakciójához – ebben az esetben is kiegyenlítődik.

A 3-metoxi-szteroid származék (**5**) reakciójának DMF oldószerben mutatott szelektivitása (*N*-acil 87%) toluol alkalmazásával szintén megváltoztatható. Ekkor a reakcióelegyen még mindig a hidroxámsavszármazék van nagyobb mennyiségben, azonban jelentősen csökken a különbség a két termék mennyisége között.

A *t*-butil-hidroxil-amin reagens jelenlétében bekövetkezett átalakulások szelektivitása kevésbé érzékeny a szubsztrátum és az oldószer hatására. Toluol jelenlétében **1** és **2** vegyületek reakciójának szelektivitása romlik, azonban a változás sokkal kisebb mértékű, mint az *N*-metil-hidroxil-amin esetében.

3.3.5.2.5. A szelektivitásra vonatkozó további vizsgálatok

A karbonilezési reakciók szelektivitásának vizsgálata céljából további kísérleteket végeztem.

Az irodalomban bizonyították, hogy az acilezési folyamatokban az acilezőszer függvényében, a reagens felesleg hatására az *O*-acil termék *N*-acil-termékké alakul át (1.4.4.2. fejezet). Az említett átalakulásnak lehetőségét vizsgáltam az alkalmazott homogénkatalitikus karbonilezési reakció körülményei között.

Az izolált *O*-acil 17-((metil-amino)-karboxilát)-származékot (**1t**) a megszokott reakciókörülmények mellett (szubsztrátum: reagens arány = 1: 5, hőmérséklet 60°C) reagáltattam *N*-metil-hidroxil-amin felesleggel DMF és THF oldószerekben. Az esetlegesen bekövetkező átalakulást az idő függvényében vékonyréteg kromatográfiás elemzéssel követtem. 8 óra elteltével sem tapasztaltam hidroxámsav keletkezését a reakcióelegyen, egyik oldószer esetében sem.

A termékátalakulás további vizsgálatának érdekében összehasonlítottam a reakcióelegy termékösszetételét 1 és 8 órás reakcióidők után. Azonos körülmények között, a különböző reakcióidőkhöz tartozó reakcióelegyekről készített ¹H-NMR spektrumok alapján, a termékösszetétel aránya az időben nem változott.

A fenti kísérletek alapján feltételezhető, hogy a homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban az *O*-acil és *N*-acil termékek keletkezése egymástól függetlenül zajlik, illetve a két termék egymásba nem alakul át.

4. METODIKAI RÉSZ

4.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok előállítása, minősége

4.1.1. Alapanyagok, katalizátor rendszer és segédanyagok

A karbonilezési reakciókban alkalmazott kiindulási szteránvázis vegyületeket (**1-9**) a Richter Gedeon Rt. bocsátotta rendelkezésünkre. A szteroidszármazékokat a gyár III. számú szintetikus kutató laboratóriumában állították elő szabadalommal védett eljárásokban.

A homogénkatalitikus karbonilezésben használt katalizátor prekursor palládium-acetátot és trifenil-foszfint a Fluka-tól rendeltük. A trietil-amin bázis Carlo Erba kereskedelmi termék volt, amit használat előtt argon alatt átdestilláltam.

A hidrazidok szintézise során, a reagens szubsztituált hidrazinszármazékok (*N,N*-difenil-hidrazin, *N,N*-dimetil-hidrazin, fenil-hidrazin, metil-hidrazin, acetyl-hidrazin, benzoyl-hidrazin) és a lítium-klorid segédanyag az Aldrich által forgalmazott vegyszerek voltak.

A diacyl-hidrazidok gyűrűzárási reakcióit az Aldrich cégtől vásárolt foszforil-(tri)klorid, difoszfor-pentaszulfid és Lawesson-reagens jelenlétében kiviteleztem. Az előzőekhez hasonlóan a savas közeg biztosítására használt *p*-toluol-szulfonsav ugyancsak Aldrich termék volt. A heterociklusos 1',3',4'-oxa-diazolt és 1',3',4'-tia-diazolt a Merck által forgalmazott üveglapra felvitt alumínium-oxid 60 preparatív vékonyréteg lemezen választottam szét.

A szteránvázis hidroxámsavszármazékok szintézisében a Fluka által értékesített szubsztituált hidroxil-aminokat (*O*-trimetil-szilil-, *O*-benzil-, *O*-metil-, *N*-acetyl-, *N*-*t*-butil- és *N*-metil-hidroxil-amin) reagáltattam a kiindulási vegyületekkel. Az *O*-acyl és *N*-acyl termékek szétválasztására szolgáló oszlopkromatográfiában Spektrum-3D Kft.-től származó alumínium-oxid (Brockmann II, neutrális) kromatográfiás töltetet alkalmaztam.

A szteránvázis termékek feldolgozásában a semlegesítésre használt sósav, nátrium-hidrogén-karbonát és nátrium-klorid oldatokat Spektrum-3D Kft. által forgalmazott vegyszerekből készítettem.

4.1.2. Oldószerek, gázok

A kísérletekhez használt oldószerek Carlo Erba, Reanal és Fluka analitikai tisztaságú vegyszerek voltak.

Hidrazidok előállítási reakcióiban alkalmazott dimetil-formamid nem igényelt egyéb előkészületeket, ellentétben a hidroxámsavszármazékok szintézisével, ahol kizárólag vízmentesített DMF, tetrahidrofurán, *N*-etil-pirrolidon és dimetil-szulfoxid oldószerekben hajtottam végre a reakciót.

A DMF vízmentesítését benzol és víz hozzáadását követően frakcionált desztillációval kiviteleztem, a tiszta oldószert vákuumban desztilláltam át. A tetrahidrofurán oldószert benzofenont tartalmazó elegyből, fém káliumról desztilláltam.

A nyers termékelegy feldolgozásához és a keletkezett származékok kinyeréséhez analitikai tisztaságú kloroformot alkalmaztam.

Az 1',3',4'-tia-diazol elválasztására szolgáló preparatív vékonyréteg kromatográfiában etil-acetát és hexán oldószerekből készített elegyet használtam. A hidroxámsavszármazékok tisztítása, izolálása céljából az eluens kloroform, metanol elegye volt.

A kísérleti munka folyamán a vegyszerek, oldószerek beméréséhez és a reakciótérhez, mint inert rendszerhez szükséges feltételek biztosítására szolgáló argon gázt a Messer Hungarogáz Kft. forgalmazta. Közvetlenül a használat előtt az argonból "DEDUX" töltetű oszlopon a nyomokban levő oxigént eltávolítottam, valamint a gázt szilikagéllal és kálium-hidroxiddal töltött csöveken keresztülvezetve szárítottam.

A karbonilezési reakcióhoz szükséges szén-monoxid víz- és oxigénmentesítését az argonhoz hasonlóan töltetes oszlopok alkalmazásával végeztem.

4.2. Kísérletek kivitelezése, az egyes származékok kinyerése

4.2.1. Szteránvázak hidrazidok előállítása

Csiszolatos 30 ml térfogatú Schlenk-csőbe bemértem 1 mmól szteránvázak kiindulási vegyületet (**1-9**), 0,05 mmól Pd(OAc)₂-ot és 0,1 mmól PPh₃-t. A megfelelő szilárd monoszubsztituált hidrazinból (*N,N*-difenil-, acetil-, benzoil-hidrazin) 5 mmólt a katalizátorral és a szteroiddal együtt mértem össze. A Schlenk-csövet Anschütz-feltéttel és csiszolatos szeptumos feltéttel láttam el, majd a szén-monoxid tárolására a kereskedelemben kapható futball labda belsőt csatlakoztattam a rendszerhez.

A reakcióteret argonnal többször átöblítettem és végül a labda belsőt és a Schlenk-edényt szén-monoxid gázzal töltöttem fel. Szeptumos feltéten keresztül hozzáadtam 0,5 ml Et₃N-t, 15 ml DMF oldószert és folyadék hidrazinok esetén (*N,N*-dimetil-, fenil-, metilhidrazin) 5 mmól reagenst. A reakcióelegyet olajfürdőn 60 °C-on kevertem mágneskeverő segítségével 8 órán keresztül.

A reakcióelegy feldolgozásának első lépéseként a kivált fém Pd katalizátort kiszűrtem a reakcióelegyből. A DMF-et vákuum desztilláció segítségével távolítottam el. A desztillációs maradékot 35 ml kloroformban fölvettem, majd rázótölcsérben a kloroformos fázist átmostam 2 ízben 30 ml vízzel, 2 ízben 30 ml 5 m/m %-os sósav oldattal, 30 ml telített NaHCO₃ oldattal és végül telített NaCl oldattal. Az extrakciós lépések után a kloroformos fázist vízmentes Na₂SO₄-al szárítottam, majd a szárítószert kiszűrtem a tisztított reakcióelegyből. A kloroformot légköri desztillációval távolítottam el.

A hidrazidszármazékok oszlopkromatográfia segítségével nem tisztíthatóak, ezért az izolálás utolsó lépéseként a trifenil-foszfín maradéktalan eltávolításának céljából a következő műveleteket végeztem.

a./ Az **1**, **4**, **5**, **6**, **7** szteránvázis hidrazidszármazékokat 1-2 ml hexánban oldottam, szűrtem, majd a szűrletet bepároltam és a terméket spektroszkópai vizsgálatoknak vettem alá.

b./ A **2**, **3** alapvázal rendelkező hidrazidokat 1-2 ml etil-acetátban vettem fel, amelyben részlegesen oldódott. A szuszpenziót leszűrtem, a szilárd anyagot szárítottam.

4.2.2. 17-(1',3',4'-Oxa-diazolil)-szteroidok szintézise

A kiindulási diacil-hidrazin-származékot (**1e**, **1f**, **5e**, **5f**) (0,5 mmól) és 5 ml POCl₃-ot bemértem egy 25 ml térfogatú egynyakú gömblombikba, amelyhez golyós hűtőt csatlakoztattam. A reakcióelegyet olajfürdő segítségével 110 °C-ra melegítettem fel és az adott hőfokon 8 órán keresztül kevertem mágneskeverő alkalmazásával.

Az illékony komponenseket kidesztilláltam a reakcióelegyből. A maradékot 20 ml kloroformban oldottam, majd a szerves fázist rázótölcsérben extraháltam 20 ml vízzel, 20 ml telített NaHCO₃ oldattal és végül 20 ml telített NaCl oldattal. Ezt követően a kloroformos fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottam, és az oldószer kloroformot légköri desztillációval eltávolítottam a termékről. A reakció során teljes átalakulást kaptam.

4.2.3. 5'-Metil-(1',3',4'-tia-diazolil)-származék (1k) előállítása

Az **E** módszer kivételével, a reakció kivitelezéséhez egy golyóshűtővel felszerelt 25 ml térfogatú gömblombikot használtam, amelybe bemértem 0,5 mmól 5 α -androszt-16-én-17-(*N'*-acetyl-karbohidrazid) (**1e**) kiindulási vegyületet, a reagenst és az oldószert.

A reakció lejátszódását követően az oldószert ledesztilláltam, a maradékot 20 ml kloroformban vettem fel. A szerves fázist mostam 20 ml vízzel, 20 ml telített NaHCO₃ oldattal és végül 20 ml telített NaCl oldattal, a reakció során a reagensből keletkezett vegyületek és a segédanyagok eltávolítása céljából. A kloroformos fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottam. A szárítószer kiszűrését követően a termékről a kloroformot desztillációval távolítottam el és a maradék összetételét gázkromatográfiával vizsgáltam.

A eljárás: **1a** szteránvázas hidrazidot 0,55 mmól P₂S₅-dal reagáltattam toluolban (5 ml) 110 °C-on 30 órán keresztül. A jó konverzió (>95%) mellett a tia-diazol csak 10 %-ban volt jelen a fő termék oxa-diazol (90 %) mellett.

B eljárás: **1a** szteránvázas hidrazidot 0,55 mmól P₂S₅-dal ecetsav jelenlétében (4 ml) melegítettem 110 °C-on *N*-etil-pirrolidon oldószerben (5 ml) 8 órán keresztül. A reakció jó konverzióval (>95%) játszódott le, a termékelegy 25 % tia-diazolt és 75 % oxa-diazolt tartalmazott.

C eljárás: **1a** szteránvázas hidrazidot xilolban (4 ml) *p*-toluol-szulfonsav segédanyag jelenlétében 110 °C-on 0,55 mmól P₂S₅-dal reagáltattam 8 órás reakcióidő betartásával. Az átalakulás közel teljes mértékű (>95%) volt, a tia-diazol (30 %) / oxa-diazol (70%) arány növekedésével.

D eljárás: **1a** szteránvázas hidrazidot 0,6 mmól Lawesson-reagenssel toluolban 110 °C-on reagáltattam 8 órán keresztül. A jó konverzió (>95%) mellett a termékelegy 54 % tia-diazolt és 46 % oxa-diazolt tartalmazott.

E eljárás: **1a** szteránvázas hidrazid kiindulási anyagot és 0,6 mmól Lawesson-reagenst dörzsmozsárban összekevertem. A homogén reakcióelegyet egy mintatartó edénybe tettem és Samsung M 736 típusú háztartási mikrohullámú sütőben 750 W teljesítmény közlés mellett hevítettem 10 percig. Az olvadákfázisú reakció jó

konverzióval (>95%) játszódtott le. A tia-diazol / oxa-diazol termékarány 65 / 35-nek adódott.

A legkedvezőbb termékösszetételt biztosító E eljárást használtam fel az 1',3',4'-tia-diazol termék izolálására. A termékelegyet preparatív vékonyréteg kromatográfia alkalmazásával kíséreltem meg tisztán kinyerni (állófázis: alumínium-oxid üveglap hordozón, eluens: etil-acetát / hexán=2 / 5). Az elválasztás nehézségéből adódóan, a legtisztább frakciót **1k** és **1i** 91:9 arányú elegyeként tudtam izolálni.

4.2.4. Szteránvázis hidroxámsavszármazékok szintézise

A szteroid hidroxámsavszármazékok előállítását a 4.2.1. fejezetben ismertetett hidrazidok szintézisében alkalmazott eljárások szerint végeztem el.

A karbonilezési reakció során 1 mmól szteránvázis kiindulási vegyületet (**1**, **2**, **3**, **5**, **7**, **9**) reagáltattam 5 mmól szubsztituált-hidroxil-amin reagenssel (*O*-trimetil-szilil-, *O*-benzil-, *O*-metil-, *N*-acetyl-, *N*-*t*-butil- és *N*-metil-hidroxil-amin), 0,05 mmól Pd(OAc)₂, 0,1 mmól PPh₃ és 0,5 ml Et₃N jelenléte mellett 15 ml vízmentesített DMF oldószerben.

A reakcióelegyet 60 °C-on kevertem mágneskeverő segítségével 8 órán keresztül. A feldolgozást követően a termékeket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottam (állófázis: alumínium-oxid, eluens: kloroform/metanol=95/5).

Az *N*-metil-hidroxil-amin reakcióiban keletkező termékelegy hidroxámsav- és *O*-acil-származékait kromatográfiás oszlopon az előbb említett állófázis és eluens rendszeren különítettem el egymástól.

Az oldószerfüggés meghatározásakor a karbonilezési reakciókat vízmentesített, argon alatt tárolt tetrahidrofurán, *N*-etil-pirrolidon, dimetil-szulfoxid és toluol oldószerekben játszottam le.

4.3. Műszeres analitikai vizsgálati módszerek és készülékek

A szteránvázis vegyületek karbonilezési reakcióiban a laktám-gyűrűt tartalmazó szteroidok kivételével az átalakulás mértékét, valamint a gyűrűzárási reakciók termékösszetételét gázkromatográfiás úton határoztam meg. A GC vizsgálatok Siemens és Hewlett-Packard típusú berendezéseken történtek, 5 α -androszta-16-én belső standard alkalmazásával. A Siemens gázkromatográf 15 m hosszú, OV-1 típusú, 0,2 mm belső átmérőjű (1 μ m filmvastagságú) kolonnát tartalmazott. A HP típusú készülék HP-5890

típusú, 0,53 mm belső átmérővel ellátott (1,5 μ m filmvastagságú), 15 m hosszú kolonnával volt felszerelve. Mindkét kolonna 10 °C / perc fűtési sebesség mellett üzemelt. (Kezdeti hőmérséklet: 150 °C, véghőmérséklet: 300 °C) A nitrogén vivőgáz áramlási sebessége 2 ml/perc volt.

A termékelemek összetételét és a szteránvázak termékek szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR segítségével azonosítottam. A spektrumok CDCl_3 oldószerben, TMS belső standarddal, VARIAN UNITY 300 spektrométeren 300,15 és 75,4 MHz-en, valamint VARIAN INOVA 400 spektrométer alkalmazásával 400 és 100,58 MHz-en készültek Dr. Szalontai Gábor (Veszprémi Egyetem) és dr. Berente Zoltán (Pécsi Tudományegyetem, Biokémia Intézet) közreműködésével. A szerkezetek egyértelmű meghatározása NOE, COSY, ^{13}C - ^1H HETCOR NMR technikák segítségével történt.

A FAB-MS méréseket VG 16-F típusú spektrométeren dr. Czira Gábor (Richter Gedeon Rt.), a GC-MS méréseket Pintér Zoltán (PTE-MTA Szenzorika Kutató Csoport) kivitelezte.

Az infravörös spektrumokat KBr pasztillában SPECORD 75 IR és SPECORD M 80 készülékeken vettem fel 400-4000 cm^{-1} tartományban.

4.3. Az előállított vegyületek analitikai adatai

5 α -androszt-16-én-17-(N',N'-difenil-karbohidrazid) (1a)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,67 (brs, 1H, CO-NH); 7,25-6,95 (m, 10H, *o*-Ph + *m*-Ph + *p*-Ph); 6,42 (m, 1H, 16-H); 2,30-0,70 (m, 22H); 0,93 (s, 3H, 18-H₃); 0,78 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1670 ($\nu\text{C=O}$); 1635 ($\nu\text{C=O}$); 1590 ($\nu\text{C=C}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 468/2 (M^+); 302/10 (M^+-NPh_2); 287/52 ($\text{M}^+-\text{NHNPh}_2$).

Termék: barna viszkózus anyag; Kitermelés: 52 %

5 α -androszt-16-én-17-(N',N'-dimetil-karbohidrazid) (1b)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,60 (brs, 1H, CO-NH); 6,21 (m, 1H, 16-H); 2,48 (s, 6H, NH-(CH₃)₂); 2,20-0,65 (m, 22H); 0,89 (s, 3H, 18-H₃); 0,79 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1615 ($\nu\text{C=O}$); 1575 ($\nu\text{C=O}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 344/2 (M^+); 329/2 (M^+-CH_3); 302/19; 285/35 ($\text{M}^+-\text{NHN}(\text{CH}_3)_2$); 257/10 ($\text{M}^+-\text{CONHN}(\text{CH}_3)_2$); 77/100.

Termék: világosbarna kristályos anyag; Op.: 105-108 °C; Kitermelés: 72 %

5 α -androszt-16-én-17-(N'-fenil-karbohidrazid) (1c)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,35 (brs, 1H, CO-NH); 7,24 (m, 2H, *o*-Ph); 6,68 (m, 3H, *m*-Ph + *p*-Ph); 6,45 (m, 1H, 16-H); 6,28 (m, 1H, NH-Ph); 2,30-0,70 (m, 22H); 0,89 (s, 3H, 18-H₃); 0,79 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1660 ($\nu\text{C=O}$); 1635 ($\nu\text{C=O}$); 1600 ($\nu\text{C=C}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 392/81 (M^+); 285/80 (M^+-NHNHPh); 257/15 ($\text{M}^+-\text{CONHNHPh}$).

Termék: barna kristályos anyag; Op.: 139-141 °C; Kitermelés: 83 %

5 α -androszt-16-én-17-(N-metil-karbohidrazid) (1d)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,83 (m, 1H, 16-H); 4,50 (brs, 2H, NH₂); 3,22 (m, 3H, CO-NCH₃); 2,30-0,65 (m, 22H); 0,95 (s, 3H, 18-H₃); 0,79 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1620 ($\nu\text{C=O}$); 1580 ($\nu\text{C=O}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 330/28 (M^+); 312/8 (M^+-NH_2); 285/100 ($\text{M}^+-\text{N}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$); 257/28 ($\text{M}^+-\text{CON}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 105-107 °C; Kitermelés: 52 %

5 α -androszt-16-én-17-(N'-acetil-karbohidrazid) (1e)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,07 (d, 6 Hz, 1H, CO-NH); 8,67 (d, 6 Hz, 1H, CO-NH); 6,50 (m, 1H, 16-H); 2,3-0,8 (m, 22H); 2,05 (s, 3H, C(O)CH₃); 0,97 (s, 3H, 18-H₃); 0,79 (s, 3H, 19-H₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,58 MHz, CDCl_3): 167,1; 162,7; 147,3; 138,9; 56,6; 55,1; 47,2; 46,8; 38,4; 36,4; 34,8; 33,7; 32,0; 31,9; 29,0; 28,8; 26,7; 22,1; 20,7; 20,6; 16,5; 12,1. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3100 (νNH); 1670 ($\nu\text{C=O}$); 1650 ($\nu\text{C=O}$); 1590 ($\nu\text{C=C}$). FAB-MS: 359 (M+H)⁺. MS (m/z/rel.int.): 285/2 (M⁺-NHNHCOCH₃); 258/2 (M⁺-CONHNHCOCH₃); 43/100 (COCH₃).

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 168-171 °C; Kitermelés: 73 %

5 α -androszt-16-én-17-(N'-benzoil-karbohidrazid) (1f)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9,65 (d, 6 Hz, 1H, CONH); 9,05 (d, 6 Hz, 1H, CONH); 7,80 (d, 8 Hz, 2H, *o*-Ph); 7,45 (t, 8 Hz, 1H, *p*-Ph); 7,38 (t, 8 Hz, 2H, *m*-Ph); 6,57 (m, 1H, 16-H); 2,3-0,7 (m, 22H); 0,93 (s, 3H, 18-H₃); 0,80 (s, 3H, 19-H₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,58 MHz, CDCl_3): 164,4; 163,0; 147,3; 139,0; 132,2; 131,4; 128,6; 128,6; 127,3; 127,3; 56,5; 55,1; 47,2; 46,8; 38,4; 36,4; 34,8; 33,7; 32,0; 31,9; 29,0; 28,8; 26,8; 22,1; 20,6; 16,5; 12,1. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3240 (νNH); 1690 ($\nu\text{C=O}$); 1650 ($\nu\text{C=O}$); 1590 ($\nu\text{C=C}$). FAB-MS: 421 (M+H)⁺.

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 124-126 °C; Kitermelés: 91 %

5 α -androszt-16-én-17-(N-metil-N'-(6 α -hidroxi-3 α ,5 α -cikloandroszt-16-én-17'-karbonil)-karbohidrazid) (1h)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,38 (m, 1H, NH), 6,38 (s, 1H, 16-H); 6,00 (s, 1H, 16'-H), 3,25 (s, 1H, 6'-H), 3,15 (s, 3H, -N'-CH₃); 2,6-0,80 (m, 38H); 1,08 (s, 3H, 18'-H₃); 1,05 (s, 3H, 19'-H₃); 0,96 (s, 3H, 18-H₃); 0,80 (s, 3H, 19-H₃); 0,55 (m, 1H, 4'-H_a); 0,30 (m, 1H, 4'-H_b).

Termék: sárga kristályos anyag; Kitermelés: 52 %

17-(5'-metil-1',3',4'-oxa-diazol-2'-il)-5 α -androszt-16-én (1i)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6,55 (m, 1H, 16-H); 2,50 (s, 3H, 5'-CH₃); 2,4-0,8 (m, 22H); 0,97 (s, 3H, 18-H₃); 0,80 (s, 3H, 19-H₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,58 MHz, CDCl_3): 162,8; 162,3; 139,3; 137,0; 56,8; 55,1; 47,2; 46,6; 38,4; 36,5; 36,3; 34,9; 33,9; 32,3; 32,0; 29,0; 28,9;

26,8; 22,1; 20,6; 16,1; 12,1. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1690 ($\nu\text{C}=\text{N}$); 1660 ($\nu\text{C}=\text{N}$); 1590 ($\nu\text{C}=\text{C}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 340 (M^+)/54; 325/100; 256/7; 175/14.

Termék: sötétbarna kristályos anyag; Op.: 124-127 °C; Kitermelés: 85 %

17-(5'-fenil-1',3',4'-oxa-diazol-2'-il)-5 α -androszt-16-én (Ij)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,00 (d, 8 Hz, 2H, *o*-Ph); 7,62 (t, 8 Hz, 1H, *p*-Ph); 7,38 (t, 8 Hz, 2H, *m*-Ph); 6,70 (m, 1H, 16-**H**); 2,6-0,8 (m, 22H); 1,00 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,79 (s, 3H, 19-**H**₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100,58 MHz, CDCl_3): 163,9; 162,3; 139,5; 137,9; 131,7; 129,2; 129,2; 127,1; 127,1; 124,3; 57,1; 55,4; 47,5; 47,3; 38,7; 36,7; 35,2; 34,1; 32,7; 32,2; 29,3; 29,2; 27,0; 22,4; 20,9; 16,5; 12,4. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1720 ($\nu\text{C}=\text{N}$); 1680 ($\nu\text{C}=\text{N}$); 1610 ($\nu\text{C}=\text{C}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 402 (M^+)/62; 387/100; 237/17; 105/25.

Termék: sötétbarna kristályos anyag; Op.: 100-104 °C; Kitermelés: 75 %

17-(5'-metil-1',3',4'-tia-diazol-2'-il)-5 α -androszt-16-én (Ik)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6,38 (m, 1H, 16-**H**); 2,72 (s, 3H, $=\text{C}-\text{CH}_3$); 2,6-0,8 (m, 22H); 0,79 (s, 3H, 19-**H**₃); 0,57 (s, 3H, 18-**H**₃). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 356 (M^+)/100; 341/92; 193/27; 191/33.

5 α -androszt-16-én-17-((trimetil-szilil)-karbohidroxamát) (Il)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6,40 (m, 1H, 16-**H**); 5,54 (brs, 1H, **NH**); 2,5-1,05 (m, 22H); 0,90 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,78 (s, 3H, 19-**H**₃); 0,02 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3200 (νNH); 1650 ($\nu\text{C}=\text{O}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 299/36; 284/100; 257/20.

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 177-179 °C; Kitermelés: 94 %

5 α -androszt-16-én-17-(benzil-karbohidroxamát) (Im)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,09 (brs, 1H, **NH**); 7,38 (m, 5H, Ph); 6,22 (m, 1H, 16-**H**); 4,92 (m, 2H, OCH_2); 2,20-1,00 (m, 22H); 0,92 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,79 (s, 3H, 19-**H**₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100, 58 MHz, CDCl_3): 164,9; 147,6; 137,1; 135,4; 129,33; 129,3; 128,7; 128,56; 128,5; 78,1; 56,6; 55,1; 47,2; 46,9; 38,4; 36,4; 34,7; 33,7; 31,9; 31,8; 29,0; 28,8; 26,7; 22,1; 20,6; 16,5; 12,1. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3150 (νNH); 1630 ($\nu\text{C}=\text{O}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 407/2; 392/4; 329/5; 285 /10; 91/100.

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 130-133 °C; Kitermelés: 90 %

5 α -androszt-16-én-17-(metil-karbohidroxamát) (In)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,25 (s, 1H, NH); 6,31 (s, 1H, 16-H); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 2,3-1,05 (m, 22H); 0,92 (s, 3H, 18-H₃); 0,78 (s, 3H, 19-H₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 165,1 (CO); 147,6 (C-17); 137,0 (C-16); 64,5 (OCH₃); 56,6; 55,1; 47,2; 47,0; 38,4; 36,4; 34,7; 33,7; 31,9; 31,88; 29,0; 28,9; 26,8; 22,1; 20,6; 16,5 (C-18); 12,2 (C-19). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3150 (νNH); 1630 ($\nu\text{C=O}$); 1580 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 164-167 °C; Kitermelés: 88 %

5 α -androszt-16-én-17-((acetil-amino)-karboxilát) (Ip)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,02 (brs, 1H, NH); 7,00 (s, 1H, 16-H); 2,04 (s, 3H, C(O)CH₃); 2,4-1,1 (m, 22H); 0,92 (s, 3H, 18-H₃); 0,79 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3400 (νNH); 1650 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 165-168 °C; Kitermelés: 92 %

5 α -androszt-16-én-17-((t-butil-amino)-karboxilát) (Ir)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,21 (m, 1H, 16-H); 5,44 (brs, 1H, NH); 2,30-0,90 (m, 22H); 1,35 (s, 9H, *t*-Bu); 0,94 (s, 3H, 18-H₃); 0,79 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3330 (νNH); 1630 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 174-177 °C; Kitermelés: 85 %

5 α -androszt-16-én-17-(N-metil-karbohidroxámsav) (Is)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5,97 (s, 1H, 16-H); 3,38 (s, 3H, NCH₃); 2,4-1,1 (m, 22H); 1,02 (s, 3H, 18-H₃); 0,80 (s, 3H, 19-H₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 164,0 (CO); 146,0 (C-17); 135,2 (C-16); 56,7; 55,2; 48,6; 47,3; 38,5; 37,5; 36,5 (NCH₃); 34,3; 33,8; 32,3; 32,0; 29,0; 28,9; 26,8; 22,1; 20,5; 16,6 (C-18); 12,1 (C-19). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3400 (νOH); 1630 ($\nu\text{C=O}$). MS ($m/z/\text{rel. int.}$): 331(M⁺)/20; 316/55; 314/65; 285/100; 257/16.

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 138-140 °C; Kitermelés: 82 %

5 α -androszt-16-én-17-((metil-amino)-karboxilát) (It)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,26 (m, 1H, 16-H); 5,68 (brs, 1H, NH); 2,81 (d, 4,8 Hz, 3H, NHCH₃); 2,35-1,00 (m, 22H); 0,96 (s, 3H, 18-H₃); 0,80 (s, 3H, 19-H₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 166,7; 150,7; 135,4; 56,8; 55,1; 47,2; 46,5; 38,4; 36,4; 35,0; 33,8; 31,92

31,5; 29,0; 28,9; 26,8; 25,9; 22,1; 20,6; 16,5; 12,2. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3315 (νNH); 1630 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 158-160 °C; Kitermelés: 37 %

4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N',N'-difenil-karbohidrazid) (2a)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 7,77 (s, 1H, CO-NH); 7,25-6,90 (m, 10H, *o*-Ph + *m*-Ph + *p*-Ph); 6,43 (m, 1H, 16-H); 3,05 (dd, 5 Hz, 14 Hz, 1H, 5-H); 2,92 (s, 3H, 4-NCH₃); 2,42 (m, 2H, 2-H₂); 2,25 (ddd, 4 Hz, 8 Hz, 16 Hz, 1H, 15-H_{eq}); 2,05 (m, 1H, 15-H_{ax}); 1,9-0,8 (m, 13H); 1,05 (s, 3H, 18-H₃); 0,90 (s, 3H, 19-H₃). ^{13}C -NMR (75,4 MHz, CDCl_3): 170,8; 164,8; 149,2; 145,8; 136,3; 129,2; 120,8; 117,7; 65,7; 55,9; 52,3; 47,2; 36,5; 34,4; 32,7; 32,6; 31,8; 30,0; 29,1; 28,9; 25,2; 20,9; 16,5; 12,3. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1660 ($\nu\text{C=O}$); 1610 ($\nu\text{C=O}$); 1585 ($\nu\text{C=C}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 497/5 (M^+); 287/2 ($\text{M}^+ - \text{CONNPh}_2$); 168/55 (NPh_2).

Termék: barna kristályos anyag; Op.: 100-105 °C; Kitermelés: 66 %

4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N',N'-dimetil-karbohidrazid) (2b)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 6,40 (brs, 1H, NH); 6,25 (m, 1H, 16-H); 3,05 (dd, 5 Hz, 14 Hz, 1H, 5-H); 2,93 (s, 3H, NCH₃); 2,62 (s, 6H, NH(CH₃)₂); 2,45 (m, 2H, 2-H₂); 2,20 (ddd, 4 Hz, 8 Hz, 16 Hz, 1H, 15-H_{eq}); 2,05 (m, 1H, 15-H_{ax}); 1,9-0,8 (m, 13H); 1,0 (s, 3H, 18-H₃); 0,92 (s, 3H, 19-H₃). ^{13}C -NMR (75,4 MHz, CDCl_3): 170,7; 165,0; 148,2; 134,9; 65,7; 56,0; 52,3; 47,5; 36,6; 34,5; 32,8; 32,7; 32,6; 31,5; 30,0; 29,06; 29,04; 29,02; 25,3; 20,9; 16,5; 12,3. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1650 ($\nu\text{C=O}$); 1605 ($\nu\text{C=O}$); 1585 ($\nu\text{C=C}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 373/3 (M^+); 358/5 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 343/3; 331/20; 314/39 ($\text{M}^+ - \text{NHN}(\text{CH}_3)_2$); 286/6 ($\text{M}^+ - \text{CONHN}(\text{CH}_3)_2$); 43/100.

Termék: barna kristályos anyag; Op.: 172-174 °C; Kitermelés: 62 %

4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N'-fenil-karbohidrazid) (2c)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 7,37 (brs, 1H, CO-NH); 7,20 (m, 2H, *o*-Ph); 6,85 (m, 3H, *m*-Ph + *p*-Ph); 6,45 (m, 1H, 16-H); 6,10 (m, 1H, NH-Ph); 3,05 (dd, 5 Hz, 14 Hz, 1H, 5-H); 2,95 (m, 3H, 4-NCH₃); 2,45 (m, 2H, 2-H₂); 2,40-0,80 (m, 15H); 1,05 (s, 3H, 18-H₃); 0,90 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1650 ($\nu\text{C=O}$); 1635 ($\nu\text{C=O}$); 1600 ($\nu\text{C=C}$); MS($m/z/\text{rel.int.}$): 421/1 (M^+); 314/2 ($\text{M}^+ - \text{NHNHPh}$); 286/1 ($\text{M}^+ - \text{CONHNHPh}$); 105/100.

Termék: narancssárga kristályos anyag; Op.: 243-245 °C; Kitermelés: 94 %.

4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N-metil-karbohidrazid) (2d)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5,87 (m, 1H, 16-**H**); 4,50 (m, 2H, NH_2); 3,25 (s, 3H, CO-N-**CH**₃); 3,05 (dd, 5Hz, 14Hz, 1H, 5-**H**); 2,95 (s, 3H, N**CH**₃); 2,42 (m, 2H, 2-**H**₃); 2,25 (ddd, 4 Hz, 8 Hz, 16 Hz, 1H, 15-**H**_{eq}); 2,05 (m, 1H, 15-**H**_{ax}); 1,9-0,8 (m, 13H); 1,05 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,90 (s, 3H, 19-**H**₃). ^{13}C -NMR (75,4 MHz, CDCl_3): 170,7; 166,5; 148,1; 132,5; 65,7; 56,0; 52,4; 48,8; 39,7; 36,6; 34,1; 32,8; 32,06; 32,05; 30,0; 29,1; 28,9; 25,3; 20,8; 16,7; 12,3; IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1625 ($\nu\text{C=O}$); 1570 ($\nu\text{C=O}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 359/5 (M^+); 343/2 ($\text{M}^+ - \text{NH}_2$); 314/68 ($\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$); 286/6 ($\text{M}^+ - \text{CON}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$); 43/100.

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 204-206 °C; Kitermelés: 75 %

4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N'-acetil-karbohidrazid) (2e)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,85 (d, 6 Hz, 1H, CON**H**); 8,45 (d, 6 Hz, 1H, CON**H**); 6,45 (m, 1H, 16-**H**); 3,05 (m, 1H, 5-**H**); 2,89 (s, 3H, N-**CH**₃); 2,45 (m, 2H, 2-**H**₂); 2,3-0,7 (m, 15H); 2,03 (s, 3H, C(O)**CH**₃); 0,95 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,88 (s, 3H, 19-**H**₃). ^{13}C -NMR(100,58, CDCl_3): 170,9; 166,7; 162,3; 147,3; 138,2; 65,7; 55,9; 52,2; 46,9; 36,6; 36,5; 34,4; 32,7; 31,8; 29,9; 29,2; 28,9; 25,2; 20,9; 20,7; 16,5; 12,3. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3300 (νNH); 1700 ($\nu\text{C=O}$); 1670 ($\nu\text{C=O}$); 1630($\nu\text{C=O}$); 1610 ($\nu\text{C=C}$). FAB-MS: 388 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Termék: sárgakristályos anyag; Op.: 214-217 °C; Kitermelés: 94 %

4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N'-benzoil-karbohidrazid) (2f)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 9,61 (d, 6 Hz, 1H, **NH**); 9,03 (d, 6 Hz, 1H, **NH**); 7,81 (d, 8 Hz, 2H, *o*-Ph); 7,50 (t, 8 Hz, 1H, *p*-Ph); 7,38 (t, 8 Hz, 2H, *m*-Ph); 6,52 (m, 1H, 16-**H**); 3,03 (m, 1H, 5-**H**); 2,91 (s, 3H, N**CH**₃); 2,43 (m, 2H, 2-**H**₂); 2,3-0,75 (m, 15H); 0,96 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,86 (s, 3H, 19-**H**₃). ^{13}C -NMR (100,58 MHz, CDCl_3): 170,9; 164,4; 162,8; 147,2; 138,3; 132,2; 131,4; 128,6; 128,6; 127,3; 127,3; 65,7; 55,8; 52,2; 46,8; 36,5; 34,4; 32,7; 32,6; 31,8; 29,9; 29,2; 28,9; 25,2; 20,8; 16,5; 12,3. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3250 (νNH); 1680 ($\nu\text{C=O}$); 1640 ($\nu\text{C=O}$); 1600 ($\nu\text{C=O}$); 1590 ($\nu\text{C=C}$). FAB-MS: 450 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 131-133 °C; Kitermelés: 90 %

4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-én-3-on-17-((trimetil-szilil)-karbohidroxamát) (2l)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 6,37 (m, 1H, 16-**H**); 5,35 (brs, 1H, **NH**); 3,05 (m, 1H, 5-**H**); 2,91 (s, 3H, N**CH**₃); 2,43 (m, 2H, 2-**H**₂); 2,3-1,00 (m, 15H); 0,98 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,91 (s,

3H, 19-**H**₃); 0,02 (s, 9H, Si(**CH**₃)₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3160 (νNH); 1660 ($\nu\text{C=O}$); 1600 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 196-200 °C; Kitermelés: 91 %

4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(benzil-karbohidroxamát) (2m)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,45 (brs, 1H, **NH**); 7,32 (m, 5H, Ph); 6,20 (m, 1H, 16-**H**); 4,92 (m, 2H, **OCH**₂); 3,05 (m, 1H, 5-**H**); 2,89 (s, 3H, **NCH**₃); 2,45-1,00 (m, 17H); 0,92 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,81 (s, 3H, 19-**H**₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3150 (νNH); 1630 ($\nu\text{C=O}$); 1600 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 136-139 °C; Kitermelés: 92 %

4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(metil-karbohidroxamát) (2n)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,32 (s, 1H, **NH**); 6,28 (s, 1H, 16-**H**); 3,76 (s, 3H, **OCH**₃); 3,03 (m, 1H, 5-**H**); 2,90 (m, 3H, **NCH**₃); 2,5-1,2 (m, 17H); 0,98 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,88 (s, 3H, 19-**H**₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3200 (νNH); 1650 ($\nu\text{C=O}$); 1600 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 177-180 °C; Kitermelés: 92 %

4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-én-3-on-17-((acetyl-amino)-karboxilát) (2p)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,84 (brs, 1H, **NH**); 7,02 (s, 1H, 16-**H**); 3,04 (m, 1H, 5-**H**); 2,91 (s, 3H, **NCH**₃); 2,05 (s, 3H, **C(O)CH**₃); 2,6-1,2 (m, 18H); 0,95 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,89 (s, 3H, 19-**H**₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3410 (νNH); 1670 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 178-180 °C; Kitermelés: 94 %

4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-én-3-on-17-((t-butyl-amino)-karboxilát) (2r)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,17 (m, 1H, 16-**H**); 5,43 (brs, 1H, **NH**); 3,04 (m, 1H, 5-**H**); 2,91 (s, 3H, **NCH**₃); 2,43 (m, 2H, 2-**H**₂); 2,25-1,00 (m, 15H); 1,35 (s, 9H, t-Bu); 0,97 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,90 (s, 3H, 19-**H**₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3360 (νNH); 1630 ($\nu\text{C=O}$); 1600 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 188-192 °C; Kitermelés: 81 %

4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N-metil-karbohidroxámsav) (2s)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5,99 (m, 1H, 16-**H**); 3,38 (s, 3H, **NCH**₃); 3,03 (m, 1H, 5-**H**); 2,91 (s, 3H, **NCH**₃); 2,43 (m, 2H, 2-**H**₂); 2,35-1,05 (m, 16H); 1,04 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,90 (s, 3H, 19-**H**₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3420 (νOH); 1610 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 146-149 °C; Kitermelés: 32 %

4-aza-4-metil-5 α -androszt-16-én-3-on-17-((metil-amino)-karboxilát) (2t)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,22 (s, 1H, 16-**H**); 5,80 (brs, 1H, **NH**); 3,02 (m, 1H, 5-**H**); 2,87 (s, 3H, NCH₃); 2,78 (d, 3H, NHCH₃); 2,5-1,1 (m, 18H); 0,94 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,86 (s, 3H, 19-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 170,7 (CO); 166,5 (CO); 150,5 (C-17); 134,6 (C-16); 65,7; 56,0; 52,3; 46,7; 36,6; 34,6; 32,7; 32,7; 31,4; 30,0; 29,1; 29,00; 25,9; 25,3; 20,9; 16,4 (C-18); 12,3 (C-19). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3320 (νNH); 1690 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 163-167 °C; Kitermelés: 77 %

4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N',N'-difenil-karbohidrazid) (3a)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,7 (s, 1H, **NH**); 7,26 (m, 4H, *o*-Ph); 7,1-6,90 (m, 6H, *m*-Ph + *p*-Ph); 6,43 (m, 1H, 16-**H**); 5,6 (brs, 1H, **NH**); 3,04 (dd, 5 Hz, 14 Hz, 1H, 5-**H**); 2,41 (m, 2H, 2-**H**₂); 2,22 (ddd, 4 Hz, 8 Hz, 16 Hz, 1H, 15-**H**_{eq}); 2,05 (m, 1H, 15-**H**_{ax}); 1,9-0,8 (m, 13H); 1,02 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,92 (s, 3H, 19-**H**₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1675 ($\nu\text{C=O}$); 1638 ($\nu\text{C=O}$); 1603 ($\nu\text{C=C}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 483/1 (M^+); 273/3 ($\text{M}^+ - \text{CONNPh}_2$); 210/27 (CONNPh_2); 168/100 (NPh_2).

Termék: barna kristályos anyag; Op.: 124-126 °C; Kitermelés: 97 %

4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(N'-fenil-karbohidrazid) (3c)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,35 (brs, 1H, **NH**); 7,24 (m, 2H, *o*-Ph); 6,90 (m, 3H, *m*-Ph + *p*-Ph); 6,48 (m, 1H, 16-**H**); 6,16 (m, 1H, **NH**); 5,35 (brs, 1H, **NH**); 3,1 (dd, 5 Hz, 14 Hz, 1H, 5-**H**); 2,45 (m, 2H, 2-**H**₂); 2,3-0,9 (m, 15H); 1,04 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,95 (s, 3H, 19-**H**₃). ¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃): 170,2 (3-CO); 165,0 (CON); 149,7 (17-C); 148,0; 135,0 (16-C); 128,6; 118,3; 112,1; 59,8; 56,0; 55,5; 51,1; 46,6; 35,2; 34,1; 32,9; 32,7; 31,4; 29,0; 28,4; 26,2; 20,5; 18,5; 16,3 (18-C); 11,0 (19-C). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1660 ($\nu\text{C=O}$); 1635 ($\nu\text{C=O}$); 1598 (C=C). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 407/22 (M^+); 362/2; 300/99 ($\text{M}^+ - \text{NHNHPh}$); 272/3 ($\text{M}^+ - \text{CONHNHPh}$); 252/100; 221/90.

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 197-199 °C; Kitermelés: 73 %

4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(benzil-karbohidroxamát) (3m)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,18 (brs, 1H, **NH**); 7,32 (m, 5H, Ph); 6,17 (m, 1H, 16-**H**); 5,79 (brs, 1H, **NH**); 4,90 (m, 2H, OCH₂); 3,00 (m, 1H, 5-**H**); 2,40-1,00 (m, 17H); 0,93 (s,

3H, 18-**H**₃); 0,87 (s, 3H, 19-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 172,3; 164,81; 147,4; 136,3; 135,3; 129,33; 129,3; 128,7; 128,6; 128,57; 78,2; 65,3; 60,7; 55,8; 51,6; 47,2; 35,9; 33,3; 33,1; 31,8; 29,3; 28,5; 27,2; 20,9; 16,5; 11,3. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3150 (νNH); 1630 (νC=O); 1600 (νC=O).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 144-146 °C; Kitermelés: 87 %

4-aza-5α-androszt-16-én-3-on-17-(metil-karbohidroxamát) (3n)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,17 (brs, 1H, NH); 6,28 (m, 1H, 16-**H**); 5,43 (brs, 1H, NH); 3,78; (s, 3H, OCH₃); 3,06 (m, 1H, 5-**H**); 2,40 (m, 2H, 2-**H**₂); 2,25-1,00 (m, 15H); 0,99 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,92 (s, 3H, 19-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 172,4; 164,9; 147,4; 136,2; 64,4; 60,7; 55,8; 51,6; 47,2; 35,9; 34,2; 33,4; 33,2; 31,8; 29,4; 28,6; 27,2; 20,9; 16,5; 11,3. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3220 (νNH); 1650 (νC=O); 1610 (νC=O).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 183-186 °C; Kitermelés: 88 %

4-aza-5α-androszt-16-én-3-on-17-(N-metil-karbohidroxámsav) (3s)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5,98 (m, 1H, 16-**H**); 5,62 (brs, 1H, NH); 3,37 (s, 3H, NCH₃); 3,05 (m, 1H, 5-**H**); 2,45-1,05 (m, 18H); 1,04 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,92 (s, 3H, 19-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 172,5; 163,8; 145,9; 134,4; 65,3; 60,8; 55,5; 51,4; 48,2; 36,8; 33,8; 33,0; 32,8; 31,9; 28,8; 28,1; 27,5; 20,8; 16,3; 11,1. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3420 (νOH); 1610 (νC=O).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 150-152 °C; Kitermelés: 85 %

4-aza-5α-androszt-16-én-3-on-17-((metil-amino)-karboxilát) (3t)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,26 (m, 1H, 16-**H**); 5,62 (brs, 1H, NH); 5,61 (brs, 1H, NH); 3,05 (m, 1H, 5-**H**); 2,82 (d, 4,8 Hz, 3H, NCH₃); 2,50-1,00 (m, 17H); 0,98 (s, 3H, 18-**H**₃); 0,92 (s, 3H, 19-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 172,6; 166,5; 150,5; 134,0; 65,0; 61,1; 55,5; 51,0; 46,6; 34,0; 33,2; 32,7; 32,2; 29,0; 28,2; 27,4; 25,7; 20,8; 16,0; 11,1. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3320 (νNH); 1630 (νC=O); 1600 (νC=O).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 165-168 °C; Kitermelés: 31 %

6α-hidroxi-3α,5α-cikloandroszt-16-én-17-(N',N'-difenil-karbohidrazid) (4a)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,78 (brs, 1H, CO-NH); 7,30-6,90 (m, 10H, o-Ph + m-Ph + p-Ph); 6,45 (m, 1H, 16-**H**); 3,28 (m, 1H, 6-**H**); 2,35-0,80 (m, 16H); 1,10 (s, 3H, 18-**H**₃); 1,08

(s, 3H, 19-**H**₃); 0,55 (m, 1H, 4-**H**_a); 0,30 (m, 1H, 4-**H**_b). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1645 ($\nu\text{C=O}$); 1575 ($\nu\text{C=O}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 482/1 (M^+); 465/2 (M^+-OH); 255/3; 169/100.

Termék: barna kristályos anyag; Op.: 103-107 °C; Kitermelés: 97 %

6 α -hidroxi-3 α ,5 α -cikloandroszt-16-én-17-(N'-fenil-karbohidrazid) (4c)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (brs, 1H, CO-NH); 7,20 (m, 2H, *o*-Ph); 6,83 (m, 3H, *m*-Ph + *p*-Ph); 6,50 (m, 1H, 16-**H**); 6,20 (m, 1H, NH-Ph); 3,28 (m, 1H, 6-**H**); 2,35-0,80 (m, 16H); 1,10 (s, 3H, 18-**H**₃); 1,03 (s, 3H, 19-**H**₃); 0,55 (m, 1H, 4-**H**_a); 0,30 (m, 1H, 4-**H**_b). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1660 ($\nu\text{C=O}$); 1600 ($\nu\text{C=O}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 406/10 (M^+); 388/3 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$); 299/5 (M^+-NHNHPh); 282/5; 83/100.

Termék: narancssárga kristályos anyag; Op.: 102-105 °C; Kitermelés: 98 %

6 α -hidroxi-3 α ,5 α -cikloandroszt-16-én-17-(N-metil-karbohidrazid) (4d)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,89 (s, 1H, 16-**H**); 4,5 (brs, 2H, -NH₂); 3,30 (m, 1H, 6-**H**); 3,25 (s, 3H, NCH₃); 2,60-0,80 (m, 16H); 1,11 (s, 3H, 18-**H**₃); 1,08 (s, 3H, 19-**H**₃); 0,55 (m, 1H, 4-**H**_a); 0,30 (m, 1H, 4-**H**_b). ¹³C-NMR (75,4 MHz, CDCl₃): 165,2; 148,2; 132,6; 73,5; 60,0; 56,6; 50,5; 43,3; 38,9; 37,0; 34,2; 33,2; 32,3; 31,4; 30,1; 24,2; 22,15; 20,5; 19,1; 16,5; 11,53. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1630 ($\nu\text{C=O}$); 1580 ($\nu\text{C=O}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 344/1 (M^+); 328/1 (M^+-NH_2); 299/3 ($\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$); 33/100.

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 80-85 °C; Kitermelés: 87 %

6 α -hidroxi-3 α ,5 α -cikloandroszt-16-én-17-(N'-acetil-karbohidrazid) (4e)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,15 (d, 6 Hz, 1H, NH); 8,62 (d, 6 Hz, 1H, NH); 6,50 (m, 1H, 16-**H**); 3,27 (m, 1H, 6-**H**); 2,4-0,8 (m, 17H); 2,05 (s, 3H, COCH₃); 1,07 (s, 3H, 18-**H**₃); 1,02 (s, 3H, 19-**H**₃); 0,52 (m, 1H, 4-**H**_a); 0,29 (m, 1H, 4-**H**_b). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 166,8; 162,4; 147,4; 138,6; 73,5; 56,5; 48,0; 46,8; 43,1; 39,0; 36,8; 34,9; 32,9; 32,0; 28,2; 24,9; 24,2; 22,2; 20,7; 20,1; 16,7; 11,6. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3450 (νOH); 3100 (νNH); 1670 ($\nu\text{C=O}$); 1650 ($\nu\text{C=O}$); 1590 ($\nu\text{C=C}$). FAB-MS: 373 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 119-122°C; Kitermelés: 82 %

6 α -hidroxi-3 α ,5 α -cikloandroszt-16-én-17-(N'-benzoil-karbohidrazid) (4f)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,30 (d, 6 Hz, 1H, NH); 8,84 (d, 6 Hz, 1H, NH); 7,82 (d, 8 Hz, 2H, *o*-Ph); 7,52 (t, 8 Hz, 1H, *p*-Ph); 7,45 (t, 8 Hz, 2H, *m*-Ph); 6,59 (m, 1H, 16-**H**); 3,28

(m, 1H, 6-**H**); 2,4-0,8 (m, 17H); 1,09 (s, 3H, 18-**H**₃); 1,06 (s, 3H, 19-**H**₃); 0,55 (m, 1H, 4-**H**_a); 0,30 (m, 1H, 4-**H**_b). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 163,7; 162,3; 147,4; 138,9; 132,3; 131,4; 128,8; 128,8; 127,2; 127,2; 73,5; 56,6; 48,0; 46,8; 43,1; 39,0; 36,9; 35,0; 32,9; 32,1; 28,2; 24,9; 24,2; 22,3; 20,1; 16,8; 11,6. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3380 (νOH); 3240 (νNH); 1680 (νC=O); 1660 (νC=O); 1595 (νC=C). FAB-MS: 435 (M+H)⁺.

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 118-120 °C; Kitermelés: 86 %

3-metoxi-ösztrol-1,3,5(10),16-tetraén-17-(N'-acetil-karbohidrazid) (5e)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,00 (d, 6 Hz, 1H, CONH); 8,59 (d, 6 Hz, 1H, CONH); 7,17 (d, 9Hz, 1H, 1-**H**); 6,69 (dd, 9 Hz, 3 Hz, 1H, 2-**H**); 6,62 (d, 3Hz, 1H, 4-**H**); 6,54 (m, 1H, 16-**H**); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,0-0,8 (m, 13H); 2,07 (s, 3H, COCH₃); 1,00 (s, 3H, 18-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, DMSO): 167,3; 162,8; 156,0; 146,5; 136,2; 135,0; 131,2; 124,7; 112,3; 110,0; 54,1; 53,6; 45,7; 42,8; 35,6; 33,2; 30,3; 28,1; 26,3; 25,0; 19,4; 15,0. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3200 (νNH); 1680 (νC=O); 1650 (νC=O); 1610 (νC=C). FAB-MS: 369 (M+H)⁺.

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 193-196 °C; Kitermelés: 84 %

3-metoxi-ösztrol-1,3,5(10),16-tetraén-17-(N'-benzoil-karbohidrazid) (5f)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,48 (d, 6 Hz, 1H, CONH); 8,95 (d, 6 Hz, 1H, CONH); 7,84 (d, 8 Hz, 2H, *o*-Ph); 7,50 (t, 8 Hz, 1H, *p*-Ph); 7,42 (t, 8 Hz, 2H, *m*-Ph); 7,18 (d, 9Hz, 1H, 1-**H**); 6,69 (dd, 9 Hz, 3 Hz, 1H, 2-**H**); 6,60 (m, 2H, 4-H+16-**H**); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,0-1,05 (m, 13H); 1,02 (s, 3H, 18-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 164,1; 162,6; 157,5; 147,4; 138,7; 137,7; 132,5; 132,3; 131,4; 128,7; 128,7; 127,2; 127,2; 126,0; 113,9; 111,4; 55,7; 55,2; 47,0; 44,1; 37,0; 34,7; 31,8; 29,6; 27,7; 26,4; 16,5. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3240 (νNH); 1680 (νC=O); 1650 (νC=O); 1610 (νC=C). FAB-MS: 431 (M+H)⁺.

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 114-117 °C; Kitermelés: 82 %

17-(5'-metil-1',3',4'-oxa-diazol-2'-il)-3-metoxi-ösztrol-1,3,5(10),16-tetraén (5i)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, 9Hz, 1H, 1-**H**); 6,69 (dd, 9 Hz, 3 Hz, 1H, 2-**H**); 6,62 (d, 3Hz, 1H, 4-**H**); 6,60 (m, 1H, 16-**H**); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 0,8-3,0 (m, 13H); 2,52 (s, 3H, 5'-CH₃); 1,02 (s, 3H, 18-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 162,8; 162,2; 157,5; 139,4; 137,7; 136,6; 132,4; 126,1; 113,9; 111,4; 56,0; 55,2; 47,1; 44,2; 37,1; 34,9; 32,0; 29,6; 27,7; 26,4; 20,7; 16,1. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 1690 (νC=N); 1660 (νC=N); 1610 (ν C=C). MS (m/z/rel.int.): 350 (M⁺)/100; 335/24; 175/25; 173/29; 160/39; 91/14.

Termék: barna kristályos anyag; Op.: 95-98 °C; Kitermelés: 79 %

17-(5'-fenil-1',3',4'-oxa-diazol-2'-il)-3-metoxi-ösztro-1,3,5(10),16-tetraén (5j)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,05 (d, 8 Hz, 2H, *o*-Ph); 7,62 (t, 8 Hz, 1H, *p*-Ph); 7,50 (t, 8 Hz, 2H, *m*-Ph); 7,20 (d, 9Hz, 1H, 1-**H**); 6,78 (m, 1H, 16-**H**); 6,70 (dd, 9 Hz, 3 Hz, 1H, 2-**H**); 6,62 (d, 3 Hz, 1H, 4-**H**); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,0-0,8 (m, 13H); 1,05 (s, 3H, 18-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 164,0; 162,2; 157,8; 139,5; 138,0; 137,7; 132,8; 131,8; 129,3; 129,3; 127,2; 127,2; 126,4; 124,2; 114,1; 111,7; 56,3; 55,4; 47,5; 44,5; 37,3; 35,2; 32,5; 29,9; 28,0; 26,7; 16,5. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 1725 (νC=N); 1690 (νC=N); 1610 (νC=C). MS (m/z/rel.int.): 412 (M⁺)/100; 397/25; 251/16; 160/26; 105/22; 77/24.

Termék: barna kristályos anyag; Op.: 92-94 °C; Kitermelés: 78 %

3-metoxi-ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-(metil-karbohidroxamát) (5n)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,21 (brs, 1H, NH); 7,18 (d, 8,4 Hz, 1H, 1-**H**); 6,70 (dd, 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H, 2-**H**); 6,62 (d, 2,8 Hz, 1H, 4-**H**); 6,34 (m, 1H, 16-**H**); 3,79 (s, 3H, NOCH₃); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,00-1,2 (m, 13H); 1,00 (s, 3H, 18-**H**₃). IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3240 (νNH); 1640 (νC=O). MS (m/z/rel.int.): 309/100; 294/10.

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 169-172 °C; Kitermelés: 93 %

3-metoxi-ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-(N-metil-karbohidroxámsav) (5s)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,15 (d, 8,5 Hz, 1H, 1-**H**); 6,88 (dd, 2,8 Hz, 8,5 Hz, 1H, 2-**H**); 6,60 (d, 2,8 Hz, 1H, 4-**H**); 6,00 (m, 1H, 16-**H**); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,39 (s, 3H, NCH₃); 3,00-1,2 (m, 14H); 1,04 (s, 3H, 18-**H**₃). ¹³C-NMR (100,58 MHz, CDCl₃): 163,5; 157,5; 145,8; 137,7; 135,3; 126,1; 113,9; 111,4; 55,8; 55,2; 48,8; 44,3; 37,4; 37,0; 34,3; 32,2; 29,6; 27,8; 26,3; 16,6. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3420 (νOH); 1620 (νC=O).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 136-139 °C; Kitermelés: 78 %

3-metoxi-ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-((metil-amino)-karboxilát) (5t)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,18 (d, 8,7 Hz, 1H, 1-**H**); 6,90 (dd, 2,6 Hz, 8,7 Hz, 1H, 2-**H**); 6,62 (d, 2,6 Hz, 1H, 4-**H**); 6,29 (m, 1H, 16-**H**); 5,64 (brs, 1H, NH); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 2,85 (d, 4,4 Hz, 3H, NCH₃); 3,00-1,2 (m, 13H); 0,98 (s, 3H, 18-**H**₃). IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3320 (νNH); 1630 (νC=O).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 154-156 °C; Kitermelés: 33 %

5 α -androszta-2,16-dién-17-(N'-fenil-karbohidrazid) (6c)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (brs, 1H, CO-NH); 7,20 (m, 2H, *o*-Ph); 6,95 (m, 3H, *m*-Ph + *p*-Ph); 6,50 (m, 1H, 16-H); 6,32 (brs, 1H, NH); 5,48 (m, 2H, 2-H, 3-H); 2,30-0,75 (m, 17H); 0,95 (s, 3H, 18-H₃); 0,77 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1640 ($\nu\text{C=O}$); 1625 ($\nu\text{C=O}$); 1590 ($\nu\text{C=C}$). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 390/31 (M^+); 312/51 ($\text{M}^+\text{-PhH}$); 383/82 ($\text{M}^+\text{-NHNHPh}$); 355/87 ($\text{M}^+\text{-CONHNHPh}$); 105/100.

Termék: narancssárga kristályos anyag; Op.: 185-187 °C; Kitermelés: 30 %

5 α -androszta-2,16-dién-17-(N-metil-karbohidrazid) (6d)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,85 (brs, 1H, 16-H); 5,55 (m, 2H, 2-H, 3-H); 4,45 (brs, 2H, NH₂); 3,25 (s, 3H, NCH₃); 2,4-0,8 (m, 18H); 1,0 (s, 3H, 18-H₃); 0,82 (s, 3H, 19-H₃). MS ($m/z/\text{rel.int.}$): 328/1 (M^+); 313/1 ($\text{M}^+\text{-CH}_2$); 284/2 ($\text{M}^+\text{-N(CH}_3\text{)NH}_2$); 255/1 ($\text{M}^+\text{-CON(CH}_3\text{)NH}_2$); 33/100.

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 106-108 °C; Kitermelés: 27%

17 β -(benzoil-oxi)-5 α -androszt-2-én-3-(N'-fenil-karbohidrazid) (7c)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,0 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,40 (brs, 1H, CO-NH); 7,18 (m, 2H, *o*-Ph); 6,85 (m, 3H, *m*-Ph + *p*-Ph); 6,68 (m, 1H, 2-H); 6,18 (m, 1H); 2,40-0,70 (m, 17H); 0,92 (s, 3H, 18-H₃); 0,78 (s, 3H, 19-H₃).

Termék: sárga kristályos anyag; Op.: 132-135 °C; Kitermelés: 42%

17 β -(benzoil-oxi)-5 α -androszt-2-én-3-(metil-karbohidroxamát) (7n)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,44 (brs, 1H, NH); 8,01 (d, 7,2 Hz, 2H, Ph); 7,53 (t, 7,2 Hz, 1H, Ph); 7,41 (t, 7,2 Hz, 2H, Ph); 6,51 (m, 1H, 2-H); 4,82 (m, 1H, 17-H); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 2,30-1,00 (m, 20H); 0,92 (s, 3H, 18-H₃); 0,73 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3250 (νNH); 1700 ($\nu\text{C=O}$); 1640 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 164-166 °C; Kitermelés: 60 %

17 β -(benzoil-oxi)-5 α -androszt-2-én-3-(N-metil-karbohidroxámsav) (7s)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,01 (d, 7,4 Hz, 2H, Ph); 7,53 (t, 7,4 Hz, 1H, Ph); 7,41 (t, 7,4 Hz, 2H, Ph); 5,93 (m, 1H, 2-H); 4,82 (m, 1H, 17-H); 3,37 (s, 3H, NCH₃); 2,35-1,00 (m, 21H); 0,92 (s, 3H, 18-H₃); 0,78 (s, 3H, 19-H₃). IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3420 (νOH); 1705 ($\nu\text{C=O}$); 1610 ($\nu\text{C=O}$).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 133-137 °C; Kitermelés: 85 %

17β-(4'-metil-piperidino-karbonil)-androszt-3,5-dién-3-(N-metil-karbohidroxámsav) (9s)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6,17 (m, 1H, 4-**H**); 5,62 (m, 1H, 6-**H**); 4,62 (m, 2H, 2-**H**); 3,38 (s, 3H, NCH₃); 4,00-0,90 (m, 26H); 0,91 (s, 3H, 19-**H**₃); 0,89 (d, 6,4 Hz, 3H, 3'-**H**); 0,72 (s, 3H, 18-**H**₃). IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3410 (νOH); 1620 (νC=O); 1600 (νC=O).

Termék: halványsárga kristályos anyag; Op.: 149-152 °C; Kitermelés: 91 %

ÖSSZEFOGLALÁS

Napjainkban a gyógyszerkémiában jelentős eredményeket értek el szteránvázas 17-karbonsavamidok, 17-acil-amino-származékok és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek 5α -reduktáz és $C_{17,20}$ -liáz-hidroxiláz enzim inhibitor hatásának felfedezésével. Ezen vegyületek közül néhányat már a gyógyítás gyakorlati alkalmazásában is megtalálhatunk, mint a prosztata hyperplasia és prosztata rák kezelésére alkalmas szereket. Munkám során két újszerű szteránvázas vegyületcsaládba besorolható származékokat kívántam szintetizálni, eddigiekben teljesen ismeretlen, illetve kevésbé ismert palládium katalizált karbonilezési eljárásban.

Doktori munkám alapvető célja új, feltételezhetően kedvező biológiai aktivitással rendelkező szteroidok szintézise volt. Nukleofil hidrazin- és hidroxil-amin-származékok jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban összesen 54 új vegyületet állítottam elő. Ezek a szteroidok a bizonyítottan 5α -reduktáz inhibitor hatással rendelkező 17-karbonsavamidok nitrogén- és oxigéntartalmú analógjai, illetve azok gyűrűzárt származékai, melyek feltételezhetően hasonló biológiai hatással rendelkeznek, és felhasználásukat tekintve is ígéretesek lehetnek a gyógyászat területén.

1. Elsőként alkalmaztam szubsztituált hidrazinokat mint nukleofil reakciópartnereket homogénkatalitikus aminokarbonilezés során. Megállapítottam, hogy az általam vizsgált szteránvázas vegyületek (17-jód-, 17-bróm-alkenil-, 3-enol-triflát- és 3-aril-triflát-származékok) szelektíven, melléktermék képződése nélkül karbonilezhetőek mono- és diszubsztituált hidrazinok jelenlétében egyszerű Pd-foszfín katalizátor rendszer alkalmazásával. A reakció során új szteránvázas hidrazidok keletkeztek. A termékeket izoláltam és analitikai módszerekkel (NMR, IR, MS) azonosítottam.

2. A hidrazinokarbonilezési reakciókban összehasonlítottam a hidrazin reagensek reakciókészségét és a reakció regioszelektivitására gyakorolt befolyását. Azt tapasztaltam, hogy ezeket a kapcsolódó funkciós csoportok száma, valamint azok szterikus és elektronikus paraméterei együttesen határozzák meg:

(a) *N,N*-diszubsztituált hidrazinok (*N,N*-difenil-, *N,N*-dimetil-hidrazin) kizárólag a nem szubsztituált nitrogénatomon acilezhetőek. A megállapítás jelentősége abban rejlik, hogy az irodalmi hivatkozások alapján tercier aminok Pd-katalizátorok jelenlétében szolgáltathatnak karbonsavamidokat. A diszubsztituált vegyületek kisebb reakciókészséget mutattak, mint a monoszubsztituált származékok.

(b) Negatív rezonancia effektussal rendelkező szubsztituensek (fenil-, acetyl-, benzoilcsoport) csökkentik a nukleofil erőt, ezáltal a nem szubsztituált nitrogén vesz részt a katalitikus reakcióban. Tapasztalataim alapján az előbb jellemzett funkciós csoportok jelenléte eredményezi a vegyület kis reakciókészségét. A szubsztituens nagy térigénye a hatást erősíti.

(c) A kis méretű, elektronküldő metilcsoport növeli a szubsztituált nitrogénatom nukleofil erejét. Ennek következményeként kitűnő szelektivitást és nagy reakciókészséget figyeltem meg.

3. Megállapítottam, hogy a vizsgált szteránváz kiindulási vegyületek reakciókészségét döntő mértékben a távozó csoport minősége határozza meg, a szteránváz egyéb funkciós csoportjai kevésbé befolyásolják.

4. Vizsgálataim szerint monoalkil-, illetve monoaril-hidrazin reakciópartnerek alkalmazásakor diacilezés nem játszódik le. Két szteránvázat tartalmazó diacil-vegyületet csak két egymást követő homogénkatalitikus karbonilezési folyamaton keresztül, a reagens mennyiségének megfelelő megválasztásával sikerült szintetizálnom.

5. A hidrazinokarbonilezési reakcióval előállított 17-(*N'*-acetyl-karbohidrazid) és 17-(*N'*-benzoil-karbohidrazid)-szteroidok intramolekuláris gyűrűzárási reakciója foszforil-(tri)klorid jelenlétében jó konverzióval játszódik le. A képződött 2'-metil- és 2'-fenil-1',3',4'-oxa-diazol-származékokat tisztán kinyertem és spektroszkópai eljárásokkal (NMR, IR, MS) azonosítottam.

6. Az előbbi eljárás analógiájára megkíséreltem kéntartalmú reagens alkalmazásával a 17-(*N'*-acetyl-karbohidrazid)-származékokból a megfelelő 2'-metil-1',3',4'-tia-diazol előállítását. A várt termék mellett, konkurens reakcióban 2'-metil-1',3',4'-oxa-diazol képződését tapasztaltam.

(a) Difoszfor-pentaszulfid reagens jelenlétében *N*-etil-pirrolidon és xilol oldószerek, illetve ecetsav és *p*-toluol-szulfonsav segédanyag alkalmazásával az 1',3',4'-tia-diazol képződésének aránya növelhető (25%, 30%), azonban a reakcióelegyben nagyobb mennyiségben az 1',3',4'-oxa-diazol termék van jelen.

(b) Lawesson-reagens hatására oldószerben az 1',3',4'-tia-diazol termékarány tovább javítható (54 %).

(c) Megállapítottam, hogy Lawesson-reagens hozzáadásával, olvadákfázisú reakcióban mikrohullámú energiaközlés hatására a reakcióidő töredékére csökkenthető, a kívánt termék aránya tovább növelhető (65 %).

7. Az eddigiekben is alkalmazott szteránvázis kiindulási vegyületeket palládium katalizált karbonilezési reakcióban reagáltattam *O*-szubsztituált hidroxil-amin-származékokkal (*O*-trimetil-szilil-, *O*-benzil-, *O*-metil-hidroxil-amin). Az eljárás alkalmas új szteránvázis hidroxamátok hatékony és szelektív előállítására. A szintetizált, várhatóan kedvező biológiai aktivitással rendelkező vegyületek szerkezetét analitikai módszerekkel (NMR, IR, MS) vizsgáltam.

8. Összehasonlítottam a kiindulási vegyületek és a reagensek reakciókészségét a fent ismertetett előállítási reakcióban:

(a) Az *O*-szubsztituált hidroxil-amin-származékok reakciókészségét a kapcsolódó funkciós csoportok szterikus és elektronikus effektusai együttesen határozzák meg.

(b) A szteránvázis vegyületek reaktivitása a távozó csoport jellegétől függ.

9. Vizsgáltam az *N*-szubsztituált hidroxil-aminok (*N*-acetil-, *N*-*t*-butil-, *N*-metil-hidroxil-amin) és a kiindulási szteroidok reakcióit az előzőekben alkalmazott katalitikus körülmények között. A folyamat során a hidroxil-aminok *N*-acil- és *O*-acil-származékai keletkeztek különböző arányban. Módszert dolgoztam ki kromatográfias úton történő elválasztásukra. Az izolált vegyületeket spektroszkópiai eljárások segítségével (NMR, IR, MS) azonosítottam.

10. A szelektivitást és a reakciókészséget a reagens oldaláról a kapcsolódó funkciós csoport paraméterei (szterikus, elektronikus) közösen határozzák meg:

(a) Elektronküldő, kis térigényű funkciós csoportot tartalmazó *N*-szubsztituált hidroxil-amin (*N*-metil-hidroxil-amin) esetében a hidroxámsav képződése a kedvezményezett.

(b) Negatív rezonancia és/vagy nagy szterikus effektussal rendelkező szubsztituensek (benzoil, *t*-butilcsoport) jelenlétében az *O*-acil-származék keletkezik nagyobb mennyiségben.

11. A kiindulási anyagok reakciókészségének vizsgálata alapján állítható, hogy a "jó távozó csoporttal" rendelkező jódszármazékok a legreaktívabbak. A triflátok reaktivitása kisebb, a bromidok nem lépnek reakcióba.

12. Megállapítottam, hogy a szubsztrátum szerkezete is hatással van a karbonilezési reakció regioszelektivitására.

(a) A laktám-gyűrűt tartalmazó szteroidok reakcióiban nagyobb szelektivitással az *O*-acil termék képződését tapasztaltam, ami lényegesen különbözik a többi vizsgált kiindulási szteránvázis vegyület reakcióiban észlelt szelektivitási viszonyoktól.

(b) Bizonyítottam, hogy az eltérő szelektivitás oka nem egy másik vegyület karboxamidcsoportjának esetleges koordinációja, hanem feltételezhetően a különböző funkciós csoportokat tartalmazó szteránvázis vegyületekre jellemző "long-range"-effektus.

13. Az alkalmazott oldószernek szintén meghatározó szerepe van a keletkezett termékek arányában. Dimetil-formamid oldószerben a szteránváz jellegétől függően szelektíven képződik az *N*-acil vagy *O*-acil-származék, azonban toluol oldószer alkalmazásával a termékarány kiegyenlítődik. Az oldószer megfelelő megválasztásával sikerült mind az *N*-acil, mind az *O*-acil terméket jó hozammal előállítanom.

14. Az *N*-metil-hidroxil-amin jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciók szelektivitását tovább vizsgáltam. Az irodalomban tárgyalt klasszikus acilezési reakciókban tapasztaltakkal ellentétben, az a feltételezés kizárható a kísérletek alapján, hogy a szteroidok katalitikus reakciójában az *O*-acil-származék *N*-acil vegyületté alakul át.

Irodalomjegyzék

- [1] Bruckner Győző: *Szerves Kémia*, II kötet, 793-794, Tankönyvkiadó Budapest, (1955)
- [2] Bruckner Győző: *Szerves Kémia*, II kötet, 795-853, Tankönyvkiadó Budapest, (1955)
- [3] Knoll József: *Gyógyszertan*, II. kötet, 341-547, Medicina Könyvkiadó, (1968)
- [4] J. W. Morzycki, Z. Lotowski, *Steroids*, **60**, 195-203, (1995)
- [5] I. Dwivedy, A. K. Singh, *Steroids*, **58**, 69-73, (1993)
- [6] G. A. Ravelli, E. G. Gros, *Steroids*, **58**, 181-184, (1993)
- [7] H. G. Bull, M. Garcia-Calvo, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2359-2365, (1996)
- [8] E. J. Stoner, *Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **37**, 375-378, (1990)
- [9] H. Kurata, K. Ishibasi, K. Kojima, H. Horikoshi, T. Hamada, T. Ikeda, *Jpn. Tokkyo Koho* JP 08 73.492 (Sankyo Co.)
- [10] G. E. Arth, A. A. Patchett, T. Jefopoulos, R. L. Bugianesi, L. H. Peterson, *J. Med. Chem.*, **8**, 675-680, (1971)
- [11] G. A. Potter, A. E. Barrie, M. Jarman, M. G. Rowlands, *J. Med. Chem.*, **38**, 2463-2471, (1995)
- [12] Y. Ling, J. Li, Y. Liu, K. Kato, G. T. Klus, A. Brodie, *J. Med. Chem.*, **40**, 3297-3304, (1997)
- [13] V. C. O. Njar, G. T. Klus, A. M. H. Brodie, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, **6**, 2777-2782, (1996)
- [14] I. Ojima: *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Second Edition, Chapter 7, pp.429, John Wiley & Sons: An Interscience Publication New York, (2000)
- [15] R. F. Heck: *Best Synthetic Methods, Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Chapter 8, pp. 342, Academic Press, London-San Diego-New York, (1990)
- [16] H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg: *Carbonylation Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Chapter 2, pp. 26, New York, (1991)
- [17] C. Amatore, A. Jutand, F. Khalil, M. A. M'Barki, L. Mottier, *Organometallics*, **12**, 3168-3178, (1993)
- [18] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics.*, **11**, 3009-3013, (1992)
- [19] D. Valentine, J. W. Tilley, R. A. LeMahieu, *J. Org. Chem.*, **46**, 4614-4617, (1981)
- [20] L. Cassar, M. Roa, A. Gardanao, *J. Organomet. Chem.*, **121**, C55-C56, (1976)
- [21] A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **39**, 3318-3326, (1974)
- [22] M. Mori, K. Chiba, N. Inotsume, Y. Ban, *Heterocycles*, **12**, 921-924, (1979)
- [23] A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4193-4198, (1980)

- [24] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **39**, 3327-3330, (1974)
- [25] H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg: *Carbonylation Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Chapter 8, pp. 147, New York, (1991)
- [26] M. Ishikura, M. Mori, M. Terashima, Y. Ban, *J. C. S. Chem. Commun.*, 741-742, (1982)
- [27] T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.*, **231**, C12-C14, (1982)
- [28] W. G. Early, T. Oh, L. E. Owerman, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3785-3789, (1988)
- [29] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1109-1112, (1985)
- [30] S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3931-3934, (1986)
- [31] Tuba Z. és munkatársai: T/72468 sz. magyar szabadalmi bejelentés
- [32] R. Skoda-Földes, Z. Csákai, L. Kollár, G. Szalontai, J. Horváth, Z. Tuba, *Steroids*, **60**, 786-790, (1995)
- [33] E. Haselbach, A. Mannschreck, W. Seitz, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1614-1620, (1973)
- [34] A. Yamaguchi, I. Ichishima, T. Shimanouchi, S.-I. Mizushima, *J. Chem. Phys.*, **31**, 843-844, (1959)
- [35] S. Patai: The chemistry of functional groups. *The chemistry of amides*, Chapter 10, pp. 517-519, Interscience Publishers Wiley, London, New York, Sydney, Toronto (1970)
- [36] J. S. D. King, *J. Chem. Soc.*, (B), 1224-1229, (1966)
- [37] F. Arndt, *Angew. Chem.*, **61**, 397-400, (1949)
- [38] S. Patai: The chemistry of functional groups. *The chemistry of the hydrazo, azo and azoxy groups*, Vol 1, Chapter 7. pp. 159-162, John Wiley and Sons, London, (1975)
- [39] C. R. Lindegren, C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1504, (1949)
- [40] H. Naganawa, T. Takita, K. Meada, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **21**, 241-242, (1968)
- [41] S. G. Kucukguzel, S. Rollas, I. Kucukguzel, M. Kiraz, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **34**, 1093-1100, (1999)
- [42] D. R. Shridhar, M. Jogibhukta, P. P. Joshi, L. C. Vishwakarma, *Indian J. Chem. Sect. B*, **20**, 474-476, (1981)
- [43] V. Sunel, C. Soldea, *Indian J. Chem. Sect. B*, **34**, 227-229, (1995)
- [44] A. N. Davison, *Biochem. J.*, **67**, 316-322, (1957)
- [45] H. Zhao, N. Neamati, S. Sunder, H. Hong, S. Wang, G. W. A. Milne, I. Pommier, T. R. Burke Jr, *J. Med. Chem.*, **40**, 937-941, (1997)
- [46] E. A. Hallinan, T. J. Hagen, S. Tsymbalov, R. K. Husa, A. C. Lee, A. Stapelfeld, M. A. Savage, *J. Med. Chem.*, **39**, 609-613, (1996)

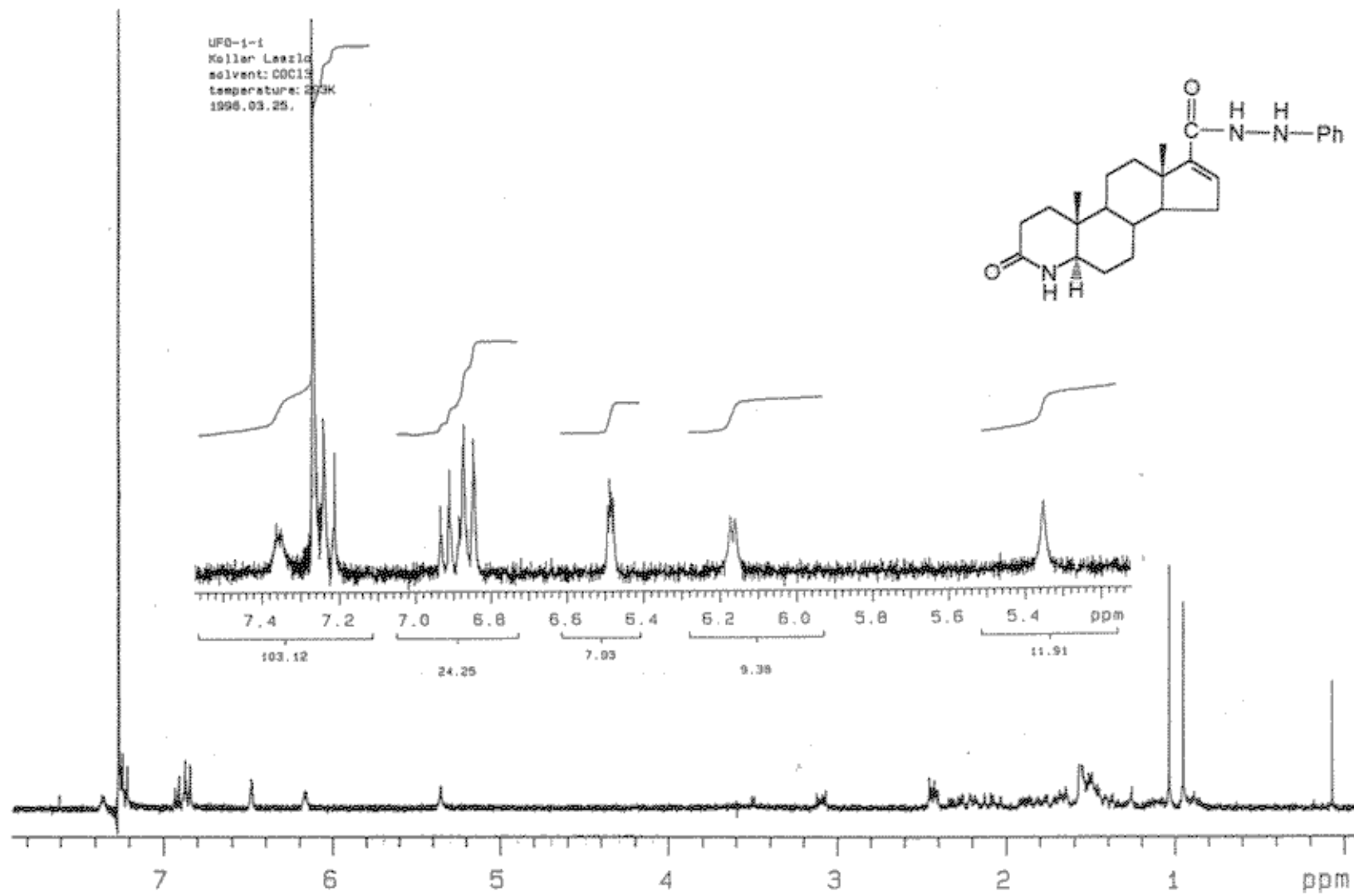
- [47] D. E. Butler, S. M. Alexander, J. M. McLean, L. B. Strand, *J. Med. Chem.*, **14**, 1052-1054, (1971)
- [48] W. J. McKillop, E. A. Sedor, B. M. Culbertson, S. Wawzonek, *Chem. Revs.*, **73**, 255-281, (1973)
- [49] R. L. Hinman, *J. Org. Chem.*, **23**, 1587-1588, (1958)
- [50] W. Wieland, E. Schamberg, *Chem. Ber.*, **53**, 1329-1343, (1920)
- [51] J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 16-24, (1962)
- [52] J. Hine, P. J. Dalsin, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6998-7002, (1972)
- [53] F. Filipini, R. F. Hudson, *J. C. S. Chem. Comms.*, 522-523, (1972)
- [54] R. L. Hinman, D. Fulton, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1895-1900, (1958)
- [55] F. E. Condon, *J. Org. Chem.*, **37**, 3615-3617, (1972)
- [56] H. Dorn, A. Zubek, K. Walter, *Ann. Chem.*, **707**, 100-106, (1967)
- [57] P. A. Smith, R. N. Keller, *Org. Reactions*, **3**, 336-369, (1946)
- [58] R. L. Hinman, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1645-1649, (1956)
- [59] J. A. Young, W. S. Durell, R. D. Dresdner, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2105-2109, (1962)
- [60] E. Müller: *Hueben-Weyl's Methoden der Organischen Chemie* Vol. X/2, pp. 123-169, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1967)
- [61] A. H. Frazer, *Chem. Abstr.*, **65**, 12355f, (1966)
- [62] I. S. Berdinskii, G. F. Piskunova, G. S. Posyagin, E. S. Ponosova, I. M. Shevaldina, *Chem. Abstr.*, **68**, 39312g, (1968)
- [63] S. Patai: The chemistry of functional groups. *The chemistry of amides*, Chapter 10, pp. 574-575, Interscience Publishers Wiley, London, New York, Sydney, Toronto, (1970)
- [64] F. A. Omar, N. M. Mahfouz, M. A. Rahman, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 819-825, (1996)
- [65] X. P. Hui, L. M. Zhang, Z. Y. Wang, Q. Wang, F. Wang, *Indian J. Chem. Sect. B*, **38**, 1066-1069, (1999)
- [66] O. M. Nassar, *Indian J. Het. Chem.*, **7**, 105-108, (1997)
- [67] A. K. Dubey, N. K. Sangwan, *Indian J. Chem. Sect. B*, **11**, 1043-1047, (1999)
- [68] P. R. Kagthara, N. S. Shah, R. K. Doshi, H. H. Parekh, *Indian J. Chem. Sect. B*, **38**, 572-576, (1999)
- [69] H. Liszkiewicz, T. Glowiak, M. W. Kowalska, M. Rutkowska, A. Szelag, *Pol. J. Chem.*, **73**, 321-332, (1999)
- [70] T. Curtius, G. Struve, *J. Prakt. Chem.*, **50**, 295-307, (1894)
- [71] H. C. Brown, M. T. Cheng, L. J. Parcell, D. Pilipovich, *J. Org. Chem.*, **26**, 4407-4409, (1961)

- [72] C. N. Yiannios, A. C. Hazy, J. V. Karabinos, *J. Org. Chem.*, **33**, 2076-2078, (1968)
- [73] J. C. Thurman, *Chem. Ind. (London)*, 752, (1964)
- [74] E. Baltazzi, A. J. Wysocky, *Chem. Ind. (London)*, 1080-1081, (1963)
- [75] F. D. Popp, *J. Chem. Soc.*, 3503-3504, (1964)
- [76] F. T. Wallenberg, *Angew. Chem.*, **76**, 487-488, (1964)
- [77] W. J. Chambers, D. D. Coffmann, *J. Org. Chem.*, **26**, 4410-4412, (1961)
- [78] F. N. Hayes, B. S. Rogers, D. G. Ott, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1850-1852, (1955)
- [79] J.P. Kilburn, J. Lau, R. C. F. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2583-2586, (2001)
- [80] R. Stollé, *Ber. dtschn. chem. Ges.*, **32**, 797-798, (1899)
- [81] H. Eilingsfeld, *Chem. Ber.*, **98**, 1308-1321, (1965)
- [82] W. Walter, K. D. Bode, *Angew. Chem.*, **78**, 517-532, (1966)
- [83] J. P. Freeman: *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 7., pp. 372-375, J. Wiley & Sons, New York (1966)
- [84] S. Scheibye, J. Kristensen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron*, **35**, 1339-1343, (1979)
- [85] R. Olson, H. C. Hansen, C. M. Anderson, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7947-7950, (2000)
- [86] N. V. Sidgwick: *The Organic Chemistry of Nitrogen* Chapter 9, pp. 304-310, Clarendon Press, Oxford (1966)
- [87] H. L. Yale, *Chem. Revs.*, **33**, 209-256, (1943)
- [88] S. R. Sandler, W. Karo: *Organic Functional Group Preparation* Chapter 12, pp. 482-517, Academic Press, San Diego, New York, Berkeley, Boston, London, (1989)
- [89] T. C. Bissot, R. W. Parry, D. H. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 796-800, (1957)
- [90] B. Monzyk, A. L. Crumbliss, *J. Org. Chem.*, **45**, 4670-4675, (1980)
- [91] S. Patai: *The chemistry of functional groups. The chemistry of amides*, Chapter 11, pp. 674-677, Interscience Publishers Wiley, London, New York, Sydney, Toronto, (1970)
- [92] F. A. Kuehl, F. J. Wolf, N. R. Trenner, R. L. Peck, R. P. Buhs, E. Howe, I. Putter, B. D. Hunnewell, R. Ormond, G. Downing, J. E. Lyons, E. Newstead, L. Chaiet, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2344-2345, (1955)
- [93] T. Emery, J. B. Neilands, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3658-3662, (1960)
- [94] B. E. Hackley, Jr. R. Plapinger, M. A. Stolberg, T. Wagner-Jauregg, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3651-3653, (1955)
- [95] G. F. Endres, J. Epstein, *J. Org. Chem.*, **24**, 1497-1501, (1959)
- [96] M. Pesez, *Ann. Pharm. France*, **15**, 173-176, (1957)
- [97] W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4581-4584, (1958)

- [98] A. Winston, G. R. Mclaughlin, *J. Polymer Sci., Polym. Chem. Ed.*, **14**, 2155-2165, (1976)
- [99] S. R. Sandler, W. Karo: *Organic Functional Group Preparation* Chapter 12, pp. 505, Academic Press, San Diego, New York, Berkeley, Boston, London, (1989)
- [100] W. Ando; H. Tsumaki, *Synth. Commun.*, **13**, 1053-1056, (1983)
- [101] M. Lappan, G. M. Gasparini, *Chem. Abstr.*, **85**, 142583w, (1976)
- [102] M. A. Stolberg, W. A. Mosher, T. Wagner-Jauregg, *J. Chem. Am. Soc.*, **79**, 2615-2617, (1957)
- [103] L. Nakonieczna, M. Milewska, T. Kolasa, A. Chimiak, *Synthesis*, 929-931, (1985)
- [104] W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4585-4588, (1958)
- [105] B. J. Jandorf, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3686-3691, (1956)
- [106] S. Prabhakar, A. M. Lobo, M. A. Santos, *Synthesis*, 829-831, (1984)
- [107] A. W. Scott, B. L. Wood, *J. Org. Chem.*, **7**, 508-516, (1942)
- [108] G. Sosnovsky, J. A. Krogh, *Synthesis*, 654-656, (1980)
- [109] N. Kornblum, R. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1742-1747, (1965)
- [110] C. A. Fetscher, S. A. Lipowski, *Chem. Abstr.*, **67**, 109273a, (1967)
- [111] J. M. Fevig, R. W. Marquis, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5085-5086, (1991)
- [112] R. Grigg, J. P. Major, F. M. Martin, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7709-7711, (1999)
- [113] A. Acardi, S. Cacchi, F. Marinelli, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron*, **46**, 7151-7164, (1990)
- [114] R. Skoda-Földes, Z. Csákai, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba, *Steroids*, **60**, 812-816, (1995)
- [115] W.-S. Li, H. Morrison, *Organic Lett.*, **2**, 15-18, (2000)

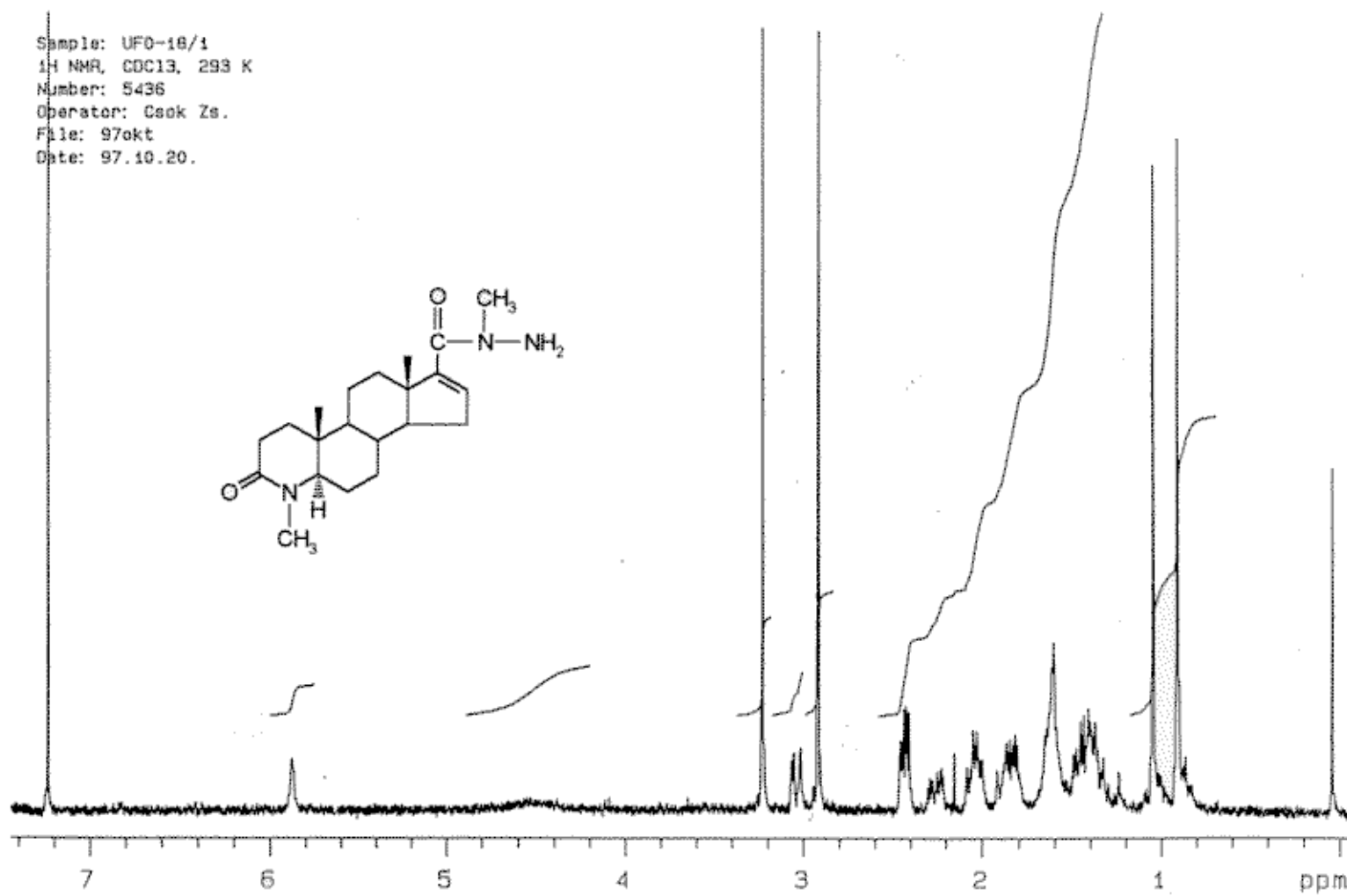
MELLÉKLETEK

1. *melléklet* 4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(*N'*-fenil-karbohidrazid) ^1H -NMR spektruma
2. *melléklet* 4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-(*N*-metil-karbohidrazid) ^1H -NMR spektruma
3. *melléklet* 5 α -androszt-16-én-17-(*N'*-acetyl-karbohidrazid) ^1H -NMR spektruma
4. *melléklet* 4-metil-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on-17-((trimetil-szilil)-karbohidroxamát) ^1H -NMR spektruma
5. *melléklet* 5 α -androszt-16-én-17-(*N*-metil-karbohidroxámsav) ^{13}C -NMR spektruma
6. *melléklet* 5 α -androszt-16-én-17-((metil-amino)-karboxilát) ^{13}C -NMR spektruma

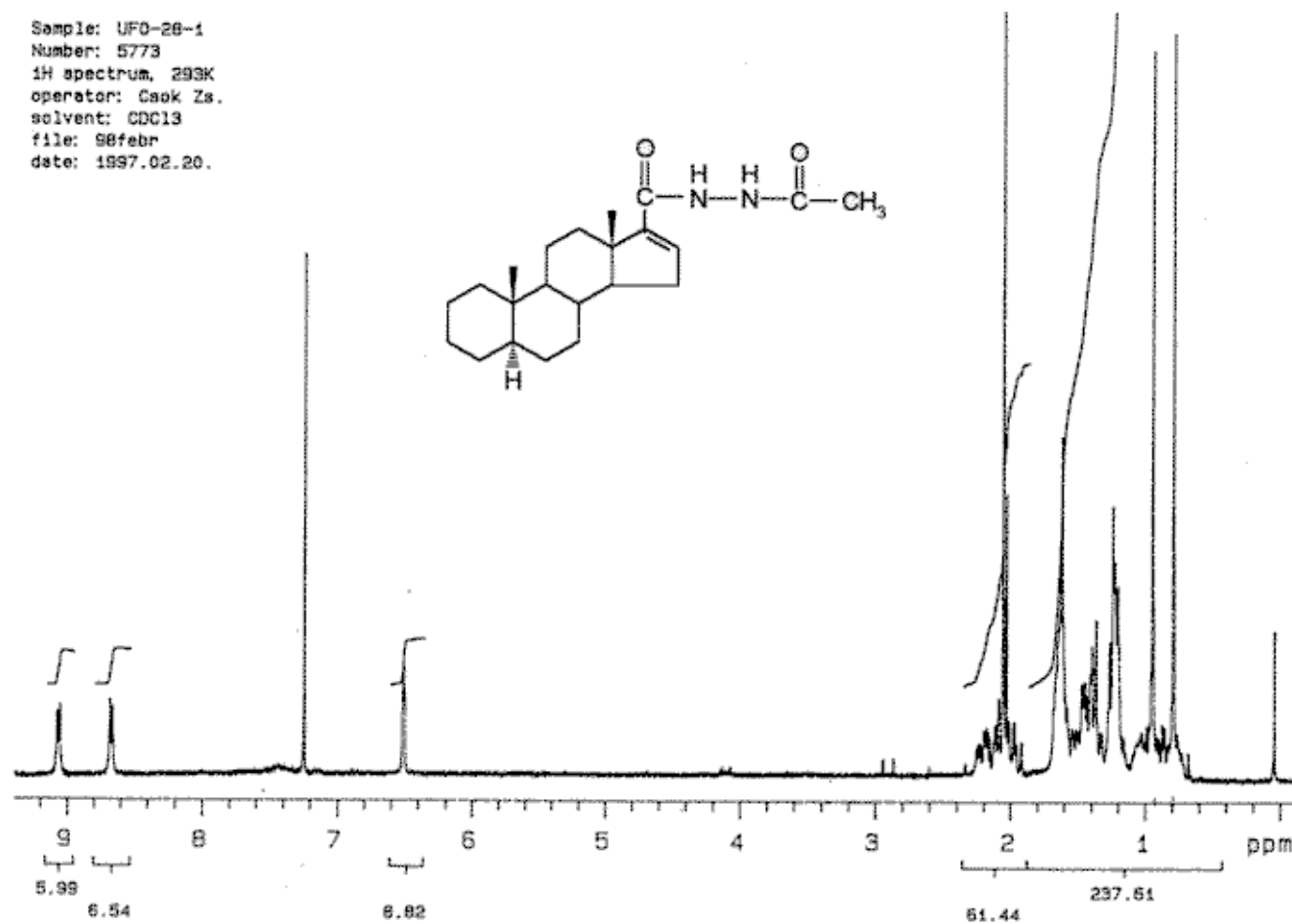


1. melléklet

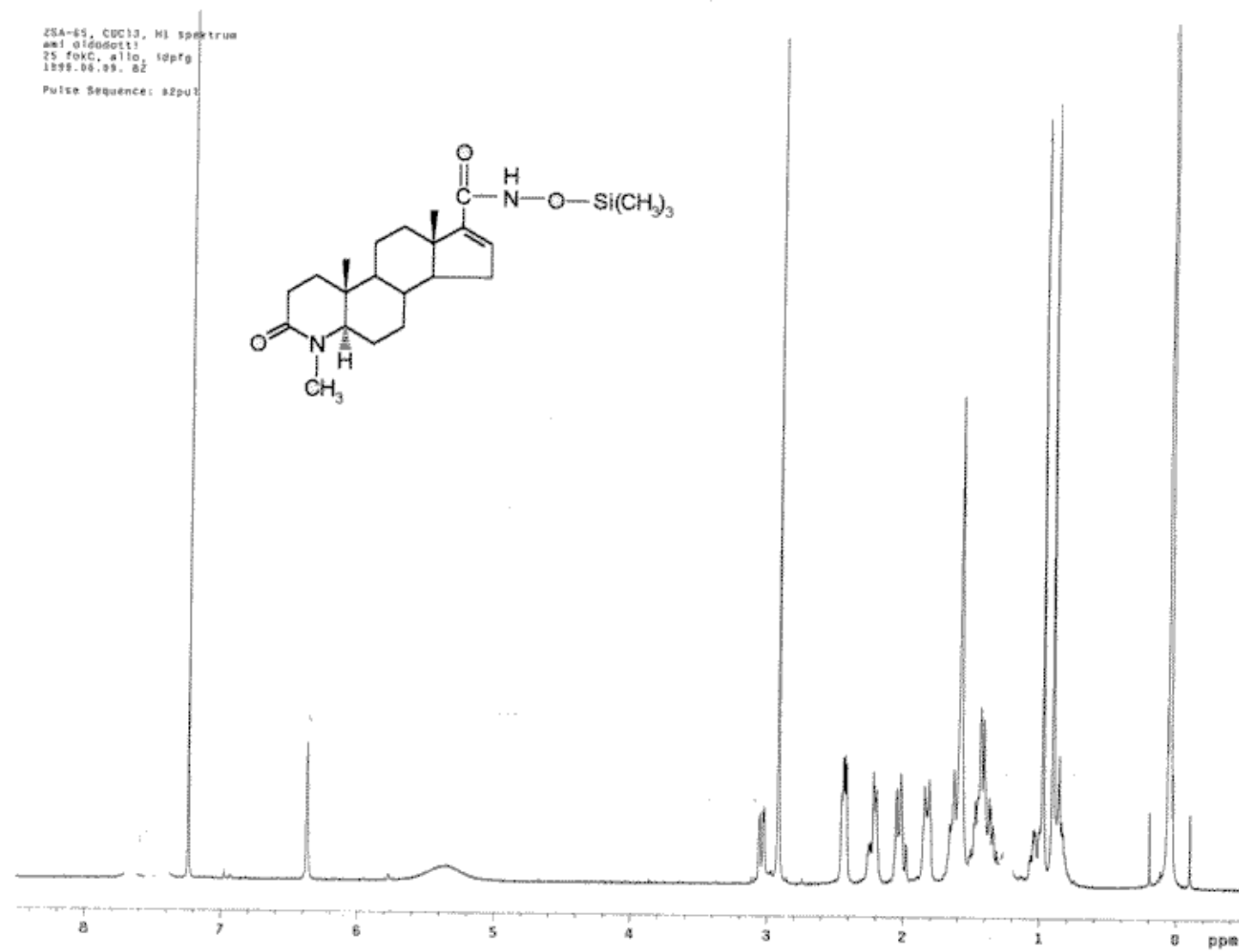
Sample: UFO-16/1
1H NMR, CDCl3, 293 K
Number: 5436
Operator: Csok Zs.
File: 97okt
Date: 97.10.20.



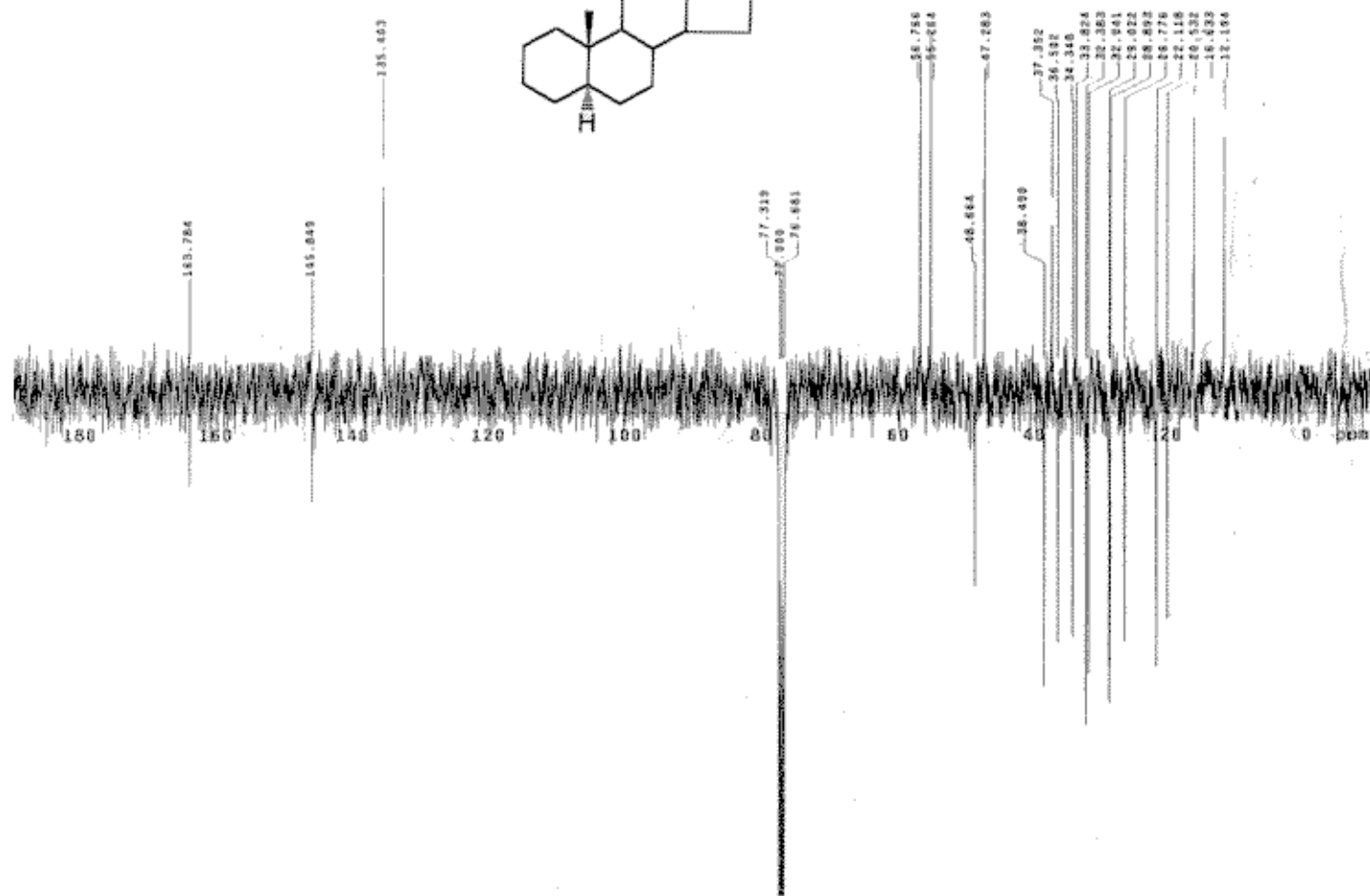
Sample: UFO-26-1
Number: 5773
1H spectrum, 293K
operator: Csok Zs.
solvent: CDCl3
file: 98febr
date: 1997.02.20.



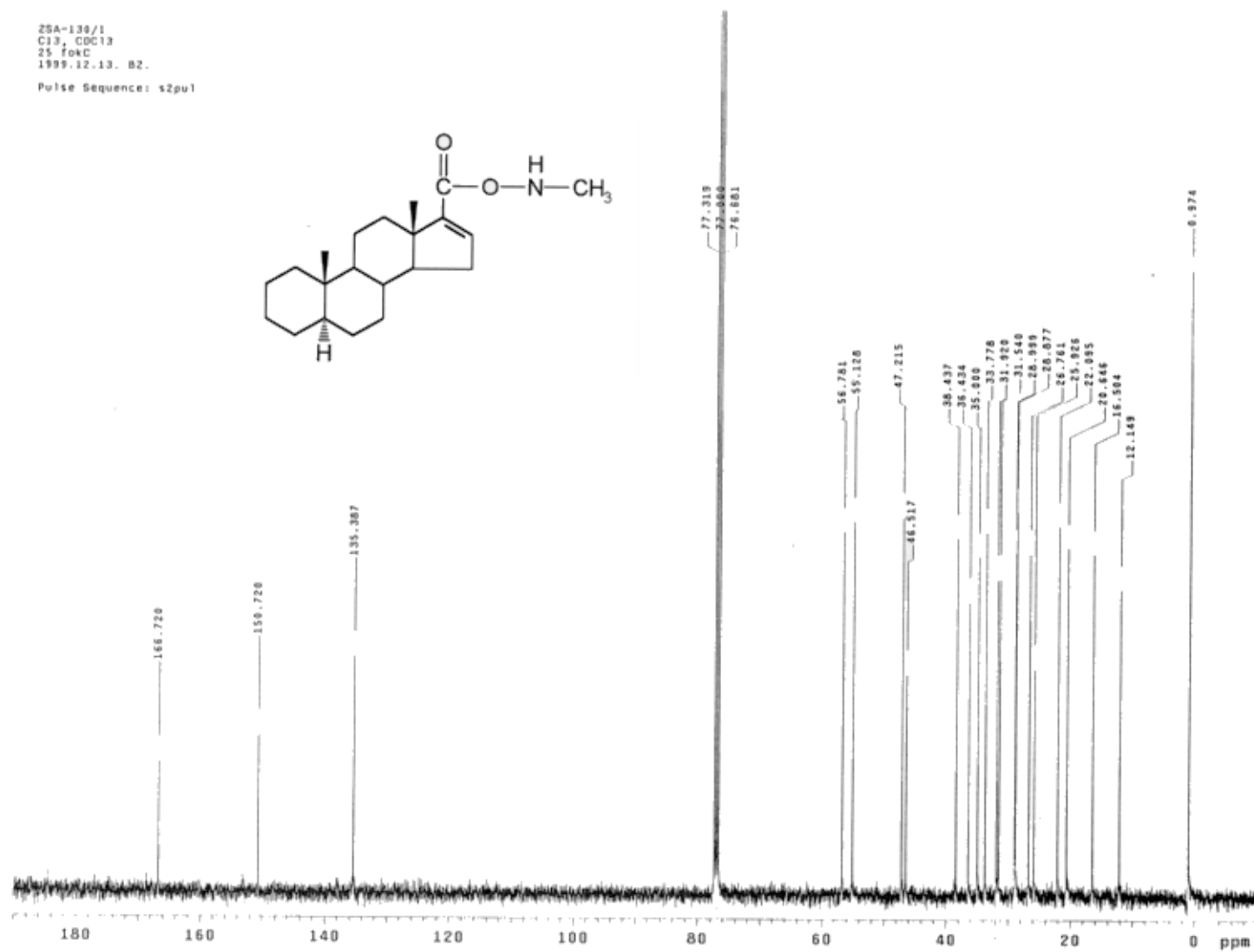
3. melléklet



4. melléklet

CC(=O)N(O)C1=C[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]1CC[C@H]4[C@@H]2CC[C@H]3C4

ZSA-139/1
 C13, CDCl3
 25 fokC
 1999.12.13. BZ.
 Pulse Sequence: szpu1



DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**HOMOGÉNKATALITIKUS KARBONILEZÉSI REAKCIÓK
VIZSGÁLATA NITROGÉNBÁZISOK JELENLÉTÉBEN**

Készítette:
Szarka Zsolt

Témavezető:
Skodáné Dr. Földes Rita
egyetemi docens

**Veszprémi Egyetem
Szerves Kémia Tanszék**

2002

I. ELŐZMÉNYEK, CÉLKITÚZÁS

A szteránvázis vegyületek felfedezése, szerkezetük és szintézisük tisztázása egy olyan dinamikusan fejlődő vegyületcsalád megismerését jelentette, amely biokémiai és farmakológiai szempontból egyaránt számos nagy jelentőségű képviselővel rendelkezik.

Az említett vegyületek közül az aza-szteroidok csoportja kitüntetett biológiai aktivitással rendelkezik. Az élő szervezetre gyakorolt hatásukat feltáró kutatások már több évtizeddel ezelőtt megkezdődtek és jelenleg is folynak. Kiemelem a prosztaták és a prostata hyperplasia kezelésében elért jelentős eredményeket, ami bizonyos aza-szteroidok 17-karbonsavamid-származékainak 5α -reduktáz inhibitor, valamint a 17-(acil-amino)-szteroidok 17α -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz inhibitor hatásának köszönhető.

Mindezek alapján az imént bemutatott farmakológiai hatással rendelkező szteránvázis 17-karbonsavamid vegyületek nitrogén-és oxigéntartalmú analógjainak szintézisére irányultak kutatásaim.

Napjainkban a szerves molekulák szén-monoxiddal történő funkcionálizálása dinamikusan fejlődő eljárás, alkalmazása várhatóan továbbra is teret hódít a gyógyszerkémia és a növényvédőszer kémia területén.

A kiterjedt kutatások ellenére hidrazinok jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciókat mostanáig nem vizsgáltak. Hidroxámsavak homogénkatalitikus karbonilezésen keresztül történő szintézisével kapcsolatosan szintén csak szerény eredmények születtek.

Ezek az előzmények fordították figyelmemet arra, hogy a palládium katalizált karbonilezés lehetőségét kutassam szteránvázis hidrazid- és hidroxámsavszármazékok előállítása céljából. Kísérleteimben kiindulási vegyületként 5α -androsztán és ösztrán vázzal rendelkező származékokat, nukleofil reakciópartnerként szubsztituált hidrazinokat és hidroxil-aminokat használtam.

Munkám során az említett vegyületek előállítása mellett célul tűztem ki az ugyancsak feltételezhetően 17α -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz inhibitor tulajdonsággal rendelkező, az oldalláncban nitrogéntartalmú heterociklust tartalmazó szteroidok szintézisét a homogénkatalitikus karbonilezési reakcióban előállított diacil-hidrazin vegyületek átalakításával.

Az új vegyületek izolálásán és szerkezetének azonosításán túl, további kutatásaimmal a reakciók regioszelektivitásának meghatározását és a regioszelektivitást befolyásoló paraméterek vizsgálatát céloztam meg.

II. ALKALMAZOTT KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A szteránvázis hidrazidok és hidroxámsavszármazékok előállítására szolgáló karbonilezést inert Schlenk-technika segítségével végeztem. A módszer az esetek többségében víz- és oxigénmentesített oldószerek használatát igényelte.

A szerkezet felderítésére vonatkozó megállapításokat (^1H , ^{13}C , COSY) NMR, IR spektroszkópiás, illetve tömegspektrometriás vizsgálatok alapján tettem.

Gázkromatográfiás és ^1H -NMR spektroszkópiás módszereket alkalmaztam az átalakulás mértékének meghatározására. Az N-szubsztitált hidroxil-aminok reakcióiban képződő termékelegy összetételét ^1H -NMR spektroszkópia felhasználásával számítottam ki.

Az egyes termékeket oszlopkromatográfiás technikával választottam szét.

III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Elsőként alkalmaztam szubsztituált hidrazinokat mint nukleofil reakciópartnereket homogénkatalitikus aminokarbonilezés során. Megállapítottam, hogy az általam vizsgált szteránvázis vegyületek (17-jód-, ill. 17-bróm-alkenil-, 3-enol-triflát- és 3-aril-triflát-származékok) szelektíven, melléktermék képződése nélkül karbonilezhetőek mono- és diszubsztituált hidrazinok jelenlétében egyszerű Pd-foszfín katalizátor rendszer alkalmazásával. A reakció során új szteránvázis hidrazidok keletkeztek. A termékeket izoláltam és analitikai módszerekkel (NMR, IR, MS) azonosítottam.

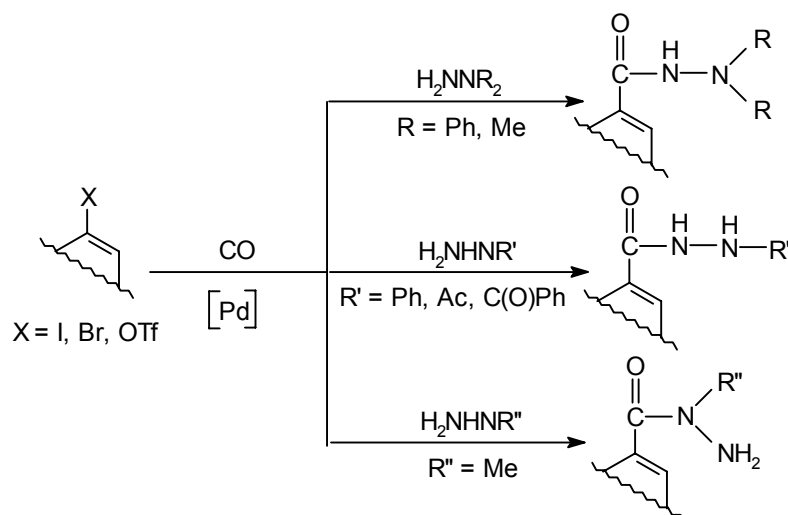
2. A hidrazinokarbonilezési reakciókban összehasonlítottam a hidrazin reagensek reakciókészségét és a reakció regioszelektivitására gyakorolt befolyását. Azt tapasztaltam, hogy ezeket a kapcsolódó funkciós csoportok száma, valamint azok szterikus és elektronikus paraméterei együttesen határozzák meg:

(a) *N,N*-diszubsztituált hidrazinok (*N,N*-difenil-, *N,N*-dimetil-hidrazin) kizárólag a nem szubsztituált nitrogénatomon acilezhetőek. A megállapítás jelentősége abban rejlik, hogy az irodalmi hivatkozások alapján tercier aminok Pd-katalizátorok jelenlétében szolgáltathatnak karbonsavamidokat. A diszubsztituált vegyületek kisebb reakciókészséget mutattak, mint a monoszubsztituált származékok.

(b) Negatív rezonancia effektussal rendelkező szubsztituensek (fenil-, acetil-, benzoilcsoport) csökkentik a nukleofil erőt, ezáltal a nem szubsztituált nitrogén vesz részt a katalitikus reakcióban. Tapasztalataim alapján az előbb említett funkciós csoportok jelenléte

eredményezi a vegyület kis reakciókészségét. A szubsztituens nagy térigénye a hatást erősíti.

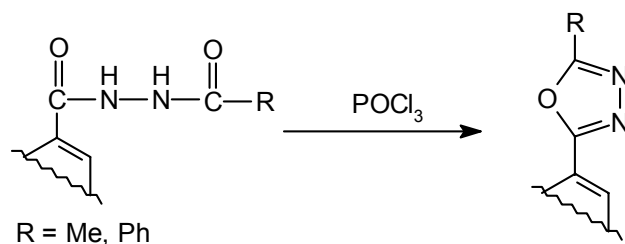
(c) A kis méretű, elektronküldő metilcsoport növeli a szubsztituált nitrogénatom nukleofil erejét. Ennek következményeként kitűnő szelektivitást és nagy reakciókészséget figyeltem meg.



3. Megállapítottam, hogy a vizsgált szteránvázás kiindulási vegyületek reakciókészségét döntő mértékben a távozó csoport minősége határozza meg, a szteránváz egyéb funkciós csoportjai kevésbé befolyásolják.

4. Vizsgálataim szerint monoalkil-, illetve monoaril-hidrazin reakciópartnerek alkalmazásakor diacilezés nem játszódik le. Két szteránvázat tartalmazó diacil-vegyületet csak két egymást követő homogénkatalitikus karbonilezési folyamaton keresztül, a reagensek mennyiségének megfelelő megválasztásával sikerült szintetizálnom.

5. A hidrazinokarbonilezési reakcióval előállított 17-(*N'*-acetyl-karbohidrazid) és 17-(*N'*-benzoil-karbohidrazid)-szteroidok intramolekuláris gyűrűzárási reakciója foszforil-(tri)klorid jelenlétében jó konverzióval játszódik le. A képződött 2'-metil- és 2'-fenil-1',3',4'-oxa-diazol-származékokat tisztán kinyertem és spektroszkópai eljárásokkal (NMR, IR, MS) azonosítottam.

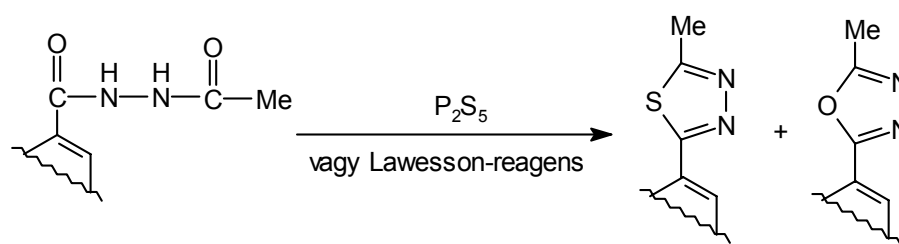


6. Az előbbi eljárás analógiájára megkíséreltem kéntartalmú reagensek alkalmazásával a 17-(*N'*-acetyl-karbohidrazid)-származékokból a megfelelő 2'-metil-1',3',4'-tia-diazol előállítását. A várt termék mellett, konkurens reakcióban 2'-metil-1',3',4'-oxa-diazol képződését tapasztaltam.

(a) Difoszfor-pentaszulfid reagens jelenlétében *N*-etil-pirrolidon és xilol oldószerek, illetve ecetsav és *p*-toluol-szulfonsav segédanyag alkalmazásával az 1',3',4'-tia-diazol képződésének aránya növelhető (25%, 30%), azonban a reakcióelegyben nagyobb mennyiségben az 1',3',4'-oxa-diazol termék van jelen.

(b) Lawesson reagens hatására oldószerben az 1',3',4'-tia-diazol termék aránya tovább javítható (54 %).

(c) Megállapítottam, hogy Lawesson-reagens hozzáadásával, olvadákfázisú reakcióban mikrohullámú energiaközlés hatására a reakcióidő töredékére csökkenthető, a kívánt termék aránya tovább növelhető (65 %).

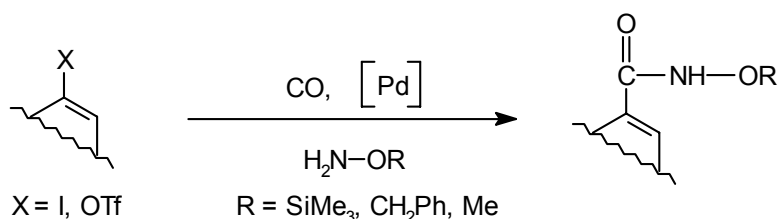


7. Az eddigiekben is alkalmazott szteránvázak kiindulási vegyületeket palládium katalizált karbonilezési reakcióban reagáltattam *O*-szubsztituált hidroxil-amin-származékokkal (*O*-trimetil-szilil-, *O*-benzil-, *O*-metil-hidroxil-amin). Az eljárás alkalmas új szteránvázak hidroxamátok hatékony és szelektív előállítására. A szintetizált, várhatóan kedvező biológiai aktivitással rendelkező vegyületek szerkezetét analitikai módszerekkel (NMR, IR, MS) vizsgáltam.

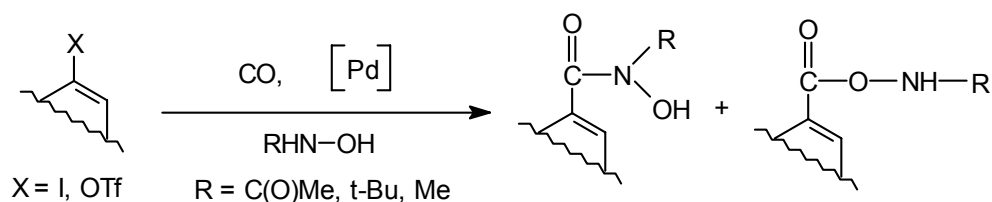
8. Összehasonlítottam a kiindulási vegyületek és a reagensek reakciókészségét a fent ismertetett előállítási reakcióban:

(a) Az *O*-szubsztituált hidroxil-amin-származékok reakciókészségét a kapcsolódó funkciós csoportok szterikus és elektronikus effektusai együttesen határozzák meg.

(b) A szteránvázak reaktivitása a távozó csoport jellegétől függ.



9. Vizsgáltam az *N*-szubsztituált hidroxil-aminok (*N*-acetil-, *N*-*t*-butil-, *N*-metil-hidroxil-amin) és a kiindulási szteroidok reakcióit az előzőekben alkalmazott katalitikus körülmények között. A folyamat során a hidroxil-aminok *N*-acil- és *O*-acil- származékai keletkeztek különböző arányban. Módszert dolgoztam ki kromatográfias úton történő elválasztásukra. Az izolált vegyületeket spektroszkópiai eljárások segítségével (NMR, IR, MS) azonosítottam.



10. A szelektivitást és a reakciókészséget a reagens oldaláról a kapcsolódó funkciós csoport paraméterei (sztérikus, elektronikus) közösen határozzák meg:

(a) Elektronküldő, kis térigényű funkciós csoportot tartalmazó *N*-szubsztituált hidroxil-amin (*N*-metil-hidroxil-amin) esetében a hidroxámsav képződése a kedvezményezett.

(b) Negatív rezonancia és/vagy nagy sztérikus effektussal rendelkező szubsztituensek (benzoil, *t*-butilcsoport) jelenlétében az *O*-acil-származék keletkezik nagyobb mennyiségben.

11. A kiindulási anyagok reakciókészségének vizsgálata alapján állítható, hogy a "jó távozó csoporttal" rendelkező jódszármazékok a legreaktívabbak. A triflátok reaktivitása kisebb, a bromidok nem lépnek reakcióba.

12. Megállapítottam, hogy a szubsztrátum szerkezete is hatással van a karbonilezési reakció regioszelektivitására.

(a) A laktám-gyűrűt tartalmazó szteroidok reakcióiban nagyobb szelektivitással az *O*-acil termék képződését tapasztaltam, ami lényegesen különbözik a többi vizsgált kiindulási szteránváz vegyület reakcióiban észlelt szelektivitási viszonyoktól.

(b) Bizonyítottam, hogy az eltérő szelektivitás oka nem egy másik vegyület karboxamidocsoportjának esetleges koordinációja, hanem feltételezhetően a különböző funkciós csoportokat tartalmazó szteránváz vegyületekre jellemző "long-range"-effektus.

13. Az alkalmazott oldószernek szintén meghatározó szerepe van a keletkezett termékek arányában. Dimetil-formamid oldószerben a szteránváz jellegétől függően szelektíven képződik az *N*-acil vagy *O*-acil-származék, azonban toluol oldószer

alkalmazásával a termékarány kiegyenlítődik. Az oldószer megfelelő megválasztásával sikerült mind az *N*-acil, mind az *O*-acil terméket jó hozammal előállítanom.

14. Az *N*-metil-hidroxil-amin jelenlétében lejátszódó karbonilezési reakciók szelektivitását tovább vizsgáltam. Az irodalomban tárgyalt klasszikus acilezési reakciókban tapasztaltakkal ellentétben, az a feltételezés kizárható a kísérletek alapján, hogy a szteroidok katalitikus reakciójában az *O*-acil-származék *N*-acil vegyületté alakul át.

IV. TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK JELENTŐSÉGE

Doktori munkám fő célja minél nagyobb számú, új, feltételezhetően kedvező biológiai aktivitással rendelkező, szteránvázas hidrazid- és hidroxámsavszármazék jó hozamú, szelektív előállítása volt. Ennek szellemében 54 darab eddig ismeretlen szteroidvegyülettel sikerült bővítenem a vegyületcsaládot.

Az egyszerű, enyhe reakciókörülményeket igénylő katalitikus eljárások teljesen újszerűeknek tekinthetők abból a szempontból, hogy hidrazin- és hidroxil-amin-származékok jelenlétében végzett karbonilezés a szintetikus szerves kémiának eddig többé-kevésbé ismeretlen területei.

Az alkalmazott kiindulási szteroidok, valamint a nitrogéntartalmú reagensek reakciókészségét összehasonlítottam. Vizsgáltam a reakciók szelektivitását meghatározó tényezőket annak érdekében, hogy a reakciókörülmények változtatásával a tetszőlegesen kívánt termék keletkezzen nagyobb szelektivitással.

Megmutattam, hogy szteránvázas diacil-hidrazinok egyszerűen kivitelezhető gyűrűzárási reakciói potenciális gyógyszeralapanyagok előállítására szolgálhatnak.

V. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK

KÖZLEMÉNYEK:

1. L. Kollár, Zs. Szarka, J. Horváth, Z. Tuba

Facile, high-yielding synthesis of steroidal hydrazides via homogeneous hydrazinocarbonylation reaction

Tetrahedron Letters 38 (25) (1997) 4467-4468

2. R. Skoda-Földes, Zs. Szarka, L. Kollár, Z. Dinya, J. Horváth, Z. Tuba
Synthesis of *N*-substituted steroidal hydrazides in homogeneous catalytic hydrazinocarbonylation reaction
J. Org. Chem. 64 (1999) 2134-2136
3. Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba
Novel method for the high-yielding synthesis of steroidal hydroxamic acid derivatives
Synth. Comm. 30 (11) (2000) 1945-1953
4. Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, Z. Berente, J. Horváth, Z. Tuba
Highly efficient synthesis of steroidal hydroxamic acid derivatives via homogeneous catalytic carbonylation reaction
Tetrahedron 56 (29) (2000) 5253-5257
5. Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, J. Horváth, Z. Tuba, L. Kollár
Synthesis of Steroidal Diacyl Hydrazines and Their 1,3,4-Oxadiazole Derivatives
Steroids 67 (7) (2002) 581-586

ELŐADÁSOK:

1. Szarka Zsolt, Skodáné Földes Rita
Szteroidok reakciói hidrazin-származékokkal (előadás)
XXI. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 1998. október 26-28.
2. Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba
Novel Method of High-Yielding Synthesis of Steroidal Hydrazides and Steroidal Triazol and Oxadiazole Derivates via Homogenous Hydrazinocarbonylation Reaction (poszter)
2nd International School of Organometallic Chemistry, Camerino, Olaszország 1999. szeptember 11-15.

VI. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ EGYÉB TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár

Facile synthesis of novel ferrocene α -ketoamides via homogeneous catalytic carbonylation
Tetrahedron Letters 42 (4) (2001) 739-741

THESIS OF THE PhD DISSERTATION

**INVESTIGATION OF HOMOGENEOUS CATALYTIC
CARBONYLATION REACTIONS IN THE PRESENCE OF
NITROGEN CONTAINING BASES**

Zsolt Szarka

Supervisor:
Dr. Rita Skoda-Földes
Associate Professor

**University of Veszprém
Department of Organic Chemistry**

**Veszprém
2002**

I. PRELIMINARIES, AIMS OF THE WORK

The biochemical and medical aspects of steroids make them an extremely important group of organic compounds.

Among them, aza-steroids possess distinguished biological activity for a human organism. The research in this field had begun decades ago and it has been continued since then. There are numerous examples for the applications of these molecules in medicine. Good results in the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer should be mentioned. It has been established that these diseases are connected with elevated 5α -dihydrotestosterone levels. In accordance with this, various steroidal 17-carboxamides and 17-acylamino-derivatives, that proved to be efficient 5α -reductase and 17α -hydroxylase- $C_{17,20}$ -lyase inhibitors have been synthesised.

The main goal of my work was the synthesis of the oxygen and nitrogen analogues of these steroids by homogeneous catalytic methods.

Recently, as a dynamically expanded field in the herbicide chemistry and pharmaceutical chemistry, the functionalization of organic molecules with carbon monoxide is continuously stimulated by the development of new highly selective synthesis.

Despite the extensive research, to the best of our knowledge, synthesis of hydrazides by homogeneous catalytic carbonylation reactions with substituted hydrazines as reagents was unprecedented. At the same time, there were only two examples of such a reaction using hydroxylamine derivatives as the nucleophile.

Accordingly, in the present work, the synthesis of steroidal hydrazides and hydroxamic acid derivatives via homogeneous catalytic carbonylation reaction have been investigated. Steroidal alkenyl iodides and enol/aryl triflates with 5α -androstane or oestrane skeleton as substrates, and substituted hydrazines and hydroxilamines as nucleophylic reagents have been used in the experiments.

Also, new steroidal oxa/thiadiazoles have been obtained with the transformation of diacyl hidrazine derivatives. Steroid derivatives with heterocyclic groups appended to the 17-position are reported to exhibit 17α -hydroxylase- $C_{17,20}$ -lyase inhibitory effect.

In addition to the isolation and characterisation of the products, we were interested in the exploitation of the effects of the reaction conditions (temperature, CO pressure, solvent, catalyst) on the selectivity of the reactions.

II. EXPERIMENTAL METHODS APPLIED

Schlenk technique has been applied in all of the homogeneous catalytic carbonylation reactions. The use of oxygen and water free solvents was required in most cases. Purification of the solvents was carried out according to known methods.

The products were characterised by various spectroscopic methods (^1H -, ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H COSY, IR and MS measurements).

Conversions were determined by GC or ^1H -NMR investigations of the reaction mixtures.

Products were separated and purified by column chromatography.

III. NEW SCIENTIFIC RESULTS

1. Hydrazine derivatives as nucleophilic reagents have been applied for the first time in homogeneous catalytic aminocarbonylation reaction.

It has been proved, that carbonylation of steroids (bearing 17-iodo-, 17-bromo-alkenyl- 3-trifloxy-alkenyl- and 3-trifloxy-aryl-functionalities) can be carried out with good selectivity and without any side products in the presence of mono- and disubstituted hydrazines and a Pd-phosphine catalyst system.

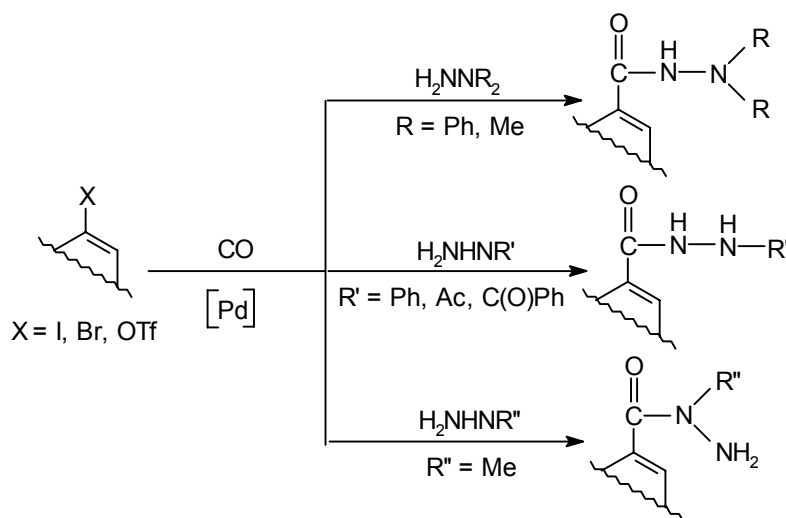
Novel, presumably biologically active steroidal hydrazides were isolated as products. They were characterised by analytical measurements (^1H , ^{13}C -NMR, IR and MS).

2. The reactivities of hydrazines were compared and the influence of reagents on the regioselectivity was investigated. These factors highly depended on the number and the electronic and steric parameters of the functional groups attached to the nitrogens.

(a) *N,N*-disubstituted hydrazines (*N,N*-diphenyl-, *N,N*-dimethyl-hydrazine) could be acylated exclusively on the unsubstituted nitrogen with lower reactivity than in the case of monosubstituted-derivatives. It should be mentioned, that according to the literature tertiary amines can take part in the catalytic carbonylation as nucleophilic reagents. No such phenomenon was observed under the conditions applied here.

(b) Functional groups possessing negative resonance effect (phenyl-, acetyl-, benzoyl-group) decrease the nucleophilicity, so only the unsubstituted nitrogen is able to take part in the acylation reaction. The bulky groups decrease the reactivity of connected nitrogen also because of their steric effect.

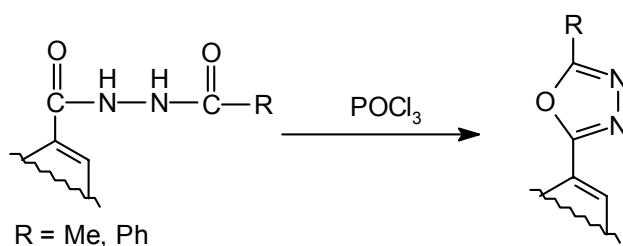
(c) Nucleophilicity of the substituted nitrogen is increased by the less bulky methyl group with +I feature. In this case both excellent selectivity and reactivity were observed.



3. It has been shown that the reactivity of the steroidal substrates is determined by the nature of the leaving group and it can be only slightly influenced by other functional groups of the steroidal skeleton.

4. Using monoalkyl-, or monoarylhydrazines as reagents, no diacylation was observed. Diacyl derivatives containing two steroidal skeletons could be synthesised only in two steps, via carbonylation of a steroidal alkenyl iodide in the presence of an isolated monoacyl derivative in fivefold excess.

5. Some 17-(*N*-acetamido-carbamoyl)- and (*N*-benzamido-carbamoyl) steroids synthesised by hydrazinocarbonylation can be transformed with good conversion into oxadiazole derivatives via intramolecular ring closure reaction in the presence of POCl_3 . The 2'-methyl- and 2'-phenyl-1',3',4'-oxadiazole derivatives have been isolated and identified by analytical methods (NMR, IR, MS).

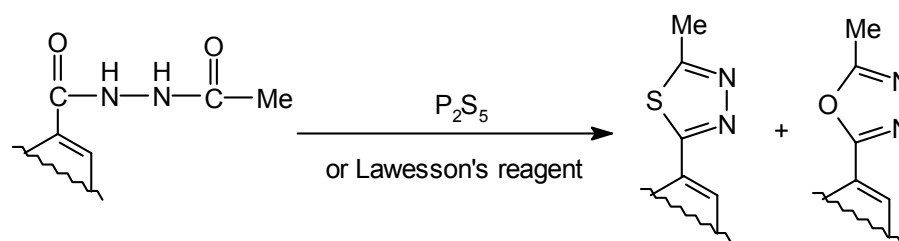


6. Conversion of a 17-(*N*-acetamido-carbamoyl)-derivative into the corresponding 17-(2'-methyl-1',3',4'-thiadiazole) was also attempted. However, beside the required product, a considerable amount of the 1',3',4'-oxadiazole derivative was obtained in competitive side reaction. Results obtained using various sulphur-containing reagents are as follows:

(a) Oxadiazole was the main product in the presence of P_2S_5 . The selectivity can be improved by using 1-ethyl-2-pyrrolidone, xylene as solvents and acetic acid, or toluene-4-sulfonic acid as additive (product distribution of thiadiazole: 25%, 30 %, respectively).

(b) Better results (54 %) could be obtained with the use of Lawesson's reagent. In this case the two products could be found in almost equal amounts in the reaction mixture.

(c) The most promising reaction was that of the substrate with Lawesson's reagent under microwave irradiation (product distribution of thiadiazole: 65 %).

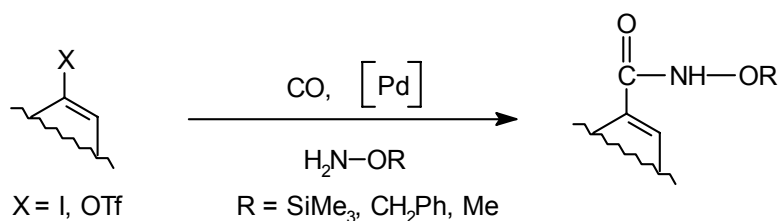


7. Steroidal substrates used in hydrazinocarbonylation were reacted with *O*-substituted hydroxylamines (*O*-trimethylsilyl-, *O*-benzyl-, *O*-methyl-hydroxylamine) via homogeneous carbonylation reaction. The method is suitable for effective and selective synthesis of novel, presumably pharmacologically active steroidal hydroxamates. The derivatives obtained have been characterised by NMR, IR and MS measurements.

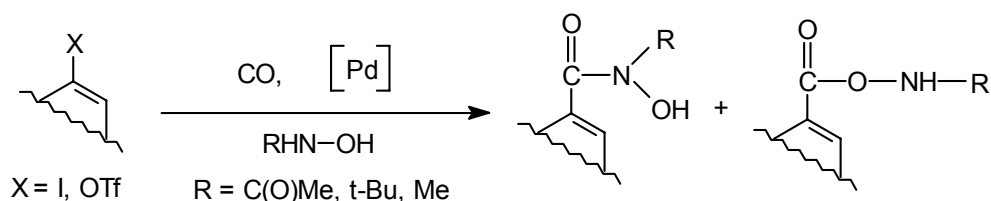
8. Reactivities of various substrates and reagents were compared in the catalytic reactions.

(a) According to the results obtained, the reactivities of *O*-substituted hydroxylamines are determined by both the steric and electronic parameters of the substituents.

(b) In the case of the steroidal substrates the reactivities depend on the nature of the leaving group.



9. Reactions of *N*-substituted hydroxylamines (*N*-acetyl, *N*-*t*-butyl, *N*-methyl-hydroxylamine) and steroidal substrates have also been investigated under the reaction conditions mentioned above. Both *N*- and *O*-acylated derivatives of hydroxylamines have been formed. Separation of the products has been achieved by column chromatography. The new compounds were identified by spectroscopic methods (NMR, IR, MS).



10. As in the hydrazinocarbonylation, here also, both the steric and electronic effects of the substituent determine the selectivity of the reaction and the reactivity of the reagent.

(a) In the case of *N*-substituted hydroxylamines having a less bulky, electron-donating group (methyl-group), the formation of hydroxamic acid has been favoured.

(b) *O*-acylated derivatives were the main products in the presence of reagents with negative resonance (*N*-acetyl-hydroxylamine) and / or considerable steric (*N*-*t*-butyl-hydroxylamine) effects.

11. The same order of substrate reactivity was observed as before. Steroidal alkenyl iodides were found to be the most reactive. Enol triflates have smaller reactivity while the bromo-derivative was completely unreactive.

12. When *N*-methyl-hydroxylamine was used as the nucleophile, the regioselectivity of the reaction has been strongly influenced by the structure of the substrate.

(a) Selectivities of reactions of steroidal derivatives with a lactame-structure in the A-ring essentially differ from the selectivities of the reactions of other steroids.

(b) It has been proved, that the reason of the marked difference in the regioselectivity can not be the coordination of the lactame ring to the palladium. The difference can probably be explained by the 'long-range effect' of steroids, which means electronic interaction between the functional groups of the steroid skeleton.

13. The use of an appropriate solvent is also a crucial point regarding the selectivity of the reaction. In DMF the *N*-acylated or *O*-acylated products formed with good selectivity depending on the structure of the steroid substrate. In the case of toluene the two products

could be found in almost equal amounts in the reaction mixture. Both of the products could be produced in good yields by using the appropriate solvent.

14. The selectivity of the reaction in the presence of *N*-methyl-hydroxylamine was further investigated. According to the results, the *O*-acylated derivatives can not spontaneously transform to the *N*-acylated compounds under the conditions of the catalytic carbonylation reaction.

IV. SIGNIFICANCE OF THE SCIENTIFIC RESULTS

The main goal of my work was to synthesise novel biologically active steroidal hydrazides and hydroxamic acid derivatives in high yields and with good selectivities.

It was proved that the palladium-catalysed homogeneous carbonylation could be used efficiently for the synthesis of the compounds mentioned above.

The synthesis of the steroidal hydrazides was the first example for a homogeneous carbonylation in the presence of hydrazines as nucleophiles. Also, the carbonylation of substituted hydroxylamines had been a relatively unexplored field of research before.

It has been shown, that the simple ring closure reactions of steroidal diacylated hydrazines can be used as potential methods in synthesis of drugs.

V. SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS RELATED TO THE THESIS

PUBLICATIONS:

1. L. Kollár, Zs. Szarka, J. Horváth, Z. Tuba

Facile, high-yielding synthesis of steroidal hydrazides via homogeneous hydrazinocarbonylation reaction

Tetrahedron Letters 38 (25) (1997) 4467-4468

2. R. Skoda-Földes, Zs. Szarka, L. Kollár, Z. Dinya, J. Horváth, Z. Tuba

Synthesis of *N*-substituted steroidal hydrazides in homogeneous catalytic hydrazinocarbonylation reaction

J. Org. Chem. 64 (1999) 2134-2136

3. Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba

Novel method for the high-yielding synthesis of steroidal hydroxamic acid derivatives
Synth. Comm. 30 (11) (2000) 1945-1953

4. Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, Z. Berente, J. Horváth, Z. Tuba

Highly efficient synthesis of steroidal hydroxamic acid derivatives via homogeneous catalytic carbonylation reaction

Tetrahedron 56 (29) (2000) 5253-5257

5. Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, J. Horváth, Z. Tuba, L. Kollár

Synthesis of Steroidal Diacyl Hydrazines and Their 1,3,4-Oxadiazole Derivatives

Steroids 67 (7) (2002) 581-586

PRESENTATIONS:

1. Szarka Zsolt, Skodáné Földes Rita

Szteroidok reakciói hidrazin-származékokkal (oral presentation)

XXI. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 1998. október 26-28.

2. Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba

Novel Method of High-Yielding Synthesis of Steroidal Hydrazides and Steroidal Triazole and Oxadiazole Derivates via Homogenous Hydrazinocarbonylation Reaction (poster)

2nd International School of Organometallic Chemistry, Camerino, Italy, 11-15. 09. 1999.

VI. FURTHER SCIENTIFIC PUBLICATIONS

Zs. Szarka, R. Skoda-Földes, L. Kollár

Facile synthesis of novel ferrocene α -ketoamides via homogeneous catalytic carbonylation

Tetrahedron Letters 42 (4) (2001) 739-741