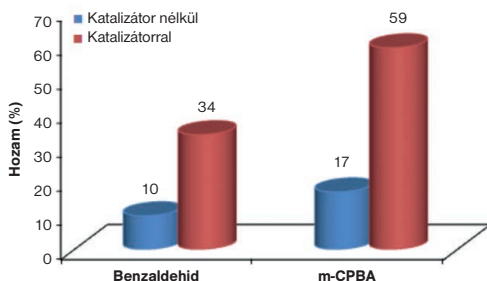
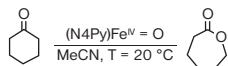
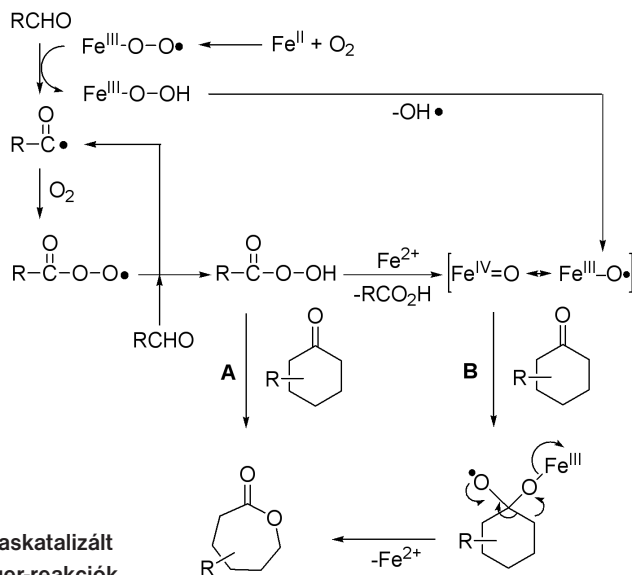


$[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{N4Py})(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}_0 = 1,00 \times 10^{-5}$ M, $[\text{ciklohexanon}]_0 = 1,00 \times 10^{-2}$ M, $[\text{benzaldehyd}]_0 = 1,50 \times 10^{-1}$ M vagy $[\text{m-CPBA}]_0 = 1,50 \times 10^{-1}$ M.



7–8. ábra. Vaskatalizált Baeyer–Villiger-reakciók



Köszönetnyilvánítás. A kutatás az Országos Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA K108489) finanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- [1] M. Costas, M. P. Mehn, L. Que, Jr., *Chem. Rev.* (2004) 104, 939.
- [2] J.-U. Rohde, J. H. In, M. H. Lim, W. W. Brennessel, M. R. Bukowski, A. Stubna, E. Münck, W. Nam, L. Que, Jr., *Science* (2003) 299, 1037.
- [3] M. H. Lim, J.-U. Rohde, A. Stubna, M. R. Bukowski, M. Costas, R. Y. N. Ho, E. Münck, W. Nam, L. Que, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2003) 100, 3665.
- [4] J. Kaizer, M. Costas, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* (2003) 42, 3671.
- [5] M. P. Jensen, M. Costas, R. Y. N. Ho, J. Kaizer, A. Mairata y Payeras, E. Münck, L. Que, Jr., J.-U. Rohde, A. Stubna, *J. Am. Chem. Soc.* (2005) 127, 10512.

- [6] J. Kaizer, E. J. Klinker, N. J. Oh, J. U. Rohde, W. J. Song, A. Stubna, E. Münck, W. Nam, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* (2004) 126, 472.
- [7] E. J. Klinker, J. Kaizer, W. W. Brennessel, N. L. Woodrum, C. J. Cramer, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* (2005) 44, 3690.
- [8] A. R. McDonald, L. Que, Jr., *Coord. Chem. Rev.* (2013) 257, 414–428.
- [9] J.-U. Rohde, S. Torelli, X. P. Shan, M. H. Lim, E. J. Klinker, J. Kaizer, K. Chen, W. Nam, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* (2004) 126, 16750.
- [10] G. Baráth, J. Kaizer, J. S. Pap, G. Speier, N. E. Bakkali-Taheri, A. J. Simaan, *Chem. Commun.* (2010) 46, 7391.
- [11] D. Lakk Bogáth, G. Speier, M. Surducun, R. Silaghi-Dumitrescu, A. J. Simaan, B. Fature, J. Kaizer, *R. S. C. Advances* (2015) 5, 2075.
- [12] D. Lakk-Bogáth, G. Speier, J. Kaizer, *New J. Chem.* (2015) 39, 8245.

Frank Éva–Wölfling János–Schneider Gyula

■ SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék, Sztteroidkémiai Kutatócsoport

Új vegyületek, új hatások

Sztteroidkémiai kutatások Szegeden

Az SZTE Szerves Kémiai Tanszékén a természetes eredetű szerves vegyületek kutatása több évtizedes múltra tekint vissza. A korábban folyó peptidkémiai, alkaloidkémiai és heterociklusos molekulákkal folytatott intenzív kutatások a múlt század hatvanas éveitől kezdve a szteránvázis vegyületekkel végzett kísérletes munkákkal egészültek ki. Ez utóbbi tématerület a mai napig is a Tanszék egyik fő kutatási profilját képezi. A Sztteroidkémiai Kutatócsoport különböző alapvázú szteroidszármazékok (elsősorban természetes nemi hormonok és analogonjaik) szintetikus szerkezetmódosításával foglalkozik. A nemi

hormon receptorok szerkezetére és az endogén ligandumok kötődésére vonatkozó információink mára jelentősen kibővültek és az is ismertté vált, hogy a természetes szteroidok alapvázán végzett kémiai módosításokkal a hormonhatás háttérbe szorítása mellett egy merőben új főhatás léphet előtérbe. Közismert, hogy napjainkban a rákos megbetegedések gyakorisága igen magas, továbbá, hogy a nemi hormonok bizonyos ráktípusok (elsősorban emlő-, petefészek- és prosztaták) kialakulásában, illetve progressziójában alapvető szerepet játszanak. Fő célként ezért olyan módosított nemi hormon származékok kutá-

tására helyezük a hangsúlyt, melyek valamilyen módon beavatkozhatnak ebbe a folyamatba. Az átalakítások az egyszerű funkciós csoportok beépítésén túlmenően gyűrűfelnyitási és gyűrűbővítési reakciókra, heterociklusos származékok szintézisére, valamint a szteroidok egyéb bioaktív molekulákkal képzett hibridjeinek előállítására terjednek ki. A természetes vegyületek és származékaik 3-as, 17-es és 20-as helyzetű funkciós csoportjai kézenfekvő lehetőséget biztosítanak a szintetikus átalakításra, valamint a szomszédos (C–2, C–4, C–16, C–21) helyzetű szubsztitúciók is viszonylag könnyen megvalósíthatók a

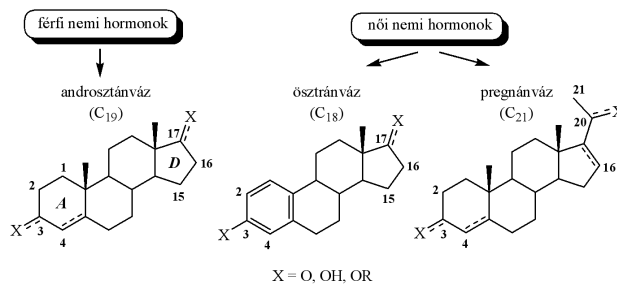


már meglévő csoportok kémiai reaktivitását kihasználva (1. ábra). Éppen a könnyebb kivitelezhetőség miatt a legtöbb szintetikus módosítás ezekben a pozíciókban történik, vagyis a szteránváz A és D gyűrűjét érinti. A meglévő csoportoktól távolabb eső szénatomok (pl. C-1 vagy C-15) általában csak többlépéses reakcióúton funkcionálizálhatók, de így olyan származékokhoz juthatunk, melyek szerkezete jelentősen eltér a természetes vegyületektől, és ez a bioaktivitásokban is jelentős változást okozhat.

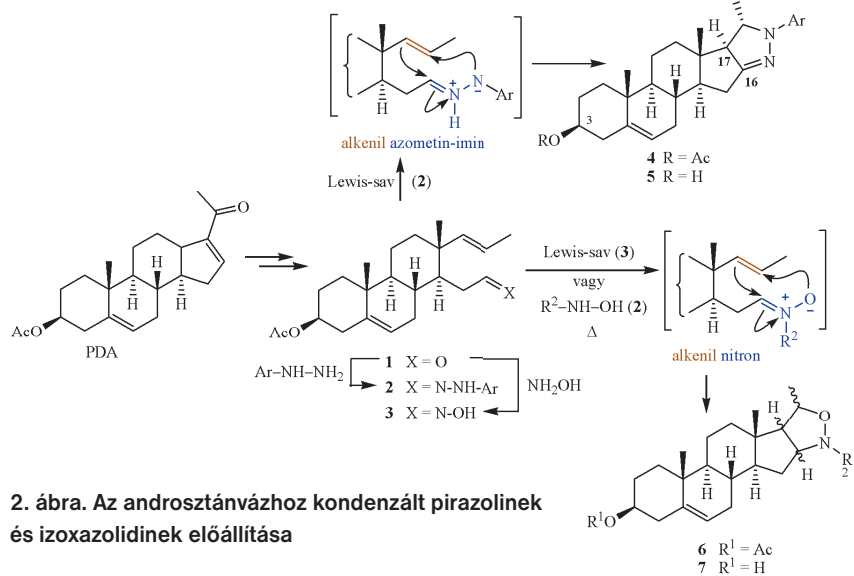
A kísérleti tapasztalatok azt mutatják, hogy a különböző heterociklusok szteránvázba építésével az eredeti molekula kémiai és biológiai tulajdonságai nagymértékben megváltozhatnak. A 17-es helyzetben heterociklust tartalmazó androsztánváz vegyületek számos képviselője hatékonyan gátolja az androgén hormonok bioszintézisében kulcsszerepet játszó citokróm P450-függő 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz (cP450_{17 α}) enzim működését, ami az androgénfüggő betegségek (pl. prosztaták) kezelésében nyújthat terápiás lehetőséget. Az utóbbi évek kutatási eredményei azt is igazolták, hogy számos szteránváz heterociklusos vegyület összetett hatásmechanizmussal közvetlenül és szelektív módon képes a ráksejtekre hatni: ennek eredményeként azok burjánzása megakadályozható, ugyanakkor az egészséges sejtosztódás érintetlen marad [1]. Így a heterociklusos szteroidok alkalmazása a célzott rákterápia kiváló lehetőségét kínálja. A továbbiakban kutatócsoportunk néhány olyan módosítási kísérletéről számolunk be, melyek farmakológiai szempontból is figyelemre méltónak bizonyultak.

Az 1,3-dipoláris cikloaddíció (1,3-DC) kizárólag öttagú heterociklusok előállítására alkalmas módszer, melynek során egy 1,3-dipoláris sajátságú molekula vagy molekularész két- vagy háromszoros kötést tartalmazó, úgynevezett dipolarofillel történő gyűrűzárásával jön létre a két vagy több heteroatomot tartalmazó gyűrű. A szteránváz vegyületeken végzett szintézisek történhetnek intramolekulárisan, amikor mindkét említett reakciópartner a szteránváz vegyület részét képezi, valamint intermolekulárisan, amikor is szteránváz dipólust vagy dipolarofilt reagáltatunk egy alkalmas reakciópartnerrel.

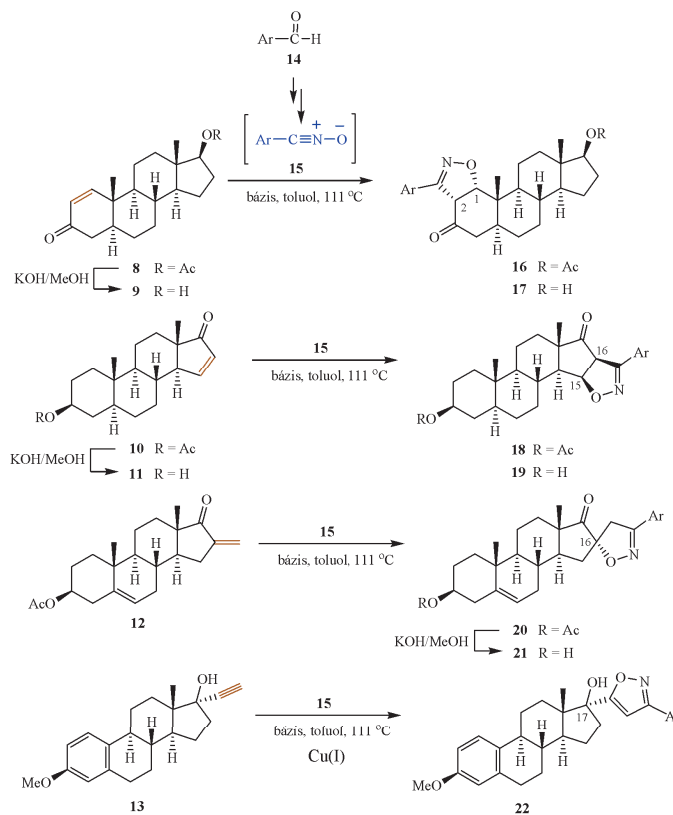
Az intramolekuláris reakciók kivitelezéséhez a 2. ábrán szereplő pregnadienol-acetáttól (PDA) többlépéses szintézissel nyerhető D-szeoaldehid (1) kiváló lehetőséget kínált. A szeoaldehidből képzett fenilhidrazonok (2) Lewis-sav hatásá-



1. ábra. Nemi hormon származékok leggyakoribb módosítási helyei



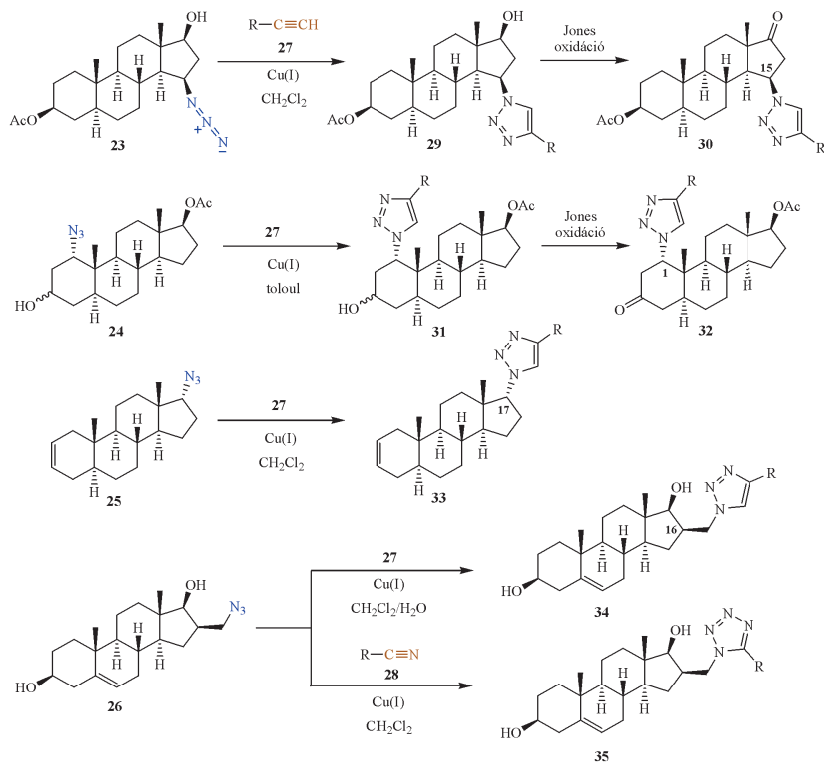
2. ábra. Az androsztánvázhoz kondenzált pirazolinok és izoxazolidinek előállítása



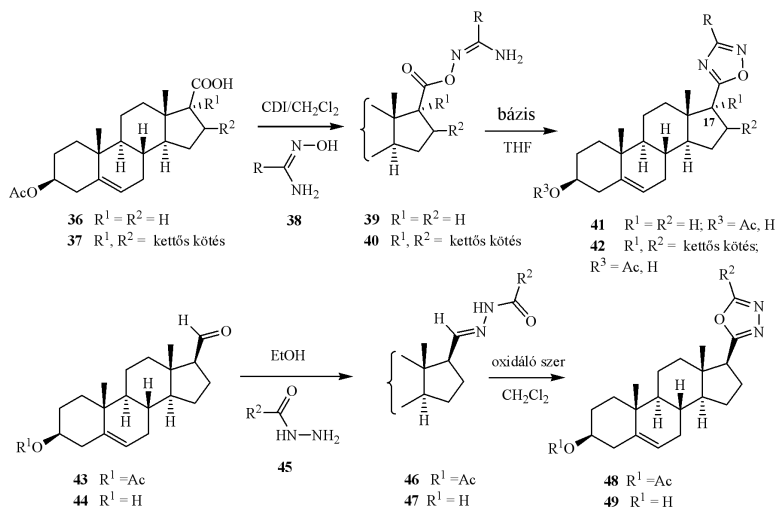
3. ábra. Az androsztánvázhoz kondenzált és spiro-izoxazolidinek, valamint ösztánvázhoz kondenzált 17-exo-izoxazolidinek előállítása

ra azometin-imin 1,3-dipólusként reagáltak az oldallánc kettős kötésével, és androsztánváz D gyűrűjéhez kondenzált pirazolinok (4) keletkeztek [2, 3]. Ugyanígy az aldoximból (3) Lewis-sav jelenlétében, valamint a 2-es aldehidből N-szubsztituált

hidroxilaminokkal hő hatására képződő alkenil-nitronok gyűrűzárása szteránvázhoz kondenzált izoxazolidinekhez (6) vezetett [4]. A reakciók minden esetben sztereoselektíven egyetlen termék jó hozamú keletkezését eredményezték, melyek közül



4. ábra. Az androsztánvázashoz kapcsolódó triazolok előállítása



5. ábra. Androsztánvázas 17-exo-heterociklusok előállítása karbonilvegyületekből

számos, 3-as helyzetben dezacetilezett származék (5, 7) jelentős sejtosztódás gátló hatást mutatott különböző humán ráksejtvonalakon [5, 6].

Elvégeztük különböző, kettős és hármas kötést tartalmazó szteránvázas dipolarofilek (8–13) és aromás aldehidekből (14) több lépésben előállítható nitril-oxid 1,3-dipólusok (15) intermolekuláris 1,3-DC-ját is, melynek során régió- és sztereoselektíven az androsztánváz A és D gyűrűjéhez kondenzált (16–19) [7], illetve 16-spiroizoxazolínokat (20, 21) [8], valamint özsteránvázas 17-exo-izoxazolát (22) nyertünk [9] (3. ábra). A vegyületek közül néhány szintén jelentős citosztatikus hatást mutatott az *in vitro* farmakológiai vizsgálatokban.

Androsztánvázas azid 1,3-dipólusok (23–26) és terminális acetilének (27), valamint nitrilek (28) intermolekuláris réz(I)-katalizált cikloaddíciójával régiószelktíven a váz különböző szénatomjaihoz kapcsolódó 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolok és 1,5-diszubsztituált tetrazolok állítottunk elő [10–13] (4. ábra). Az 1- és 15-szubsztituált származékok egyes képviselői jelentős antiproliferatív hatást mutattak.

Az 1,3-DC mellett az öttagú heterociklusok előállításának egy másik módját a karbonilvegyületekből kiinduló olyan szintézisek képezzik, melyek során egy szubsztitúciós vagy kondenzációs lépéssel kialakított intermedier megfelelő reagenssel végrehajtott gyűrűzárásával keletkezik a hete-

roatomokat tartalmazó gyűrű. Ezzel a módszerrel androsztánvázas 17-exo-heterociklusos származékokat szintetizáltunk a potenciális cP450_{17α} gátló hatásukat is figyelembe véve (5. ábra).

Szteránvázas karbonsavakat (36, 37) kapcsoló reagenssel (CDI) aktiváltunk, majd különböző amidoximokkal (38) reagáltatva O-acil-amidoximokat (39, 40) kaptunk. A vegyületek erős bázis hatására bekövetkező gyűrűzárása 1,2,4-oxadiazolokhoz (41, 42) vezetett [14]. Aldehidek (43, 44) savhidrazidokkal (45) való kondenzációs reakciójával ugyanakkor N-acil-hidrazonokhoz (46, 47) jutottunk, melyek oxidatív gyűrűzárása 1,3,4-oxadiazolok (48, 49) eredményezett [15, 16]. A nyílt láncú köz-titermékek és a gyűrűs vegyületek számos képviselője hatékonyan gátolta a vizsgált ráksejtek osztódását, míg néhány oxadiazol-származék a cP450_{17α} hatásos inhibitorának bizonyult.

A bemutatott példákban kiténik, hogy a heterociklusos szteránvázas vegyületek kutatása mind sztereokémiai, mind farmakológiai szempontból érdekes feladat és hasznos szerkezet-hatás összefüggések felismeréséhez vezethet, ami támpontot nyújthat a további, hatékony vegyületek tervezéséhez.

IRODALOM

- [1] É. Frank, Gy. Schneider, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2013) 137, 301.
- [2] É. Frank, Z. Mucsi, I. Zupkó, B. Réthy, G. Falkay, Gy. Schneider, J. Wölfling, J. Am. Chem. Soc. (2009) 131, 3894.
- [3] É. Frank, Zs. Kardos, J. Wölfling, Gy. Schneider, Synlett (2007) 1311.
- [4] É. Frank, Z. Mucsi, M. Szécsi, I. Zupkó, J. Wölfling, Gy. Schneider, New J. Chem. (2010) 34, 2671.
- [5] R. Minorics, T. Szekeres, G. Krupitza, P. Saiko, B. Giessrigl, J. Wölfling, É. Frank, I. Zupkó, Steroids (2011) 76, 156.
- [6] I. Zupkó, J. Molnár, B. Réthy, R. Minorics, É. Frank, J. Wölfling, J. Molnár, I. Ocsosvzski, Z. Topcu, T. Bitó, L. G. Puskás, Molecules (2014) 19, 2061.
- [7] G. Mótján, Z. Kádár, D. Kovács, J. Wölfling, É. Frank, Steroids (2014) 87, 76.
- [8] É. Frank, D. Kovács, Gy. Schneider, J. Wölfling, T. Bartók, I. Zupkó, Mol. Divers. (2014) 18, 521.
- [9] D. Kovács, Z. Kádár, G. Mótján, Gy. Schneider, J. Wölfling, I. Zupkó, É. Frank, Steroids (2012) 77, 1075.
- [10] Z. Kádár, Á. Baji, I. Zupkó, T. Bartók, J. Wölfling, É. Frank, Org. Biomol. Chem. (2011) 9, 8051.
- [11] Z. Kádár, J. Molnár, Gy. Schneider, I. Zupkó, É. Frank, Bioorg. Med. Chem. (2012) 20, 1396.
- [12] É. Frank, J. Molnár, I. Zupkó, Z. Kádár, J. Wölfling, Steroids (2011) 76, 1141.
- [13] Z. Kádár, D. Kovács, É. Frank, Gy. Schneider, J. Huber, I. Zupkó, T. Bartók, J. Wölfling, Molecules (2011) 16, 4786.
- [14] D. Kovács, J. Wölfling, N. Szabó, M. Szécsi, I. Kovács, I. Zupkó, É. Frank, Eur. J. Med. Chem. (2013) 70, 649.
- [15] D. Kovács, G. Mótján, J. Wölfling, I. Kovács, I. Zupkó, É. Frank, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2014) 24, 1265.
- [16] D. Kovács, J. Wölfling, N. Szabó, M. Szécsi, R. Minorics, I. Zupkó, É. Frank, Eur. J. Med. Chem. (2015) 98, 13.