

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Ispán Dávid

Veszprém

2023

DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS

**VÁLTOZTATHATÓ POLARITÁSÚ OLDÓSZEREK ALKALMAZÁSA
SZTEROIDOK CLAISEN-SCHMIDT REAKCIÓJÁBAN**

DOI:10.18136/PE.2023.853

Készítette:

Ispán Dávid

Kémiai és Környezettudományok Doktori Iskola

Témavezető:

Skodáné Dr. Földes Rita DSc

egyetemi tanár

**Pannon Egyetem
Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport**



**Veszprém
2023**

VÁLTOZTATHATÓ POLARITÁSÚ OLDÓSZEREK ALKALMAZÁSA SZTEROIDOK
CLAISEN-SCHMIDT REAKCIÓJÁBAN

Az értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében készült a Pannon Egyetem
Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskolája keretében

Kémiai tudományok tudományágban

Írta: Ispán Dávid

Témavezető: Skodáné Dr. Földes Rita

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....
Skodáné Dr. Földes Rita

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve:.....igen /nem

.....
(bíráló)

Bíráló neve:.....igen /nem

.....
(bíráló)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján%-ot ért el.

Veszprém,

.....
(a Bíráló Bizottság elnöke)

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....

Veszprém,

.....
(az EDHT elnöke)

TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ	6
ABSTRACT	8
ZUSAMMENFASSUNG.....	10
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	12
BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS	13
1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ.....	14
1.1. Természetes alapvázal rendelkező szteroidok	14
1.1.1. Nemi hormonok és szintetikus származékaik biológiai jelentősége	17
1.1.2 Neuroaktív szteroidok	20
1.2. Nem természetes alapvázal rendelkező szteroidok	23
1.2.1. A 13α-szteroidok általános jellemzése, szerkezete és előállítása	23
1.3. Ionfolyadékok.....	26
1.4. Változtatható polaritású oldószerek.....	27
1.4.1. Általános jellemzés	27
1.4.2. Egykomponensű reverzibilis ionfolyadékok	27
1.4.3. Többkomponensű reverzibilis ionfolyadékok.....	29
1.5. Claisen-Schmidt-kondenzáció.....	31
1.5.1. Általános áttekintés	32
1.5.2. A Claisen-Schmidt-reakció katalizátorai	33
1.5.2.1. Ionfolyadékok mint katalizátorok.....	34
1.5.2.2. Egyéb katalitikus lehetőségek.....	36
1.5.3. Szteroidszármazékok előállítása Claisen-Schmidt-reakcióval	38
1.5.4. Reverzibilis ionfolyadékok alkalmazása Claisen-Schmidt-reakciókban.....	41
2. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSŰK.....	42
2.1. Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása 17-ketoszteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójában	42
2.1.1. Guanidin-származékok előállítása	42

2.1.2. 5 α -Androsztán-17-on és aromás aldehidek nBu-TMG katalizált reakciója metanol valamint etilénlikol jelenlétében	43
2.1.3. Az nBu-TMG-ből és etilénlikolból szén-dioxid hatására kialakuló ionfolyadék szerkezetének meghatározása.....	47
2.1.4. Etilénlikollal képzett nBu-TMG alapú ionfolyadék reverzibilitásának konduktometriás vizsgálata	52
2.1.5. Az nBu-TMG/etilénlikol elegy újrahasználhatóságának vizsgálata és további szteroidszármazékok előállítása	53
2.2. Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása 16-formilszteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójában	59
2.2.1. A kiindulási 16-formil-17-klór-szteroidok előállítása	60
2.2.2. Guanidin-származékok alkalmazhatóságának vizsgálata 16-formil-17-klór szteroidok és acetofenon reakciójában	61
2.2.3. iPr-TMG- és tBu-TMG-tartalmú ionfolyadékok szerkezetének és visszaalakíthatóságának vizsgálata	66
2.2.4. Szteroidszármazékok előállítása 17-klór-16-formil szteroidokból.....	71
2.2.5. nBu-TMG és etilénlikol alkalmazása 17-imidazolil-16-formilszteroidok reakcióiban	73
2.3. Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása nem természetes alapvázal rendelkező 16-ketoszteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójában	75
2.3.1. A 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid előállítása.....	76
2.3.2. A 13 α -szteroid és benzaldehid reakciójának vizsgálata különböző guanidinek jelenlétében.....	76
2.3.3. A reakció vizsgálata különböző alkoholok jelenlétében.....	80
2.3.4.1 A 16-ketoszteroid és etilénlikol jelenlétében kialakuló hidrogénkötés kialakulásának vizsgálata	83
2.3.5. Az MTBD és etilénlikol elegyéből szén-dioxid hatására kialakuló ionfolyadék szerkezetének vizsgálata.....	89

2.3.7. Az MTBD alapú ionfolyadék reverzibilitásának és újrahasználhatóságának vizsgálata	92
2.3.8. Szteroidszármazékok előállítása MTBD és etilénlikol jelenlétében.....	96
3. METODIKAI RÉSZ	98
3.1. Kísérletek kivitelezése.....	98
3.1.1. Guanidin-származékok előállítása.....	98
3.1.2. 5 α -Androsztán-17-on és aldehidek reakciója nBu-TMG jelenlétében	98
3.1.3. Ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on, illetve 3-metoxi-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on reakciója különböző aldehidekkel nBu-TMG jelenlétében.....	99
3.1.4. Formilszteroidok (14 és 16) előállítása	99
3.1.5. 16-Formil-17-imidazolil szteroidszármazékok előállítása (33 és 34)	100
3.1.6. Általános eljárás formil-szteroidok és különböző ketonok közötti Claisen-Schmidt-kondenzációhoz vagy domino Claisen-Schmidt-kondenzáció – Michael addícióhoz.....	100
3.1.7. A 16-ketoszteroid (40) és aldehidek közötti Claisen-Schmidt-kondenzáció...	101
3.2. Elméleti számítások	101
3.3. Analitikai vizsgálatok és készülékek	101
3.4. Az előállított új vegyületek analitikai adatai.....	102
3.4.1. Ionfolyadékok.....	102
3.4.2. Szteroidok.....	104
ÖSSZEFOGLALÁS	152
IRODALOMJEGYZÉK	154

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Legmélyebb tiszteletemet és köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Skodáné Dr. Földes Rita professzorasszonynak, hogy bizalmába fogadott, szakmai és emberi támogatásáért, hasznos tanácsaiért, odaadó figyelméért.

Szeretném megköszönni Dr. Szánti-Pintér Eszternek a tanszéki munkám kezdetén nyújtott segítségét, közreműködését és tanácsait. Külön köszönöm a felejthetetlen TDK-s éveket és azt, hogy a PhD munkám kapcsán is bármikor fordulhattam hozzá tanácsért, egy jó szóért. Eszti! Működik a TMBG!

Az analitikai mérésekért köszönet illeti Dr. Balogh Szabolcsot, Dr. Zsirka Balázst, Dr. Gömöry Ágneszt és Dr. Johan Wouters-t.

Köszönöm Dr. Lendvay György professzor úrnak a kvantumkémiai számítások során nyújtott szakmai segítségét, idejét és türelmét.

Köszönetet szeretnék mondani kollégáimnak, Maksó Lillának, Nagy Enikőnek, Keszei Somának, Varga Bencének, Küzdő Áronnak, Gacov Donátnak, Horváth Annának és Várad Márknak a segítségükért és a jó hangulatban eltöltött munkanapokért. Külön szeretném megköszönni Áginak, hogy bármilyen problémával, legyen szó a GC-ről, laborról vagy vegyszerekről, mindig bizalommal fordulhattam hozzá. Továbbá köszönet illeti a kutatócsoport minden dolgozóját, akik munkámat segítették.

Köszönet a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.-nek, hogy a kiindulási szteránvázas vegyületeket rendelkezésemre bocsájtották.

Köszönet Dr. Valiskó Mónikának, aki a konduktometriás mérésekhez biztosította a mérő berendezést.

Köszönöm édesanyámnak, édesapámnak, testvéremnek, nagyszüleimnek, az egész családomnak és páromnak végtelen szeretetüket, türelmüket, erkölcsi és anyagi támogatásukat, amellyel lehetővé tették álmaim megvalósítását. Köszönöm nekik, hogy akkor is hittek bennem, amikor én magam nem.

Köszönet az OTKA 116727. és 120014. sz. pályázatok, a Veszprémi Mérnökképzésért Alapítvány és a MOL Nyrt. PEREGRINATIO I. Alapítvány támogatásáért. A munka egy része a TKP2021-NKTA-21 számú projekt keretében a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a 2021. évi Témaerületi Kiválóság Program pályázati program finanszírozásában valósult meg.

TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása szteroidok Claisen-Schmidt reakciójában

Készítette: Ispán Dávid

A doktori munka célja változtatható polaritású oldószerek alkalmazhatóságának vizsgálata volt szteroidok báziskatalizált Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójában. Az előállított új vegyületek biológiai szempontból is érdeklődésre tarthatnak számot.

A változtatható polaritású oldószerek (vagy más néven reverzibilis ionfolyadékok) zöld kémiai szempontból figyelemreméltó anyagok, hiszen használatukkal lehetővé válik katalizátorok és termékek elválasztása majd a katalizátor visszaforgatása. A Claisen-Schmidt-kondenzáció esetén a bázikus katalizátor reverzibilisen poláris vegyületté alakítható, ami lehetővé teszi a termékek extrakcióval történő elkülönítését, majd a katalizátor visszanyerését.

17-Ketoszteroidok és aromás aldehidek kondenzációs reakciójában az optimális reakciókörülmények megállapítása után a termékeket jó hozammal sikerült izolálni. Az alkalmasnak ítélt reverzibilis ionfolyadék szerkezetének igazolása különböző spektroszkópiai mérésekkel, valamint kvantumkémiai számításokkal történt. A szén-dioxid eltávolítás optimális körülményeinek tisztázását követően a rendszert több körön keresztül sikeresen lehetett felhasználni a kívánt szteroidok előállítására.

A következő vizsgált folyamat a Vilsmeier-Haack reakció segítségével nyert 16-formil szteroidszármazékok aromás ketonokkal történő kondenzációja volt. A reakcióban keton felesleg alkalmazása során egy további termék is keletkezhet, amely az elsődlegesen előállt kondenzációs termék és az alkalmazott keton Michael-addíciójában képződik. A reakció szelektivitása a keton/szteroid aránnyal és a reakciókörülményekkel jól szabályozható volt.

Nem természetes alapvázal rendelkező ketoszteroidok és aromás aldehidek kondenzációs reakciójában több reverzibilis ionfolyadék vizsgálata után sikerült megtalálni az aktivitás és újrafelhasználás szempontjából is alkalmas rendszert, melynek szerkezetét spektroszkópiai mérések is alátámasztották. A szintetikus kísérletek, spektroszkópiai mérések és kvantumkémiai számítások eredményei alapján az etilénlikol nem csak

segédoldószerként, hanem ko-katalizátorként is részt vesz a reakcióban. A kísérleti munka során 46 új és 2 ismert szteroidszármazék szintézise történt meg.

A kidolgozott módszerrel biológiailag aktív vegyületek hatékony és környezetbarát szintézisére nyílik lehetőség.

ABSTRACT

Application of switchable polarity solvents in Claisen-Schmidt reaction of steroids

By Dávid Ispán

The goal of the PhD work was to investigate the applicability of solvents of variable polarity in the base-catalyzed Claisen-Schmidt condensation reaction of steroids. The new compounds produced may also be of biological interest.

Switchable polarity solvents (also known as reversible ionic liquids) are chemically remarkable substances because they facilitate isolation of products and catalyst recycling. The base catalyst of the Claisen-Schmidt condensation can be converted to an ionic liquid and then can be switched back to the catalytically active form after the extraction of the products.

The optimal reaction conditions were determined in the condensation reaction of 17-ketosteroids and aromatic aldehydes. The compounds were isolated in good yield. The ionic liquid was characterised by various spectroscopic measurements and its structure was also supported by quantum chemical calculations. The optimal conditions for the removal of carbon dioxide were determined, and then the system was used successfully in several cycles to produce the desired steroids.

Various 16-formyl steroid derivatives were successfully prepared and their condensation reaction with aromatic ketones was investigated. It was found that the use of an excess of ketone produces a domino product which is formed by the Michael addition of the primary condensation product and the ketone reagent. The selectivity of the reaction could be controlled well by the correct choice of the ketone/steroid ratio and the reaction conditions.

The condensation reaction of a ketosteroid with unnatural skeleton and aromatic aldehydes was also studied in detail. The applicability of several reversible ionic liquid systems has been investigated. The structure of the suitable ionic liquid was confirmed by spectroscopic measurements. It has been found that ethylene glycol participates in the reaction not only as a co-solvent but also as a cocatalyst. Synthetic experiments, spectroscopic measurements and quantum chemical calculations were carried out to support this assumption. By this methodology 46 new steroid derivatives were synthesized.

The method developed enables the efficient and environmentally friendly synthesis of biologically active compounds.

ZUSAMMENFASSUNG

Anwendung von Lösungsmitteln mit umschaltbarer Polarität in Claisen-Schmidt-Reaktion von Steroiden

Von Dávid Ispán

Das Ziel der Doktorarbeit war es, die Anwendbarkeit von Lösungsmitteln mit variabler Polarität in der basenkatalysierten Claisen-Schmidt-Kondensationsreaktion von Steroiden zu untersuchen. Die hergestellten neuen Verbindungen können auch von biologischem Interesse sein. Lösungsmittel mit variabler Polarität (auch als reversible ionische Flüssigkeiten bekannt) sind chemisch bemerkenswerte Substanzen, da sie die Isolierung von Produkten und das Recycling von Katalysatoren erleichtern. Der Basiskatalysator der Claisen-Schmidt-Kondensation kann in eine ionische Flüssigkeit umgewandelt und nach der Extraktion der Produkte, es wieder in die katalytisch aktive Form überführt werden.

Die optimalen Reaktionsbedingungen wurden bei der Kondensationsreaktion von 17-Ketosteroiden und aromatischem Aldehyden ermittelt. Die Verbindungen wurden in guter Ausbeute isoliert. Die Struktur der ionischen Flüssigkeit wurde durch verschiedene spektroskopische Messungen und quantenchemische Berechnungen aufgeklärt. Die optimalen Bedingungen für die Entfernung von Kohlendioxid wurden bestimmt und dann wurde das System in mehrere Cyclen erfolgreich zur Herstellung der gewünschten Steroide eingesetzt.

Verschiedene 16-Formylsteroidderivate wurden erfolgreich hergestellt und die Kondensationsreaktion mit aromatischen Ketonen untersucht. Es wurde festgestellt, dass die Verwendung eines Ketonüberschusses ein Dominoprodukt erzeugt, das durch die Michael-Addition des primären Kondensationsprodukts und des Ketons gebildet wird. Die Selektivität der Reaktion konnte durch die richtige Wahl des Keton/Steroid-Verhältnisses und die Reaktionsbedingungen gut kontrolliert. Es wurde auch die Anwendbarkeit mehrerer Guanidinbasen untersucht.

Die Kondensationsreaktion von Ketosteroiden mit unnatürlichem Grundgerüst und aromatischen Aldehyden wurde in allen Einzelheiten untersucht. Die Anwendbarkeit mehrerer reversibler ionischer Flüssigkeitssysteme wurde untersucht. Die Struktur der ionischen Flüssigkeit wurde durch spektroskopische Messungen bestätigt. Es wurde

festgestellt, dass Ethylenglykol nicht nur als Co-Lösungsmittel, sondern auch als Co-Katalysator an der Reaktion beteiligt ist. Dazu wurden synthetische Experimente, spektroskopische Messungen und quantenchemische Rechnungen verwendet. 46 neue Steroidderivate wurden synthetisiert.

Die entwickelte Methode ermöglicht die effiziente und umweltfreundliche Synthese biologisch aktiver Verbindungen.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

17 β -HSD	17 β -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz
BMIM	1-butil-3-metilimidazólium
COSY	korrelációs spektroszkópia (<i>correlation spectroscopy</i>)
DHEA	dehidroepiandroszteron
DMF	dimetilformamid
EtOAc	etil-acetát
Fc	ferrocenilcsoport
HMBC	többkötéses heteronukleáris korreláció (<i>heteronuclear multiple-bond correlation</i>)
HSQC	heteronukleáris egykvantum korreláció (<i>heteronuclear single quantum correlation</i>)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
iPr-TMG	2-izopropil-1,1,3,3-tetrametilguanidin
NADP	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
nBu-TMG	2-n-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin
MTBD	7-metil-1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]-dec-5-én
tBu-TMG	2-t-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidin
TRPV1	Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1

BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS

Doktori munkám célja változtatható polaritású oldószerek alkalmazhatóságának vizsgálata volt szteroidok reakciójában. A változtatható polaritású oldószerek (vagy más néven reverzibilis ionfolyadékok) vizsgálatára különböző szteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakcióját választottam.

A reverzibilis ionfolyadékok olyan anyagok, amelyek valamilyen külső hatásra molekuláris állapotból ionos formába kerülnek. Ilyen külső hatás lehet pl. a munkám során is alkalmazott szén-dioxid. A kezdetben molekuláris állapotban lévő, kevésbé poláros anyag a szén-dioxiddal történő reakció után egy jóval polárisabb, ionos vegyületté alakul. Innen származik az elnevezés is: változtatható polaritású oldószerek. Az ilyen anyagok alapjául szolgáló szerves vegyületek általában folyékony halmazállapotú erős bázisok, így egyszerre képesek betölteni az oldószer és (báziskatalizált reakciók esetében) a katalizátor szerepét is. Az ionfolyadék kialakításához általában különböző alkoholokat használnak segédoldószerként, de a szakirodalomban található példát aminok alkalmazására is. A kialakult ionfolyadéktól a szteroid termék egyszerű extrakcióval elválasztható, majd a szén-dioxidot eltávolítva az elegy visszaalakul molekuláris állapotba és ismét alkalmas egy további reakció kivitelezésére. Ezzel az eljárással csökkenthető a kondenzációs reakció során keletkező hulladék vegyszer mennyisége, így lehetőség nyílik egy környezetbarátabb, kevésbé korrozív módszer alkalmazására.

Munkám során elsősorban természetes alapvázal rendelkező 17-keto, valamint 16-formil szteroidok kondenzációs reakcióját vizsgáltam. A Claisen-Schmidt-reakcióban keletkező szteroidszarmazékok önmagukban is rendelkezhetnek biológiai aktivitással (pl.: 17 β -HSD1 inhibitorok), de a kondenzáció során kialakuló α,β -telítetlen ketonfunkció révén alkalmasak lehetnek pl. olyan heteroaromás gyűrűk kialakítására is, melyekkel a biológiai aktivitás növelhető. A módszer alkalmazhatóságának kiterjesztése érdekében vizsgáltam a nem természetes alapvázal rendelkező, 13 α -szteroidok reakcióját is, melyek farmakológiai szempontból szintén érdekesek lehetnek.

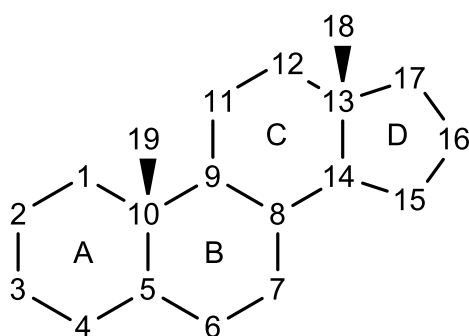
Célul tűztem ki különböző guanidin-bázis/alkohol elegyek alkalmazhatóságának vizsgálatát, a szén-dioxid hatására keletkező ionfolyadékok szerkezetének és visszaalakítási paramétereinek meghatározását, valamint célom volt az oldószer-elegyek többszöri felhasználhatóságának vizsgálata is.

1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Doktori disszertációm irodalmi részében összefoglalom a szteránváz aszteroidok általános jellemzőit és biológiai jelentőségüket. Ezt követően a reverzibilis ionfolyadékok leírása és szintézisben történő alkalmazhatósága kerül bemutatásra. A fejezet az általam alkalmazott Claisen-Schmidt-kondenzációs reakció és a felhasználható katalizátorok ismertetésével zárul.

1.1. Természetes alapvázal rendelkező szteroidok

A szteroidok az el nem szappanosítható lipidek közé tartozó, élettani szempontból kiemelkedő szerepet játszó természetes vegyületek. [1, 2] A vegyületcsalád első képviselőjét, a koleszterint 1815-ben Michel-Eugène Chevreulnek sikerült először tiszta állapotban kinyernie epeből (az elnevezés is innen származik: khole=epe, szterosz=szilárd). Később több, hasonló vegyületet is izoláltak, azonban a szerkezetüket csak az 1900-as évek elején igazolták. Kiderült, hogy az addig elkülönített vegyületek szerkezetileg igen változatosak is lehetnek, de közös jellemzőjük, hogy mindegyik molekula tartalmaz egy tetraciklusos polikondenzált vázat. Ez a váz három hattagú és egy öttagú gyűrű anellációjával jön létre. Hivatalos IUPAC neve: perhidro-1,2-ciklopentano-fenantrén. Általánosságban használt a gyűrűk A, B, C és D jelölése. A gyűrűrendszer szokásos elrendezését (A gyűrű balra lent, D gyűrű jobbra fent) és a szénatomok számozását az 1. ábra szemlélteti [3].

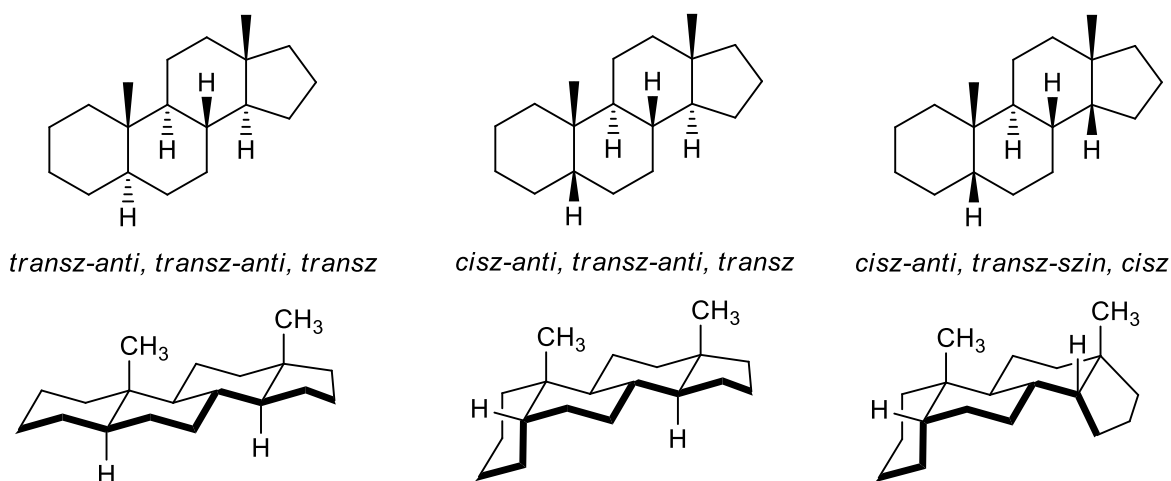


1. ábra A szteránváz szénatomjainak számozása

A szerkezetvizsgálatok során kiderült, hogy a koleszterin nyolc aszimmetriacentrumot tartalmaz (3-as, 8-as, 9-es, 10-es, 13-as, 14-es, 17-es és 20-as szénatomok). A relatív konfiguráció megállapítása során a 10-es szénatomhoz kapcsolódó

ún. anguláris metilcsoportot veszik figyelembe, amely a gyűrűrendszer által kijelölt sík felett helyezkedik el. Ha egy szubsztituens azonos térállású, akkor *cisz* (β -), ha ellentétes, akkor *transz* (α -) helyzetű. Az 5-ös szénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom térállása szerint megkülönböztetünk 5α - és 5β -szteroidokat.

Az aszimmetriacentrumok számának meghatározásán kívül fontos feladat volt a gyűrűk kapcsolódási módjainak megállapítása, hiszen – mint későbbi kutatásokból kiderült – ez a gyűrűrendszer alakjának változtatásával befolyásolhatja az egyes vegyületek biológiai hatását, funkcióját. A *transz*- és a *cisz*-kifejezés a gyűrűk (A/B, B/C és C/D) kapcsolódásának módját jelölik, az *anti*- és a *szin*- elnevezés a 9-es és 10-es, valamint a 8-as és 14-es aszimmetriacentrumok egymáshoz viszonyított konfigurációjára vonatkoznak (2. ábra). Ha valamelyik gyűrű anellációs szénatomja kettőskötésben van, akkor a gyűrű *transz*- vagy *cisz*-illeszkedésmódjáról már nem beszélhetünk.

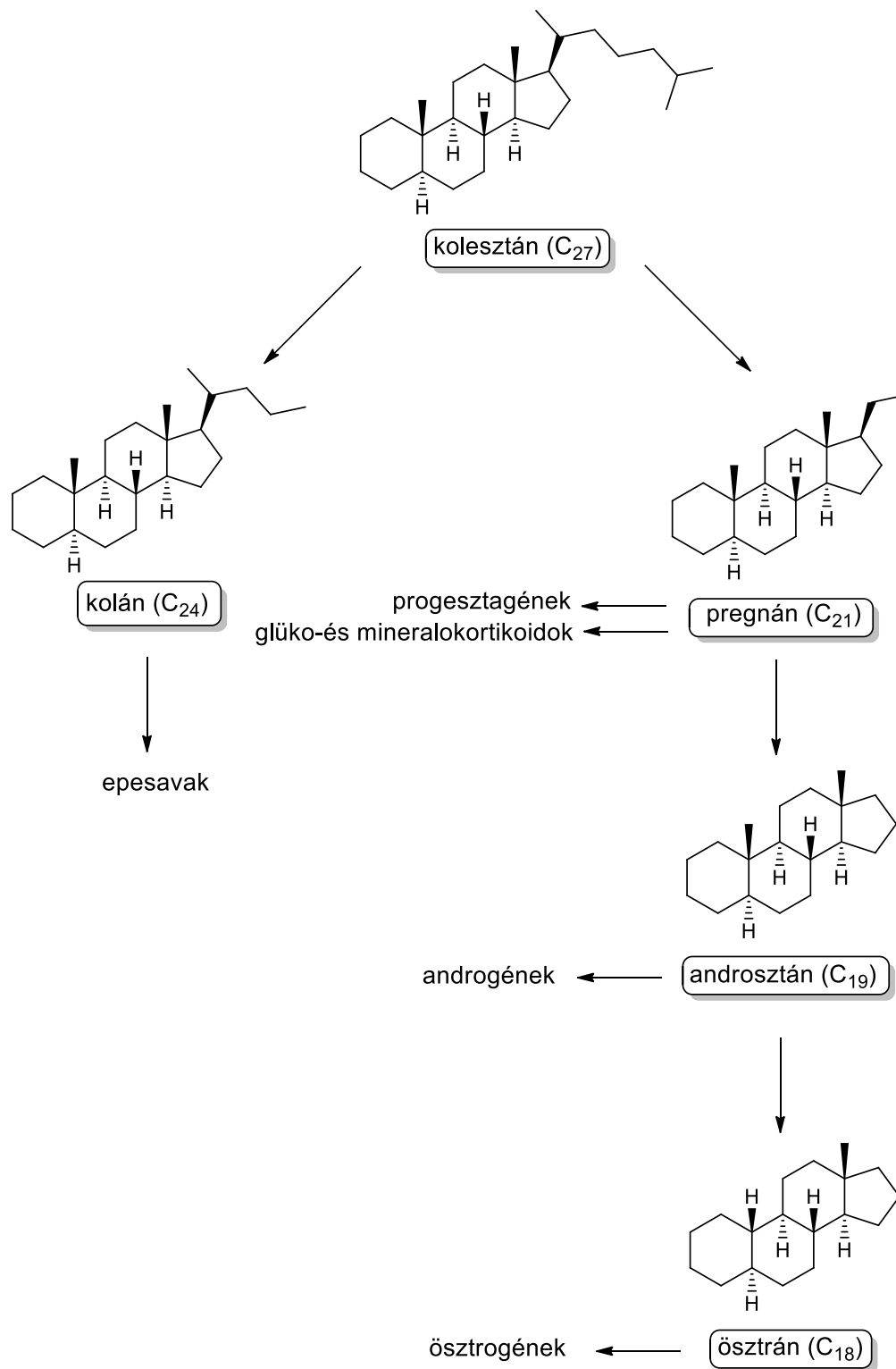


2. ábra A természetben leggyakrabban előforduló anellációk

A legtöbb, az élő szervezet számára nem toxikus szteroid *transz-anti, transz-anti, transz* térszerkezetű. Azonban a humán szervezet működése szempontjából létfontosságú epesavak *cisz-anti, transz-anti, transz* elrendezésűek. A *cisz-anti, transz-szin, cisz* struktúrájú szteroidok gyakran toxikus hatásúak (pl. varangymérgek), de ugyanilyen szerkezettel rendelkeznek a szívre ható glikozidok is, amelyeknek nagy gyógyászati jelentőségük van. [4, 5]

A szteroidok biológiai hatásuk szerint a következő csoportokba oszthatók: szterinek (vagy szteroid alkoholok), D-vitamin hormonok, epesavak, mellékvesekéreg-hormonok (glükó-, és mineralokortikoidok), szívre ható glikozidok, szteroidszaponinok, nemi hormonok (progesztogének, androgének és ösztrogének), metamorfózis hormonok és szteroid alkaloidok. A természetben megtalálható szteroidok a koleszterinből

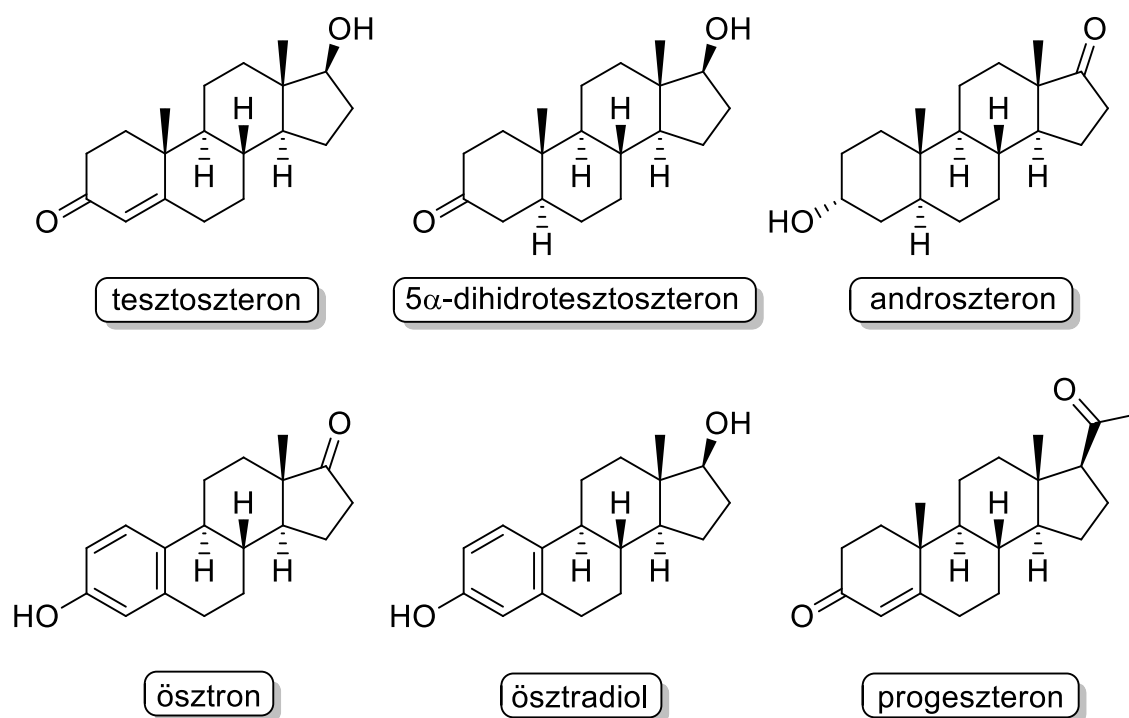
származtathatók. A farmakológiai hatást a váz szerkezete, a gyűrűk telítetlensége és a kapcsolódó funkcióscsoportok minősége, valamint térállása határozza meg. Az egyes szteroid alapvázak szerkezeti csoportosítását a bioszintézis útvonalát követve a 3. ábra mutatja be.



3. ábra A szteroid alapvázak csoportosítása a bioszintézis útvonalát követve

1.1.1. Nemi hormonok és szintetikus származékaik biológiai jelentősége

A nemi hormonok közé tartoznak az androgének és a belőlük biológiai úton képződő ösztrogének. Az androgének vagy férfi nemi hormonok elsősorban a másodlagos nemi jelleg kialakulásában játszanak nagy szerepet, mindemelett anabolikus hatásúak is, azaz az izomszövet növekedéséért és a fehérjeszintézis serkentéséért felelősek. Legfontosabb képviselőik a tesztoszteron, az 5α -dihidrotesztoszteron és az androszteron. A női nemi hormonok közül az ösztrogének (öszttron, ösztradiol) szintén a másodlagos nemi jelleg kialakulásáért, míg a progeszteron a terhesség fenntartásáért felelősek (4. ábra).



4. ábra Legfontosabb természetes nemi hormonok

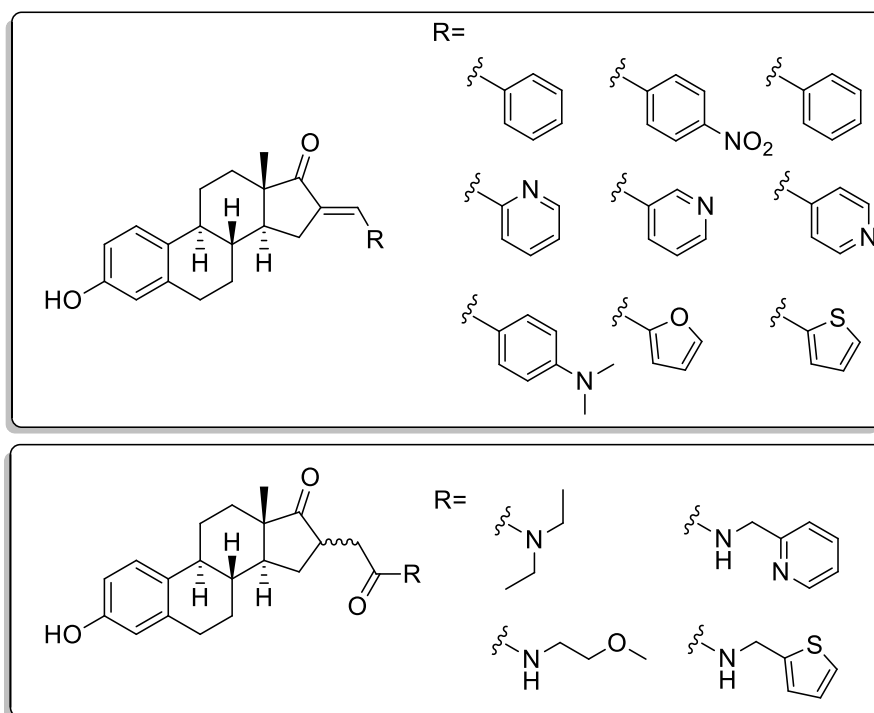
Figyelembevéve, hogy a szteroidok az alapvető biológiai folyamatok szabályozómolekulái, ezért az új gyógyszerek kifejlesztésére irányuló kutatások célpontjává váltak. Számos betegség, köztük az asztma [6, 7], különböző autoimmun betegségek [8], valamint tumoros elváltozások kezelésére használnak szteroidszármazékokat [9, 10].

Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem fordult az olyan félszintetikus szteroidszármazékok felé, amelyek a szteroidok bioszintézisében részt vevő enzimek inhibíciója révén fejtik ki biológiai hatásukat. Ilyen enzimek a hidroxiszteroid-dehidrogenázok (HSD-k), amelyek az oxidoreduktázok közé tartoznak, NAD(P)H/NAD(P)⁺ kofaktorokat felhasználva katalizálják ketonok és alkoholok

egymásba történő átalakulását. A HSD-k központi szerepet játszanak az ösztrogének és androgének, valamint néhány nem-szteroid vegyület metabolizmusában. [11] A HSD-ken belül kiemelt jelentőséggel bírnak a 17β -HSD-k, amelyeknek működése befolyásolja az intracelluláris hormonok mennyiségét. Az enzimek túlzott kifejeződése esetén megnő a sejten belül az egyes hormonok koncentrációja, ami kapcsolatba hozható számos hormonfüggő tumoros elváltozással. Az érintett enzimek szelektív inhibíciója megoldást jelenthet ezen betegségek kezelésében. [12]

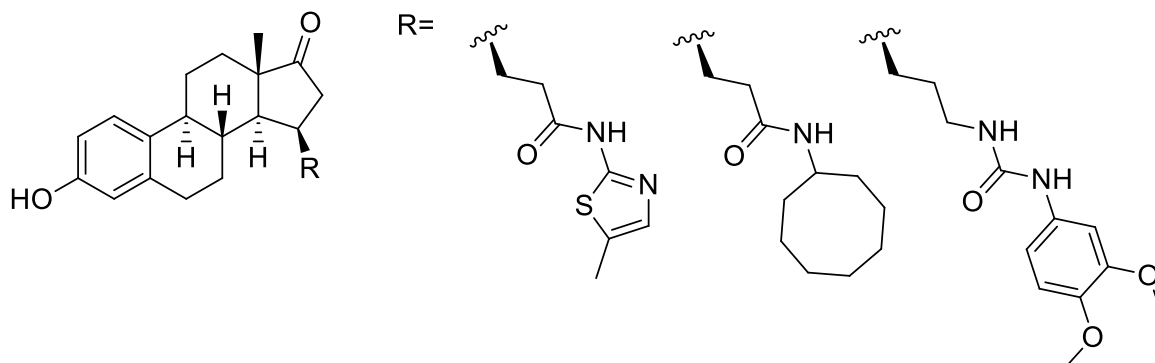
A 17β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 1-es típusú izozimja (17β -HSD1) az ösztrom ösztradiollá történő átalakulásáért felelős a szervezetben. [11] A folyamat révén a hormonálisan kevésbé aktív ösztrom C-17 pozícióban lévő karbonilcsoportja redukálódik egy β -helyzetű alkoholfunkcióvá. Az így előállt ösztradiol hatékonyabb ösztrogén, amelynek magas szintje szerepet játszik a mellrák, valamint petefészek tumor, endometriózis, endometriális hiperplázia és méh leiomyioma kialakulásában. Ezekből következik, hogy az enzim inhibíciója révén lehetőség nyílna az említett betegségek kezelésére.

A 17β -HSD1 inhibitor hatással rendelkező vegyületek közül kiemelném az olyan ösztromszármazékokat, melyek szakmai munkám szempontjából relevánsak. Ezen vegyületekben a szteroid 16-os (5. ábra) vagy 15-ös (6. ábra) szénatomjához kapcsolódnak szubsztituensek. [13]



5. ábra Néhány 17β -HSD1 inhibitor hatású C-16 szubsztituált szteroidszármazék

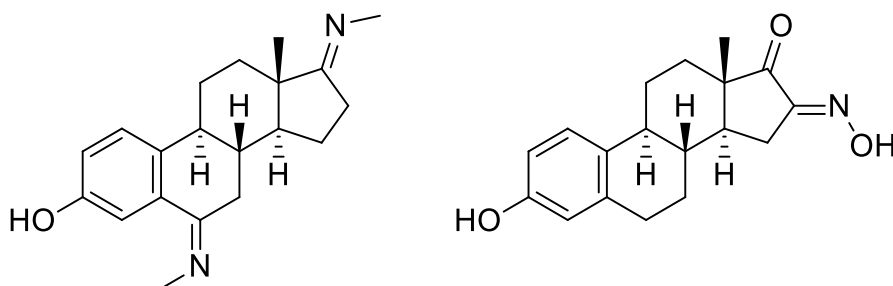
A bemutatott inhibitor hatású vegyületek nincsenek jelen a klinikai gyakorlatban. Ennek oka, hogy a vegyületek az ösztrogén receptorokhoz kötődnek, ami megnehezíti a hormonális mellékhatás kiküszöbölését.



6. ábra C-15 szubsztituált ösztrozszármazékok

Az eddig közölt, 15-ös pozícióban helyettesített szteroidok közül a leghatásosabb vegyület a metiltiazolil-propánamid oldalláncot tartalmazó származék volt, amely a rekombináns 17β -HSD1 enzim működését 10 nM-os IC_{50} érték mellett gátolta. Az ösztránváz jelenléte ellenére a vegyület nem mutatott ösztrogén receptor aktivitást *in vitro* vagy *in vivo* kísérletek során. [14]

Allan és munkatársai az 5. ábrán bemutatott vegyületeken kívül a 6-os, 16-os és/vagy 17-es pozícióban imin és oximfunkciókat tartalmazó származékok 17β -HSD1 gátló hatását is vizsgálták (7. ábra). [13]



7. ábra N-Metil-imin és oximfunciós csoportokat tartalmazó ösztrozszármazékok

Megfigyeléseik azt mutatták, hogy a kizárólag a 6-os helyen helyettesített vegyületek alacsony aktivitással rendelkeztek, azonban ha a 16-os pozícióban oximfunktó is található, akkor a vegyület gátló hatása fokozódik.

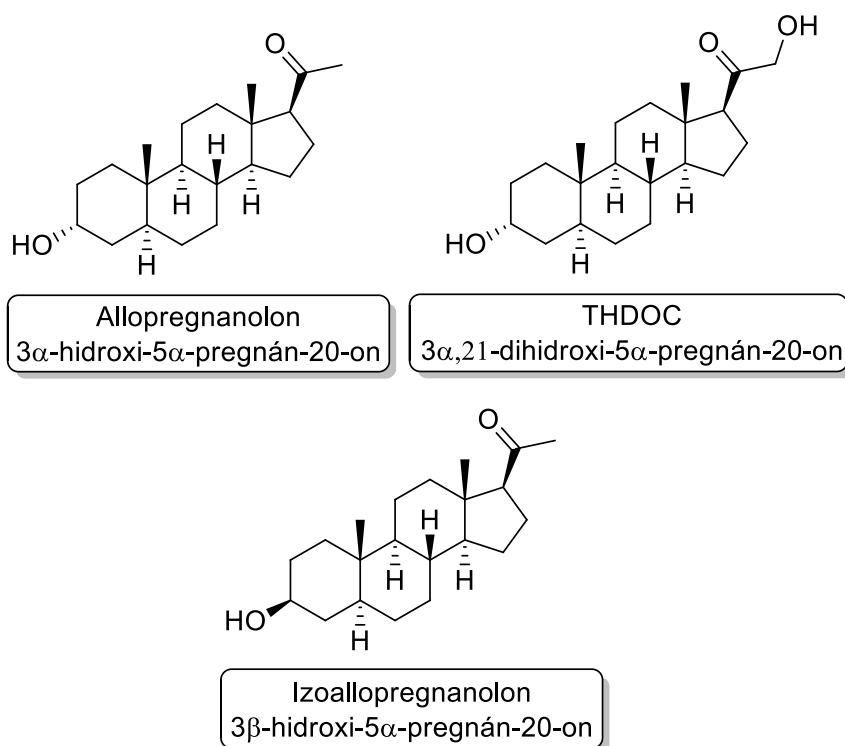
1.1.2 Neuroaktív szteroidok

Azokat a szteroidokat, amelyek az idegrendszerben keletkeznek és fejtik ki hatásukat neuroaktív szteroidoknak nevezzük.

A továbbiakban olyan receptorokat, ioncsatornákat mutatok be, amelyek működését a kísérleti munkám során előállított vegyületek gátolhatják.

A központi idegrendszer egyik legfontosabb neurotranszmittere a γ -aminovajsav (GABA). A GABA két receptoron fejtheti ki hatását. Ezek a $GABA_A$ és a $GABA_B$. A $GABA_A$ receptor egy ioncsatorna, amely kloridionok belépését követően csökkenti a neuron ingerlékenységét, azaz az akciós potenciálok keletkezésének valószínűségét. [15] A $GABA_B$ működésében hasonlít a $GABA_A$ -hoz. Mindkét receptor a posztszinaptikus neuron ingerlékenységét csökkenti. A különbség, hogy a $GABA_B$ működési mechanizmusában többek között a K^+ -ioncsatornák aktivitása, a Ca^{2+} -ionok belépésének gátlása játszik szerepet.

Az utóbbi évek kutatásai rámutattak arra, hogy egyes szteroidok jelentős hatást fejtenek ki a $GABA_A$ receptor működésére. Bizonyos 3α -hidroxiszteroidok jelen vannak az agyban, illetve stressz hatására is szintetizálódhatnak. [16, 17] A szteroid és receptor közötti kölcsönhatások igen összetettek. A farmakológiai hatás nem mindig a receptorfehérjével történő kapcsolódás útján érvényesül. A megfelelő szteroidok kötődhetnek a fehérjét körülvevő lipid réteghez is (speciális kötőhellyel rendelkeznek), ezáltal olyan konformációváltozás következik be, amely megkönnyíti a kloridionok belépését az ioncsatornába. [18-20] Tehát ezek a molekulák pozitív allosztérikus effektoroként viselkednek. Működésük így hasonlít a helyi érzéstelenítőkéhez. [21, 22]



8. ábra GABA utánzó szteroidok

A 8. ábrán bemutatott allopregnanolon egy GABA antagonist, azonban nem befolyásolja a GABA által kiváltott jeleket. A szerkezetileg hasonló vegyületek a kognitív diszfunkció, a demencia, valamint az Alzheimer-kór kezelésének potenciális vezérmolekulái lehetnek. [23]

A TRP, azaz a Tranziens Receptor Potenciál receptorok membránban elhelyezkedő Ca²⁺- és Mg²⁺-ionokra érzékeny kationcsatornák. [24, 25] Számos endogén és exogén vegyület, valamint fizikai hatás (pl.: hőmérséklet, pH) képes befolyásolni a működését. [24, 26-31] A TRP receptorok jelen vannak az idegrendszerben, azonban számos nem neuronális szövetben is kifejeződnek. [32] A TRP receptorokat több családba soroljuk: [33]

- TRPV (Vanilloid)
- TRPA (Ankirin)
- TRPC (Kanonikus)
- TRPM (Melasztatin)
- TRPML (Mukolipin)
- TRPP (Policisztin)
- TRPN (NOMPC-szerű)

Kutatómunkám szempontjából többek között a TRPV1 receptor működése, annak aktiválása és gátlása releváns, így a továbbiakban ezt mutatom be részletesen.

A Transziens Receptor Potenciál Vanilloid 1 (TRPV1) receptoron több kötőhely is fellelhető. A receptorban két transzmembrán domén található, ezeket egy hurokrégió köti össze. Az ezekből előálló zsebbe kötődik az aktiváló molekula, egy lipofil membránon való átjutást követően. [34, 35] A megkötődött molekula hatására kinyílik az ioncsatorna, Na^+ és Ca^{2+} -ionok áramlanak be a sejtbe és K^+ ionok áramlanak ki. Az így kialakuló akciós potenciál terjed a neurális afferensen. [36]

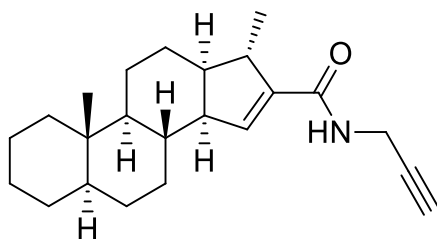
A receptor és a membrán lipid raftjainak kölcsönhatása is befolyásolja a csatorna nyitási tulajdonságait és a kialakult aktivációs potenciált. [37, 38]

Számos kutatási eredmény bizonyítja, hogy a TRPV1 ioncsatorna szerepet játszik különböző betegségek, pl.: légúti betegségek, mellrák, hiperalgécia, gasztrointesztinális betegségek, diabétesz, bőrbetegségek vagy neurodegeneratív betegségek kialakulásában. [24, 39]

Kimutatták, hogy számos, a szervezetben is megtalálható szteroid képes a TRPV1 ioncsatornát gátolni, pl.: a tesztoszteron, a dehidroepiandroszteron vagy a pregnenolon. [40]

A dolgozat leadásáig nem találtam irodalmi példát olyan szteroid alapú inhibitorra, amelynek klinikai alkalmazása ismeretes lenne, azonban ilyen irányú kutatásokat már végeztek.

Kutatócsoportunkban sikeresen állítottak elő nem természetes alapvázal rendelkező, karboxamid molekularészt tartalmazó szteroidokat és a Pécsi Tudományegyetemmel együttműködve vizsgálták a vegyület inhibitor hatását. A 9. ábrán szemléltetett vegyület feltehetően módosítja a TRPV1 receptor körüli lipid raftok szerkezetét, ezáltal pedig befolyásolja annak működését. A pontos mechanizmus eddig nem teljesen ismert. [38, 41] Ilyen hatást korábban csak a szervezetben is megtalálható dehidroepiandroszteron esetében figyeltek meg. [28]



9. ábra Szteroid alapú TRPV1 receptor inhibitor

A kutatási eredmények azt mutatják, hogy a propargil-amid oldallánc mellett a szteránváz szerkezete is nagy mértékben hozzájárul a receptor működésének gátlásához. A vázszerkezet ezen felül lehetőséget biztosít arra, hogy elkerüljük a szteroidok által általában kiváltott mellékhatásokat.

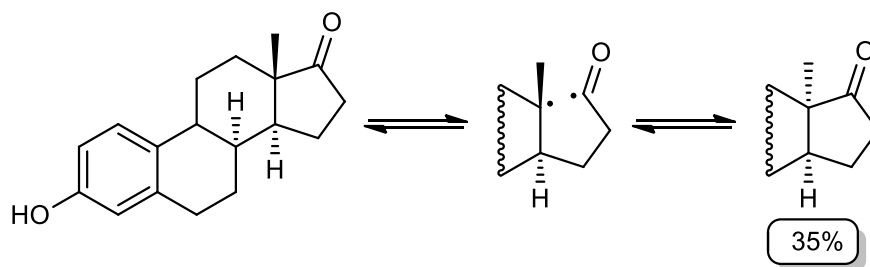
Ezért a szerkezeti átalakítások során olyan módosított vegyületek előállítása a cél, amelyeknél az említett hormonális mellékhatások nem jelentkeznek, emellett pedig a farmakológiai hatások kerülnek előtérbe.

1.2. Nem természetes alapvázal rendelkező szteroidok

1.2.1. A 13α -szteroidok általános jellemzése, szerkezete és előállítása

A 13α - vagy $13\text{-}epi$ -szteroidok alapváza a természetben nem fordul elő. Ezekben a vegyületekben a C-13-as helyzetű csoport (általában metilcsoport) α -térállású, azaz a szteránváz által kijelölt sík alatt helyezkedik el. Ennek az a következménye, hogy a C/D gyűrűk *cisz* anellációjúak lesznek. Bár a *cisz* anelláció megtalálható a természetben, viszont azokban a vegyületekben a C-14-es csoport β -helyzetű. Ilyenek a digitoxigenin, a digoxigenin és a gitoxigenin, melyek szívre ható glikozidok aglikonjai, valamint a varangymérgek (bufotoxinok).

Szakirodalomban számos példa található ilyen szerkezetű vegyületek előállítására, ami történhet például fotokémiai izomerizációval. Az első ezzel kapcsolatos tanulmányt Butenand és munkatársai publikálták 1941-ben. Ösztront ultraibolya fényvel sugároztak be, amelynek hatására 35%-os hozammal nyerték a 13α -ösztront (vagy lumiösztront) (10. ábra). [42-47]



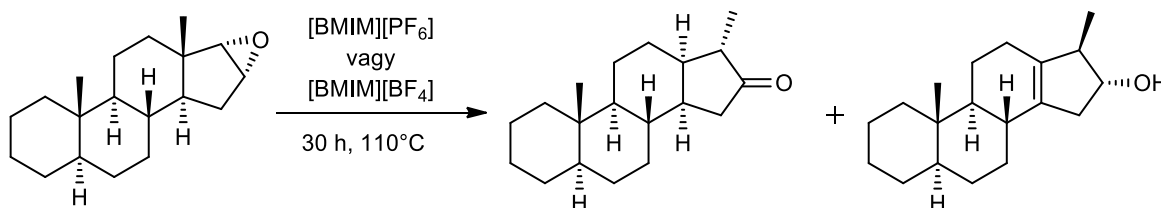
10. ábra 13α -ösztron előállítása fotokémiai reakcióban

A reakció az ún. Norrish I. típusú fragmentáció közé tartozik, amikor is a karbonilcsoport befogad egy fotont. Ekkor szingulett, illetve triplett állapotba kerülhet. Az

α -szén melletti kötés hasadása bármelyik állapotban megtörténhet, ekkor két gyökfragszemet kapunk. Ezt követően a gyökök rekombinálnak, miközben egy izomerizáció játszódik le, ezzel megkapjuk a terméket.

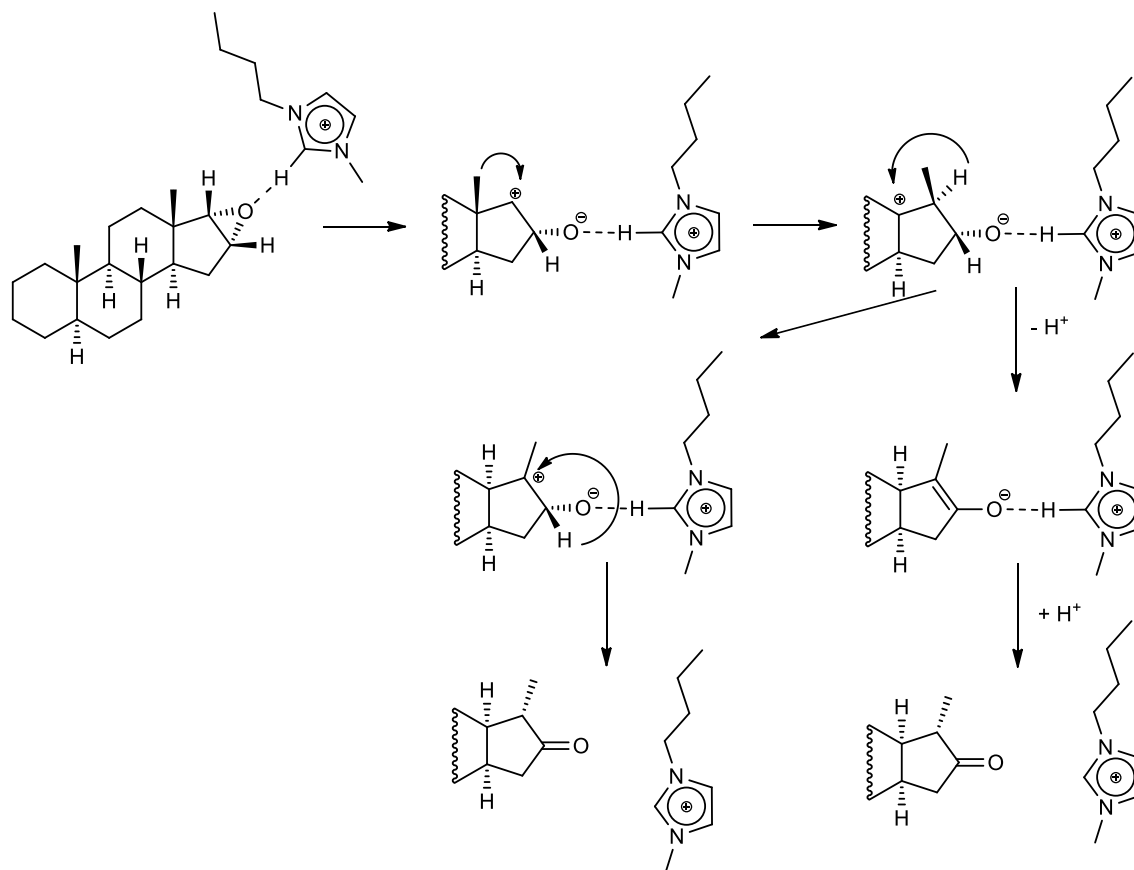
Ezen kívül a szintézis történhet még oximokból kiindulva gyökös mechanizmussal [48, 49], ecetsav és *o*-feniléndiamin jelenlétében történő epimerizációval [50, 51] vagy epoxidok ionfolyadékban lejátszódó gyűrűnyitásával. [52] Kutatómunkám során magam is az ionfolyadékban történő gyűrűnyitással állítottam elő a kívánt szteroidokat, így a továbbiakban ezt a reakciót mutatom be röviden.

Korábbi munkák során kutatócsoportunk szteroid-epoxidok ionfolyadékban lejátszódó gyűrűnyitási reakcióival foglalkozott. [52] Azt találták, hogy a $16\alpha,17\alpha$ -epoxiszteroidok egy szokatlan Wagner-Meerwein-átrendeződési reakcióban vesznek részt [BMIM][BF₄] valamint [BMIM][PF₆] ionfolyadék oldószerekben. [BMIM][PF₆] jelenlétében kizárólag a 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid keletkezik, míg [BMIM][BF₄]-ben melléktermékként egy szteroid alkohol (16 α -hidroxi-17 β -metil- Δ^{13} -18-norszteroid) képződését is megfigyelték (11. ábra). A szteroidokat jó hozammal (57-89%) állították elő.



11. ábra $16\alpha,17\alpha$ -epoxiszteroid Wagner-Meerwein-átrendeződési reakciója

A reakció feltételezett mechanizmusát a 12. ábra szemlélteti.



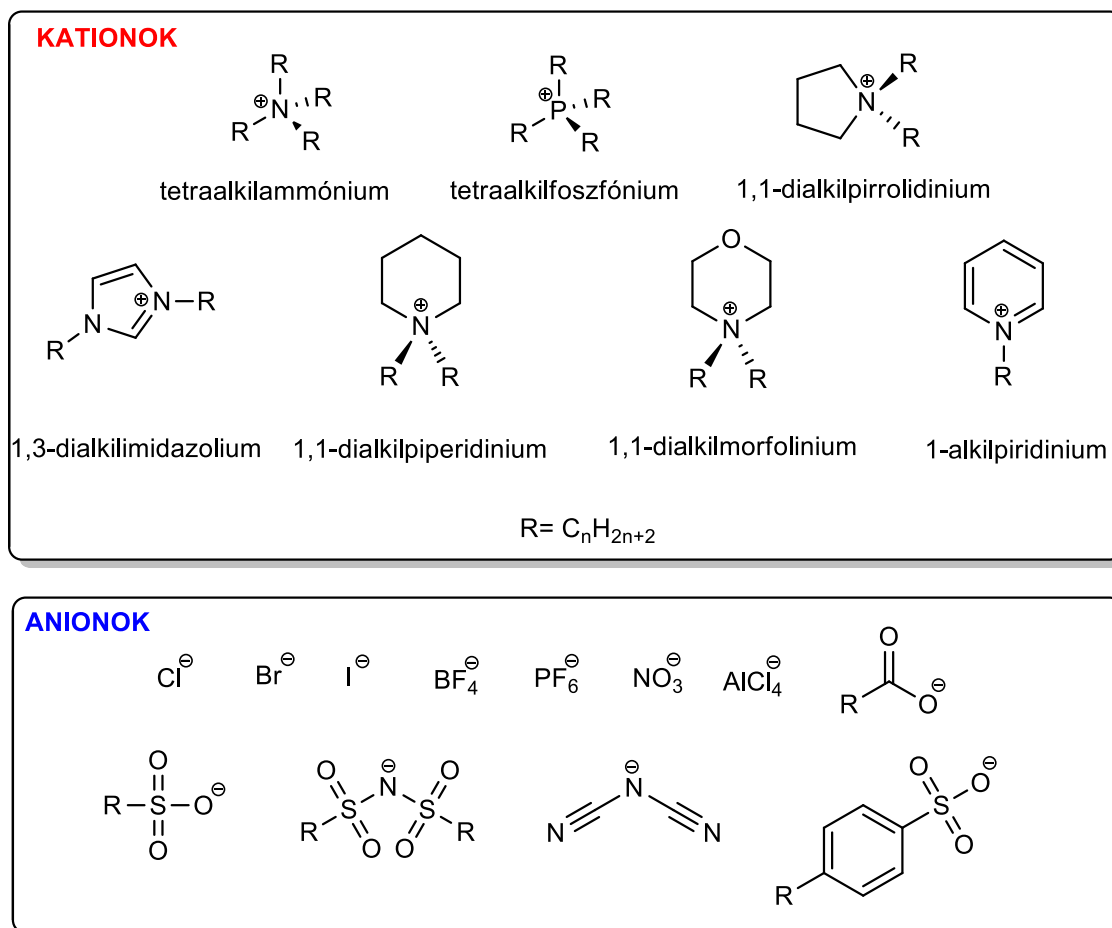
12. ábra 16 α ,17 α -Epoxiszteroid Wagner-Meerwein átrendeződési reakciójának feltételezett mechanizmusa

A mechanizmus első lépésében egy hidrogénkötés alakul ki az imidazolium kation és az epoxiszteroid oxigénatomja között. Ez a hidrogénhíd megkönnyíti az epoxidgyűrű felnyílását. A gyűrűnyitást követően egy 17-es pozícióban pozitív töltést hordozó karbokation marad vissza, mely a 18-as helyzetű, β -térállású ún. anguláris metilcsoportjának vándorlásával stabilizálódik. Ezt követően a 17 α -hidrogén térállás változtatás nélkül kerül a C13-as helyzetbe. A mechanizmus innen két úton folytatódhat. Az egyik út szerint egy hidridion vándorlás során keletkezik a 16-oxoszteroid, míg a másik lehetséges út egy deprotonálódást követő enol-oxo átalakulást feltételez.

1.3. Ionfolyadékok

Ionfolyadékoknak nevezzük az olyan szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú vegyületeket, amelyeket teljes egészében ionok építenek fel. Egy másik definíció szerint ionfolyadékoknak nevezzük azokat a sókat, amelyek olvadáspontja 100°C alatt van. (Emellett számos elnevezés használatos, pl. a folyékony elektrolitok, ionos folyadékok vagy folyékony sók.)

Az ionfolyadékok általában nagyméretű, nem szimmetrikus kationból és valamilyen szerves vagy szervetlen anionból állnak. A bonyolult szerkezetű kation miatt ezek a vegyületek nem tudnak szabályos ionrácsot alkotni, így ezek az anyagok a szervetlen sóknál lényegesen alacsonyabb olvadásponttal rendelkeznek. A leggyakrabban alkalmazott kationokat és anionokat a 13. ábra mutatja be.



13. ábra Gyakori ionfolyadékokat alkotó kationok és anionok

Ahogy azt a 13. ábra is szemlélteti, számos kation és anion alkothat ionfolyadékot. Ezek tetszőlegesen kombinálhatók, ami lehetőséget nyújt az ionfolyadékok fizikai és kémiai tulajdonságainak tervezésére. Előállításuk könnyen és hatékonyan megvalósítható.

Az ionfolyadékokra gyakran használják a „jövő zöld oldószere” kifejezést. Bár fizikai tulajdonságaik ezt indokolhatják, meg kell említeni, hogy az ionfolyadékok előállításához használt anyagok vagy maguk az ionfolyadékok az élő szervezetekbe kerülve toxikus hatásúak lehetnek. [53, 54]

1.4. Változtatható polaritású oldószerek

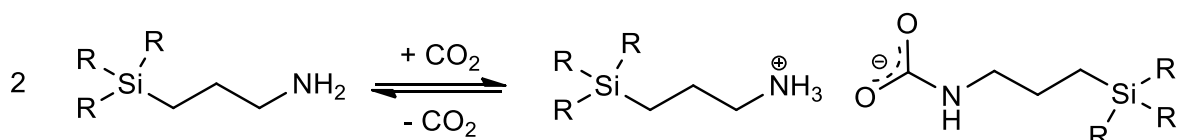
1.4.1. Általános jellemzés

A változtatható polaritású oldószerek olyan vegyületek, melyek molekuláris állapotból egy külső, szabályozó molekula jelenlétében ionos állapotba hozhatók. Ilyen szabályozó anyag lehet például a szén-dioxid vagy a kén-dioxid. [55] A kezdetben apoláris vagy kevésbé poláris anyag egy polárisabb vegyületté alakul, emiatt szokás ezeket az anyagokat változtatható polaritású oldószereknek nevezni. A folyamat akkor reverzibilis, ha a szabályozó anyag eltávolítása után visszkapjuk a molekuláris komponenseket.

Ionos állapotban általában folyadék halmazállapotú anyagot kapunk, így használatos még a reverzibilis ionfolyadék elnevezés is. Mindezek alapján ezek az anyagok az ionfolyadékok egy speciális típusaként is felfoghatók. Két fő csoportjukat különböztetjük meg: az egykomponensű és a többkomponensű reverzibilis ionfolyadékokat. [56, 57]

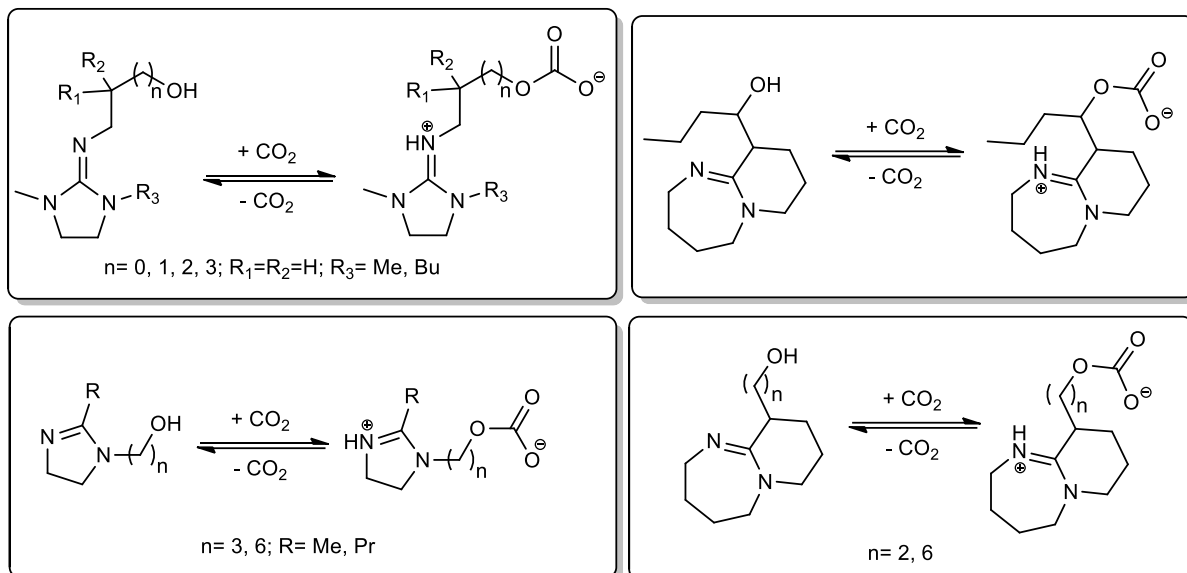
1.4.2. Egykomponensű reverzibilis ionfolyadékok

Az egykomponensű reverzibilis ionfolyadékok olyan anyagok, amelyek a külső szabályozó molekula jelenlétében dimer jellegű vegyületeket képeznek. Ezek legtöbbször valamilyen primer aminocsoportot tartalmazó trialkil- vagy trialkoxiszilil-alkil-aminszármazékok. [58] Szén-dioxid jelenlétében ammónium-kation és karbamát anion keletkezik belőlük (14. ábra). [59]



14. ábra (Trialkilszilil-propil)-amin alapú egykomponensű reverzibilis ionfolyadék

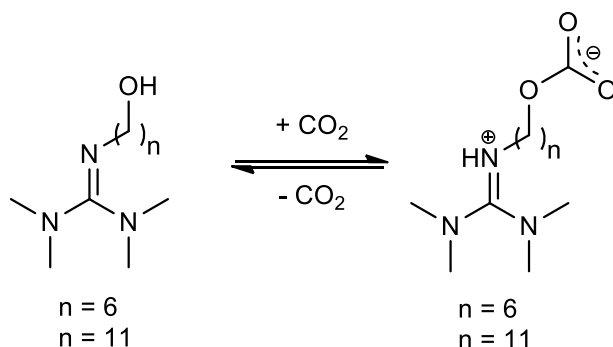
Egy másik példa, amikor egy szerves bázis hidroxilfunkciót tartalmazó oldalláncot hordoz. A szén-dioxid hatására ekkor a bázis protonálódik, a hidroxilcsoport pedig egy *O*-alkil-karbonáttá alakul. Az ilyen típusú vegyületeknél nem egy másik molekula alkotja az elleniont, hanem egy ikerionos szerkezet alakul ki (15. ábra). [60-64]



15. ábra Ikerionos szerkezettel rendelkező egykomponensű reverzibilis ionfolyadékok

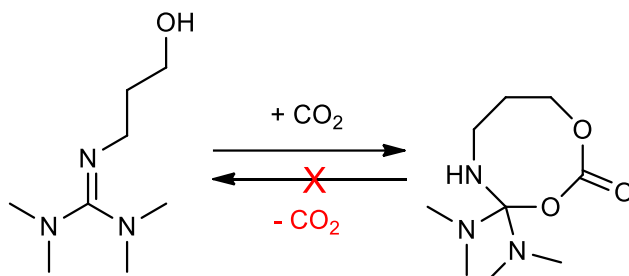
A szakirodalomban számos ilyen szerkezettel rendelkező reverzibilis ionfolyadék rendszerről számoltak már be, azonban szintetikus alkalmazásukra nem találtam példát.

Reverzibilis ionfolyadékok előállítása során gyakran alkalmaznak valamilyen guanidin-származékot. A 16. ábrán feltüntetett vegyületek képesek szén-dioxid felvételére és leadására. Azonban a hidroxilcsoportot hordozó szénlánc hossza nagymértékben befolyásolja a folyamat hatékonyságát.



16. ábra Guanidin alapú egykomponensű reverzibilis ionfolyadék

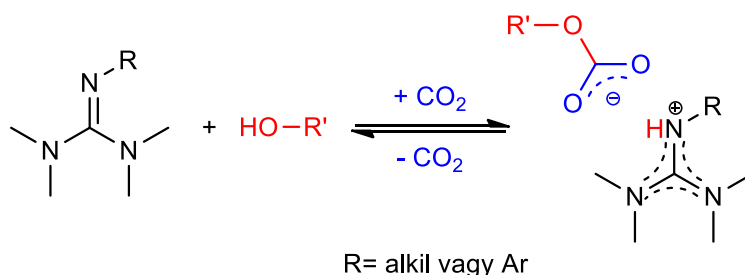
Hosszabb szénlánc esetén ($n=6, 11$) szén-dioxid hatására a várt ikerionos szerkezet alakul ki, amelyből a megfelelő körülmények mellett a szén-dioxid eltávolítható. Ha azonban a lánc három szénatom hosszúságú, akkor a szén-dioxid hatására egy intramolekuláris ciklizáció játszódik le, melyet követően a vegyület nem képes a CO_2 -t leadni, a rendszer nem reverzibilis (17. ábra). [61, 64]



17. ábra Szén-dioxid hatására bekövetkező intramolekuláris ciklizáció

1.4.3. Többkomponensű reverzibilis ionfolyadékok

A többkomponensű reverzibilis ionfolyadékok egy semleges szerves bázisból és általában ekvimoláris mennyiségű alkoholból állnak. [56, 58] Szén-dioxid hatására a bázis deprotonálja az alkoholt, így kialakul a kation, miközben az alkoholt anion megköti a szén-dioxidot, ezzel kialakítva az *O*-alkil-karbonát elleniont (18. ábra).



18. ábra Többkomponensű reverzibilis ionfolyadék kialakulása

Az alkalmazott szerves bázisok akár katalizátorként is alkalmazhatók, így ezek a rendszerek nem csak reakcióközegként vannak jelen, hanem egyszerre tölthetik be a katalizátor és az oldószer szerepét is, szem előtt tartva a zöld kémia irányelveit. Az ionfolyadék kialakítása után a reakció terméke extrahálható, a szén-dioxid eltávolítása, vagyis a molekuláris állapot visszaállítása után a katalizátor/oldószer újra felhasználható.

A szén-dioxid kiűzése könnyen megvalósítható, ha az ionfolyadékot vákuumban vagy inert gáz jelenlétében melegítjük. A folyamat során a megkötött szén-dioxid távozik

és visszkapjuk a bázis/alkohol elegyet. A szén-dioxid eltávolításához szükséges időt nagymértékben befolyásolja az alkalmazott alkohol minősége. Alacsony forrásponttal rendelkező alkoholok esetében a visszaalakítás lassabb, mivel alacsonyabb hőmérsékleten kivitelezhető, mint egy magasabb forrásponttal rendelkező alkohol alkalmazásakor. Kétértékű alkoholok alkalmazásakor a molekuláris állapot visszaállításához magasabb hőmérséklet szükséges, mivel a két hidroxilfunkció révén stabilabb ionfolyadék állítható elő, mint egyértékű alkoholok használatával. [65]

Az alkalmazott alkohol mennyisége is lényeges szempont. A szakirodalom szerint a reakciókat érdemes ekvimoláris mennyiségű alkohollal végezni, máskülönben vagy nem alakul ki teljes egészében az ionfolyadék, amely a katalizátorként használt bázis elvesztésével jár, vagy feloldódik az alkoholfeleslegben, ami miatt egy szerves kémiai reakció terméke extrakcióval nem lenne elválasztható. [66]

A szakirodalomban találunk példát alkoholt nem tartalmazó, többkomponensű reverzibilis ionfolyadék rendszerekre is. Lehetőség van primer aminok [67, 68], köztük például aminosavak alkalmazására is, amelyek jelenlétében akár aszimmetrikus reakciók kivitelezése is lehetővé válhat. [69, 70]

A reverzibilis ionfolyadékok alkalmazásánál fontos szempont a megfelelő visszaalakítási paraméterek meghatározása és a reverzibilitás igazolása. Hart és munkatársai az ionos vegyületek egyik legalapvetőbb tulajdonságát, az elektromos vezetőképességet használták ki ennek megállapítására. [59] A kutatók az nBu-TMG/metanol rendszert vizsgálták CHCl_3 oldószerben. Az alkotó komponensek kezdetben nem rendelkeztek elektromos vezetőképességgel, majd miután szén-dioxidot vezettek át a rendszeren $250 \mu\text{S}/\text{cm}$ -es vezetést mértek. Ezt követően az elegyet visszaalakították molekuláris állapotba, ekkor ismét $0 \mu\text{S}/\text{cm}$ közeli értéket kaptak. Ezzel bizonyították, hogy szén-dioxid jelenlétében ionok keletkeznek, valamint azt, hogy a rendszer valóban reverzibilis. Vizsgálataik során három oda- és visszaalakítást végeztek, minden esetben hasonló vezetőképesség értékeket mértek.

A reverzibilis ionfolyadékok fizikai és kémiai tulajdonságait befolyásoló tényezők megállapítása nagymértékben hozzájárulhat ahhoz, hogy olyan ionfolyadékot tervezzünk, amelyre az adott feladathoz szükségünk van. Heldebrant és kollégái megállapították, hogy a szén-dioxid felvételének sebességmeghatározó lépése a gáz folyadékfázisba történő belépése. Vizsgálataik során kiderült, hogy a CO_2 megkötődésével és felszabadulásával

járó kis energiaváltozás az ionfolyadék ionpárjai közötti gyenge kölcsönhatásnak köszönhető. [71]

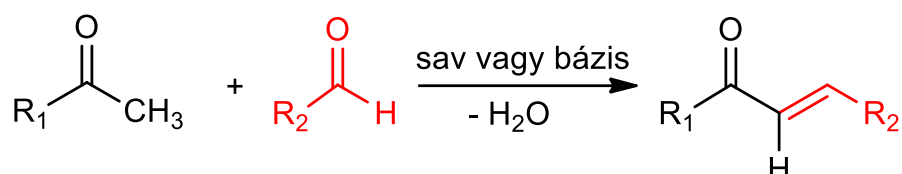
Egy reverzibilis ionfolyadék megbonthatósága attól is függ, hogy a szén-dioxid hatására keletkezett karbonát mennyire stabil. Assaf és csoportja kvantumkémiai (DFT) számításokat használtak ennek megállapítására. Szuperbázisokból vagy fém-hidridekből és alkoholokból képződő rendszereket vizsgáltak. Megállapították, hogy a karbonátok kialakulása szempontjából a primer alkoholok reakcióképesebbek, mint egy szekunder- vagy egy tercier-alkohol. A fém-hidridek az alkilkarbonát- és fémionok közti erős kölcsönhatásnak köszönhetően stabil karbonátok képződéséhez vezetnek. Szerves bázisok esetén az ionfolyadék kialakulásának sebessége a bázis pK_a értékének függvénye. A nagy dielektromos állandóval rendelkező oldószerek stabilizálják az ionos karbonát adduktokat. [72]

1.5. Claisen-Schmidt-kondenzáció

A Claisen-Schmidt-reakció már több mint 140 éve ismert. A folyamatot, amelyben egy konjugált szerkezetű enon keletkezik Rainer Ludvig Claisen 1881-ben [73], illetve J. Gustav Schmidt 1880-ban [74], egymástól függetlenül publikálták. A mai napig széles körben alkalmazzák flavonoidok, kalkonok, aromák, színezékek, különböző élelmiszer-adalékanyagok, gyógyszerek, antioxidánsok, pigmentek, különféle peszticidek szintézisében. [75, 76] Jelentősége abban rejlik, hogy egyszerű katalizátorokkal és enyhe körülmények mellett szén-szén kötést lehet kialakítani. Az ezzel a reakcióval előállított vegyületekről szóló tanulmányok száma a 2000-es évek elején kezdett el növekedni, ugyanis a szintetikus technikák fejlődésével nagy szelektivitást lehet elérni. Mindemellert más reakciókkal pl. epoxidálással, Michael-addícióval, Hantzsch-reakcióval, hidrolízissel, intramolekuláris addícióval vagy hidrogénezéssel kombinálva, értékes vegyületeket lehet előállítani, akár egyedényes (one-pot) vagy kaszkád reakciókban. [77-79] Ebben a fejezetben általános áttekintést nyújtok a reakcióról, valamint bemutatom a kísérleti munkámhoz kapcsolódóan a különböző katalitikus lehetőségeket, kitérve az ionfolyadékok és a szerves katalizátorok jelentőségére. A fejezet végén pedig olyan szteroidszármazékokat ismertetek, melyeket Claisen-Schmidt-reakcióval állítottak elő.

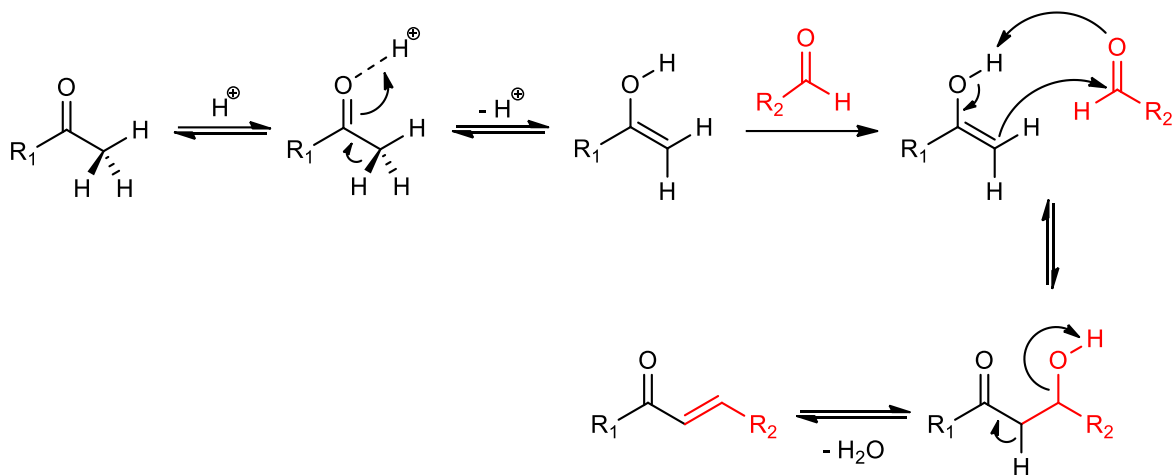
1.5.1. Általános áttekintés

A Claisen-Schmidt-kondenzáció az aldol típusú reakciók közé tartozik, amely során egy enolizálható karbonilvegyület és egy, a karbonilcsoporthoz képest α -helyzetű szénatomon hidrogénatomot nem tartalmazó karbonilvegyület reakciójában egy konjugált szerkezetű α,β -telítetlen keton keletkezik (19. ábra).



19. ábra Claisen-Schmidt-reakció általános egyenlete

A reakciót sav is és bázis is katalizálhatja. A katalizátor típusától függ, hogy a reakció melyik lépése a sebesség-meghatározó. Savkatalíziskor a keletkezett aldol típusú molekulából történő vízkilépés a leglassabb folyamat [80], míg bázist használva katalizátorként a nukleofil támadás határozza meg a bruttó reakciósebességet (20. ábra). [81]

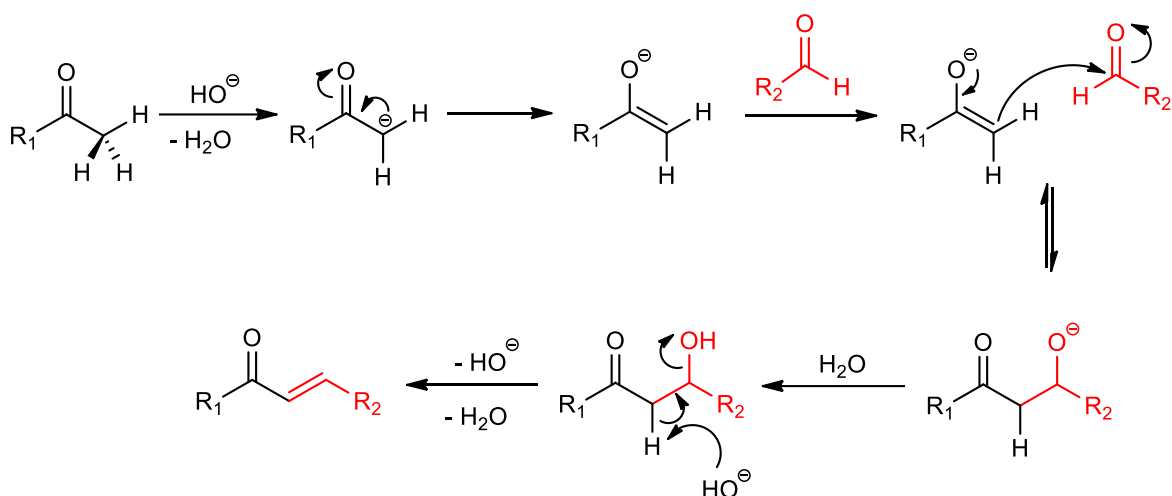


20. ábra A savkatalizált Claisen-Schmidt-reakció javasolt mechanizmusa [82]

Savkatalízis során a dehidratációs lépésnek az elektrondonor csoportok kedveznek, mert azok a kialakuló pozitív töltést jobban tudják stabilizálni. [83, 84]

Kísérleti munkám során szerves bázisokat alkalmaztam katalizátorként, így a továbbiakban a báziskatalizált reakció mechanizmusát és alkalmazhatóságát mutatom be részletesebben.

A katalizátor által kialakított enolátion nukleofil reagensként támadja az aldehidet, ekkor egy nukleofil addíció játszódik le. Ezt követi egy E1cB mechanizmusú elimináció, mely során egy vízmolekula távozik (21. ábra). [85] Ennek megfelelően az aldehid elektrofil erejét az elektronszívó csoportok növelik, hiszen nő a karbonil szénatom parciális pozitív töltése. [81, 86] Továbbá, ha a molekula aktív karboxilcsoportot is tartalmaz, akkor dekarboxileződés is lejátszódhat. [85]



21. ábra A báziskatalizált Claisen-Schmidt-reakció javasolt mechanizmusa [85]

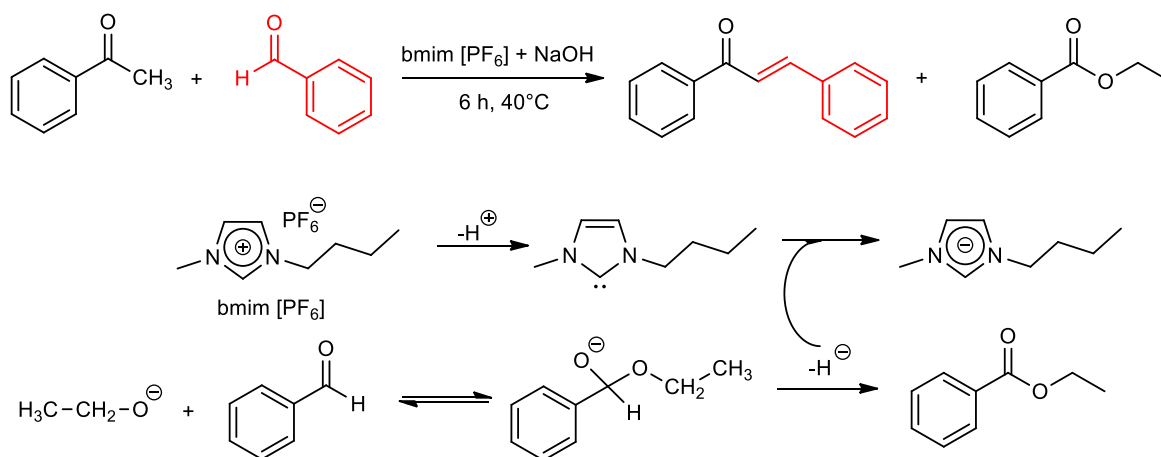
1.5.2. A Claisen-Schmidt-reakció katalizátorai

Claisen-Schmidt-reakcióban katalizátorként leggyakrabban valamilyen alkálifém-hidroxidot (pl. KOH), oldószerként pedig kis szénatomszámú alkoholt (tipikusan etanolt vagy *terc*-butanolt) használnak. Ezzel a módszerrel enyhe körülmények között (pl. szobahőmérsékleten) viszonylag gyorsan előállítható a kívánt termék. Azonban hátránya, hogy a reakció nem szelektív, a közeg erősen korrozív és a katalizátort nem lehet visszanyerni. Ennek okán az utóbbi két évtizedben folyamatosan nőtt azon közlemények száma, amelyben új típusú, a zöld kémia irányelveinek is megfelelő katalizátorokat állítottak elő. Több ilyen katalizátor fejlesztésénél figyelmet fordítottak arra, hogy az ipari megvalósítás is hatékony maradjon, ugyanakkor a katalizátorral való munka egyszerű és költségkímélő legyen. A következő fejezetekben ezekre mutatok be néhány kiemelt példát.

1.5.2.1. Ionfolyadékok mint katalizátorok

Az ionfolyadékok szintézisben történő alkalmazásának nagy előnye, hogy ionos jellegük miatt jól szolvatálhatók bennük különböző szeretlen anyagok, így sav- vagy bázis katalizátorok hordozó közegeként viselkedhetnek. [87] Ha az ionfolyadék tartalmaz valamilyen savas vagy bázikus jellegű csoportot, akkor egyszerre tölthetik be a katalizátor és az oldószer szerepét is.

Formentin és munkatársai bmim[PF₆]-hoz etanolban oldott NaOH-ot adtak, majd acetofenon és benzaldehid reakciójában tanulmányozták az így kapott katalizátor rendszert (22. ábra). [88]

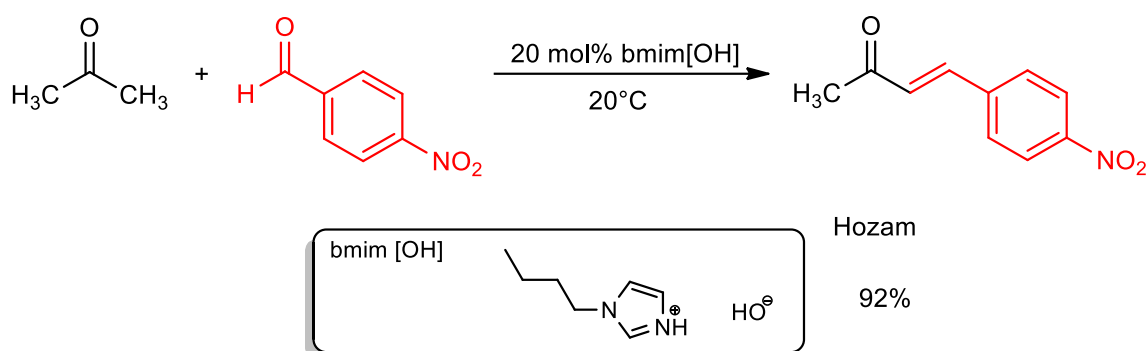


22. ábra Acetofenon és benzaldehid reakciója NaOH-t tartalmazó bmim[PF₆] ionfolyadékban

Vizsgálataik kimutatták, hogy a bemért NaOH kb. 40%-a „eltűnt” a reakciót követően, valamint etil-benzoát keletkezését is tapasztalták annak ellenére, hogy a reakció előtt az etanolt vákuumban eltávolították. NMR mérések és kiegészítő kísérletek alapján azt feltételezték, hogy a rendszerben NaOEt is jelen van. Erős bázisok jelenlétében az imidazóliumion protonvesztéssel karbéné alakul, mely a benzaldehid és etoxidion reakciójában keletkező anionból hidridiont vesz fel és imidazolidionná alakul. Mindezek alapján azt a következtetést lehet levonni, hogy a bmim[PF₆] (vagy egyéb, a 2-es szénatomon hidrogént tartalmazó imidazóliumsó) erősen bázikus közegben maga is reakcióba léphet, ami melléktermékek keletkezéséhez vezethet.

Ha az ionfolyadék önmagában hordoz valamilyen bázikus karakterű funkciót, akkor nem szükséges egyéb katalizátorok alkalmazása, az ionfolyadék látja el ezt a feladatot is.

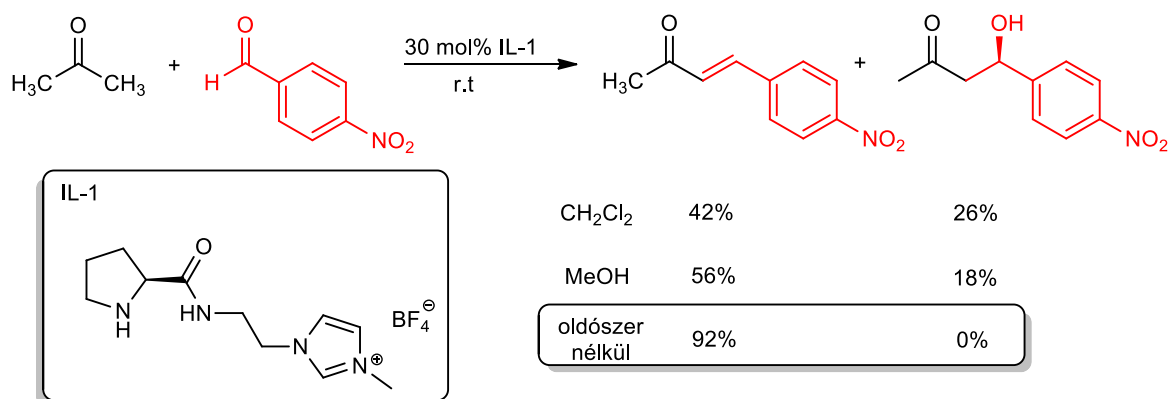
Wang és kollégái aceton és 4-nitro-benzaldehid reakciójában alkalmaztak olyan ionfolyadékokat, melyek bázikus karakterét az anion biztosítja. A legjobb eredményt az 1-butil-3-metilimidazólium hidroxid (bmim[OH]) esetében érték el (23. ábra). Az újrafelhasználhatósági vizsgálatok során nyolc cikluson keresztül a hozam meghaladta a 85%-ot. [89]



23. ábra Bázikus ionfolyadék alkalmazása Claisen-Schmidt-kondenzációban

Bázikus anionok jelenléte esetében azonban megtörténhet az imidazólium-típusú ionfolyadékok bomlása, amely hasonló problémákat okozhatnak, mint a NaOH alkalmazása. [90] Talán ezzel is magyarázható, hogy bázikus ionfolyadékok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciókban történő alkalmazására csak kevés példa található a szakirodalomban.

Yang és munkatársai egy L-prolint tartalmazó *N,N*-dialkilimidazólium alapú ionfolyadékot állítottak elő (24. ábra).



24. ábra L-prolintartalmú ionfolyadék vizsgálata Claisen-Schmidt-reakcióban

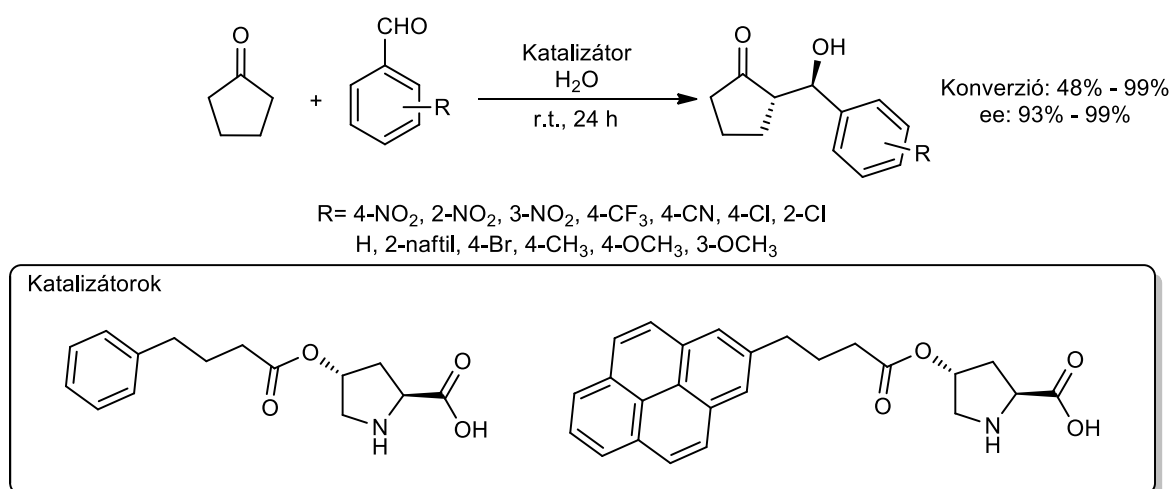
Ebben a rendszerben az L-prolin mint bázis volt a katalizátor. Mivel kovalensen kötötték az ionfolyadékhoz, a kimosódást sikeresen megakadályozták. Oldószer nélkül vizsgálva a reakciót melléktermék keletkezése nem volt megfigyelhető, a reakció szelektív volt. Az ionfolyadékot hét körön keresztül sikeresen alkalmazták Claisen-Schmidt-reakcióban a konverziók jelentős csökkenése nélkül, valamint számos nyíltláncú- illetve gyűrűs szerkezetű származékot állítottak elő jó hozammal. [91]

Előszeretettel használnak Claisen-Schmidt-kondenzációs reakció során savas funkciókat tartalmazó ionfolyadékokat, melyekről több közleményt is publikáltak. [92-95] Mivel munkám során bázis-katalizátorokkal dolgoztam, így a továbbiakban ezeket nem részletezem.

1.5.2.2. Egyéb katalitikus lehetőségek

Nem ionfolyadék típusú szerves katalizátorok Claisen-Schmidt-reakcióban történő alkalmazására csak néhány példa található a szakirodalomban. Ezekben a közleményekben aszimmetrikus kondenzációs reakcióban állították elő az aldol terméket, melyhez prolint használtak katalizátorként. Önmagában a prolin alkalmazása nem volt elégséges a megfelelő enantioszelektivitás eléréséhez, így a kutatók új, módosított katalizátorokat állítottak elő. [96, 97]

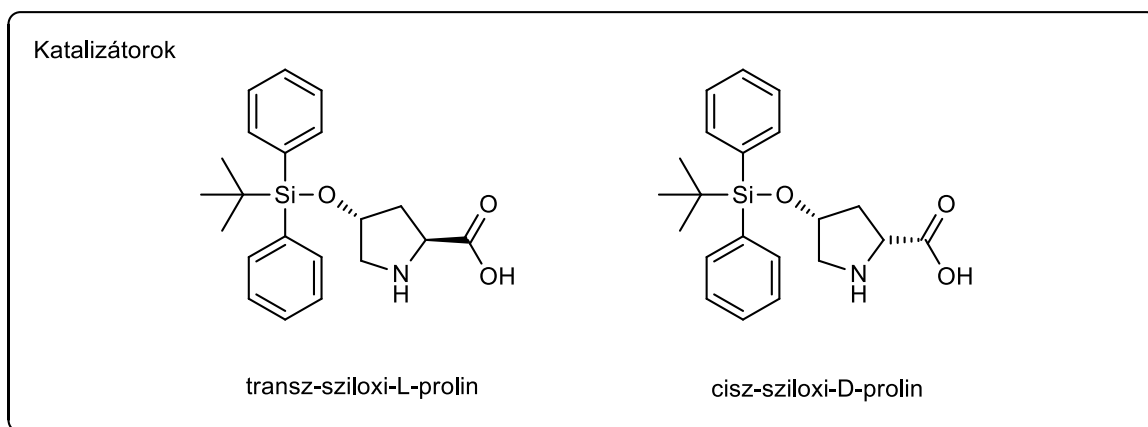
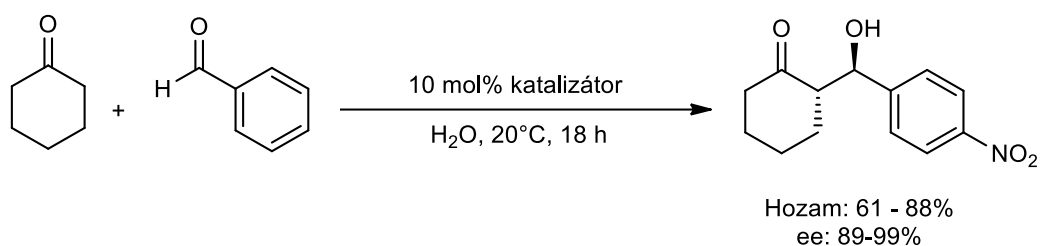
Giacalone és munkatársai 4-szubsztituált aciloxi-prolinszármazékokat állítottak elő és vizsgálták aszimmetrikus aldolreakcióban. A 25. ábrán feltüntetett két katalizátor kiemelkedő aktivitással és szelektivitással rendelkezett ciklopentanon és különböző szubsztituált aromás aldehidek reakciójában.



25. ábra Ciklopentanon és aromás aldehidek aszimmetrikus aldolreakciója

Vizes közegben, szobahőmérsékleten jó hozammal és kiemelkedő enantioszelektivitással nyerték a kívánt termékeket. Mindemellett a katalizátorok egy három lépéses szintézisben kiváló hozammal, könnyen előállíthatók. Megfigyelték, hogy minél apolárisabb oldalláncot hordoz a katalizátor, annál jobb szelektivitást és aktivitást mutat. [98]

Artake és munkatársai 4-hidroxi-prolinból kiindulva hidrofób részt tartalmazó *transz*-sziloxi-L-prolin és *cisz*-sziloxi-D-prolin katalizátorokat állítottak elő és vizsgálták alkalmazhatóságukat aszimmetrikus aldolreakcióban (26. ábra).



26. ábra Ciklohexanon és benzaldehid aszimmetrikus aldolreakciója

Benzaldehid és ciklohexanon kétfázisú (reaktánsok és víz), szerves oldószer nélkül lejátszódó reakciójában kiváló diasztereo- és enantioszelektivitást értek el. Egyéb származékok előállításánál a hozam változó volt, de a katalizátor mindvégig jó szelektivitást biztosított. Vizsgálataik alapján az mondható el, hogy bár a reakció szerves közegben játszódik le, a víz jelenléte elengedhetetlen a jó szelektivitás elérésének érdekében. [99]

Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciókhoz számtalan katalizátort fejlesztettek már ki a zöld kémia jegyében. Az ilyen irányú fejlesztések célja, hogy csökkenjen a szintézisek során keletkező hulladék vegyszer mennyisége és növeljék a hatékonyságot. A heterogén

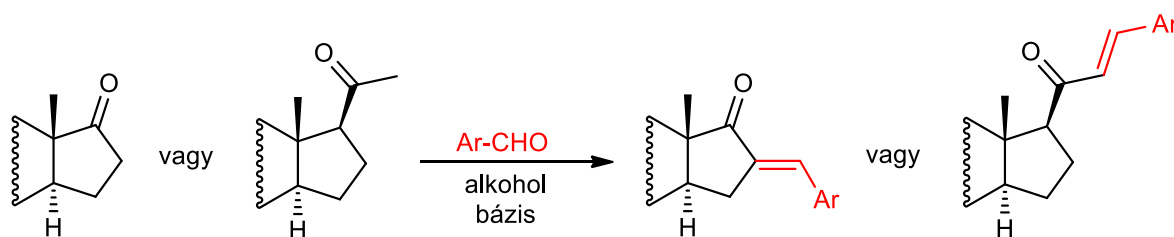
katalízis különösen sok előnyt kínál, ideértve a katalizátor újrahasználhatóságát, olcsóbb előállítását, a végtermék katalizátorral történő szennyeződésének hiányát, az elválasztás és a tisztítás alacsonyabb költségeit. A hordozók szerkezete, pórusméret-eloszlása és porozitása nagyban befolyásolja a katalizátor aktivitását és szelektivitását. Sikeresen alkalmaztak Na- és Cs-tartalmú aktív szenet [100], zeolitokat, [101] alumínium-oxidot [102], magnézium-oxidot [103], hidrokalcitokat [104], hidroxipatitokat [105], természetes foszfátokat [106, 107], savas montmorillonitokat [108, 109], kénsavas szilikagélt [109], módosított természetes foszfátokat [110], szénégetésből származó pernyéből keletkező szilárd oxidokat [111] és nanokristályos magnézium-oxidot [112] Claisen-Schmidt-reakcióban.

Megfigyelték, hogy ezek a katalizátorok újrahasználhatóságuk ellenére sokszor rossz kalcion szelektivitással rendelkeztek. A Claisen-Schmidt-reakcióban keletkező termék gyakran továbbalakult Michael-addícióban vagy az aldehidek Cannizzaro-reakcióban vettek részt.

Ezen kívül gyakran alkalmaznak ultrahangos [113-121] vagy mikrohullámú besugárzást [122-131] ezzel fokozva a konverziót és a szelektivitást.

1.5.3. Szteroidszármazékok előállítása Claisen-Schmidt-reakcióval

Megfelelő ketoszteroidok és aldehidek Claisen-Schmidt-reakciójával könnyen lehet olyan α,β -telítetlen keton funkciós csoportot tartalmazó szteroidszármazékokat előállítani (27. ábra), melyek megfelelő kiindulási vegyületei lehetnek biológiailag aktív molekuláknak vagy önmagukban is rendelkezhetnek kedvező biológiai hatással.



27. ábra Szteroidszármazékok előállítása Claisen-Schmidt-kondenzációval.

Az ilyen molekulák előállításához előszeretettel használnak különböző természetes nemi hormonokat, ezzel biztosítva, hogy a receptor felismerje az adott származékot. Ilyen

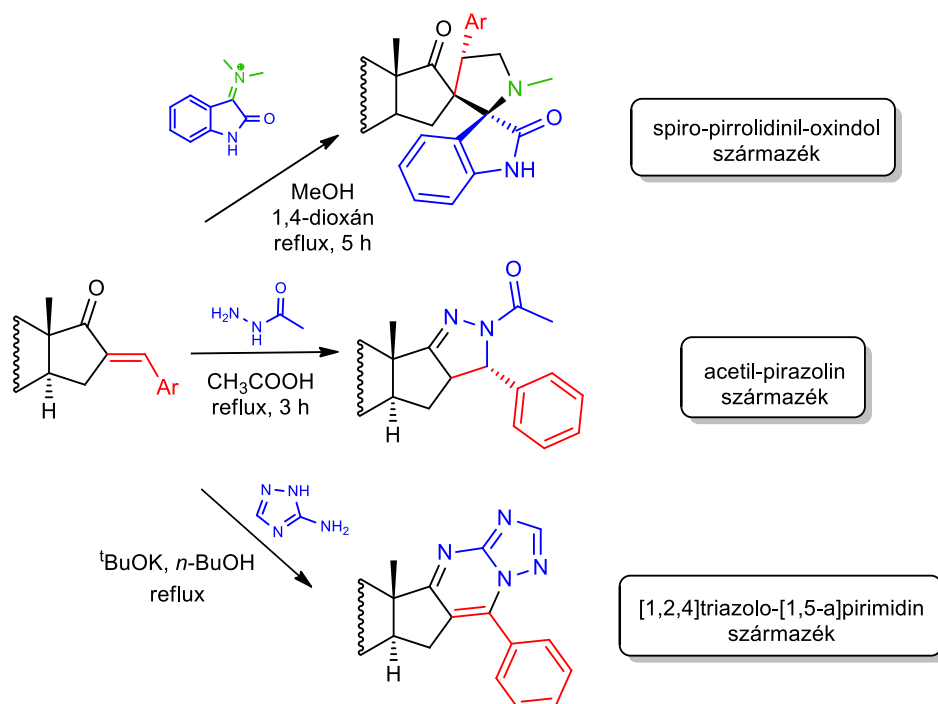
hormon lehet pl. a pregnenolon, az öszttron vagy az androszteron, illetve ezeknek valamilyen félszintetikus származéka.

1. táblázat Szteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójában alkalmazott katalizátorok

Kiindulási vegyület	Katalizátor	Reakció körülmények	Hozam (%)	Referencia
Pregnenolon	KOH/EtOH	20°C, 20 perc	98	[132]
Öszttron			95-98	
Androszteron		20°C	80	[133]
Pregnenolon-acetát		20°C	98	
Pregnenolon	NaOH/EtOH	20°C, 48 óra	90	[134]
Pregnenolon-acetát	I ₂ /Al ₂ O ₃	5-7 perc, mikrohullám	79-86	[135]
Androszteron	KF/ Al ₂ O ₃	80°C, 8 óra	83-88	[136]
Dehidroepiandroszteron		80°C, 1 óra	93	[137]

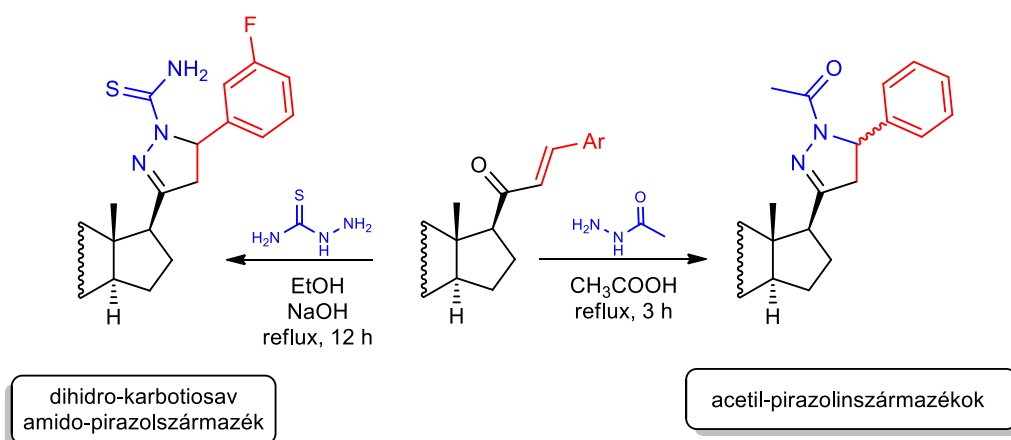
Claisen-Schmidt-reakció kivitelezése során leggyakrabban valamilyen alkálifém hidroxidot (NaOH vagy KOH) használnak etanol oldószer felhasználásával (1. táblázat). Az ilyen reakcióknál viszonylag gyorsan érhető el jó hozam. Ismeretesek azonban más katalizátorok is, pl. alumínium-oxidra felvitt jód vagy kálium-fluorid, mely esetekben a hordozókon lévő katalizátor (Lewis- vagy Brønsted-) savas karaktere révén elősegíti a keton enolizációját.

A bemutatott α,β -telítetlen ketonoknak önmagukban is lehet biológiai hatásuk, azonban általában gyűrűzárási reakciókban ezeket továbbalakítják heteroaromás vegyületekké (28. ábra).



28. ábra 17-Oxo-16-arilidén szteroidok gyűrűzárási reakciói

Androszteron vagy ösztéron kiindulási vegyületeket felhasználva több lépéses reakciókban állíthatók elő [1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin származékok, melyek antiproliferatív hatást mutattak humán T-47D (mellrák) és WiDr (vastagbélrák) sejtvonalakon. [132] A pirazolin gyűrűvel rendelkező vegyületek (28. és 29. ábra) reumaellenes [138], gyulladáscsökkentő [139], antidiabetikus [140] és rákellenes [141, 142] hatással rendelkezhetnek. A halogénnel szubsztituált aldehiddel előállított spiro-pirrolidinil-oxindolszármazékok nagy antiproliferatív aktivitást mutattak SMMC-7721 (humán májrák) sejtvonalon [137].

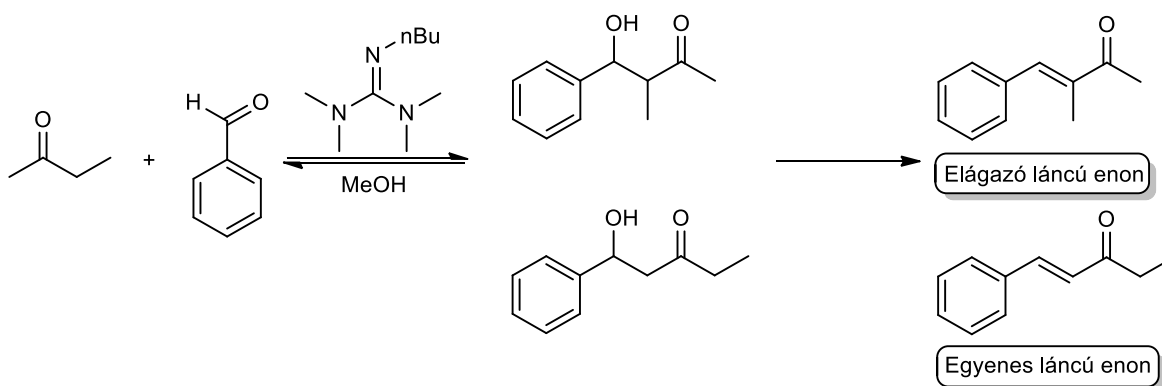


29. ábra Oldalláncban α,β -telítetlen keton részt tartalmazó szteroidok gyűrűzárási reakciói

Pregnenolonból különböző szubsztituált aromás aldehidek felhasználásával Claisen-Schmidt-kondenzációban nyert α,β -telítetlen ketont tioszemikarbaziddal reagáltatva dihidro-karbotiosav amido-pirazol-származékokat lehet előállítani. A 29. ábra bal oldalán lévő vegyület biológiai hatását a RAW 267,7 sejtvonalon vizsgálták. A molekula gátolta különböző mRNS gének indukált expresszióját, így gyulladáscsökkentő szerként alkalmazható. További vizsgálatokkal kimutatták, hogy alacsony citotoxikus hatással rendelkezik, így az említett szteroidszármazék ígéretes terápiás gyógyszerjelölt [134].

1.5.4. Reverzibilis ionfolyadékok alkalmazása Claisen-Schmidt-reakciókban

Reverzibilis ionfolyadékok szintézisben történő alkalmazására csak kevés példa található a szakirodalomban. Az ilyen rendszerek alapját képező molekula egy erős szerves bázis, így ezek a rendszerek báziskatalizált reakciók kivitelezésére alkalmasak. Ilyen a Hart és kollégái által is vizsgált bután-2-on és benzaldehid közötti Claisen-Schmidt-kondenzáció. A reakcióban két vegyület keletkezik: egy egyenes és egy elágazó láncú enon. Az alkalmazott reakciókörülmények mellett az egyenes láncú enon a főtermék (30. ábra).



30. ábra Bután-2-on és benzaldehid Claisen-Schmidt-kondenzációja

A reakcióidő lejártá után az elegyhez metanolt adtak, majd szén-dioxid atmoszférában kialakították az ionfolyadékot. Ezt követően az elegyhez oktánt adtak, majd a terméket tartalmazó apoláris fázist dekantálással választották el az ionos fázistól.

A reakcióelegyet 24 órán át, szobahőmérsékleten keverve 48%-os, míg 80°C-on 3 óra után 44%-os konverzió értéket értek el. Ezt követően vizsgálták a reakcióidő hatását is: 80°C-on a hozam három órán át növekedett (13%-ról 44%-ra), majd ezt követően csökkenni kezdett, amit az aldehid és az enon közötti kondenzációs folyamatoknak tudtak be. [59, 66, 67]

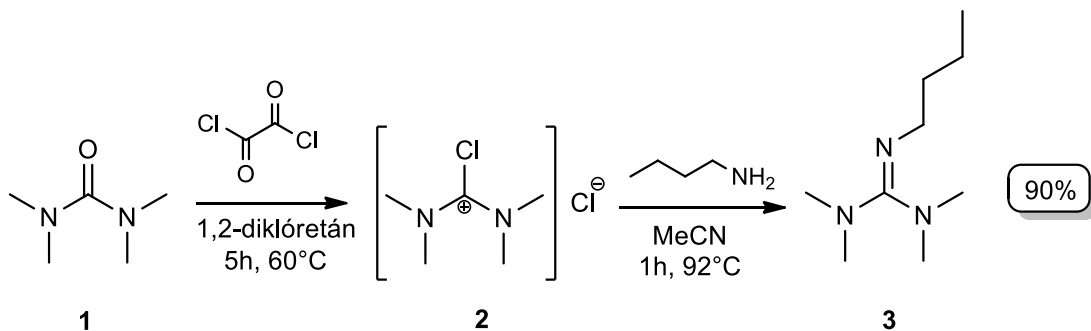
2. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

Kutatómunkám során az irodalmi részben ismertetett vegyületekhez hasonló szteroidszármazékok szintézise volt a céloom változtatható polaritású oldószert alkalmazva reakcióközegként. Céloom volt, hogy olyan körülményeket találjak, melyek mellett a szteroid és a reakciópartner (aldehid vagy keton) közötti Claisen-Schmidt-kondenzációs reakció jó hozammal játszódik le, a szerves bázis katalizátor pedig többször felhasználható. A bázist alkohol és szén-dioxid jelenlétében ionfolyadékká alakítva a termék extrakcióval elválasztható. Ezt követően a szén-dioxid eltávolításával a katalizátor visszaalakítható a molekuláris formába, így ismét képes egy újabb reakció hatékony kivitelezésére a hozam szignifikáns csökkenése nélkül. Munkám során három szteroid-típus, 17-ketoszteroidok, 16-formilszteroidok és 16-ketoszteroidok reakciójában vizsgáltam a változtatható polaritású oldószerek alkalmazhatóságát.

2.1. Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása 17-ketoszteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójában

2.1.1. Guanidin-származékok előállítása

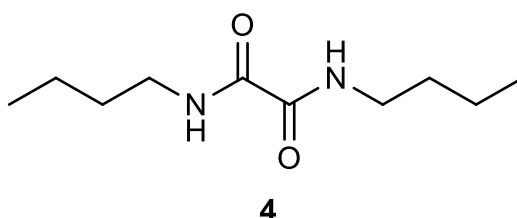
A szakirodalmi előzményeket figyelembe véve és a kutatócsoportunkban nyert korábbi tapasztalatok alapján különböző guanidin-származékok alkalmazhatóságát vizsgáltam. A kísérleti munkához szükséges 1,1,3,3-tetrametil-2-n-butil-guanidin (**3**) (a továbbiakban nBu-TMG) kereskedelmi forgalomban nem kapható, így magam állítottam elő a megfelelő karbamidszármazékból (**1**) kiindulva, melyet oxalil-kloriddal reagáltattam. Az így kapott intermedier sóhoz (**2**) n-butilamint adtam. Vákuumdesztillációt követően az nBu-TMG-t (**3**) 90%-os hozammal izoláltam (31. ábra). [143, 144]



31. ábra Az nBu-TMG (**3**) szintézise

A vegyület szerkezetét GC-MS méréssel és NMR spektroszkópiával igazoltam.

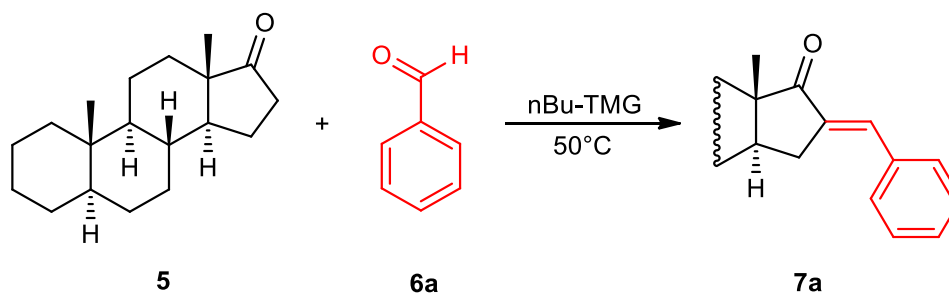
A GC-MS mérések alapján egy melléktermék, az *N,N'*-dibutil-oxálsav-amid (**4**) keletkezése is megfigyelhető volt (<10%), amely a feleslegben alkalmazott oxalil-klorid és az *n*-butilamin reakciójából származott (32. ábra).



32. ábra *n*Bu-TMG (**3**) szintézise során keletkező melléktermék szerkezete

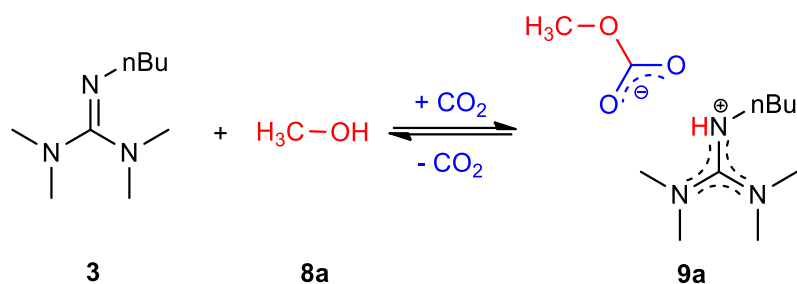
2.1.2. *5α*-Androsztán-17-on és aromás aldehidek *n*Bu-TMG katalizált reakciója metanol valamint etilénglikol jelenlétében

Az optimális reakciókörülményeket *5α*-androsztán-17-on (**5**) és benzaldehid (**6a**) reakciójával határoztam meg. Katalizátorként *n*Bu-TMG-t (**3**) alkalmaztam (33. ábra).



33. ábra Az **5** szteroid és **6a** aldehid reakciója

A komponenseket összemérve a reakcióelegyet 5 órán át kevertem 50°C-on. A reakcióidő letelte után metanolt adtam az elegyhez, majd szén-dioxid atmoszférában történő 1 órás kevertetéssel kialakítottam az ionfolyadékot. A folyamatot a 34. ábra szemlélteti.



34. ábra nBu-TMG (**3**) és metanol (**8a**) elegyből szén-dioxid hatására kialakuló ionfolyadék

Az ionos fázist *n*-hexánnal extraháltam. Az extraktum gázkromatográfiás vizsgálata alapján nem tapasztaltam termékképződést (2. táblázat, 1. sor). Ezt követően magasabb hőmérsékleten is megismételtem a reakciót, ekkor 10%-os konverziót mértem (2. táblázat, 2. sor).

2. táblázat Optimális reakciókörülmények meghatározása^a

Sorszám	nBu-TMG : alkohol arány	Alkohol	Hőmérséklet (°C)	Reakcióidő (óra)	Konverzió ^b (%)
1	1 : 0	Metanol (8a)	50	5	0
2	1 : 0	Metanol (8a)	80	5	10
3	1 : 1	Metanol (8a)	50	5	10
4	1 : 1	Metanol (8a)	50	12	40
5	1 : 2	Metanol (8a)	50	12	66
6	1 : 2	Metanol (8a)	50	20	88
7	1 : 2	Etilénglikol (8b)	50	4	96

[a]: 0,2 mmol szteroid (**5**), 0,2 mmol benzaldehid (**6a**), 0,67 mmol nBu-TMG (**3**)

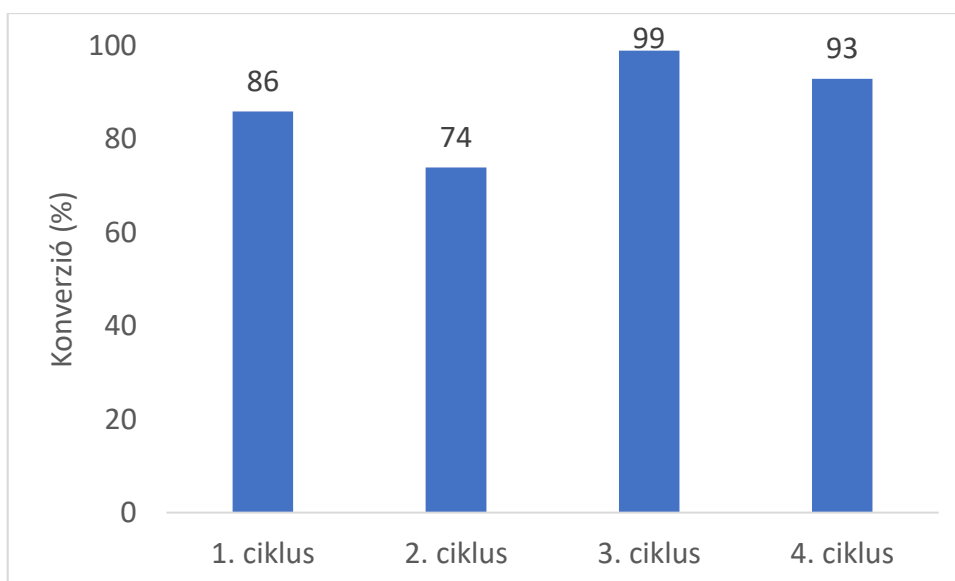
[b]: gázkromatográfiával meghatározva

A továbbiakban a reakcióelegyhez már a reakció kezdetén az nBu-TMG-vel (**3**) ekvivalens mennyiségű metanolt adtam. A reakció szempontjából előnyös az alkohol jelenléte (2. táblázat, 4-6. sor), azonban a metanol viszonylag alacsony forráspontja (65°C) miatt nem lehet magas hőmérsékletet alkalmazni. Így a reakciókat a továbbiakban 50°C-on

végeztem. A reakcióidő növelésével (12 óra) 40%-os átalakulást figyeltem meg (2. táblázat, 4. sor). A mérések során minden esetben megjelent az nBu-TMG (**3**) a hexános fázisban, ami azt jelenti, hogy az nBu-TMG (**3**) nem teljesen alakult át ionfolyadékká, egy része molekuláris formában maradt. Ezért a továbbiakban kimosódási vizsgálatokat végeztem.

Ismert anyagmennyiségű **3** guanidinhez 1, 2 illetve 3 ekvivalens metanolt mértem, szén-dioxid jelenlétében kialakítottam az ionfolyadékot, amelyhez *n*-hexánt adtam és gázkromatográfiával vizsgáltam az apoláris fázis összetételét. A korábbi mérési eredményeket megerősítette, hogy 1:1 arány esetén a guanidin egy jelentős része nem alakult át ionfolyadékká, azonban 1:2 arány mellett a GC mérések során nem volt megfigyelhető a guanidin jele. A guanidinhez képest 3 ekvivalens mennyiségű metanolt tartalmazó elegy esetében a hexán hozzáadására homogén fázist kaptam, így a továbbiakban a reakciókat az nBu-TMG (**3**) és metanol (**8a**) 1:2 arányú elegyével vizsgáltam. Ekkor a konverzió 66%-nak adódott (2. táblázat, 5. sor). A reakcióidő további növelésével az átalakulás 88%-ra növekedett (2. táblázat, 6. sor).

Ezt követően, az optimális körülmények között vizsgáltam az nBu-TMG (**3**)/metanol (**8a**) elegy újrahasználatosságát. A reakcióidő letelte után az elegyhez 3 ml *n*-hexánt adtam, majd szén-dioxid atmoszférában 1 órán át kevertem. Miután a szteroid terméket tartalmazó hexános fázist eltávolítottam, az ionfolyadékot 70°C-on, 43 Hgmm vákuumban melegítettem. Az alkalmazott körülmények hatására a szén-dioxid és a metanol távozik a rendszerből és visszakapjuk az nBu-TMG-t (**3**). Ezt követően friss reagenseket (**5** szteroidot, **6a** aldehidet és metanolt (**8a**)) adtam a bázishoz és melegítettem az elegyet. A méréseket több cikluson keresztül végeztem.



35. ábra nBu-TMG (3)/metanol (8a) elegy újrahasználhatóságának vizsgálata

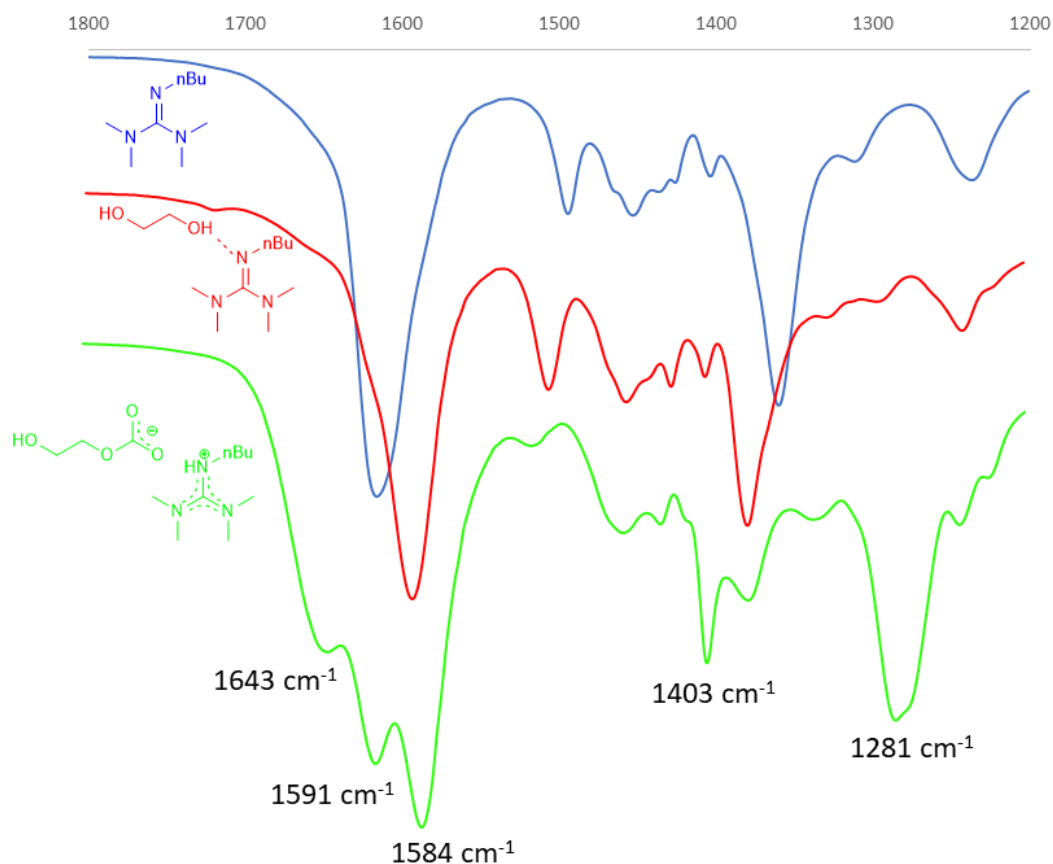
A 35. ábra alapján látható, hogy több cikluson keresztül sikerült jó konverziót elérni. Feltételeztem, hogy az értékek ingadozása a metanol párolgásával magyarázható, ami miatt a reakciót nem lehet teljesen reprodukálni. Így a továbbiakban olyan alkoholt kívántam alkalmazni, amelynek magasabb a forráspontja, valamint kémiai tulajdonságai lehetővé teszik a reverzibilis ionfolyadék kialakítását. A választásom az etán-1,2-diolra (etilén-glikolra, **8b**) esett (2. táblázat 7. sor). Az **5** szteroidot és **6a** aldehidet reagáltatva a terméket oszlopkromatográfias elválasztást követően 82%-os hozammal izoláltam. Melléktermék keletkezése nem volt megfigyelhető.

Kezdetben az extrakciókat követően kis mennyiségű mintát vettem az ionfolyadékból, feloldottam diklórmetánban és gázkromatográfiával, valamint vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem az ionos fázis összetételét. A mérési eredmények azt mutatták, hogy a 3x3 ml-es hexános extrakciót követően az ionfolyadék nem tartalmaz szteroidot, így a katalizátortól történő elválasztás teljes volt.

Összehasonlítva a metanol jelenlétében végzett kísérletek eredményeivel elmondható, hogy etilén-glikol (**8b**) alkalmazása mellett rövidebb idő alatt magasabb hozamot sikerült elérni. A szakirodalomban nem találtam ilyen reverzibilis ionfolyadékra példát, így érdemesnek találtam a keletkező ionos fázis szerkezetének meghatározását, melyhez $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ és IR spektroszkópiai méréseket használtam.

2.1.3. Az nBu-TMG-ből és etilénlikolból szén-dioxid hatására kialakuló ionfolyadék szerkezetének meghatározása

Kezdetben összehasonlítottam az nBu-TMG (**3**), az etilénlikol (**8b**), a két komponens 1:2 arányú keveréke, valamint a szén-dioxid hatására kialakuló ionfolyadék infravörös spektrumát (36. ábra).



36. ábra Az nBu-TMG (**3**), az nBu-TMG (**3**)/etilénlikol (**8b**) elegy és az abból CO_2 hatására keletkező ionfolyadék IR spektruma

Az ionfolyadékra jellemző rezgések a 36. ábrán is látható 1700 cm^{-1} és 1200 cm^{-1} közötti tartományban jelentek meg. Az nBu-TMG (**3**) spektrumában a C=N kötéshez rendelhető vegyértékrezgés 1616 cm^{-1} -nél jelentkezik, amely etilénlikol (**8b**) jelenlétében 1591 cm^{-1} -re tolódik el. Ennek oka a két molekula között kialakuló hidrogénkötés. Szén-dioxid hatására a C=N kötés jele három jelre hasadt fel: 1643 cm^{-1} (karbonát C=O vegyértékrezgése), 1591 cm^{-1} (nBu-TMG (**3**) C=N vegyértékrezgése) és 1584 cm^{-1} (protonált nBu-TMG (**3**) delokalizált C=N kötésének vegyértékrezgése). Továbbá az

ionfolyadék spektrumában 1281 cm^{-1} -nél megjelent egy új rezgés, amely a karbonátban lévő O-C-O deformációs rezgéshez tartozik.

Az nBu-TMG (**3**), és az nBu-TMG (**3**)/etilénglikol (**8b**) keverék spektrumában is megfigyelhető egy kis intenzitású jel 1403 cm^{-1} -nél, amely az n-butilcsoport metilén csoportjainak deformációs rezgése. Az ionfolyadék spektrumában a jel eltolódása nem figyelhető meg, azonban az intenzitása jelentősen megnőtt. Ennek az az oka, hogy az n-butilcsoportot hordozó nitrogénatom protonálódik, az így kialakult NH-csoport is rezeg, csatol a metilén csoportokkal.

Az eredmények kiértékeléséhez kvantumkémiai számításokkal generált IR spektrumokat használtam. A számítások elvégzésében Papp Máté volt segítségemre. A geometriák optimalizálása sűrűségfüggvény elmélet alapján, CAM-B3LYP módszerrel, 6-31G** bázissal történt, 297 K hőmérsékletre vonatkozóan. A frekvenciaanalízis során kapott értékeket a szakirodalomnak megfelelően 0,97-el korrigáltuk. [145] A mérési eredmények jó egyezést mutattak a számolt értékekkel, amit a 3. táblázat szemléltet.

3. táblázat Számolt és mért IR adatok összehasonlítása

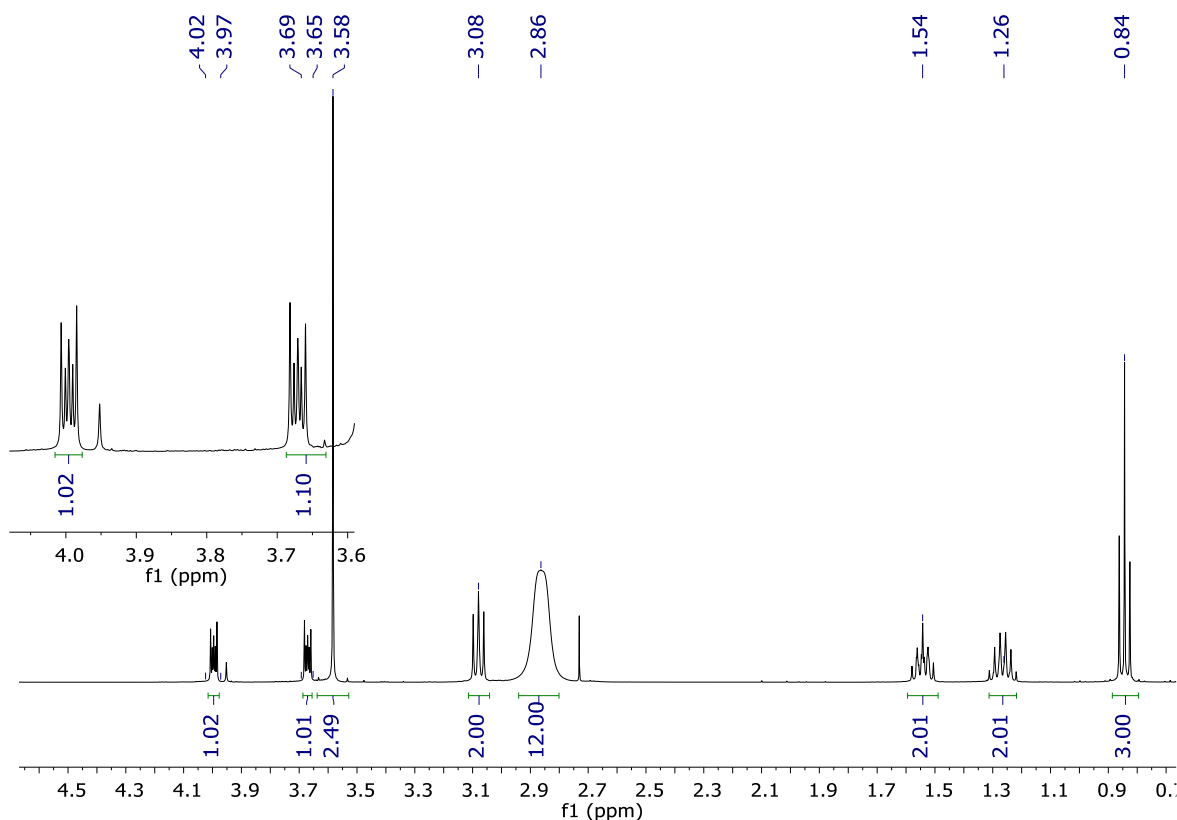
Molekula	Csoport	Számolt eredmények	Mért eredmények
		(cm^{-1})	(cm^{-1})
nBu-TMG (3)	C=N	1698 ^a	1616
nBu-TMG (3)	C=N	1677 ^b	1616
nBu-TMG (3)	C=N	1664 ^c	1616
Ionfolyadék	C=N (delokalizált)	1583	1584
Ionfolyadék	C=O (karbonát)	1640	1643
Ionfolyadék	O-C-O (karbonát)	1277	1281
Ionfolyadék	nBu-N	1401	1403

[a]: CAM-B3LYP/6-31G** [b]: CAM-B3LYP/6-311++G** [c]: CAM-B3LYP/6-31G** PCM (acetonnitrilben)

Az ionfolyadék esetében a számolt értékek nagyon jó egyezést mutattak a mérési adatokkal. Ennek az az oka, hogy a CAM-B3LYP tartalmaz egy ún. long-range korrekciót, amellyel a töltésszeparációval járó folyamatok jól modellezhetők. Az nBu-TMG-nél (**3**)

számolt értékek a bázis méretének növelésével és az oldószerhatás figyelembevételével egyre jobban közelítették a mért eredményeket.

Az $^1\text{H-NMR}$ spektrumban (37. ábra) azonosítható az nBu-TMG (**3**) butil- és metilcsoportjainak jele (3,08 ppm, 2,86 ppm, 1,54 ppm, 1,26 ppm és 0,84 ppm-nél). Korábbi vizsgálatok során a metanollal kialakított ionfolyadék esetében az nBu-TMG (**3**) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ csoportjaihoz tartozó jelek összeolvadását figyelték meg. [143] Ez a jelenség etilénlikol (**8b**) jelenlétében is tapasztalható.

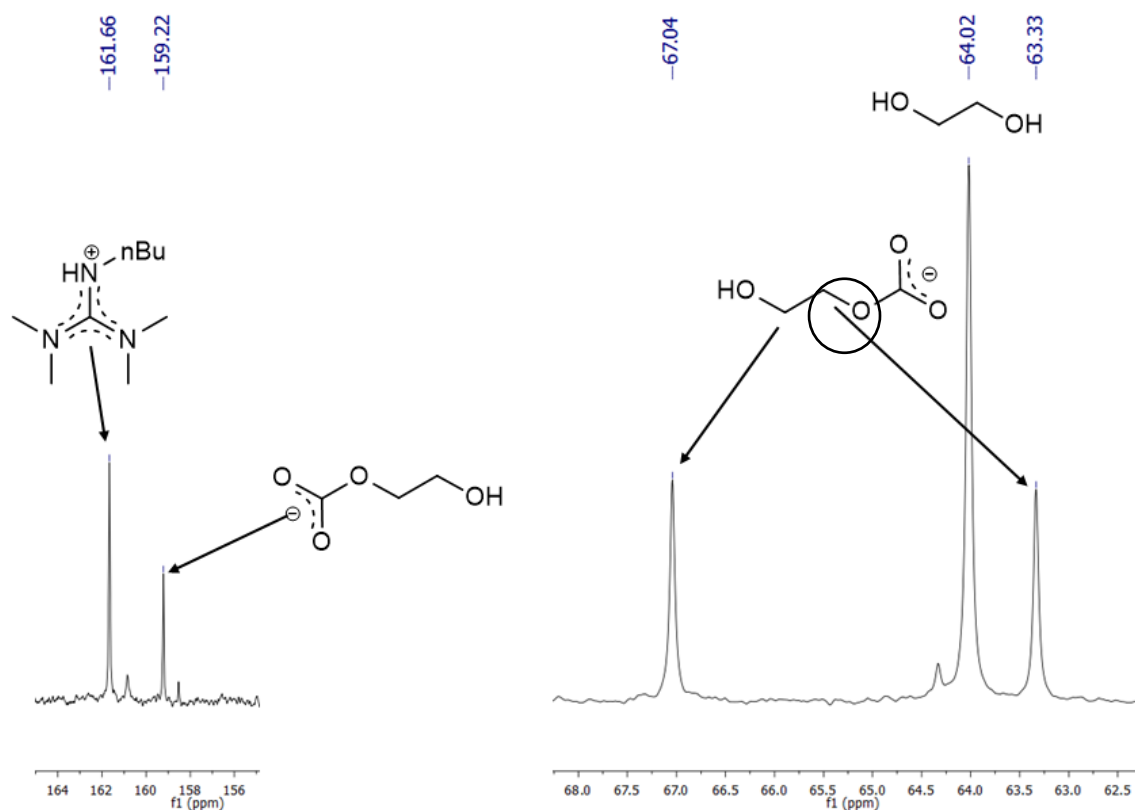


37. ábra Az nBu-TMG (**3**)/etilénlikol (**8b**) elegyből CO_2 hatására kialakuló ionfolyadék $^1\text{H-NMR}$ spektruma (oldószer: CDCl_3)

A feleslegben alkalmazott etilénlikol (**8b**) metilénprotonjainak jele egy szingulettként jelentkezett 3,58 ppm-nél. A mellette lévő két multipllett (4,02-3,97 ppm és 3,69-3,65 ppm) az alkoholból keletkező *O*-alkil-karbonát metilénprotonjaihoz rendelhető. A két különböző eltolódású multipllett arra utal, hogy a keletkező karbonát nem szimmetrikus, így feltehetően csak az egyik hidroxilcsoport alakult át karbonáttá.

A $^{13}\text{C-NMR}$ (38. ábra) spektrumban két jel volt megfigyelhető magasabb kémiai eltolódásnál: 161 ppm-nél az nBu-TMG-hez (**3**) tartozó imin szénatom jele, valamint a

karbonáthoz rendelhető szénatomé 159 ppm-nél. A feleslegben lévő etilén-glikol (**8b**) OCH₂ szénatomjai egyetlen jelet adnak 64 ppm-nél. A mellette lévő két kisebb intenzitású szingulett (67 ppm és 63 ppm) a nem szimmetrikus karbonát OCH₂ csoportjainak felel meg. A fizikailag oldott szén-dioxid kémiai eltolódása 120 ppm körül várható. A mérések során a spektrum ezen részén nem volt jel megfigyelhető, így kijelenthető, hogy a szén-dioxid csak kémiailag kötött formában van jelen.



38. ábra nBu-TMG (**3**)/etilén-glikol (**8b**) elegyből CO₂ hatására kialakuló ionfolyadék ¹³C-NMR spektrumának részletei (oldószer: CDCl₃)

Az NMR spektrumok alapján feltételezhetjük, hogy az etilén-glikolnak (**8b**) csak egyik hidroxilcsoportja alakul karbonáttá, a másik változatlan marad. Ennek megerősítésére kvantumkémiai számításokat végeztem. A 4. táblázatban az anion képződésének entalpia- valamint szabadentalpia értékei láthatók. Az eredmények megerősítik, hogy a két szén-dioxid molekula beépülése energetikailag nem kedvezményezett.

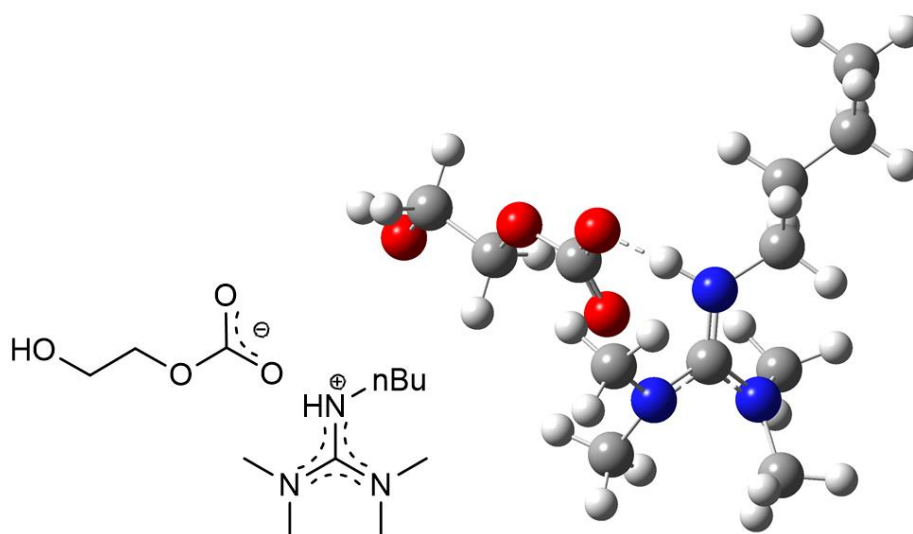
Meg kell jegyezmem, hogy *bisz*-karbonát képződését akkor sem tapasztaltam, amikor a nBu-TMG-t (**3**) és etilén-glikolt (**8b**) 2/1 arányban mértem be.

4. táblázat Az anion képződésének entalpia és szabadentalpia változásai CAM-B3LYP sűrűségfukcionállal és 6-31G** báziskészlettel

ΔH (kJ/mol)	339 ^a	950 ^c
ΔG (kJ/mol)	383 ^b	1038 ^d

[a]: $(H_{HO-CH_2-CH_2-OCO_2^-} + H_{nBu-TMGH^+}) - (H_{HO-CH_2-CH_2-OH} + H_{nBu-TMG} + H_{CO_2})$
 [b]: $(G_{HO-CH_2-CH_2-OCO_2^-} + G_{nBu-TMGH^+}) - (G_{HO-CH_2-CH_2-OH} + G_{nBu-TMG} + H_{CO_2})$
 [c]: $(H^{-O_2CO-CH_2-CH_2-OCO_2^-} + 2H_{nBu-TMGH^+}) - (H_{HO-CH_2-CH_2-OH} + 2H_{nBu-TMG} + 2H_{CO_2})$
 [d]: $(G^{-O_2CO-CH_2-CH_2-OCO_2^-} + 2G_{nBu-TMGH^+}) - (G_{HO-CH_2-CH_2-OH} + 2G_{nBu-TMG} + 2G_{CO_2})$

A mérések és számítások alapján az ionfolyadék szerkezetét a 39. ábra szemlélteti.



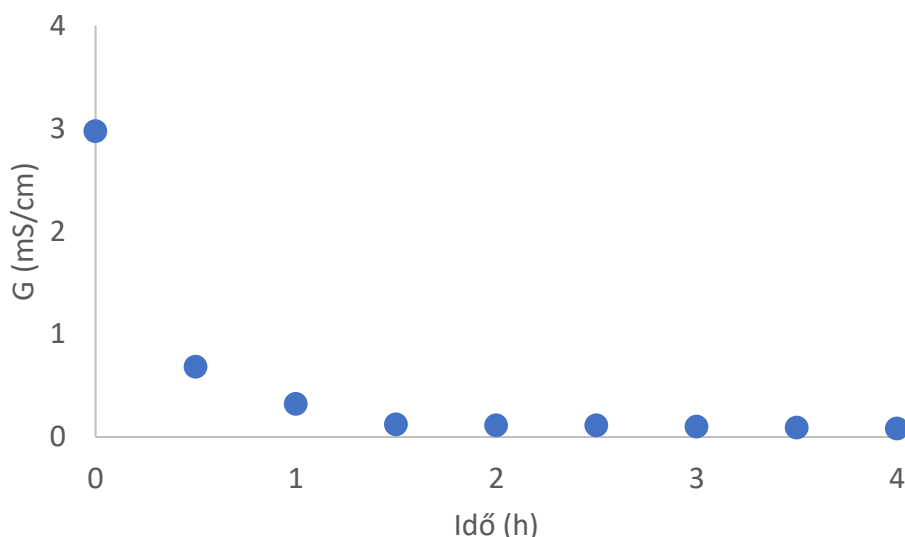
39. ábra Az nBu-TMG (**3**)/etilén-glikol (**8b**) elegyéből CO₂ hatására kialakuló ionfolyadék szerkezete

2.1.4. Etilénglikollal képzett nBu-TMG alapú ionfolyadék reverzibilitásának konduktometriás vizsgálata

Az általam előállított új szerkezetű ionfolyadék reverzibilitását konduktometriás mérésekkel igazoltam.

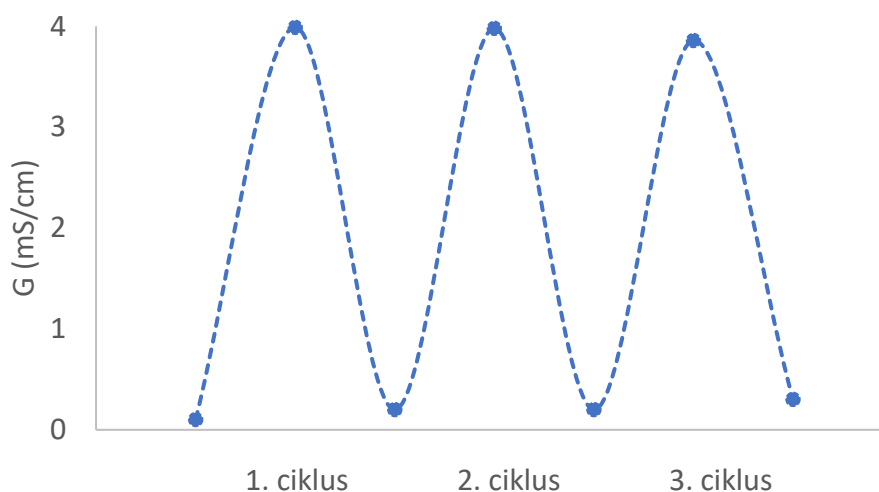
A mérések során alkalmazott oldószer kiválasztásánál fontos szempont volt, hogy mind az alkotó komponenseket, mind pedig az ionfolyadékot tökéletesen oldja. Több oldószert is megvizsgálva a választás az acetonitrilre esett.

Külön-külön megmértem az oldószert, az alkotó komponensek és az nBu-TMG (3)/etilénglikol (8b) elegy vezetőképességét. Oldószerként acetonitrilt használtam. Az elegy esetében minimális mértékű vezetést ($\sim 100 \mu\text{S}/\text{cm}$) mértem. Ebből arra lehet következtetni, hogy a bázis és az alkohol között már szén-dioxid jelenléte nélkül megindul egy protonátadási egyensúly. Több órás várakozás után sem változott ez az érték, így ezt követően oldószert jelenléte nélkül szén-dioxid atmoszférában kialakítottam az ionfolyadékot. Az ionfolyadékból $100 \mu\text{l}$ mintát vettem, amit feloldottam 30 ml acetonitrilben, majd mértem a vezetőképességet. Látható, hogy szén-dioxid hatására a vezetőképesség jelentősen növekedett, tehát CO_2 nélkül valóban csak kevés ion van jelen a mintában. Ezt követően az ionfolyadékot 100°C -on vákuumban (43 Hgmm) melegítettem. Bizonyos időközönként mintát vettem (a koncentráció értékek a mérés során végig azonosak voltak) és elvégeztem a vezetőképesség mérését. Az eredményeket a 40. ábra mutatja be.



40. ábra CO_2 távozásának követése konduktometriás méréssel

Látható, hogy az elegyet 100°C-on vákuumban melegítve az ionfolyadék 1,5 óra alatt visszaalakult. A visszaalakított elegy ¹H-NMR spektroszkópai mérése is megerősítette, hogy az elegy molekuláris állapotban van. Ezt követően további méréseket végeztem, amely során az oda- és visszaalakítást követtem szintén konduktometriás detektálás mellett. A mérések során a szén-dioxiddal esetlegesen bevitt víz megkötésére nátrium-szulfátot használtam. Az eredményeket a 41. ábra szemlélteti.

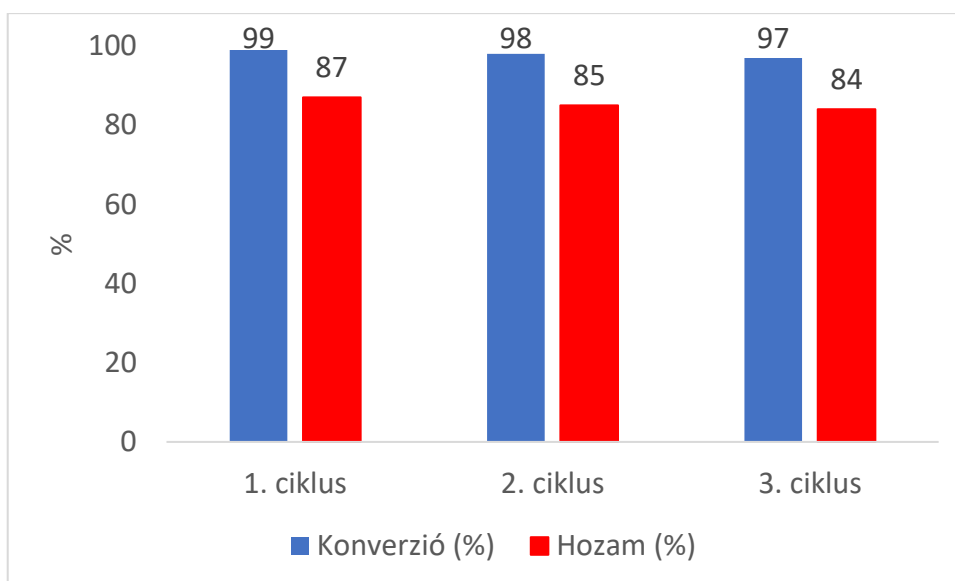


41. ábra Ionfolyadék reverzibilitásának vizsgálata konduktometriás detektálás mellett

A mérési eredmények azt mutatják, hogy az nBu-TMG (**3**)/etilénlikol (**8b**) elegy valóban reverzibilis ionfolyadékként viselkedik. Az ionfolyadék visszaalakítása során esetlegesen bekövetkező anyagvesztés meghatározása tömegméréssel történt. A mérések során a veszteség kisebb, mint 1% volt.

2.1.5. Az nBu-TMG/etilénlikol elegy újrahasználatosságának vizsgálata és további szteroidszármazékok előállítása

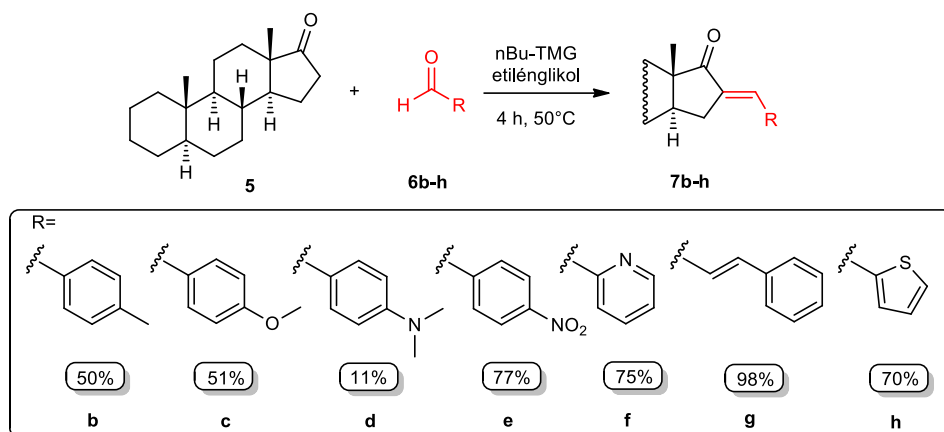
Miután igazoltam az nBu-TMG (**3**)/etilénlikol (**8b**) elegy reverzibilitását, az **5** szteroid és **6a** aldehid reakciójában több cikluson keresztül vizsgáltam a katalitikus hatékonyságot a korábban meghatározott optimális reakciókörülmények között (42. ábra).



42. ábra Újrahasználhatóság vizsgálata. Konverzió: GC alapján meghatározva. Hozam: oszlopkromatográfia után, (mmol **7a**)/mmol **5**)x100

Látható, hogy három cikluson keresztül kiváló hozammal sikerült a kívánt terméket előállítani, így a kidolgozott módszer alkalmas szteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójának kivitelezésére.

Ezt követően szteroidszarmazékok szintézisébe kezdtem, melyhez különböző *para*-szubsztituált aromás, valamint heteroaromás aldehideket és fahéjaldehidet alkalmaztam. A munka ezen szakaszában az egyes aldehidek reakciókészségét kívántam összehasonlítani, ezért elsősorban olyan vegyületeket választottam, amelyek azonos pozícióban különböző elektronikus tulajdonságokkal rendelkező funkcióscsoportokat tartalmaznak. Mindemellett célom volt, hogy heteroatomot tartalmazó gyűrűt hordozó szteroidokat is előállítsak, amelyek biológiai szempontból érdekesek lehetnek. Munkám során 7 új szerkezetű, androsztán vázzal rendelkező szteroidszarmazékot állítottam elő (43. ábra).



43. ábra Androsztán alapvázal rendelkező szteroidszámazékok előállításá

Munkám folytatásaként összehasonlítottam *orto*- (**6i**, **6k**), *meta*- (**6j**, **6l**) illetve *para*-helyzetben (**6c**, **6e**) szubsztituált aromás aldehidek reakciókészségét. A metoxiszámazékok esetében (**7i-j**) a konverziót gázkromatográfiával, a nitrocsoportot tartalmazó vegyületeknél (**7k-l**) $^1\text{H-NMR}$ mérésekkel határoztam meg (5. táblázat). (A kísérleteket többször is elvégeztem. A párhuzamos méréseknél a konverziók eltérése max. $\pm 3\%$ volt.)

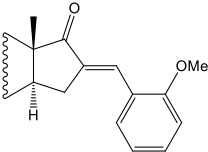
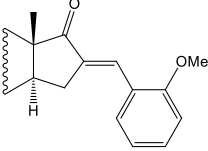
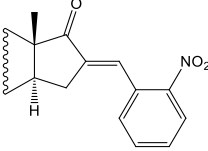
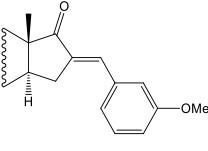
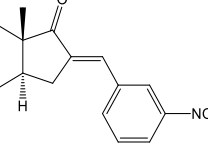
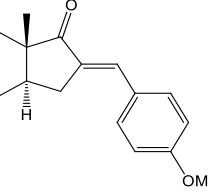
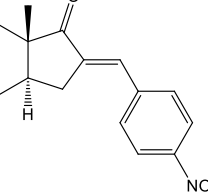
 5. táblázat Konverzióértékek különböző helyzetben szubsztituált aromás aldehidek és az **5** szteroid reakciójában^a

Sorszám	Szerkezet	Konverzió (%) ^b	Sorszám	Szerkezet	Konverzió (%) ^c
7i		78	7k		70
7j		93	7l		>95
7c		62	7e		>95

[a]: reakciókörülmények: 50°C, 4 h, 0,2 mmol **5**, 0,2 mmol aldehyd, 0,67 mmol nBu-TMG (**3**), 1,34 mmol etiléneglikol (**8b**), [b]: GC alapján meghatározva, [c]: $^1\text{H-NMR}$ alapján meghatározva

A metoxicsoportot tartalmazó vegyületek közül a **6j** aldehid esetén nagyobb a konverzió. A metoxicsoport -I és +M effektussal rendelkezik. A reakciókészséget csökkentő pozitív mezomer effektus *orto*- és *para*-szubsztitúció esetén érvényesül. A nitroszármazékok esetén a **6k** aldehid jelenlétében alacsonyabb konverzió érhető el, amit a sztérikus gátlás okozhat. Ennek bizonyítására kvantumkémiai számításokat végeztem. A sztérikus hatásokat az oldalláncban kialakuló C=C kötés C=O kötéshez képest történő elfordulásával szemléltetem (6. táblázat).

6. táblázat A C=O – C=C kötések diéderes szögei különböző helyzetű és szerkezetű csoportok esetén, DFT, CAM-B3LYP módszer, 6-31G** báziskészlet

Sorszám	Szerkezet	Szög	Sorszám	Szerkezet	Szög
7a		-13,1°			
7i		-18,1°	7k		-32,4°
7j		-13,9°	7l		-14,5°
7c		-10,3°	7e		-12,5°

A számolt eredmények is bizonyítják, hogy az *orto*-helyzetű nitros csoport esetén jobban érvényesül a sztérikus tasztítás, mint a metoxicsoportot tartalmazó vegyületnél.

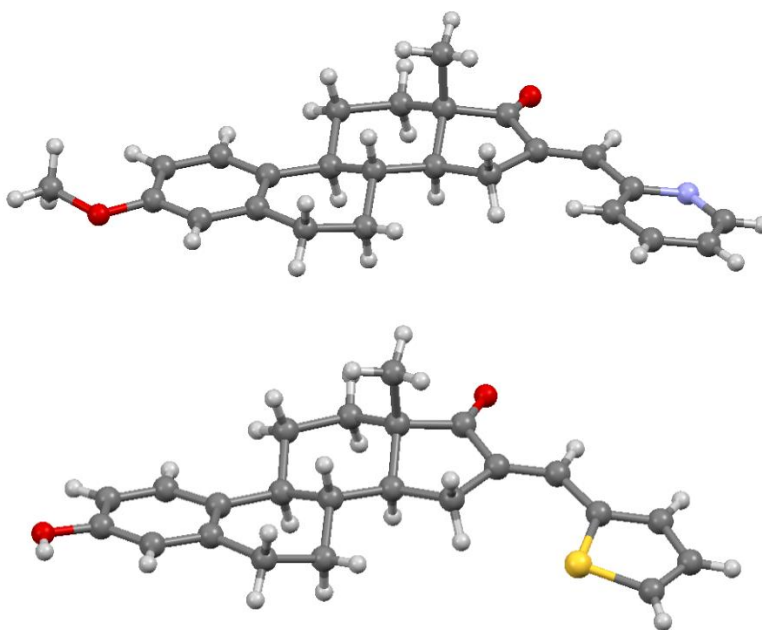
Mivel a korábban alkalmazott körülmények mellett nem lehetett a **6l** és **6e** aldehidek reakciókészsége között különbséget tenni, így megismételtem a reakciót alacsonyabb hőmérsékleten, rövidebb reakcióidővel. Szobahőmérsékleten 1 órát kevertem a reakcióelegyet, majd a reakciót az ionfolyadék kialakításával állítottam le és felvettem az

44. ábra Ösztromszármazékok előállítása

A természetben vagy szervezetünkben megtalálható szteroidok a 3-as pozícióban hidroxilcsoportot tartalmaznak, így vizsgáltam a reakciót ösztront (**12**) használva kiindulási vegyületként. Ekkor mindkét esetben kiváló hozammal sikerült a termékeket előállítani. A **13h** szteroid a 17 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es izozimjának inhibitora [146], így a kidolgozott módszer közvetlenül is alkalmas biológiailag aktív szteroidok szintézisére.

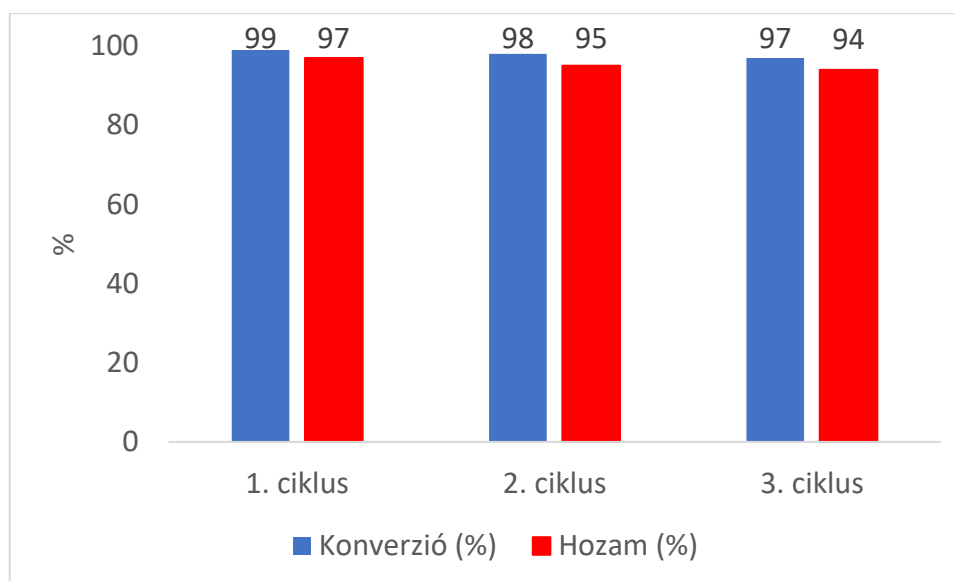
A termékeket minden esetben oszlopkromatográfiával tisztítottam. Az előállított vegyületek szerkezetét minden esetben ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS és IR spektrumok segítségével azonosítottam. A **11e** szteroid ismert vegyület, ¹H-NMR és IR spektruma jó egyezést mutatott a szakirodalmi adatokkal.

A várt szerkezeteket továbbá bizonyítja, hogy **11f** és **13h** szteroidokból sikerült röntgendiffrakcióra alkalmas egykristályt előállítani. A vegyületek szerkezetét a 45. ábra mutatja be.



45. ábra A **11f** és **13h** szteroidok röntgendiffrakciós módszerrel mért szerkezete

Vizsgáltam az ionfolyadék újrahasználhatóságát **10** szteroid és benzaldehid (**6a**) reakciójában (46. ábra).



46. ábra Újrahasználhatóság vizsgálata **10** szteroid és **6a** aldehid alkalmazásakor. Konverzió: GC alapján meghatározva. Hozam: oszlopkromatográfia után, (mmol **11a**)/mmol **10**) \times 100

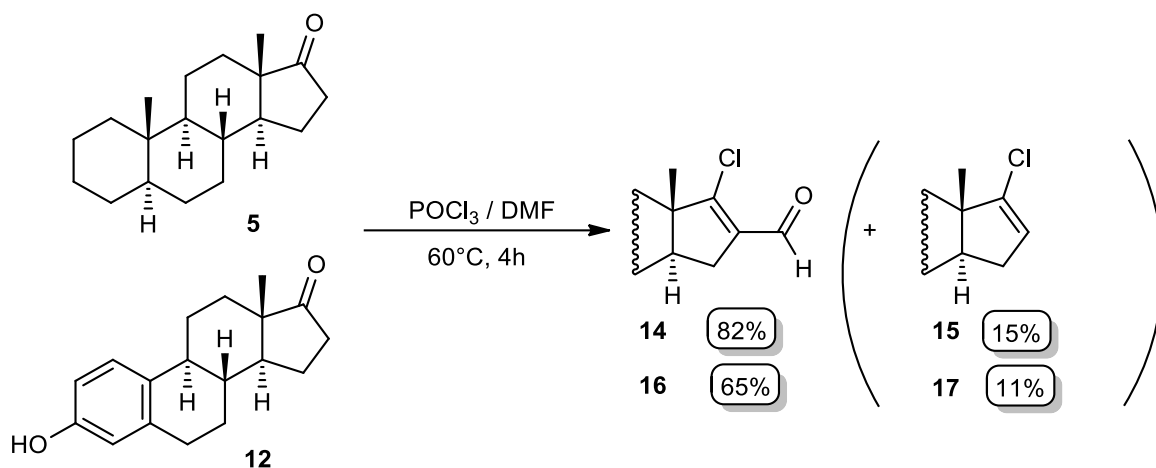
Látható, hogy három cikluson keresztül kiváló átalakulással és hozammal nyertem a terméket. Mindezek alapján kijelenthető, hogy az nBu-TMG (**3**)/etilén-glikol (**8b**) elegy ösztránvázzal rendelkező szteroidszármazékok előállítására is alkalmas.

2.2. Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása 16-formilszteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójában

Munkám következő részében 17-szubsztituált-16-formilszteroidok és aromás ketonok közötti Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciót vizsgáltam változtatható polaritású oldószert alkalmazva katalizátorként és reakcióközegként. A β -klórvinil-aldehidek bifunkciós molekulák, tehát két lehetőség is van arra, hogy olefin szénatomokon változatos funkciócsoportokat alakítsunk ki. A C17-es helyzetű klóratom különböző heterociklusokkal helyettesíthető [148], az aldehidfunkció pedig többféleképpen módosítható. [149-154] A Vilsmeier-Haack reakcióban nyert szteroid szubsztrátumok különböző biológiai hatással rendelkezhetnek, pl.: 5α -reduktáz [155] vagy 17α -liáz inhibitorok [148], antimikrobiális [152] és daganatellenes vegyületek lehetnek. [156]

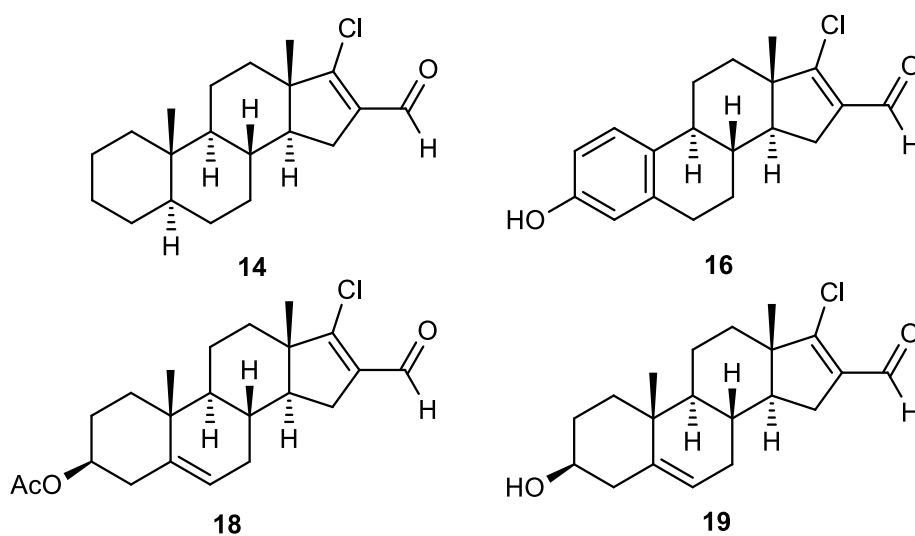
2.2.1. A kiindulási 16-formil-17-klór-szteroidok előállítása

A szükséges kiindulási szteroidokat magam állítottam elő 5 α -androsztán-17-on (**5**) és öszttron (**12**) Vilsmeier-Haack-reakciójában (47. ábra), POCl₃ és DMF felhasználásával.



47. ábra Kiindulási formilszteroidok előállítása

A reakcióelegyben a főtermék formilszteroidok (**14** és **16**) mellett szennyezőként jelentek meg deformilezett származékok (**15** és **17**). Az ösztánvázás kiindulási anyag (**12**) esetén az aromás gyűrű formileződését nem tapasztaltam, ami valószínűleg a viszonylag alacsony hőmérsékletnek köszönhető. A melléktermékeket GC-MS technikával azonosítottam, a termékeket oszlopkromatográfiával választottam el. A 16-formil-17-klór-szteroidok szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR spektrumok segítségével ellenőriztem.

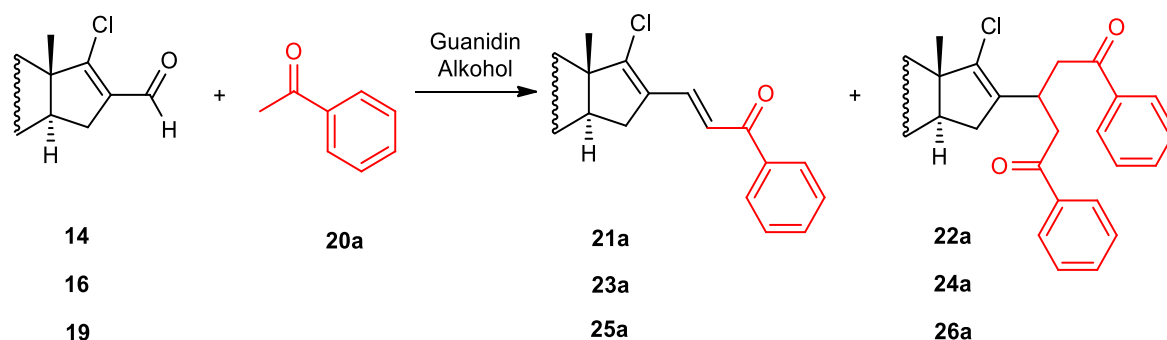


48. ábra Kiindulási formilszteroidok

A **18** szteroidot (48. ábra) a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. biztosította számomra, melyből KOH és *tert*-butanol jelenlétében állítottam elő a **19** vegyületet. Az acetylcsoport eltávolítását követően a **19** terméket 93%-os hozammal izoláltam.

2.2.2. Guanidin-származékok alkalmazhatóságának vizsgálata 16-formil-17-klór szteroidok és acetofenon reakciójában

Az optimális reakciókörülmények meghatározásához a megfelelő formilszteroidokat (**14**, **16**, **19**) és acetofenont (**20a**) választottam kiindulási vegyületként (49. ábra). Katalizátorként és oldószerként a korábban már alkalmazott nBu-TMG (**3**)/etilénglikol (**8b**) 1:2 arányú elegyét használtam. Az eredményeket a 7. táblázat foglalja össze.



49. ábra 17-Klór-16 formil szteroidok (**14**, **16**, **19**) és acetofenon (**20a**) Claisen-Schmidt-reakciója

7. táblázat 17-Klór-16-formil szteroidok (**14**, **16**, **19**) és acetofenon (**20a**) Claisen-Schmidt-kondenzációja^a

Sorszám	Guanidin	Szteroid	22a/szteroid	Reakcióidő (h)	Hőmérséklet (°C)	Claisen-Schmidt termék	Hozam (%) ^b	Dominó termék	Hozam (%) ^b
1	nBu-TMG (3) ^c	14	1	4	50	21a	55	-	-
2	nBu-TMG (3) ^c	14	1	1	85	21a	55	-	-
3	nBu-TMG (3)	14	1	1	60	21a	80	-	-
4	nBu-TMG (3)	14	1	4	60	21a	88	-	-
5	nBu-TMG (3)	14	1	4	60	21a	(94) ^d	-	-
6 ^e	nBu-TMG (3)	14	1	4	60	21a	(92) ^d	-	-
7 ^f	nBu-TMG (3)	14	1	4	60	21a	(91) ^d	-	-
8	nBu-TMG (3)	14	5	4	60	-	-	22a	65
9	nBu-TMG (3)	19	1	4	60	25a	71	-	-
10	nBu-TMG (3)	19	5	4	60	-	-	26a	90
11	nBu-TMG (3)	16	1	4	60	23a	63	-	-
12	nBu-TMG (3)	16	5	4	60	-	-	24a	83
13	iPr-TMG (27) ^{c, g}	14	1	1	50	21a	86	-	-
14	iPr-TMG (27) ^c	14	1			21a	85	-	-
15	tBu-TMG (29)	19	1	4	22	25a	73	-	-
16	tBu-TMG (29)	19	5	4	22	-	-	26a	84

[a]: 0,1 mmol szteroid, 0,1 mmol **20a**, 1 mmol guanidin, 2 mmol etilén-glikol (**8b**). [b]: (oszlopkromatográfia után, (mmol termék/(mmol kiindulási szteroid))x100). [c]: szteroid:guanidin:etilén-glikol (**8b**) molarány 1:3,4:6,8. [d]: konverzió, gázkromatográfiával meghatározva. [e]: az 5-ös soraszámú kísérletből származó nBu-TMG (**3**)/etilén-glikol (**8b**) elegy első újrafelhasználása. [f]: az 5-ös soraszámú kísérletből származó nBu-TMG (**3**)/etilén-glikol (**8b**) elegy második újrafelhasználása. [g]: az alkoholkomponens 2 mmol metanol volt

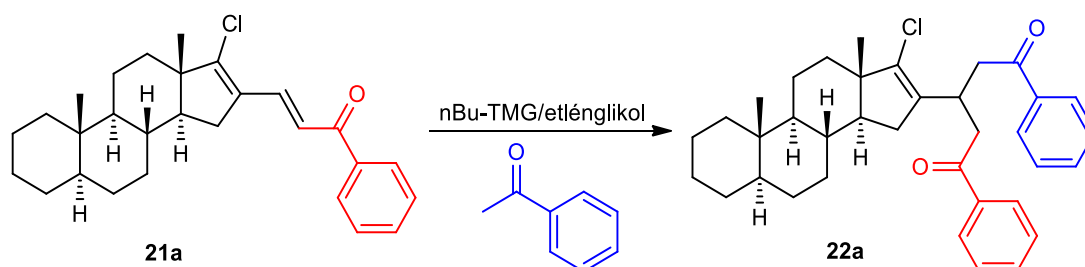
A reakciót kezdetben 50°C-on hajtottam végre (7. táblázat, 1. sor). A 4 órás reakcióidő alatt az elegy megszilárdult. Ezt követően toluolban feloldottam és szén-dioxid atmoszférában kialakítottam az ionfolyadékot. Az ionos fázist összesen háromszor extraháltam toluollal, majd a szteroid terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. A várt szteroidot 55%-os hozammal izoláltam. A kapott termék szerkezetének bizonyítása NMR spektroszkópiával történt.

A hőmérséklet növelésével (7. táblázat, 2. sor) 1 óra elteltével a reakcióelegy megszilárdult, a terméket azonos hozammal izoláltam. Meg kell említeni, hogy a GC és a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatok során csak ezen a hőmérsékleten tapasztaltam bomlástermékek keletkezését. Ezeket a vegyületeket nem azonosítottam.

A reakcióelegy megszilárdulásának elkerülése érdekében megnöveltem a szteroid – guanidin – alkohol arányt és a reakciókat 60°C-on végeztem (7. táblázat 3. és 4. sor). Ekkor a hozam növekedését tapasztaltam, valamint a reakcióelegy végig folyékony halmazállapotú maradt.

Miután sikeresen meghatároztam az optimális reakciókörülményeket, vizsgáltam a katalizátor újrahasználhatóságát (7. táblázat 5., 6. és 7. sor). A konverzió értékeket gázkromatográfiával határoztam meg, három egymást követő reakcióban jó átalakulást értem el. A terméket a három elegy egyesítése után oszlopkromatográfiával tisztítottam, az átlagos hozam 86%-nak adódott.

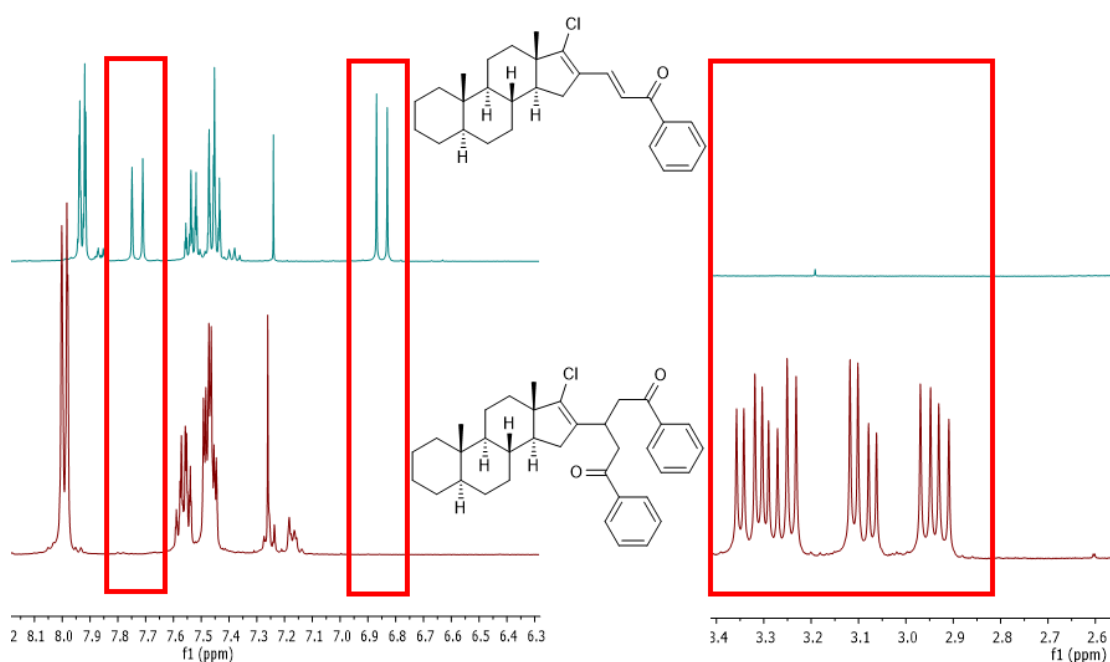
A kísérletek kivitelezése során melléktermékek keletkezését nem tapasztaltam, azonban az acetofenon mennyiségének növelésével nem a várt **21a** szteroid állt elő, hanem egy új vegyület (**22a**) képződött (7. táblázat 8. sor). Az elsődlegesen kialakuló **21a** szteroid a feleslegben alkalmazott acetofenonnal Michael-addíciós reakcióban tovább reagál (50. ábra) és így jutunk a **22a** szteroidhoz. A reakcióelegyben más szteroid termék nem volt jelen.



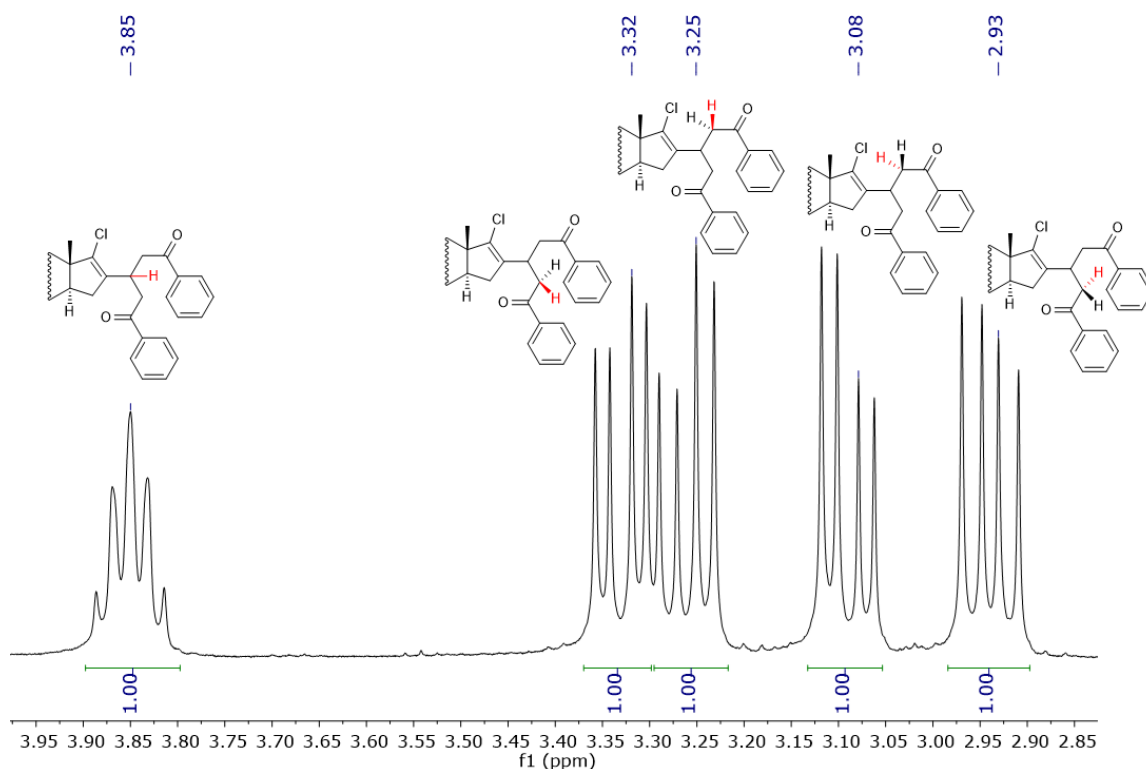
50. ábra A **22a** szteroid keletkezése

A vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítottam, majd a szerkezetét NMR spektroszkópiai módszerekkel azonosítottam.

A **22a** szteroid NMR spektrumát összehasonlítva **21a** szteroid spektrumával jól látható, hogy eltűntek az olefin szénatomokon lévő protonok jelei, valamint 3,36-2,91 ppm tartományban 4 dublett dublettje jel jelent meg (51. ábra). Az oldallánchoz rendelhető spektrumrészletet és a hozzárendeléseket az 52. ábra mutatja be. (A jelek egyértelmű azonosítása egy- és kétdimenziós NMR spektrumok (^1H - és ^{13}C -NMR, COSY, DEPT, HSQC és HMBC) felhasználásával történt.)



51. ábra **21a** és **22a** szteroidok ^1H -NMR spektrumrészleteinek összehasonlítása



52. ábra A **22a** szteroid oldalláncának jellemzésére használt ^1H -NMR spektrumrészlet

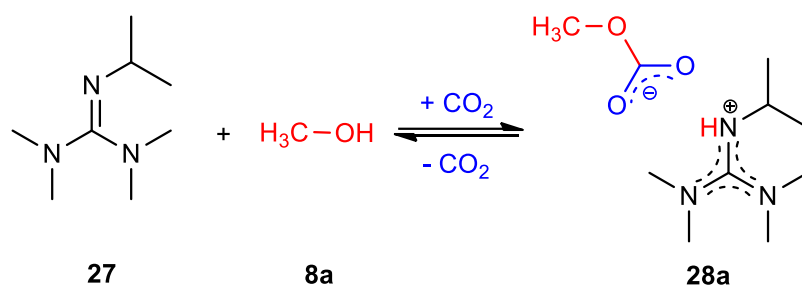
A ^{13}C -NMR spektrumban 199,9 ppm-nél, valamint 199,7 ppm-nél két jel látható, amelyek a két $\text{C}=\text{O}$ csoporthoz rendelhetők, valamint 49,1 ppm, 42,7 ppm és 29,8 ppm eltolódásnál adnak jelet az oldallánc telített szénatomjai.

Munkám folytatásaként dehidroepiandrosteron (DHEA) valamint ösztéránvázás 16-formil-17-klór származékokat használtam kiindulási vegyületeként. A kísérleteket az indokolta, hogy az oldalláncban α,β -telítetlen keton részt tartalmazó szteroidszármazékok (21-arilidénpregnenolon származékok) neuroprotektív hatással rendelkeznek az amiloid- β_{25-35} ($\text{A}\beta_{25-35}$)- és a hidrogén-peroxid által kiváltott neurotoxicitással szemben PC12 sejtvonalon [157]. Továbbá a 16-arilidén-DHEA származékok jelentős aktivitást mutattak az emlő, a tüdő és a központi idegrendszer sejtvonalain nasopharyngealis epidermoid carcinoma, humán emlőrák és humán neuroblastoma ellen. [158-160]

A megfelelő formilszteroidokat (**16**, **19**, 48. ábra) acetofenonnal (**20a**) reagáltattam nBu-TMG (**3**) és etilén-glikol jelenlétében (**8b**) a korábbiakkal megegyező reakciókörülmények között (7. táblázat, 9-12. sorok). Mindegyik szteroidszármazékot jó hozammal sikerült előállítanom. Az egyes termékek (**23a/25a** vagy **24a/26a**, 49. ábra) keletkezése a keton/szteroid aránnyal jól szabályozható volt.

Munkám során erősebb bázis alkalmazhatóságát is vizsgáltam. A szükséges *iPr*-TMG (**27**) nem állt rendelkezésre, így magam állítottam elő a 31. ábrán bemutatott módszerrel, izopropil-amin reagens jelenlétében. A vegyületet 94%-os hozammal izoláltam.

Korábbi tapasztalataim alapján a nagyobb bázicitással rendelkező guanidin-származékokkal képzett ionfolyadékból nehezebb eltávolítani a szén-dioxidot. Alacsony forráspontú alkohol, pl. metanol alkalmazása megkönnyítheti a rendszer molekuláris formába történő visszaalakítását (53. ábra)



53. ábra Az *iPr*-TMG (**27**), valamint az abból metanollal kialakítható ionfolyadék (**28a**) szerkezete

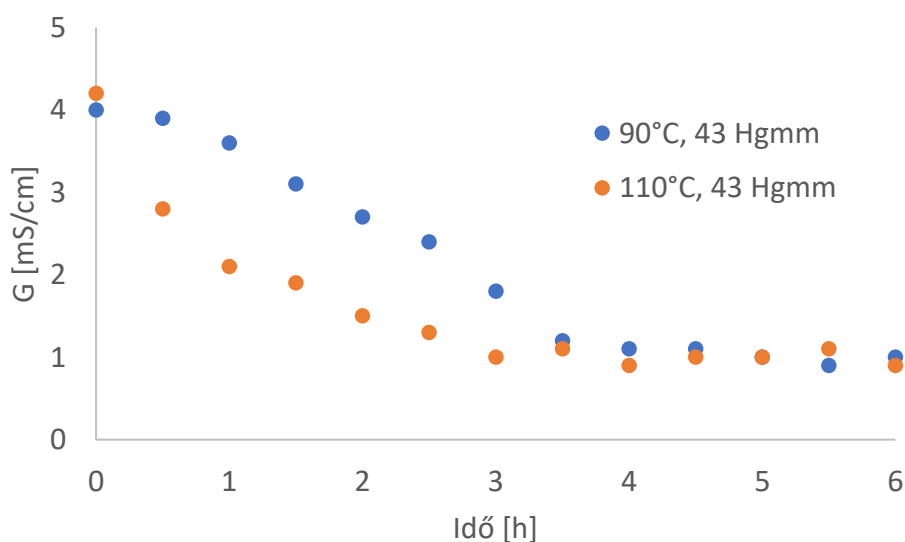
A metanol a szén-dioxiddal együtt eltávolítjuk és ez a guanidin deprotonált formája felé tolja el az egyensúlyt. Ezen megfontolások alapján vizsgáltam az *iPr*-TMG (**27**) *tBu*-TMG (**29**) alkalmazhatóságát (7. táblázat 13-16. sorok). Az eredmények alapján jó hozammal sikerült a kívánt terméket előállítani, azonban egyik bázis sem alkalmazható reverzibilis ionfolyadékként (lásd 2.2.3. fejezet).

2.2.3. *iPr*-TMG- és *tBu*-TMG-tartalmú ionfolyadékok szerkezetének és visszaalakíthatóságának vizsgálata

A szakirodalomban nem találtam példát az *iPr*-TMG (**27**) hasonló alkalmazására, ezért az alkoholos elegyek reverzibilitását vezetőképesség-méréssel vizsgáltam. Az *iPr*-TMG (**27**) és MeOH 1:2 molarányú elegyét 1 órán keresztül kevertem CO₂ atmoszférában. Ekkor a keverék viszkozitásának növekedését tapasztaltam, valamint fehér kristálykiválás volt megfigyelhető, ami valószínűleg a szén-dioxiddal bevitt, valamint a kondenzációs reakcióban keletkező víz miatt alakulhatott ki. A kicsapódott fehér söt több órában vákuumban történő melegítést követően sem sikerült megbontani. Kísérletet tettem a szén-

dioxid víztartalmának csökkentésére. A gázt egy tömény kénsavat tartalmazó buborékolató berendezésen keresztül vezettem át, majd a gázáram két, vízmegkötésre kialakított szilikagél (blau gél és orange gél) tölteten haladt keresztül, azonban a kristálykiválást nem sikerült meggátolni. Fontos megemlíteni, hogy az nBu-TMG (**3**) szintén képezhet ionos vegyületet a vízzel szén-dioxid hatására, azonban ez a vegyület a visszaalakítás során elbomlik, így nem okoz problémát.

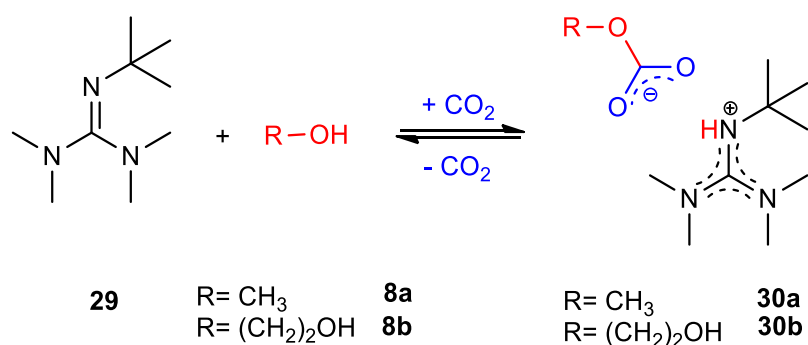
Az iPr-TMG (**27**)/etilénglikol (**8b**) elegyből szén-dioxid jelenlétében kialakuló ionfolyadék keletkezését és a szén-dioxid távozását konduktometriával követtem. Az elegy vezetőképessége szén-dioxid hatására 0 mS/cm-ről 4 mS/cm-re nőtt. Kis mennyiségű fehér kristályok kiválása ebben az esetben is megfigyelhető volt. A szén-dioxid eltávolítását két különböző hőmérsékleten (90°C és 110°C) és vákuumban (43 Hgmm) kísértem meg (54. ábra).



54. ábra Szén-dioxid eltávolításának vizsgálata konduktometriás detektálással

Ahogy azt az 54. ábra is szemlélteti, egyik esetben sem sikerült teljes mértékben visszaalakítani az ionfolyadékot, ezért ezt az elegyet a továbbiakban nem vizsgáltam.

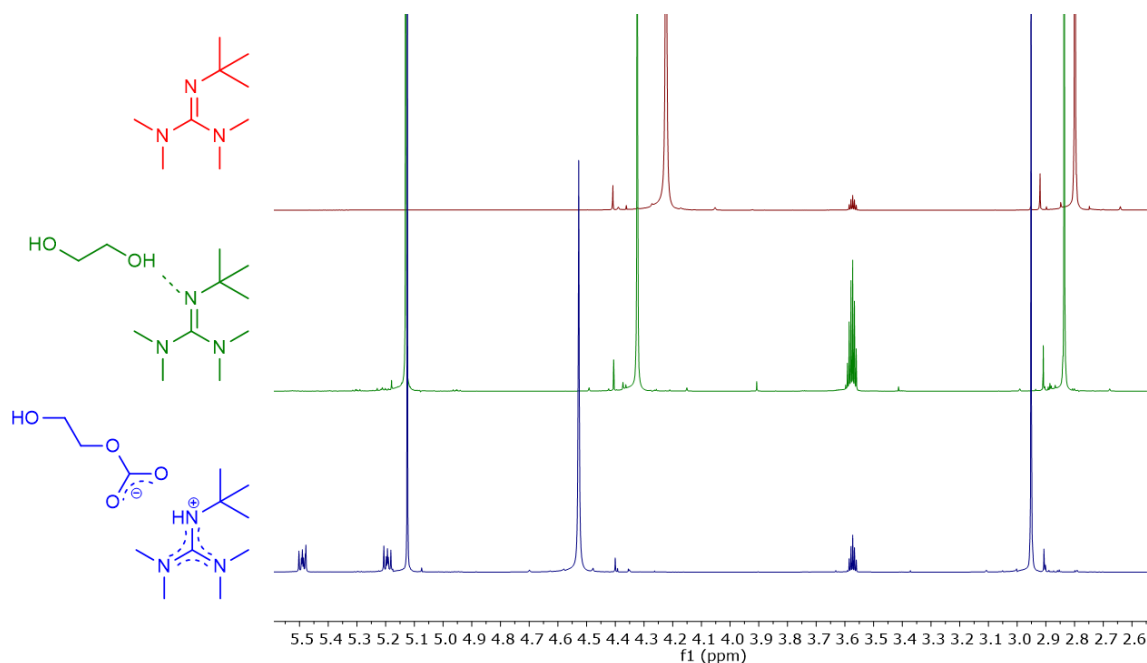
Ezután a szintén alkalmas katalizátornak bizonyuló tBu-TMG-tartalmú ionfolyadékok (**30a,b**) kialakulását (55. ábra), szerkezetét és visszaalakíthatóságát vizsgáltam.



55. ábra tBu-TMG (29) és az abból kialakítható ionfolyadékok (30a,b) szerkezete

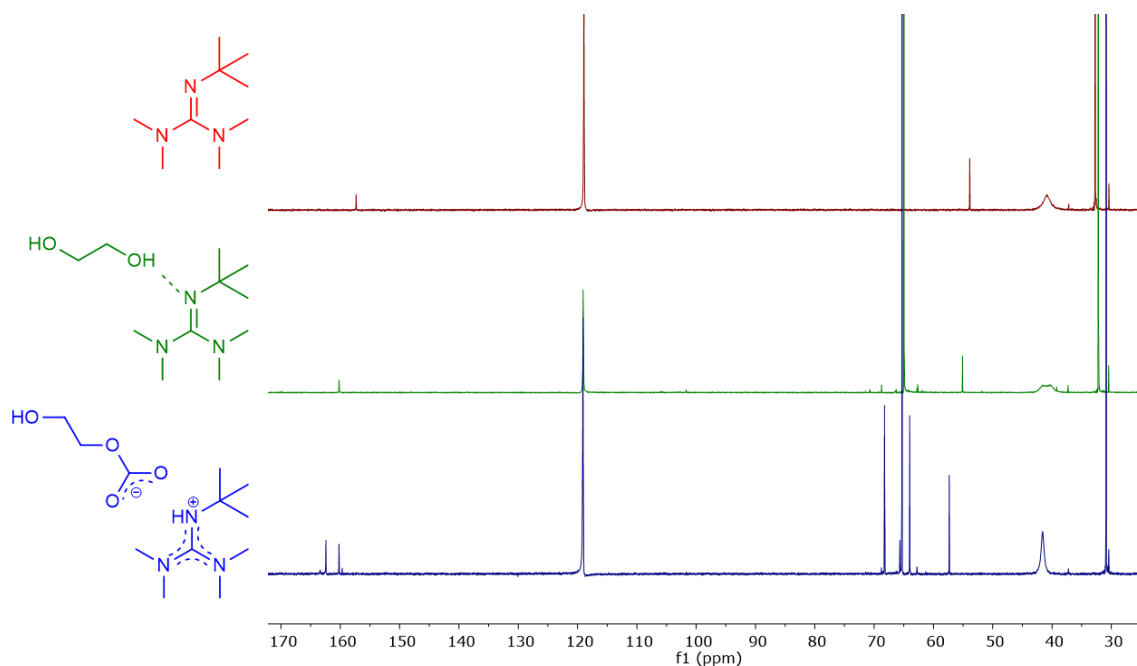
Munkám során kiderült, hogy a **30a** ionfolyadék oldódik toluolban, az egyetlen apoláris oldószerben, amely a szteroid termékek extrakciójához használható. Ugyanakkor **30b** ionfolyadék toluollal nem elegyedik, így a termék extrakciója megvalósítható.

Az ionfolyadék $^1\text{H-NMR}$ spektrumában a korábban már bemutatott nBu-TMG (3)/etilénglikol (8b) rendszerhez hasonlóan az alkil-karbonát nem egyenértékű metilén protonjainak jelei két multiplettként jelentek meg 3,84-3,87 ppm és 3,55-3,57 ppm között. Ezeknek a nem ekvivalens csoportoknak a jelenléte bizonyítja, hogy az etilénglikolnak (8b) csak az egyik hidroxilcsoportja alakult át karbonáttá. Az 56. ábrán 3,49 ppm-nél látható szingulett a feleslegben használt, el nem reagált etilénglikol (8b) metilén protonjainak felel meg.



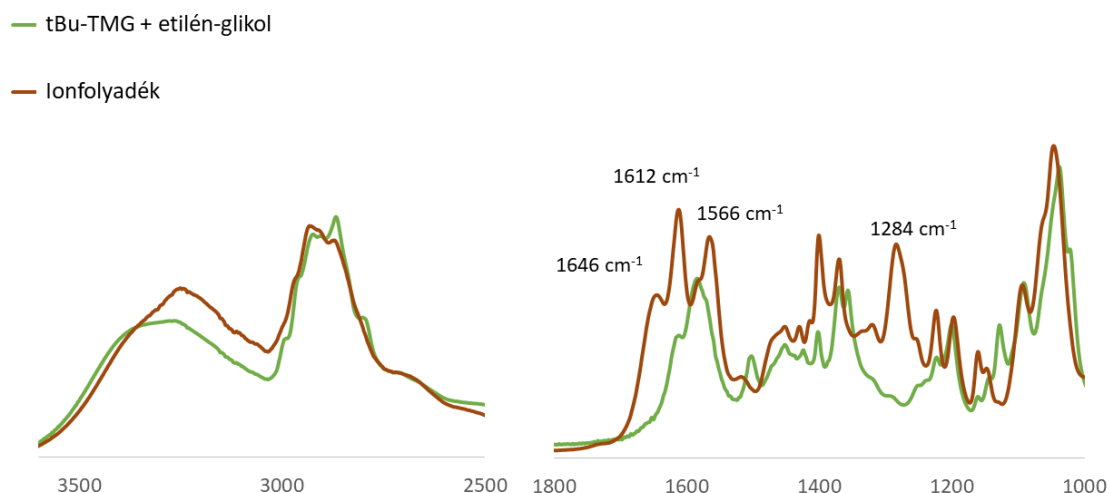
56. ábra A tBu-TMG (29), az etilénglikolt (8b) tartalmazó fizikai keverék és a belőlük CO_2 hatására képződő ionfolyadék (30b) $^1\text{H-NMR}$ spektrumainak összehasonlítása

A ^{13}C -NMR spektrumok is alátámasztják ezt a szerkezetet: a két új szingulett 63,3 ppm és 67,5 ppm eltolódásánál az anion metilén szénatomjaihoz rendelhető. Az új csúcs 160 ppm körüli megjelenése a karbonátnak tulajdonítható. A tBu-TMG (**29**) metilcsoportjainak jelei a tiszta mintában egy széles szingulettet adtak. Az etilénlikol (**8b**) hozzáadása két, részben átlapoló csúcs megjelenését eredményezte. Ezek a CO_2 bevezetése után ismét egy széles jellé olvadtak össze. Ez a jelenség a guanidinium-ion töltésdelokalizációjával magyarázható (57. ábra). [143, 144]



57. ábra A tBu-TMG (**29**), az etilénlikolt (**8b**) tartalmazó fizikai keverék és a belőlük CO_2 hatására képződő ionfolyadék (**30b**) ^{13}C -NMR spektrumainak összehasonlítása

Az ionfolyadék infravörös spektruma hasonló jellemzőket mutat, mint korábban az nBu-TMG (**3**) + etilénlikol (**8b**) + CO_2 rendszerénél: az 1600 cm^{-1} -nél lévő $\text{C}=\text{N}$ rezgés felhasadása, a karbonáthoz rendelhető rezgés megjelenése 1284 cm^{-1} -nél (58. ábra).



58. ábra A tBu-TMG (**29**) + etilén-glikol (**8b**) fizikai keverékének, valamint az abból CO₂ hatására kialakuló ionfolyadék (**30b**) IR spektrumainak összehasonlítása

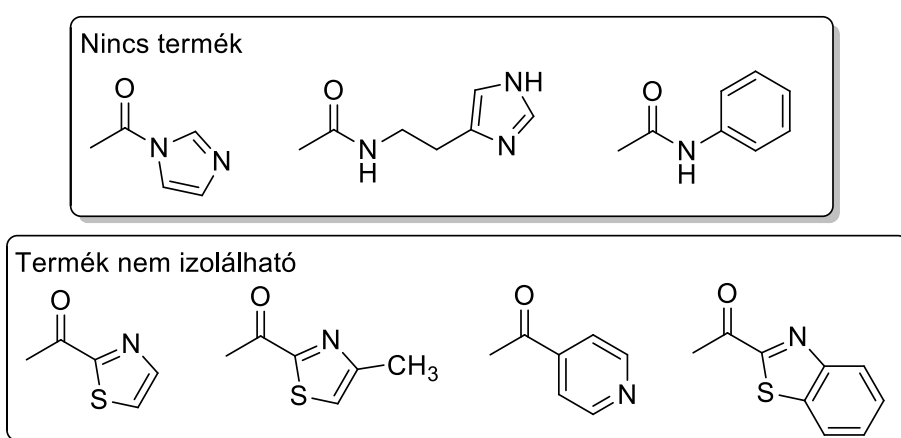
Az ionos fázisból ezt követően megkíséréltem a szén-dioxidot eltávolítani. A visszaalakítást 70°C-on 43 Hgmm nyomáson végeztem. A folyamatot konduktométerrel követtem. A szén-dioxid nélküli elegy vezetőképessége 95 $\mu\text{S}/\text{cm}$ volt, amely érték a szén-dioxid hatására 3,9 mS/cm-re változott. Bár tapasztalható volt az elegy vezetőképességének kis mértékű csökkenése, az ionfolyadékot több órás melegítést követően sem sikerült megbontani. Az alkalmazott körülmények hatására az újra molekuláris állapotba kerülő tBu-TMG (**29**) elpárolgott, így a visszaalakítás veszteséges volt. Ezt követően megkíséréltem alacsonyabb hőmérsékleteken is (60°C, 40°C, 24°C) eltávolítani a szén-dioxidot, azonban ezek a kísérletek sikertelenek voltak.

Mindezek alapján az mondható el, hogy bár a korábban már bemutatott iPr-TMG (**27**)/alkohol vagy a tBu-TMG (**29**)/alkohol rendszerek hatékonyabb katalizátornak minősültek Claisen-Schmidt-kondenzációs reakcióban, nem felelnek meg a változtatható polaritású oldószerek kritériumainak, következésképpen a katalizátorok nem újrahasznosíthatók. Mindazonáltal a termékek elválasztása a katalizátor/oldószer keveréktől megkönnyíthető az ionfolyadék kialakításával.

Munkám további részében katalizátorként a reverzibilis ionfolyadék kialakítására alkalmas nBu-TMG-t (**3**) alkalmaztam.

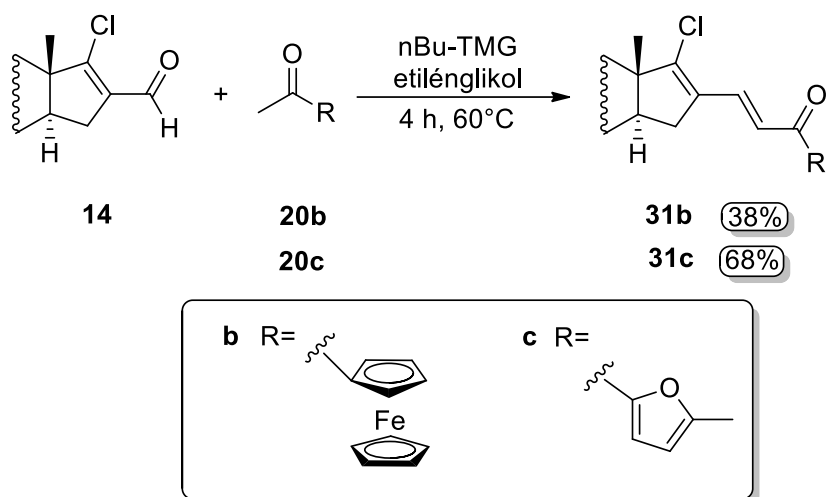
2.2.4. Szteroidszármazékok előállítása 17-klór-16-formil szteroidokból

A munka folytatásaként további vegyületek előállítási lehetőségeit vizsgáltam, elsősorban heteroaromás gyűrű beépítésével próbálkoztam. Amid típusú reagensek jelenlétében (59. ábra, felső sor) nem tapasztaltam termékképződést, míg az alsó sorban látható heteroaromás gyűrűt hordozó ketonokból keletkező szteroid termékek nem voltak stabilak. A nyers reakcióelegy $^1\text{H-NMR}$ spektrumában megtalálhatóak voltak a termék szteroidokhoz rendelhető jelek, azonban az izolálásra tett kísérletek nem vezettek eredményre, a vegyületek az oszlopkromatográfia során elbomlottak.



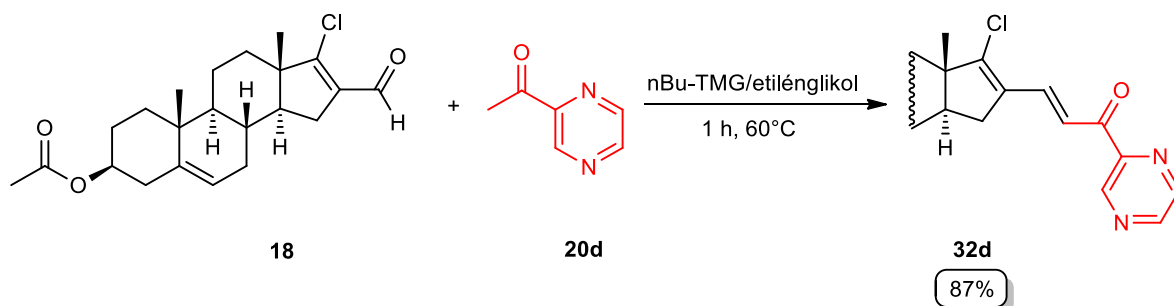
59. ábra Heteroaromás gyűrűt tartalmazó, izolálható termék képződéséhez nem vezető reakciópartnerek

Acetilferrocént (**20b**) valamint 5-metilfurfuralt (**20c**) alkalmazva reakciópartnerként a kívánt szteroidszármazékokat jó, valamint mérsékelt hozammal sikerült előállítanom (60. ábra).

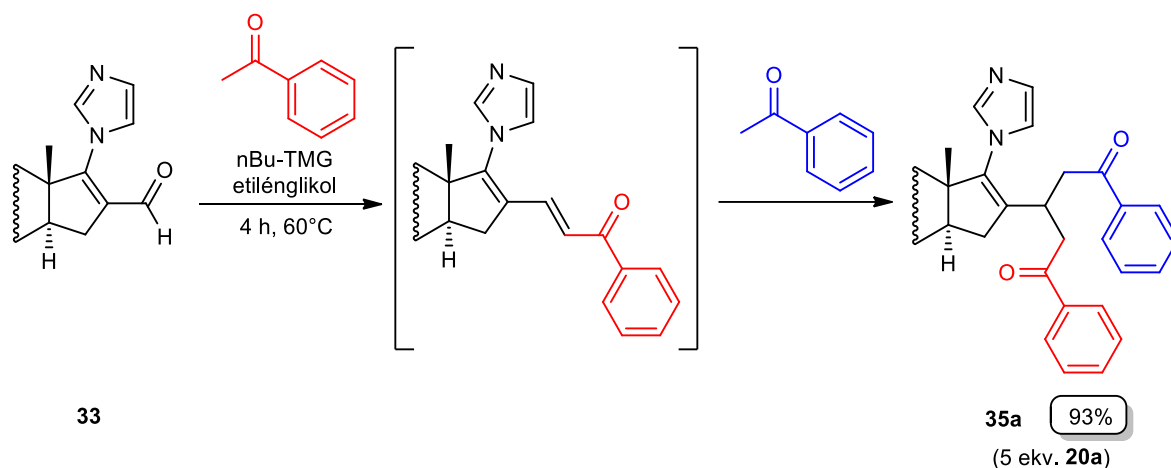


60. ábra Szteroidszármazékok előállítása

A **18** és **19** biológiailag aktív alapvázakkal rendelkező szteroidokkal az 59. ábrán bemutatott vegyületek alkalmazásával kívántam *N*-heterociklust beépíteni, azonban a kísérletek nem vezettek izolálható termékhez. Egyedül egy további reagens, a 2-acetilpirazin (**20d**) jelenlétében sikerült terméket elkülöníteni a **18** reakciópartner esetében (**61. ábra**).

61. ábra **32d** szteroid előállítása

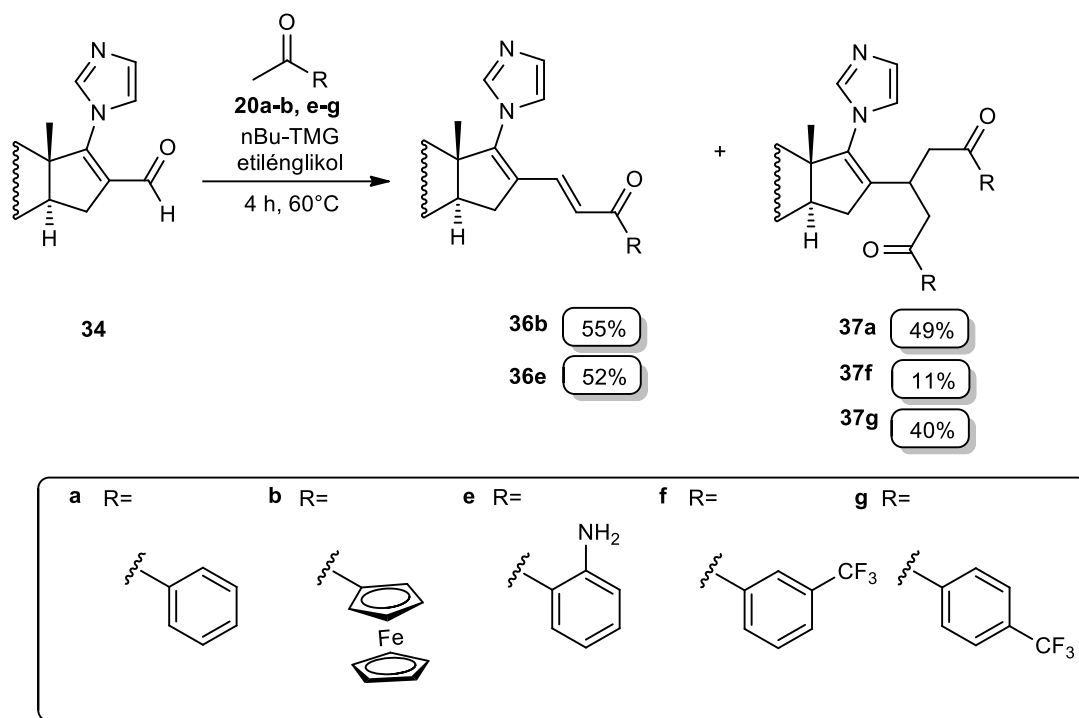
A szintézis során **19** szteroid jelenlétében az oszlopkromatográfias elválasztás nehézségekbe ütközött, tiszta terméket nem sikerült izolálni. Ezért megismételtem a reakciót **18** aldehyddel. Az alkalmazott **18** szteroid acetoxycsoportjának hidrolízise nem volt megfigyelhető. A várt **32d** terméket 87%-os hozammal izoláltam. Addíciós termék keletkezését nem tapasztaltam.



63. ábra 35a szteroid előállítása

Ezt követően az nBu-TMG (**3**)/etilénglikol (**8b**) elegy újrahasználhatóságát három egymást követő ciklusban vizsgáltam. A reakció befejeződése után a szteroid terméket és az át nem alakult kiindulási anyagokat toluollal extraháltam a CO₂ jelenlétében kapott ionfolyadékból. A CO₂ eltávolításával (43 Hgmm, 100°C) visszaalakítottam az elegyet molekuláris állapotba, majd friss reagenseket adtam hozzá. A konverziót NMR-spektroszkópiai mérésekkel határoztam meg. A három kísérletet vizsgálva, egyszer sem volt kimutatható a **33** kiindulási anyag jelenléte. A **35a** terméket az egyesített elegyekből oszlopkromatográfia segítségével 91%-os hozammal izoláltam.

A munka folytatásaként további vegyületeket állítottam elő a **34** szteroid és egyéb acetilszármazékok felhasználásával (64. ábra).



64. ábra DHEA származékok előállítása

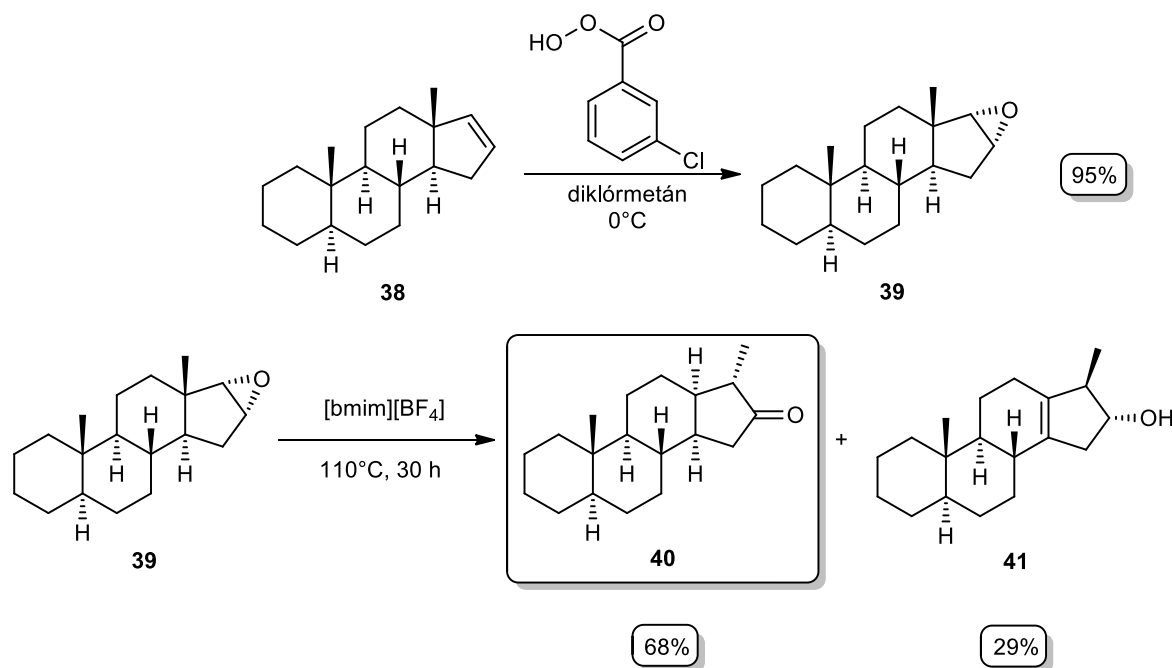
A reakciók kimenetelét nagymértékben befolyásolták a keton reakciópartner elektronikus és szterikus tulajdonságai. **20a**, **20f** és **20g** ketonokkal történő reakció után csak a dominó reakció termékét (**37a**, **37f**, **37g**) lehetett elkülöníteni. Acetilferrocén (**20b**) vagy 2-amino-acetofenon (**20e**) esetében pedig csak **36b** és **36e** Claisen-Schmidt-kondenzációs termékeket lehetett előállítani közepes hozamokkal, még akkor is, ha a keton reakciópartnert feleslegben alkalmaztam.

2.3. Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása nem természetes alapvázal rendelkező 16-ketoszteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójában

Munkám további részében nem természetes alapvázal rendelkező szteroidszármazékok reakcióját vizsgáltam. Céлом volt, hogy megvizsgáljam a korábban megfelelő katalizátornak bizonyult guanidin bázisok alkalmazhatóságát, meghatározom az optimális reakciókörülményeket, ezt követően pedig további szteroidszármazékokat állítsak elő különböző szubsztituált aromás, heteroaromás, valamint fémorganikus aldehidek felhasználásával.

2.3.1. A 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid előállítása

A kiindulási vegyületet a kutatócsoportunkban korábban már meghatározott optimális reakciókörülmények között állítottam elő: egy természetes alapvázal rendelkező szteroid alként (**38**) m-klór-perbenzoesavval reagáltattam, így jutottam a **39** epoxidhoz, majd [bmim][BF₄] ionfolyadék jelenlétében egy Wagner-Meerwein-átrendeződést követően nyertem a 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidot (**40**) (65. ábra).

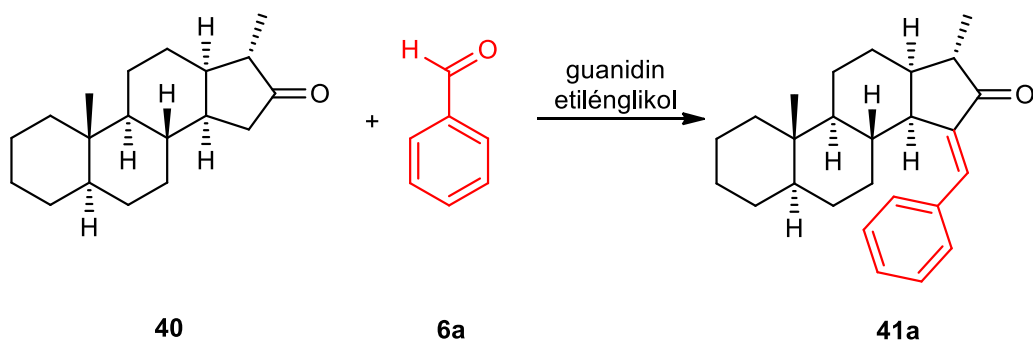


65. ábra **40** szteroid előállítása

A reakcióban melléktermékként a **41** szteroid alkohol is keletkezett. A termékeket dietil-éteres extrakcióval választottam el az ionfolyadéktól. A főterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Az izolálást követően a hozam 68% volt, a vegyület ¹H-NMR spektruma jó egyezést mutatott a szakirodalmi adatokkal. [52] Ezt követően az ionfolyadékot vákuumban szárítva többször is felhasználtam **40** szteroid előállítására.

2.3.2. A 13 α -szteroid és benzaldehid reakciójának vizsgálata különböző guanidinek jelenlétében

A korábban már ismertett guanidin-származékok alkalmazhatóságát a **40** szteroid és benzaldehid (**6a**) reakciójában kívántam ellenőrizni (66. ábra).



66. ábra 40 szteroid és 6a aldehid reakciója különböző guanidinek jelenlétében

A reakció lejátszódását követően az elegyet feloldottam 2 ml toluolban, majd szén-dioxid segítségével kialakítottam az ionfolyadékot. A szén-dioxid atmoszférában történő 1 órás kevertetés után a terméket tartalmazó toluolos fázist eltávolítottam, majd további 2x2 ml toluóval mostam az ionos fázist. A minták gázkromatográfiás vizsgálatát követően a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. A mérési eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat Optimális reakciókörülmények meghatározása 40 keton és 6a aldehid reakciójában^a

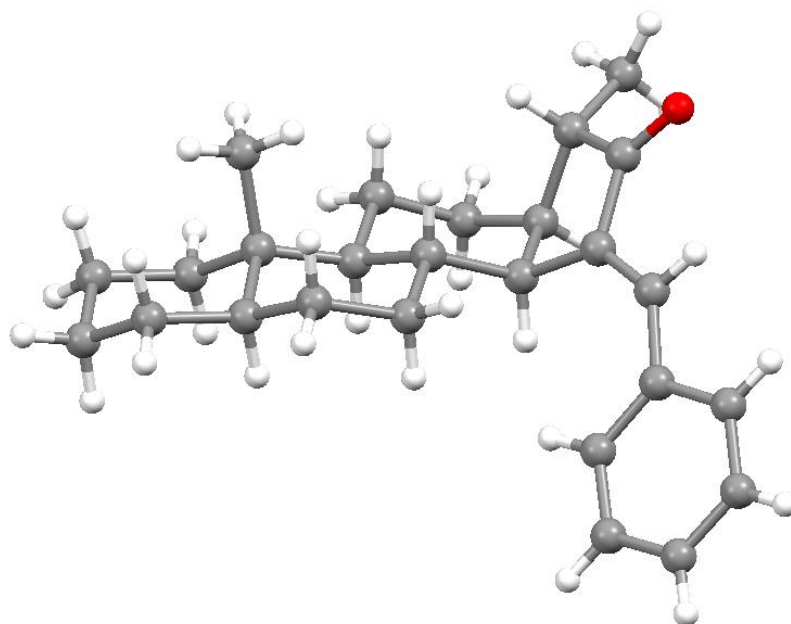
Sorszám	Bázis	Reakcióidő (h)	Hőmérséklet (°C)	Konverzió ^b (%)	Hozam ^c (%)
1	nBu-TMG (3)	4	50	26	23
2 ^d	nBu-TMG (3)	4	50	39	24
3	nBu-TMG (3)	4	85	41	35
4	nBu-TMG (3)	4	110	0	-
5	nBu-TMG (3)	12	50	38	32
6	nBu-TMG (3)	12	85	55	47
7	tBu-TMG (29)	4	50	35	26
8 ^d	tBu-TMG (29)	4	50	91	83

[a]: Reakciókörülmények: 0,1 mmol szteroid (40), 0,1 mmol benzaldehid (6a), 0,34 mmol guanidin, 0,67 mmol etilén-glikol (8b). [b]: Gázkromatográfiával meghatározva. [c]: Oszlopkromatográfiát követően. [d]: 0,5 mmol benzaldehid (6a)

Kezdetben a korábban alkalmasnak ítélt nBu-TMG (**3**)/etilénglikol (**8b**) elegy alkalmazhatóságát vizsgáltam. A reakcióelegyek összetételét gázkromatográfiával, tömegspektrometriával és vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem. A korábban alkalmazott reakciókörülmények között (4 óra, 50°C) alacsony volt az átalakulás (8. táblázat, 1. sor), valamint a benzaldehid mennyiségének növelése sem változtatott a konverzió (8. táblázat, 2. sor). A hőmérséklet emelése (8. táblázat, 3. sor) a hozam kismértékű növekedését eredményezte, de erőteljes melegítés hatására (8. táblázat, 4. sor), 110°C-on csupán bomlástermékek keletkezése volt megfigyelhető. Ezeket a vegyületeket nem azonosítottam.

A bomlástermékek képződésének elkerülése céljából a reakciót a továbbiakban alacsonyabb hőmérsékleten végeztem, hosszabb reakcióidőt alkalmazva. A reakciót 50°C-on megismételve, 12 óra elteltével a konverzió 38%-nak adódott (8. táblázat, 5. sor), míg 85°C-on a kiindulási vegyület 55%-a alakult át terméké (8. táblázat, 6. sor). Az alacsony konverziók alapján az mondható el, hogy az nBu-TMG (**3**)/etilénglikol (**8b**) elegy nem megfelelő katalizátora a **40** szteroid és **6a** aldehid reakciójának. Így vizsgáltam egy erősebb bázis, a tBu-TMG (**29**) alkalmazhatóságát, 50°C-on, 4 órás reakcióidő mellett (8. táblázat, 7. sor). Ekkor hasonló eredményeket értem el, mint korábban az nBu-TMG (**3**) alkalmazásakor. Ezt követően megismételtem a reakciót a szteroidhoz képest öt ekvivalens mennyiségű aldehid jelenlétében, ekkor a kiindulási szteroid 91%-a terméké alakult (8. táblázat, 8. sor). A szteroidot 83%-os hozammal izoláltam. A reakciók kivitelezése során melléktermékek keletkezése nem volt megfigyelhető.

Oszlopkromatográfiás tisztítást követően a **41a** termék szerkezetét ¹H-, ¹³C-, COSY és HSQC NMR technikákkal ellenőriztem. A tiszta termékéből toluol és etil-acetát oldószerkelegyben sikerült röntgendiffrakcióra alkalmas egykristályt növesztenem. A röntgenszerkezetet a 67. ábra szemlélteti.



67. ábra 41a szteroid röntgenszerkezete

Az NMR, valamint röntgendiffrakciós mérések megerősítik, hogy a várt termék keletkezett. Látható továbbá, hogy a C és D gyűrűk anellációja *cisz*, ennek következtében a D gyűrű a szteránváz által kijelölt sík fölött helyezkedik el, valamint a C gyűrű szék konformációjú. Ez egyezést mutat a szakirodalomban leírt 13 α -szteroidok szerkezetével. [162]

A 16-formilszteroidokkal végzett korábbi kísérletekből kiderült, hogy bár a tBu-TMG (**29**)/etilénglikol (**8b**) elegy hatékony katalizátora szteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciójának, az ionfolyadékból a szén-dioxid nem távolítható el maradéktalanul, valamint a visszaalakult, molekuláris állapotban lévő komponensek a visszaalakítás körülményei mellett párolognak. Ezért munkám további részében különböző bázisok alkalmazhatóságát vizsgáltam.

A szakirodalomból ismert, hogy az 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (a továbbiakban DBU) és glicerin 3 : 1 arányú keveréke reverzibilisen képes szén-dioxidot megkötni. [163] A mérések során nem tapasztaltam a termék **41a** szteroid keletkezését, azonban megjelent egy melléktermék, amely a tömegspektrum alapján a benzaldehid és DBU valamilyen adduktja lehet. Kutatócsoportunk korábbi vizsgálatai kimutatták, hogy a DBU a hídban lévő C-N kötés hasadását követően szekunder aminként részt vehet további reakciókban. [164] Ennek a vegyületnek az izolálására tett kísérletek sikertelenek voltak.

Mivel DBU jelenlétében nem tapasztaltam termékképződést, a tBu-TMG (**29**) pedig megfelelő katalizátornak bizonyult, munkám során visszatértem a tBu-TMG (**29**) alkalmazásához és vizsgáltam a glicerin, mint alkoholkomponens alkalmazásának lehetőségét. Szén-dioxid hatására a keverék viszkozitása szemmel láthatóan is növekedett. Kb. 1 óra elteltével egy gél állagú anyagot kaptam. Ebből kifolyólag a kevertetés és így az extrakció nem kivitelezhető.

2.3.3. A reakció vizsgálata különböző alkoholok jelenlétében

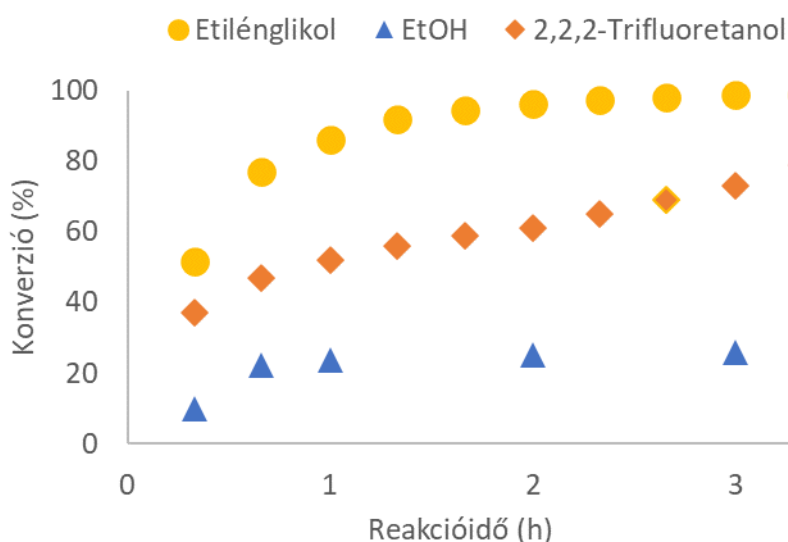
Az eddigi kísérleti munkák eredményei azt mutatják, hogy a keletkezett termék mennyiségét nem csak az alkalmazott katalizátor bázicitása befolyásolja, hanem a segédoldószerként használt alkohol minősége is (lásd. 1. táblázat). Ennek bizonyítására munkám folytatásaként vizsgáltam a reakciót különböző segédoldószer jelenlétében (9. táblázat).

9. táblázat Reakció vizsgálata különböző segédoldószer jelenlétében^a

Sorszám	Katalizátor	Segédoldószer	Konverzió (%) ^b
1	tBu-TMG (29)	-	16
2	tBu-TMG (29)	H ₂ O	24
3	tBu-TMG (29)	EtOH	31
4	tBu-TMG (29)	Etilénglikol (8b)	98
5 ^c	tBu-TMG (29)	DMSO	27
6	tBu-TMG (29)	Propilénglikol	98
7	tBu-TMG (29)	Bután-1,2-diol	82
8	tBu-TMG (29)	Propán-1,3-diol	94
9	tBu-TMG (29)	Etoxi-etanol	39
10	tBu-TMG (29)	2,2,2-Trifluoretanol	87
11	MTBD (42)	Etanol	31
12	MTBD (42)	2,2,2-Trifluoretanol	89
13	MTBD (42)	Etilénglikol (8b)	98

[a]: Reakciókörülmények: 0,1 mmol szteroid (**40**), 0,5 mmol benzaldehyd (**6a**), 0,34 mmol katalizátor, 0,67 mmol segédoldószer, 4h, 65°C, [b]: Gázkromatográfiával meghatározva. [c]: Etilénglikol (**8b**) nélkül

A mérési eredmények alapján elmondható, hogy kétértékű alkohol alkalmazása jelentősen növeli az átalakulást. Az etilénlikolban (**8b**) található két hidroxilcsoport miatt nagyobb a molekula polaritása, így a továbbiakban vizsgáltam, hogy a közeg polaritása vagy az alkohol értékűsége befolyásolja a konverziót. A választásom azért esett a DMSO-ra, mert ennek a polaritása volt a legközelebb az etilénlikoléhoz (acetonitril: 5,8; etilénlikol: 6,9; DMSO: 7,2). A reakciót DMSO-ban, etilénlikol (**8b**) nélkül megismételve (9. táblázat, 5. sor) a **40** szteroid 27%-a alakult át terméké, így kijelenthető, hogy a reakciót nem csupán az alkalmazott segédoldószer polaritása befolyásolja. További bizonyítás céljából felvettem **40** szteroid és **6a** aldehid reakciójának időprofilját etilénlikol (**8b**), 2,2,2-trifluoretanol, valamint etanol jelenlétében (68. ábra).



68. ábra **40** szteroid és **6a** aldehid reakciójának időbeni lefutása tBu-TMG (**29**) és különböző alkoholok esetén

Az ábrán jól látható, hogy etilénlikol (**8b**) alkalmazása mellett gyorsabb a reakció. Etanol jelenlétében további méréseket végeztem: 24 óra után 78%-os konverziót mértem, míg etilénlikollal (**8b**) ez az átalakulás 40 perc alatt elérhető. Mindezek alapján elmondható, hogy az etilénlikol (**8b**) nem csak, mint az ionfolyadék kialakításához szükséges segédoldószer van jelen, hanem egyfajta ko-katalizátorként viselkedik.

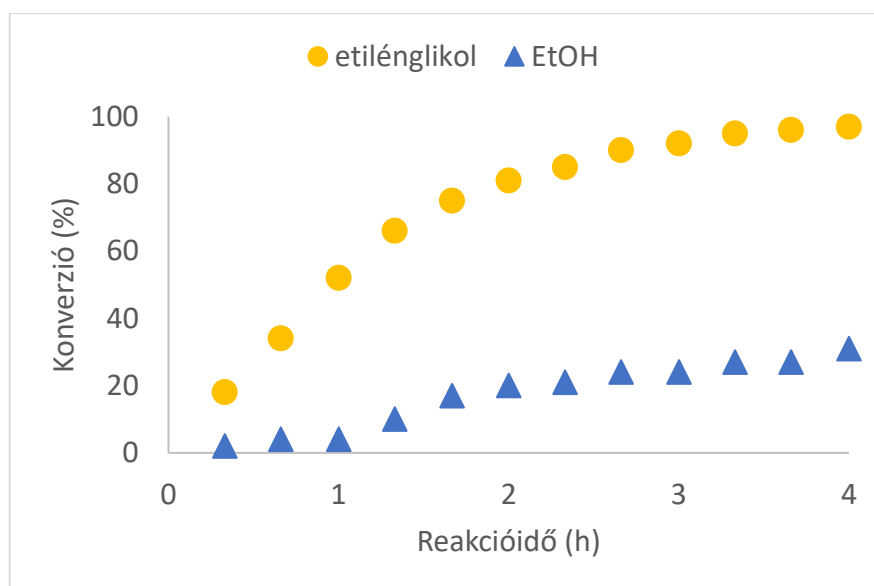
Kutatásom folytatásaként azt kívántam vizsgálni, hogy egy kétértékű alkohol milyen módon segíti a reakció lejátszódását. Ha egy karbonilcsoport hidrogénkötést létesít egy megfelelő donor molekulával, akkor nő a karbonil szénatom parciális pozitív töltése, ezzel együtt pedig az α -szénatomon lévő hidrogén CH-savassága. [165, 166]

A kölcsönhatás létrejötte során befolyásoló tényező lehet az etilén-glikol (**8b**) molekulában található másik hidroxilcsoport, mivel elektronakceptor tulajdonsága révén elősegítheti a hidrogénkötés kialakulását. A másik lehetőség egy második hidrogénkötés kialakulása. Annak eldöntésére, hogy mi a meghatározó tényező, vizsgáltam a reakciót különböző elektronikus tulajdonsággal rendelkező egy-, illetve kétértékű alkoholok jelenlétében (9. táblázat).

A munka során olyan glikol-típusú alkoholokat is vizsgáltam, amelyek az egyik hidroxilcsoport mellett elektronküldő alkiláncot tartalmaznak, ami csökkenti a hidroxilcsoport elektronszívó sajátságát (9. táblázat, 6. és 7. sor). Látható, hogy bután-1,2-diol esetében alacsonyabb konverziót mértem, azonban ez továbbra is magasabb, mint korábban az etanol esetében. Ha a két hidroxilcsoport távolabb helyezkedik el egymástól, akkor az egymásra gyakorolt elektronszívó hatás csökken. Ezért vizsgáltam a reakciót propán-1,3-diol jelenlétében is (9. táblázat 8. sor), a gázkromatográfiai mérés szerint 94%-os volt az átalakulás. Az erősen elektronszívó trifluormetilcsoport jelenléte az etanolhoz képest növeli a konverziót (9. táblázat, 10. sor), a hidroxilcsoport cseréje etoxicsoporra az etilén-glikolhoz viszonyítva sokkal rosszabb eredményhez vezet (9. táblázat, 9. sor). Az eredmények alapján az mondható el, hogy bár a segédoldószerként használt molekulában lévő csoportok elektronikus hatása is befolyásolja a reakció kimenetelét, a második hidroxilcsoport jelenléte meghatározó. Fontos megemlíteni, hogy az etoxi-etanol és a propán-1,2-diol polaritása közel azonos [167], az átalakulás utóbbi esetében mégis jelentősen nagyobb volt. Az alkoholos hidroxilcsoportok savassága az etanol < etilén-glikol ~ etoxietanol < 2,2,2-trifluoretanol sorrendben nő, ami szintén nem felel meg a kísérletek során tapasztalt eltéréseknek. [168]

A továbbiakban vizsgáltam, hogy erősebb bázis esetében ez a hatás megfigyelhető-e. MTBD-t (7-metil-1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-én) (**42**) alkalmazva megismételtem a kísérleteket etanol (9. táblázat 11. sor), 2,2,2-trifluoretanol (9. táblázat 12. sor) és etilén-glikol (**8b**) (9. táblázat 13. sor) jelenlétében is. Ahogy a mérési eredmények mutatják, az egyes alkoholokkal végzett reakciók között jelentős különbségek vannak és MTBD (**42**) jelenlétében is az etilén-glikollal (**8b**) érhető el a legjobb eredmény.

A reakció időprofilja MTBD (**42**)/etanol (**8a**) és MTBD (**42**)/etilén-glikol (**8b**) elegyekben a korábbiakhoz hasonló eltérést mutatott (69. ábra).



69. ábra 40 szteroid és 6a aldehid reakciójának időprofilja MTBD (42) jelenlétében

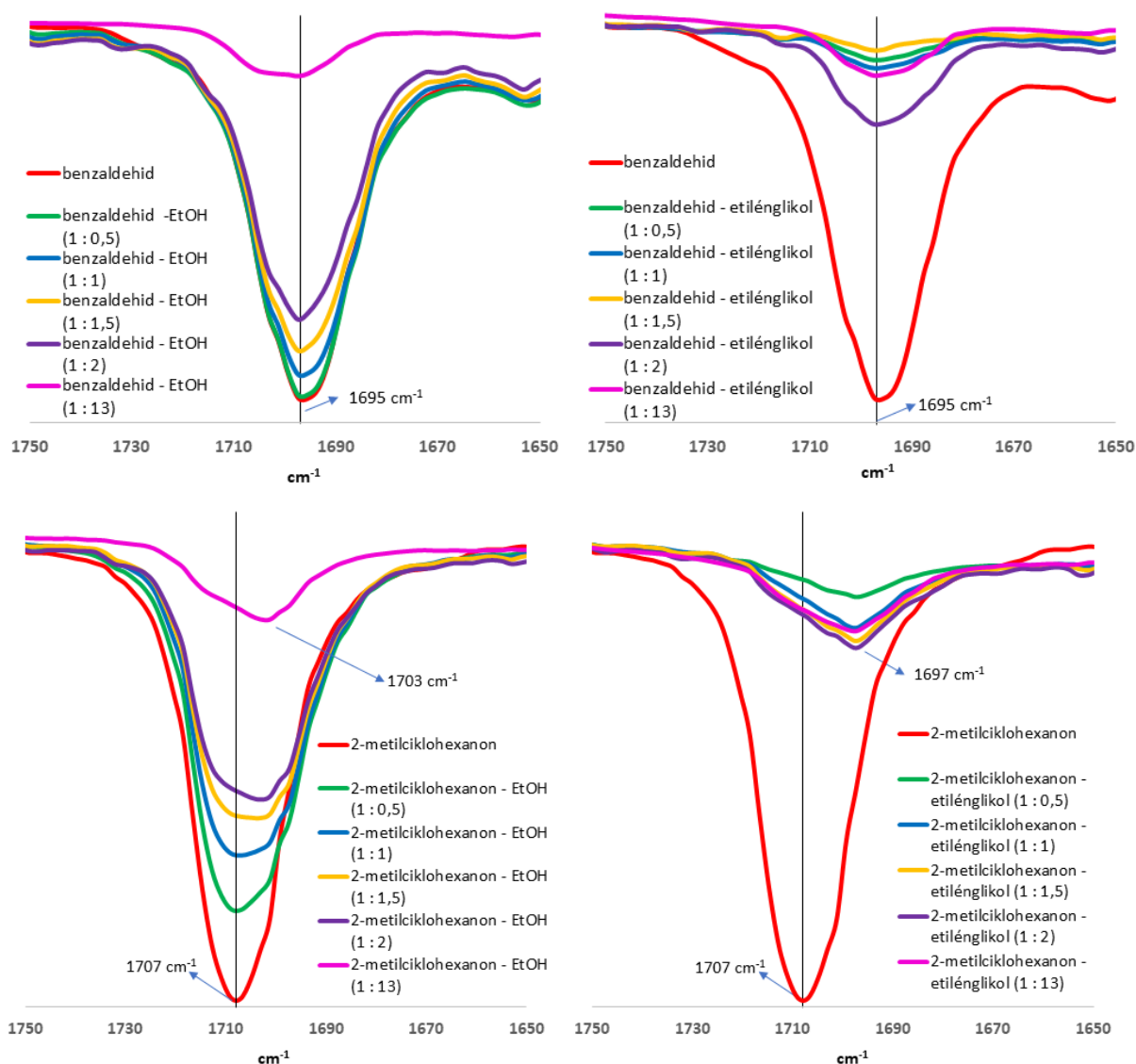
Feltételezésem szerint az etilénglikol (8b) (vagy szerkezetileg hasonló egyéb molekula) két hidrogénkötést létesít a szteroid karbonilcsoportjának oxigénatomjával, ami megkönnyíti a 15-ös helyzetben lévő CH-savas proton leszakítását.

2.3.4.1 A 16-ketoszteroid és etilénglikol jelenlétében kialakuló hidrogénkötés kialakulásának vizsgálata

Annak igazolására, hogy az etilénglikol (8b) két hidrogénkötést létesít a szteroid karbonilcsoportjával, IR méréseket és kvantumkémiai számításokat végeztem, mely utóbbiban Dr. Lendvay György (egyetemi tanár, az MTA doktora) volt segítségemre.

A szteroid etilénglikolban (8b) nem oldódik, valamint nem állt rendelkezésemre olyan oldószer, amely nem alakít ki az alkohollal hidrogénkötést, ugyanakkor mindkét vegyületet homogénen oldanám. Ebből kifolyólag vizsgálataim során a szteroid helyett 2-metilciklohexanont, mint modellvegyületet használtam. Az alkoholok a benzaldehid C=O csoportjával is kialakíthatnak hidrogénkötést, ami növeli a csoport polarizációját, így a karbonil szénatom parciális töltését, ezzel pedig az elektrofil erejét. Munkám során ezért a benzaldehyddel kialakuló hidrogénkötést is vizsgálni kívántam.

A 2-metilciklohexanon és a benzaldehid alkoholt nem tartalmazó spektrumának felvételét követően fokozatosan adagoltam az alkoholt a mintákhoz. A mérési eredményeket a 70. ábra foglalja össze, melyen a két karbonilvegyület C=O kötésének vegyértékrezgései láthatók.



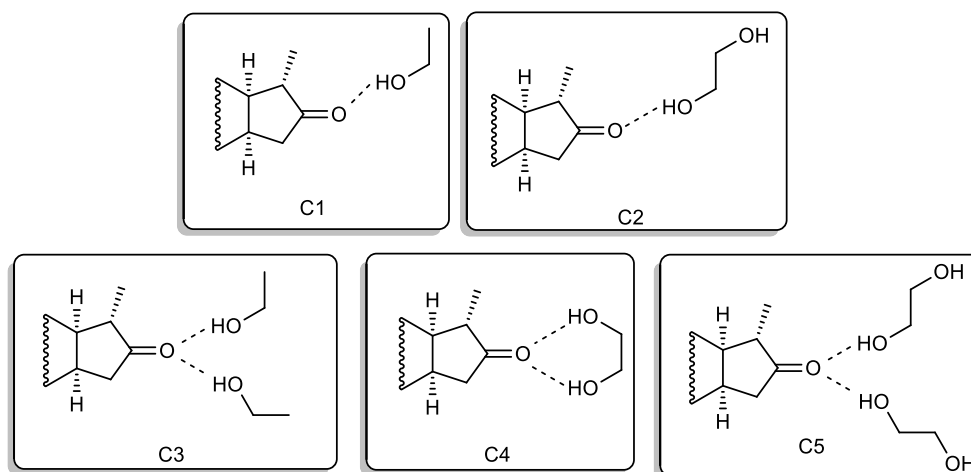
70. ábra Benzaldehyd + alkohol (fent) és 2-metilciklohexanon + alkohol (lent) keverékek IR spektrumainak részlete

Benzaldehyd esetében egyik alkohol alkalmazásakor sem tapasztaltam jelentős változást, míg a 2-metilciklohexanont tartalmazó mintáknál a C=O csoport rezgési frekvenciája eltolódott. Etanol jelenlétében a változás 4 cm⁻¹, míg etilénglikol (8b) esetében 10 cm⁻¹. Erre magyarázat lehet, hogy egyrészt egy cikloalkanon erősebb bázis, mint a benzaldehyd [169], valamint feltételezhető, hogy a szintetikus szempontból releváns alkohol-felesleg esetén benzaldehyd esetében a hidrogénhidat tartalmazó komplex mennyisége csekély. A 2-metilciklohexanon esetében a C=O csoport rezgési frekvenciájának etilénglikol (8b) jelenlétében tapasztalt nagyobb eltolódása alapján arra

következtetem, hogy az etilenglikol (**8b**) erősebb kölcsönhatást tud kialakítani a ketonnal, mint az etanol.

A kvantumkémiai számításokat sűrűségfunkcionál elmélet (DFT) alapján végeztem a Gaussian 09 szoftvercsomag segítségével. Az energiák számítása a CAM-B3LYP módszerrel és 6-31G** báziskészlettel történtek. A választás azért esett erre a hibrid sűrűségfüggvényre, mert tartalmaz egy ún. „long-range” korrekciót, amellyel a töltésszeparációval járó folyamatok és az intermolekuláris kölcsönhatások jól modellezhetők, valamint jobb gátmagasságot biztosít. A számolt eredmények 297 K hőmérsékletre vonatkoznak.

A munka során öt különböző hidrogénkötés kialakítási lehetőséget vizsgáltunk, a szteroid-alkohol komplexek szerkezetét (C1-C5) a 71. ábra szemlélteti.



71. ábra Különböző hidrogénkötés kialakítási lehetőségek

A korábban már meghatározott röntgenszerkezet alapján optimalizáltam **40** szteroid szerkezetét. Ezt követően vizsgáltam a hidrogénkötés kialakulásának energiaviszonyait (10. táblázat, 1. sor) az öt komplex (71. ábra) esetében. A számítások elvégzésében és az eredmények kiértékelésében Dr. Lendvay György volt segítségemre. A munka folytatásában a számolási idő csökkentése érdekében nem a szteroidot, hanem a D gyűrűnek megfelelő molekulát, a 2-metilciklopentanont (MCPH) használtuk. Vizsgáltuk a 2-metilciklopentanon és a reakciópartner benzaldehid (**6a**) alkohollal alkotott komplexeit. Az S1-S5 jelölések minden esetben a C1-C5 szteroid komplexekkel analóg szerkezeteket jelentik. S0-val az alkoholt nem tartalmazó rendszert jelöltem. A különböző

komplexek kialakítása során bekövetkező entalpiaváltozásokat a 10. táblázat foglalja össze.

10. táblázat A komplexek kialakulása során bekövetkező entalpiaváltozások **40** szteroid, 2-metilciklopentanon (MCPH) és benzaldehid (**6a**) esetében. Az energia mértékegysége kJ/mol.

Sorszám	Folyamat	Az alkohol koordinációjának módja					
		S0	S1	S2	S3	S4	S5
		-	1 EtOH	1 glikol	2 EtOH	1 glikol	2 glikol
1	40 + alkohol	-	-32,43	-34,61	-65,24	-50,58	-68,37
2	MCPH + alkohol	-	-33,41	-34,18	-65,62	-49,64	-71,05
3	6a + alkohol	-	-28,30	-29,07	-57,59	-48,33	-60,91
4	6a + e ⁻	10,42	-47,70	-56,62	-86,61	-79,99	-140,36

Látható, hogy a szteroiddal kapott értékek (10. táblázat 1. sor) nagyon hasonlítanak a 2-metilciklopentanonnal számolt eredményekhez (10. táblázat 2. sor), így elmondható, hogy az alkalmazott ciklopentanon-származék jó modellje a **40** szteroidnak. A benzaldehid (**6a**) komplexképződési entalpiája (10. táblázat 3. sor) kb. 5 kJ/mol-al kevesebb, mint a **40** szteroidnak vagy a MCPH-nak akkor, ha egy hidrogénkötésben vesz részt és 10 kJ/mol-al kevesebb, ha két hidrogénkötés alakul ki. A guanidin bázis szintén képes hidrogénkötést kialakítani az alkohollal, valamint deprotonálni azt. Azonban a korábbi konduktometriás kísérletek azt mutatták, hogy az alkoholát képződése kis mértékű (vö. 2.2.3. fejezet). Az alkoholok továbbá egymással is kialakíthatnak hidrogénkötéseket. Ezeket a szerkezeteket nem vizsgáltuk, mert közvetlenül nem vesznek részt a reakció mechanizmusában. Fontos felismerni, hogy a reakcióelegyben egy többkomponensű egyensúly jön létre, amely magában foglalja a ketont, az aldehidet, a bázist és az alkoholkomponenst. A kísérleti körülmények között az egyes alkoholok olyan nagy koncentrációban vannak jelen a többi komponenshez képest, hogy feltehetően egyszeresen vagy kétszeresen koordinált aldehid- és ketonmolekulák is vannak az oldatban.

Feltételezésünk szerint a hidrogénkötés növeli a szteroid karbonilcsoportjának parciális pozitív töltését, ezzel együtt pedig CH-savas karakterét. Ha a szteroid erősebb CH-sav, akkor az alkalmazott bázis könnyebben tudja leszakítani a savas protont, ami a reakció indító lépése.

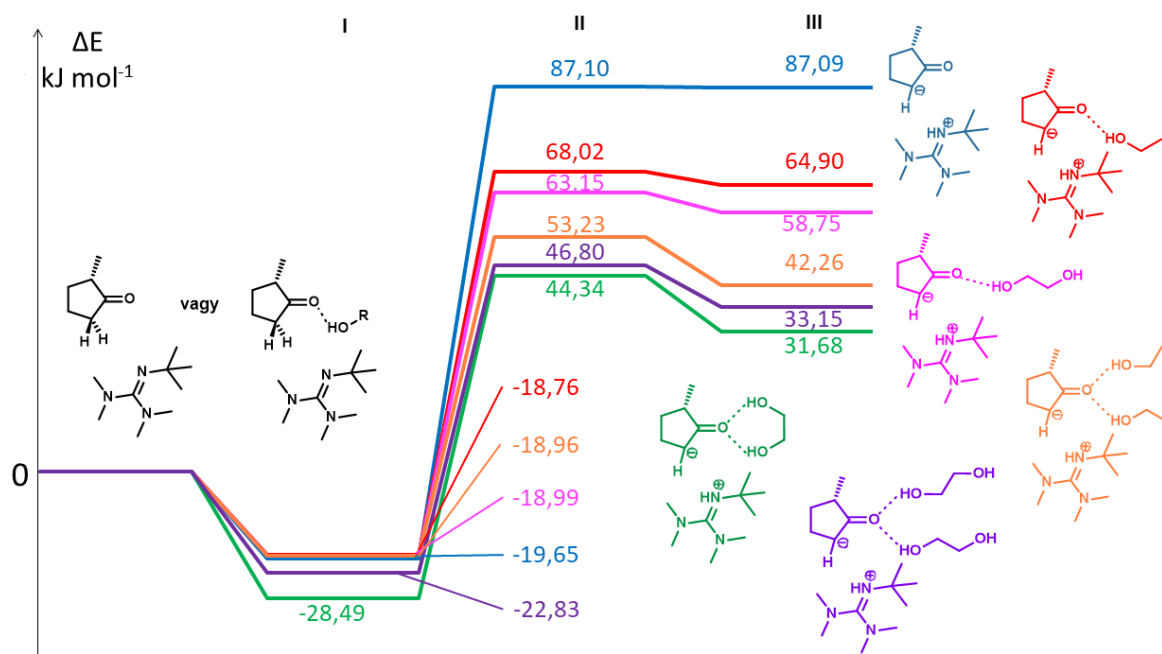
Az NMR és a röntgendiffrakciós mérésekből tudjuk, hogy a beépülő oldallánc a szteroid 15-ös szénatomjához kapcsolódik. Ezen a szénatomon két hidrogén is található (α : *cisz* helyzetű a szteroid 17-metilcsoportjával, β : *transz* pozícióban a 17-metilcsoporttal), így először azt kellett megvizsgálni, hogy melyik proton leszakítása kedvezményezettebb. Ennek eldöntéséhez a **40** szteroid számolt szerkezetét használtam (11. táblázat)

11. táblázat A C-15 – H-15 kötэшosszok és Mulliken töltések összehasonlítása

Komplex	Kötэшossz (Å)		Mulliken töltés	
	C-15-H α -15	C-15-H β -15	H α -15	H β -15
C1	1,098	1,092	0,142	0,134
C5	1,098	1,091	0,154	0,146

Figyelembe véve a Mulliken töltéseket és a kötэшosszakat, azt a következtetést vontam le, hogy a bázis a szteroid 15-ös szénatomján lévő α -helyzetű protont tudja nagyobb eséllyel leszakítani, mert savasabb és távolabb helyezkedik el a szénatomtól.

A reakció kezdeti szakaszában a tBu-TMG (**29**) komplexet képez a szabad (alkoholt nem tartalmazó reakció esetében) vagy koordinált (alkoholt tartalmazó reakciók esetében) ketonnal (vö. 10. táblázat). Ezt követi a deprotonálódási lépés, amikor a 15-ös helyzetű savas karakterű hidrogént leszakítja a bázis, így az protonálódik, a ketonból pedig kialakul a nukleofil részecske. Munkám folytatásaként ezt az első, protonátadási lépést vizsgáltuk (72. ábra).



72. ábra MCPH és **6a** aldehid közötti reakció első lépésének kvantumkémiai vizsgálata, DFT elmélet, CAM-B3YLP módszer, 6-31G** báziskészlet

A reakció sebességét az MCPH és a tBu-TMG (**29**) energiaszintjéből mért potenciálgát magassága határozza meg, figyelembe véve a reaktánsok és az MCPH komplexek közötti egyensúlyt. Az ábrán jól látható, hogy az alkohol hidrogénkötés révén csökkenti az átmeneti állapotban az energiát, ezzel pedig megkönnyíti a CH-savas proton kilépését. A reakció endotermicitása szignifikánsan csökken, ha a keton karbonilcsoportja egy vagy két alkoholmolekulával hidrogénkötésben vesz részt. A legalacsonyabb potenciálgát abban az esetben figyelhető meg, amikor az etilénlikol (**8b**) két hidrogénkötést alakít ki a ketonnal. Ekkor a gát 7,3 kJ/mol-al alacsonyabb, mint a legkedvezőbb etanol analógé. Egy ekkora különbség kb. 20-szor gyorsabb reakciónak felel meg, ami magyarázza az etanol (**8a**) és az etilénlikol (**8b**) hatékonyságában mutatkozó nagy különbséget.

A reakcióelegyben nagy koncentrációban jelenlévő alkohol szintén kedvezően változtatja a keton reagensből képződő enolát és a benzaldehid addíciójának energetikáját. A benzaldehid egy vagy két alkohol- vagy diolmolekulával történő koordinálása kedvező változásokat indukál az addíciós lépés energetikájában. Tekintettel arra, hogy a reakcióban legalább részleges elektrontranszfer várható a deprotonált ketonról az aldehidge, az utóbbi elektronaffinitása befolyásolja a reakció sebességét. Amint a 10. táblázat 4. sora mutatja, a benzaldehid molekula elektronbefogásának entalpiaváltozása pozitív, de egyre negatívabbá

válík, ha a molekula egy vagy két alkohollal vagy diollal hidrogénkötést alakít ki. Ez azt jelenti, hogy a keton enolát addíciójának reakcióentalpiája csökken a benzaldehid koordinációjának növekedésével, aminek következménye az, hogy a reakció-gát magassága csökken. Így a reakcióelegyben lévő alkohol vagy diol elősegíti a kondenzációs reakció mechanizmusának második lépését is.

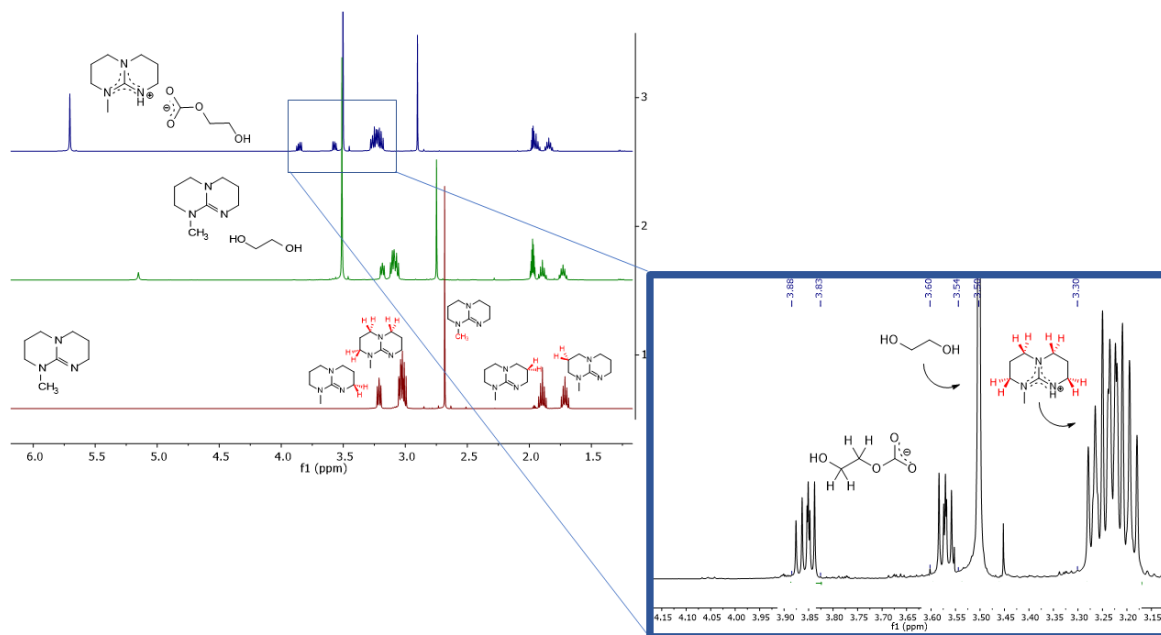
A kísérletek azt mutatják, hogy alkoholok távollétében a Claisen-Schmidt-kondenzáció nagyon lassú. A számítások arra utalnak, hogy a deprotonálási lépés potenciálgátja viszonylag magas, ha nincs jelen alkohol vagy diol, de jelentősen csökken, ha kétértékű alkoholt tartalmaz a reakcióelegy. Ez megerősíteni látszik azt a feltételezést, hogy ezen körülmények mellett a deprotonálódási lépés a kondenzációs reakció mechanizmusának sebességmeghatározó lépése és ez megmagyarázza a kísérleti eredményeket is.

A kvantumkémiai számítások, a szintetikus kísérletek és az IR mérések együttesen bizonyítják, hogy az etilénlikol (**8b**) két hidrogénkötés kialakítása révén egyfajta katalizátorként vesz részt a reakcióban.

2.3.5. Az MTBD és etilénlikol elegyből szén-dioxid hatására kialakuló ionfolyadék szerkezetének vizsgálata

Az nBu-TMG (**3**)/etilénlikol (**8b**) elegy alkalmazása nem vezetett megfelelő átalakuláshoz a **40** szteroid és **6a** aldehid reakciójában, a tBu-TMG (**29**)/etilénlikol (**8b**) rendszerről pedig korábban bizonyítottam, hogy nem reverzibilis. Mivel az MTBD (**42**)/etilénlikol (**8b**) elegy alkalmas katalizátornak és oldószernek bizonyult a kondenzáció kivitelezésére, a továbbiakban ennek a vizsgálatával foglalkoztam. Meghatároztam a szén-dioxid hatására kialakuló ionos fázis szerkezetét ^1H -, ^{13}C -NMR, HSQC valamint IR technikák segítségével.

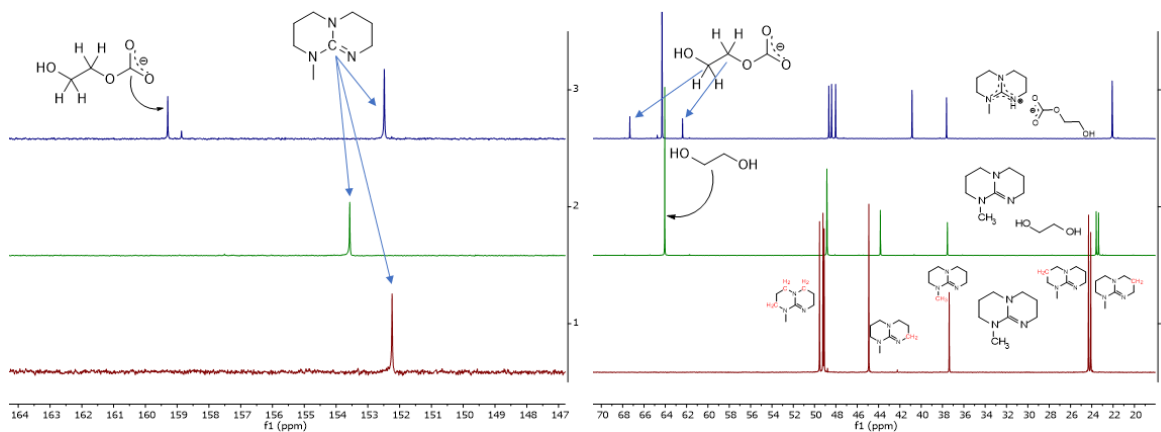
Kezdetben ^1H - és ^{13}C -NMR méréseket végeztem. Összehasonlítottam az MTBD (**42**) (73. ábra, piros szín), a bázis és az etilénlikol (**8b**) 1:2 arányú keverékének (73. ábra, zöld szín) és a szén-dioxid hatására kialakuló anyag ^1H -NMR spektrumait (73. ábra, kék szín). A méréseket CD_3CN oldószerben végeztem.



73. ábra ^1H -NMR spektrumok összehasonlítása

Az ^1H -NMR spektrumban az alkil-karbonát nem egyenértékű metilén-protonjainak jelei két multiplétként jelennek meg 3,88-3,83 ppm és 3,60-3,54 ppm között. Ezeknek a nem ekvivalens csoportoknak a jelenléte azt bizonyítja, hogy az anion nem szimmetrikus, az etilénlikolnak (**8b**) csak az egyik hidroxilcsoportja alakult át karbonáttá. Ez összhangban van a korábbi eredményekkel. A 3,50 ppm-nél jelentkező szingulett az el nem reagált etilénlikol (**8b**) protonjainak feleltethető meg, amelyet feleslegben alkalmaztam.

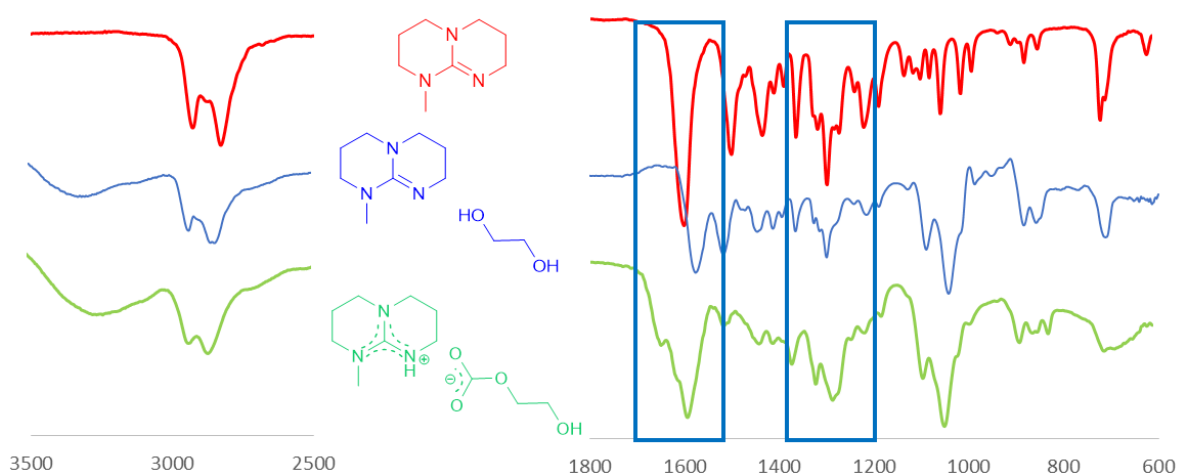
A 3,21 ppm-nél és a 3,07-2,97 ppm-nél lévő két csúcs, amelyek a bázis C4, C8, C10 és C2 metilén-protonjainak felelnek meg egy széles jellé olvadnak össze a szén-dioxid bevezetését követően. Ez az összeolvadás a delokalizációra utal.



74. ábra ^{13}C -NMR spektrumok összehasonlítása

A ^{13}C -NMR spektrumok (74. ábra) is alátámasztják ezt a szerkezetet: a két új szingulett 62,4 ppm és 67,3 ppm eltolódásoknál az anion metilén szénatomjaihoz rendelhetők. Az új csúcs megjelenése 159,3 ppm-nél a karbonátnak tulajdonítható. A karbonátsúcs mellett megfigyelhető egy kisebb intenzitású jel, amely a szén-dioxiddal együtt bevitt vízből képződő hidrogén-karbonáthoz tartozhat. A spektrumban három csúcs figyelhető meg 48-49 ppm körül. Ezek a jelek az MTBD (**42**) C2, C8 és C10 szénatomjainak felelnek meg. Az MTBD (**42**) és etilénlikol (**8b**) elegyében ez a három csúcs összeolvadt, ami a két molekula közötti kölcsönhatást jelzi.

További megerősítést jelentett az infravörös rezgési spektroszkópia eredménye (75. ábra).



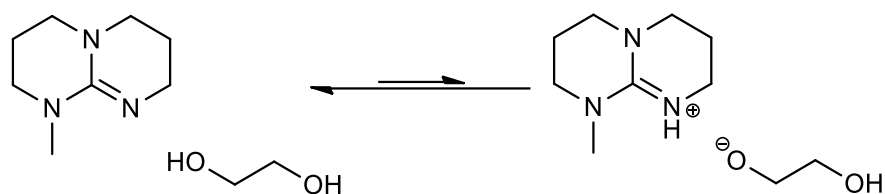
75. ábra IR spektrumok összehasonlítása

Az ionfolyadékra jellemző rezgések az 1800 cm^{-1} és 1200 cm^{-1} közötti tartományban jelentek meg. Az MTBD (**42**) spektrumában a $\text{C}=\text{N}$ kötésnek tulajdonítható vegyértékrezgés 1601 cm^{-1} -nél jelentkezik, amely etilénlikol (**8b**) jelenlétében 1574 cm^{-1} -re tolódik. Ennek oka a két molekula között kialakult hidrogénkötés. Szén-dioxid hatására a $\text{C}=\text{N}$ kötés jele három jellé hasad fel: 1635 cm^{-1} (karbonát vegyérték rezgés), 1618 cm^{-1} és 1593 cm^{-1} . A hidrogénkötés és a delokalizáció egyaránt a kisebb hullámszám felé tolja el a jeleket, ami arra utal, hogy az alkoholból képződött karbonát és a protonált MTBD (**42**) között hidrogénkötés van. Ezen kívül egy új rezgés jelent meg 1280 cm^{-1} -nél az ionfolyadék spektrumában, amely a karbonát $\text{O}-\text{C}-\text{O}$ deformációs rezgéséhez tartozik.

2.3.7. Az MTBD alapú ionfolyadék reverzibilitásának és újrahasználhatóságának vizsgálata

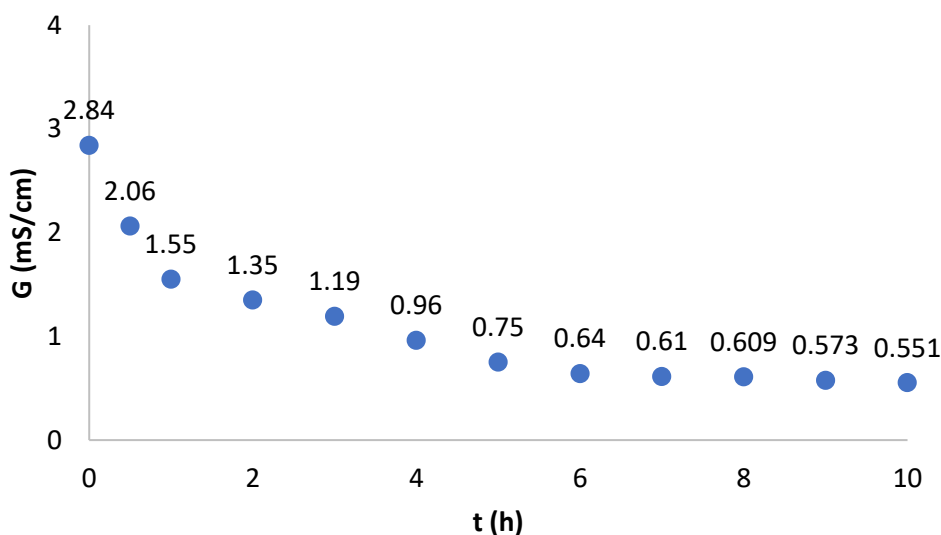
Az NMR és IR mérések bizonyították, hogy az MTBD (**42**)/etilénglikol (**8b**) elegy képes a szén-dioxid megkötésére. Munkám folytatásaként a szén-dioxid eltávolításához szükséges optimális paramétereket kívántam meghatározni.

A folyamatot konduktometriás mérésekkel követtem. Már a bázis és az alkohol fizikai keverékének is mérhető vezetőképessége (0,209 mS/cm) volt. Ennek oka lehet, hogy az MTBD (**42**) egy erős bázis, amely szén-dioxid nélkül is képes kis mértékben deprotonálni az etilénglikolt (**8b**) (76. ábra). A vezetőképesség a CO₂ bevezetése után több mint egy nagyságrendet nőtt, az ionizáció teljessé vált. (Toluolos extrakció során az MTBD (**42**) nem mosódott ki az elegyből.)



76. ábra Szén-dioxid nélküli deprotonálódási folyamat

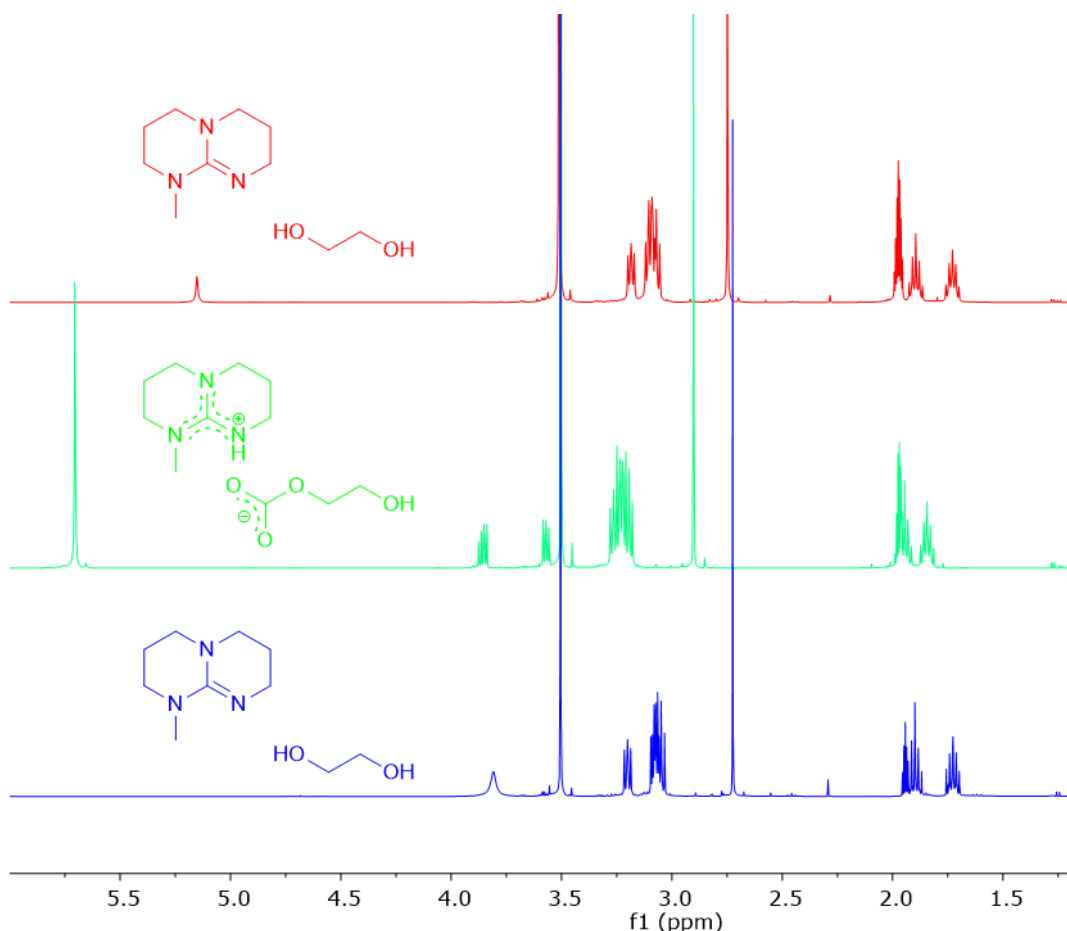
A szén-dioxid eltávolítását 100°C-on és 43 Hgmm nyomáson végeztem. A folyamatot vezetőképesség-méréssel követtem. Az eredményeket a 77. ábra szemlélteti.



77. ábra Szén-dioxid távozásának konduktometriás vizsgálata

A visszaalakítást NMR spektroszkópiával is ellenőriztem.

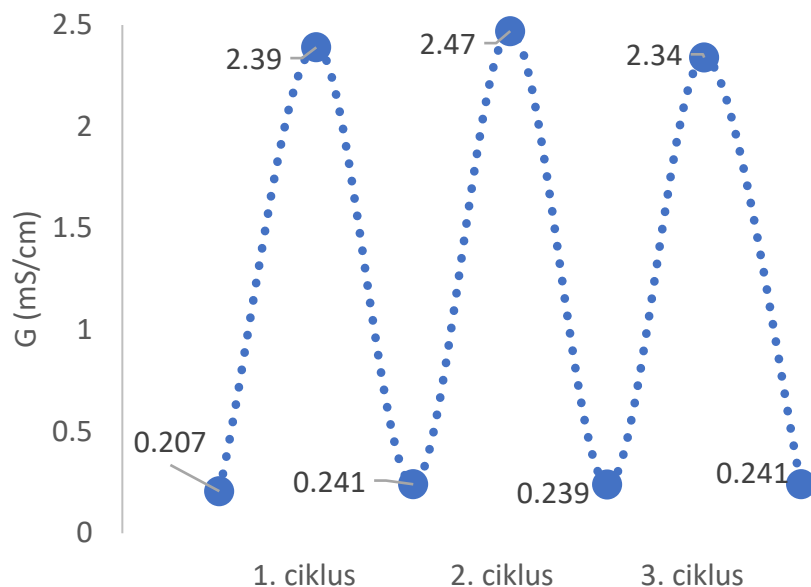
A szén-dioxid elnyeletés előtt (piros vonal), után (zöld vonal), majd a CO₂ eltávolítás után kapott spektrumokat (kék vonal) a 78. ábra mutatja be.



78. ábra Szén-dioxid felvételének és leadásának vizsgálata NMR spektroszkópiával

Látható, hogy a visszaalakítást követően eltűntek a nem szimmetrikus karbonátra jellemző multipliett jelek, valamint a bázis C4, C8, C10 és C2 metilén-protonjaihoz rendelhető jelek ismét szétváltak. Mindezek alapján elmondható, hogy a meghatározott optimális körülmények mellett az ionfolyadék visszaalakítható, a szén-dioxid távozik.

Az MTBD (**42**)/etilénglikol (**8b**) elegy reverzibilitásának igazolására további konduktometriás méréseket végeztem a korábban meghatározott körülmények mellett. A szén-dioxiddal bevitt víz megkötésére nátrium-szulfátot használtam. A bázis és az alkohol keverékéből szén-dioxid jelenlétében kialakítottam az ionfolyadékot, majd konduktometriás mérést követően a szén-dioxidot eltávolítottam és mértem az elegy vezetőképességét. Összesen három szén-dioxid felvételi-leadási ciklust vizsgáltam. Az eredményeket a 79. ábra szemlélteti.

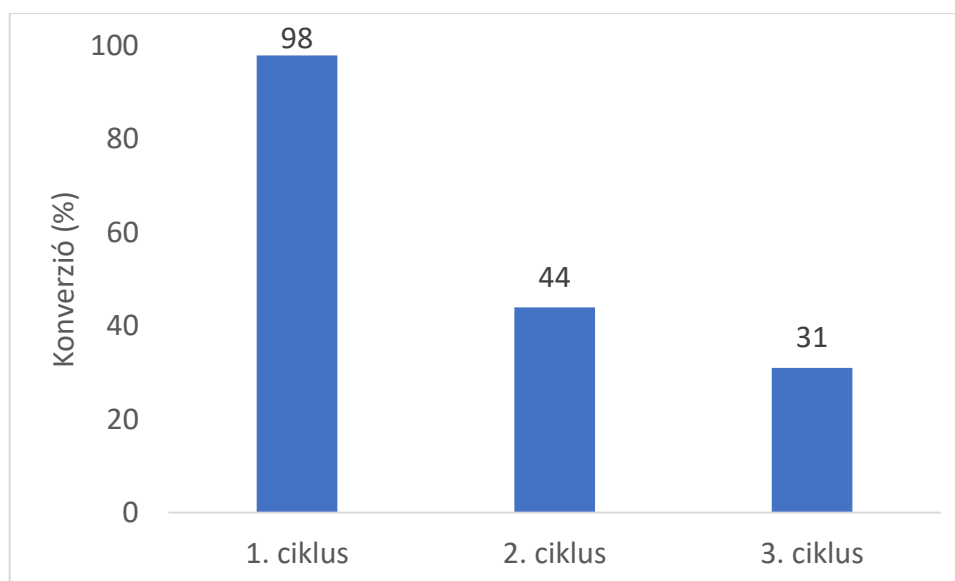


79. ábra MTBD (42)/etilénglikol (8b) elegy reverzibilitásának vizsgálata

A mérési adatok alátámasztják, hogy az MTBD (42)/etilénglikol (8b) elegy több cikluson keresztül képes a szén-dioxid felvételére és leadására, valóban reverzibilis ionfolyadékként viselkedik.

Ezt követően reakció kivitelezése közben is vizsgálni kívántam az elegy újrahasználhatóságát. Ehhez továbbra is 40 szteroid és 6a aldehid reakcióját használtam.

A komponenseket összemérve az elegyet 4 órán át kevertem 65°C-on. Ezt követően feloldottam toluolban, majd 2 órán át kevertem szén-dioxid jelenlétében. A szteroidot tartalmazó apoláris fázist eltávolítottam, majd az ionfolyadékot további két alkalommal mostam toluollal. Ezt követően az ionos fázist 10 órán át, 100°C-on, 43 Hgmm-es vákuumban melegítettem, majd a 40 szteroidot és 6a aldehidet bemérve egy újabb reakciót hajtottam végre. Az extraktumok összetételét gázkromatográfiával ellenőriztem (80. ábra).



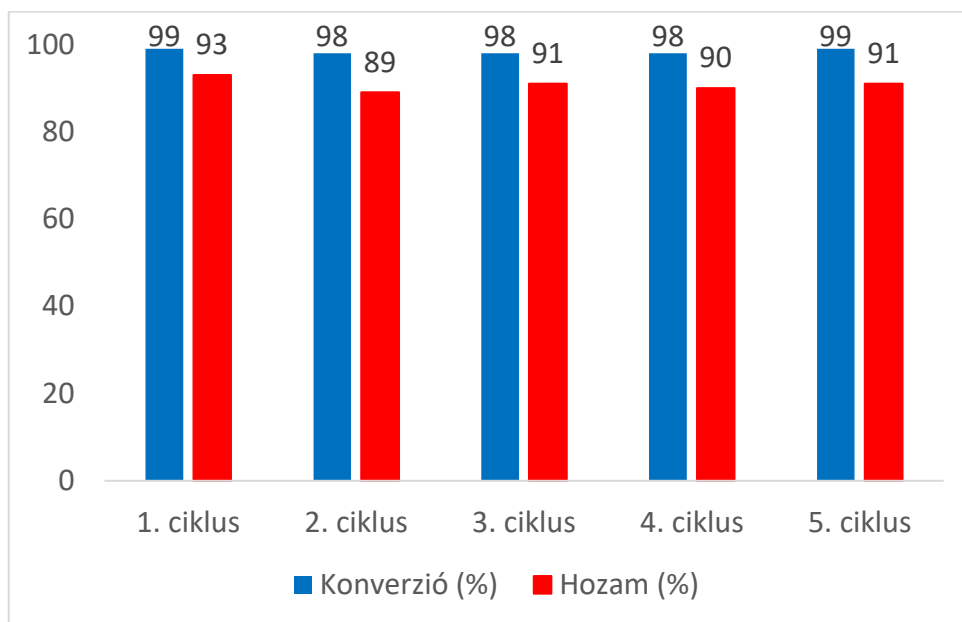
80. ábra MTBD (**42**)/etilénlikol (**8b**) elegy újrahasználatosságának vizsgálata az ionfolyadék vákuumban történő visszaalakítása mellett

Látható, hogy a konverzió fokozatosan csökkent. További vizsgálatok során kiderült, hogy az ionfolyadék vákuumban történő melegítésekor az etilénlikol (**8b**) kis mértékben párolgott. Feltételeztem, hogy az etilénlikol (**8b**) 2.3.3. illetve 2.3.4. alfejezetben ismertetett szerepe miatt a párolgás okán bekövetkezett koncentrációcsökkenés eredményezte az alacsonyabb konverziót.

A szakirodalomban leírt reverzibilis ionfolyadékok visszaalakítását atmoszférikus körülmények között végezték valamilyen inert gáz átbuborékoltatásával. A továbbiakban ezért megkíséreltem a szén-dioxid eltávolítását 100°C-on, argon gáz átbuborékoltatása mellett. A folyamatot konduktometriás mérésekkel követtem. Az MTBD-t (**42**) és etilénlikolt (**8b**) 1:2 molarányban összemértem, majd szén-dioxid jelenlétében kialakítottam az ionfolyadékot. Mintavételt követően az acetónitriben oldott ionfolyadék vezetőképessége 1,28 mS/cm-nek adódott. Egy órás melegítést követően a buborékoltatás hatására a vezetőképesség 0,496 mS/cm értékre csökkent. Ezt követően további 4 órás melegítés után értem el 0,259 mS/cm értéket. Bár a szén-dioxid eltávolítása buborékoltatással sokkal gyorsabb, a katalizátor újrahasználatossági vizsgálata során nem bizonyult megfelelőnek, mivel a 2. körben nem tapasztaltam **40** szteroid átalakulását.

Az ionfolyadék visszaalakítása során a párolgó etilénlikol (**8b**) kondenzáltatásával az alkohol visszaforgatható. Munkám során kis mennyiségekkel dolgoztam, így a párolgó alkoholt nem lehetett megfelelő hatékonysággal visszaforgatni. Ezért NMR mérésekkel

meghatároztam az alkohol veszteséget és a megfelelő mennyiséget pótolva végeztem újratermelhetőségi kísérleteket (81. ábra)

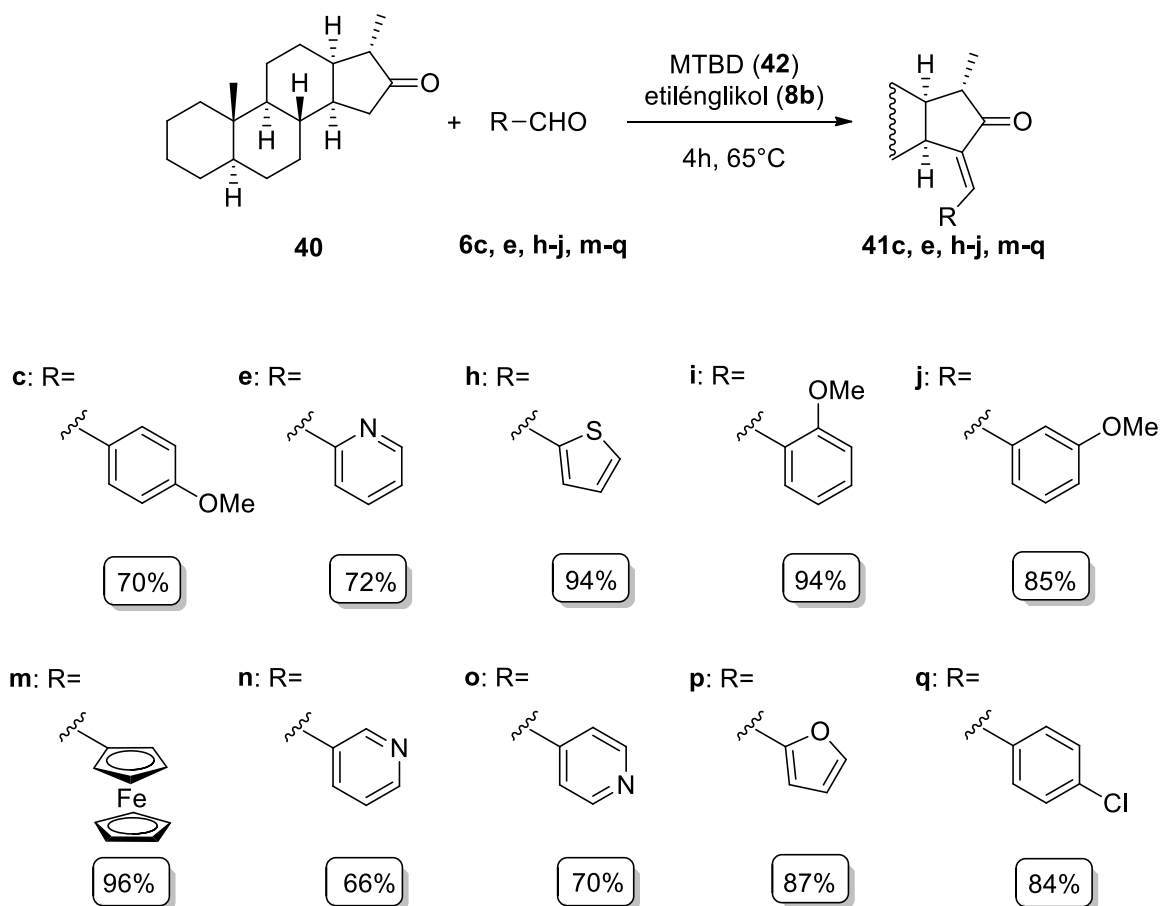


81. ábra MTBD (**42**) alapú reverzibilis ionfolyadék újratermelhetőségének vizsgálata **40** szteroid és **6a** aldehid reakciójában. Konverzió: GC alapján meghatározva. Hozam: oszlopkromatográfia után, $(\text{mmol } \mathbf{41a}) / \text{mmol } \mathbf{40} \times 100$

Látható, hogy 5 cikluson keresztül kiváló hozammal sikerült a **41a** szteroidot izolálnom, így elmondható, hogy az MTBD (**42**)/etilénlikol (**8b**) elegy változtatható polaritású oldószerként viselkedik és megfelelő katalizátora **40** szteroid és **6a** aldehid Claisen-Schmidt-kondenzációjának.

2.3.8. Szteroidszarmazékok előállítása MTBD és etilénlikol jelenlétében

Az optimális reakciókörülmények meghatározását követően vizsgáltam **40** szteroid kondenzációs reakcióját különböző aromás aldehidekkel, köztük N-, O- és S-heterociklusos szarmazékokkal (82. ábra)



82. ábra **40** szteroid és különböző aldehidek Claisen-Schmidt-kondenzációja. Reakciókörülmények: 0,1 mmol szteroid (**40**), 0,5 mmol aldehyd (**6c, e, h-j, m-q**), 0,67 mmol MTBD (**42**), 1,34 mmol etilén-glikol (**8b**). Hozam= oszlop-kromatográfia után, (mmol termék)/mmol **40**)x100

Az előállítani kívánt vegyületeket jó hozammal sikerült kinyernem. Mindegyik termék szerkezetét ^1H -, ^{13}C -NMR, DEPT, COSY, HSQC, FT-IR és HRMS mérésekkel igazoltam.

3. METODIKAI RÉSZ

3.1. Kísérletek kivitelezése

3.1.1. Guanidin-származékok előállítása

Egy szeptumos feltéttel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,05 mol karbamidszármazékot (1,1,3,3-tetrametilkarbamid: 6 cm³), feloldottam 50 cm³ vízmentes 1,2- diklóretánban, majd lassan hozzácepegtettem 0,1125 mol (9,5 cm³) oxalil-kloridot. A reakció erősen exoterm, így jeges hűtést alkalmaztam. Az oxalil-klorid hozzáadása után a reakcióelegyet 5 órán keresztül refluxáltattam 60°C-on. A reakció kivitelezése során végig inert atmoszférában dolgoztam, mivel a képződő intermediér és a nBu-TMG is levegővel érintkezve bomlik. A reakció befejeztével egy sárga elegyet kaptam. Vákuumban bepároltam, majd szobahőmérsékletre hűtöttem. Az így képződött intermediert 35 cm³ száraz acetonitrilben oldottam, majd lehűtöttem 0°C-ra. Ezt követően erős hűtést alkalmazva, kevertetés közben hozzácepegtettem 0,15 mol amint 12 cm³ acetonitrilben oldva (n-butilamin: 14,8 cm³, i-propilamin: 12,8 cm³), majd a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletűre visszamelegedni. Ezután 1 órán keresztül refluxáltattam 92°C-on. Egy óra elteltével ledesztilláltam az oldószert. Az elegyet 30 cm³ 30%-os nátrium-hidroxid oldattal mostam. A vizes fázist háromszor 12,5 cm³ dietil-éterrel extraháltam. Az éteres extraktumot vízmentes nátrium-szulfáttal szárítottam. Ezt követően a dietil-étert ledesztilláltam az elegyről. A termékeket (**3**, **27**) vákuumdesztillációval tisztítottam. A képződött vegyület szerkezetét GC-MS és ¹H-NMR mérésekkel igazoltam

3.1.2. 5 α -Androsztán-17-on és aldehidek reakciója nBu-TMG jelenlétében

Egy szeptumos feltéttel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,2 mmol (54,8 mg) 5 α -androsztán-17-on-t és 0,67 mmol (127 μ l) nBu-TMG-t. Ehhez hozzáadtam 1,34 mmol (75 μ l) etilén-glikolt és 0,2 mmol aldehidet. A reakció során végig inert atmoszférában dolgoztam. Az elegyet 50°C-on 4 órán át kevertem. A feldolgozás során a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertem szén-dioxid atmoszférában. Ezt követően 3 ml toluolt adtam hozzá. A keveréket összesen négyszer extraháltam. Az elegy összetételét

gázkromatográfiával és vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam. A termékeket (**7a-l**) oszlopkromatográfiával tisztítottam, állófázisként szilikagélt, eluensként **7b-f**, **7h**, **7j** szteroidoknál n-hexán/EtOAc 6:1 (v/v), **7a**, **7g** szteroidoknál toluol/EtOAc 25:1 (v/v), **7k** szteroidnál toluol/metanol 6:1 (v/v), **7i**, **7l** szteroidoknál toluol/EtOAc 8:1 (v/v) arányú elegyét használtam.

3.1.3. Ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on, illetve 3-metoxi-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on reakciója különböző aldehidekkel nBu-TMG jelenlétében

Egy szeptumos feltétellel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,2 mmol szteroidot és 0,67 mmol (127 μ l) nBu-TMG-t. Ehhez hozzáadtam 1,34 mmol (75 μ l) etilén-glikolt és 0,4 mmol aldehidet. A reakció során végig inert atmoszférában dolgoztam. Az elegyet 50°C-on 4 órán át kevertem. A feldolgozás során 1 órán keresztül kevertem szén-dioxid atmoszférában. Egy óra elteltével 3 ml toluolt adtam hozzá. A keveréket ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on esetében nyolcszor, 3-metoxi-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on alkalmazásakor összesen négyszer extraháltam. Az elegy összetételét gázkromatográfiával és vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam. A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként **11a**, és **11e** szteroidoknál toluol/EtOAc 15:1 (v/v), **11f**, **13a** és **13h** szteroidoknál toluol/EtOAc 5:1 (v/v), **11h** szteroidnál toluol/EtOAc 25:1 (v/v) arányú elegyét használtam.

3.1.4. Formilszteroidok (**14** és **16**) előállítás

A Vilsmeier-Haack reagenst egy szeptumos feltétellel, futballbelsővel és hőmérővel ellátott gömblombikban állítottam elő. Bemértem 7,5 ml (0,08 mol) POCl₃ 15 ml 1,2-diklóretánnal készült oldatát, amelyhez jeges hűtés mellett 7,5 ml (0,097 mol) DMF-et csepegtettem ügyelve arra, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 5°C fölé. Az adagolást követően az elegyet 15 percig 5°C-on kevertem, majd cseppenként hozzáadtam az 5 mmol szteroid (5 α -androsztán-17-on: 1,37 g, ösztron: 1,35 g) 15 ml 1,2-diklóretánnal készített oldatát. A reakcióelegyet ezt követően 60°C-on kevertem 4 órán át. A reakcióidő letele után az elegyet visszahűtöttem szobahőmérsékletre, majd jeges hűtés mellett kis részletekben telített kálium-karbonát oldatot adagoltam hozzá. Ekkor erős gázképződést

tapasztaltam. A szerves fázist vízzel, telített sóoldattal végül ismét vízzel mostam. Az elkülönített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam, majd az oldószert vákuumban eltávolítottam. A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként **14** szteroidnál toluol/EtOAc (25:1 v/v) **16** szteroidnál toluol/MeOH (8:1 v/v) arányú elegyét használtam.

3.1.5. 16-Formil-17-imidazolil szteroidszármazékok előállítása (**33** és **34**)

Egy szeptumos feltétellel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 1 mmol **14** (320 mg) vagy **16** szteroidot (317 mg), 1,5 mmol imidazolt (102 mg) és 3 mmol kálium-karbonátot (414 mg). A készüléket ezután feltöltöttem argonnal, majd a szilárd vegyületeket 6,25 ml száraz DMF-ben oldottam fel. Ezt követően az elegyet 85°C-on kevertem 3 órán át. A reakcióidő letelte után az oldószert vákuumban eltávolítottam. A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként **33** szteroidnál toluol/MeOH (8:1 v/v) **34** szteroidnál toluol/MeOH (12:1 v/v) arányú elegyét használtam.

3.1.6. Általános eljárás formil-szteroidok és különböző ketonok közötti Claisen-Schmidt-kondenzációhoz vagy domino Claisen-Schmidt-kondenzáció – Michael addícióhoz

Egy szeptumos feltétellel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,1 mmol szteroid, 1,02 mmol *n*Bu-TMG-t (192 μ l), 2,04 mmol etilénlikolt (114 μ l) és 0,1 mmol vagy 0,5 mmol ketont. A reakció kivitelezése során végig inert atmoszférában (Ar) dolgoztam. A reakcióelegyet 60°C-on 4 órán át kevertem. Az argon atmoszférát széndioxidra cseréltem, majd 1 órán keresztül kevertem a reakcióelegyet, amely idő alatt az ionfolyadék kialakult. Ezt követően a termékeket 4 x 3 ml toluóllal extraháltam. Az ionfolyadék visszaalakítását vízszugárszivattyúval előállított csökkentett nyomáson (43 Hgmm), 100°C-on végeztem 1,5 óra alatt. Az *n*Bu-TMG/etilénlikol rendszert ezt követően újra használtam egy következő reakció kivitelezése során. A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként **21a** szteroidnál *n*-hexán/EtOAc (28:1, v/v), **23a**, **24a** szteroidoknál *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v), **22a**, **31b**, **31c** szteroidoknál toluol/EtOAc (25:1, v/v), **25a** szteroidnál toluol/EtOAc (3:1, v/v), **35a** szteroidnál toluol/EtOAc (1:2, v/v), **26a**, **32d** szteroidoknál toluol/MeOH (8:1, v/v), **37a**

szteroidnál toluol/MeOH (6:1, v/v) és **36b**, **36e**, **37f**, **37g** szteroidoknál toluol/MeOH/EtOAc (6:1:6, v/v) arányú keverékét használtam.

3.1.7. A 16-ketoszteroid (**40**) és aldehidek közötti Claisen-Schmidt-kondenzáció

Egy szeptumos feltétellel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,1 mmol (27,4 mg) (5 α ,13 α ,17 α)-16-oxo-10,17-dimetilgonánt (**40**) és 0,68 mmol MTBD-t (**42**) (98 μ l). Ehhez hozzáadtam 1,34 mmol (76 μ l) etilén-glikolt és 0,5 mmol aldehidet. A reakció során végig inert atmoszférában dolgoztam. Az elegyet 65°C-on 4 órán át kevertem.

A feldolgozás során az elegyhez hozzáadtam 1 ml toluolt, majd 2 órán keresztül kevertem szén-dioxid atmoszférában. A keverékét összesen háromszor 1 ml toluóllal extraháltam.

Az elegy összetételét gázkromatográfiával és vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam. A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam, állófázisként szilikagélt, eluensként **41a**, **41e**, **41h**, **41m** és **41q** szteroidoknál toluol/EtOAc 25:1 (v/v), **41c**, **41i** és **41j** szteroidoknál *n*-hexán/EtOAc (8:1, v/v), **41n**, **41p** és **41p** szteroidoknál toluol/MeOH (12:1, v/v) arányú elegyét használtam.

3.2. Elméleti számítások

Az elméleti számításokat a Gaussian 09 szoftvercsomaggal végeztük. [170] Az optimális geometriák meghatározása a CAM-B3LYP sűrűségfüggvény-funkcionál felhasználásával történt. [171] Minden esetben a standard 6-31G** báziskészletet alkalmaztunk. A frekvenciaanalízis során képzetes frekvenciák nem voltak, ez azt igazolja, hogy a számolt szerkezetek valóban minimumnak felelnek meg a potenciális energia felületen. A grafikai megjelenítéshez a Molden [172] és GausView programokat használtuk.

3.3. Analitikai vizsgálatok és készülékek

A ¹H-NMR spektrumokat Bruker Avance 500 készüléken, 500,15, illetve 125,78 MHz-en és 400,13, illetve 100,62 MHz-en készítették: belső standardként tetrametil-szilánt alkalmaztak.

A tömegspektrumokat Shimadzu GCMS-QP2010 SE készüléken rögzítették. A HRMS spektrumok Q-TOF Premier tömegspektrométeren (Waters Corporation, Milford, MA, USA) készültek. A szteroidok pozitív elektronspray ionizációs módban kerültek mérésre.

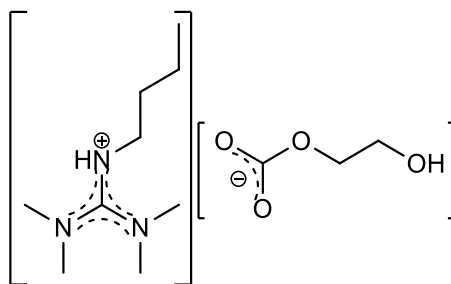
A konduktometriás mérésekhez Consort C830 készüléket használtam.

A szteroidszármazékok IR spektrumait Thermo Nicolet Avatar 330 FT-IR, illetve Shimadzu IRAffinity-1S készülékekkel készítettem. A minták KBr pasztillák formájában kerültek vizsgálatra. Az nBu-TMG (**3**) és tBu-TMG (**29**) alapú ionfolyadékok IR spektrumait Bruker Vertex 70-es típusú spektrométeren készítették Bruker Platinum ATR feltétellel és szobahőmérsékletű DTGS detektorral. Az MTBD (**42**) alapú ionfolyadék IR spektrumát Shimadzu IRAffinity-1S készüléken, MIRacle 10 ATR feltétellel és DLATGS detektorral vettem fel. A gázkromatográfiás méréseket HP-5890/II készüléken, 30 méteres SPB-1 kolonnán végeztem. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat Merck gyártmányú szilikagél felületű lemezekkel végeztem (UV254 nm). A vékonyréteg-kromatográfia során a foltok megjelenítése jódkamrában történt. Az oszlopkromatográfiához VWR gyártmányú szilikagélt használtam (60-200 μm)

3.4. Az előállított új vegyületek analitikai adatai

3.4.1. Ionfolyadékok

1,1,3,3-tetrametil-2-butilguanidinium-2-hidroxiethyl-karbonát

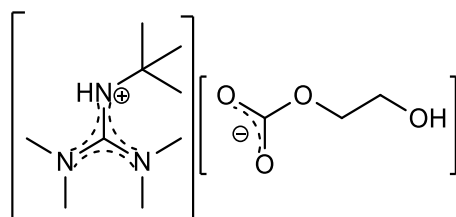


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500,15 MHz) δ : 4,01-4,07 (m, 2H, $^-\text{O}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$); 3,70-3,75 (m, 2H, $^-\text{O}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$); 3,12 (t, $J= 7,4$ Hz, 2H, NCH_2); 2,91 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,87 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,56-1,53 (m, 2H, NCH_2CH_2); 1,25-1,36 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 0,88 (t, $J= 7,4$ Hz, 3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 125,78 MHz) δ :161,6; 159,2; 67,0; 63,3; 45,2; 39,8 31,9; 20,0; 13,6.

IR (KBr, (cm^{-1})): 3396, 2958, 2933, 2873, 1710, 1617, 1461, 1404, 1379, 1296, 1091, 1064, 886, 738.

1,1,3,3-tetrametil-2-*terc*-butilguanidinium-2-hidroxietyl-karbonát (30b)

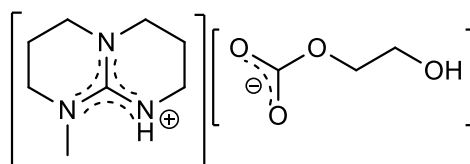


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400,13 MHz): $\delta = 3,76\text{-}3,80$ (m, 2H, $-\text{O}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$); 3,45-3,49 (m, 2H, $-\text{O}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$); 2,66-2,93 (széles s, 12H, $\text{C}-(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2$); 0,84 (s, 9H, $\text{N}-(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 125,78 MHz) δ : 161,7; 159,5; 67,5; 63,3; 40,9; 30,1 (7C).

IR (ATR (cm^{-1})): 3252, 2922, 2866, 1646, 1612, 1566, 1399, 1368, 1284, 1222, 1194, 1158, 1095, 1045, 883, 821, 672, 631, 586, 474.

$[\text{MTBDH}]^+[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_3]^-$



$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CD_3CN) δ : 5,70 (s, NH, OH); 3,88-3,83 (m, 1H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}_2^-$); 3,60-3,54 (m, 1H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}_2^-$); 3,30-3,16 (m, 8H, $\text{H}_{2\text{ab}}$, $\text{H}_{4\text{ab}}$, $\text{H}_{8\text{ab}}$, $\text{H}_{10\text{ab}}$); 2,90 (s, 1H, CH_3); 1,96-1,91 (m, 2H, $\text{H}_{9\text{ab}}$ átlapol a CD_3CN -el); 1,89-1,80 (m, 2H, $\text{H}_{3\text{ab}}$).

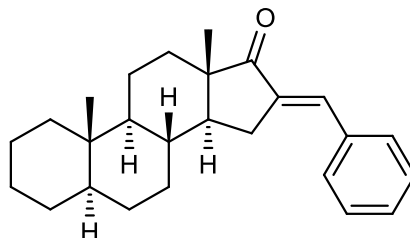
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, CD_3CN) δ : 159,3 ($-\text{O}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$); 152,5 (C6); 67,3 ($-\text{O}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 62,4 ($-\text{O}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 48,7 (C8); 48,4 (C10); 48,0 (C2); 40,9 (C4); 37,6 (CH_3); 22,1 (C9); 22,1 (C3).

IR (ATR (cm^{-1})): 3263, 2918, 2856, 1651, 1614, 1593, 1371, 1300, 1280, 1090, 1043, 881, 698.

HRMS: számított $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_3$ 154,1344 $[\text{M}+\text{H}]^+$, mért: 154,1341.

3.4.2. Szteroidok

16-Benzilidén-5 α -androsztán-17-on (7a) [173]



¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz) δ : 7,53-7,59 (m, 2H, 2',6'-H); 7,34-7,48 (m, 4H, 3', 4', 5'-H, Ar-CH=); 2,85-2,94 (m, 1H, 15-H_a); 2,38-2,48 (m, 1H, 15-H_b); 0,76-2,00 (m, szteránváz protonok, 20H); 0,98 (s, 3H, 19-H₃); 0,87 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ : 210,0 (C=O); 136,4 (C=C); 135,8 (Ar); 132,8 (C=C); 130,3 (2C, Ar); 129,1 (Ar); 128,6 (2C, Ar); 55,0; 49,7; 47,7; 47,1; 38,6; 36,5; 34,8; 31,8; 31,3; 29,3; 29,0; 28,8; 26,8; 22,1; 20,2; 14,5; 12,3.

IR (KBr, cm⁻¹): 2922, 2854, 1718, 1636, 1448, 1377.

MS m/z (rel. int. %): 362 [M]⁺ (45); 347 (8); 271 (52); 253 (8); 217 (23); 144 (16); 121 (11); 116 (100); 115 (31); 91 (37); 81 (20); 79 (21); 67 (33); 55 (36); 41 (28).

HRMS: számított C₂₆H₃₅O [M+H]⁺ 363,2688, mért 363,2683.

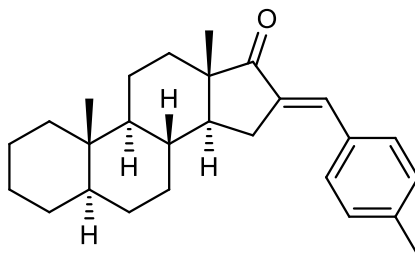
R_f: 0,69 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Hozam: 87%

Olvadáspont: 144-145°C

Fizikai megjelenés: fehér kristály

16-(4-Metil-benzilidén)-5 α -androsztán-17-on (7b)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500,15 MHz) δ : 7,46 (d, $J= 8,0$ Hz, 2H, 3',5'-H); 7,41-7,44 (széles s, 1H, Ar-CH=); 7,24 (d, $J= 8,0$ Hz, 2H, 2', 6'-H); 2,83-2,93 (m, 1H, 15- H_a); 2,40 (s, 3H, Ar- CH_3); 2,36-2,46 (m, 1H, 15- H_b); 0,76-2,00 (m, szteránváz protonok, 20H); 0,97 (s, 3H, 19- H_3); 0,87 (s, 3H, 18- H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 125,78 MHz) δ : 210,2 (C=O); 139,4 (C=C); 135,4 (Ar); 133,0 (Ar); 132,8 (C=C); 130,4 (2C, Ar); 129,4 (2C, Ar); 55,0; 49,7; 47,6; 47,0; 38,6; 36,5; 34,8; 31,8; 31,3; 29,4; 29,0; 28,8; 26,8; 22,1; 21,4; 20,2; 14,6; 12,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2953, 2919, 2849, 1715, 1632, 1261, 1093, 1016, 800, 522.

MS m/z (rel. int. %): 376 [M] $^+$ (38); 361 (14); 271 (32); 217 (19); 199 (7); 145 (8); 131 (23); 130 (100); 115 (22); 109 (113); 105 (31); 95 (14); 93 (12); 91 (18); 81 (17); 79 (15); 67 (24); 55 (25); 41 (21).

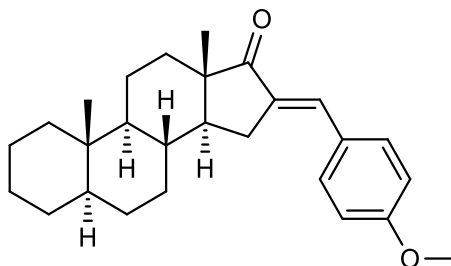
HRMS: számított $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 377,2844, mért 377,2849.

R_f: 0,75 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 6:1)

Hozam: 51%

Olvadáspont: 209-210°C

Fizikai megjelenés: halványsárga kristály

16-(4-Metoxi-benzilidén)-5 α -androsztán-17-on (7c)

¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz) δ : 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 3',5'-H); 7,39-7,42 (széles s, 1H, Ar-CH=); 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2', 6'-H); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 2,83-2,91 (ddd, J = 1,2 Hz; 6,6 Hz; 15,5 Hz, 1H, 15-H_a); 2,34-2,44 (ddd, J = 2,9 Hz; 12,4 Hz; 15,5 Hz, 1H, 15-H_b); 0,76-2,00 (m, szteránváz protonok, 20H); 0,96 (s, 3H, 19-H₃); 0,87 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ : 210,2 (C=O); 160,4 (Ar); 134,0 (C=C); 132,6 (C=C); 132,0 (2C, Ar); 128,5 (Ar); 114,2 (2C, Ar); 55,4; 55,0; 49,8; 47,6; 47,1; 38,6; 36,5; 34,8; 31,8; 31,3; 29,3; 29,0; 28,8; 26,8; 22,1; 20,2; 14,6; 12,3.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 2914, 2846, 1712, 1625, 1602, 1511, 1252, 1175, 1092, 1040, 1015. 831, 526.

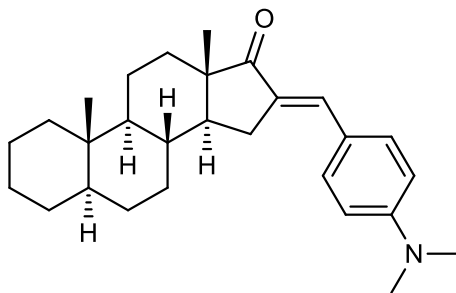
HRMS: számított C₂₇H₃₇O₂ [M+H]⁺ 393,2794, mért 393,2801.

R_f: 0,51 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 6:1)

Hozam: 55%

Olvadáspont: 174-175°C

Fizikai megjelenés: halványsárga kristály

16-(4-Dimetilamino-benzilidén)-5 α -androsztán-17-on (7d)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500,15 MHz) δ : 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, 3',5'-H); 7,37-7,42 (széles s, 1H, Ar-CH=); 6,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, 2', 6'-H); 3,04 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,83-2,91 (m, 1H, 15-H_a); 2,32-2,42 (m, 1H, 15-H_b); 0,75-1,98 (m, szteránváz protonok, 20H); 0,95 (s, 3H, 19-H₃); 0,87 (s, 3H, 18-H₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 125,78 MHz) δ : 210,3 (C=O); 150,9 (C=C); 133,5 (Ar); 132,1 (2C, Ar); 131,4 (C=C); 123,7 (Ar); 111,9 (2C Ar); 55,1; 50,0; 47,5; 47,1; 40,1 (2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 38,6; 36,6; 34,8; 31,9; 31,3; 29,4; 29,1; 28,9; 26,8; 22,2; 20,2; 14,7; 12,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2917, 2849, 1700, 1603, 1100, 814.

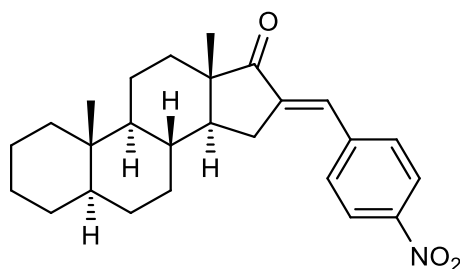
HRMS: számított $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406,3110, mért 406,3113.

R_f: 0,41 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 6:1)

Hozam: 11%

Olvadáspont: 208-209°C

Fizikai megjelenés: sárga kristály

16-(4-Nitro-benzilidén)-5 α -androsztán-17-on (7e)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500,15 MHz) δ : 8,28 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, 3',5'-H); 7,68 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, 2', 6'-H); 7,43-7,47 (széles s, 1H, Ar-CH=); 2,84-2,92 (ddd, $J=1,5$ Hz; 6,4 Hz; 16,1 Hz, 1H, 15-H_a); 2,41-2,51 (ddd, $J=3,2$ Hz; 12,7 Hz; 16,1 Hz, 1H, 15-H_b); 0,76-2,03 (m, szteránváz protonok, 20H); 0,99 (s, 3H, 19-H₃); 0,87 (s, 3H, 18-H₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 125,78 MHz) δ : 209,1 (C=O); 147,5 (Ar); 142,1 (Ar); 140,4 (C=C); 130,6 (2C, Ar); 129,9 (C=C); 123,9 (2C, Ar); 54,9; 49,4; 47,8; 47,0; 38,6; 36,5; 34,8; 31,7; 31,2; 29,4; 29,0; 28,7; 26,7; 22,1; 20,1; 14,5; 12,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2917, 2859, 1717, 1636, 1595, 1516, 1341, 852, 796.

HRMS: számított $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,2539, mért 408,2533.

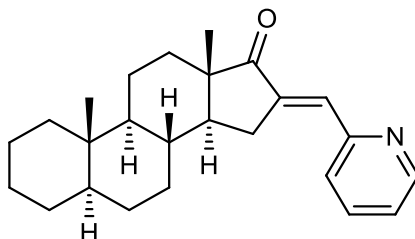
R_f: 0,53 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 6:1)

Hozam: 77%

Olvadáspont: 195-196°C

Fizikai megjelenés: sötétsárga kristály

16-(Piridin-2-il)-5 α -androsztán-17-on (7f)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500,15 MHz) δ : 8,72 (d, $J=4,1$ Hz, 1H, 6'-H); 7,69-7,75 (td, $J=1,6$ Hz; 7,7 Hz, 1H, 4'-H); 7,46 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, 3'-H); 7,38-7,42 (m, 1H, Ar-CH=); 7,19-7,24 (dd, $J=4,7$ Hz; 7,7 Hz, 1H, 5'-H); 3,26-3,34 (ddd, $J= 1,4$ Hz; 6,3 Hz; 16,8 Hz, 1H, 15-H_a); 2,43-2,53 (ddd, $J= 3,1$ Hz; 12,9 Hz; 16,8 Hz, 1H, 15-H_b); 0,76-2,01 (m, szteránváz protonok, 20H); 0,97 (s, 3H, 19-H₃); 0,86 (s, 3H, 18-H₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 125,78 MHz) δ : 210,5 (C=O); 155,2 (Ar); 149,9 (Ar); 140,7 (C=C); 136,2 (Ar); 130,6 (C=C); 126,4 (Ar); 122,7 (Ar); 55,0; 49,3; 47,8; 47,1; 38,6; 36,6; 34,9; 31,7; 31,3; 29,7; 29,0; 28,8; 26,8; 22,2; 20,2; 14,5; 12,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2922, 2849, 1717, 1638, 1585, 1565, 1467, 1451, 1081, 785.

MS m/z (rel. int. %): 363 [M]⁺ (33); 348 (23); 212 (30); 199 (100); 186 (14); 119 (21); 118 (12); 117 (30); 93 (26); 79 (13); 67 (13); 55 (14); 41 (15).

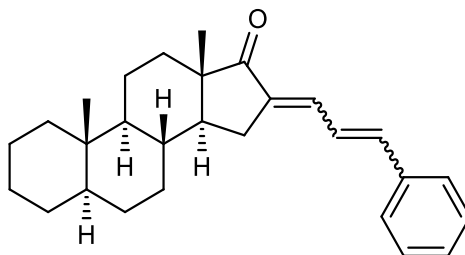
HRMS: számított $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 364,2640, mért 364,2643.

R_f: 0,29 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 6:1)

Hozam: 75%

Olvadáspont: 145-147°C

Fizikai megjelenés: halványbarna kristály

16-(3-Fenil-2-propenilidén)-5 α -androsztán-17-on (7g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500,15 MHz) δ : 7,51 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, 2', 6'-H); 7,38 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, 3', 5'-H), 7,32 (t, $J=7,2$ Hz, 1H, 4'-H); 7,13-7,19 (m, 1H, C(O)C=CH-); 6,88-6,90 (m, 2H, Ar-CH=CH-, Ar-CH=); 2,76-2,85 (ddd, $J=1,2$ Hz; 6,4 Hz; 15,8 Hz, 1H, 15-H_a); 2,14-2,24 (ddd, $J=2,8$ Hz; 12,7 Hz; 15,8 Hz, 1H, 15-H_b); 0,76-1,97 (m, szteránváz protonok, 20H); 0,93 (s, 3H, 19-H₃); 0,86 (s, 3H, 18-H₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 125,78 MHz) δ : 209,7 (C=O); 140,6 (C=C); 137,4 (Ar); 136,6 (C=C); 132,2 (C=C); 128,8 (3C, Ar); 127,1 (2C, Ar); 124,8 (C=C); 55,0; 49,2; 48,4; 47,1; 38,6; 36,5; 34,7; 31,7; 31,2; 29,0; 28,8; 27,0; 26,8; 22,1; 20,2; 14,5; 12,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2920, 2847, 1712, 1611, 1590, 1448, 1279, 1098, 971, 760, 747.

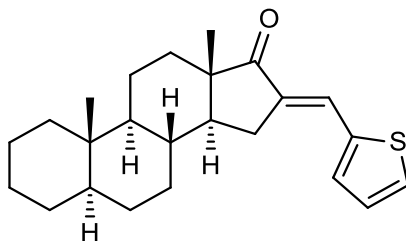
HRMS: számított $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,2844, mért 389,2846.

R_r: 0,55 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Hozam: 98%

Olvadáspont: 142-145°C

Fizikai megjelenés: halványsárga kristály

16-(Tiofén-2-il)-5 α -androsztán-17-on (7h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz) δ : 7,61-7,65 (széles s, 1H, Ar-CH=); 7,52 (d, $J=4,9$ Hz; 1H, 5'-H); 7,34 (d, $J=3,5$ Hz, 1H, 3'-H); 7,14 (dd, $J=3,5$ Hz, $J=4,9$ Hz, 1H, 4'-H); 2,85-2,93 (ddd, $J= 1,3$ Hz; 6,6 Hz; 15,9 Hz, 1H, 15-H_a); 2,23-2,32 (ddd, $J= 2,7$ Hz; 12,4 Hz; 15,9 Hz, 1H, 15-H_b); 0,78-1,97 (m, szteránváz protonok, 20H); 0,95 (s, 3H, 19-H₃); 0,87 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ : 209,8 (C=O); 140,1 (C=C); 134,1 (Ar); 132,1 (C=C); 129,5 (Ar); 127,8 (Ar); 125,5 (Ar); 55,0; 49,4; 48,1; 47,1; 38,6; 36,6; 34,7; 31,7; 31,3; 29,1; 29,0; 28,8; 26,8; 22,1; 20,2; 14,7; 12,3.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 2965, 2939, 2916, 2887, 2849, 1713, 1619, 1451, 1280, 1259, 1246, 1097, 1016, 905, 832, 697.

MS m/z (rel. int. %): 368 [**M**]⁺ (31); 271 (19); 217 (17); 150 (10); 135 (10); 123 (18); 122 (100); 121 (20); 109 (13); 97 (25); 95 (14); 93 (11); 91 (15); 81 (16); 79 (19); 77 (11); 67 (26); 55 (29); 41 (28).

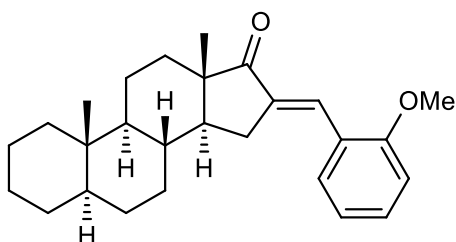
HRMS: számított C₂₄H₃₃OS [**M+H**]⁺ 369,2252, mért 369,2253.

R_r: 0,63 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 6:1)

Hozam: 70%

Olvadáspont: 157-160°C

Fizikai megjelenés: halvány sárga kristály

16-(2-Metoxi-benzilidén)-5 α -androsztán-17-on (7i)

¹H-NMR (CDCl₃, 400,13 MHz) δ : 7,79-7,84 (m, 1H, Ar-CH=); 7,44-7,50 (dd, $J=1,5$ Hz; 7,6 Hz, 1H, 6'-H); 7,27-7,33 (m, 1H, 5'-H); 6,92-6,97 (m, 1H, 4'-H); 6,86-6,90 (dd, $J=0,8$ Hz; 8,3 Hz, 1H, 3'-H); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 2,70-2,79 (ddd, $J=1,7$ Hz; 6,3 Hz; 15,7 Hz, 1H, 15-H_a); 2,29-2,41 (ddd, $J=3,1$ Hz; 12,7 Hz; 15,7 Hz, 1H, 15-H_b); 0,69-1,96 (m, 20H, szteránváz protonok), 0,93 (s, 3H, 19-H₃); 0,81 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100,62 MHz) δ : 210,0 (C=O); 158,8 (C=C); 136,3 (Ar); 130,6 (C=C); 129,7 (Ar); 127,6 (Ar); 124,9 (Ar); 120,3 (Ar); 110,8 (Ar); 55,6; 55,0; 49,9; 47,8; 47,1; 38,7; 36,6; 34,9; 31,9; 31,3; 29,5; 29,1; 28,9; 26,8; 22,2; 20,3; 14,6; 12,3.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 2978, 2920, 2848, 1715, 1617, 1485, 1250, 1156, 1121, 1023, 960, 757, 731.

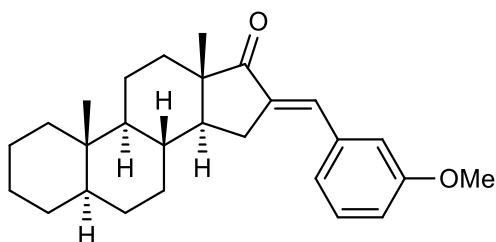
MS m/z (rel. int, %): 392 [M]⁺ (8); 361 (100); 271 (6); 215 (3); 174 (4); 147 (10); 146 (31); 131 (63); 121 (22); 107 (9); 93 (10); 91 (23); 81 (12); 79 (13); 67 (18); 55 (21); 41 (21).

R_f: 0,73 (szilikagél, toluol/EtOAc 8:1)

Hozam: 65%

Olvadáspont: 178-180°C

Fizikai megjelenés: halványsárga kristály

16-(3-Metoxi-benzilidén)-5 α -androsztán-17-on (7j)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400,13 MHz) δ : 7,34-7,38 (m, 1H, Ar-CH=); 7,29 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, 5'-H); 7,11 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, 6'-H); 7,01-7,05 (m, 1H, 2'-H); 6,86-6,90 (ddd, $J=0,7$ Hz; 2,6 Hz; 8,3 Hz, 1H, 4'-H); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 2,80-2,90 (ddd, $J=1,8$ Hz; 6,6 Hz; 15,9 Hz, 1H, 15- H_a); 2,31-2,24 (ddd, $J=2,9$ Hz; 12,8 Hz; $J=15,9$ Hz, 1H, 15- H_b); 0,70-1,94 (m, 20H, szteránváz protonok); 0,92 (s, 3H, 19- H_3); 0,81 (s, 3H, 18- H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ : 210,1 (C=O); 159,7 (C=C); 137,1 (Ar); 136,7 (Ar); 132,8 (C=C); 129,7 (Ar); 122,9 (Ar); 115,8 (Ar); 114,8 (Ar); 55,4; 55,0; 49,7; 47,8; 47,1; 38,7; 36,6; 34,8; 31,8; 31,3; 29,4; 29,1; 28,9; 26,8; 22,2; 20,2; 14,6; 12,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2962, 2922, 2854, 1717, 1628, 1292, 1261, 1163, 1099, 801, 682.

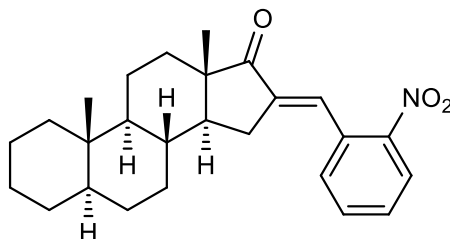
MS m/z (rel, int, %): 392 [M]⁺ (73); 361 (7); 271 (31); 217 (14); 175 (17); 174 (33); 161 (9); 147 (21); 146 (100); 145 (11); 131 (16); 122 (11); 121 (28); 115 (15); 109 (17); 107 (12); 105 (13); 103 (19); 95 (17); 93 (16); 91 (24); 81 (21); 79 (2); 77 (15); 67 (32); 55 (37); 41 (37).

R_f: 0,53 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 6:1)

Hozam: 80%

Olvadáspont: -

Fizikai megjelenés: halványsárga viszkózus olaj

16-(2-Nitro-benzilidén)-5 α -androsztán-17-on (7k)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400,13 MHz) δ : 7,55-7,60 (dd, $J=0,8$ Hz; 7,7 Hz, 1H, 3'-H); 7,31-7,37 (m, 1H, 6'-H); 6,83 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, 5'-H); 6,78 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, 4'-H); 5,75 (d, $J=11,0$ Hz, 1H, Ar-CH-); 2,58 (t, $J=11,0$ Hz, 1H, 15- H_a); 0,66-1,81 (m, 21H, szteránváz protonok); 1,21 (s, 3H, 19- H_3); 0,75 (s, 3H, 18- H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 100,62 MHz) δ : 185,9 (C=O); 183,2 (C=C); 153,9 (Ar); 138,6 (Ar); 136,3 (C=C); 125,1 (Ar); 122,1 (Ar); 119,8 (Ar); 116,7 (Ar); 112,0; 53,1; 47,1; 46,8; 38,4; 37,4; 36,6; 36,3; 32,8; 28,83; 28,79; 26,7; 22,1; 19,4; 15,8; 12,2; 1,1.

IR (KBr, cm^{-1}): 2962, 2923, 2855, 1704, 1634, 1491, 1482, 1372, 1261, 1099, 1021, 801, 743.

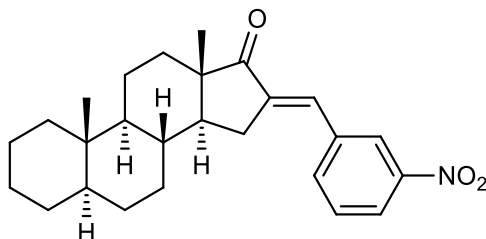
HRMS: számított $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,2539, mért 408,2539.

Rr: 0,23 (szilikagél, toluol/MeOH 6:1)

Hozam: 64%

Olvadáspont: 197-198°C

Fizikai megjelenés: barna kristály

16-(3-Nitro-benzilidén)-5 α -androsztán-17-on (71)

¹H-NMR (CDCl₃, 400,13 MHz) δ : 8,31-8,36 (m, 1H, 2'-H); 8,13-8,19 (ddd, $J=1,0$ Hz; 2,2 Hz; 8,0 Hz, 1H, 4'-H); 7,77-7,79 (m, 1H, 6'-H); 7,56 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, 5'-H); 7,37-7,41 (m, 1H, Ar-CH=); 2,77-2,88 (ddd, $J=1,9$ Hz; 6,5 Hz; 16,1 Hz, 1H, 15-H_a); 2,38-2,52 (ddd, $J=3,0$ Hz; 12,7 Hz; 16,1 Hz, 1H, 15-H_b); 0,71-1,96 (m, 20H, szteránváz protonok); 0,93 (s, 3H, 19-H₃); 0,81 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100,62 MHz) δ : 209,3 (C=O); 148,6 (Ar); 139,4 (C=C); 137,5 (Ar); 136,0 (C=C); 129,9 (Ar); 129,7 (Ar); 124,2 (Ar); 123,5 (Ar); 55,0; 49,6; 47,9; 47,1; 38,7; 36,6; 34,8; 31,8; 31,3; 29,3; 29,0; 28,8; 26,8; 22,2; 20,2; 14,5; 12,3.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 2976, 2919, 2850, 1718, 1638, 1532, 1353, 1305, 1260, 1100, 932, 819, 731, 679.

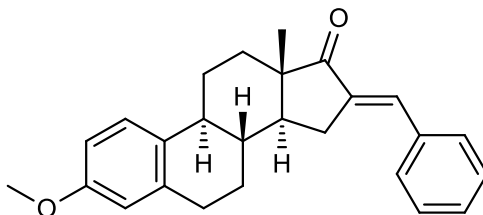
HRMS: számított C₂₆H₃₄O₃N [M+H]⁺ 408,2539, mért 408,2544.

R_f: 0,76 (szilikagél, toluol/EtOAc 8:1)

Hozam: 82%

Olvadáspont: 194-196°C

Fizikai megjelenés: halványsárga kristály

3-Metoxi-16-benzilidén-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (11a)

¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz) δ: 7,60 (d, *J*= 7,4 Hz, 2H, 2',6'-H); 7,49-7,54 (széles s, 1H, Ar-CH=); 7,46 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H, 3',5'-H); 7,40 (t, *J*=7,4 Hz, 1H, 4'-H); 7,26 (d, *J*=8,6 Hz, 1H, 1-H); 6,75-6,79 (dd, *J*=2,3 Hz; *J*=8,6 Hz, 1H, 2-H); 6,68-6,72 (m, 1H, 4-H); 3,82 (s, 3H, Ar-OCH₃); 1,44-3,08 (m, szteránváz protonok, 13H); 1,04 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ: 209,2 (C=O); 157,3 (Ar); 137,3 (C=C); 136,1 (Ar); 135,7 (Ar); 133,2 (Ar); 132,1 (C=C); 130,3 (2C, Ar); 129,2 (Ar); 128,7 (2C, Ar); 126,3 (Ar); 114,0 (Ar); 111,6 (Ar); 55,2; 48,6; 47,9; 44,1; 38,0; 31,7; 29,7; 29,2; 26,9; 26,0; 14,6.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 2975, 2921, 2856, 2842, 1711, 1626, 1608, 1502, 1448, 1316, 1247, 1235, 1187, 1166, 1089, 1034, 943, 865, 822, 773, 687, 521.

MS *m/z* (rel, int, %): 372 [M]⁺ (94); 373 (27); 228 (15); 227 (64); 186 (11); 185 (13); 174 (16); 173 (14); 171 (11); 160 (17); 159 (11); 158 (9); 147 (14); 145 (12); 144 (12); 141 (11); 129 (17); 128 (20); 117 (25); 116 (100); 115 (72); 91 (44); 77 (13); 44 (21); 41 (16).

HRMS: számított C₂₆H₃₉O₂ [M+H]⁺ 373,2168, mért 373,2166.

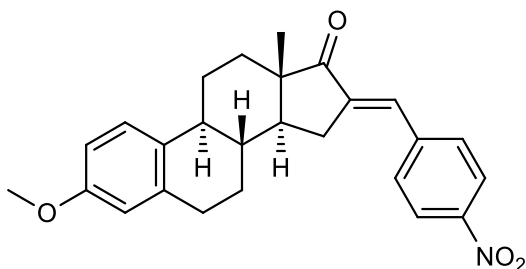
R_r: 0,53 (szilikagél, toluol/EtOAc 15:1)

Hozam: 93%

Olvadáspont: 158-159°C

Fizikai megjelenés: halványsárga kristály

3-Metoxi-16-(4-nitro-benzilidén)-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (11e) [174, 175]



¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz) δ: 8,30 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H, 3',5'-H); 7,72 (d, *J*= 8,6 Hz, 2',6'-H); 7,50-7,53 (széles s, 1H, Ar-CH=); 7,25 (d, *J*=8,6 Hz, 1-H); 6,75-6,78 (dd, *J*=2,4 Hz; 8,6 Hz, 1H, 2-H) 6,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1H, 4-H); 3,81 (s, 3H, Ar-OCH₃); 1,46-3,06 (m, szteránváz protonok, 13H); 1,05 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ: 208,7 (C=O); 157,7 (Ar); 147,6 (Ar); 142,0 (Ar); 140,0 (C=C); 137,6 (Ar); 131,8 (C=C); 130,7 (2C, Ar); 130,3 (Ar); 126,3 (Ar); 123,9 (2C, Ar); 114,0 (Ar); 111,7 (Ar); 55,2; 48,4; 48,0; 44,0; 38,0; 31,7; 29,6; 29,2; 26,9; 25,9; 14,5.

IR (KBr, (cm⁻¹)):2932, 2853, 1717, 1633, 1596, 1513, 1500, 1461, 1340, 1276, 1257, 1107, 1086, 1053, 1018, 991, 851, 781, 687.

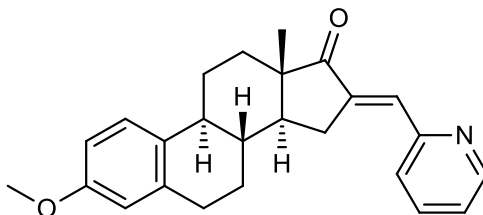
HRMS: számított C₂₆H₂₈NO₄ [M+H]⁺ 418,2018, mért 418,2015.

R_f: 0,47 (szilikagél, toluol/EtOAc 15:1)

Hozam: 54%

Olvadáspont: 218-219°C

Fizikai megjelenés: halványsárga kristály

3-Metoxi-16-(piridin-2-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (11f)

¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz)δ: 8,74 (d, *J*=4,4 Hz, 1H, 6'-H); 7,71-7,76 (m, 1H, 4'-H); 7,49 (d, *J*=7,7 Hz, 1H, 3'-H); 7,43-7,46 (széles s, 1H, Ar-CH=); 7,22-7,27 (m, 2H, 5'-H, 1-H) 6,74-6,78 (dd, *J*=2,4 Hz; 8,6 Hz; 1H; 2-H); 6,69 (d, *J*=2,4 Hz; 1H; 4-H); 3,81 (s, 3H, Ar-OCH₃); 3,42-3,51 (m, 1H, 15-H_a); 1,44-3,04 (m, szteránváz protonok, 13H); 1,02 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ: 210,1 (C=O); 157,6 (Ar); 155,1 (Ar); 149,9 (Ar); 140,4 (C=C); 137,8 (Ar); 136,3 (Ar); 132,2 (C=C); 130,9 (Ar); 126,7 (Ar); 126,3 (Ar); 122,8 (Ar); 113,9 (Ar); 111,6 (Ar); 55,2; 48,3; 48,0; 44,1; 38,1; 31,7; 29,7; 29,6; 26,9; 26,0; 14,6.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 2995, 2935, 2914, 2844, 1720, 1633, 1610, 1495, 1462, 1432, 1279, 1259, 1152, 1051, 868, 784, 619.

MS *m/z* (rel. int, %): 378 [M]⁺ (23); 358 (16); 281 (16); 213 (10); 212 (26); 208 (13); 207 (52); 199 (50); 187 (37); 186 (15); 145 (13); 144 (10); 130 (16); 119 (30); 118 (22); 115 (18); 96 (14); 93 (31); 91 (19); 90 (12); 79 (10); 78 (21); 73 (26); 44 (100); 41 (12).

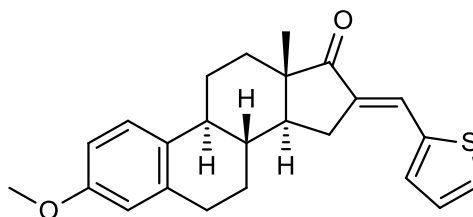
HRMS: számított C₂₅H₂₈NO₂ [M+H]⁺ 374,2120, mért 374,2115.

R_f: 0,49 (szilikagél, toluol/EtOAc 5:1)

Hozam: 43%

Olvadáspont: 181-182°C

Fizikai megjelenés: citromsárga kristály

3-Metoxi-16-(tiofén-2-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (11h)

¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz) δ:7,65-7,72 (széles s, 1H, Ar-CH=); 7,55 (d, *J*=4,3 Hz; 1H, 5'-H); 7,35-7,41 (széles s, 1H, 3'-H); 7,25 (d, *J*=8,4 Hz, 1H, 1-H) 7,14-7,19 (m, 1H, 4'-H); 6,73-6,80 (m, 1H, 2-H); 6,67-6,73 (széles s, 1H, 4-H); 3,82 (s, 3H, Ar-OCH₃); 1,44-3,10 (m, szteránváz protonok, 13H); 1,00 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ: 209,3 (C=O); 157,7 (Ar); 140,0 (C=C); 137,7 (Ar); 133,7 (Ar); 132,4 (Ar); 132,1 (C=C); 129,6 (Ar); 127,9 (Ar); 126,3 (Ar); 125,9 (Ar); 114,0 (Ar); 111,6 (Ar); 55,2; 48,4; 48,2; 44,1; 38,0; 31,7; 29,7; 28,8; 26,9; 26,0; 14,7.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3110, 2972, 2920, 2858, 2844, 2821, 1708, 1615, 1503, 1464, 1449, 1417, 1376, 1316, 1235, 1187, 1166, 1102, 1086, 1034, 905, 863, 852, 822, 787, 717, 582, 517.

MS *m/z* (rel, int, %): 378 [M]⁺ (59); 281 (11); 227 (54); 207 (25); 176 (16); 174 (11); 173 (9); 160 (12); 159 (12); 158 (10); 147 (15); 135 (9); 129 (10); 128 (15); 123 (17); 122 (100); 121 (22); 115 (21); 105 (9); 97 (28); 91 (24); 79 (11); 78 (20); 77 (14); 73 (11); 45 (15); 44 (39); 41 (16).

HRMS: számított C₂₄H₂₇O₂S [M+H]⁺ 379,1732, mért 379,1734.

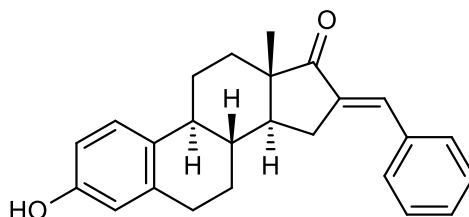
R_f: 0,41 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Hozam: 52%

Olvadáspont: 178-179°C

Fizikai megjelenés: halványsárga kristály

16-benzilidén-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (13a) [146]



¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz) δ: 7,59 (d, *J*=7,4 Hz 2H, 2',6'-H); 7,49-7,53 (m, 1H, Ar-CH=); 7,43-7,49 (m, 2H, 3',5'-H); 7,37-7,43 (m, 1H, 4'-H); 7,20 (d, *J*=8,4 Hz, 1H, 1-H); 6,66-6,72 (m, 1H, 2-H); 6,61-6,68 (széles s, 1H, 4-H); 4,86-5,09 (széles s, 1H, OH); 1,23-3,08 (m, szteránváz protonok, 13H); 1,04 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ: 209,8 (C=O); 153,6 (Ar); 137,9 (C=C); 136,0 (Ar); 135,6 (Ar); 133,4 (Ar); 132,1 (C=C); 130,3 (2C, Ar); 129,3 (Ar); 128,7 (2C, Ar); 126,5 (Ar); 115,3 (Ar); 112,9 (Ar); 48,7; 47,9; 44,1; 38,0; 31,7; 29,5; 29,1; 26,8; 26,0; 14,6.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3361, 2933, 2918, 2874, 2853, 1703, 1611, 1505, 1491, 1456, 1216, 728, 694, 514.

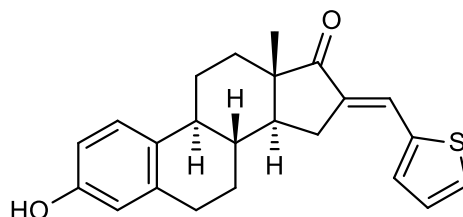
HRMS: számított C₂₅H₂₆O₂Na [M+Na]⁺ 381,1831, mért 381,1832.

R_f: 0,49 (szilikagél, toluol/EtOAc 5:1)

Hozam: 96%

Olvadáspont: 248-250°C

Fizikai megjelenés: fehér por

16-(Tiofén-2-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (13h) [146]

¹H-NMR (CDCl₃, 500,15 MHz) δ: 7,66-7,72 (széles s, 1H, Ar-CH=); 7,55 (d, *J*=4,7 Hz; 1H, 5'-H); 7,38 (d, *J*=2,8 Hz; 1H, 3'-H); 7,14-7,23 (m, 2H, 1-H, 4'-H); 6,66-6,72 (m, 1H, 2-H); 6,61-6,66 (széles s, 1H, 4-H); 4,83-4,93 (széles s, 1H, OH); 1,24-3,08 (m, szteránváz protonok, 13H); 1,00 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125,78 MHz) δ: 209,4 (C=O); 153,6 (Ar); 140,0 (C=C); 138,0 (Ar); 133,7 (Ar); 132,4 (Ar); 132,1 (C=C); 129,7 (Ar); 127,9 (Ar); 126,5 (Ar); 126,0 (Ar); 115,3 (Ar); 112,9 (Ar); 48,4; 48,2; 44,1; 38,0; 31,7; 29,5; 28,9; 26,8; 26,0; 14,7.

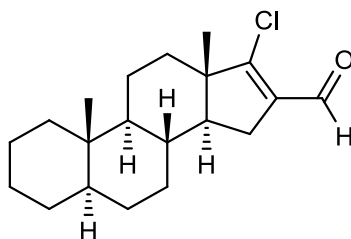
HRMS: számított C₂₃H₂₅O₂S [M+H]⁺ 365,1575, mért 365,1573.

R_f: 0,46 (szilikagél, toluol/EtOAc 5:1)

Hozam: 84%

Olvadáspont: 260-261°C

Fizikai megjelenés: sárgásfehér por

16-Formil-17-klór-5 α -androszt-16-én (14)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 9,96 (s, 1H, CHO); 2,50 (dd, $J=6,4$ Hz, 14,8 Hz, 1H, 15- H_a), 2,00 (dd, $J=11,5$ Hz, 14,8 Hz, 1H, 15- H_b), 1,83-0,72 (m, 20H, szteránváz protonok), 0,93 (s, 3H, 18- H_3), 0,79 (s, 3H, 19- H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 188,3 (C=O); 162,9 (C=C); 136,5 (C=C); 55,1; 54,0; 50,9; 47,3; 38,5; 36,6; 34,1; 33,1; 31,3; 29,0; 28,8; 28,5; 26,8; 22,2; 20,4; 15,3; 12,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2965, 2919, 2854, 1668, 1583, 1449, 1379, 1302, 1231, 1213, 1172, 1011, 968, 920, 790, 712, 434.

MS m/z (rel. int. %): 320 [M^+]; 293 (13); 219 (42); 286 (13); 285 (59); 267 (16); 175 (12); 163 (14); 161 (12); 155 (12); 149 (11); 147 (18); 145 (14); 143 (15); 141 (17); 135 (21); 133 (14); 131 (19); 129 (19); 128 (14); 127 (19); 121 (26); 119 (14); 117 (18); 115 (22); 109 (36); 107 (24); 105 (34); 103 (11); 95 (41); 93 (40); 92 (12); 91 (86); 83 (13); 81 (56); 80 (10); 79 (61); 78 (12); 77 (60); 69 (19); 68 (15); 67 (82); 65 (23); 55 (86); 53 (29); 43 (23); 41 (100); 39 (23).

HRMS: számított $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{OCINa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 343,1805, mért: 343,1804.

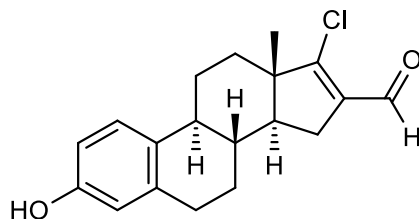
R_f: 0,77 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Hozam: 76%

Olvadáspont: 114-116°C

Fizikai megjelenés: fehér por

16-Formil-17-klór-ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (16) [176]



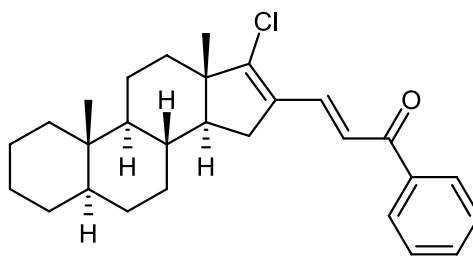
¹H-NMR (400,13 MHz; CDCl₃) δ: 10,01 (s, 1H, CHO); 7,13 (dd, *J*=0,8 Hz, 8,5 Hz, 1H; 1-H); 6,64 (dd, *J*=2,8 Hz, 8,5 Hz, 1H; 2-H); 6,60-6,57 (m, 1H, 4-H); 2,94-1,38 (m 12H, szteránváz protonok); 2,65 (dd, *J*=6,4 Hz, 14,7 Hz, 1H, 15-H_a); 1,00 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ: 188,3 (C=O); 162,8 (C=C); 153,7 (C3); 138,2 (Ar); 136,6 (C=C); 132,1 (Ar); 126,3 (Ar); 115,5 (Ar); 113,0 (Ar); 55,2; 51,2; 44,2; 37,4; 33,2; 29,4; 28,4; 27,1; 26,1; 15,4.

R_f: 0,45 (szilikagél, toluol/MeOH 8:1).

Hozam: 65%;

Fizikai megjelenés: fehér por

17-Klór-16-(3-oxo-3-fenilprop-1-enil)-5 α -androszt-16-én (21a)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,95-7,90 (m, 2H, 2',6'-H); 7,73 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, -C(O)-CH=); 7,57-7,50 (m, 1H, 4'-H); 7,48-7,42 (m, 2H, 3',5'-H); 6,85 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, -C(O)-CH=CH-); 2,46 (dd, $J=6,2$ Hz, 14,1 Hz, 1H, 15-H_a); 2,17-2,07 (m, 1H, 15-H_b); 1,83-0,74 (m, 20H, szteránváz protonok); 0,90 (s, 3H, 18-H₃); 0,81 (s, 3H, 19-H₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 191,2 (C=O); 153,1 (C16); 138,7 (C17); 137,6 (Ar); 133,9 (C=C); 133,0 (Ar); 129,0 (2C, Ar); 128,8 (2C, Ar); 123,8 (C=C); 55,6; 54,4; 50,3; 47,6; 38,8; 36,9; 34,5; 34,1; 31,9; 31,0; 29,4; 29,2; 27,2; 22,5; 20,8; 15,8; 12,6.

IR (KBr, cm^{-1}): 2982, 2920, 2854, 2839, 1660, 1601, 1589, 1569, 1465, 1447, 1310, 1274, 1231, 1209, 1174, 1016, 973, 778, 706, 659.

MS m/z (rel. int. %): 422 (3) [M^+]; 388 (32); 387 (100); 207 (10); 133 (9); 105 (62); 95 (9); 91 (10); 81 (11); 77 (21); 73 (9); 67 (17); 55 (20); 41 (13).

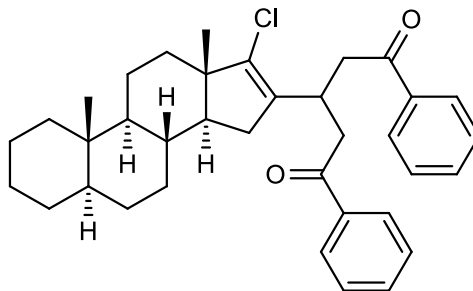
HRMS: számított $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{OCINa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 445,2274, mért 445,2272.

R_f: 0,46 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 28:1)

Olvadáspont: 146-147°C

Hozam: 88 %;

Fizikai megjelenés: fehér por

17-Klór-16-(1,5-dioxo-1,5-difenilpentán-3-il)-5 α -androszt-16-én (22a)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 8,03-7,95 (m, 4H, 2',6'-H); 7,60-7,53 (m, 2H, 4'-H); 7,51-7,42 (m, 4H, 3',5'-H); 3,85 (kvintett, 1H, $J=7,6$ Hz, (CH₂)-CH-(CH₂)); 3,32 (dd, $J=6,2$ Hz, 15,5 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2a}); 3,25 (dd, $J=7,6$ Hz, 15,6 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2a}); 3,08 (dd, $J=6,7$ Hz, 15,6 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2b}); 2,93 (dd, $J=8,5$ Hz, 15,4 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2b}); 2,18-2,09 (m, 1H, 15-H_a); 1,99-1,89 (m, 1H, 15-H_b); 1,70-0,67 (m, 20H, szteránváz protonok); 0,78 (s, 3H, 19-H₃); 0,73 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 199,9 (C=O); 199,7 (C=O); 140,3 (C=C); 137,8 (C=C); 137,5 (Ar); 137,2 (Ar); 133,9 (Ar); 133,9 (Ar); 129,4 (2C, Ar); 129,4 (2C, Ar); 129,1 (2C, Ar); 129,1 (2C, Ar); 56,0; 55,1; 49,1; 48,1; 42,7; 42,7; 39,2; 37,3; 34,8; 34,7; 32,4; 32,2; 31,7; 29,8; 29,7; 27,6; 22,9; 21,2; 15,8; 13,0.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 2934, 2862, 1667, 1532, 1449, 1364, 1291, 1216, 1035, 1022, 756, 700, 657.

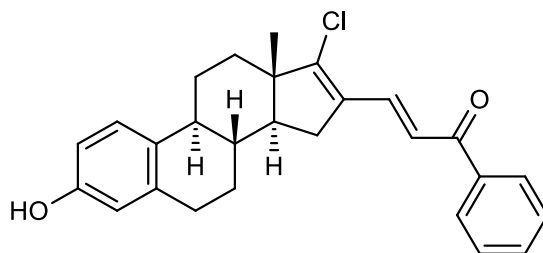
HRMS: számított C₃₆H₄₄O₂Cl [M+H]⁺: 543,2952, mért: 543,2950.

Rr: 0,52 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Olvadáspont: 104-105°C

Hozam: 65%

Fizikai megjelenés: fehér por

3-Hidroxi-17-klór-16-(3-oxo-3-fenilprop-1-enil)-ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (23a)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 7,96-7,93 (m, 2H, 2',6'-H); 7,76 (d, *J*=15,5 Hz, 1H, C(O)-CH=); 7,58-7,53 (m, 1H, 4'-H); 7,50-7,44 (m, 2H, 3',5'-H); 7,13 (d, *J*=8,4 Hz, 1H, 1-H); 6,89 (d, *J*=15,5 Hz, 1H, C(O)-CH=CH-); 6,63 (dd, *J*=2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H, 2-H); 6,60 (d, *J*=2,8 Hz, 1H, 4-H); 4,66 (széles s, 1H, OH); 2,59 (dd, *J*=6,4 Hz, 13,8 Hz, 1H, 15-H_a); 2,51 (dd, *J*=6,4 Hz, 14,8 Hz, 1H, 15-H_b); 2,44-0,69 (m, 11H, szteránváz protonok); 0,95 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ: 190,9 (C=O); 163,0 (C=C); 153,6 (Ar); 138,1 (Ar); 137,2 (Ar); 136,6 (C=C); 133,6 (C=C); 132,8 (Ar); 132,4 (Ar); 128,7 (2C, Ar); 128,6 (2C, Ar); 126,3 (Ar); 123,7 (C=C); 115,4 (Ar); 112,9 (Ar); 55,1; 54,0; 47,3; 38,5; 31,3; 29,0; 28,8; 28,5; 26,8; 15,3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3408, 2920, 2853, 1659, 1586, 1498, 1446, 1377, 1284, 1018, 909, 732, 694, 658.

HRMS: számított C₂₇H₂₈O₂Cl [M+H]⁺: 419,1778, mért: 419,1776.

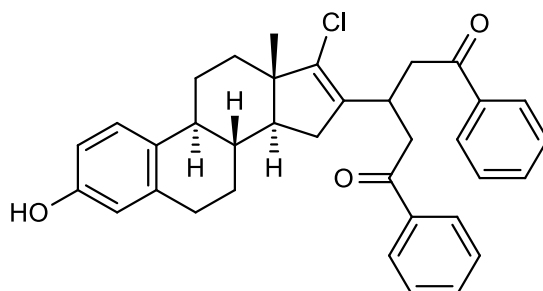
R_f: 0,37 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 3:1)

Olvadáspont: bomlékony

Hozam: 63%

Fizikai megjelenés: fehér por

**3-Hidroxi-17-klór-16-(1,5-dioxo-1,5-difenilpentán-3-il)-ösztra-1,3,5(10),16-tetraén
(24a)**



¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,01-7,97 (m, 4H, 2',6'-H); 7,58-7,52 (m, 2H, 4'-H); 7,49-7,43 (m, 4H, 3',5'-H); 7,09 (d, *J*=8,3 Hz, 1H, 1-H); 6,61 (dd, *J*=2,8 Hz, 8,3 Hz, 1H, 2-H); 6,55 (d, *J*=2,8 Hz, 1H, 4-H); 4,74 (széles s, 1H, OH); 3,36 (dd, *J*=6,0 Hz, 15,4 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2a}); 3,29 (dd, *J*=7,4 Hz, 15,6 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2a}); 3,12 (dd, *J*=6,7 Hz, 15,6 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2b}); 2,96 (dd, *J*=8,6 Hz, 15,4 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2b}); 2,84-2,77 (m, 2H, (CH₂)-CH-(CH₂) és 15-H_a); 2,34-0,71 (m, 12H, szteránváz protonok), 0,76 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ: 199,3 (C=O); 199,1 (C=O); 153,5 (Ar); 139,5 (C=C); 138,2 (Ar); 137,0 (Ar); 136,8 (Ar); 136,6 (C=C); 133,3 (Ar); 133,2 (Ar); 132,8 (Ar); 128,8 (2C, Ar); 128,7 (2C, Ar); 128,5 (2C, Ar); 128,4 (2C, Ar); 126,3 (Ar); 115,4 (Ar); 112,8 (Ar); 53,5; 48,6; 44,3; 42,0; 42,0; 37,2; 34,0; 31,8; 30,9; 29,5; 27,2; 26,2; 15,1.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3339, 2931, 2851, 1682, 1650, 1596, 1579, 1504, 1447, 1439, 1363, 1279, 1213, 987, 858, 758, 701, 691, 622.

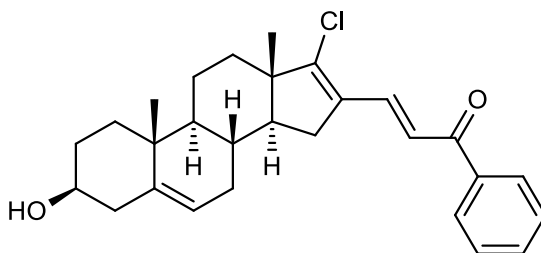
HRMS: számított C₃₅H₃₆O₃Cl [M+H]⁺: 539,2353, mért: 539,2354.

R_f: 0,25 (szilika, *n*-hexán/EtOAc 3:1)

Olvadáspont: 207-209°C

Hozam: 83%

Fizikai megjelenés: fehér por

3 β -Hidroxi-17-klór-16-(3-oxo-3-fenilprop-1-enil)-androszt-5,16-dién (25a)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,96-7,91 (m, 2H, 2',6'-H); 7,74 (d, $J=15,4$ Hz, 1H, C(O)-CH=); 7,58-7,51 (m, 1H, 4'-H); 7,49-7,42 (m, 2H, 3',5'-H); 6,87 (d, $J=15,4$ Hz, 1H, C(O)-CH=CH-); 5,45-5,32 (m, 1H, 6-H); 3,60-3,42 (m, 1H, 3 α -H); 2,49 (dd, $J=6,4$ Hz, 14,0 Hz, 1H, 15-H_a); 2,33-0,85 (m, 17H, szteránváz protonok és 3 β -OH); 1,04 (s, 3H, 18-H₃); 0,94 (s, 3H, 19-H₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 190,9 (C=O); 152,4 (C=C); 141,3 (C=C); 139,4 (Ar); 138,3 (Ar); 136,7 (C=C); 133,3 (C=C); 128,7 (2C, Ar); 128,5 (2C, Ar); 123,7 (C=C); 121,3 (C=C); 71,8; 54,1; 50,7; 49,8; 48,2; 42,4; 37,3; 36,8; 33,7; 31,8; 31,2; 30,5; 20,6; 19,4; 14,9.

IR (KBr, cm^{-1}): 3411, 2930, 2857, 1660, 1587, 1448, 1374, 1283, 1209, 1042, 1017, 754, 696, 658.

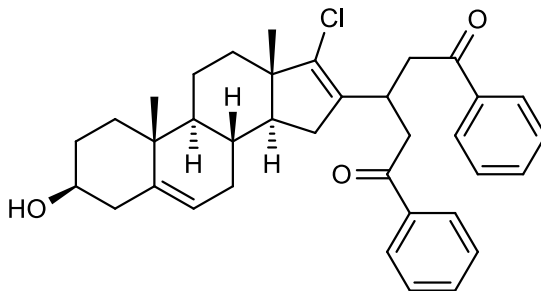
HRMS: számított $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437,2169, mért: 437,2158.

R_f: 0,22 (szilikagél, toluol/EtOAc 3:1)

Olvadáspont: 116-117°C

Hozam: 71%

Fizikai megjelenés: fehér por

3 β -Hidroxi-17-klór-16-(1,5-dioxo-1,5-difenilpentán-3-il)-androszt-5,16-dién (26a)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 8,02-7,96 (m, 4H, 2',6'-H); 7,60-7,53 (m, 2H, 4'-H); 7,50-7,43 (m, 4H, 3',5'-H); 5,39-5,32 (m, 1H, 6-H); 3,89-3,79 (m, 1H, (CH₂)-CH-(CH₂)); 3,58-3,44 (m, 1H, 3 α -H); 3,34 (dd, $J=6,1$ Hz, 15,6 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2a}); 3,27 (dd, $J=7,6$ Hz, 15,7 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2a}); 3,10 (dd, $J=6,7$ Hz, 15,6 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2b}); 2,95 (dd, $J=8,5$ Hz, 15,7 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2b}); 2,38-0,69 (m, 18H, szteránváz protonok és 3 β -OH); 1,01 (s, 3H, 19-H₃); 0,77 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 199,2 (C=O); 199,0 (C=O); 141,3 (C=C); 139,4 (C=C); 137,0 (C=C); 136,8 (Ar); 136,7 (Ar); 133,3 (Ar); 133,2 (Ar); 128,8 (2C, Ar); 128,7 (2C, Ar); 128,5 (2C, Ar); 128,4 (2C, Ar); 121,3 (C=C); 71,8; 54,4; 50,7; 48,2; 42,4; 42,0 (Ar₁-C(=O)-CH₂-CH-); 41,9 (Ar₂-C(=O)-CH₂-CH-); 37,3 (Cl-C=C-CH-); 36,9; 34,0; 31,7; 31,2; 31,1; 31,0; 30,5; 20,6; 19,4; 14,9.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3427, 2929, 2855, 1682, 1597, 1449, 1361, 1277, 1210, 1058, 1001, 753, 690.

HRMS: számított C₃₆H₄₂O₃Cl [M+H]⁺: 557,2822, mért: 557,2816.

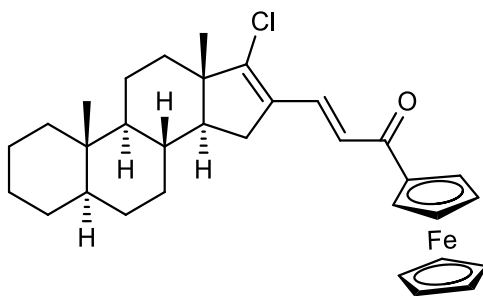
R_f: 0,33 (szilikagél, toluol/MeOH 8:1)

Olvadáspont: 107-108°C

Hozam: 90%

Fizikai megjelenés: fehér por

17-Klór-16-(3-oxo-3-ferrocenilprop-1-enil)-5 α -androszt-16-én (31b)



¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, -C(O)-CH=); 6,45 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, -C(O)-CH=CH-); 4,86-4,80 (m, 2H, 2,5-H(Fc)); 4,56-4,51 (m, 2H, 3,4-H(Fc)); 4,18 (s, 5H, Cp(Fc)); 2,43 (dd, $J=6,1$ Hz, 14,1 Hz, 1H, 15-H_a), 2,17-2,07 (m, 1H, 15-H_b); 1,84-0,68 (m, 20H, szteránváz protonok); 0,91 (s, 3H, 18-H₃); 0,82 (s, 3H, 19-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ 192,3 (C=O); 150,4 (C=C); 132,5 (C=C); 132,3 (C=C); 123,5 (C=C); 79,6 (Fc); 71,5 (2C, Fc); 69,1 (5C, Fc); 68,7 (2C, Fc); 54,2; 53,0; 48,8; 46,2; 37,4; 35,5; 33,1; 32,8; 30,5; 29,6; 28,0; 27,8; 25,7; 21,1; 19,4; 14,3; 11,2.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3135, 2921, 2855, 1721, 1649, 1589, 1452, 1380, 1166, 1006, 1076, 1031, 952, 827, 498.

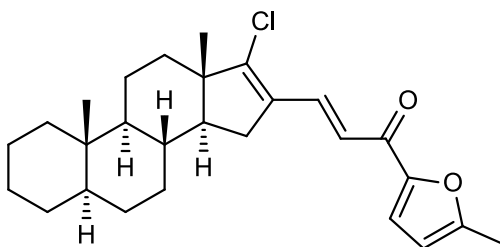
HRMS: számított C₃₂H₄₀FeOCl [M+H]⁺: 531,2117, mért: 531,2106.

R_f: 0,41 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Olvadáspont: bomlékony

Hozam: 38%

Fizikai megjelenés: vörös por

17-Klór-16-(3-oxo-3-(5-metilfurán-2-il)prop-1-enil)-5 α -androszt-16-én (31c)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,77 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{}$); 7,15 (dd, $J=0,6$ Hz, 3,5 Hz, 1H, 3'-H); 6,70 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$); 6,16 (dd, 1H, $J=0,8$ Hz, 3,5 Hz, 4'-H); 2,44 (dd, $J=6,3$ Hz, 14,2 Hz, 1H, 15- H_a); 2,40 (dd, $J=0,6$ Hz, 0,8 Hz 3H, 5'- CH_3); 2,10 (dd, $J=11,1$ Hz, 14,2 Hz, 1H, 15- H_b); 1,86-0,71 (m, 20H, szteránváz protonok); 0,89 (s, 3H, 18- H_3); 0,81 (s, 3H, 19- H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 177,7 (C=O); 158,0 (C=C); 152,6 (Ar); 152,4 (Ar); 135,8 (C=C); 133,5 (C=C); 122,9 (C=C); 119,3 (Ar); 109,3 (Ar); 55,3; 54,1; 50,0; 47,3; 38,5; 36,6; 34,2; 33,8; 31,6; 30,7; 29,1; 28,9; 26,8; 22,2; 20,5; 15,5; 14,3; 12,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2973, 2922, 2855, 2838, 1652, 1597, 1508, 1443, 1322, 1209, 1069, 1028, 806, 787, 678, 525.

MS m/z (rel. int. %): 391 (16) [M^+-Cl]; 109 (62); 108 (13); 95 (36); 93 (11); 91 (14); 82 (13); 81 (50); 79 (44); 73 (20); 69 (40); 68 (18); 67 (100); 55 (92); 54 (16); 53 (36); 51 (13); 43 (51); 42 (14); 41 (99); 39 (17).

HRMS: számított $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Cl}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 427,2404, mért: 427,2406.

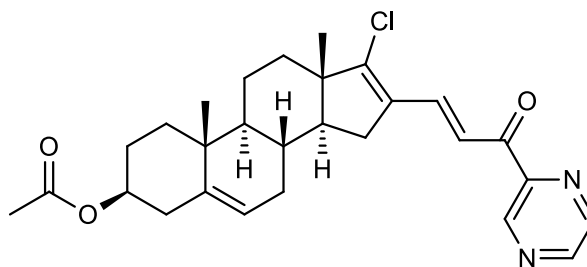
R_r: 0,33 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Olvadáspont: 121-122°C

Hozam: 68%

Fizikai megjelenés: fehér por

3 β -Acetoxi-17-klór-16-(3-oxo-3-(pirazin-2-il)prop-1-enil)-androszt-5,16-dién (32d)



$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 9,31 (s, 1H, 3'-H); 8,77-8,70 (m, 1H, 5'-H); 8,67-8,61 (m, 1H, 6'-H); 7,92 (d, $J=15,7$ Hz, 1H, C(=O)-CH=CH-); 7,47 (d, $J=15,7$ Hz, 1H, C(=O)-CH=CH-); 5,44-5,37 (m, 1H, 6-H); 4,64-4,53 (m, 1H, 3 α -H); 2,57 (dd, $J=6,5$ Hz, 14,2 Hz, 1H, 15-H $_a$); 2,37-0,89 (m, 16H, szteránváz protonok), 2,02 (s, 3H, 3 β -OAc); 1,06 (s, 3H, 18-H $_3$); 0,95 (s, 3H, 19-H $_3$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 188,8 (C=O); 170,6 (C=O); 154,0 (C=C); 148,7 (Ar); 147,5 (Ar); 144,9 (Ar); 143,4 (Ar); 140,3 (C=C); 138,0 (C=C); 134,1 (C=C); 122,0 (C=C); 121,7 (C=C); 73,8; 54,0; 50,5; 49,9; 38,2; 36,96; 36,95; 33,6; 31,1; 30,8; 30,6; 27,8; 21,5; 20,5; 19,4; 15,3.

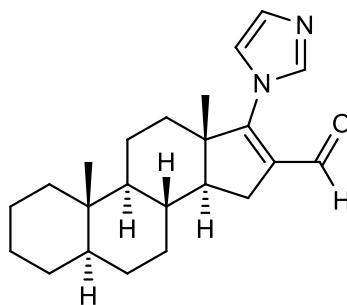
IR (KBr, cm^{-1}): 3421, 2942, 2855, 1732, 1589, 1373, 1317, 1245, 1009, 913, 732.

HRMS: számított $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_2\text{ClNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 503,2077, mért: 503,2061.

R $_f$: 0,74 (szilikagél, toluol/MeOH 8:1)

Hozam: 87%

Fizikai megjelenés: sárga olaj

16-Formil-17-(imidazol-1-il)-5 α -androszt-16-én (33)

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 9,71 (s, 1H, CHO); 7,62 (s, 1H, 2'-H); 7,20 (s, 1H, 4'-H); 7,09 (s, 1H, 5'-H); 2,64 (dd, $J=5,7$ Hz, 15,4 Hz, 1H, 15- H_a); 2,14 (dd, $J=11,4$ Hz, 15,4 Hz, 1H, 15- H_b); 1,83-0,75 (m, 20H, szteránváz protonok); 1,01 (s, 3H, 18- H_3); 0,80 (s, 3H, 19- H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 187,7 (C=O); 161,0 (C=C); 137,8 (imidazol); 133,9 (C=C); 130,6 (imidazol); 119,9 (imidazol); 54,7; 53,9; 49,6; 47,1; 38,3; 36,4; 33,9; 33,8; 31,2; 28,8; 28,6; 28,1; 26,6; 22,0; 20,3; 16,1; 12,1.

IR (KBr, cm^{-1}): 3105, 2918, 2850, 1664, 1612, 1479, 1403, 1327, 1225, 1107, 1039, 720, 654.

MS m/z (rel. int. %): 352 (100) [M^+]; 338 (13); 337 (50); 309 (17); 189 (11); 187 (10); 163 (14); 159 (11); 147 (10); 145 (13); 135 (42); 122 (13); 117 (11); 109 (11); 107 (12); 106 (10); 105 (15); 95 (18); 93 (17); 91 (29); 81 (254); 79 (27); 77 (16); 69 (32); 67 (34); 55 (36); 53 (13); 41 (36).

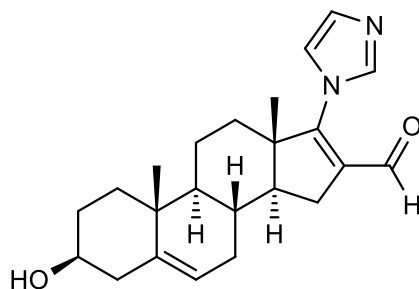
HRMS: számított $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 353,2593, mért: 353,2589.

Rr: 0,32 (szilikagél, toluol/MeOH 8:1)

Hozam: 80%

Olvadáspont: 124-125°C

Fizikai megjelenés: fehér por

16-Formil-3 β -hidroxi-17-(imidazol-1-il)-androszta-5,16-dién (34)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 9,71 (s, 1H, CHO); 7,84 (széles s, 1H, 2-H(imidazol)); 7,63 (széles s, 1H, 4-H(imidazol)); 7,10 (széles s, 1H, 5-H(imidazol)); 5,45-5,35 (m, 1H 6-H); 4,63-4,52 (m, 1H, 3 α -H); 2,78 (dd, $J=6,3$ Hz, 15,5 Hz, 1H, 15-H $_a$); 2,65 (dd, $J=6,1$ Hz, 15,5 Hz, 1H, 15-H $_b$); 2,44-0,91 (m, 16H, 3 β -OH és szteránváz protonok); 1,04 (s, 3H, 18-H $_3$); 0,95 (s, 3H, 19-H $_3$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 187,8 (C=O); 160,7 (C=C); 140,1 (C=C); 134,1 (imidazol); 130,8 (imidazol); 127,0 (C=C); 121,9 (C=C); 121,6 (imidazol); 73,7; 53,9; 50,1; 38,2; 37,1; 36,9; 33,9; 31,0; 30,4; 28,4; 27,8; 21,5; 20,5; 19,4; 16,1.

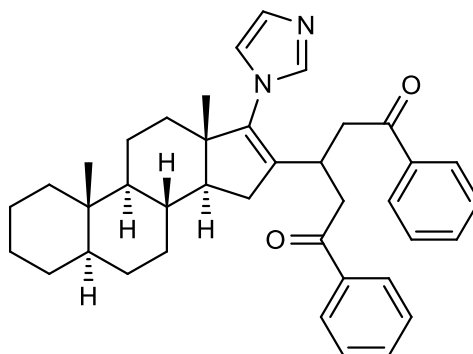
IR (KBr, cm^{-1}): 3401, 2962, 2914, 2854, 1668, 1584, 1449, 1373, 1307, 1240, 1219, 1174, 1015, 971, 916, 787, 719, 431.

HRMS: számított $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337,2307, mért: 337,2305.

R $_f$: 0,39 (szilika, toluol/MeOH 12:1)

Hozam: 80%

Fizikai megjelenés: fehér por

17-(Imidazol-1-il)-16-(1,5-dioxo-1,5-difenilpentán-3-il)-5 α -androszt-16-én (35a)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 7,94-7,89 (m, 2H, 2,6-H(Ar¹)); 7,83-7,77 (m, 2H, 2,6-H(Ar²)); 7,59-7,50 (m, 2H, 4-H(Ar¹, Ar²)); 7,48-7,37 (m, 4H, 3,5-H (Ar¹, Ar²)); 7,28 (széles s, 1H, 2-H(imidazol)); 6,93 (széles s, 1H, 4-H(imidazol)); 6,70 (széles s, 1H, 5-H(imidazol)); 3,57-3,48 (m, 1H, (CH₂)-CH-(CH₂)); 3,22 (dd, $J=5,1$ Hz, 16,3 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2a}); 3,11 (dd, $J=7,7$ Hz, 15,1 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2a}); 2,95 (dd, $J=9,5$ Hz, 16,3 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2b}); 2,89 (dd, $J=7,1$ Hz, 15,1 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2b}); 2,23 (dd, $J=6,6$ Hz, 14,9 Hz, 1H, 15-H_a); 1,92 (dd, $J=11,3$ Hz, 14,9 Hz, 1H, 15-H_b); 1,73-0,63 (m, 20H, szteránváz protonok); 0,76 (s, 3H, 19-H₃); 0,74 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 198,2 (C=O); 198,1 (C=O); 143,3 (imidazol); 139,1 (C=C); 136,9 (C=C); 136,4 (imidazol); 136,3 (Ar); 133,54 (Ar); 133,50 (Ar); 128,9 (2C, Ar); 128,8 (2C, Ar); 128,3 (Ar); 128,2 (4C, Ar); 120,0 (imidazol); 55,3; 54,4; 47,5; 47,4; 43,0; 41,8; 38,5; 36,6; 34,6; 33,9; 31,6; 30,8; 29,9; 29,1; 28,9; 26,8; 22,2; 20,5; 15,6; 12,2.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 2981, 2921, 2853, 2840, 1661, 1600, 1590, 1567, 1462, 1448, 1317, 1271, 1228, 1211, 1179, 1011, 970, 775, 708, 660.

HRMS: számított C₃₉H₄₇O₂N₂ [M+H]⁺: 575,3559, mért: 575,3548.

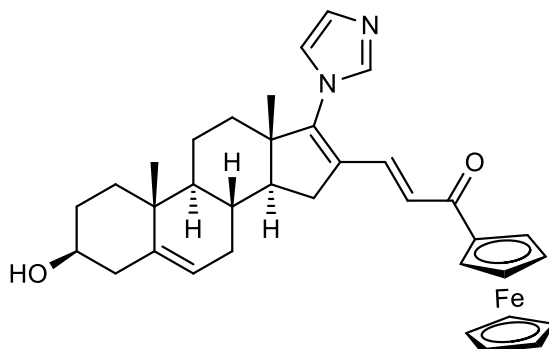
R_f: 0,20 (szilikagél, toluol/EtOAc 1:2)

Olvadáspont: 108-110°C

Hozam: 93%

Fizikai megjelenés: sárga por

3 β -Hidroxi-17-(imidazol-1-il)-16-(3-oxo-3-ferrocenilprop-1-enil)-androszt-5,16-dién (36b)



$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, THF- d_8) δ : 7,55 (s, 1H, 2-H(imidazol)); 7,40 (d, $J=15,0$ Hz, 1H, C(O)-CH=); 7,13 (s, 1H, 4-H(imidazol)); 7,09 (s, 1H, 5-H(imidazol)); 6,69 (d, $J=15,0$ Hz, 1H, C(O)-CH=CH-); 5,39 (széles s, 1H, 6-H); 4,85 (s, 2H, 2,5-H(Fc)); 4,53 (s, 2H, 3,4-H(Fc)); 4,16 (s, 5H, Cp(Fc)); 3,36 (széles s, 1H, 3 α -H); 2,71 (dd, $J=6,5$ Hz, 14,3 Hz, 1H, 15-H_a); 2,40 (t, $J=14,3$ Hz, 1H, 15-H_b); 2,32-0,92 (m, 15H, szteránváz protonok); 1,10 (s, 3H, 18-H₃); 1,06 (s, 3H, 19-H₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, THF- d_8) δ : 191,5 (C=O); 151,7 (C=C); 143,0 (C=C); 132,7 (imidazol); 132,4 (C=C); 129,5 (C=C); 128,7 (imidazol); 126,8 (C=C); 125,9 (imidazol); 120,7 (C=C); 81,8 (Fc); 72,8 (2C, Fc); 71,4; 70,4 (5C, Fc); 70,2 (Fc); 70,1 (Fc); 54,9; 51,6; 49,0; 43,4; 38,1; 37,5; 35,0; 32,5; 32,0; 31,2; 31,1; 21,3; 19,6; 15,9.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3449, 2932, 2856, 1647, 1585, 1454, 1378, 1311, 1240, 1107, 1080, 1043, 824, 735, 668, 505.

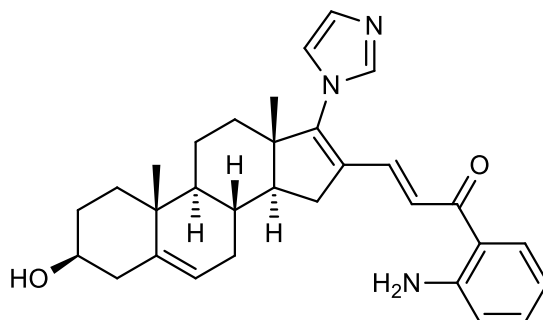
HRMS: számított C₃₅H₄₁FeO₂N₂ [M+H]⁺: 577,2517, mért: 577,2534.

R_f: 0,25 (szilikagél, toluol/MeOH/EtOAc 6:1:6)

Olvadáspont: bomlékony

Hozam: 55%

Fizikai megjelenés: vörös por

3 β -Hidroxi-17-(imidazol-1-il)-16-(3-oxo-3-(2-aminofenil)prop-1-enil)-androszt-5,16-dién (36e)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 7,73 (dd, $J=1,6$ Hz, 8,8 Hz, 1H, 6-H(Ar)); 7,52 (s, 1H, 2-H(imidazol)); 7,37 (d, $J=15,2$ Hz, 1H, C(O)-CH=); 7,29-7,27 (m, 1H, Ar); 7,24-7,22 (m, 1H, Ar); 7,16 (s, 1H, 4-H(imidazol)); 7,08 (d, $J=15,2$ Hz, 1H, C(O)-CH=CH-); 6,99 (s, 1H, 5-H(imidazol)); 6,66-6,63 (m, 1H, 3-H(Ar)); 5,44-5,38 (m, 1H, 6-H); 3,59-3,47 (m, 1H, 3 α -H); 2,61 (dd, $J=7,0$ Hz, 14,5 Hz, 1H, 15-H_a); 2,40-0,95 (m, 16H, szteránváz protonok); 1,06 (s, 3H); 1,00 (s, 3H).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 192,0 (C=O); 151,9 (C=C); 151,6 (Ar); 142,1 (C=C); 138,2 (imidazol); 135,3 (C=C); 134,9 (Ar); 133,3 (C=C); 131,7 (Ar); 130,3 (imidazol); 127,0 (C=C); 121,6 (C=C); 120,9 (imidazol); 119,5 (Ar); 118,2 (Ar); 116,6 (Ar); 72,3; 54,8; 51,2; 49,2; 43,0; 37,9; 37,5; 32,3; 31,9; 31,5; 31,1; 21,7; 21,3; 20,1; 16,8.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3436, 3319, 2929, 2855, 1721, 1639, 1574, 1483, 1453, 1376, 1326, 1239, 1203, 1159, 1042, 973, 746, 661, 620.

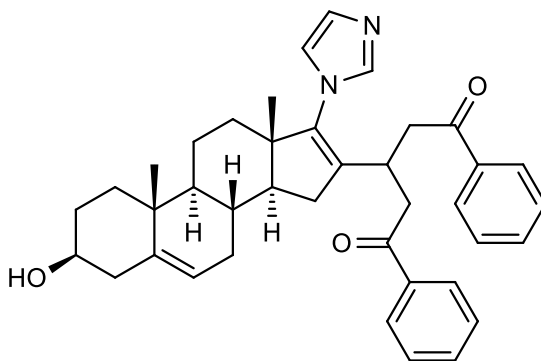
HRMS: számított C₃₁H₃₈N₃O₂ [M+H]⁺: 484,2964, mért: 484,2953.

R_r: 0,31 (szilikagél, toluol/MeOH/EtOAc 6:1:6)

Olvadáspont: 106-107°C

Hozam: 52%

Fizikai megjelenés: narancssárga por

3 β -Hidroxi-17-(imidazol-1-il)-16-(1,5-dioxo-1,5-difenilpentan-3-il)-androszt-5,16-dién (37a)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (dd, $J=1,2$ Hz, 8,2 Hz, 2H, 2,6-H(Ar)); 7,83 (dd, $J=1,2$ Hz, 8,2 Hz, 2H, 2,6-H(Ar)); 7,60-7,54 (m, 2H, 4-H(Ar)); 7,50-7,38 (m, 4H, 3,5-H(Ar)); 7,34 (széles s, 1H, 2-H(imidazol)); 6,96 (széles s, 1H, 4-H(imidazol)); 6,73 (széles s, 1H, 5-H(imidazol)); 5,37-5,33 (m, 1H, 6-H); 3,59-3,48 (m, 2H, 3 α -H, CH_2)- CH -(CH_2)); 3,26 (dd, $J=5,1$ Hz, 16,3 Hz, 1H, Ar^1 -C(O)- CH_{2a}); 3,14 (dd, $J=7,5$ Hz, 15,2 Hz, 1H, Ar^2 -C(O)- CH_{2a}); 2,98 (dd, $J=9,4$ Hz, 16,3 Hz, 1H, Ar^1 -C(O)- CH_{2b}); 2,92 (dd, $J=7,1$ Hz, 15,2 Hz, 1H, Ar^2 -C(O)- CH_{2b}); 2,38-0,76 (m, 17H, szteránváz protonok); 0,99 (s, 3H, 19- H_3); 0,82 (s, 3H, 18- H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 198,2 (C=O); 198,2 (C=O); 143,1 (imidazol); 141,4 (C=C); 139,4 (C=C); 136,9 (imidazol); 136,4 (Ar); 136,3 (Ar); 133,6 (Ar); 133,6 (Ar); 128,9 (2C, Ar); 128,9 (2C, Ar); 128,2 (4C, Ar); 128,1 (C=C); 121,0 (C=C); 120,1 (imidazol); 71,7; 54,4; 50,6; 47,2; 43,0; 42,3; 41,9; 37,2; 36,8; 34,4; 31,7; 31,2; 30,8; 30,3; 30,0; 20,5; 19,4; 15,4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3404, 3062, 2922, 2853, 1681, 1617, 1597, 1448, 1377, 1278, 1223, 1173, 1074, 757, 692.

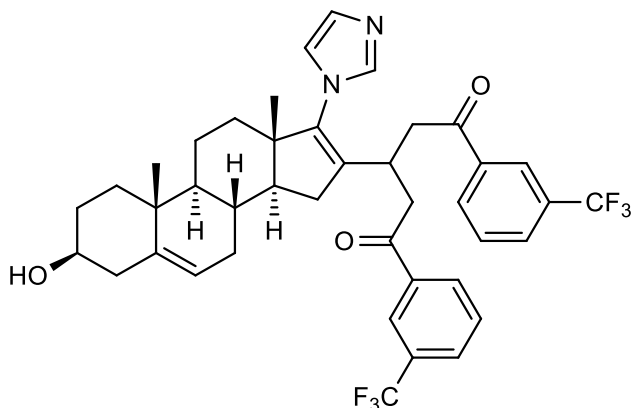
HRMS: számított $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 589,3352, mért: 589,3341.

R_f: 0,32 (szilikagél, toluol/MeOH 6:1)

Hozam: 49%

Fizikai megjelenés: sárga olaj

3 β -Hidroxi-17-(imidazol-1-il)-16-(1,5-dioxo-1,5-di(3-trifluormetil-fenil)pentán-3-il)-androszt-5,16-dién (37f)



$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,23-8,12 (m, 3H, Ar); 8,04-7,99 (m, 1H, Ar); 7,88-7,80 (m, 2H, Ar); 7,70-7,53 (m, 3H, Ar és-2-H(imidazol)); 7,05 (s, 1H, 4-H(imidazol)); 6,88 (s, 1H, 5-H(imidazol)); 5,39-5,31 (m, 1H, 6-H); 3,85-3,76 (m, 1H, 3 α -H); 3,54-3,46 (m, 1H, $(\text{CH}_2)\text{-CH-}(\text{CH}_2)$); 3,30 (dd, $J=5,0$ Hz, 17,0 Hz, 1H, $\text{Ar}^1\text{-C(O)-CH}_{2a}$); 3,22 (dd, $J=7,0$ Hz, 15,8 Hz, 1H, $\text{Ar}^2\text{-C(O)-CH}_{2a}$); 3,07 (dd, $J=7,1$ Hz, 17,0 Hz, 1H, $\text{Ar}^1\text{-C(O)-CH}_{2b}$); 2,99 (dd, $J=7,0$ Hz, 15,8 Hz, 1H, $\text{Ar}^2\text{-C(O)-CH}_{2b}$); 2,39-0,72 (m, 17H, szteránváz protonok); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,86 (s, 3H, 18- H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, $\text{THF-}d_8$) δ : 196,6 (C=O); 196,3 (C=O); 143,2 (imidazol); 142,3 (C=C); 138,4 (C=C); 138,4 (Ar); 137,5 (Ar); 137,4 (imidazol); 131,7 (Ar); 131,6 (Ar); 130,9 (q, $J=32,5$ Hz Ar); 130,6 (q, $J=32,5$ Hz Ar); 129,6 (Ar); 129,6 (Ar); 129,4 (q, $J=3,7$ Hz Ar); 129,3 (q, $J=3,7$ Hz Ar); 129,2 (C=C); 124,7-124,5 (m, 2C Ar); 124,1 (q, 2C, $J=272,6$ Hz, CF_3); 120,0 (imidazol); 118,8 (C=C); 70,7; 51,4; 51,0; 47,0; 42,7; 42,3; 41,4; 37,4; 36,8; 34,5; 31,8; 31,2; 30,4; 30,1; 29,7; 20,5; 18,8; 14,7.

IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 2930, 2855, 1690, 1612, 1330, 1262, 1169, 1129, 1072, 806, 695, 655.

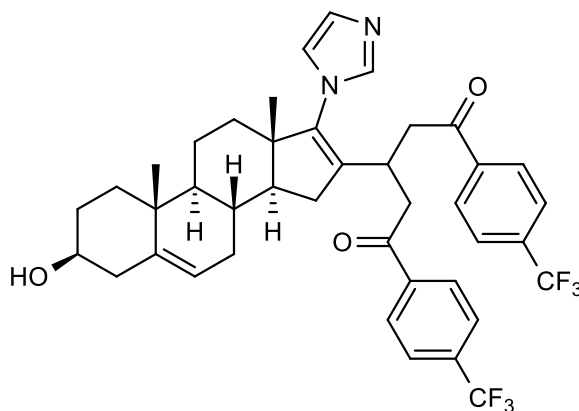
HRMS: számított $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 725,3178, mért: 725,3169.

R_f: 0,7 (szilikagél, toluol/MeOH/EtOAc 6:1:6)

Olvadáspont: 103-105°C

Hozam: 11%

Fizikai megjelenés: sárga olaj

3 β -Hidroxi-17-(imidazol-1-il)-16-(1,5-dioxo-1,5-di(4-trifluorometil-fenil)pentán-3-il)-androszt-5,16-dién (37g)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 8,08-8,03 (m, 2H, 2,6-H(Ar)); 7,97-7,90 (m, 2H, 2,6-H(Ar)); 7,77-7,76 (m, 4H, 3,5-H(Ar)); 7,44 (s, 1H, 2-H(imidazol)); 6,96 (s, 1H, 4-H(imidazol)); 6,70 (s, 1H, 5-H(imidazol)); 5,38-5,33 (m, 1H, 6-H); 3,62-3,48 (m, 2H, 3 α -H és (CH₂)-CH-(CH₂)); 3,28 (dd, $J=5,3$ Hz, 16,8 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2a}); 3,18 (dd, $J=7,6$ Hz, 15,7 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2a}); 3,02 (dd, $J=9,7$ Hz, 16,8 Hz, 1H, Ar¹-C(O)-CH_{2b}); 2,94 (dd, $J=6,7$ Hz, 15,7 Hz, 1H, Ar²-C(O)-CH_{2b}); 2,35-0,72 (m, 17H, szteránváz protonok), 1,01 (s, 3H, 19-H₃); 0,86 (s, 3H, 18-H₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 197,1 (C=O); 196,9 (C=O); 143,7 (imidazol); 141,5 (C=C); 139,0 (C=C); 138,8 (Ar); 138,5 (Ar); 137,1 (imidazol); 135,1 (q, $J=32,8$ Hz, Ar); 134,8 (q, $J=32,8$ Hz Ar); 128,6 (2C Ar); 128,6 (2C Ar); 127,8 (C=C); 126,2-125,8 (m, 4C Ar); 123,6 (q, 2C, $J=272,9$ Hz, CF₃); 120,8 (imidazol); 119,7 (C=C); 71,7; 54,5; 50,6; 47,3; 43,1; 42,4; 41,9; 37,2; 36,8; 34,5; 31,7; 31,2; 30,3; 30,3; 21,6; 20,5; 19,4; 15,4.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3397, 2931, 2856, 1690, 1410, 1326, 1170, 1130, 1066, 1015, 834, 732, 604.

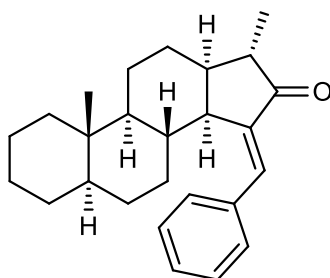
HRMS: számított C₄₁H₄₃N₂O₃F₆ [M+H]⁺: 725,3178, mért: 725,3197.

R_f: 0,59 (szilikagél, toluol/MeOH/EtOAc 6:1:6)

Olvadáspont: 113-114°C

Hozam: 40%

Fizikai megjelenés: sárga por

15-Benzilidén-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41a)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 7,62-7,54 (m, 2H, Ar-H2'-H6'); 7,38-7,26 (m, 4H, Ar-H3'-H5'-H4' és Ar-CH=); 3,14 (dd, $J=5,6$ Hz, 10,6 Hz, 1H, H14); 2,42-2,32 (m, 1H, H17); 1,96-1,89 (m, 1H, H12_a); 1,88-1,80 (m, 1H, H13); 1,77-1,69 (m, 1H, H1_a); 1,68-1,58 (m, 3H, H11_a, H4_a és H12_b); 1,52-1,42 (m, 2H, H7_a és H3_a); 1,40-1,30 (m, 1H, H3_b); 1,22-1,13 (m, 5H, H11_b, H4_a, H8, H2_a és H2_b); 1,09 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 19-CH₃); 1,03-0,76 (m, 6H, H6_a, H6_b, H7_b, H1_b, H5 és H9); 0,65 (s, 3H, 18-CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 211,5 (C=O); 143,0 (C15); 136,9 (Ar-C1'); 133,0 (Ar-CH=); 131,3 (Ar-C2'-C6'); 129,8 (Ar-C4'); 129,4 (Ar-C3'-C5'); 53,3 (C9); 47,4 (C5); 47,3 (C14); 43,1 (C13); 42,4 (C17); 39,7 (C8); 39,6 (C1); 37,5 (C10); 34,0 (C7); 29,8 (C2); 29,7 (C6); 27,6 (C4); 25,9 (C12); 23,0 (C3); 19,8 (C11); 14,1 (C18), 13,3 (C19).

IR (KBr (cm⁻¹)): 2947, 2922, 2873, 2852, 1708, 1612, 1448, 1377, 1288, 1261, 1232, 1174, 1168, 1132, 1107, 1097, 1064, 1031, 995, 987, 935, 758, 692, 582, 540, 524, 503, 478.

MS m/z (rel. int. %): 362 (51) [M⁺]; 306 (31); 271 (11); 253 (14); 211 (17); 202 (20); 199 (11); 198 (17); 197 (10); 185 (23); 169 (14); 167 (12); 156 (13); 155 (37); 154 (14); 153 (17); 149 (21); 147 (14); 143 (15); 142 (45); 141 (55); 135 (29); 133 (10); 131 (70); 129 (31); 128 (30); 121 (16); 117 (17); 116 (14); 115 (56); 109 (31); 107 (20); 105 (25); 95 (32); 93 (29); 92 (13); 91 (99); 81 (43); 79 (43); 78 (12); 77 (28); 73 (20); 69 (18); 68 (14); 67 (77); 65 (14); 55 (100); 53 (23); 43 (23); 41 (81); 39 (15).

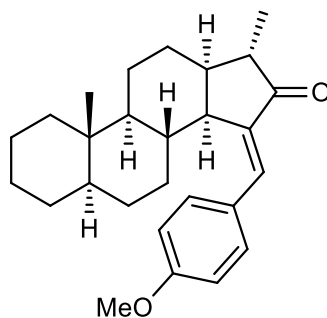
HRMS: számított C₂₆H₃₅O 363,2688 [M+H]⁺, mért: 363.2687.

R_r: 0,59 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Olvadáspont: 175-179°C

Hozam: 93%

Fizikai megjelenés: fehér kristály

15-(4-Metoxi-benzilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41c)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 7,63-7,55 (m, 2H, Ar-H2'-H6'); 7,34 (széles s, 1H, Ar-CH=); 6,92-6,86 (m, 2H, Ar-H3'-H5'); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,12 (dd, $J=5,7$ Hz, 10,8 Hz, 1H, H14); 2,44-2,29 (m, 1H, H17); 1,99-1,89 (m, 1H, H12_a); 1,87-1,81 (m, 1H, H13); 1,80-1,71 (m, 1H, H1_a); 1,70-1,58 (m, 3H, H4_a, H12_b és H11_a); 1,57-1,45 (m, 2H, H7_a és H3_a); 1,42-1,35 (m, 1H, H3_b); 1,28-1,22 (m, 1H, H8); 1,21-1,13 (m, 4H, H4_b, H11_b, H2_a és H2_b); 1,09 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 18-CH₃); 1,07-0,83 (m, 6H, H1_b, H7_b, H6_a, H6_b, H5 és H9); 0,67 (s, 3H, 19-CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 210,7 (C=O); 160,4 (Ar-C4'); 139,9 (C15); 132,4 (Ar-C2'-C6'); 132 (Ar-CH=); 128,4 (Ar-C1'); 114,0 (Ar-C3'-C5'); 55,4 (OCH₃); 52,4 (C9); 46,7 (C5); 46,6 (C14); 42,4 (C13); 41,4 (C17); 39,2 (C8); 38,7 (C1); 36,7 (C10); 33,5 (C7); 29,0 (C2); 29,0 (C6); 26,8 (C4); 25,2 (C12); 22,2 (C3); 19,0 (C11); 13,4 (C18); 12,5 (C19).

IR (KBr (cm⁻¹)): 2927, 2846, 1708, 1622, 1600, 1510, 1444, 1419, 1379, 1303, 1286, 1247, 1132, 1022, 920, 823, 542, 509.

MS m/z (rel. int. %): 392 (30) [M⁺]; 161 (13); 121 (20); 115 (12); 109 (14); 95 (26); 93 (15); 91 (17); 81 (28); 79 (23); 77 (14); 73 (17); 69 (22); 68 (12); 67 (52); 55 (100); 53 (14); 43 (17); 41 (78); 39 (13).

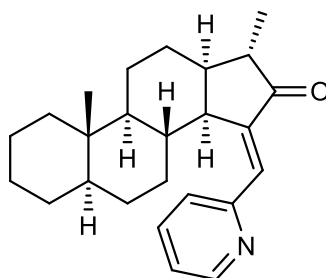
HRMS: számított C₂₇H₃₇O₂ 393,2794 [M+H]⁺, mért: 393,2797.

Rr: 0,47 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 8:1)

Olvadáspont: 149-152°C

Hozam: 42%

Fizikai megjelenés: fehér por

15-(Piridin-2-ilmetilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41e)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,68-8,58 (m, 1H, Ar-H6'); 7,66 (td, $J=1,8$ Hz, 7,7 Hz, 1H, Ar-H4'); 7,38 (széles d, $J=7,7$ Hz, 1H, Ar-H3'); 7,33-7,29 (m, 1H, C=CH-Ar); 7,17 (ddd, $J=1,0$ Hz, 4,7 Hz, 7,7 Hz, 1H, Ar-H5'); 3,86 (dd $J=5,6$ Hz, 10,8 Hz, 1H, H14); 2,47-2,35 (m, 1H, H17); 1,97-1,86 (m, 2H, H12_a és H13); 1,80-1,61 (m, 4H, H1_a, H4_a, H11_a és H12_b); 1,54-1,46 (m, 1H, H3_a); 1,43-1,29 (m, 2H, H3_b és H7_a); 1,26-1,13 (m, 5H, H2_{ab}, H4_b, H8 és H11_b); 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 18 α CH₃); 1,02-0,84 (m, 6H, H1_b, H5, H6_{ab}, H7 és H9); 0,67 (s, 3H, 19-CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 211,5 (C=O); 155,5 (Ar-C6'); 149,6 (Ar-C2'); 145,9 (C15); 136,3 (Ar-C4'); 129,6 (C=CH-Ar); 127,0 (Ar-C5'); 123,0 (Ar-C3'); 52,3 (C9); 46,5 (C5); 45,6 (C14); 42,0 (C13); 41,8 (C17); 38,7 (C1); 38,3 (C8); 36,7 (C10); 32,1 (C7); 29,1 (C2); 29,0 (C6); 26,8 (C4); 25,0 (C12); 22,2 (C3); 19,1 (C11); 13,3 (C18); 12,5 (C19).

IR (KBr (cm^{-1})): 3069, 2922, 2851, 1713, 1624, 1578, 1560, 1470, 1458, 1445, 1431, 1373, 1252, 1167, 1134, 1107, 1098, 1030, 995, 922, 799, 755, 741, 588, 530.

MS m/z (rel. int. %): 363 (55) [M^+]; 345 (11); 281 (15); 267 (25); 266 (31); 254 (29); 235 (35); 252 (23); 238 (17); 224 (10); 221 (15); 208 (13); 207 (51); 193 (20); 147 (23); 130 (10); 117 (13); 94 (13); 93 (100); 91(14); 81 (11); 80 (44); 79 (14); 77 (11); 73 (68); 67 (17); 55 (20); 41 (24).

HRMS: számított $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NONa}$ 386,240 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, mért: 386,2462.

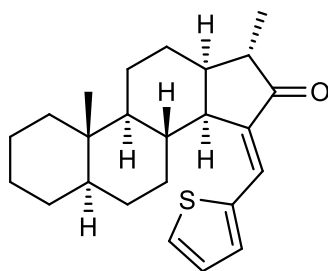
R_f: 0,28 (szilika, toluol/EtOAc 25:1)

Olvadáspont: 192-195°C

Hozam: 72%

Fizikai megjelenés: halványsárga por

15-(Tiofén-2-ilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41h)



$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 (széles s, 1H, $\text{C}=\underline{\text{CH}}\text{-Ar}$); 7,40 (széles d, $J=5,1$ Hz, 1H, Ar-H5'); 7,34 (széles d, $J=3,6$ Hz, 1H, Ar-H3'); 7,05 (dd, $J=3,6$ Hz, 5,1 Hz, 1H, Ar-H4'); 2,98 (dd, $J=5,5$ Hz, 9,7 Hz, 1H, H14); 2,47-2,35 (m, 1H, H17); 1,97-1,88 (m, 1H, H12_a); 1,85-1,72 (m, 2H, H1_a és H13); 1,72-1,59 (m, 4H, H4_a, H7_a, H11_a és H12_b); 1,57-1,46 (m, 1H, H3_a); 1,43-1,32 (m, 1H, H3_b); 1,31-1,24 (m, 2H, H7_b és H8); 1,21-1,11 (m, 5H, H2_{ab}, H4_b, H6_a és H11_b); 1,08 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 18 α CH₃); 1,06-0,79 (m, 4H, H1_b, H5, H6_b és H9); 0,69 (s, 3H, 19-CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 210,3 (C=O); 140,0 (C15); 139,3 (Ar-C2'); 133,7 (Ar-3'); 128,6 (Ar-C5'); 127,4 (Ar-4'); 124,6 ($\text{C}=\underline{\text{CH}}\text{-Ar}$); 52,3 (C9); 47,5 (C14); 46,7 (C5); 42,6 (C13); 41,6 (C17); 38,9 (C8); 38,7 (C1); 36,8 (C10); 33,7 (C7); 29,0 (C2); 29,0 (C6); 26,8 (C4); 25,0 (C12); 22,2 (C3); 19,0 (C3); 13,4 (C18); 12,5 (C19).

IR (KBr (cm^{-1})): 2920, 2852, 2368, 2345, 1707, 1608, 1456, 1446, 1417, 1257, 1230, 1186, 1176, 1134, 1107, 1097, 1064, 1049, 1031, 997, 981, 856, 721, 709.

MS m/z (rel. int. %): 368 [M^+] (27); 312 (15); 271 (11); 217 (11); 204 (14); 203 (17); 191 (19); 190 (12); 162 (19); 161 (26); 149 (17); 148 (12); 147 (31); 137 (42); 135 (31); 134 (15); 129 (16); 128 (23); 123 (13); 122 (11); 121 (32); 117 (10); 115 (20); 109 (21); 107 (13); 105 (12); 97 (59); 95 (21); 93 (23); 91 (33); 81 (31); 79 (41); 77 (29); 69 (21); 68 (12); 67 (67); 65 (13); 55 (100); 53 (24); 43 (16); 41 (84); 39 (17);

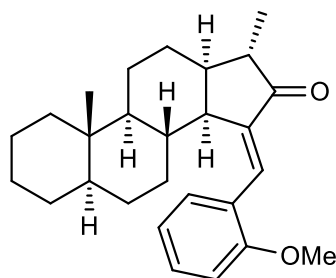
HRMS: számított $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{OS}$ 369,2252 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, mért: 369,2254.

R_f: 0,61 (szilikagél, toluol/EtOAc 25:1)

Olvadáspont: 199-202°C

Hozam: 94%

Fizikai megjelenés: halványsárga por

15-(2-Metoxi-benzilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41i)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (s, 1H, Ar- $\underline{\text{CH}}=$); 7,52 (dd, $J=1,4$ Hz, 7,7 Hz, 1H, Ar-H6'); 7,32-7,24 (m, 1H, Ar-H4'); 6,95-6,85 (m, 2H, Ar-H3' és Ar-H5'); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 3,05 (dd, $J=5,7$ Hz, 10,7 Hz, 1H, H14); 2,43-2,32 (m, 1H, H17); 1,99-1,90 (m, 1H, H12_a); 1,89-1,81 (m, 1H, H13); 1,78-1,71 (m, 1H, H1_a); 1,69-1,58 (m, 2H, H4_a és H11); 1,52-1,31 (m, 2H, H3_a és H3_b); 1,28-1,14 (m, 4H, H8, H2_a, H2_b és H4_b); 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 18- CH_3); 1,09-1,01 (m, 1H, H11_b); 0,98-0,91 (m, 3H, H5, H6_a és H6_b); 0,88-0,79 (m, 2H, H9 és H1_b); 0,64 (s, 3H, 19- CH_3); 0,61-0,51 (m, 1H, H7_b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 210,1 (C=O); 158,6 (Ar-C2'); 142,1 (C15); 130,2 (Ar-C4'); 129,4 (Ar-C6'); 127,8 (Ar- $\underline{\text{CH}}=$); 125,6 (Ar-C1'); 120,2 (Ar-C3'); 110,9 (Ar-C5'); 55,5 (OCH_3); 52,4 (C9); 46,4 (C5); 46 (C14); 42,0 (C13); 42 (C17); 38,7 (C1); 38,6 (C8); 36,6 (C10); 32,4 (C7); 29,0 (C2); 28,8 (C6); 26,8 (C4); 25,2 (C12); 22,1 (C3); 19,1 (C11); 13,2 (C18); 12,4 (C19).

IR (KBr (cm^{-1})): 2927, 2848, 1716, 1575, 1560, 1485, 1448, 1377, 1290, 1263, 1242, 1205, 1192, 1178, 1155, 1132, 1051, 995, 920, 869, 773, 748, 725, 686.

MS m/z (rel. int. %): 361 (26) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$]; 361 (100); 171 (13); 161 (13); 131 (18); 128 (14); 121 (42); 115 (19); 109 (12); 108 (10); 107 (15); 105 (11); 95 (19); 93 (21); 91 (40); 81 (26); 79 (27); 77 (15); 69 (14); 67 (49); 55 (80); 53 (15); 43 (15); 41 (57);

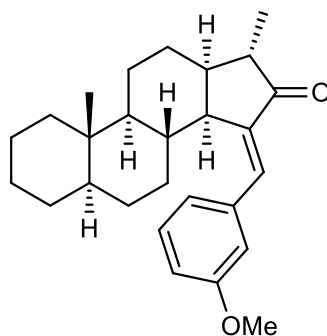
HRMS: számított $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ 415,2613 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, mért: 415,2607.

R_f: 0,63 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 8:1)

Olvadáspont: 127-129°C

Hozam: 94%

Fizikai megjelenés: fehér por

15-(3-Metoxi-benzilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41j)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 7,34 (széles s, 1H, Ar-CH=); 7,27 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H5'); 7,22-7,16 (m, 1H, Ar-H6'); 7,15-7,09 (m, 1H, Ar-H2'); 6,86 (ddd, $J=0,9$ Hz, 2,6 Hz, 8,2 Hz, 1H, Ar-H4'); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,14 (dd, $J_{\text{H}}=5,8$ Hz, 10,8 Hz, 1H, H14); 2,46-2,31 (m, 1H, H17); 1,99-1,90 (m, 1H, H12_a); 1,90-1,81 (m, 1H, H13); 1,79-1,72 (m, 1H, H1_a); 1,74-1,62 (m, 1H, H4_a); 1,71-1,62 (m, 2H, H12_b és H11_a); 1,54-1,45 (m, 2H, H7_a és H3_a); 1,42-1,31 (m, 1H, H3_b); 1,28-1,13 (m, 5H, H8, H2_a, H2_b, H4_b és H11_b); 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 18-CH₃); 1,08-0,95 (m, 3H, H5, H6_a és H6_b); 0,94-0,80 (m, 3H, H9, H1_b és H7_b); 0,67 (s, 3H, 19-CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 210,6 (C=O); 159,6 (Ar-C3'); 142,4 (C15); 137,4 (Ar-C1'); 132,1 (Ar-CH=); 129,5 (Ar-C5'); 123 (Ar-C6'); 115,9 (Ar-C2'); 114,5 (Ar-C4'); 55,5 (OCH₃); 52,4 (C9); 46,6 (C5); 46,5 (C14); 42,2 (C13); 41,5 (C17); 38,8 (C8); 38,7 (C1); 36,7 (C10); 33,2 (C7); 29,0 (C2); 28,9 (C6); 26,8 (C4); 25,1 (C12); 22,2 (C3); 19 (C11); 13,3 (C18); 12,5 (C19).

IR (KBr (cm⁻¹)): 2928, 2849, 1716, 1602, 1575, 1533, 1508, 1485, 1449, 1290, 1242, 1205, 1178, 1155, 1132, 1051, 920, 896, 773, 686, 613, 487, 449.

MS m/z (rel. int. %): 361 (100) [**M⁺-OCH₃**]; 171 (11); 161 (11); 131 (13); 128 (13); 121 (30); 115 (16); 109 (10); 107 (11); 95 (22); 93 (17); 91 (32); 81 (26); 79 (27); 77 (14); 69 (20); 67 (50); 55 (82); 53 (14); 43 (17); 41 (77).

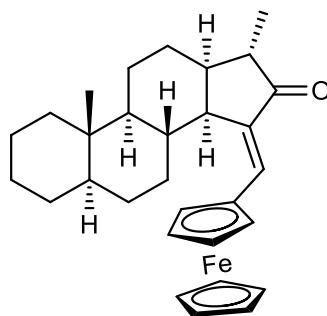
HRMS: számított C₂₇H₃₇O₂ 393,2794 [M+H]⁺, mért: 393,2805.

R_f: 0.55 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc 8:1)

Olvadáspont: 131-133°C

Hozam: 85%

Fizikai megjelenés: fehér por

15-Ferrocenilmetilidén-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41m)

¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 7,19 (s, 1H, Ar-CH=); 4,60-4,56 (m, 1H, Fc-H2'); 4,53-4,50 (m, 1H, Fc-H5'); 4,40-4,37 (m, 2H, Fc-H4'-H3'); 4,11 (s, 5H, Fc-Cp); 2,69 (dd, $J=5,6$ Hz, 10,6 Hz, 1H, H14); 2,37-2,27 (m, 1H, H17); 1,96-1,88 (m, 1H, H12_a); 1,82-1,71 (m, 1H, H1_a és H13); 1,70-1,61 (m, 4H, H12_b, H11_a, H7_a és H4_a); 1,56-1,47 (m, 1H, H3_a); 1,45-1,32 (m, 1H, H3_b); 1,25-1,12 (m, 6H, H11_b, H8, H4_b, H6_a és H2_{ab}); 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 18-CH₃); 1,06-1,01 (m, 3H, H6_b, H5 és H7_b); 0,97-0,84 (m, 2H, H1_b és H9); 0,68 (s, 3H, 18-CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 210,5 (C=O); 139,6 (C15); 133,4 (C20); 79,7 (Fc-C1'); 73,1 (Fc-C5'); 71,4 (Fc-C4'); 71,3 (Fc-C3'); 70,9 (Fc-C2'); 70,4 (5C; Cp); 53,1 (C9); 47,7 (C14); 47,5 (C5); 43,5 (C13); 42,3 (17); 39,5 (C1); 39,0 (C8); 37,5 (C10); 34,6 (C7); 29,7 (C2); 29,7 (C6); 27,5 (C4); 25,9 (C12); 22,9 (C3); 19,8 (C11); 14,0 (C18); 13,2 (C19).

IR (KBr (cm⁻¹)): 3073, 2922, 2868, 2849, 1705, 1616, 1447, 1375, 1287, 1256, 1227, 1165, 1139, 1105, 1069, 1045, 1030, 999, 986, 822, 503, 498, 478;

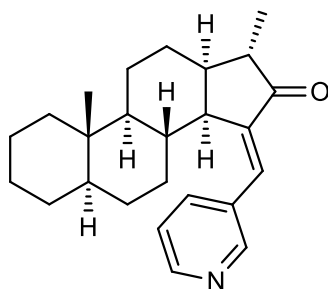
HRMS: számított C₃₀H₃₉FeO: 471,2350 [M+H]⁺, mért: 471,2348.

R_r: 0,46 (Szilikagél, toluol/EtOAc 25:1);

Olvadáspont: bomlékony

Hozam: 96%

Fizikai megjelenés: vörös por

15-(Piridin-3-ilmetilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41n)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,83 (széles s, 1H, Ar-H2'); 8,54 (széles s, 1H, Ar-H6'); 7,88 (d, $J=7,9$ Hz, 1H, Ar-H4'); 7,33 (s, 1H, C=CH-Ar); 7,32-7,28 (m, 1H, Ar-H5'); 3,13 (dd, $J=5,7$ Hz, 10,8 Hz, 1H, H14); 2,47-2,36 (m, 1H, H β 17); 1,99-1,92 (m, 1H, H12_a); 1,92-1,85 (m, 1H, H13); 1,79-1,60 (m, 4H, H1_a, H4_a, H11_a és H12_b); 1,54-1,46 (m, 1H, H3_a); 1,45-1,32 (m, 2H, H3_b és H7_a); 1,30-1,14 (m, 5H, H2_{ab}, H4_b, H8 és H11_b); 1,12 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, 18 α CH₃); 1,06-0,74 (m, 6H, H1_b, H5, H6_{ab}, H7_b és H9); 0,67 (s, 3H, 19-CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 210,0 (C=O); 151,4 (Ar-C2'); 149,6 (Ar-C4'); 144,2 (C15); 136,8 (Ar-C6'); 132,2 (Ar-C1'); 128,2 (C=CH-Ar); 123,4 (Ar-C5'); 52,4 (C9); 46,7 (C5); 46,5 (C14); 42,1 (C13); 41,6 (C17); 38,7 (C1); 38,7 (C8); 36,7 (C10); 33,2 (C7); 28,9 (C2); 28,8 (C6); 26,8 (C4); 25,0 (C12); 22,1 (C3); 18,9 (C11); 13,3 (C18); 12,5 (C19).

IR (KBr (cm^{-1})): 3048, 2920, 2872, 2855, 1713, 1618, 1582, 1560, 1476, 1445, 142, 1379, 1335, 1287, 1258, 1233, 1175, 1169, 1132, 1096, 1065, 1032, 1020, 995, 953, 920, 806, 731, 706, 615, 592, 527, 501, 478, 455.

MS m/z (rel. int. %): 363 (93) [M^+]; 362 (19); 348 (15); 335 (12); 308 (13); 307 (50); 305 (10); 280 (11); 268 (22); 255 (15); 254 (44); 252 (10); 241 (10); 240 (32); 227 (17); 226 (20); 212 (14); 201 (10); 200 (43); 199 (14); 198 (12); 187 (26); 186 (100); 184 (10); 170 (13); 168 (10); 158 (31); 157 (12); 156 (35); 154 (10); 144 (14); 143 (16); 142 (12); 133 (39); 130 (34); 117 (22); 106 (10); 105 (11); 95 (15); 94 (12); 93 (61); 92 (22); 91 (23); 81 (25); 80 (14); 79 (32); 77 (19); 69 (11); 67 (51). 65 (10); 55 (62); 53 (15); 41 (50).

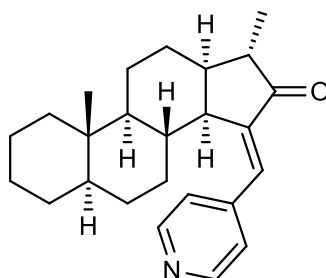
HRMS: számított $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}$: 364,2640 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, mért: 364,2643.

Rr: 0,56 (szilikagél, toluol/MeOH 12:1)

Olvadáspont: 148-151°C

Hozam: 83%

Fizikai megjelenés: fehér por

15-(Piridin-4-ilmetilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41o)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,65-8,55 (m, 2H, Ar-H2'-H6'); 7,43-7,35 (m, 2H, Ar-H3'-H5'); 7,26 (s, 1H, C=CH-Ar, átlapol a CDCl_3 -al); 3,11 (dd, $J=5,6$ Hz, 10,8 Hz, 1H, H14); 2,47-2,32 (m, 1H, H17); 2,00-1,82 (m, 2H, H12_a és H13); 1,78-1,57 (m, 4H, H1_a, H4_a, H11_a és H12_b); 1,54-1,45 (m, 1H, H3_a); 1,42-1,28 (m, 2H, H3_b és H7_a); 1,26-1,13 (m, 4H, H2_{ab}, H4_b és H8); 1,11 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, 18 α CH₃); 1,09-1,03 (m, 1H, H11_b); 1,02-0,81 (m, 5H, H1_b, H5, H6_{ab} és H9); 0,75-0,68 (m, 1H, H7_b); 0,65 (s, 3H, 19-CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 209,9 (C=O); 150,3 (Ar-C2'-C6'); 145,9 (C15); 143,9 (Ar-C4'); 128,9 (C=CH-Ar); 124,0 (Ar-C3'-C5'); 52,4 (C9); 46,5 (C14); 46,4 (C5); 41,9 (C13); 41,6 (C17); 38,6 (C1); 38,5 (C8); 36,7 (C10); 33,0 (C7); 28,9 (C2); 28,7 (C6); 26,7 (C4); 24,9 (C12); 22,1 (C3); 18,9 (C11); 13,2 (C18); 12,4 (C19).

IR (KBr (cm^{-1})): 3053, 2920, 2857, 1713, 1634, 1589, 1545, 1447, 1412, 1377, 1281, 1263, 1229, 1211, 1165, 1130, 1067, 1049, 1032, 993, 907, 806, 727, 642, 575, 540, 501, 480, 459.

MS m/z (rel. int. %): 363 [M^+] (81); 348 (13); 335 (13); 307 (15); 280 (13); 268 (28); 255 (14); 254 (26); 241 (12); 240 (31); 227 (16); 226 (17); 213 (11); 212 (18); 207 (13); 200 (48); 199 (29); 187 (21); 186 (63); 184 (13); 170 (16); 168 (10); 158 (25); 157 (12); 156 (33); 144 (12); 143 (19); 142 (12); 133 (21); 130 (22); 129 (13); 128 (13); 119 (14); 117 (23); 115 (15); 109 (13); 107 (14); 106 (12); 105 (11); 95 (20); 94 (10); 93 (75); 92 (13); 91 (36); 81 (40); 80 (37); 79 (49); 78 (11); 77 (28); 73 (21); 69 (18); 68 (13); 67 (78); 65 (14); 55 (100); 54 (12); 53 (24); 43 (14); 41 (79); 39 (16).

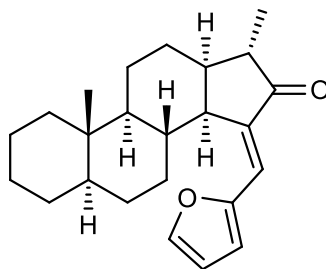
HRMS: számított $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}$ 364,2640 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, mért: 364,2643.

Rr: 0,45 (szilikagél, toluol/MeOH 12:1)

Olvadáspont: 190-193°C

Hozam: 70%

Fizikai megjelenés: fehér por

15-(Furán-2-ilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41p)

$^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 7,49 (s, 1H, Ar-H5'); 7,11 (s, 1H, C=CH-Ar); 6,65 (d, $J=3,3$ Hz, 1H, Ar-H3'); 6,50-6,43 (m, 1H, Ar-H4'); 3,21-3,08 (m, 1H, H α 14); 2,45-2,33 (m, 1H, H β 17); 1,91 (d, $J=12,3$ Hz, 1H, H12 $_a$); 1,86-1,73 (m, 2H, H1 $_a$ és H α 13); 1,73-1,59 (m, 3H, H4 $_a$, H11 $_a$ és H12 $_b$); 1,57-1,45 (m, 2H, H3 $_a$ és H7 $_a$); 1,42-1,33 (m, 1H, H3 $_b$); 1,30-1,12 (m, 8H, H2 $_{ab}$, H4 $_b$, H6 $_{ab}$, H7 $_b$, H8 és H11 $_b$); 1,07 (d, $J=6,7$ Hz, 2H, 18 α CH $_3$); 1,01-0,84 (m, 3H, H1 $_b$, H4 és H9); 0,69 (s, 3H, 19-CH $_3$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,62 MHz, CDCl_3) δ : 210,6 (C=O); 151,9 (Ar-C4'); 144,2 (Ar-C1'); 139,4 (C15); 118,4 (C=CH-Ar); 116,9 (Ar-C3'); 112,4 (Ar-C2'); 52,4 (C9); 47,0 (C14); 46,7 (C5); 42,6 (C13); 41,8 (C17); 38,9 (C1); 37,9 (C8); 36,8 (C10); 32,3 (C7); 29,1 (C2); 29,1 (C6); 26,9 (C4); 25,2 (C12); 22,3 (C3); 19,3 (C11); 13,3 (C18); 12,6 (C19).

IR (KBr (cm^{-1})): 3130, 3109, 2922, 2853, 1709, 1616, 1549, 1476, 1456, 1444, 1375, 1335, 1260, 1233, 1192, 1177, 1136, 1109, 1091, 106, 1020, 999, 932, 910, 883, 810, 764, 748, 702, 638, 594, 536, 492.

MS m/z (rel. int. %): 352 (68) [M^+]; 297 (12); 296 (53); 271 (24); 202 (11); 201 (21); 189 (12); 188 (21); 187 (24); 175 (35); 174 (18); 159 (11); 150 (24); 149 (17); 147 (15); 146 (20); 145 (25); 135 (34); 134 (12); 133 (12); 131 (20); 129 (13); 128 (11); 122 (13); 121 (100); 117 (30); 115 (21); 109 (23); 107 (16); 105 (23); 103 (10); 95 (25); 93 (21); 91 (45); 81 (71); 79 (31); 78 (10); 77 (23); 69 (13); 67 (47); 65 (11); 55 (65); 53 (17); 43 (11); 41 (46); 39 (11).

HRMS: számított $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_2$ 353,2481 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, mért: 353,2479.

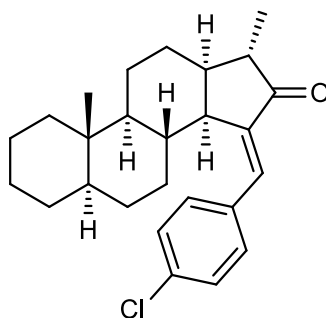
R $_f$: 0,83 (szilikagél, toluol/MeOH 12:1)

Olvadáspont: 181-184°C

Hozam: 87%

Fizikai megjelenés: barnás vörös kristály

15-(4-Klór-benzilidén)-(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (41q)



¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ : 7,56-7,48 (m, 2H, Ar-H2'-H6'); 7,36-7,29 (m, 3H, Ar-H3'-H5' és Ar-CH=); 3,10 (dd, $J=5,7$ Hz, 10,8 Hz, 1H, H14); 2,44-2,33 (m, 1H, H17); 1,99-1,90 (m, 1H, H12_a); 1,88-1,81 (m, 1H, H13); 1,80-1,70 (m, 1H, H1_a); 1,70-1,59 (m, 3H, H11_a, H4_a és H12_b); 1,51-1,32 (m, 3H, H7_a, H3_a és H3_b); 1,26-1,14 (m, 5H, H11_b, H4_b, H8 és H2_{ab}); 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 18-CH₃); 1,06-0,74 (m, 6H, H9, H5, H6_{ab}, H1_b és H7_b); 0,66 (s, 3H, 19-CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (100,62 MHz, CDCl₃) δ : 210,4 (C=O); 142,5 (C15); 134,8 (Ar-C4'); 134,6 (Ar-C1'); 131,6 (Ar-C2'-C6'); 130,8 (Ar-CH=); 128,9 (Ar-C3'-C5'); 52,4 (C9); 46,6 (C14); 46,5 (C5); 42,1 (C13); 41,5 (C17); 38,9 (C8); 38,7 (C1); 36,7 (C10); 33,3 (C7); 28,9 (C2); 28,8 (C6); 26,8 (C4); 25,0 (C12); 22,1 (C3); 18,9 (C11); 13,3 (C18); 12,5 (C19).

IR (KBr (cm⁻¹)): 2918, 2852, 1734, 1708, 1676, 1653, 1647, 1635, 1616, 1570, 1560, 1533, 1508, 1489, 1465, 1458, 1406, 1261, 1168, 1134, 1091, 1006, 925, 821, 732, 669, 530, 503, 437.

HRMS: számított C₂₆H₃₃ClONa 419,2118 [M+Na]⁺, mért: 419,2119.

R_r: 0,65 (szilikagél, toluol/EtOAc, 25:1)

Olvadáspont: 106-108°C

Hozam: 84%

Fizikai megjelenés: fehér por

ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkám során változtatható polaritású oldószerek alkalmazhatóságát vizsgáltam szteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációs reakcióiban. Olyan módszert dolgoztam ki, amellyel enyhe körülmények között jó hozammal sikerült előállítani a kívánt szteroidszármazékokat, emellett a katalizátorként és oldószerként használt bázis szén-dioxiddal történő ionfolyadék kialakítását követően többször újrafelhasználható volt a hozamok jelentős csökkenése nélkül. Munkám első két részében természetes alapvázal rendelkező 17-keto-, illetve 16-formil-szteroidok Claisen-Schmidt-kondenzációját vizsgáltam, míg a harmadik részben nem-természetes alapvázal rendelkező 16-ketoszteroidok és aromás aldehidek kondenzációs reakcióját hajtottam végre.

Az **5**, **10** és **12** 17-ketoszteroidok és aromás aldehidek Claisen-Schmidt-kondenzációja során sikeresen alkalmaztam az nBu-TMG-t (**3**) katalizátorként és oldószerként. Megállapítottam, hogy az ionfolyadék kialakításához szükséges metanol jelenlétében hosszabb reakcióidőre volt szükség, és feltételezhetően az alkohol párolgása miatt a kísérletek nem voltak reprodukálhatók. Az alkoholkomponenst etilénlikolra (**8b**) cseréve a reakciók jó hozammal szolgáltatták a kívánt termékeket. Az nBu-TMG (**3**)/etilénlikol (**8b**) elegyet sikerült többször felhasználnom a kondenzációs reakció során a hozam csökkenése nélkül. Az nBu-TMG-ből (**3**) és etilénlikolból (**8b**) szén-dioxid hatására kialakuló ionfolyadék szakirodalomban nem volt ismert, így különböző spektroszkópiai mérésekkel és kvantumkémiai számításokkal meghatároztam annak szerkezetét.

A munkám második részében használt 17-klór-16-formil- (**14** és **16**), valamint 17-imidazolil-16-formil-szteroidokat (**33** és **34**) magam állítottam elő. A Claisen-Schmidt-kondenzáció során a reagens keton feleslegben történő alkalmazásakor bizonyos esetekben egy dominó termék is keletkezett, amely a kondenzációs reakcióban képződő α,β -telítetlen keton és a feleslegben alkalmazott keton közötti Michael-addíciójából származott. Az α,β -telítetlen keton és a dominó termék keletkezése a reakciókörülményekkel szabályozható volt. Az nBu-TMG (**3**) mellett kísérletet tettem az iPr-TMG (**27**) és a tBu-TMG (**29**) bázisok alkalmazására is. Az iPr-TMG (**27**)/alkohol elegyek esetében szén-dioxid hatására fehér kristálykiválást tapasztaltam, amely nem volt a későbbiekben megbontható. A tBu-TMG (**29**)/alkohol rendszerből az ionfolyadék kialakítható volt, azonban a szén-dioxidot nem lehetett a bázis párolgása nélkül eltávolítani. Ugyanakkor a termék elválasztását a

bázistól megkönnyítette az ionfolyadék kialakítása. Utóbbi ionfolyadék szerkezetét spektroszkópai módszerekkel igazoltam. Ezt követően a korábban már alkalmasnak bizonyult nBu-TMG (**3**)/etilénglikol (**8b**) elegyet több szteroidszármazék előállításánál sikeresen alkalmaztam.

Doktori munkám harmadik részében nem természetes alapvázal rendelkező 16-keto szteroidot állítottam elő, majd aromás aldehidek jelenlétében vizsgáltam a Claisen-Schmidt-kondenzációs reakciót. A szteroid 15-ös pozíciója egy kevésbé reakcióképes része a vegyületnek, így az nBu-TMG (**3**) nem volt alkalmas katalizátor. A nagyobb bázicitással rendelkező tBu-TMG (**29**) alkalmazásakor a terméket jó hozammal sikerült izolálni. Vizsgálataim során kiderült, hogy a **40** szteroid Claisen-Schmidt-reakciójában az alkohol komponensnek kulcsfontosságú szerepe van: hidrogénkötés révén növeli a keton reakciókészségét, így ko-katalizátorként vesz részt a reakcióban. A hidrogénkötés kialakításának lehetőségeit FT-IR mérésekkel és kvantumkémiai számításokkal vizsgáltam. Igazoltam, hogy az etilénglikol (**8b**) (és a hozzá hasonló szerkezetű diolok vagy erősen poláris, savasabb alkoholok) két hidrogénkötést alakítanak ki a szteroid C=O csoportjával, amelynek következtében a reakció első lépésében, a szteroid 15-ös helyzetű α -hidrogénjének leszakításához tartozó gátmagasság csökken, így a reakció kedvezményezettebb. Mivel korábban igazoltam, hogy a tBu-TMG (**29**) alapú ionfolyadék nem alakítható vissza, így a munkám során az MTBD-t (**42**) alkalmaztam a továbbiakban. Különböző spektroszkópai mérésekkel meghatároztam az MTBD (**42**)/etilénglikol (**8b**) elegyből szén-dioxid hatására kialakuló ionfolyadék szerkezetét, majd az elegyet 5 cikluson keresztül felhasználva kiváló hozammal izoláltam az előállítani kívánt szteroid terméket. Ezt követően több heterociklust is tartalmazó szteroidszármazékokat szintetizáltam.

Munkám során összesen 48 szteroidszármazékot állítottam elő, amelyből 46 az szakirodalomban eddig nem ismert vegyület. Az új vegyületek szerkezetét ^1H -, ^{13}C -NMR, IR és MS mérésekkel bizonyítottam. A nem természetes alapvázal rendelkező szteroidszármazékok szerkezetigazolásához COSY, DEPT és HSQC méréseket is használtam. Röntgendiffrakciós mérésekkel igazoltam, hogy a **11f**, **13h** és **41a** szteroidok szerkezete a vártak megfelelő volt.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Bruckner, Gy. *Szerves kémia, II-2. kötet*, Tankönyvkiadó Budapest, **1981**, 1468.
- [2] Gergely, P.; Penke, B.; Tóth, Gy. *Szerves és bioorganikus kémia*, Alliter Kidaói és Oktatásfejlesztő Alapítvány, **2002**, 283.
- [3] Moss, G. P. *Pure and Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1785-1822.
- [4] Prassas, I.; Diamandis, E. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 926-935.
- [5] Slingerland, M.; Cerella, C.; Guchelaar, H. J.; Diederich, M.; Gelderblom, H. *Invest. New Drug*, **2013**, *31*, 1087-1094.
- [6] Barnes, P. J.; Pedersen, S. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1993**, *148*, S1-S26.
- [7] Van der Velen, V. H. *Mediators Inflamm.* **1998**, *7*, 229-237.
- [8] Frew, J. W.; Murell, D. F. *Dermatol. Clin.* **2011**, *29*, 535-544.
- [9] Gupta, A.; Kumar, B. S.; Negi, A. S. *J. Steroid Biochem.* **2013**, *137*, 242-270.
- [10] Xiao, J.; Gao, M.; Fei, B.; Huang, G.; Diao, Q. *Fitoterapia*, **2020**, *147*, 104757-104764.
- [11] Deluca, D.; Krazeisen, A.; Breitling, R.; Prehb, C.; Möller, G.; Adamski, J. *J. Steroid Biochem.* **2005**, *93*, 285-292.
- [12] Marchais-Oberwinkler, S.; Henn, C.; Möller, G.; Klein, T.; Negri, M.; Oster, A.; Spadaro, A.; Wert, R.; Wetzel, T.; Xu, K.; Frotscher, M.; Hartmann, R. W.; Adamski, J. *J. Steroid Biochem.* **2011**, *125*, 66-82.
- [13] Allan, G. M.; Lawrence, H. R.; Cornet, J.; Bubert, C.; Fischer, D. S.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H. J.; Purohit, A.; Day, M. F.; Mahon, M. F.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1325-1345.
- [14] Messinger, J.; Husen, B.; Koskimies, P.; Hirvelä, L.; Kallio, L.; Saarenketo, P.; Thole, H. *Mol. Cell. Endocrin.* **2009**, *301(1-2)*, 216-224.
- [15] Ádám, V. *Orvosi biokémia*, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió Kft., **2016**, 616.
- [16] Mellon, S. H.; Griffin, L. D.; Compagnone, N. A. *Brain Res. Rev.* **2001**, *37(1-3)*, 3-12.
- [17] Purdy, R. H.; Morrow, A. L.; Moore, P. H.; Paul, S. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, *88(10)*, 4553-4557.
- [18] Gee, K.W. *Mol. Neurobiol.* **1988**, *2(4)*, 291-317.

-
- [19] Hosie, A. M.; Wilkons, M. E.; Da Silva, H. M. A.; Smart, T. G. *Nature*, **2006**, *444*, 486-489.
- [20] Hosie, A. M.; Clarke, L.; Da Silva, H. M. A.; Smart, T. G. *Neuropharm.* **2009**, *56*, 149-154.
- [21] Johansson, M.; Strömberg, J.; Ragagnin, G.; Doverskog, M.; Bäckstörn, T. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2016**, *160*, 98-105.
- [22] Henderson, L. P. *Neuropharmacology*, **2007**, *52*, 1439-1453.
- [23] Bengtsson, S. K. S.; Bäckström, T.; Brinton, R.; Irwin, R. W.; Johansson, M.; Sjöstedt, J.; Wang, M. D. *Neurobiol. Stress*, **2020**, *12*, 100206.
- [24] Nilius, B. *BBA-Mol. Basis Dis.* **2007**, *1772(8)*, 805-812.
- [25] Nilius, B.; Szállási, Á. *Phram. Rev.* **2014**, *66*, 676-814.
- [26] Bianchi, B. R.; Lee, C. H.; jarvis, M. F.; El Kouthen, R.; Moreland, R. B.; Faltynek, C. R.; Puttfarcken, P. S. *Eur. J. Pharm.* **2006**, *537*, 20-30.
- [27] Tominaga, M.; Caterina, M. J., Malmberg, A. B.; Rosen, T. A.; Gilbert, H.; Skinner, K.; Raumann, B. E.; Basbaum, A. I.; Julius, D. *Neuron*, **1998**, *21*, 531-543.
- [28] Welch, J. M.; Simon, S. A.; Reinhart, P. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, 13889-13894.
- [29] Szolcsányi, J. *Brit. J. Phamacol.* **2008**, *155*, 1142-1144.
- [30] Gavva, N. R. *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**, *29*, 550-557.
- [31] Cao, E.; Cordeo-Morales, J. F.; Liu, B.; Qin, F.; Julius, D. *Neuron*, **2013**, *77*, 667-679.
- [32] Pedersen, S. F.; Owsianik, G.; Nilius, B. *Cell Calcium*, **2005**, *38*, 233-252.
- [33] Clapham, D. E.; Runnels, L. W.; Strübing, C. *Nature Rev.* **2001**, *2*, 387-396.
- [34] Papkosta, M.; Dalle, C.; Haythornthwaite, A.; Cao, L.; Stevens, E. B.; Burgess, G.; Russel, R.; Cox, P. J.; Phillips, S. C.; Grimm, C. J. *Biol. Chem.* **2011**, *286*, 39663-39762.
- [35] Jordt, S. E.; Julius, D. *Cell*, **2002**, *108*, 421-430.
- [36] Liu, L. Simon, S. A. *Brain Res.* **1998**, *809*, 246-252.
- [37] Szőke, É.; Börzsei, R.; Tóth, D. M.; Lengl, O.; Helyes, Zs.; Sándor, Z.; Szolcsányi J. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *628*, 67-74.
- [38] Sággy, É.; Szőke, É.; Payrits, M.; Helyes, Zs.; Börzsei, R.; Erostyák, J.; Jánosi, T. Z.; Sétáló Jr. Gy.; Szolcsányi, J. *Pharmacol. Res.* **2015**, *100*, 101-116.
-

-
- [39] Nilius, B.; Voets, T.; Peters, J. *Sci. Signal*, **2005**, 295, 1-9.
- [40] Szállási, Á.; Blumberg, P. M. *Complex Regulation of TRPV1 by Vanilloids*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2007**, 85.
- [41] Szánti-Pintér, E.; Wouters, J.; Gömöry, Á.; Sággy É.; Szőke, É.; Helyes, Zs.; Kollár, L.; Skoda-Földes R. *Steroids*, **2015**, 104, 284-293.
- [42] Butenandt, A.; Wolff, A.; Karlson, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, 74, 1308-1312.
- [43] Nambara, T.; Kudo, T.; Hosoda, H.; Motojima, K.; Goya, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 2366-2370.
- [44] Nambara, T.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 2156-2162.
- [45] Goto, J.; Sudo, K.; Nambara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 1140-1144.
- [46] Nambara, T.; Hosoda, H.; Usumi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 1687-1693.
- [47] Trudeau, V. L.; Heyne, B.; Blais, J. M.; Temussi, F.; Atkinson, S.K.; Pakdel, F.; Papesku, J. T.; Marlatt, V. L.; Scaiano, J. C.; Previtiera, L.; Lean, D. R. S. *Front. Endocrinol.* **2011**, 2(83), 1-13.
- [48] Boar, R. B.; Jetuah, F. K.; McGhie, J. F.; Robinson, M. S.; Barton, D. H. R. *J.C.S. Chem. Comm.* **1975**, 19, 2163-2165.
- [49] Boivin, J.; Schiano, A. M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7849-7852.
- [50] Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids*, **2003**, 68, 277-288.
- [51] Yaremenko, F. G.; Khvat, A. V. *Mendeleev Commun.* **1994**, 4(5), 187-188.
- [52] Horváth, A, Szájli, Á.; Kiss, R.; Kóti, J.; Mahó, S.; Skoda-Földes, R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6048-6056.
- [53] Zhao, D.; Liao, Y.; Zhang, Z. *Clean*, **2007**, 35, 42-48.
- [54] Pham, T. P. T.; Cho, C. W.; Yun, Y. S. *Water Res.* **2010**, 44, 352-372.
- [55] Shang, Y.; Li, H.; Zhang, S.; Xu, H.; Wang, Z., Zhang, L.; J. Zhang, *Chem. Eng. J.* **2011**, 175, 324-329.
- [56] Jessop, P. G.; Heldebrant, D. J.; Li, X.; Eckert, C.A.; Liotta, C. L. *Nature*, **2005**, 436, 1102.
- [57] Blasucci, V.; Dilek, C.; Huttenhower, H.; John, E.; Llopis-Mestrem V.; Pollet, P.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. *Chem. Commun.* **2009**, 1, 116-118.
- [58] Phan, L.; Chiu, D.; Heldebrant, D. J.; Huttenhower, H.; John, E.; Li, X.; Pollet, P.; Wang, R.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Jessop, P. G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, 47, 539-545.
-

-
- [59] Hart, R.; Pollet, P.; hahne, D. J.; John, E.; Llopis-Mestre, V.; Blasucci V.; Huttenhower, H.; Leitner W.; Eckert, C. A., Liotta, C. L. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1082-1090.
- [60] Jessop, P. G.; Mercel, S. M.; Heldebrant, D. J. *Energy Environm. Sci.* **2012**, *5*, 7240-7253.
- [61] Zhang, S.; He, L. N. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 980-988.
- [62] Shannon, M. S.; Bara, J. E. *Separ. Sci. Tech.* **2012**, *47*, 178-188.
- [63] Heldebrant, D. J.; Koech, P. K.; Rainbolt, J. E.; Zheng, F. *Energy Procedia*, **2011**, *4*, 216-223.
- [64] Heldebrant, D. J.; Koech, P. K.; Rainbolt, J. E.; Zheng, F. *Chem. Eng. J.* **2011**, *171*, 794-800.
- [65] Rajamanickam, R.; Kim, H.; Park, J. W. *Sci. Reports.* **2015**, *5*, 1-7.
- [66] Pollet, P.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 609-614.
- [67] Blasucci, V. M.; Hart, R.; Pollet, P.; Liotta, C. L. *Fluid Phase Equilibr.* **2010**, *294*, 1-6.
- [68] Phan, L. Andreatta, J. R.; Horvey, L. K.; Edie, C. F.; Luco, A. L.; Mirchandani, A.; Darensbourg, D. J.; Jessop, P. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 127-132.
- [69] Carrera, G. V. S. M.; Jordão, N.; Santos, M. M.; Da Ponte, M. N.; Branco, L. C. *RSC Adv.* **2015**, *5(45)*, 35564-35571.
- [70] Yu, T.; Yamada, T.; Gaviola, G. C.; Weiss, R. G. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 5337-5344.
- [71] Heldebrant, D. J.; Yonker, C. R.; Jessop, P. G.; Phan, L. *Energy Environ. Sci.* **2008**, *1*, 487-493.
- [72] Assaf, K. I.; Qaroush, A. K.; Eftaiha, A. F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 15403-15411.
- [73] Claisen, R. L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2460-2468.
- [74] Schmidt, J. G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *14*, 1459-1461.
- [75] Kshatriya, R.; Jajurkar, V. P.; Saha, S. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 811-833.
- [76] Shah, D. N.; Parikh, S. K.; Shas, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2223-2224.
- [77] Das, S.; Porashar, B.; Saikia, S.; Borah, R. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 3041-3047.
- [78] Mamedov, V. A.; Mustakimova, L. V.; Gerasimov, O. A. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 517-524.
- [79] Shinde, S.; Tarade, K.; Mitra, G.; Rode, C. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 392-400.

-
- [80] Noyce, D. S.; Pryor, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1397-1401.
- [81] Ikeda, G. K.; Jang, K.; Mundle, S. O. C.; Dicks, A. P. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 1341-1343.
- [82] Rafiee, E.; Rahimi, F. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 361-367.
- [83] Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Sharma, N. D.; More O'Ferral, R. A.; Kelly, S. *C. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7822-7823.
- [84] Richard, J. P.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1373-1383.
- [85] Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Primo, J. J. *Catal.* **1995**, *151*, 60-66.
- [86] Mukaiyama, T. *Organic reaction, The directed aldol reaction (Chapter 3.)*, **2005**, Wiley Online Library, 203-331.
- [87] Rádai, Z.; Kiss, N. Zs.; Keglevich Gy, *Curr. Org. Chem.*, **2018**, *22*, 533-556
- [88] Formentin, P.; García, H.; Leyva, A. *J. Mol. Cat. A.* **2004**, *214*, 137-1342.
- [89] Wang, Y.; Gong, X.; Dai, L. *Chinese J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1470-1473.
- [90] Wang, B.; Qin, L.; Mu, T.; Xue, Z.; Gao, G. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7113-7131.
- [91] Yang, S. D.; Wu, L. Y.; Pan, Z. L.; Liang, Y. M. *J. Mol. Cat. A.* **2007**, *268*, 107-111.
- [92] Bano, K.; Jain, A.; Sarkar, R.; Panda, T. K. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 4470-4477.
- [93] Davoodina, A.; Yassaghi, G. *Chinese J. Cat.* **2012**, *33*, 1950-1957.
- [94] Qian, H.; Liu, D.; Lv, C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 1146-1149.
- [95] Shen, J.; Wang, H.; Liu, H.; Sun, Y.; Liu, Z. *J. Mol. Cat. A.* **2008**, *280*, 24-28.
- [96] Huang, J.; Zhang, X.; Amstrong, D W. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9231-9235.
- [97] Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 317-328.
- [98] Giacalone, F.; Guttadauria, M.; Lo Meo, P.; Riela, S.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 274-2760.
- [99] Aratake, S.; Itoh, T.; Okano, T.; Nagae, N.; Sumiya, T.; Shoji, M.; Hayashi, Y. *Chem-Eur. J.* **2007**, *13*, 10246-10256.
- [100] Durán-Valle, C. J.; Fonseca, I. M.; Calvino-Caslida, V.; Picallo, M.; López-Peinado, A. J.; Matín-Aranda, R. M. *Catal. Today*, **2005**, *107-108*, 500-506.
- [101] Climent, M. J.; Garcia, H.; Primo, J.; Corma, A. *Catal. Lett.* **1990**, *4(1)*, 85-91.
- [102] Varma, R. S.; Kabalka, G. W.; Evans, L. T.; Pagni, R. M. *Synthetic Commun.* **1985**, *15*, 279-284.
- [103] Drexler, M. T.; Amiridis, M. D. *J. Catal.* **2003**, *241*, 136-145.
-

-
- [104] Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *J. Catal.* **2004**, *221*, 474-482.
- [105] Solhy, A.; Tahir, R.; Sebti, S.; Skouta, R.; Bousmina, M.; Zahouily, M.; Larzek, M. *Appl. Catal. A-Gen.* **2010**, *374*, 189-193.
- [106] Macquarrie, D. J.; Nazih, R.; Sebti, S. *Green Chem.* **2002**, *4*, 56-59.
- [107] Sebti, S.; Saber, A.; Rhihil, A.; Nazih, R.; Tahir, R. *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, *206*, 217-220.
- [108] Ballini, R.; Bosica, G.; Maggi, R.; Ricciutelli, M.; Righi, P.; Sartori, G.; Sartorio, R. *Green Chem.* **2001**, *3*, 178-180.
- [109] Chtourou, M.; Abdelhédi, R.; Frikha, M. H.; Trabelsi, M. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 246-249.
- [110] Sebti, S.; Solhy, A.; Tahir, R.; Boulaajaj, S.; Mayoral, J. A.; Fraile, J. M.; Kossir, A.; Oumimoun, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7953-7955.
- [111] Mazumder, N. A.; Rano, R. *J. Ind. Eng. Chem.* **2015**, *29*, 359-365.
- [112] Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Yadav, J.; Kantam, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1369-1371.
- [113] Li, J. T.; Chen, G. F.; Wang, J. X.; Li, T. S. *Synthetic Commun.* **1999**, *29*, 965-971.
- [114] Li, J. T.; Yang, W. Z.; Wang, S. X.; Li, S. H.; Li, T. S. *Ultrason. Sonochem.* **2002**, *9*, 237-239.
- [115] Li, J. T.; Ynag, W. Z.; Chen, G. F.; Li, T. S. *Synthetic Commun.* **2003**, *33*, 2619-2625.
- [116] Ding, L.; Wang, W.; Zhang, A. *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14*, 563-567.
- [117] Calvino, V.; Picallo, M.; López-Pinado, A. J.; Martín-Aranda, R. M.; Duán-Valle, C. J. *App. Surf. Sci.* **2006**, *252*, 6071-6074.
- [118] Jin, H.; Xiang, L.; Wen, F.; Tao, K.; Liu, Q.; Hou, T. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 681-683.
- [119] Yan, C. G.; Sun, J. *Synthetic Commun.* **2000**, *30*, 3809-3814.
- [120] Lahyani, A.; Chtourou, M.; Frikha, M. H.; Trabelsi, M. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 1296-1301.
- [121] Jaitak, V.; Kaul, V. K.; Das, P. *Indian J. Chem. B.* **2013**, *52*, 1137-1145.
- [122] Kakati, D.; Sarma, J. C. *Chem. Cent. J.* **2011**, *5*, 1-5.
- [123] Li, Z.; Zhao, H.; Han, H.; Liu, Y.; Song, J.; Gou, W.; Chu, W.; Sun, Z. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3984-3988.

-
- [124] Tamuly, C.; Saikia, I.; Hazarika, M.; Bordoloi, M.; Hussian, N.; Das, M. R.; Deka, K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 8604-8608.
- [125] Krishnakumar, B.; Velmurugan R.; Swaminathan, M. *Catal. Commun.* **2011**, *12*, 375-379.
- [126] Rayar, A.; Vatía, M. S. I., Ferroud, C. *SpringerPlus*, **2015**, *4*, 8-12.
- [127] Shorey, S.; Choudhary, P. C.; Intodia, K. *Chem. Sci. Trans.* **2013**, *2*, 343-348.
- [128] Kakati, D.; Baruna, N. C. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 637-642.
- [129] Sinhamahapatra, A.; Sutradhar, N.; Roy, B.; Pal, P.; Bajaj, H. C.; Panda, A. B. *Appl. Catal. B-Environ.* **2011**, *103*, 378-387.
- [130] Singh, J. P.; Dulawat, M.; Jaitawat, N.; Chundawat, S. S.; Devpura, A.; Dulawat, S. *S. Indian J. Chem. B.* **2012**, *51*, 1623-1627.
- [131] Nagajyothi, P. C.; Minh An, T. N.; Sreekanth, T. V. M.; Lee, J. II.; Joo, D. L.; Lee, K. D. *Mater. Lett.* **2013**, *108*, 160-163.
- [132] Arenas-González, A.; Mendez-Delgado, L. A.; Merino-Monitel, P.; Pardón, J. M.; Montiel-Smith, S.; Vega-Báez, J. L.; Meza-Reyes, S. *Steroids*, **2016**, *116*, 13-19.
- [133] Romero-López, A.; Montiel-Smith, S.; Meza-Reyes, S.; Merino-Montiel, P.; Vega-Baez, J. L. *Steroids*, **2014**, *87*, 86-92.
- [134] Cai, X.; Zhao, S.; Cai, D.; Zheng, J.; Zhu, Z.; Zheng, Z.; Zhu, H.; Chen, Y. *Steroids*, **2019**, *146*, 70-78.
- [135] Kakati, D.; Sarma, R. K.; Saikia, R.; Barua, N. C.; Sarma, J. C. *Steroids*, **2013**, *78*, 321-326.
- [136] Zhao, J. W.; Gou, J. W.; Huang, M. J.; You, Y. Z.; Wu, Z. H.; Liu, H. M.; Huang, L. H. *Steroids*, **2019**, *150*, 108431.
- [137] Yu, B.; Shi, X. J.; Qi, P. P.; Yu, D. Q.; Liu, H. M. *J. Steroids Biochem.* **2014**, *141*, 121-134.
- [138] Jung, J. C.; Watkins, E. B., Avery, M. A. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 77-94.
- [139] Bansal, E.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 81-92.
- [140] Ahn, J. H.; Kim, H. M.; Jung, S. H.; Kang, S. K.; Kim, K. R.; Rhee, S. D.; Yang, S. D.; Cheon, H. G.; Kim, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4461-4465.
- [141] Iványi, Z.; Szabó, N.; Huber, J.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider Gy. *Steroids*, **2012**, *77*, 566-574.
- [142] Banday, A. H.; Mir, B. P.; Lone, I. H.; Suri, K. A.; Kumar, H. M. S. *Steroids*, **2010**, *75*, 805-809.
-

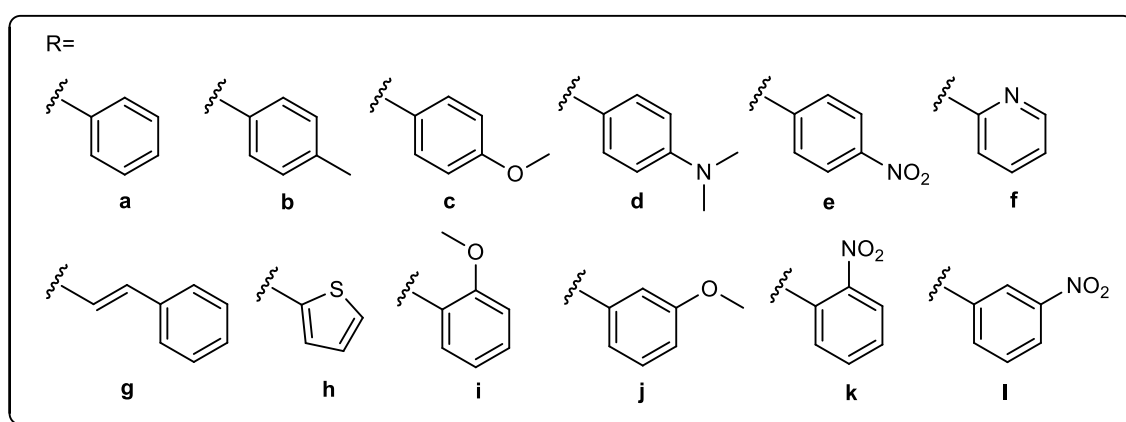
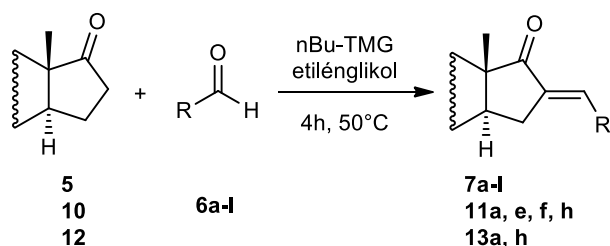
-
- [143] Huttenhower, H. A. *PhD Thesis*, Georgia Institute Of Technology (USA), **2010**.
- [144] Hart, R. J. *PhD Thesis*, Georgia Institute Of Technology (USA), **2011**.
- [145] National Institute of Standard and Technology, Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, <http://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>, utolsó elérés dátuma: 2023. május 15.
- [146] Allan, G. M.; Lawrence, H. R.; Cornet, J.; Bubert, C.; Fischer, D. S.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H. J.; Purohit, A.; Day, M. F.; Mahon, M. F.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1325-1345.
- [147] Herman, B. E.; Kiss, A.; Wölfling, J.; Mernyák, E.; Szécsi, M.; Schneider, Gy. *J. Enzym Inhib. Med. Ch.* **2019**, *34*, 1271-1286.
- [148] Njar, V. C. O.; Klus, G. T.; Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2777-2782.
- [149] Grimwade, M. J.; Lester, M. G. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 4535-4541.
- [150] Sciaky, R.; Pallini, U. *Tetrahedron*, **1964**, *28*, 1839-1845.
- [151] Siddiqui, A. U.; Maheswar Rao, V. U.; Maimirai, M.; Siddiqui, A. H. *Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 353-354.
- [152] Gogoi, S.; Shekarrao, K.; Duarah, A.; Bora, T. C.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *Steroids*, **2012**, *77*, 1438-1445.
- [153] Shekarrao, K.; Nath, D.; Kaihap, P. P.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *Steroids*, **2013**, *78*, 1126-1133.
- [154] Gogoi, J.; Gogoi, P.; Bezaruah, P.; Boruah, R. C. *Tetrahedron*, **2013**, *54*, 7136-7139.
- [155] Sánchez-Márquez, A.; Arellano, Y.; Bratoeff, E.; Heuze, Y.; Córdova, K.; Nieves, G.; Soriano, J.; Cabeza, M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 1170-1176.
- [156] Scherbakov, A. M.; Komkov, A. V.; Komendantova, A. S.; Yestrebova, M. A.; Andreeva, O. E.; Shirinian, V. Z.; Hajra, A.; Zavarzin, I. V.; Volkova, Y. A. *Front. Pharmacol.* **2018**, *8*, 1-14.
- [157] Jiang, C. S.; Gou, X. J.; Gong, J. X.; Zhu, T. T.; Zhang, H. Y.; Gou, Y. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2226-2229.
- [158] Bansal, R.; Guleria, S. *Steroids*, **2008**, *73*, 1391-1399.
- [159] Bansal, R.; Guleria, S.; Thota, S.; Hartmann, R. W.; Zimmer, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 327-331.

-
- [160] Vosooghi, M.; Yahyavi, H.; Divsalar, K.; Shamsa, H.; Kheirollahi, A.; Safavi, M.; Ardestani, S. K.; Sadeghi-Neshat, S.; Mohammadhosseini, N.; Edraki, N.; Khoshneviszadeh, M.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *DARU J. Pharm. Sci.* **2013**, *21*, 34–41.
- [161] Bratoeff, E.; Garrido, M.; Ramírez-Apan, T.; Heuze, Y.; Sánchez, A.; Soriano, J.; Cabeza, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6233-6241.
- [162] Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487-5497.
- [163] Anugwom, I.; Mäki-Arvela, P.; Virtanen, P.; Damlin, P.; Sjöholm, R.; Mikkola, J. *P. RSC Adv.* **2011**, *1*, 452-457.
- [164] Balogh, J.; Kuik, Á.; Üрге, L.; Darvas, F.; Bakos, J.; Skoda-Földes, R. *J. Mol. Cat. A*, **2009**, *302*, 76-79.
- [165] Pinko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062-2064.
- [166] Lommerse, J. P.; Prince, S. L.; Taylor, R. J. *Comp. Chem.* **1997**, *18*, 757-774.
- [167] Dong, C. D.; Winnik, A. M. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2560-2565.
- [168] Ballinger, P.; Long, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *83*, 795-798.
- [169] Besseau, F.; Luçon, M.; Laurence, C.; Berthelot, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *2*, 101-107.
- [170] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**.
- [171] Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51–57.

-
- [172] Schaftenaar, G.; Noordik, J. H. *J. Comput.-Aided. Mol. Design.* **2000**, *14*, 123-134.
- [173] Bridgeman, J. E.; Butchers, C. E.; Sir Jones, E. R. H.; Kasal, A.; Meakins, G. D.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. C.* **1970**, *2*, 244-250.
- [174] Kimura, M.; Kawata, M.; Akyama, K.; Harita, K.; Miura, T. *Chem. Phram. Bull.* **1973**, *21*, 1720-1726.
- [175] Minu, M.; Jindal, D. P. *Indian J. Chem.* **2003**, *42B*, 166-172.
- [176] Volkova, Y. A.; Antonov, Y. S.; Komkov, A. V.; Scherbakov, A. M.; Shashkov, A. S.; Menichikov, L. G.; Chernoburova, E. I.; Zavarzin, I. V. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 42863- 42868.

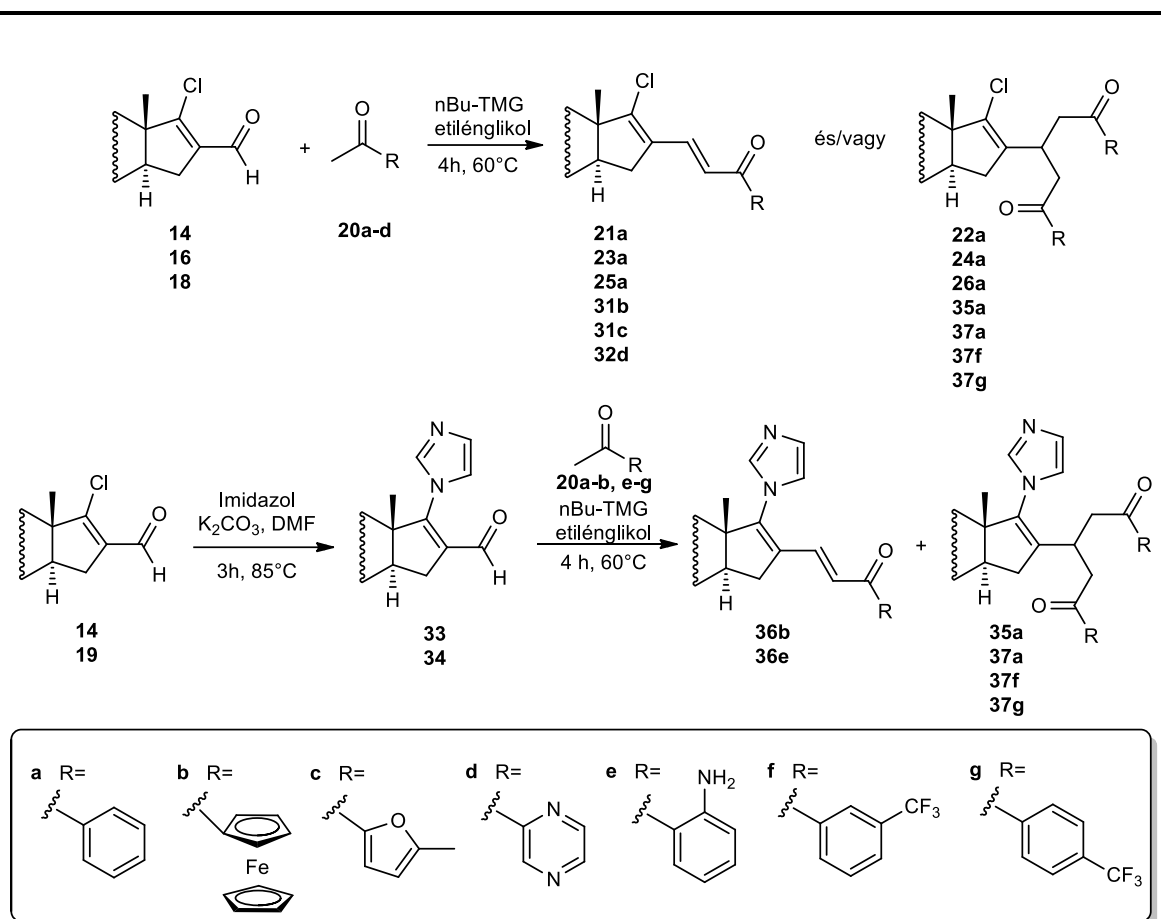
A doktori (PhD) értekezés tézisei

1. Különböző androsztán illetve ösztrán alapvázal rendelkező 17-oxo-szteroidok és aromás aldehidek Claisen-Schmidt-reakcióját hajtottam végre.



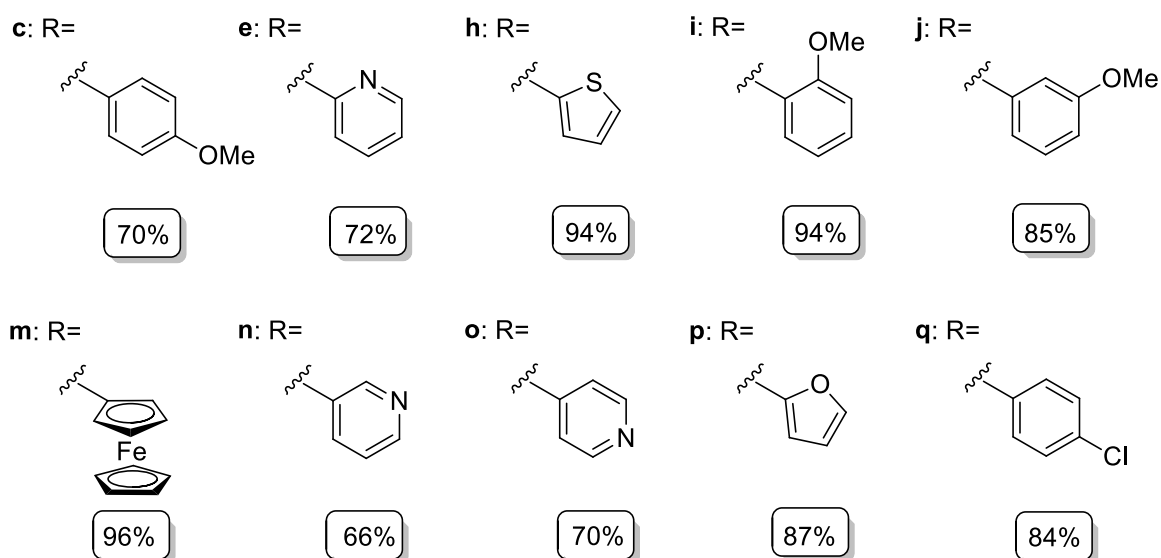
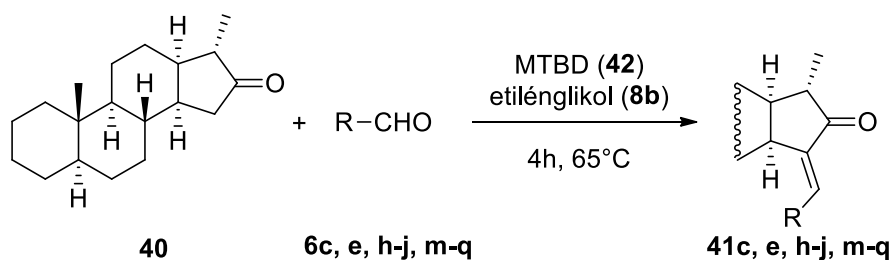
A katalizátorként és oldószerként használt nBu-TMG (**3**) (1,1,3,3-tetrametil-2-butilguanidin) és etilénglikol (**8b**) elegy többször is felhasználható volt a kívánt termék előállítására a hozam jelentős csökkenése nélkül. A munka során szintetizált 18 vegyület közül 14 új szerkezetű, szakirodalomból eddig nem ismert szteroid.

2. A megfelelő 17-oxo szteroidokból kiindulva androsztán és ösztrán alapvázal rendelkező 16-formil-17-klór-származékokat (**14**, **16**, **18**), illetve egy további lépésben 16-formil-17-imidazolil-származékokat (**33**, **34**) állítottam elő, majd aromás ketonokat (**20a-g**) felhasználva Claisen-Schmidt-reakcióban alakítottam át őket a kívánt vegyületekké.



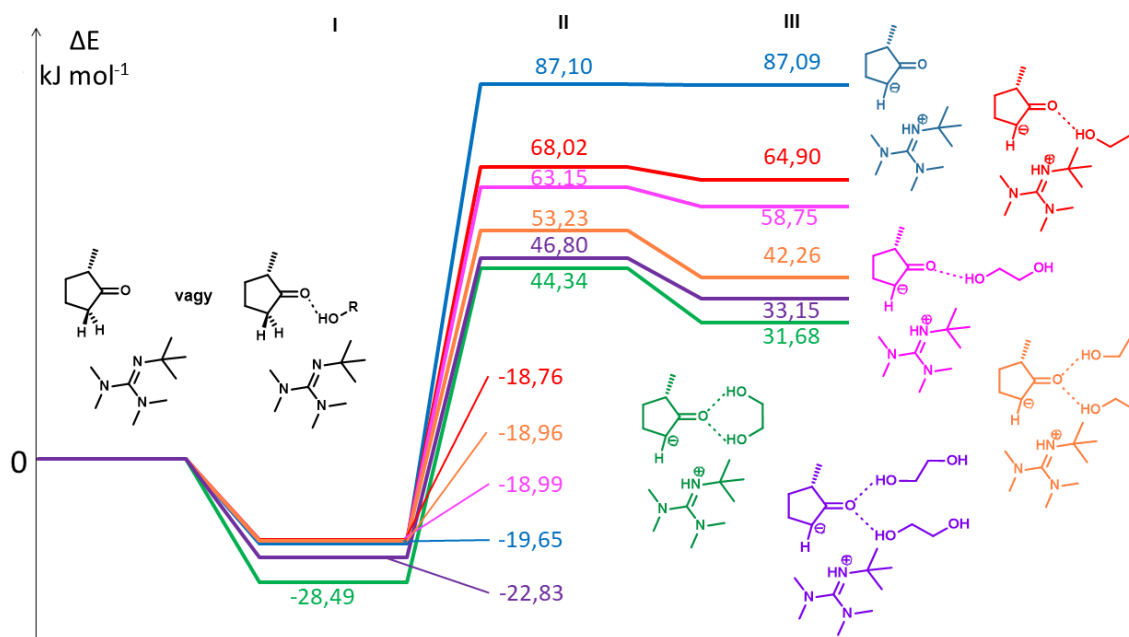
Megállapítottam, hogy a reakcióban a Claisen-Schmidt-kondenzáció mellett egy azt követő Michael addíció is lejátszódhat. A két termék aránya a reakciókörülményekkel jól szabályozható. A nagyobb bázicitással rendelkező guanidinek már alacsonyabb hőmérsékleten is jó hozammal szolgáltatták a kívánt termékeket, azonban az ezekből széndioxiddal kialakított ionfolyadékok nem voltak megbonthatók. Az alkalmazott nBu-TMG (**3**)/etilénlikol (**8b**) elegy hatékony katalizátornak bizonyult. A katalizátor több vegyület esetében is (**21a**, **35a**) többször újrahasználható a hozam csökkenése nélkül. A módszerrel 15 új szerkezetű szteroid szintézisét hajtottam végre.

3. 15-Arilidén szteroidokat állítottam elő a nem természetes alapvázal rendelkező 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid (**40**) és aromás aldehidek Claisen-Schmidt-kondenzációjában MTBD (**42**) bázis és etilénlikol (**8b**) jelenlétében.

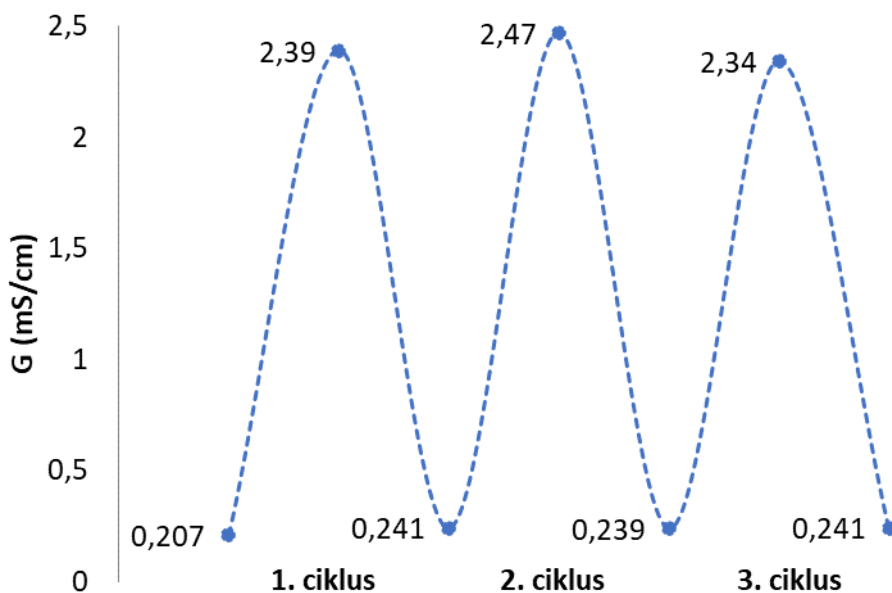


A munka során 11 új szerkezetű szteroid szintézisét hajtottam végre, mindegyik esetben jó hozamokat értem el. Az MTBD (7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-én) (**42**) és etilénglikol (**8b**) elegyből szén-dioxiddal képzett ionfolyadék szakirodalomban eddig nem volt ismert. Ennek felhasználásával az **41a** vegyület szintézisét öt cikluson keresztül kiváló hozammal valósítottam meg.

4. Megállapítottam, hogy a Claisen-Schmidt-reakcióban a kétértékű alkoholoknak kulcsfontosságú szerepük van: két hidrogénkötés révén megkönnyítik a CH-savas hidrogén leszakítását, amely a reakció sebességhatározó lépése. Így az etilénglikol (**8b**) nem csak segédoldószerként, hanem ko-katalizátorként vesz részt a reakcióban.



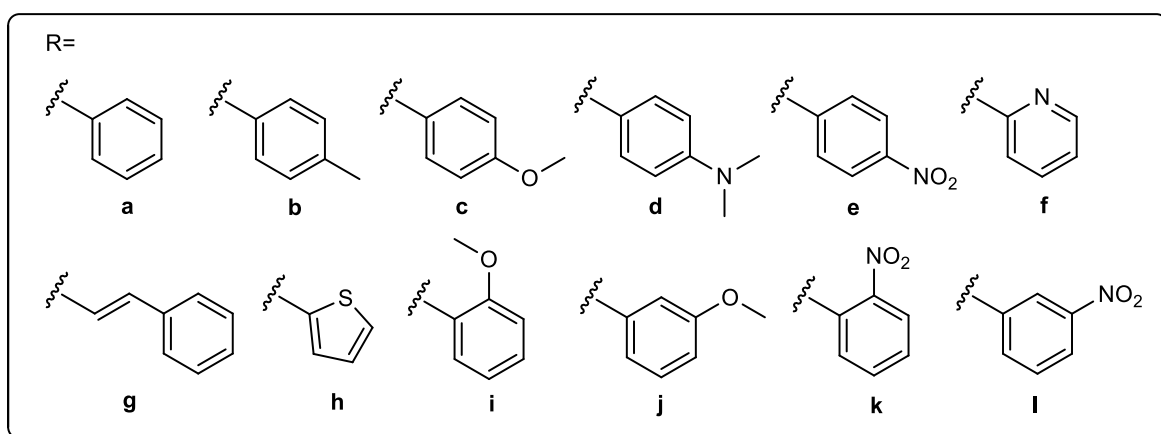
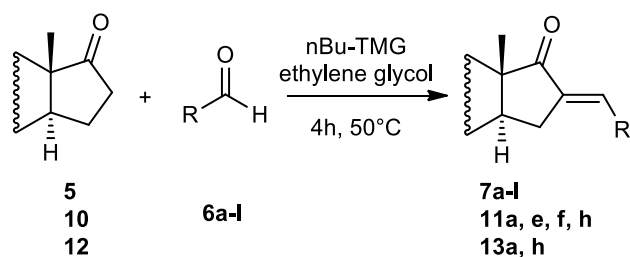
5. A munkám során alkalmazott új típusú reverzibilis ionfolyadékok szerkezetét meghatároztam. NMR és IR mérésekkel bizonyítottam, hogy 1/1 alkohol/bázis arány esetén az etilénlikolnak (**8b**) csak az egyik hidroxilcsoportja alakul át karbonáttá. Mindegyik esetben vezetőképesség-méréssel igazoltam az elegyek reverzibilitását.



Az nBu-TMG (**3**)/etilénlikol (**8b**) és MTBD (**42**)/etilénlikol (**8b**) elegyeket több cikluson keresztül hatékonyan alkalmaztam a kívánt szteroidszármazékok előállítására.

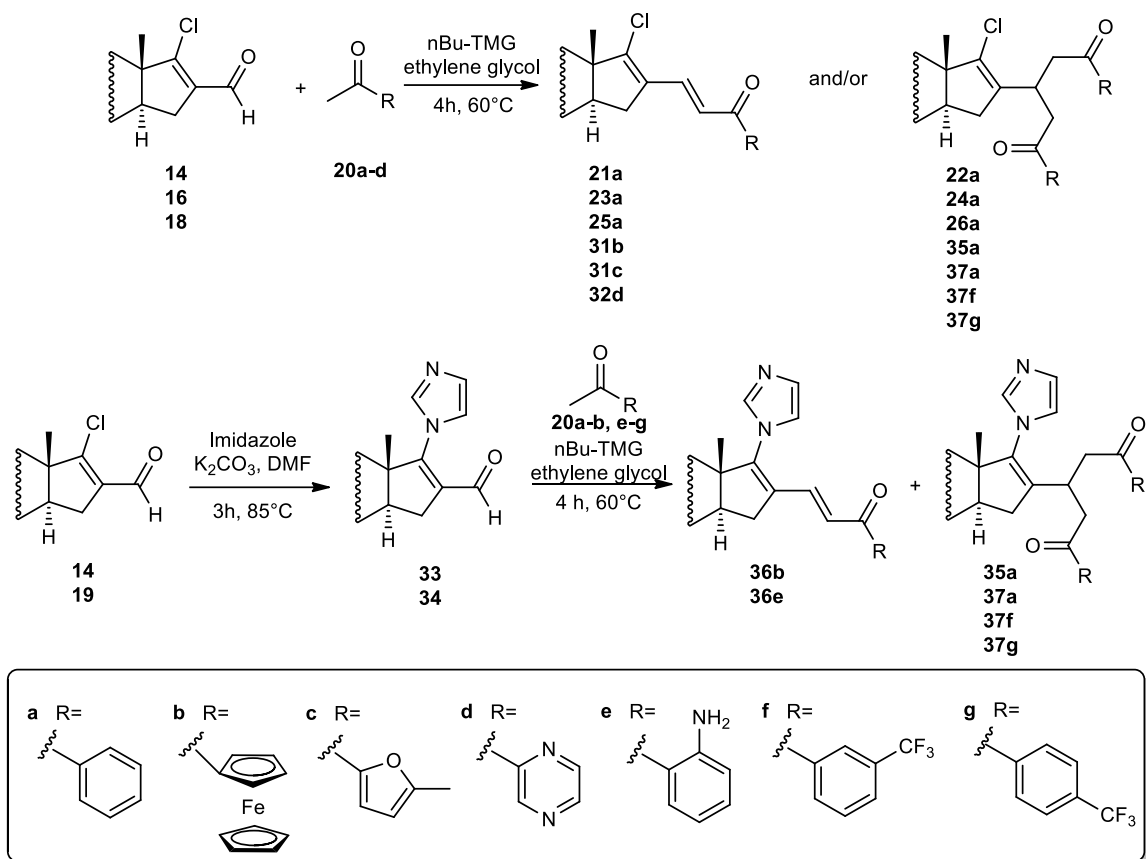
Theses of the PhD

1. Claisen-Schmidt condensation of aromatic aldehydes and different 17-oxo-steroids with androstane and estrone skeleton was carried out.



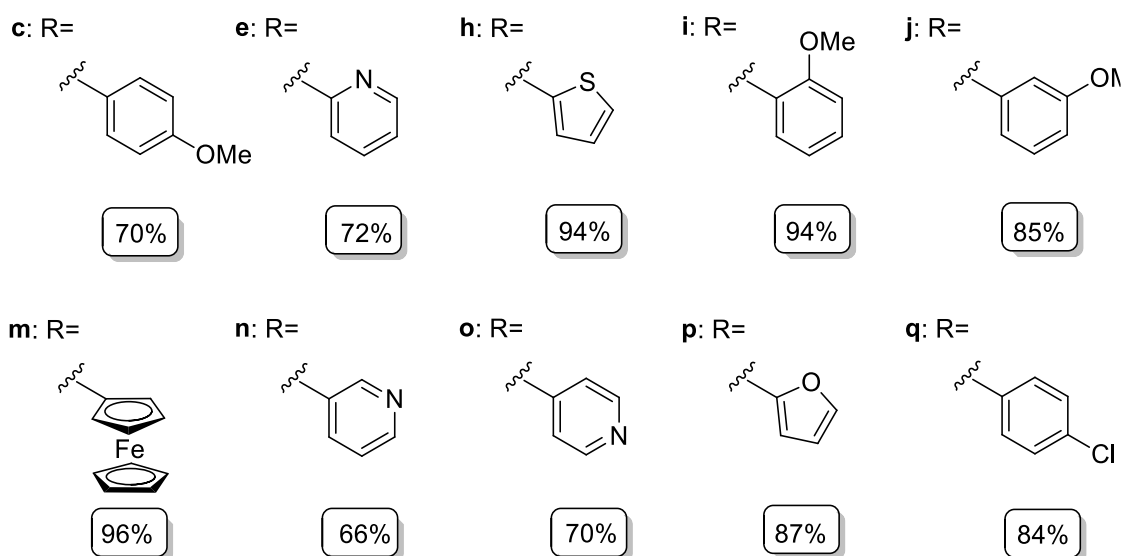
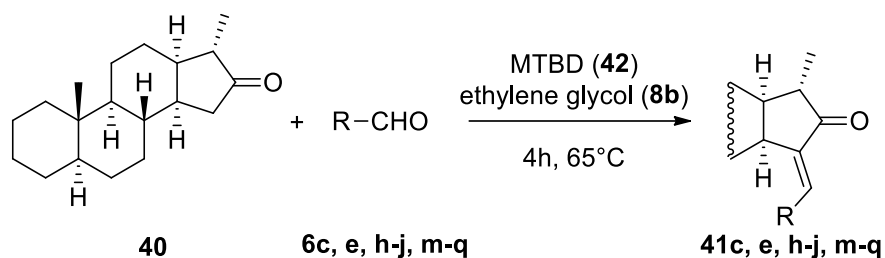
The mixture of nBu-TMG (1,1,3,3-tetramethyl-guanidine) and ethylene glycol, used as a catalyst and solvent as well, were found to be reusable in the synthesis of steroidal products without significant decrease in the yields.

2. Different 17-chloro-16-formyl steroids (**14**, **16**, **18**) and 16-formyl-17-imidazolyl-steroids (**33**, **34**) with androstane and estrone skeleton were synthesized and their Claisen-Schmidt condensation with aromatic ketones (**20a-g**) was performed. Among the 18 compounds synthesized, 14 steroids were new.



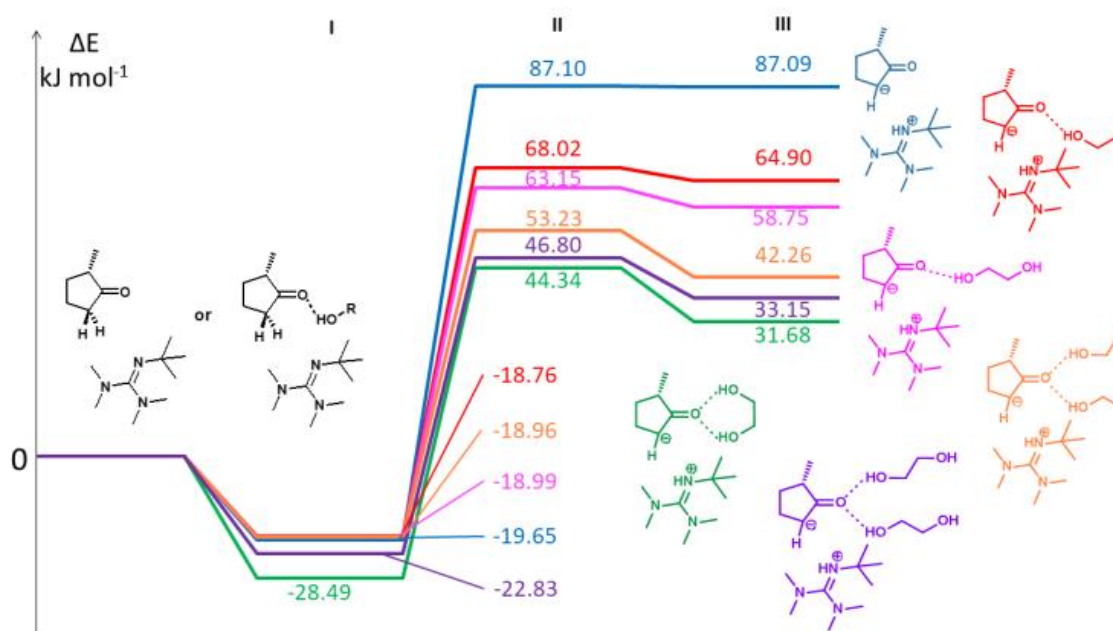
It was established that a subsequent Michael addition can also take place in addition to the Claisen-Schmidt condensation. The ratio of the two products could be controlled well by the reaction conditions. Guanidines with higher basicity provided the products with good yield even at lower temperatures, but the ionic liquids, formed from them with carbon dioxide, could not be decomposed. The nBu-TMG/ethylene glycol mixture was an effective catalyst that can be reused three times to obtain the products (**21a**, **35a**) without a decrease in the yield. 15 steroids with a new structure were synthesized by the use of the method.

3. 15-Arylidene steroids were obtained *via* the Claisen-Schmidt condensation between an unnatural 16-oxo-18-nor-5 α -13 α -steroid (**40**) and aromatic aldehydes in the presence of MTBD (7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene) (**42**) and ethylene glycol.

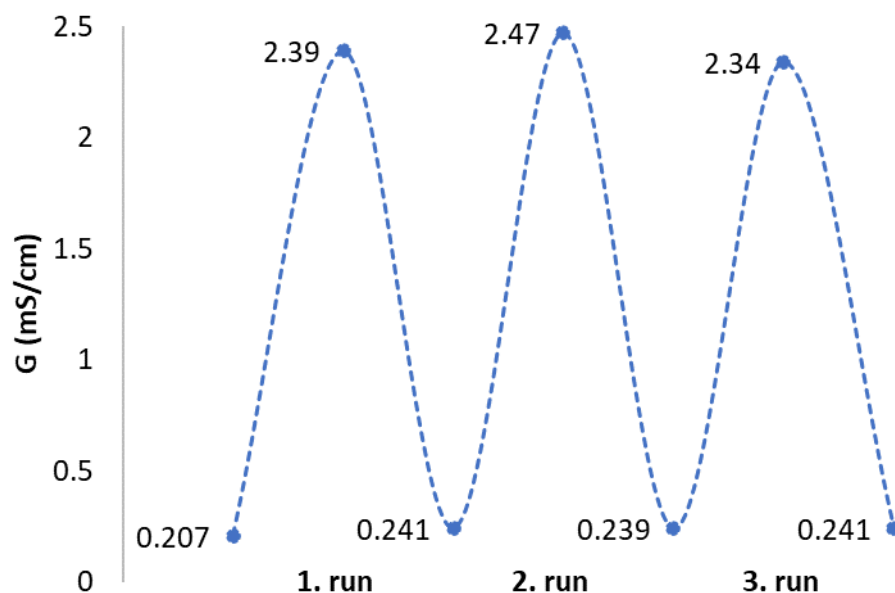


During this work 11 new steroid compounds were synthesized with good yields. The ionic liquid, which was formed from MTBD, ethylene glycol and carbon dioxide, has not been reported in the literature. By using this method compound **41a** was synthesized in excellent yield through five cycles.

4. It was found that 1,2- (or 1,3-) diols have a key role in the Claisen-Schmidt reaction: they facilitate the splitting of the CH-acidic hydrogen, which is the rate-determining step of the reaction, by forming two hydrogen bonds with the 16-oxo group. So ethylene glycol participates in the reaction not only as a co-solvent, but also as a co-catalyst.



5. The structure of the new ionic liquids was determined. It was established by using IR and NMR measurements that only one of the hydroxyl groups of ethylene glycol was converted to carbonate when the base and alcohol were mixed in a 1/1 molar ratio. The reversibility of the ionic liquid was proved by conductivity measurements.



The mixtures of nBu-TMG/ethylene glycol and MTBD/ethylene glycol were efficiently used for synthesis of steroid derivatives.

A disszertáció alapját képező tudományos közlemények és előadások/poszterek

Közlemények:

1. **D. Ispán**, E. Szánti-Pintér, M. Papp, J. Wouters, N. Tumanov, B. Zsirka, Á. Gömör, L. Kollár, R. Skoda-Földes

The use of switchable polarity solvents for the synthesis of 16-arylidene steroids via Claisen-Schmidt condensation

European Journal of Organic Chemistry, 2018., 3236-3244.

IF: 3.029 (2018)

2. **D. Ispán**, B. Varga, Sz. Balogh, B. Zsirka, Á. Gömör, R. Skoda-Földes

Claisen-Schmidt condensation és domino Claisen-Schmidt condensation – Michael addition of 16-formyl steroids in the presence of switchable polarity solvents

ChemistrySelect, 2021., 5707-5710.

IF: 2.000 (2021)

3. **D. Ispán**, Á. Küzdő, M. Fonyó, Á. Gömör, N. Tumanov, J. Wouters, S. Mahó, G. Lendvay, R. Skoda-Földes

Diols speed up guanidine based-catalysed Claisen-Schmidt condensation to produce new 15-arylidene steroids

A kéziratot közlésre elfogadták a European Journal of Organic Chemistry folyóiratba

IF: 3.261 (2023)

Előadások:

Ispán D., Skodáné Földes R. Reverzibilis ionfolyadékok: szerkezetvizsgálat és alkalmazás szteroidok báziskatalizált reakcióiban, Pannon Tudományos Nap, Nagykanizsa, 2018. október 17. (előadás)

D. Ispán, R. Skoda-Földes, Investigation of switchable polarity solvents és their application in Claisen-Schmidt reaction of steroids, 6th International Conference on New Trends in Chemistry, Kyrenia (Ciprus), 2020. április 16-18. (poszter, online)

D. Ispán, R. Skoda-Földes, Investigation of switchable polarity solvents és their application in Claisen-Schmidt condensation és domino Claisen-Schmidt condensation – Michael addition of steroids, International Symposium on Synthesis és Catalysis, Évora (Portugália), 2021. augusztus 31. – 2021. szeptember 03. (poszter, online)

Ispán D., Küzdő Á., Skodáné Földes R. Változtatható polaritású oldószerek alkalmazhatóságának vizsgálata 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidok Claisen-Schmidt reakciójában MTA Szteroid- és Terpenoidkémia Munkabizottság 2021. évi ülése, Szeged (előadás, online)

Ispán D., Küzdő Á., Skodáné Földes R. Változtatható polaritású oldószerek alkalmazhatóságának vizsgálata 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidok Claisen-Schmidt reakciójában, Vegyészkonferencia 2022, Eger, 2022. június 15-17. (előadás)

A disszertáció témájához nem kapcsolódó további közlemények

Nagy E., Maksó L., **Ispán D.**, Hancsók J., Skodáné Földes R.
Több mint egyszerű oldószer – ionfolyadékok alkalmazása katalitikus reakciókban,
Magyar Kémiai Folyóirat, **2021**, *127*, 103-109.

J. Füttyű, **D. Ispán**, Cs. Fehér, Á. Szegedi, T. Juzsakova, J. Hancsók, R. Skoda-Földes
Recyclable supported Brønsted acidic ionic liquid catalysts with non-aromatic cations for
the oligomerization of isobutene under mild conditions
Molecular Catalysis, **2022**, *518*, 112075.

IF: 5.062 (2022)
