

Mgr Ewa Jabłońska
Politechnika Radomska, Wydział MTiW

Streszczenie pracy doktorskiej p.t.
„ Syntezy i reakcje przegrupowań wybranych
5-hydroksy-, 5-amino- i 5-hydroksyloaminosteroidów”

Celem mojej pracy doktorskiej była synteza wybranych steroidowych związków modelowych: C(6)-podstawionych 5 α - i 5 β -hydroksysteroidów, C(6)-podstawionych 5 α - i 5 β -aminocholestanów oraz C(6)-podstawionych 5 α - i 5 β -hydroksyloaminocholestanów, a następnie przebadanie reakcji przegrupowań szkieletowych tych związków odpowiednio w reakcjach: ze zmodyfikowanym reagentem KHSO₄-TFAA [TFAA=(CF₃CO)₂O] (przegrupowanie typu-Westphalena), reakcjach deaminacji i reakcjach „dehydroksyloaminacji”. W tym miejscu muszę zaznaczyć, że reakcje „dehydroksyloaminacji” nie były dotąd opisane w literaturze. Badania te podjęłam w celu: ostatecznego wyjaśnienia wymogów stereoelektronowych zachodzenia kontrolowanego 1,2-przegrupowania, uzyskania informacji o wpływie 7 α -podstawnika na kierunek reakcji eliminacji protonu w reakcjach przegrupowań 7 α -bromo-5 α -hydroksy-6-okso-cholestanów oraz możliwości migracji sfunkcjonalizowanej grupy metylowej w reakcjach wybranych C(19)-sfunkcjonalizowanych 5 α -hydroksy-6-okso-androstanów. Niezależnie od tego, podjęłam próby wyizolowania związków pośrednich w reakcjach przegrupowania Westphalena i typu-Westphalena (pochodnych steroidowo-siarczanowych) dla wybranych 5 α - i 5 β -hydroksy-cholestanów, w celu uzyskania bezpośredniego chemicznego dowodu dla proponowanego mechanizmu tej reakcji. W przypadku reakcji z klasycznym reagentem, H₂SO₄-Ac₂O, takie próby nie powiodły się.

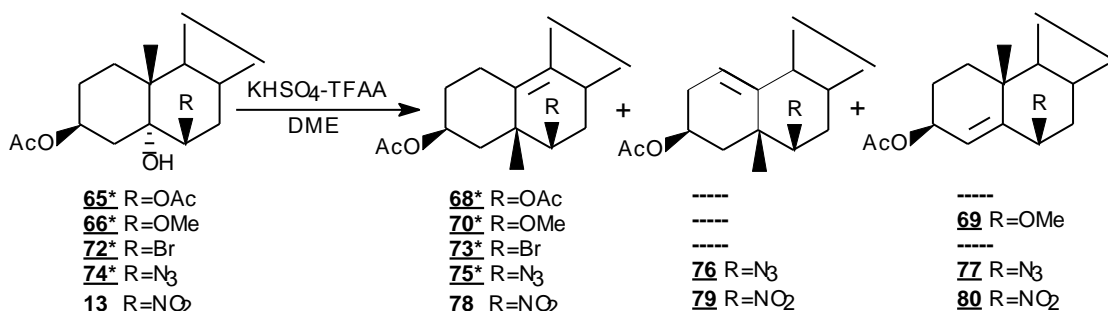
W związku z powyższym, w pierwszej kolejności, przeprowadziłam syntezy odpowiednich związków modelowych. Syntezy większości tych związków z grupą C(5)-hydroksyloową (za wyjątkiem syntez C(19)-podstawionych 5 α -hydroksy-6-okso-androstanów) były opisane w literaturze. W literaturze brak jednak było danych, poza dwoma wyjątkami, odnośnie syntez pochodnych z grupą C(5)-aminową i grupą C(5)-hydroksyloaminową. Te związki modelowe zsyntetyzowałam na drodze wieloetapowych przekształceń odpowiednich 5-nitro-6-ketonów.

Po przeprowadzeniu syntez związków modelowych przetestowałam reakcje wybranych C(6)-sfunkcjonalizowanych 5-hydroksy-cholestanów ze zmodyfikowanym reagentem KHSO₄-TFAA w niektórych rozpuszczalnikach (w temperaturze pokojowej), w celu wyboru najkorzystniejszego z nich do prowadzenia dalszych badań przegrupowań typu-Westphalena. Wybór padł na 1,2-dimetoksyetan (DME).

W wyniku traktowania KHSO₄-TFAA 6 β -podstawionych 5 α -hydroksy-cholestanów z podstawnikami wykazującymi efekt -I (-OAc, -OMe, -Br, -N₃, -NO₂) głównymi produktami były odpowiednie związki przegrupowane z podwójnym wiązaniem $\Delta^{9(10)}$, a mianowicie związki **68**, **70**, **73**, **75** i **78** (Schemat 1; związki opisane w literaturze oznaczono gwiazdką). Produktami ubocznymi, nie zawsze występującymi, były bądź produkty przegrupowane z podwójnym wiązaniem $\Delta^{1(10)}$ (związki **76**, **79**), bądź produkty reakcji 1,2-eliminacji czyli Δ^4 olefiny (związki **69**, **77**, **80**). Jednak uzyskane wydajności produktów przegrupowanych były

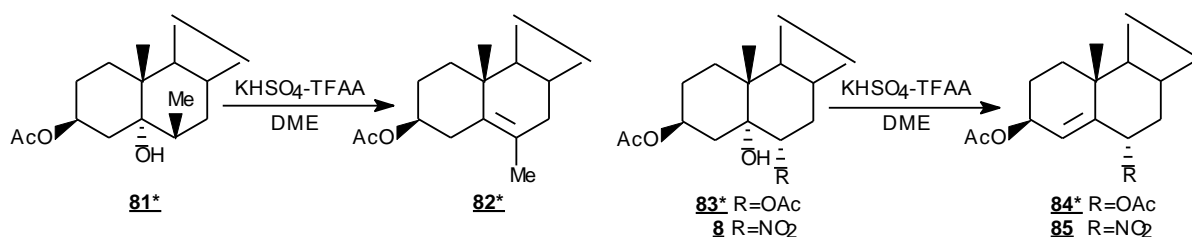
wyższe niż przy zastosowaniu klasycznych reagentów ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{-Ac}_2\text{O}$ lub $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-Ac}_2\text{O-AcOH}$).

Schemat 1.



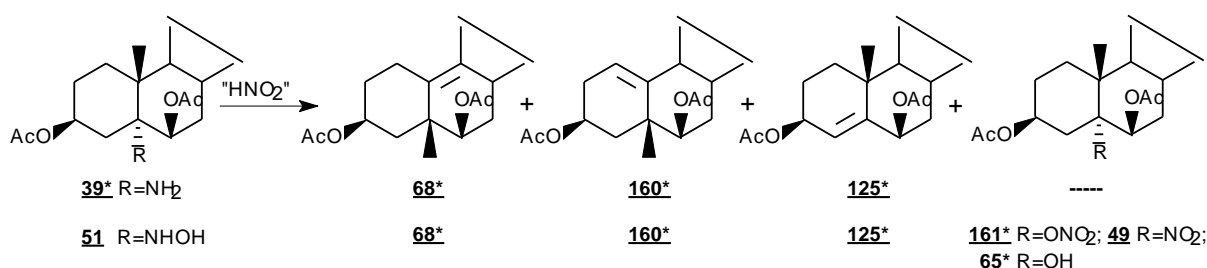
Brak produktów przegrupowanych stwierdziłam w przypadku traktowania $\text{KHSO}_4\text{-TFAA}$ 6β-podstawionego 5α-hydroksy-cholestanu podstawnikiem wykazującym efekt +I (-Me) [substrat **81**] oraz 6α-podstawionych 5α-hydroksy-cholestanów [substraty **83** i **8**] (**Schemat 2**). Jedynymi produktami tych reakcji były odpowiednio Δ⁵ olefina **82** lub Δ⁴ olefiny **84** i **85**.

Schemat 2.



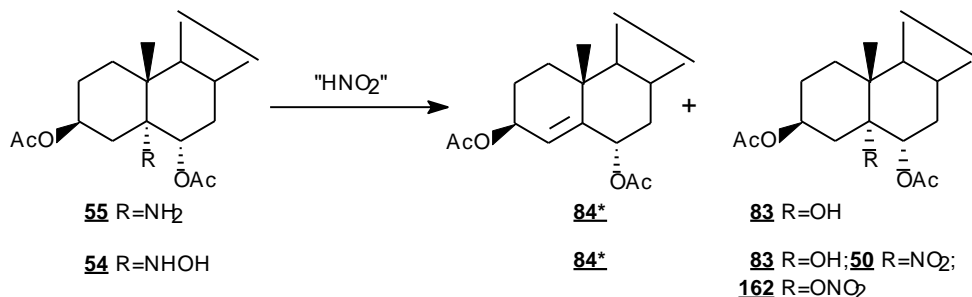
Analogiczną zależność budowy głównych produktów od konfiguracji podstawnika w pozycji C(6) zaobserwowałam w reakcjach deaminacji i „dehydroksyloaminacji” 5α-amino- i 5α-hydroksyamino-cholestanów. I tak, reakcje 6β-acetoksy-związków **39** i **51** z „ HNO_2 ” dały jako główne produkty związku przegrupowane **68** i **160** oraz produkt 1,2-eliminacji **125** (**Schemat 3**), przy czym uboczne produkty substytucji (**161**, **49** i **65**) powstały wyłącznie w reakcji 5α-hydroksyamino-związku **51**.

Schemat 3.



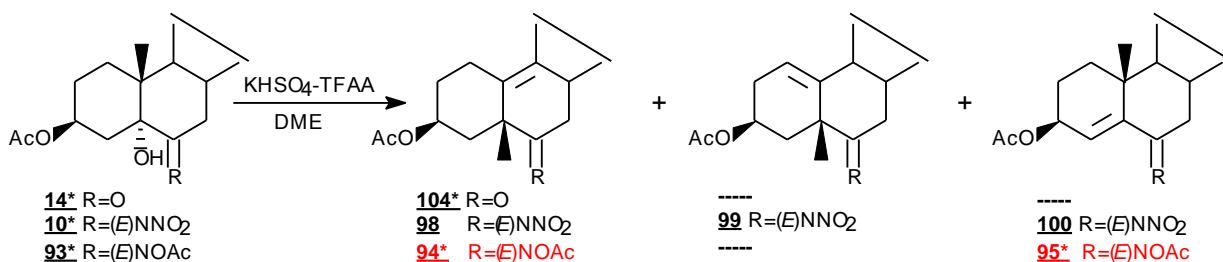
Natomiast reakcje 6α-acetoksy-związków **55** i **54** z „ HNO_2 ” dały jako główny produkt Δ⁴ olefinę **84** (**Schemat 4**), przy czym uboczny/e produkt/y substytucji powstały zarówno w reakcji 5α-amino-związku **55** (produkt **83**) jak i 5α-hydroksyamino-związku **54** (produkty **83**, **50** i **162**).

Schemat 4.



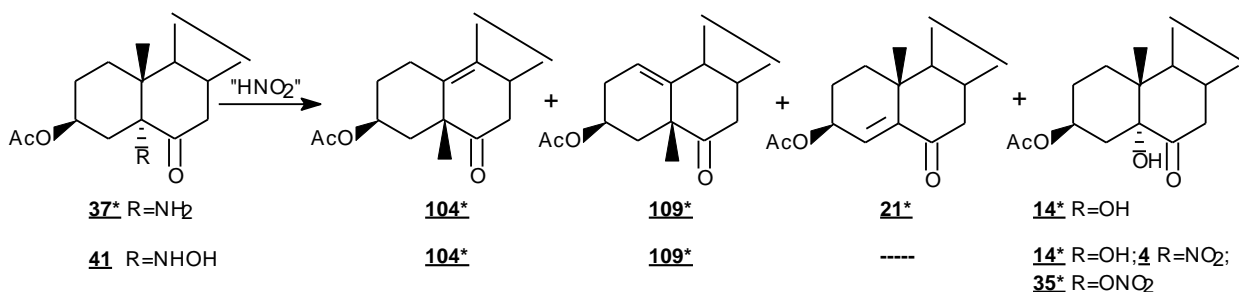
W wyniku traktowania KHSO_4 -TFAA 6-podstawionych 5 α -hydroksy-cholestanów (6-okso **14**, 6*E*-nitroimino **10** i 6*E*-acetoksyimino **93**) głównymi produktami były odpowiednie związki przegrupowane z podwójnym wiązaniem $\Delta^{9(10)}$, a mianowicie związki **104**, **98** i **94** (Schemat 5; kolorem czerwonym oznaczono na schematach i w tekście produkty wyodrębnione i scharakteryzowane po reakcjach hydrolizy). Produktami ubocznymi, nie zawsze występującymi, były bądź produkty przegrupowane z podwójnym wiązaniem $\Delta^{1(10)}$ (związek **99**), bądź produkty reakcji 1,2-eliminacji czyli Δ^4 olefiny (związki **100** i **95**). Produkty pierwotne **94** i **95** nie zostały rozdzielone, natomiast rozdziału dokonałam po ich hydrolizie.

Schemat 5.



Podobnie do 5 α -hydroksy-6-okso-cholestanów zachowały się w reakcjach deaminacji i „dehydroksyloaminacji” 5 α -amino-6-okso- i 5 α -hydroksyamino-6-okso-cholestan-6-ols. I tak reakcje związków **37** i **41**, posiadających ugrupowanie 6-okso, dały z „ HNO_2 ” jako główne produkty związki przegrupowane **104** i **109** (Schemat 6), przy czym uboczny/e produkt/y substytucji powstały zarówno w reakcji 5 α -amino-związku **37** (produkt **14**) jak i 5 α -hydroksyamino-związku **41** (produkty **14**, **4** i **35**).

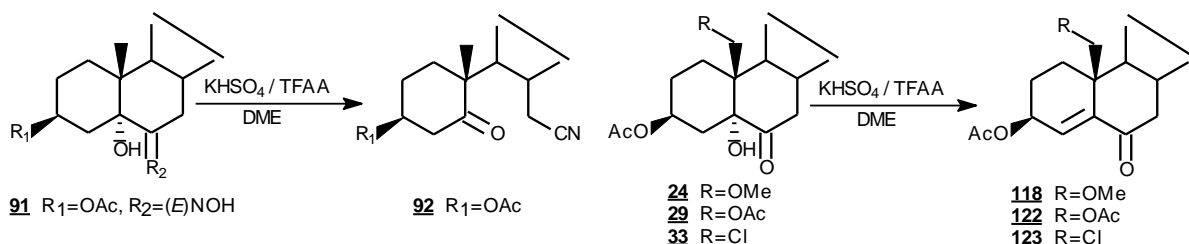
Schemat 6.



Brak produktów przegrupowanych stwierdziłam w przypadku traktowania KHSO_4 -TFAA 5 α -hydroksy-6*E*-hydroksyminy **91** oraz C(19)-podstawionych 5 α -hydroksy-6-okso-androstanów **24**, **29** i **33** (Schemat 7). Jedynym produktem reakcji oksymu **91** był produkt przegrupowania Beckmanna II-rodzaju, czyli keto-nitryl **92**. Natomiast głównymi produktami

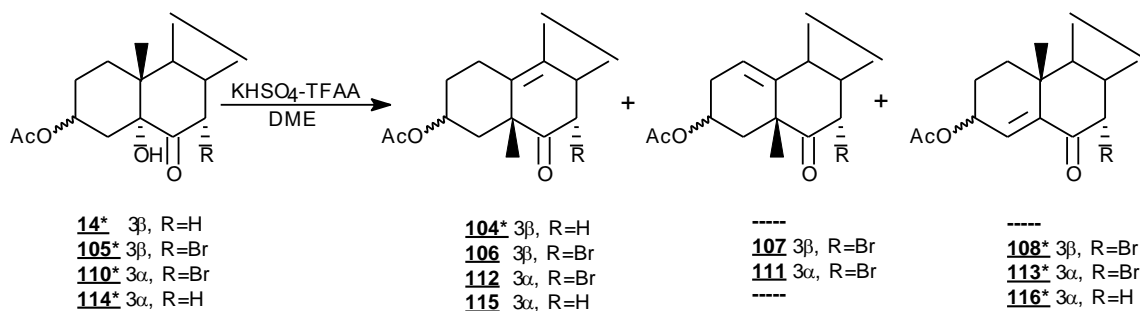
reakcji 5 α -hydroksy-6-okso-androstanów **24**, **29** i **33** były odpowiednie sprzężone cisoidalne enony **118**, **122** i **123**.

Schemat 7.



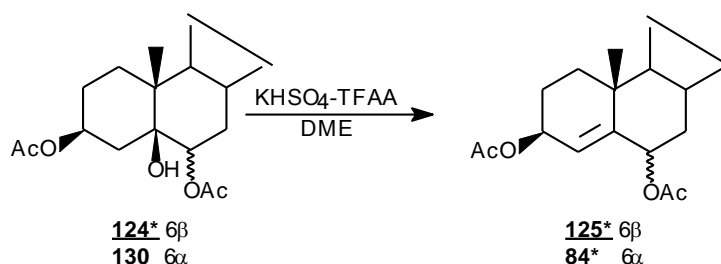
Założona hipoteza o wpływie 7 α -podstawnika na tworzenie podwójnego wiązania między atomami węgla C(1)-C(10) [$\Delta^{1(10)}$] w produktach przegrupowanych okazała się słuszna. I tak, o ile reakcja hydroksy-ketonu **14** z KHSO₄-TFAA prowadziła wyłącznie do produktu przegrupowanego z wiązaniem podwójnym C(9)-C(10) [$\Delta^{9(10)}$] olefina **104** (Schemat 8) to wprowadzenie podstawnika 7 α -bromowego (substrat **105**) spowodowało powstanie mieszaniny produktów przegrupowanych **106** [$\Delta^{9(10)}$] olefina] i **107** [$\Delta^{1(10)}$] olefina] w proporcji około 45%:55%. Zmiana orientacji podstawnika acetoksylogo z 3 β na 3 α w substracie **110** doprowadziła także do powstania mieszaniny związków przegrupowanych **112** [$\Delta^{9(10)}$] olefina] i **111** [$\Delta^{1(10)}$] olefina] ale w proporcji około 74%:26% (znacznie zmniejszona ilość produktu $\Delta^{1(10)}$ olefinowego **111**). Na koniec, usunięcie podstawnika 7 α -bromowego, czyli przejście do substratu **114** dało wyłącznie produkt przegrupowany **115** [$\Delta^{9(10)}$] olefina]. W ten sposób, przez porównanie wyników reakcji substratów **14** i **105** oraz **114** i **110** udowodniłam, że wprowadzenie 7 α -podstawnika powoduje wzrost wydajności produktu olefinowego z wiązaniem podwójnym C(1)-C(10). Natomiast porównanie wyników reakcji substratów **105** i **110** dowodzi, że wprowadzenie 3 α -podstawnika powoduje wzrost wydajności produktu olefinowego z wiązaniem podwójnym C(9)-C(10).

Schemat 8.



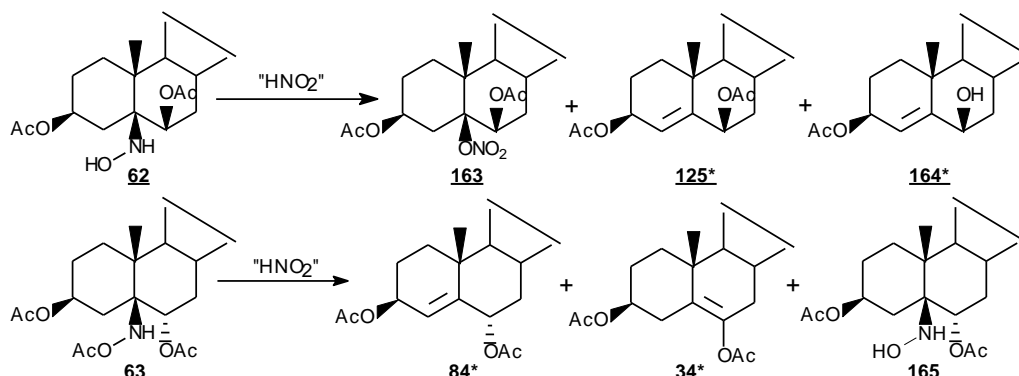
Produktami głównymi reakcji izomerycznych 5 β -hydroksy-6-okso-androstanów **124** i **130** z KHSO₄-TFAA były odpowiednie produkty 1,2-eliminacji, to jest związki **125** i **84** (Schemat 9). W reakcjach tych nie stwierdziłam powstawania produktów o przegrupowanym szkieletcie.

Schemat 9.



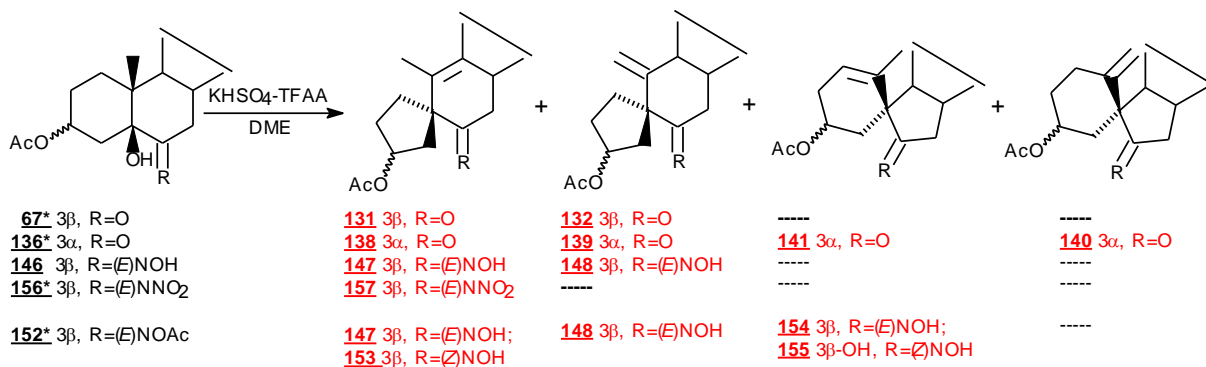
Podobnie zachowały się związki **62** i **63** w reakcjach „dehydroksyloaminacji” (Schemat 10), nie prowadząc do powstania produktów o przegrupowanym szkielecie.

Schemat 10.



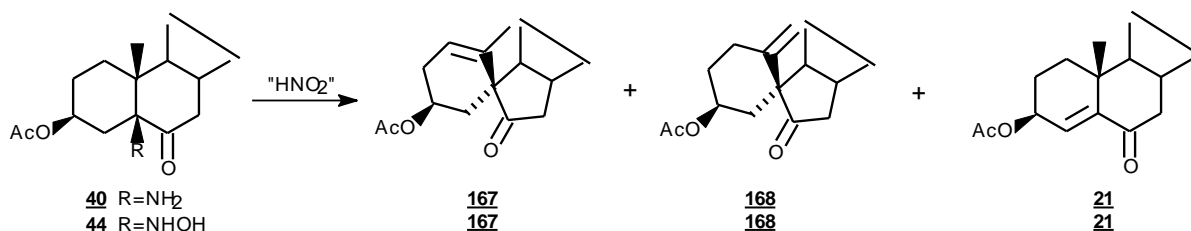
Produkty o przegrupowanym szkielecie wyodrębniłam natomiast w wyniku traktowania KHSO₄-TFAA 6-podstawionych 5β-hydroksy-cholestanów (6-okso **67** i **136**, 6*E*-hydroksyimino **146**, 6*E*-nitroimino **156** i 6*E*-acetoksyimino **152**) (Schemat 11). W zależności od budowy substratu, powstawał jeden typ produktu spiranowego [1(10→5α)*abeo* w przypadku substratów **67**, **146** i **156**] lub obydwa [1(10→5α)*abeo* i 9(10→5α)*abeo* w przypadku substratów **136** i **152**]. Powstające związki wyodrębniłam jako produkty pierwotne lub produkty wtórne po reakcjach hydrolizy produktów pierwotnych. W dwóch przypadkach (produkty **153** i **155**) stwierdziłam zmianę wyjściowej konfiguracji *E* ugrupowania iminowego na konfigurację *Z*.

Schemat 11.



Deaminacja i „dehydroksyloaminacja” substratów **40** i **44**, z grupą karbonylową w pozycji C(6), doprowadziła także do powstania produktów przegrupowanych o budowie spiranowej (Schemat 12). Ale w tym przypadku doszło wyłącznie do utworzenia produktów typu 9(10→5α)*abeo* (związki **167** i **168**).

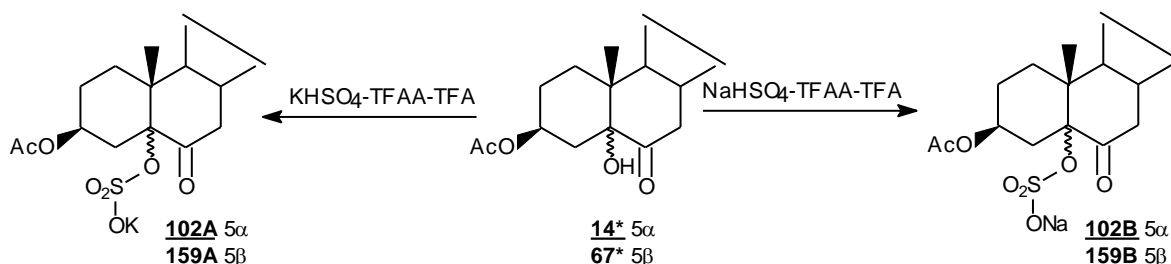
Schemat 12.



W oparciu o wyniki próbnych reakcji wybranych C(6)-podstawionych 5-hydroksy-cholestanów z KHSO₄-TFAA w różnych rozpuszczalnikach podjęłam udane próby

wyzolowania związków pośrednich reakcji przegrupowania Westphalena i typu-Westphalena, to jest pochodnych steroidowo-siarczanowych. W wyniku krótkotrwałej reakcji 5 α -hydroksy-ketonu **14** i 5 β -hydroksy-ketonu **67** z KHSO₄-TFAA i NaHSO₄-TFAA w TFA wyodrębniłam sole potasowe **102A** i **159A** oraz sole sodowe **102B** i **159B** (Schemat 13).

Schemat 13.



Sumując przedstawione rezultaty mogę stwierdzić, że:

1. Wymogi stereoelektronowe zajścia kontrolowanego 1,2-przegrupowania są identyczne dla przegrupowania Westphalena (H₂SO₄-Ac₂O, H₂SO₄-Ac₂O-AcOH), typu-Westphalena (KHSO₄-TFAA), reakcji deaminacji i reakcji „dehydroksyloaminacji”.
 2. Reakcje przegrupowań Westphalena, typu Westphalena, deaminacji i „dehydroksyloaminacji” nie zachodzą poprzez klasyczny (płaski) karbokation, ponieważ reakcje 5-hydroksy-steroidów, 5-amino-steroidów i 5-hydroksyamino-steroidów dają produkty, których budowa zależy od konfiguracji wyjściowego C(5)-podstawnika.
 3. W reakcjach przegrupowań 5 α -hydroksy-związków, 5 α -amino-związków i 5 α -hydroksyamino-związków (układy *trans*-skondensowane) tworzą się wyłącznie produkty migracji grupy znajdującej się w położeniu antiperiplanarnym względem grupy odchodzącej, to jest produkty migracji podstawnika 10 β -alkilowego czyli 5 β -alkilo-19-nor-steroidy.
 4. W reakcjach przegrupowań 5 β -hydroksy-związków (układy *cis*-skondensowane) tworzą się produkty typu 9(10 \rightarrow 5 α)abeo [migracja grupy znajdującej się w położeniu antiperiplanarnym względem grupy odchodzącej, to jest migracja C(9)] lub produkty typu 1(10 \rightarrow 5 α)abeo [migracja grupy znajdującej się w położeniu synklinalnym względem grupy odchodzącej, to jest migracja C(1)].
- Natomiast w reakcjach przegrupowań 5 β -amino-związków i 5 β -hydroksyamino-związków (układy *cis*-skondensowane) tworzą się wyłącznie produkty migracji grupy będącej w położeniu antiperiplanarnym względem grupy odchodzącej [migracja C(9)], to jest produkty typu 9(10 \rightarrow 5 α)abeo.
5. W reakcjach przegrupowań Westphalena i typu-Westphalena o kierunku reakcji eliminacji protonu w trakcie tworzenia produktu przegrupowanego decyduje budowa substratu, a przede wszystkim obecność podstawnika (podstawników) będących w oddziaływaniu 1,3-*syn*-diaksjalnym lub generalnie w oddziaływaniu 1,3-*syn*periplanarnym z grupą odchodzącą.
 6. Przegrupowania szkieletowe nie zachodzą gdy ewentualna grupa migrująca jest podstawiona podstawnikiem elektroujemnym.