

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

на правах рукопису

Хват Олександр Вікторович



РЕАКЦІЇ 17-КЕТОСТЕРОЇДІВ, ЇХ 16-АРИЛІДЕНПОХІДНИХ ТА
МОДЕЛЬНИХ СПОЛУК З ОРТО-ФЕНІЛЕНДІАМІНОМ ТА
2-АМІНОТІАЗОЛІНОМ.

02.00.03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків 1996

АВ 34.669



00760282 (P)

Дисертація є рукописом

Роботу виконано на медичному факультеті Харківського державного університету та у лабораторії синтезу гормонів УкрНДІ Фармакотерапії ендокринних захворювань.

НАУКОВІ КЕРІВНИКИ - доктор хімічних наук, професор
ОРЛОВ Валерій Дмитрович;

кандидат хімічних наук, с.н.с.
ЯРЕМЕНКО Федір Георгійович.

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ - доктор хімічних наук, с.н.с.,
КУТУЛЯ Лідія Антонівна
(Інститут монокристалів НАН України,
м.Харків);

кандидат хімічних наук, доцент,
ШКУМАТ Анатолій Петрович
(Харківський державний університет,
м.Харків).

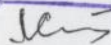
ПРОВІДНА УСТАНОВА - Державний науковий центр лікарських засобів, м.Харків

Захист відбудеться "7" серпня 1996 р. о 14 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради (шифр Д 02.02.14) при Харківському державному університеті (Україна, 310077, м.Харків, пл.Свободи, 4, ауд. 7-80).

З дисертацією можна ознайомитися у Центральній науковій бібліотеці Харківського державного університету.

Автореферат розіслано "23 квітня 1996 р.

Вчений секретар
спеціалізованої ради,
кандидат хімічних наук, доцент

ЛННБ ім. В. Стефаніка
АН України
 Л.О.Слета

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Природа обрала стероїди як одні з найважливіших регуляторів життєдіяльності людини. Досягнення стероїдології дозволили вирішити деякі задачі регуляції фертильності, боротьби з онкозахворюваннями, лікування ряду ендокринопатій. Одним з перспективних напрямків у створенні лікарських засобів є використання стероїда як транспортної форми, здатної переносити прищеплені фармакофорні групи через гемато-енцефалічний бар'єр. Низька гормональна активність похідних андростан-17-она, обраних нами для дослідження, створює сприятливу ситуацію для їх структурної модифікації з метою акцентуації інших фізіологічних ефектів. Наявність в структурі базових стероїдів та їх 16-ариліденпохідних циклопентанового або, відповідно, 2-ариліденциклопентанового фрагментів дає принципову можливість реалізації як відомих реакцій гетероциклізації за участю динуклеофілів і циклононів, так і виявлення непередбачуваних перетворень, пов'язаних зі специфікою молекулярної будови стероїдів.

Мета дослідження. Дослідження реакцій 17-кетостероїдів та їх 16-ариліденпохідних з орто-фенілєндіаміном (о-ФДА) та амініотіазоліном як можливих шляхів одержання нових біологічноактивних сполук; вивчення механізмів цих реакцій та встановлення будови та стереохімії речовин, що утворюються.

Наукова новизна.

1. Відкрита нова реакція $13\beta \rightarrow 13\alpha$ ізомеризації 17-кетостероїдів, що відбувається при взаємодії 13 β -кетону з о-ФДА в оцтовій кислоті (НОАс).

2. На підставі встановленої будови проміжних (відповідні азометини на основі стероїдів 13 α -ряду та о-ФДА) і побічних (сполуки бензімідазольної та феназинової будови з розімкнутим D-циклом) продуктів ізомеризації, що утворюються при проведенні реакції у відсутності води (толуол, каталіз пара-толуолсульфокислотою (p-TsOH)), та реєстрації парамагнітних інтермедіатів, запропоновано можливі механізми виявлених перетворень.

3. Експериментально доведена E-конфігурація цинамільного фрагмента в 16-ариліденпохідних 17-кетостероїдів 13 β - і 13 α -андростанових рядів у розчинах та кристалічному стані.

4. Встановлено, що реакція 2-амініотіазоліну (2-АТ) з α, β -ненасиченими карбонільними сполуками має рівноважний характер і супроводжується утворенням, залежно від умов, суміші діастереомерів 7-гідрокси-5H-2,3,6,7-тетрагідротіазоло[2,3-a]піримідинів або продуктів їх дегідратації.

Направленість гетероциклізації визначається першим ступенем процесу: взаємодією ендоциклічного атома азоту 2-АТ з β -С атомом пропенонного фрагменту.

5. Встановлена просторова будова ізомерних 5,7-дизамішених 7-гідрокси-5Н-2,3,6,7-тетрагідротіазоло[2,3-а]піримідинів.

Практична значимість.

1. Розроблено новий простий одностадійний спосіб одержання 13 α -17-кетостероїдів шляхом епімеризації відповідних сполук 13 β -ряду, який відкриває принципово нові можливості для розробки технології одержання антигестагенних препаратів, зокрема RU-486 та його аналогів, на основі 13 α -естрону та його метилового етеру. Запропоновано нову якісну кольорову реакцію на 17-кетостероїди.

2. Розроблено методи синтезу 5,7-дизамішених-7-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5Н-тіазоло[2,3-а]піримідинів - аналогів препаратів з імуномодулюючою активністю.

3. Виявлено декілька сполук з високою фармакологічною активністю.

Автор вносить до захисту.

-використання реакції 17-кетостероїдів з орто-фенілєндіаміном та його похідними у оцтовій кислоті як нового методу синтезу 13 α -стероїдів заснованому на ізомеризації стероїдних кетонів 13 β -ряду;

-встановлення структури продуктів взаємодії орто-фенілєндіаміну та 17-кетостероїдів у толуолі з каталізом пара-толуолсульфоїкислоти;

-розробку методів синтезу та встановлення стереохімії 16-арилідєнпохідних 13 α - та 13 β -17-кетостероїдів;

-пояснення факторів, що спричиняють пасивність 16-арилідєнпохідних 17-кетостероїдів у реакціях з динуклеофілами;

-розробку методів синтезу замішених 7-гідрокси-2,3,6,7-тетрагідро-5Н-тіазоло[2,3-а]піримідинів і 2,3-дигідро-5Н-тіазоло[2,3-а]піримідинів на основі реакції α,β -ненасичених альдегідів та кетонів з 2-амінотіазоліном та вивчення хімічної поведінки і стереохімії продуктів, що утворюються.

Апробація роботи. Матеріали дисертації були повідомлені на 5 конференціях: на XVI Українській конференції з органічної хімії (Тернопіль, 1992); на науково-практичній конференції "Патогенез, клініка и фармакотерапія ендокринопатий" (Харків, 1993); на XVII Українській конференції з органічної хімії (Харків, 1995); на науково-практичній конференції "Научные достижения и проблемы производства

лекарственных средств" (Харків, 1995); на 3'їзді Польського хімічного товариства (Люблін, 1995).

Структура і обсяг роботи. Дисертація викладена на 138 сторінках машинопису з 32 таблицями та 8 рисунками. Робота складається зі вступу, 5 глав, висновків та списку літератури з 124 найменувань. Перший розділ є літературним оглядом реакцій о-ФДА з цикланонами, синтезу і властивостям 16-ариліденпохідних 17-кетостероїдів та 13 α -стероїдів. У наступних трьох розділах викладено результати власних досліджень та їх обговорення. П'ятий розділ становить собою експериментальну частину.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ.

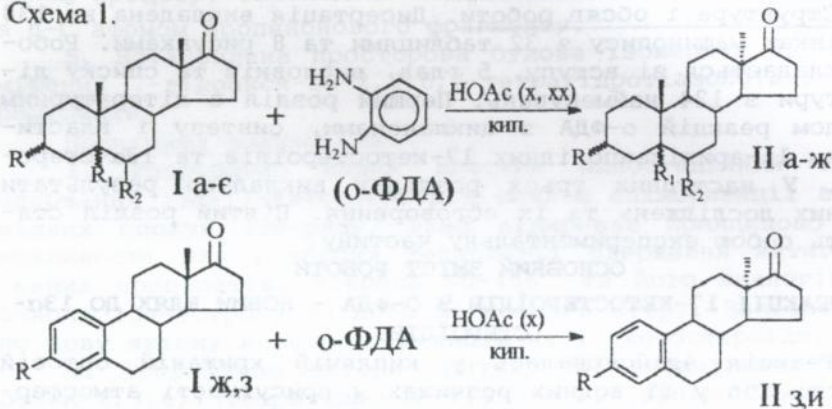
1. РЕАКЦІЇ 17-КЕТОСТЕРОЇДІВ З О-ФДА - НОВИЙ ШЛЯХ ДО 13 α -СТЕРОЇДІВ.

Реакція здійснювалась у киплячій крижаній оцтовій кислоті або у її водних розчинах у присутності атмосферного кисню на протязі 3-6 годин. о-ФДА та кетостероїд брались у еквімолярних кількостях. У всіх випадках у реакційній суміші не було зафіксовано продуктів конденсації кетостероїдів з о-ФДА. Але при цьому було виділено стероїдний продукт, котрий несподівано виявився продуктом ізомеризації 18-метильної групи вихідного стероїда, яка привела до зміни її орієнтації з 13 β на 13 α , тобто зміни типу зчленування кола С і D з транс на цис. Дослідження показали, що такій ізомеризації підлягають 17-кетони естренового 5 α -, 5 β - і Δ^5 -андростанових рядів (Схема 1). У випадку 3-гідрокси-17-кетостероїдів андростанового ряду (Ів, г, е) на склад продуктів реакції суттєвий вплив має концентрація використаної кислоти: у крижаній НОАс відбувається ацилювання по 3-гідроксигрупі як початкового, так і ізомеризованого стероїда, у 60-80% кислоті спостерігається утворення суміші ацильованих та неацильованих продуктів, проведення реакції у 40-50% НОАс повністю інгібує ацилювання 3-гідроксифункції. Естрон (Іж) у подібних умовах ізомеризується з виходом 71% без ацилювання. Після завершення процесу з реакційної суміші крім ізомерного кетону, вихід якого становить 45-70%, виділялись початковий стероїд або його ацетат (20-50%) і N-ацетил-о-ФДА (70-80%), а також незначна кількість неідентифікованої суміші продуктів окислення і самоконденсації о-ФДА. Будова всіх індивідуально виділених сполук підтверджена комплексом спектральних вимірювань, для сполуки ІІе -РСА, а також порівнянням з відомими літературними даними.

Подібна ізомеризація не відбувається у випадку 12-кето- та 17-D-гомо-кетостероїдів. 3,17-Дикетостероїди в подібних умовах реагують з о-ФДА з утворенням високоплав-

ких і малорозчинних 3-спіробензімідазолінових похідних. Заміна оцтової кислоти на пропіонову та триметилоцтову

Схема 1.



I	R	R ₁	R ₂	⇒	II	R	R ₁	R ₂
а	H	α-Н	Н	х	а	Н	α-Н	Н
б	Н	β-Н	Н	х	б	Н	β-Н	Н
в	α-ОН	α-Н	Н	xx	в	α-ОАс	α-Н	Н
в	α-ОН	α-Н	Н	xx	г	α-ОН	α-Н	Н
г	β-ОН	α-Н	Н	х	д	β-ОАс	α-Н	Н
г	β-ОН	α-Н	Н	xx	е	β-ОН	α-Н	Н
д	β-ОАс	α-Н	Н	х	д	β-ОАс	α-Н	Н
е	β-ОАс	зв'язок		х	е	β-ОАс	зв'язок	
е	β-ОН	зв'язок		xx	ж	β-ОН	зв'язок	
ж	ОН	—	Н	х	з	ОН	—	Н
з	ОМе	—	Н	х	и	ОМе	—	Н

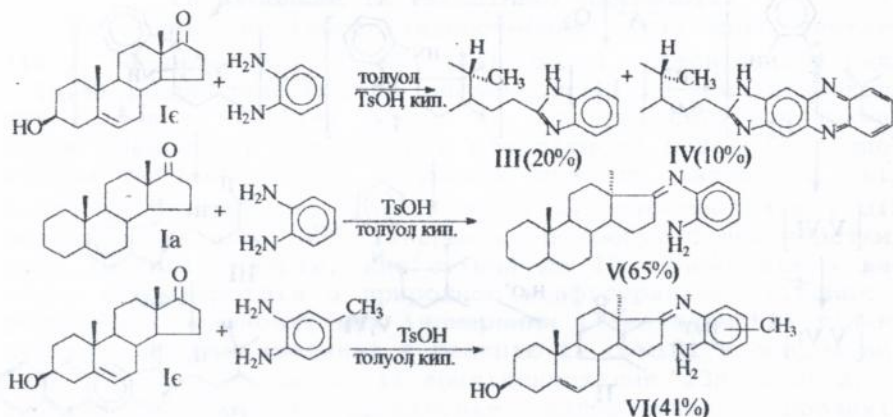
х- HOAc 98-85 %; xx- HOAc 50-45 % .

виключає 13β→13α ізомеризацію. Кип'ятіння стероїду з о-ФДА в CF₃CO₂H, або HOAc з додаванням HClO₄, або в MeOH з додаванням H₂SO₄ приводить до скелетних перегруповань стероїдів за участю кільця D без утворення кетонних продуктів реакції. Заміна о-ФДА на його 4-замінені похідні не приводить до принципових змін у виході продуктів ізомеризації. Тоді як з орто-амінофенолом або пара-толуїдином ізомеризація не відбувається.

При проведенні реакції між дегідроепіандростероном (ДА) (Ie) з о-ФДА в толуолі з каталітичними кількостями безводної п-TsOH одержано з незначним виходом високоплавкий малорозчинний продукт. Його ПМР-спектр в CF₃CO₂D містить дублетний сигнал 18-Ме групи, суттєво зміщений у сильне поле синглет протонів 19-Ме групи, а також типовий A₂B₂ мультиплет протонів орто-дизаміщеного бензольного кільця. Ідентичність довгохвильової області поглинання в

електронних спектрах сполуки III та 2-метилбензімідазолу, а також молекулярна маса одержана з мас-спектру з іонізацією осколками розпаду ядер Cf^{252} обґрунтовують запропоновану структуру для сполуки III (Схема 2). Одночасно зі сполукою III з реакції виділено темно-оранжевий продукт, спектр люмінесценції якого подібен з таким для модельних феназинових систем, тобто така сполука може бути продуктом подальшої конденсації III з о-ФДА і має структуру IV.

Схема 2.



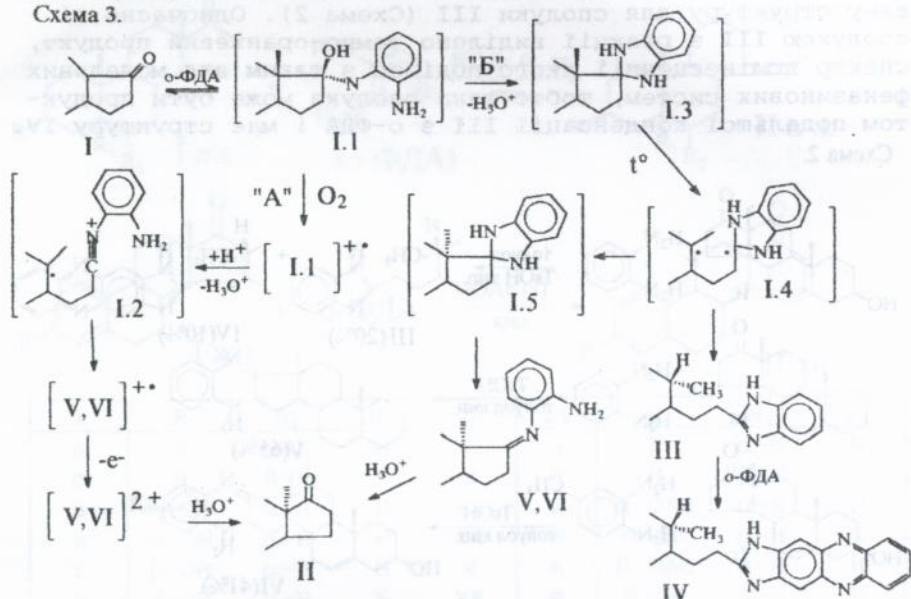
В аналогічних умовах 5 α -андростанон (Ia) реагує з о-ФДА, а ДА з 4-метил-о-ФДА, з утворенням азометинів V, VI, відповідно (Схема 2). Будова цих сполук доведена з використанням спектральних (ІУ, ЯМР-¹H, -¹³C) та хімічних методів. Зокрема в спектрах ¹³C відсутні сигнали C(17)=O при 220-225 м.д. і спостерігаються C(17)=N при 183-186 м.д., а гідроліз азометинів у м'яких умовах кількісно приводить до відповідних кетонів 13 α -ряду (IIa, ж). Ізомеризовані 17-кетостероїди не реагують з о-ФДА за згаданих умов, головним чином у наслідок просторових перепон.

Запропонована нами реакція ізомеризації проходить за участю парамагнітних інтермедіатів. Це, насамперед, підтверджується реєстрацією спектру ЕПР для гарячих розчинів кетону та о-ФДА в НОАс, які мають сине забарвлення. Наявність низької концентрації парамагнітних частинок та складність спостережуваного сигналу не дозволили одержати та розшифрувати тонку структуру генерованого радикалу.

Принадгідно зазначимо, що перебіг простого парамагнітного каталізу в такій ізомеризації виключається на підставі дослідів, в яких о-ФДА було замінено N,N-диетил-пфенілендіаміном, здатним при кип'ятінні в НОАс утворювати катіон-радикали, або стабільним іміноксильним радикалом.

В жодному з цих випадків ізомеризації не відбувалося. Тобто, парамагнітний інтермедіат є продуктом взаємодії о-ФДА зі стероїдним кетоном.

Схема 3.



Є дві принципові можливості для його виникнення: це попереднє утворення катіон-радикалу та його наступна фрагментація внаслідок одноелектронного розриву C(13)-C(17) зв'язку за рівнянням $A-B - e^- \rightarrow AB^{\bullet+} \rightarrow A^+ + B^{\bullet-}$, де роль окислювача відіграє кисень (шлях А, Схема 3), або термічний гомолітичний розрив з утворенням бірадикалу, стабілізованого гіперкон'югаційно на C(13) та дативно на C(17) (шлях Б, Схема 3). В обох випадках рушійною силою ізомеризації є утворення більш термодинамічно вигідного цис-С/D сполучення в 13 α -стероїді. На даному етапі досліджень ми не можемо надати перевагу одному з цих неальтернативних шляхів, невиключаючи можливості реалізації в процесі реакції кожного з них. На користь утворення інтермедіату катіон-радикальної природи свідчить той факт, що синє забарвлення киплячих розчинів о-ФДА і кетостероїду характерне також для солей Вюрстера, які утворюються в подібних умовах з пара-фенілендіамінів. Наприклад, в УФ спектрі реакційної суміші о-ФДА і Ia в НОАс спостерігається дві смуги поглинання при 560 та 626 нм, тоді як для Синього Вюрстера 560 та 610 нм. Виникнення синього забарвлення є характерним саме для 17-кетостероїдів і не властиве для 3-кето-, 2-гідроксиметил-3-кето-, 3,17-дикето-, 3-кето-

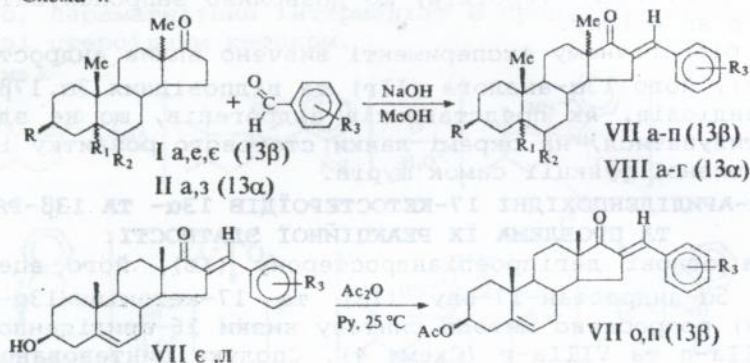
Δ^4 -, 3-кето- Δ^4 , Δ^5 -стероїдів, що дозволило запропонувати цю реакцію як якісну.

В біологічному експерименті вивчено вплив андростерону (Iв), його 13 α -аналога (IIг) та відповідних 3 α ,17 β -андростандіолів, як представників андрогенів, що не здатні ароматизуватися, на окремі ланки статевого розвитку і репродуктивної функції самок шурів.

2. 16-АРИЛІДЕНПОХІДНІ 17-КЕТОСТЕРОЇДІВ 13 α - ТА 13 β -РЯДІВ ТА ПРОБЛЕМА ЇХ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ.

На основі дегідроепіандростерону (Iе), його ацетату (Iе), 5 α -андростан-17-ону (Iа) та 17-кетонів 13 α -ряду (IIа, ж) розроблено методи синтезу низки 16-ариліденпохідних VIIа-п та VIIIа-г (Схема 4). Сполуки синтезовано методом альдольної конденсації стероїдного кетону з відповідним бензальдегідом в умовах лужного каталізу. Слід зазначити пасивність 13 α -ізомерів 17-кетостероїдів у цій реакції, яка для свого завершення потребує більш жорстких умов (метилат натрію, кип'ятіння до 10 годин) ніж у випадку кетостероїдів з природною конфігурацією. Різниця в реакційній здатності між ізомерними 17-кетонами настільки суттєва, що при введенні в реакцію їх суміші в осадок випадає практично чисте 16-ариліденпохідне 13 β -епімера, а 13 α -кетон, який не прореагував, залишається у розчині. Така різниця пояснюється значним екрануванням підходів до карбонільної групи з β -боку 19-метилом і аксіальними протонами при С(8) та С(11), а з α -боку 18-метилом. Застосування лужного каталізу дозволяє при одержанні 3-гідроксипохідних VIIе-н використовувати не лише 3-гідроксистероїди, а й їх більш дешеві ацетати, які омилюються під час реакції. Ацетати 3-гідроксипохідних (VIIо, п) одержано ацилюванням оцтовим ангідридом в піридині відповідних 3 β -олів VIIе, л. Будова одержаних сполук підтверджена спектральними даними (IЧ, ЯМР- ^1H , ^{13}C , мас-). Для визначення конфігурації цинамоїльного фрагменту в 16-ариліденпохідних 17-кетостероїдів нами використані ефект ароматичного розчинника в ПМР спектрах і величина гетероядерної КССВ. Вивчення АSIS ефекту показало, що сигнали протонів ароматичного та стероїдного фрагментів зсуваються в сильне поле, тоді як хімічний зсув CH_β -метинового протону при заміні CDCl_3 на C_6D_6 зменшується. Це є ознакою Е-конфігурації. Величина КССВ (3.7 ± 0.6 Гц), одержаної з ЯМР- ^{13}C спектру сполуки VIIб в режимі "gated selective" з розв'язкою від сильнопольної частини протонного спектру, відповідає цис-розміщенню $\text{C}=\text{O}$ і $=\text{C}-\text{H}_\beta$ зв'язків, тобто, Е-конфігурації цинамоїльного фрагменту.

Схема 4.



№ соед.	R	R ₁	R ₂	R ₃
VII а	H	H	H	H
б	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-CH ₃
в	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-OCH ₃
г	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-CL
д	—/—/—	—/—/—	—/—/—	3-Br
е	—/—/—	H	H	4-NO ₂
е	3β-OH	ЗВ'язок		H
ж	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-CH ₃
з	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-OCH ₃
и	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-CL
і	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-F
ї	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-Br
к	—/—/—	—/—/—	—/—/—	3-Br
л	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-NO ₂
м	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-NMe ₂
н	—/—/—	—/—/—	—/—/—	4-OCF ₂ H
о	3β-OAc	—/—/—	—/—/—	H
п	3β-OAc	ЗВ'язок		4-NO ₂
VIII а	H	H	H	H
б	3β-OH	ЗВ'язок		H
в	3β-OH	—/—/—	—/—/—	4-OCH ₃
г	3β-OH	ЗВ'язок		4-OCF ₂ H

Рентгеноструктурні дослідження сполук VIIo і VIIIб засвідчили, що 16-ариліденпохідні як 13β-, так і 13α-ряду в кристалічному стані також мають Е-конфігурацію. Враховуючи подібність спектральних даних для сполук типу VII і VIII, висновок про Е-конфігурацію цинамоїльного фрагменту можна розповсюдити на всі обговорені ариліденпохідні.

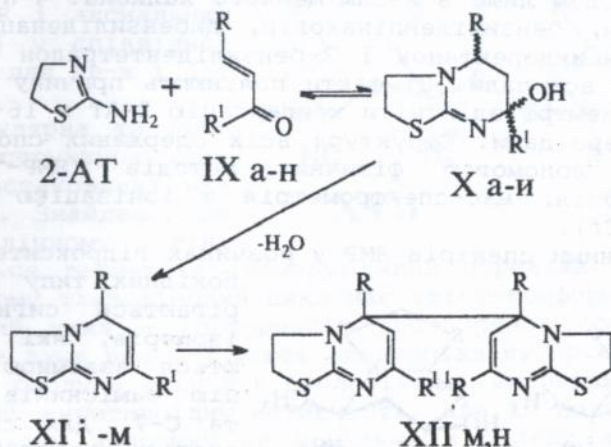
A.M. Dawidar et al (Indian J. Chem., 1985) описали одержання діазепінових систем зі сполук типу VII та о-ФДА. Нами було проведено повторне вивчення цієї реакції на прикладі речовин VIIa, e, z, л. Марними zostалися зусилля одержати діазепіни не лише в описаних умовах, а й при ви-

користанні спиртів (етанол, бутанол), толуолу, ДМФА, як розчинників та НОАс та *p*-TsOH, як каталізаторів. Навіть сплавлення ариліден похідних з біс-гідрохлоридом *o*-ФДА їх не змінювало. Єдиними новими стероїдними продуктами реакції при кип'ятінні реагентів у крижаній НОАс у випадку сполук VIIc, з, л були відповідні 3-ацетати. Подібну інертність сполуки типу VII виявили в реакціях з тиосечовиною, роданідом амонію, 2-амінотіазоліном. Цьому причиною, очевидно, є просторові перепони для атаки С(17)=О групи та несприятлива стерика можливих інтермедіатів у таких гетероциклізаціях.

3. ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЯ α,β -НЕНАСИЧЕНИХ АЛЬДЕГІДІВ ТА КЕ-ТОНІВ З 2-АМІНОТІАЗОЛІНОМ.

При взаємодії 2-амінотіазоліну (2-АТ) з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками (IX) в ацетоні при кімнатній температурі, яке триває від декількох діб до двох місяців, нами одержано два основних типа продуктів: тетрагідро-(X) і дигідро-5Н-(XI)-похідні тіазоло[2,3-а]піримідину (Схема 5). Спроби проведення реакції в інших умовах увенчалися успіхом лише у випадку реакції 2-АТ з бензиліденацетоном (IXг) - продукт Xг, 4'-CH₃O-халконом (IXі) - XIі і 4'-CH₃O-4-NO₂-халконом (IXм) - Xм. В інших же випадках використання більш жорстких умов приводило лише до утворення складної нероздільної суміші продуктів розкладу і конденсації 2-АТ.

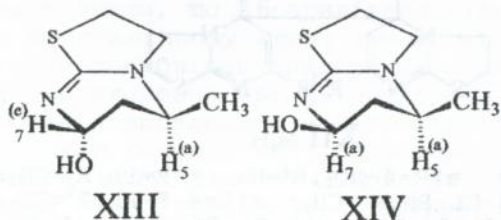
Схема 5.



а) R=CH₃, R¹=H; б) R=Ph, R¹=H; в) R=4-NO₂, R¹=H; г) R=Ph, R¹=CH₃; д) R=4-MeO-Ph, R¹=CH₃; е) R=4-Cl-Ph, R¹=CH₃; є) R=4-F-Ph, R¹=CH₃; ж) R=4-Me₂N-Ph, R¹=CH₃; з) R=Ph, R¹=Et; и) R=Ph, R¹=Ph; і) R=Ph, R¹=4-CH₃-Ph; ї) R=Ph, R¹=4-MeO-Ph; к) R=4-CH₃-Ph, R¹=Ph; л) R=4-Cl-Ph, R¹=Ph; м) R=4-NO₂-Ph, R¹=4-MeO-Ph; н) R=4-F-Ph, R¹=Ph.

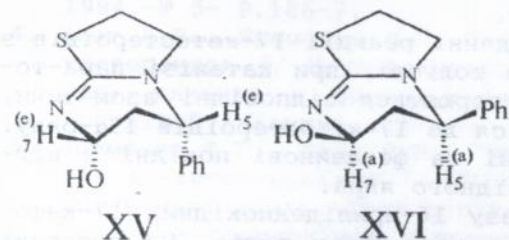
Суттєвим недоліком обраного методу є мала швидкість перебігу реакції, але враховуючи наші дослідження з варіюванням умов (нагрівання в ацетоні, спиртах, ДМФА, ДМСО, каталіз кислотами) та її тривалості, цей метод є найбільш прийнятним для синтезу сполук типу X. Здебільшого це пояснюється хімічною нестійкістю одержуваної тiazолінопіримідинової системи та лабільністю рівноваги реакції 2-АТ з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками, яка легко зміщується в бік початкових реагентів. Так, спроби перекристалізації сполук типу X та XI зі спиртів ведуть до їх розкладу та осмолення. До розпаду та дегідратації веде розчинення сполук ряду X у ДМСО, при цьому у ПМР спектрі з'являються відповідні сигнали 2-АТ та α,β -ненасиченої карбонільної сполуки, а також характерні дублети Н-5 та Н-6 протонів похідних ряду XI. Нестійкість одержуваних сполук та лабільність рівноваги в реакції 2-АТ з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками обумовлює залежність перебігу реакції нестільки від ступеня активації реакційних центрів у молекулі оксосполуки, скільки від її стереохімії та просторових перепон для підходів до реакційних центрів. Для альдегідів, бензиліденацетонів та бензиліденметилетилкетону основним продуктом реакції з 2-АТ є 7-гідрокси-тетрагідропохідні Ха-з, причому у випадку бензиліденацетону продукт Хг утворюється навіть в достатньо жорстких умовах. Для халконів основними продуктами є дегідропохідні XI, а продукт ряду X вдалося одержати з малим виходом лише з незаміщеного халкона. 4-NO₂-Халкон, 4-F-халкон, бензиліденпінаколін, дибензиліденацетони, 2-бензиліденциклопентанон і 2-бензилідентетралон в реакцію з 2-АТ не вступали. Ці факти пояснюють причину наших невдач при намірі здійснити конденсацію 2-АТ з 16-ариліден-17-кетостероїдами. Структура всіх одержаних сполук доведена за допомогою фізичних методів (ЯМР-¹H, -¹³C, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія з іонізацією осколками поділу ²⁵²Cf).

За даними спектрів ЯМР у розчинах гідрокситетрагідропохідних типу X спостерігаються сигнали двох ізомерів, які відрізняються взаємною орієнтацією замісників при С-5 та С-7. Для сполуки Ха аналіз констант спінової взаємодії Н-7 з аксиальним та екваториальним протонами при С-6

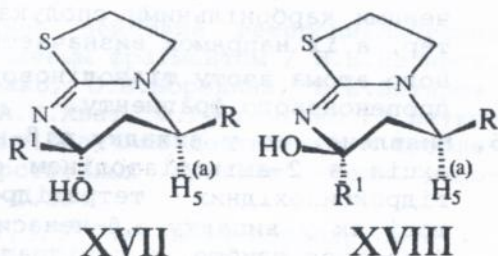


вказує на те, що в переважаючому ізомері протон при С-7 -

екваторіальний. Це підтверджується близькістю констант (3.9 та 4.6 Гц), що характерно для $^3J_{e_a}$ та $^3J_{e_e}$ КССВ. Таким чином при реакції кротонового альдегіда з 2-АТ утворюються два ізомери: з аксіально-екваторіальним (XIII) та діекваторіальним розміщенням гідроксильної і метильної груп у співвідношенні 3:1. В ПМР спектрах сполук Xб, в спостерігається підспектри двох ізомерів (XV, XVI). Аналіз КССВ на H-5 і H-7 для цих ізомерів показав, що мажорний ізомер має конфігурацію з діаксіальним розміщенням замісників при C-5 і C-7



жанням ізомеру XV. Два ізомери зафіксовано також у розчинах в $CDCl_4$ для сполук Xг-ж,и. Аналіз КССВ на протонах при C-6 показав, що обидва сигнали відповідають аксіальній орієнтації H-5 протону (12.1+12.8, 3.6+4.1 Гц), тобто при взаємодії бензиліденацетонів і халкону з 2-АТ утворюється суміш ізомерів: з діекваторіальним розміщенням замісників R і R¹ (XVII) та з екваторіальним розміщенням R і аксіальним R¹ (XVIII) у співвідношенні 5:1 для Xг-ж і 3:1 для Xi.



Молекулярна та кристалічна структура сполуки Xз встановлена методом РСА. Знайдено, що в кристалічному стані реалізується геометрія ізомеру, який переважає в розчинах. В ньому тiazоліновий цикл має твіст-конформацію, піримідиновий цикл - конформацію спотвореної софи, феніл при C-5 та етил при C-7 мають екваторіальну орієнтацію.

Деякі сполуки ряду X в біологічному експерименті виявили значну антитироїдну активність, але їх подальше вивчення у цьому напрямку не доцільне з огляду на нестійкість цих сполук.

ВИСНОВКИ.

1. Відкрита нова реакція $13\beta \rightarrow 13\alpha$ ізомеризації 17-кетостероїдів, яка відбувається при дії на стероїди орто-фенілендіаміну та його похідних у киплячій оцтовій кислоті, або її водних розчинах. Реакція характеризується простотою проведення, а також високим ступенем перетворення і має загальний характер для 17-кетостероїдів 5α -, 5β -андростанових та естранового рядів. Стереохімія одержаних сполук доведена методом рентгеноструктурного аналізу.
2. Виявлено, що при проведенні реакції 17-кетостероїдів з орто-фенілендіаміном в толуолі, при каталізі пара-толуолсульфо кислотою, утворюються відповідні азометини, які легко гідролізуються до 17-кетостероїдів 13α -ряду, а також бензімідазольні та феназинові похідні з відкритим кільцем D стероїдного ядра.
3. Розроблено умови синтезу 16-ариліденпохідних 17-кетостероїдів 13β - і 13α -андростанових рядів. На підставі даних фізико-хімічних досліджень (ЯМР, РСА) встановлено їх стереохімію, строго доведено Е-конфігурацію цинамоїльного фрагменту, яка обумовлена домінуючим впливом стеричних факторів. Виявлено, що пасивність сполук цього ряду у реакціях з динуклеофілами пояснюється особливостями стереохімії цинамоїльного фрагменту.
4. Встановлено, що реакція 2-амінотіазоліну з α, β -ненасиченими карбонільними сполуками має рівноважний характер, а її напрямок визначається взаємодією ендоециклічного атома азоту тіазолінового ядра з β -атомом вуглецю пропенового фрагменту.
5. Виявлено, що у випадку α, β -ненасичених альдегідів реакція з 2-амінотіазоліном обмежується утворенням 7-гідроксипохідних тетрагідротіазоло[2,3-а]піримідина, тоді як у випадку α, β -ненасичених кетонів процес відбувається глибше, з дегідратацією та утворенням похідних дигідротіазоло[2,3-а]піримідина.
6. Виявлено, що похідні 7-гідрокситетрагідротіазоло[2,3-а]піримідина утворюються у вигляді діастереомерних пар. На підставі даних ЯМР і РСА встановлено взаємну орієнтацію замісників при С-5 і С-7 атомах у кожному з ізомерів, що утворюються.

Основні результати дисертації викладено в публікаціях:

1. Яременко Ф.Г., Хват О.В., Орлов В.Д. Синтез и стереохімія 16-ариліденпохідних 17-кетостероїдів // XVI Українська конференція з органічної хімії.-Тези доповідей.-Тернопіль.-1992.-С.132.

2. Разработка технологии получения дигидротестостерона из дегидроэпиандростерона / Л.К.Борозинец, В.Н.Вакула, И.М.Гелла, Г.С.Заславская, А.В.Хват, А.Н.Сова, Ф.Г.Яременко // Научно-практична конференция "Перспективы создания и производства лекарственных средств на Украине".-Тезисы доповідей.- Одеса.- 1993.-С.78.
3. Yaremenko F.G., Khvat A.V. A new one-pot synthesis of 17-oxo-13 α -steroids of the androstane series from their 13 β -analogues // Mendeleev Communications.- 1994.-№ 5- P.186-7.
4. Хват А.В., Яременко Ф.Г. Новая цветная реакция 17-кетостероидов // Научно-практична конференция "Патогенез, клиника и фармакотерапия эндокринопатий".-Тезисы доповідей.- Харків.-1994.-С.34.
5. Яременко Ф.Г., Хват О.В., Шижкин О.В. Нова изомеризация 17-кетостероїдів // XVII Українська конференция з органічної хімії.-Тезисы доповідей.-Харків.-1995.-С.32.
6. Синтез и стереохимия гидрогенизованных похідних тiazолопиримидинів / Ф.Г.Яременко, О.В.Хват, О.В.Шижкин, О.А.Боряк, В.І.Уграк, Е.І.Михедькіна // XVII Українська конференция з органічної хімії.-Тезисы доповідей.- Харків.-1995.-С.569.
7. 16(E)-Arylidenehydroandrostanony: synteza, stereochemia i reakcje z dinukleofilami / F.Jaremenko, A.Chwat, W.Orlov, W.Prezdo // З'їзд Польського хімічного товариства.-Люблін.-1995.-Р.23.
8. Синтез и антитиреодное действие гетероциклических производных с изотиурониевым фрагментом / В.В.Натаров, А.А.Бастрыгина, Т.С.Божко, О.В.Бородина, В.Е.Литаров, В.И.Петрук, А.Н.Сова, А.В.Хват, Ф.Г.Яременко // Научно-практична конференция "Научные достижения и проблемы производства лекарственных средств".-Тезисы доповідей.-1995.- Харьков.-С.59.
9. "Способ получения 13 α -1,3,5¹⁰-триен-19-норандростан-3-ол-17-она и его метилового эфира" / В.В.Натаров, Ф.Г.Яременко, А.В.Хват, В.Д.Орлов.- Заявка на патент Росії № 95105227 от 06.04.1995 г.
10. "Спосіб одержання 13 α -1,3,5¹⁰-триен-19-норандростан-3-ол-17-она та його метилового ефіру" / В.В.Натаров, Ф.Г.Яременко, О.В.Хват, В.Д.Орлов.-Заявка на патент України № 95041723 від 17.04.1995 р.

Хват А.В. Реакции 17-кетостероидов, их 16-арилиденпроизводных и модельных соединений с орто-фенилендиамином и 2-аминотиазолином.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. Харьковский государственный университет. Харьков, 1996.

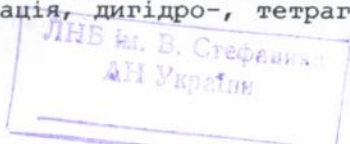
Изучены реакции 17-кетостероидов 5 α -, 5 β -андростановых и эстрановых рядов и их 16-арилиденпроизводных с орто-фенилендиамином (о-ФДА) и 2-аминотиазолином (2-АТ). Открыта новая реакция 13 β →13 α изомеризации 17-кетостероидов, происходящая при взаимодействии стероидного 13 β -кетона с о-ФДА в уксусной кислоте. На основании строения промежуточных и побочных продуктов реакции, регистрации парамагнитных интермедиатов предложены возможные механизмы реакции. Экспериментально доказана Е-конфигурация циннамоильного фрагмента в 16-арилиденпроизводных 17-кетостероидов 13 β - и 13 α -андростановых рядов в растворах и кристаллическом состоянии. Изучена реакция 2-АТ с α , β -ненасыщенными карбонильными соединениями и определены её направленность и структура образующихся производных тиазолопиримидина.

Khvat A.V. Reactions of the 17-ketosteroids, their 16-arylidenederivatives and model compounds with ortho-phenylenediamine and 2-aminothiazoline.

The thesis submitted for a candidate's degree in chemical sciences in speciality 02.00.03 - organic chemistry. Kharkov state university. Kharkov, 1996.

The reactions of the 17-ketosteroids of 5 α -, 5 β -androstane and estrane series, their 16-arylidene derivatives with ortho-phenylenediamine (o-PDA) and 2-aminothiazoline (2-AT) have been researched. The new reaction of 13 β →13 α isomerisation which occurred as a result of interaction of 17-ketosteroids with o-PDA in acetic acid was discovered. On the basis of structure of the intermediates and side products the possible mechanisms of this isomerisation were proposed. By experimental data the E-configuration of a cinnamoyl fragment of the 16-arylidenederivatives of the 17-ketosteroids 13 β - and 13 α -series has been proved. The reaction of 2-AT with α , β -unsaturated carbonyl compounds has been studied. The direction of the reaction and the structure of the obtaining tetrahydro- and dihydrothiazolopyrimidines derivatives have been investigated.

Ключові слова: 17-кетостероїди, орто-фенілендіамін, 2-амінотіазолін, 13 α -, 13 β -конфігурація, ізомеризація, 16-ариліденпохідні, Е-конфігурація, дигідро-, тетрагідро-тіазолопиримідини.



АВЗН.СД

Гідравліка до друку
Тираж 100 прим. Замовл. №314.
Надруковано в ООО "КІПІ - РІСО", м. Харків
пр. Леніна 178, к. 405, тел. (0572) 45-21-33

УУС700

АВ.34.669

АВ 34.669

Підписано до друку 96 р. Формат 30x21.

Тираж 100 прим. Замовл. №314.

Надруковано в ООО "КіПі - РІЗО". м. Харків,
пр. Леніна 17а, к. 405. тел. (0572) 45-21-33.