

K A N D I D Á T U S I É R T E K E Z É S T É Z I S E I

A 8-AZAGONÁN-VÁZAS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE ÉS
SZTEREOKÉMIAJA

IRTA:

VEDRES ANDRÁS

EGYETEM SZERVEZÉSEKÉRTI INTÉZET
BUDAPEST
1980

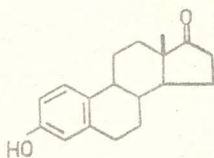
T É Z I S E K

AZ ÉRTEKEZÉS ELŐZMÉNYEI ÉS KUTATÁSI CÉLKITŰZÉSEI	2
AZ ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK	3
AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI	4
Új 8-azasztteroid szintézis	4
A 8-azagona-12-on származékok térszerkezetének meghatározása	5
A 8-azagona-12-on származékok reakcióinak tanulmányozása	8
AZ EREDMÉNYEK JELENTŐSÉGE ÉS HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI	12
AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓINK ...	13

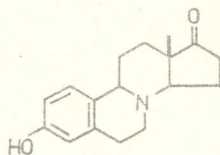
AZ ÉRTEKEZÉS ELŐZMÉNYEI ÉS KUTATÁSI CÉLKITÜZÉSEI

Számos érdekes fiziológiai hatást mutató alkaloid - a solanin, veratrin stb. - szteroid származék. Ez indíthatta az ötvenes évek elején a vegyészeket arra, hogy a biológiai hatás tanulmányozása végett bázikus szteroidokat szintetizáljanak. Azokat a vegyületeket, melyek a nitrogénatomot a szterán-váz valamely szénatomja helyett tartalmazzák, azaszteroidoknak nevezzük. A hatvanas évektől kezdve a szteránok hatásszélességének szűkítése reményében egyre több kutató kezdett foglalkozni az ilyen vegyületekkel.

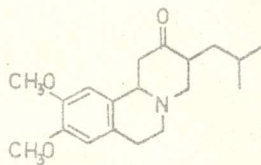
Figyelmünket a 8-azaszteroidok keltették fel sajátos szerkezetükkkel, bennük ugyanis a kinolizidinváz alkotja a B- és C-gyűrűt, így a szteránokon kívül strukturális rokonság áll fenn egyes alkaloidokkal és hozzájuk hasonló farmakonokkal is. Ezen az alapon jól kiaknázható, újszerű farmakológiai hatásokat vártunk ezektől az anyagoktól.



Osztron



8-azaosztron



Tetrabenazin

A témaválasztást indokolja továbbá, hogy a kinolizinvázas alkaloidok kutatásában a korábbi hazai eredmények és gazdag tapasztalatok kitűnő alapot szolgáltattak ezen a területen a munkához.

Az emetin totálszintéziséénél kidolgozott cikloaddíciós módszert kívántuk kiterjeszteni úgy, hogy 8-azagona-12-onokhoz jussunk. Ezek a vegyületek legkevesebb három királis szénatommal rendelkeznek, ez esetben négy diasztereoizomer racemát alakjában fordulhatnak elő. Célul tűztük ki vegyületeink térszerkezetének feltárását, illetőleg a 8-azagonánok térkémiájának megismerését. Evégből tanulmányoztuk a 8-azagona-12-onok legjellemzőbb kémiai reakcióit.

A téma közel tíz éve szerepel az EGYT Gyógyszer-vegyészeti Gyár kutatási feladatai között. A vegyület-család kémiaiájának megismerése lehetőséget nyújt a gyógyszerkémiai kutatásokra, amely az egész munka gyakorlati értékét adja.

AZ ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Munkánk során vegyületeink előállításakor a modern szerves kémia makro és félmikro preparatív módszereit alkalmaztuk. A reakciókörülmények kialakításánál figyelembe vettük anyagaink fokozott érzékenységet, epimerizációs hajlamát. Az előállított sztereoizomerek elválasztása kromatográfiás eljárásokkal, szelektív kristályosítással és extrakcióval történt. Az izomerek tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg kromatográfiás eljárást dolgoztunk ki. A reakciók követése, a különféle epimerizációs folyamatok kinetikájának vizsgálata kromatográfiával illetve ultraibolya-spektroszkópia segítségével történt. Az anyagok fizikai paramétereit a szokásos módszerek /op., elemáanalízis, pK_A , UV, IR, H^1 -NMR stb./ alkalmazásával határoztuk meg.

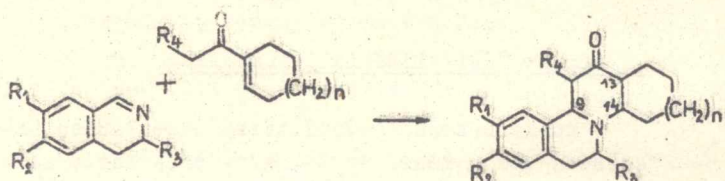
A térszerkezetek feltárása kémiai reakciókkal és bizonyos spektroszkópiái paraméterek összevetésével történt.

Adott esetben, származékokon keresztül, ismert szerkezetű anyagokkal is összehasonlítottuk a levezetett szerkezeteket.

AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

Új 8-azaszteroid szintézis

Kiterjesztettük az emetin totálszintézisének ki-dolgozott cikloaddíciós módszert olyan értelemben, hogy az 1 dihidro-izokinolinokat 2-4 cikloalkén származékokkal reagáltattuk. Ekkor a kiindulási cikloalkén gyűrűtag-számától függően 5, 6 és 7 tagu D-gyűrűt tartalmazó 8-aza-gona-trién-12-on származékok /pl. 5, 6 és 7/ képződnek.



1

2 n=0

5 R_{1,2}=MeO R_{3,4}=H

2 n=1

6 R_{1,2}=MeO R_{3,4}=H

4 n=2

7 R_{1,2}=MeO R_{3,4}=H

Előállítottunk egy sor új vegyületet, melyekben váltakozó D-gyűrűtagszám mellett az aromás magon különféle alkoxi vagy hidroxicsoport helyezkedett el, míg az R₃ és R₄ szubsztituens hidrogén vagy metil csoport volt.

Részletesen vizsgáltuk ezt a cikloaddíciót. Megállapítottuk, hogy a folyamat csak katalizátorok jelenlétében játszódik le. A savkatalízis sajátos. Növelve a sav mennyiségét a reakciósebesség kezdetben nő, majd az 1 dihidro-izokinolinhoz szükséges ekvivalens mennyiséghez közelítve csökken. Ennél több sav ismét gyorsítja a reakciót. A víz és lugok katalizáló hatása elmarad a savakétól. Azt találtuk, hogy az aminok sói szintén elősegítik a folyamat végbementét. A kis térigényű primer-amin-sók katalizáló hatása a legnagyobb.

A cikloaddíció mechanizmusát vizsgálva megállapítottuk, hogy esetünkben is benzo-/a/-kinolizidineknél tapasztalt reakciómenettel lehet számolni.

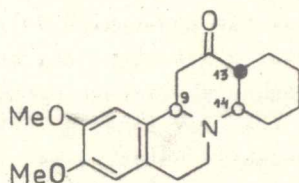
A három királis szénatommal /C-9, C-13, C-14/ rendelkező 8-azagonán-származékok /pl. 5 és 6 ketonok/ négy diasztereoizomer racémát /normál, pszeudo, allo, epiallo/ alakjában fordulnak elő.

A cikloaddíciók során 2a ciklopentén és 4a cikloheptén származékot alkalmazva két-két /5a, 5b illetve 7a, 7b míg 3a acetil-ciklohexén esetén három izomer /6a, 6b, és 6c/ keletkezett. Megállapítottuk, hogy a katalizátor célszerű megválasztásával az izomerarány befolyásolható. Primer amin-sók jelenlétében 2a ketont alkalmazva például 5a, míg 3a-nál 6a keletkezik túlsúlyban, báziskatalízis során 5b illetve 6b izomer a főtermék 2a illetve 3a esetén.

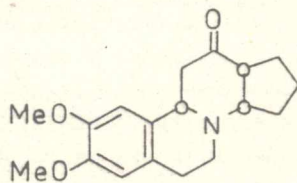
A 8-azagona-12-on származékok térszerkezetének meghatározása

Az értekezésben a szintetizált 8-azagonán származékok közül a három királis szénatommal rendelkező 5 és 6 tagu D-gyűrűs származékok /pl. 5 és 6 ketonizomerek/ szerkezetfelderítésével foglalkoztunk.

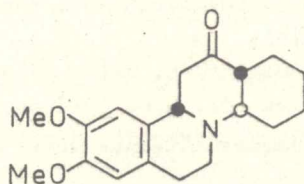
A térszerkezeteket az alábbi módon határoztuk meg. Tanulmányoztuk a ketonizomerek savakban és bázisokban végbemenő átalakulásait, enolizáció révén ugyanis a C-13,



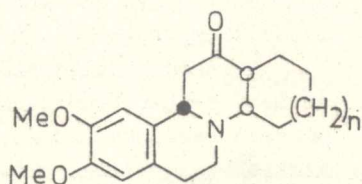
6a normal^x



5a allo

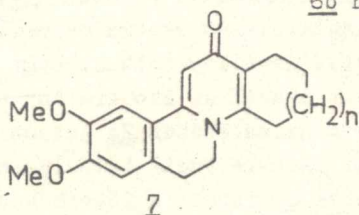


6c pszeudo

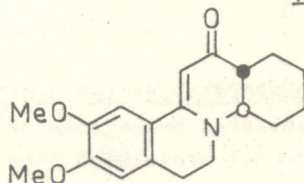


5b n=0 epiallo

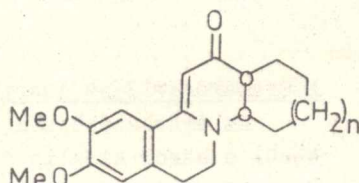
6b n=1



7



8



9a n=0

9b n=1

^xAz anyagok racemátok, de a képletek csak a H-14 alfa térállású enantiomert ábrázolják.

míg gyűrűllyelással a C-2 szénatomon epimerizálódhatott. Kísérleteink eredményeiből megállapítottuk, hogy a 6a és 6c a karbonilcsoport melletti szénatomon epimeriek. A C-9 epimerizációt dehidrogénezés révén kívántuk meghatározni. Az alkaloidekémiaiában szokásos mercuri-acetátos módszer nem vezetett eredményre, 7 tuloxidált származékok keletkeztek. Kidolgoztunk egy szelektív oxidációs módszert a 9,11-dehidro származékok előállítására. A 6a és 6c izomerekből azonos /8/ míg a 6b-ből egy másik /9b/ enamino-ke-ton képződött. Így az előző kettő egymásnak C-9 epimer párja. A 8 és 9b enamino-ke-tonok C/D gyűrűkapcsolatát spektroszkópiail /UV és H^1 -NMR/ módszerekkel határoztuk meg, amely az előzőben transz míg az utóbbiban cisz volt. Azonos, cisz-telítetlen, származékot /9a/ kaptunk az 5a és 5b izomerekből, így ezek is C-9 epimerpárnak adódtak.

A szokásos módszerekkel /relatív oxidációs sebesség, Bohlmann-sávok, Uskokovič-szabály/ határoztuk meg a kinolizidinváz konformációját, illetőleg a H-9 térállását. Az utóbbi a 6c ke-tonban cisz és ekvatoriális, míg a többi /5a, 6a, 6b/ izomerben axiális. Az 5a és 6a transz-, a másik kettő cisz-kinolizidinváz konformációban egyszítél. Fentiekből következik, hogy az 5a allo, a 6a normál, a 6c pszeudo, míg az 5b és 6b epiallo konfigurációval rendelkezik.

Az 5 ke-tonokra levezetett térszerkezeteket összevetéssel is ellenőriztük. Előállítottuk belőlük azokat a megfelelő szénhidrogéneket, melyeknek konfigurációit mások már meghatározták.

Az 5 és a 6 D-homo-ke-tonizomerek együtt a lehetséges négyféle konfigurációt megjelenítik. Rámutatunk a D-gyűrű tagszámától függő termodinamikai okokra, amelyek egy homológon belül bizonyos konfigurációju izomerek hiányát okozzák.

A 8-azagona-12-on származékok reakcióinak tanulmányozása

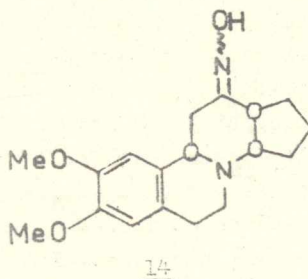
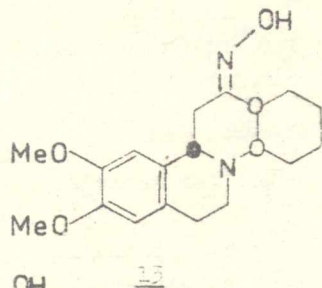
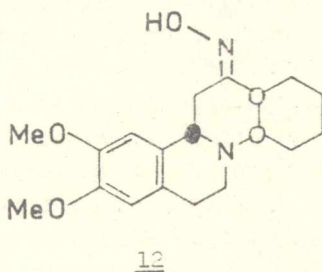
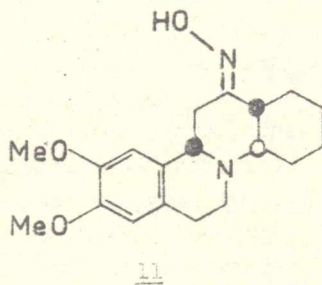
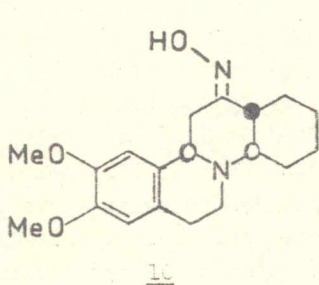
A feltárt térszerkezetek helyességét az anyagok kémiai reakcióival bizonyíthatjuk. A lehetséges négyféle konfigurációju keton karbonilcsoportjának, valamint a 8-as pozícióban lévő nitrogénatomjának a különböző átalakítások során, az eltérő szterikus faktori miatt jellemző módon kell viselkednie. A bizonyításra a reakciók tanulmányozása a vegyületcsalád benatárolás megismerését is jelenti. Elsőként röviden a nitrogénatom reakcióit érintjük.

A 8-azagona-12-on származékok a karbonilcsoport induktív effektusa következtében gyenge bázisok. A pszeudo 6c keton a legbázisusabb, aminek strukturalis oka, hogy a magános elektronpár ariális állásu, valamint az aromás gyűrű síkjában helyezkedik el.

Az 5 és 6 ketonok metil-jodiddal történő kvaternizálás során jellemző módon viselkedtek. Érdekes, hogy az allo konfigurációju 5a ketonból 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolin-metajodid keletkezett. A gyűrűrendszer szétválasztása meggyőzően bizonyítja az 5a keton allo konfigurációját, melyre a D-gyűrűnek és a magános elektronpárnak a közelsége jellemző. A belépő metilcsoportra nagyfokú térgátlás hat, amely feszítő hatást gyakorol a molekulavázra.

A karbonilcsoport reakciói közül az oximképzés különösen alkalmasnak bizonyult a szerkezet és a reakciókészség közötti összefüggések megállapítására. A négyféle konfigurációt megjelölő 5 és 6 ketonokat hidroxilaminnal reagáltattuk, amikor 10-15 oximok keletkeztek.

Ezek konfigurációját deoximálás után a ketonokkal történő összevetés révén ellenőriztük, az oximcsoport geometriáját H^1 -NMR spektroszkópiával határoztuk meg.



Megállapítottuk, hogy a térszerkezetekből következően is, a normál konfiguráció 6a és a pszeudo 6c ketonokból csak az E-oxim /10 és 11/, míg az allo 5a ketonból az E- és a Z-oxim /14/ közel azonos arányú elegye keletkezett. Bázikus közegben a 6c, ill. a 6b ketonból az oximképzés epimerizációval együtt játszódott le, minikettőből egyformán 11 és 12 oxim képződött. Az epiallo vázas vegyületek érdekesen viselkedtek.

A 6b ketonból például savas közegben alárendelt mennyiségben Z-oxim /13/ is keletkezett, amely a megfelelő keton kevésbé stabilis /H-9 ekvatoriális/ konformerjének a származéka. Ez a kísérleti tény szép példája a konfiguráció-konformáció sajátos dialektikájának.

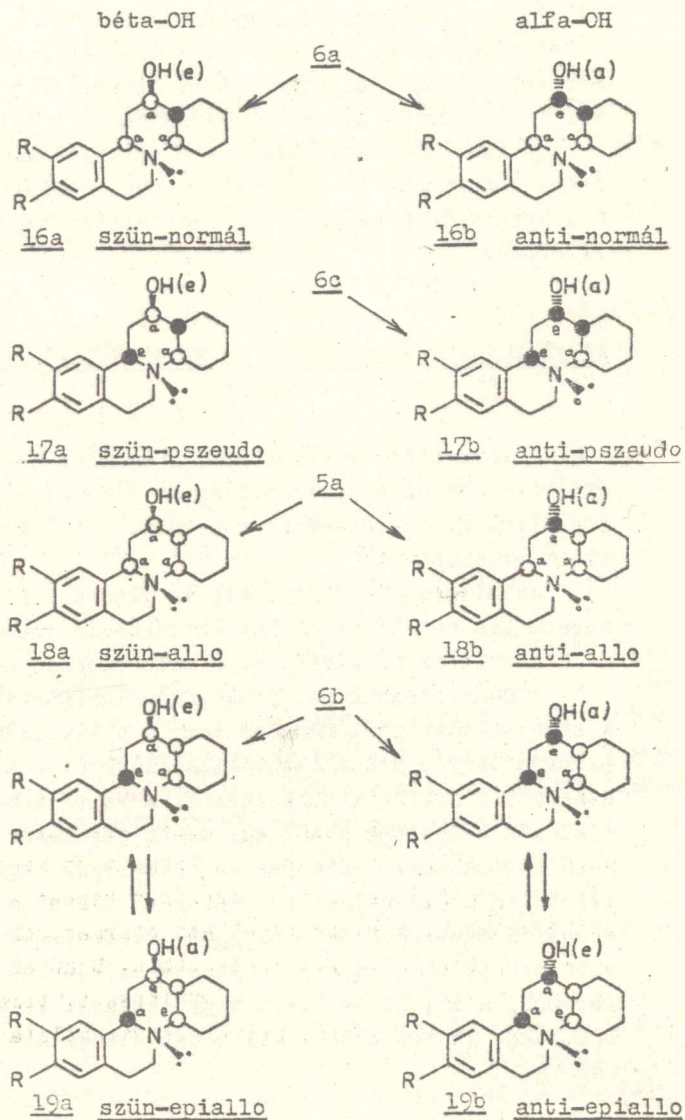
A másik karbonilcsoport reakció, amit tanulmányoztunk, a szekunder alkohollá történő redukció volt. A bemutatott konformáció-váltással ott is találkozni fogunk.

A négy lehetséges konfigurációjú keton /5 és 6/ redukciójakor a 12.sz. szénatomon keletkező új kiralis centrum kialakítása elvben kettőzi az izomerek számát.

Különböző térkitöltésű reagensekkel redukáltuk a karbonilcsoportot. Kísérleteink eredményeként egyrészt rámutattunk a redukciók szelektivitásának okaira, másrészt az elvileg lehetséges nyolc izomerből hetet megkaptunk. A hiányzó 17a alkohol-izomer szterikus okok miatt nem képződhet. A feltárt tények nemcsak a vegyületeink térkémiiai viszonyait tájékozták, hanem bizonyos szintig a redukciók mechanizmusára is utaltak.

Az alkoholok térszerkezetét kémiai és spektroszkópiai módszerekkel bizonyítottuk be. Az epiallo-váz flexibilitása miatt a 6b ketonból készült alkoholoknál különös jelentőséggel bír a hidroxilcsoport térállásának bizonyítása. Alkoholjaink észterezési reakcióinak sebességéből arra a következtetésre jutottunk, hogy mindkét epiallo-váz as epimerben /19a és b/ a hidroxilcsoport ekvatoriális térállású. Kettő közötti szerkezeti különbségekre jól utal az Oppenauer-oxidáció, amikor is azonos körülmények között csak a 19b anti-izomer alakul át a megfelelő ketonná.

A 18a szün-allo alkohol konfigurációját az IR-spektrumokból, az intramolekuláris hidrogénhidak alapján bizonyítottuk, míg a többi vegyület térszerkezetét H^1 -NMR



spektroszkópiával igazoltuk. Az analizálhatóság érdekében az acetoxi-származékokat is vizsgáltuk, mivel a bevitt karbonilcsoport hatására a spektrumban az átfe-dések csökkentek. Így az összes királis szénatomon lévő proton analízise sikerrel járt. További vizsgálatok révén feltártuk az alkoholok konformációit is.

A származékoknál megismert sztereokémiai összefü-gések önmagukban is bizonyító erővel rendelkeznek a 8-azagona-12-on származékok már feltárt térszerkezetét illetően.

AZ EREDMÉNYEK JELENTŐSÉGE ÉS HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A bemutatott szerves kémiai munka a 8-azaaszteroidok gyógyszerkémiai kutatásának egyik oldala. Röviden össze-foglaljuk gyógyszerkémiai kutatásunk biológiai területén elért eredményeit.

Az általunk szintetizált és vizsgált származékoknak hormonális hatása nincs. Ennek valószínű oka, hogy a C-18 anguláris metilcsoport a molekulákban nem szerepel.

A 8-azagonának más jellegzetes hatásokat mutatnak. A térszerkezetüktől függően vagy a szteroid sziv-gliko-zidokra vagy a kinolizidin-alkaloidokra emlékeztető élettani effektusok észlelhetők. A vázon elhelyezkedő funkciós csoportok közül egy adott sorozaton belül a C-12 karbonilnál kedvezőbb az oxim-, vagy hidroxicsoport, illetőleg a 2,3-helyzetben másokhoz képest a dimetoxi-szubsztituens. A 8-azagona-12-on származékok egyéb funk-ciós csoportok hordozói is lehetnek. Ujabban aminokat, karbonsavakat, kéntartalmu vegyületeket, terciér-kar-binolokat is készítünk, melyeknek vizsgálata folyamat-ban van.

A normál és allo konfigurációju vegyületek a digitálishoz hasonló aktivitással rendelkeznek. A kiemelésre került EGYT-1781 jelű vegyületnek /10 oxim/ például, a szív perctérfogatóát növelve erős pozitív inotrop és negatív kronotrop hatása van. A szer jelenlétében az izolált szív-preparátumok rendkívül sokáig életben tartathatók. További különlegesség az, hogy serkenti az anyag a szívizom tenyészetek növekedését. Eredményeink alapján egy új szív-gyógyszer kifejlesztésének komoly realitása van.

Az epiallo konfigurációju anyagok nyugtató hatásuak, míg a pseudo vázas vegyületek hatástalanok. Kiemelendő az EGYT-1623 jelű vegyület /12 epiallo-oxim/, amely állatkísérletekben sajátos hatással rendelkezik. Ugy nyugtat, hogy a veszélyhelyzetekben az életfontos viselkedésválaszokat és vegetatív reflexeket csak igen kevésbé befolyásolja, mérsékeli viszont a fájdalomingerrel kiváltott vegetatív reakciókat. A jelenségnek oka lehet, hogy az anyag a szerotonint változatlanul hagyva, csökkenti az agyi dopamin és noradrenalin szintet.

Az EGYT-1623 jelű vegyületnek a többi hasonló hatásu szerhez képest számos előnye van. Nem gátolja a vegetatív regulációt, nem jelentkeznek a kolinerg túlsúlyból adódó káros mellékhatások. A krónikus toxikológiai vizsgálatok szerint az anyagnak semmilyen káros hatása nincs. Az emberen történő kipróbálás folyamatban van.

AZ ÉRTEKEZÉS TEMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓINK

- /1/ Szántay Cs.- Vedres A.- Thuránszky K.- Balogh Gy.-
- Vedres M.: 2.617.440 sz. NSzK szabadalom; CA 86, 896
- /2/ Szántay Cs.- Vedres A.- Balogh Gy.- Vedres M.:
174.565. sz. magyar szabadalom.

- /3/ Szántay Cs.- Vedres A.- Tóth G.: Heterocycles 6, 1973 /1977/.
- /4/ Vedres A.- Tóth G.- Szántay Cs.: Synthesis of 8-azasteroids, 6th Intern. Congress of Het.Chem., Téhéran, 1977.
- /5/ Vedres A.- Balogh Gy.- Thuránszky K.- Szántay Cs.: Synthesis and Pharmacological Properties of 8-azagonane-12-one-oximes, 6th Intern. Symposium on Med. Chem., Brighton, 1978.
- /6/ Szántay Cs.- Vedres A.- Thuránszky L.: Pharmacological Activity of 8-azagonanes, National Meeting of The Amer. Chem. Soc., Kalamazoo, 1978.
- /7/ Ladányi L.- Tömpe P.- Vedres A.- Szántay Cs.: Pulse Polarography of 8-aza-12-ketosteroids, Euroanalysis III. Conference, Dublin, 1978.
- /8/ Szántay Cs.- Tóth G.- Vedres A.: Synthesis of 8-azasteroids, 11th Intern. Symposium on Chem. of Natural Products, Varna, 1978.
- /9/ Vedres A.- Balogh Gy.- Szántay Cs.: 8-azagona-12-on származékok szintézise és térszerkezete, Vegyészkonferencia 1979, Sopron.
- /10/ Tóth G.- Vedres A.- Szántay Cs.: 8-azagona-12-on származékok ¹H és ¹³C nmr vizsgálata, Vegyészkonferencia 1979. Sopron.
- /11/ Mák M.- Tamás J.- Vedres A.- Szántay Cs.: Sztereoiszoméria hatása a 8-azagona-12-on származékok elektronbombázásos fragmentációjában, Vegyészkonferencia 1979. Sopron.
- /12/ Mátrai E.- Ladányi L.- Vedres A.- Szántay Cs.: 8-azagona-12-on származékok IR és Raman-spektroszkópiai vizsgálata, Vegyészkonferencia 1979. Sopron.
- /13/ Mester T.- Vedres A.- Szántay Cs.: Anomális reakció a telítetlen 8-azasteroid ketonok oximálásánál, Vegyészkonferencia 1979. Sopron.