

Disciplina de chimie organică (cond.: conf. dr. Á. Kiss, doctor în chimie) a I.M.F.
din Tîrgu-Mureş, Institutul de chimie (cond.: prof. dr. Gh. Marcu, doctor-docent)
din Cluj-Napoca

STUDIUL UNOR ESTERI NITRICI DIN SERIA STEROIDELOR

II. Sinteza unor β -nitroxizi- Δ^5 -androstene noi (1)

L. Albert, dr. F. Hodoşan

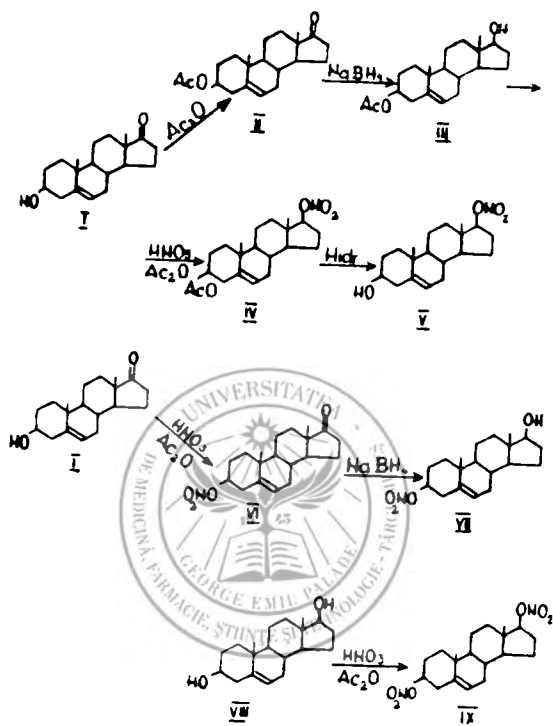
Cercetările întreprinse în domeniul esterilor nitrici ai hidroxisteroidelor prezintă interes, datorită utilităţii preparative (2) şi acţiunii biologice multiple (3) ale acestor combinaţii.

În lucrarea de faţă prezentăm sinteza unor derivaţi nesemnalaţi în literatură. Structura noilor esteri nitrici ai hidroxisteroidelor s-a confirmat prin analiză elementară şi prin adsorbţia în I.R. a grupării —ONO₂.

Rezultate şi discuţii

Esterii nitrici pot fi preparaţi prin reacţii de substituţie (4—6) şi de adiţie (7). Metodele cele mai des întrebuintate se pot grupa în categoria O-nitrărilor, în care caz substanţele de plecare sînt invariabil alcoolii corespunzători. Ținînd seama de cercetările recente, privind O-nitrările cu nitrat de acetyl (8), în sintezele noastre am ales acest reactiv, preparat în situ, la O-nitrarea hidroxiderivaţilor steroidici. S-au preparat cu aju-

torul acestui reactiv cinci derivați noi (Schema 1): 3 β -acetoxi-17 β -nitroxi- Δ^5 -androgen (IV); 3 β -hidroxi-17 β -nitroxi- Δ^5 -androgen (V); 3 β -nitroxi-17-oxo- Δ^5 -androgen (VI); 3 β -nitroxi-17 β -hidroxi- Δ^5 -androgen (VII); 3 β , 17 β -dinitroxi- Δ^5 androgen (IX).



Schema nr. 1

Pentru obținerea mononitraților IV—VII, s-a folosit o singură substanță de plecare, dehidroepiandrosterona (I). Aceasta din urmă a fost convertită în acetatul corespunzător (II), din care, prin reducere cu hidridoborat de sodiu, s-a preparat diol-monoacetatul (III). Prin O-nitrarea acestuia din urmă s-a obținut mononitratul (IV), care fiind relativ stabil față de agenții de hidroliză, a putut fi transformat în diol-mononitratul (V). Diol-mononitratul (VII) s-a obținut prin reducerea selectivă a cetonei (VI) cu hidridoborat de sodiu, care, spre deosebire de alți agenți reducători ai grupei carbonil, lasă neatinsă gruparea $-\text{ONO}_2$. Dinitratul (IX) s-a obținut prin nitrarea diolului corespunzător (VIII).

Concomitent cu reacțiile de obținere a nitraților IV—VII și IX s-a efectuat analiza lor elementară și s-au determinat spectrele în infraroșu

cu ajutorul unui spectrometru UNICAM SP. tip 200G. S-au determinat numai benzile cele mai intense, singurele importante din punctul de vedere al identificării acestor grupări (9). Acestea se plasează în domeniile de frecvență așteptate (tabelul nr. 1), confirmând structurile presupuse ale esterilor noi sintetizați, în concordanță cu rezultatele analizelor elementare.

Tabelul nr. 1

Spectrele în I.R. Benzile principale ale esterilor nitrici sintetizați, determinate în pastilă (KBr)

Substanța	$\nu_{\text{C=O}}$ cm^{-1}	ν_{asNO_2} cm^{-1}	ν_{sNO_2} cm^{-1}	$\nu_{\text{C=O}}$ cm^{-1}	$\nu_{\text{O-N}}$ cm^{-1}
3 β -acetoxi-17 β -nitroxi- Δ^5 -androgen (IV)	1730	1628	1382	1035	875
3 β -hidroxi-17 β -nitroxi- Δ^5 -androgen (V)	—	1625	1295 1282	1060	872
3 β -nitroxi-17-oxo- Δ^5 -androgen (VI)	1740	1630 1620	1290 1280	—	885
3 β -nitroxi-17 β -hidroxi- Δ^5 -androgen (VII)	—	1640 1604	1300	—	—
3 β , 17 β -dinitroxi- Δ^5 -androgen (IX)	—	1630 1610	1296 1281	—	877 860

Descrierea sintezelor

Sinteza 3 β -acetoxi-17-oxo- Δ^5 -androgenului (II). Se fierbe la reflux, timp de o oră, 5 g 3 β -hidroxi-17-oxo- Δ^5 -androgen (I) cu 25 ml anhidridă acetică. Se toarnă amestecul în apă cu gheață și se filtrează peste o oră cristalele depuse, spălându-le pe filtru cu apă rece. Produsul poate fi recristalizat din acetonă-apă (3:1). P.t. = 171—172°C. Randament 82%.

Sinteza 3 β -acetoxi-17 β -hidroxi- Δ^5 -androgenului (III). Se dizolvă 0,5 g 3 β -acetoxi-17-oxo Δ^5 -androgen la temperatură ambiantă în 300 ml metanol absolut. Soluției protejate de umiditate atmosferică cu ajutorul unui tub de CaCl_2 și se adaugă 1,25 g NaBH_4 , când are loc o reacție energetică cu eliminare de gaz. Amestecul de reducere se agită ușor. După ce reducerea s-a terminat (urmărită fiind prin cromatografie în strat subțire), amestecul de reacție se tratează cu 300 ml HCl n/3. În mediu apos, produsul brut de reacție se precipită. După filtrare se spală pe filtru cu apă, se usucă și se recristalizează din metanol. P.t. = 146—7°C. Randament 0,42 g.

Sinteza 3 β -acetoxi-17 β -nitroxi- Δ^5 -androgenului (IV). Se agită la temperatura camerei timp de 30 de minute 1,4 ml anhidridă acetică cu 0,4 ml acid azotic ($d = 1,51$), liber de oxizi. Amestecul se răcește apoi la -10°C, și se adaugă, sub agitare, 100 mg 3 β -acetoxi-17 β -hidroxi- Δ^5 -androgen (III), continuându-se agitarea la această temperatură timp de 20 minute. După terminarea reacției, amestecul se toarnă în apă, precipita-

mul format se filtrează și se spală pe filtru cu o soluție de NaHCO_3 cc. și apoi cu apă. Se recrystalizează din metanol. Randament aproape cantitativ. Formula moleculară: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$; G.M. = 376,47; P.t. = 154 °C.

$\text{N}^0\%$ calc. = 4,68	$\text{C}^0\%$ calc. = 66,90	$\text{H}^0\%$ calc. = 8,03
$\text{N}^0\%$ găsit = 4,36	$\text{C}^0\%$ găsit = 66,72	$\text{H}^0\%$ găsit = 7,92

Sinteza 3 β -hidroxi-17 β -nitroxi- Δ^5 -androgenului (V). Se amestecă la temperatura camerei o soluție de 0,25 g 17 β -nitroxi-3 β -acetoxi- Δ^5 -androgen (IV) în 6 ml etanol cu 0,25 g KOH dizolvat în 2 ml apă, apoi se fierbe la reflux timp de o oră. Amestecul de reacție se toarnă în apă acidulată, precipitatul format se filtrează, se spală pe filtru și apoi se recrystalizează din metanol. Formula moleculară: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$; G.M. = 334,43; P.t. = 168 °C. Randament 82 %.

$\text{N}^0\%$ calc. = 4,18	$\text{C}^0\%$ calc. = 68,21	$\text{H}^0\%$ calc. = 8,43
$\text{N}^0\%$ găsit = 4,12	$\text{C}^0\%$ găsit = 68,04	$\text{H}^0\%$ găsit = 8,35

Sinteza 3 β -nitroxi-17-oxo- Δ^5 -androgenului (VI). S-a preparat prin O-nitrarea 3 β -hidroxi-17-oxo- Δ^5 -androgenului (I), după metoda descrisă la sinteza compusului (IV). Produsul se purifică prin recrystalizare din metanol. Randament aproape cantitativ. Formula moleculară: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$; G.M. = 334,43; P.t. = 175 °C.

$\text{N}^0\%$ calc. = 4,18	$\text{C}^0\%$ calc. = 68,21	$\text{H}^0\%$ calc. = 8,43
$\text{N}^0\%$ găsit = 4,10	$\text{C}^0\%$ găsit = 67,96	$\text{H}^0\%$ găsit = 8,17

Sinteza 3 β -nitroxi-17 β -hidroxi- Δ^5 -androgenului (VII). Reducerea grupării carbonilice din poziția 17 a 3 β -nitroxi-17-oxo- Δ^5 -androgenului (VI) s-a efectuat după metoda descrisă la sinteza compusului (IV). Produsul se purifică prin recrystalizare din metanol. Randament aproape cantitativ. Formula moleculară: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$; G.M. = 332,42; P.t. = 183 °C.

$\text{N}^0\%$ calc. = 4,21	$\text{C}^0\%$ calc. = 68,62	$\text{H}^0\%$ calc. = 7,88
$\text{N}^0\%$ găsit = 4,25	$\text{C}^0\%$ găsit = 68,35	$\text{H}^0\%$ găsit = 7,75

Sinteza 3 β , 17 β -dinitroxi- Δ^5 -androgenului (IX). S-a preparat prin O-nitrarea 3 β , 17 β -dihidroxi- Δ^5 -androgenului (VIII) după metoda descrisă la sinteza compusului (IV). Produsul obținut se recrystalizează din metanol. Randament aproape cantitativ. Formula moleculară: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{O}_6$; G.M. = 379,43; P.t. = 159 °C.

$\text{N}^0\%$ calc. = 7,38	$\text{C}^0\%$ calc. = 6,61	$\text{H}^0\%$ calc. = 7,17
$\text{N}^0\%$ găsit = 7,19	$\text{C}^0\%$ găsit = 6,38	$\text{H}^0\%$ găsit = 7,02

Importanța produșilor noi sintetizați se concretizează prin faptul că 3 β , 17 β -dinitroxi- Δ^5 -androgenul stă la baza unei scheme noi de preparare a metiltestosteronei, elaborată de autori. Având în vedere și rezultatele pozitive al testării unor esteri nitrici ai hidroxisteroidelor cu structură asemănătoare, considerăm că ar prezenta interes studiarea posibilității de utilizare în tratamentul antiinflamator a produșilor descriși în articol.

Sosit la redacție: 19 februarie 1976.

Bibliografie

1. *Albert L., Tökés B.*: Rev. med. (1973), XIX, 2, 152; 2. *Tănăsescu I.* și colab., lucrări citate în *Djerassi C.*: Steroid reactions, Holden-Day, San Francisco, 1963, P.P. 75, 410; 3. *Hodoșan F., Breazu D., Cuparencu B., Jude I., Mantsch O., Sterescu N.*: Arzneim. Forsch. (1969), 19, 684; Rom. 52, 205, Chem. Abstr. (1971), 75, 77155; 4. *Tipson R. S.*: Advances in Carbohydrate Chem. (1953), 8, 107; 5. *Bower A., Ibbanez L. C., Rindgold H. J.*: J. Amer. Chem. Soc. (1959), 81, 3707; 6. *Boschan R.*: J. Amer. Chem. Soc. (1959), 81, 3341; 7. *Mills J. S.*: J. Chem. Soc. (1966), 2261; 8. *Bodor N., Dewar M. J. S.*: Tetrahedron (1969), 25, 5777; 9. *Hodoșan F., Jude I.*: Spectrochimica Acta (1967), 23A, 461.
-