

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Szánti-Pintér Eszter

Veszprém

2016

PANNON EGYETEM



**FERROCÉNTARTALMÚ SZTEROIDSZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSA HOMOGEN KATALITIKUS REAKCIÓKKAL**

DOI:10.18136/PE.2016.620

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Készítette:

Szánti-Pintér Eszter

okleveles vegyész

Témavezető:

Skodáné Dr. Földes Rita

egyetemi tanár

Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola

Kémia Intézet

Szerves Kémia Intézeti Tanszék

Veszprém

2016

FERROCÉNTARTALMÚ SZTEROIDSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA HOMOGÉN KATALITIKUS REAKCIÓKKAL

Értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében
a Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi
Doktori Iskolájához tartozóan

Írta:
Szánti-Pintér Eszter

Témavezető: Skodáné Dr. Földes Rita

Elfogadásra javasolom (igen / nem)

.....
(aláírás)

A jelölt a doktori szigorlaton%-ot ért el,

Az értekezést bírálóként elfogadásra javasolom:

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

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

Veszprém,

.....
a Bíráló Bizottság elnöke

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

.....
Az EDHT elnöke

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ	5
ABSTRACT	6
ZUSAMMENFASSUNG.....	7
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	8
BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK.....	10
1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	11
1.1. Természetes alapvázal rendelkező szteroidok	11
1.1.1. Nemi hormonok és szintetikus származékaik	13
1.1.2. Enzimgátló hatással rendelkező szteroidok.....	14
1.1.3. Neuroaktív szteroidok	17
1.2. Nem természetes alapvázal rendelkező szteroidok	18
1.2.1. A 13α -szteroidok szerkezeti jellemzése	18
1.2.2. A 13α -szteroidok előállítása.....	20
1.2.3. A 13α -szteroidok biológiai jelentősége.....	22
1.3. Szteroid-ferrocén származékok.....	23
1.3.1. Folyadékkristályos viselkedés.....	24
1.3.2. Analitikai alkalmazás	26
1.3.3. Biológiai aktivitás	27
1.4. Homogén katalitikus reakciók	29
1.4.1. Palládium-katalizált karbonilezési reakciók.....	29
1.4.2. Réz-katalizált azid-alkin cikloaddíció.....	35
2. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK.....	40
2.2. Természetes alapvázal rendelkező szteroidok kapcsolása ferrocénnel.....	40
2.2.1. Etinil-szteroidok karbonilatív Sonogashira kapcsolása jód-ferrocén jelenlétében	40
2.2.2. Etinil-szteroidok azid-alkin cikloaddíciója 1-azidoetil-ferrocén jelenlétében ...	44
2.2.3. Alkinil-szteroidok szintézise aminokarbonilezési reakcióval	46
2.2.4. Alkinil-szteroidok azid-alkin cikloaddíciója 1-azidoetil-ferrocén jelenlétében .	49
2.2.5. Alkinil-szteroid azid-alkin cikloaddíciója α -azido- β -ferrocenil-propénsav- etilészter jelenlétében	51
2.3. Nem természetes alapvázal rendelkező szteroidok kapcsolása ferrocénnel	52
2.3.1. Nem természetes szteránvázal jód-alkének előállítása	52

2.3.2. 13 α -Szteroidok aminokarbonilezési reakciójának vizsgálata	56
2.3.3. 13 α -Szteroid-ferrocén-származékok szintézise aminokarbonilezési reakcióval	62
2.3.4. 13 α -Szteroid-ferrocén-származékok előállítása azid-alkin cikloaddícióval	66
2.4. Biológiai vizsgálatok	74
2.4.1. A 17 β -HSD1 enzimaktivitás <i>in vitro</i> gátlása	74
2.4.2. A TRPV1 receptor gátlásának <i>in vitro</i> vizsgálata patkány trigeminális ganglionsejt-tenyészetben	76
3. METODIKAI RÉSZ	78
3.1. Felhasznált anyagok.....	78
3.2. Kísérletek kivitelezése	78
3.2.1. Alkinil-szteroidok előállítása aminokarbonilezéssel.....	78
3.2.2. Szteránvázas alkenil-jodidok előállítása 13 α -18-nor-16-oxo szteroidból (18) kiindulva.....	79
3.2.3. 13 α -18-Nor-16-karboxamido szteroidok (52b-f , 52h , 53b-f , 53h) előállítása aminokarbonilezéssel	79
3.2.4. 13 α -18-Nor-16-karboxamido szteroid izomerelegy (52b/53b) hidrogénezése..	80
3.2.5. Szteroid-ferrocén-származékok szintézise	80
3.2.6. Kiindulási 13 α -18-nor-16-azido szteroidok (61a/61b) előállítása.....	81
3.2.7. Ferrocéntartalmú reagensek előállítása	82
3.3. Analitikai vizsgálatok és készülékek	85
3.4. Az előállított új vegyületek analitikai adatai	86
ÖSSZEFOGLALÁS	110
IRODALOMJEGYZÉK	112

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Skodáné dr. Földes Ritának az elmúlt évek során nyújtott támogatását. Kutatómunkámat iránymutatása, tanácsai nagyban segítettek.

Köszönöm dr. Kollár Lászlónak a szakmai segítségét.

Az analitikai mérésekért köszönet illeti dr. Csók Zsoltot, dr. Berente Zoltánt, dr. Szalontai Gábort, dr. Balogh Szabolcsot, dr. Gömöry Ágneszt, dr. Vékey Károlyt és dr. Johan Wouters-t.

A rendelkezésemre bocsátott szteránvázas vegyületeket, illetve a Richter Gedeon Nyrt-ben töltött gyakorlatom során előállított jód-alkének szintézisében nyújtott segítségét köszönöm Mahó Sándornak, dr. Horváth Anitának és dr. Mayer Beatrixnek.

A biológiai hatásvizsgálatok elvégzéséért köszönetem szeretném kifejezni dr. Szécsi Mihálynak, Herman Biankának, dr. Helyes Zsuzsannának, dr. Szőke Évának és dr. Sággy Évának.

Szeretném megköszönni dr. Kuik Árpádnak a tanszéki munkám kezdetén nyújtott segítségét, valamint dr. Balogh Jánosnak a kutatómunkám első éveiben a közreműködését és tanácsait.

Köszönöm kollégáimnak, Bageszknak, Bélának, Juditnak, Klaunak és Máténak segítségüket, valamint a Szerves Kémia Intézeti Tanszék dolgozóinak támogatását. Lillát és Ispit köszönet illeti a lelkesítő jelenlétükért.

Petyónak köszönöm a PhD szakkört és baráti támogatását.

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni Szüleimnek az egyetemi tanulmányaim és PhD éveim alatt nyújtott segítségükért. Köszönöm Ritusnak és Dénesnek támogatásukat, biztatásukat.

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Ferrocéntartalmú szteroidszármazékok előállítása homogén katalitikus reakciókkal

Készítette: Szánti-Pintér Eszter

A doktori munka célja szteroidok ferrocénnel történő kapcsolása volt homogén katalitikus reakciók alkalmazásával. Az előállított új vegyületek az anyagtudomány és az analitika területén, valamint biológiai szempontból is érdeklődésre tarthatnak számot.

A szerző etinil-szteroidok ferrocénnel történő kapcsolását palládium-katalizált karbonilatív Sonogashira reakcióban és réz-katalizált azid-alkin cikloaddícióban vizsgálta. Az új típusú vegyületek előállítására az utóbbi bizonyult hatékony módszernek. A továbbiakban palládium-katalizált aminokarbonilezéssel előállított alkinil-szteroidok cikloaddícióját ferrocéntartalmú azidokkal kivitelezte. Mindkét esetben jó hozammal izolálta a tervezett vegyületeket.

A szerző nem természetes alapvázal rendelkező, 13 α -18-nor-16-keto szteroidból jód-alkéneket szintetizált, részletesen vizsgálta aminokarbonilezési reakciójukat különböző *N*-nukleofilekkel. Megállapította, hogy a ferrocénnel történő kapcsolásra palládiumtartalmú heterogén katalizátor is alkalmas. További azido- és alkinil-szteroidokat ferrocéntartalmú triazolokká alakított át.

Az új szteroid-ferrocén származékok biológiai hatásvizsgálatát két területen végezték. A 17 β -HSD1 enzim gátlása során a ferrocéntartalmúak hatékonyabbnak bizonyultak azok alapvegyületeihez képest. A TRPV1 receptor aktivációját egy nem természetes vázzal rendelkező karboxamid és annak ferrocénszármazéka is képes csökkenteni.

ABSTRACT

Synthesis of ferrocene-labelled steroid derivatives *via* homogeneous catalytic reactions

By Eszter Szánti-Pintér

The goal of the PhD work was the synthesis of steroid-ferrocene derivatives *via* homogeneous catalytic reactions. These new compounds could be interesting because of their potential application in materials science, analytical chemistry and medicine.

Ethynyl steroids were converted to ferrocene derivatives *via* palladium-catalyzed carbonylative Sonogashira coupling and copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. The azide-alkyne cycloaddition was found to be more effective than Sonogashira coupling, therefore the latter methodology was used for the coupling of alkynyl-steroids with ferrocene. The new compounds were obtained in good yields.

Unnatural steroidal iodoalkenes were synthesized starting from a 13 α -18-nor-16-keto steroid. The aminocarbonylation of iodoalkenes was studied with different *N*-nucleophiles. The labeling with ferrocene was effective in the presence of a silica-palladium heterogeneous catalyst too. Further unnatural steroid-ferrocene conjugates with a triazole moiety were obtained starting from azido- and alkynyl-derivatives.

The pharmacological activity of some derivatives was evaluated in two fields. The tested ferrocene derivatives exerted higher inhibitory effect on the 17 β -HSD1 enzyme than the starting steroids. An unnatural carboxamide and its ferrocene derivative were able to decrease the activation of TRPV1 receptor.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese von Ferrocenhaltigen Steroid-Derivaten durch homogenkatalytische Reaktionen

Von Eszter Szánti-Pintér

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese von neuer Ferrocenhaltigen Steroid-Derivaten durch homogenkatalytische Reaktionen. Die Ferrocenhaltige Biokonjugate besitzen potenzielle biologische Aktivität und möglicherweise praktische Bedeutung in den Materialwissenschaften und in der Analytik.

Neue Steroid-Ferrocen-Derivate von Ethinyl-Steroiden wurden durch homogenkatalytische Carbonylierung und kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition hergestellt. Verschiedene Alkinyl-Steroid-Produkte wurden in guten Ausbeuten gewonnen.

Die Aminocarbonylierung von unnatürlichen Steroiden in Gegenwart von primären und sekundären Aminen wurde untersucht und Ferrocen-markierte Triazole hergestellt.

Die 17 β -HSD1 Enzyminhibition und die Blockierung vom TRPV1-Rezeptor mit verschiedenen Steroiden und Ferrocenhaltigen Steroid-Derivaten wurden beobachtet.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

17 β -HSD	17 β -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz
BMIM	1-butil-3-metilimidazolium
BPH	benignus prostata hyperplasia
CGF	koleszteril-glicinát-ferrocenilamid
COSY	korrelációs spektroszkópia
CuAAC	réz-katalizált azid-alkin cikloaddíció
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DHEA	dehidroepiandroszteron
DHT	dihidrotesztoszteron
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropil-etilamin
DPPBA	4-(difenil-foszfino)-benzoesav
DPPP	1,3-bisz(trifenil-foszfino)-propán
DPPF	1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén
ER	ösztrogén receptor
EMIM	1-etil-3-metil-imidazolium
ESI-MS	electrospray ionizációs tömegspektrometria
Et ₃ N	trietyl-amin
EtOAc	etyl-acetát
Fc	ferrocenilcsoport
GABA _A	γ -amino-vajsav _A receptor
Gly	glicin
HeLa	Helacyton gartleri emberi sejtvonat
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation spectra
HSQC	heteronuclear single quantum coherence spectra
MOM	metoximetil
NADP	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
NOE	nuclear Overhauser effect
OTf	trifluorometilszulfoniloxi-csoport
PADPR	foszfoadenozin-difoszforibóz
RBA	relative binding affinity

ROESY	rotating-frame nuclear Overhauser effect
THF	tetrahydrofurán
TMG	1,1,3,3-tetrametil-guanidin
TPPTS	trisulfonált trifenil-foszfán trinátrium sója
TRPV1	Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1

BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Doktori munkám célja olyan új szteroid-ferrocén-származékok szintézise volt, melyekben a szteroid és ferrocén molekularészt heterociklusos gyűrű kapcsolja össze. Az új vegyületek előállításához homogén katalitikus reakciókat alkalmaztam, mivel e reakciók szelektívek és enyhe körülmények között lejátszódnak.

A ferrocénnel történő kapcsolás több szempontból is előnyös lehet. Számos ferrocént tartalmazó vegyület használható bioszenzorként, molekula- és ionreceptorként, emellett kedvező biológiai hatással rendelkező származékról is beszámoltak. A szteránvázis vegyületekhez heterociklusos gyűrű kapcsolása farmakológiai szempontból kedvező lehet. Antiproliferatív és enzimgátló hatással rendelkező szteroidok szintézise és vizsgálata napjainkban is rengeteg közlemény tárgyát képezi. Az irodalomban található példát kedvező biológiai hatással rendelkező szteroid-ferrocén konjugátumokra, illetve az analitika és az anyagtudomány területén ilyen típusú vegyületek alkalmazására.

A fent említett tapasztalatok alapján olyan szteroidszármazékok előállítását terveztem, melyek heterociklust és ferrocén molekularészt is tartalmaznak. Azon homogén katalitikus reakciókat választottam, melyeket korábban nem alkalmazták szteroid-ferrocén-származékok előállítására: a palládium-katalizált karbonilatív Sonogashira kapcsolást, valamint a réz-katalizált azid-alkin cikloaddíciót. A természetes alapvázisú szteroidok mellett nem természetes, 13α -szteroidok átalakítását tűztem ki célul, mivel az ilyen típusú vegyületek farmakológiai szempontból szintén érdekesek lehetnek.

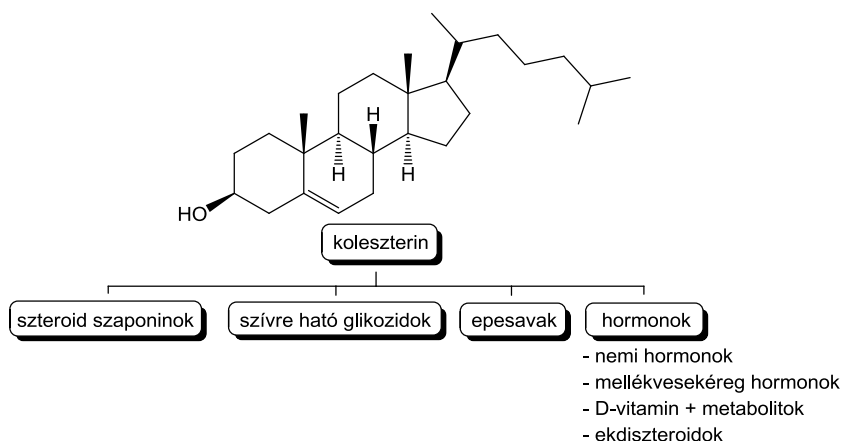
A megfelelő szintézisutak kidolgozása és a változatos szerkezetű vegyületek jellemzése mellett azok potenciális biológiai hatását is kívántam vizsgálni.

1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Doktori disszertációm irodalmi részében röviden összefoglalom a szteroidok, ezen belül a nemi hormonok, enzimgátló hatással rendelkező, illetve neuroaktív szteroidok legfontosabb jellemzőit. Ezt követően a nem természetes alapvázzal rendelkező szteránvázis vegyületek szintézisére, szerkezetére és jelentőségére térek ki. Ismertetem a szteroidok ferrocénnel történő kapcsolásának alkalmazási lehetőségeit. A fejezet végén az általam alkalmazott homogén katalitikus reakciók kerülnek bemutatásra.

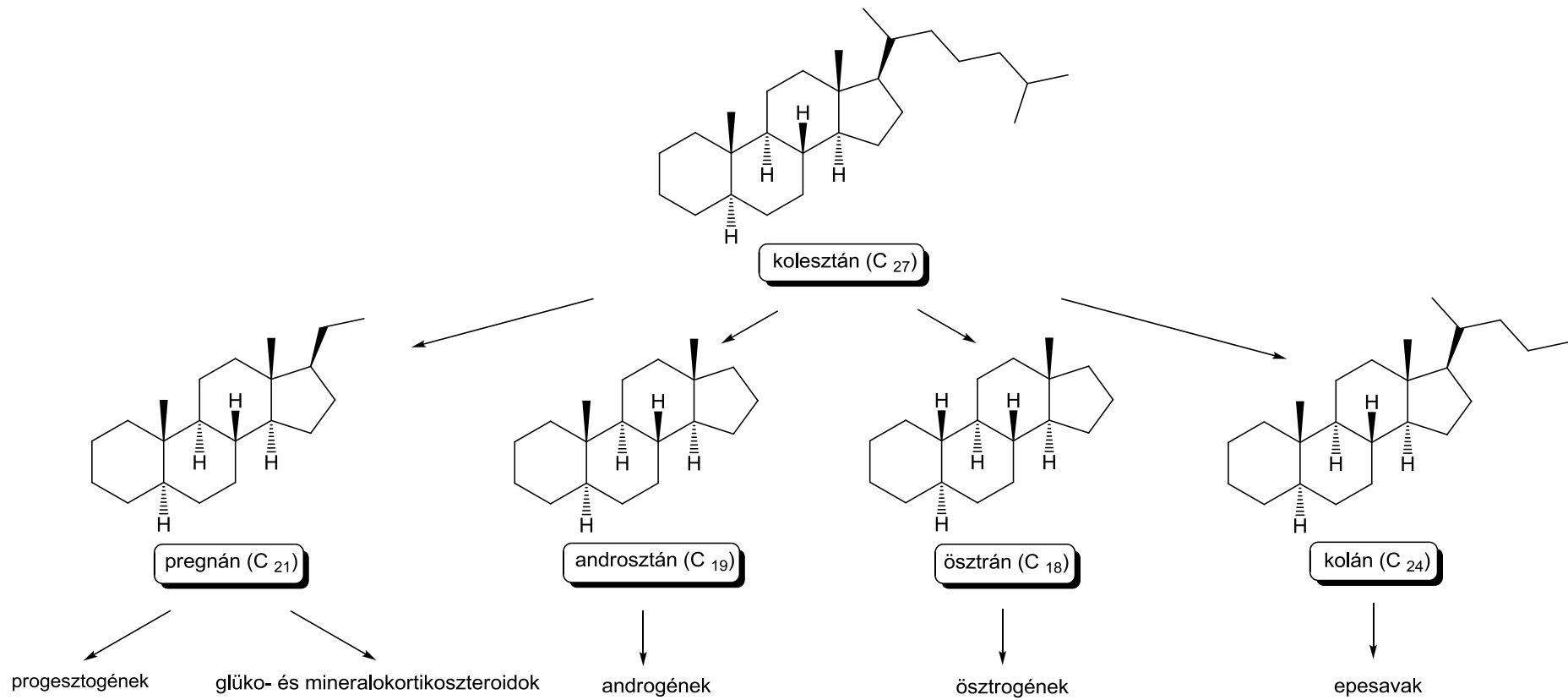
1.1. Természetes alapvázzal rendelkező szteroidok

Napjainkban több mint 225 természetes szteránvázis vegyület ismert. [1] Ezen felül a szintetikus szteroidszármazékok az újonnan előállított szerves vegyületek jelentős részét képezik. A természetben előforduló szteránvázis vegyületeket a koleszterinből származtatva az 1. ábra szerint csoportosíthatjuk.



1. ábra A természetben előforduló szteránvázis vegyületek

A szteroidhormonok fontos szerepet játszanak a biológiai rendszerek homeosztázisában. Az emlős szervezetekben előforduló szteroidhormonok több családját különböztetjük meg, melyek koleszterinből származtathatók mind biológiai úton, mind szerkezetüket tekintve. E családok az alábbiak: nemi hormonok (ösztrogének, progesztogének, androgének), mellékvesekéreg hormonok (glükó-, és mineralokortikoszteroidok) és a D-vitamin anyametabolitjaival. Ezeken felül a nem hormon természetű epesavak szintén a koleszterinből vezethetők le. A 2. ábra szemlélteti az egyes szteroid alapvázak szerinti csoportosítást.



2. ábra Néhány szteroid alapváz és a belőlük származtatható vegyületcsoportok

1.1.1. Nemi hormonok és szintetikus származékaik

A természetes, szteránvázat tartalmazó nemi hormonokat és a hasonló hatású félszintetikus, illetve szintetikus származékaikat a fent említett három fő csoportba sorolhatjuk. [2]

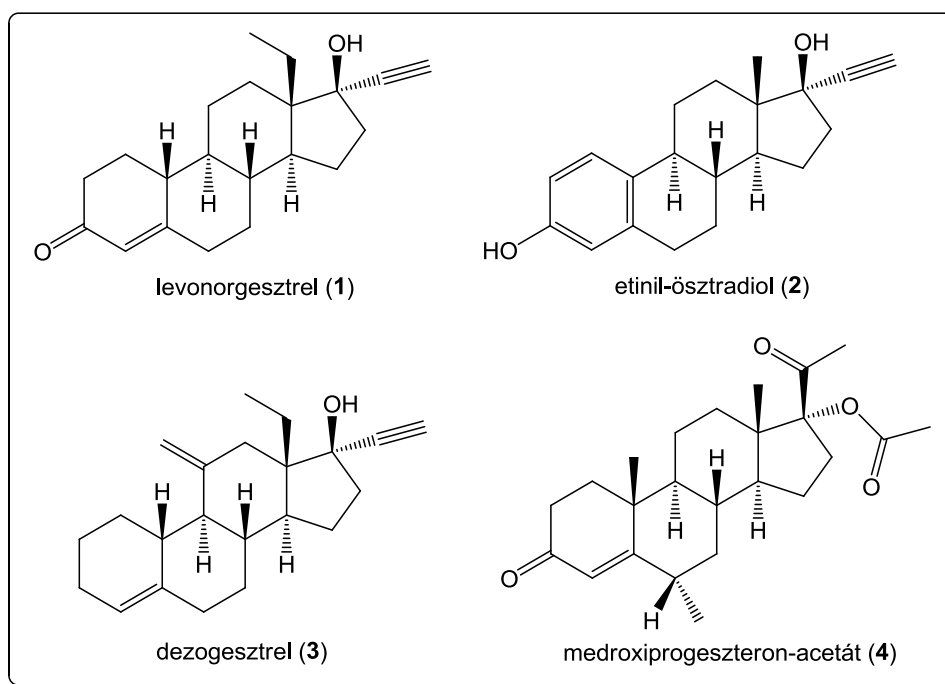
- androgének
- ösztrogének
- progesztogének

Az androgén hormonok a férfiakra jellemző másodlagos nemi jelleget hozzák létre. Ezek közül legfontosabb a tesztoszteron, melyet a here Leydig-sejtjei termelnek. Androgén prohormonnak is nevezik, mivel a prosztatában az 5α -reduktáz enzim hatására a nála közel tízszer hatékonyabb dihidrotesztoszteronná (DHT) alakul. A dihidrotesztoszteron nagyobb hatékonyságát az androgén receptorhoz való nagyobb affinitása eredményezi. Habár a tesztoszteron és a DHT azonos receptorhoz kötődnek, különböző fiziológiai hatásuk van. A tesztoszteronnak a spermatogenezisben van szerepe, míg a DHT termelődése elengedhetetlen a férfi külső nemi szervek kifejlődéséhez. [3] Az androgén hormonoknak anabolikus hatásuk is van, az androgén és anabolikus hatás nem választható el egymástól. Az anabolikus szteroidok nagy dózisa fokozzák a sportteljesítményt, az izmok fejlődését.

Az ösztrogének a petefészekben található, növekedésben lévő Graaf-tüszőben termelődnek, ezért tüszőhormonoknak is nevezik őket. Legfontosabb képviselőik az ösztradiol, ösztron és ösztriol. Döntő szerepet játszanak a női másodlagos nemi jelleg kialakulásában és fenntartásában. A fiziológiás ösztrogének közül az ösztradiol orálisan rosszul szívódik fel, erre megoldást jelent a szerkezetileg hasonló, szintetikus etinil-ösztradiol alkalmazása. A C-17 helyen található etinilcsoport megakadályozza a vegyület gyors metabolizmusát a májban. Az ösztrogéneket fogamzásgátlásban és posztmenopauzában hormonpótlásra használják.

A legfontosabb progesztogént, a progeszteront a sárgatest termeli. Szerepe a megtermékenyült pete beágyazódásában, illetve megtermékenyülés esetén az ovuláció gátlásában és a terhesség fenntartásában van. Az ösztrogénekkel együttesen serkentik a tejmirigyek kifejlődését, valamint a progeszteron az oxitocin hatását ellensúlyozva nyugalomban tartja a méh izomzatát. A gesztogének újabb szintetikus csoportját képviselik a gonánszármazékok, melyek a C-13 helyen etilcsoportot tartalmaznak: első képviselőjük a levonorgesztrél, valamint később előállított származékai például a dezogesztrél és

gesztodén. A progeszteron gyors metabolizmusa miatt orálisan nem hatékony, ezért jelentőséggel bírt ezen szintetikus származékok kifejlesztése, melyeket főként fogamzásgátlásban alkalmaznak ösztrogénekkal kombinálva. Továbbá, méhestrák kezelésében hatékonyak bizonyult a szintén gesztagén hatású medroxiprogesztéron-acetát. Néhány szintetikus ösztrogént és gesztagént mutat be a 3. ábra, melyek közül a levonorgesztrelt (1) és etinil-ösztradiolt (2) kísérleti munkám során kiindulási vegyületekként alkalmaztam.



3. ábra Néhány szintetikus ösztrogén és gesztagén

1.1.2. Enzimgátló hatással rendelkező szteroidok

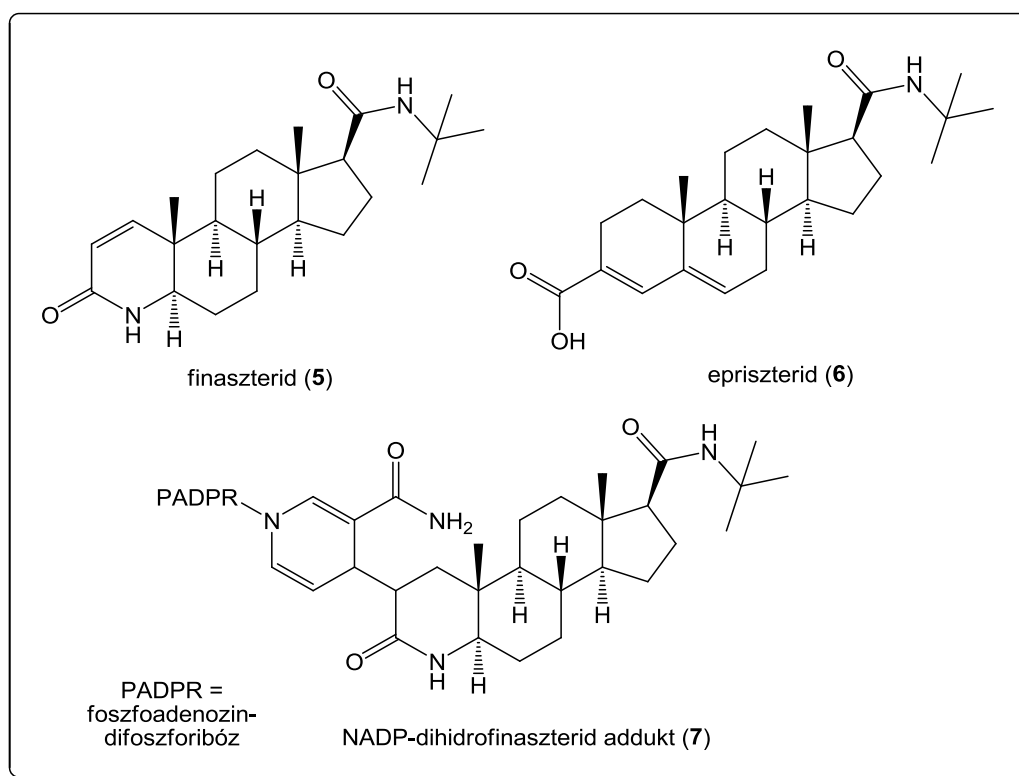
Napjainkban a klinikai gyakorlatban alkalmazott gyógyszerek jelentős részét képezik enzim inhibitorok. Ezzel összhangban a gyógyszerkutatás és -fejlesztés nagy hangsúlyt fektet az olyan vegyületek tervezésére és szintézisére, melyek specifikus enzimgátló hatással rendelkezhetnek.

Ezek közül olyan szteroidokat mutatok be a továbbiakban, melyekhez hasonló szerkezetű vegyületeket munkám során előállítottam.

Az 5α -reduktáz (NADPH- Δ^4 -3-oxo-szteroid- 5α -oxidoreduktáz) egy NADPH-függő enzim, mely a már említett tesztoszteron-dihidrotesztoszteron konverzióban játszik szerepet. Az 5α -reduktáz enzimnek két izozimja létezik, melyek közül a 2-es típusú megtalálható a prosztatában, az ondóhólyagban és a májban. Gyógyászati szempontból

jelentősek inhibitorai, mivel számos androgén-függő rendellenesség kezelésére lehetnek alkalmasak, így jóindulatú prosztata megnagyobbodás (benignus prostata hyperplasia, BPH), kopaszodás, vagy aknés bőrbetegség. [4]

Ilyen enzimgátló hatással rendelkező vegyület a 17 β -(*N*-tercbutil-karboxamido)-4-aza-5 α -androszt-1-én-3-on, más néven finaszterid (5), melyet BPH kezelésére használnak. [5] [6] A finaszterid az 5 α -reduktáz alternatív szubsztátumaként az enzimhez kapcsolódva egy hosszú felezési idejű NADP-dihydrofinaszterid adduktot (7) képez, gátolva annak működését. Hasonló inhibitor hatású vegyület az epriszterid (6), szerkezetüket a 4. ábra mutatja be. Közös szerkezeti jellemzőjük a 17 β -karboxamido-csoport, illetve több, hasonló hatású vegyület rendelkezik laktám A gyűrűvel.



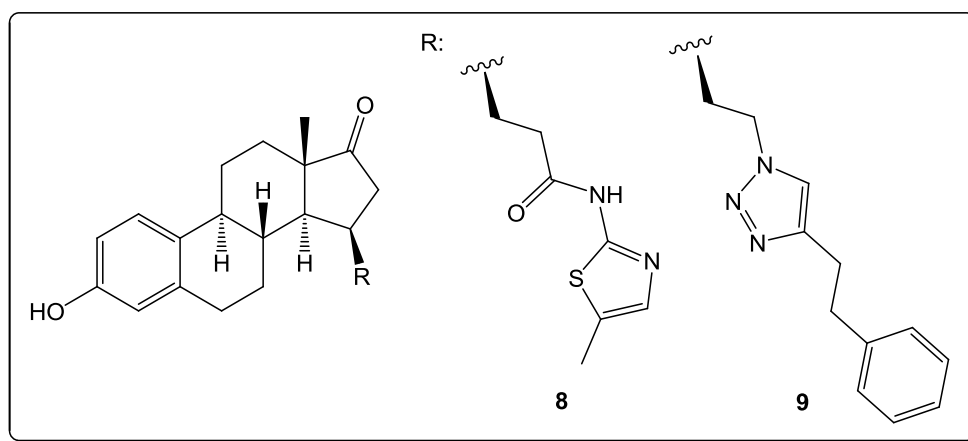
4. ábra 5 α -Reduktáz inhibitor hatású 17-karboxamido-szteroidok

A 17 β -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz enzimek 17-ketoszteroidok és azok 17 β -hidroxi-származékainak egymásba alakítását katalizálják, a redukciós és oxidációs folyamatok során NAD(P)H és NAD(P)⁺ kofaktorokat felhasználva. Képesek a hormonhatás szempontjából kevésbé aktív szteroidokat hatékonyabb származékaikká átalakítani, fontos szerepet játszanak az ösztrogén és androgén szteroidhormonok metabolizmusában. A redukzív 17 β -HSD enzimek 1-es típusú izozimja (17 β -HSD1) az

ösztrom C-17 pozícióban lévő oxocsoportját redukálja 17 β -hidroxi funkcióvá. Az így keletkezett ösztradiol a leghatékonyabb ösztrogén, melynek magas szintje szerepet játszik olyan megbetegedések kialakulásában, mint mellrák, petefészek tumor, endometriózis, endometriális hiperplázia és a méhtest jóindulatú daganata. Ennek eredményeként a 17 β -HSD1 enzim specifikus gátlásával terápiás hatás érhető el az említett betegségekben. [7] [8]

Míg az 5 α -reduktáz enzimet gátló vegyületeket már használják terápiás célra, addig 17 β -HSD1 inhibitor hatású származékoknak jelenleg nincs klinikai alkalmazásuk. Ennek oka, hogy a kifejlesztett inhibitorok ösztrogén analogonok, ami megnehezíti a nem kívánt ösztrogén hatás eliminálását.

Az inhibitor hatású vegyületek szintézise során olyan ösztrom- vagy ösztradiolszármazékokat állítottak elő, melyek a C-2, C-15 és C-16 helyeken tartalmaznak szubsztituenseket: általánosságban egy alkilánc kapcsolja össze a szteránvázat különböző fenilszármazékokkal. [9] A C-15 helyen szubsztituált ösztromszármazékok esetén heterociklusos gyűrűt is tartalmaz az oldallánc, így tiazol (8) és triazol (9) részeket (5. ábra). [10] [11] Az ösztrogén hatás csökkentése érdekében a C-2 helyen is szubsztituálták az A gyűrűt. A 2-es helyzetben brómetil csoportot tartalmazó vegyület inhibitor hatása mellett nem rendelkezik ösztrogén hatással, továbbá az ösztrogén receptorhoz sem kötődött. [12]



5. ábra 17 β -HSD1 enzim inhibitorok

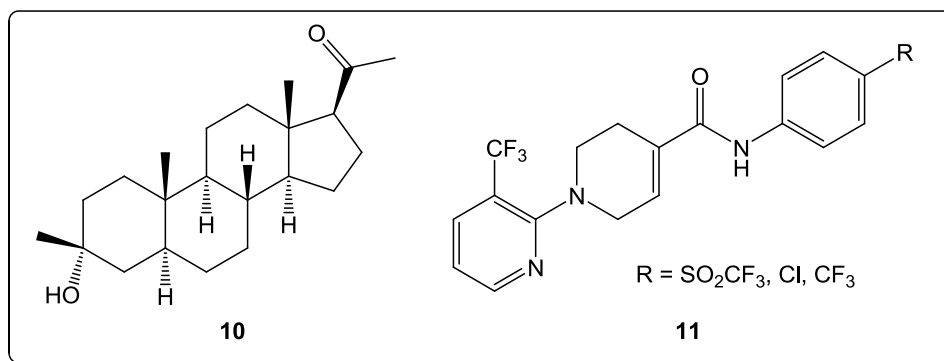
1.1.3. Neuroaktív szteroidok

Korábbi kutatások során megállapították, hogy a szteroidhormonok szintézisében szerepet játszó enzimek megtalálhatók a központi idegrendszerben, így a neuronokban és gliasejtekben. Ezeket a szteroidokat, melyek koleszterinből, vagy más prekursorból keletkeznek az idegrendszerben, neuroaktív szteroidoknak nevezzük. [13] Szerkezetüket tekintve több csoportba sorolhatók, így pregnán- és androsztánvázas neuroszteroidokat különböztetünk meg.

A kísérleti munkámhoz kapcsolódóan olyan ioncsatornákat mutatok be, melyeket az általam előállított szteránvázas vegyületek potenciálisan gátolhatnak.

A neuroaktív szteroidok fő célpontja a γ -amino-vajsav_A (GABA_A) ioncsatorna receptor. A γ -amino-vajsav az egyik fő gátló neurotranszmitter a központi idegrendszerben, így azon szteroidok, melyek hatását módosítják, gyógyászati jelentőséggel bírhatnak. Szerkezetüktől függően pozitív és negatív irányban is befolyásolhatják a GABA_A receptor működését. Ilyen neuroszteroidok például a 3 α -hidroxipregnan-20-on-származékok, melyek nyugtató, szorongáscsökkentő, görcsoldó hatással rendelkeznek. A pregnenolon- és dehidroepinadroszteron-szulfát memóriaserkentő és neuroprotektív hatásokról ismertek. Az endogén szteroidok mellett néhány szintetikus analogonjuk gyógyászati jelentőségű, így az érzéstelenítő hatású alfaxolon (3 α -hidroxi-5 α -pregnan-11,20-dion), vagy az epilepszia kezelésére alkalmas, jelenleg is klinikai vizsgálatok alatt álló ganaxolon (3 α ,5 α -3-hidroxi-metilpregnan-20-on, 6. ábra, **10**). [14]

A Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1 (TRPV1) egy olyan nem szelektív kationcsatorna, amely fontos szerepet játszik fájdalomérző és gyulladáshoz vezető folyamatokban. Megállapították, hogy a kapszaicin mellett számos lipofil endogén vegyület (például az arachidonsav metabolitjai) képes aktiválni, de protonok (pH<6) és fájdalmas hőinger is ugyanezen hatást éri el. A TRPV1 gátlása gyógyászati szempontból jelentős, mivel alkalmazható fájdalomcsillapításra migrén, valamint gyulladáshoz vezető, daganatos, és feltételezhetően neuropátiás megbetegedések során is. [15] Számos endogén szteroid képes gátolni a TRPV1 ioncsatornát, így például a tesztoszteron, pregnenolon és dehidroepiandroszteron. Egyelőre nem tisztázott, hogy a kapszaicin kötőhelyhez kapcsolódva befolyásolják a receptor működését, vagy allosztérikus modulátorai-e annak. [16] Számos nem szteránvázas vegyület TRPV1 inhibitor hatását igazolták, melyek között karboxamid-típusú származékokat is találunk (6. ábra, **11**). [17]



6. ábra A GABA_A receptor működését befolyásoló ganaxolon (**10**) és karboxamid-csoportot tartalmazó TRPV1 inhibitor hatású vegyületek (**11**) szerkezeti képlete

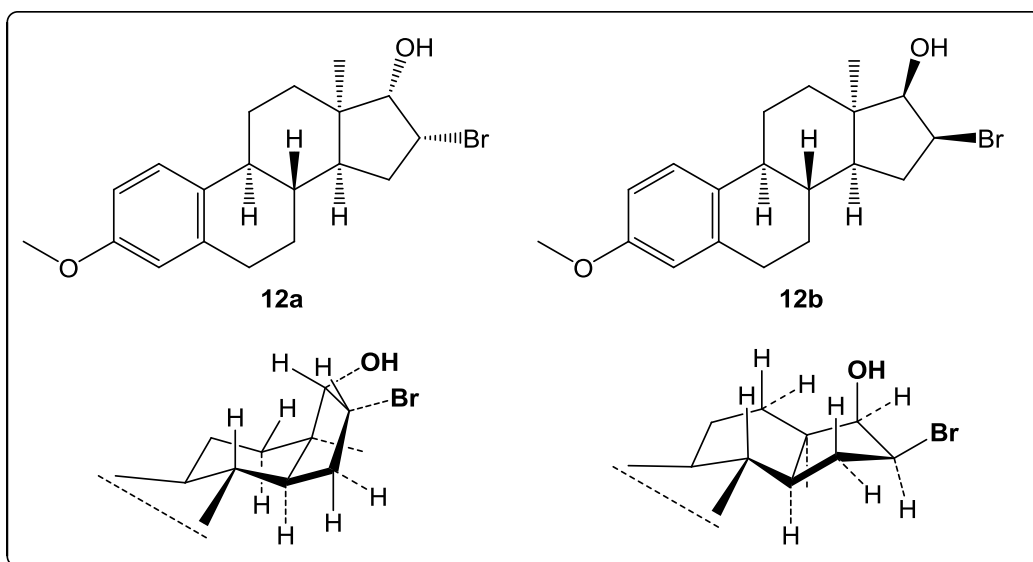
1.2. Nem természetes alapvázal rendelkező szteroidok

1.2.1. A 13 α -szteroidok szerkezeti jellemzése

A 13 α - (vagy 13-*epi*-) szteroidok abban különböznek a természetes szteroidoktól, hogy a C-13 helyen lévő metilcsoport, vagy hidrogénatom α helyzetű, ami a C/D gyűrűk *cis*z anellációjához vezet.

A nem természetes vázzal rendelkező szteroidok szerkezetvizsgálatával kapcsolatos első irodalmi példák Nambara és munkatársai nevéhez fűződnek. A kezdeti ¹H-NMR vizsgálatok mellett az 1975-ben közölt röntgenszerkezet bizonyítja a C gyűrű csavart kád konformációját a 3-metoxi-16-(4-brómbenzil-oxi)-13 α -öszt-1,3,5(10),15-tetraén-17-on esetén. [18]

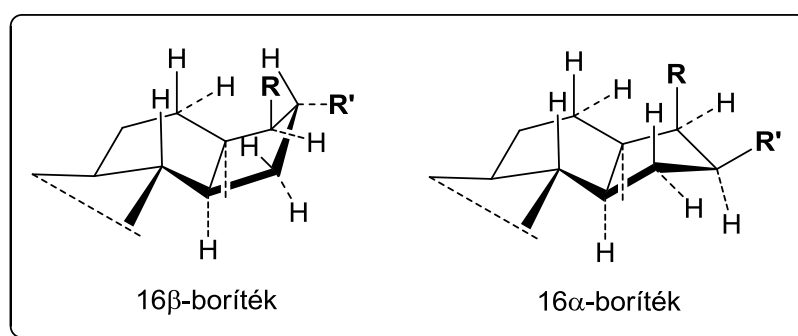
Schönecker és munkatársai röntgendiffrakciós és ¹H-NMR vizsgálatokkal bizonyították, hogy a 13 α -szteroidok szerkezete erősen függ a D gyűrű szubsztituenseitől, főleg a C-17 pozícióban lévőkétől. A C gyűrűnek két lehetséges konformációja létezik, szék és csavart kád. [19] A 17 β -szubsztituensek felelősek a C gyűrű csavart kád konformációjáért, míg a 17 α -szubsztituensek esetén a C gyűrű szék konformációjú. A kétféle szerkezetet a 16 α -bróm-3-metoxi-13 α -öszt-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (**12a**) és 16 β -bróm-3-metoxi-13 α -öszt-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**12b**) példáján mutatja be a 7. ábra.



7. ábra A C-17 szubsztituens hatása a C gyűrű konformációjára

A C gyűrű szintén szék konformációjú, amennyiben egyetlen szubsztituens, például 17-keto csoport található a D gyűrűn [20], kettős kötést tartalmazó (Δ^{16}) gyűrűnél viszont a 17 β -helyettesített származékokhoz hasonlóan a csavart kád konformáció a jellemző. [19]

A C gyűrű csavart kád konformációja esetén a D gyűrűre kétféle szerkezet jellemző. 3-Metoxi-13 α -ösztia-1,3,5(10)-trién-16,17-diol izomerekkel röntgen, illetve folyadékfázisú NMR vizsgálatokat végeztek. Megfigyelték, hogy 16 α ,17 β -szubsztituensek esetén a D gyűrűre 16 β -boríték konformáció jellemző, míg 16 β ,17 β -szubsztituensek esetén 16 α -boríték (8. ábra). [21]



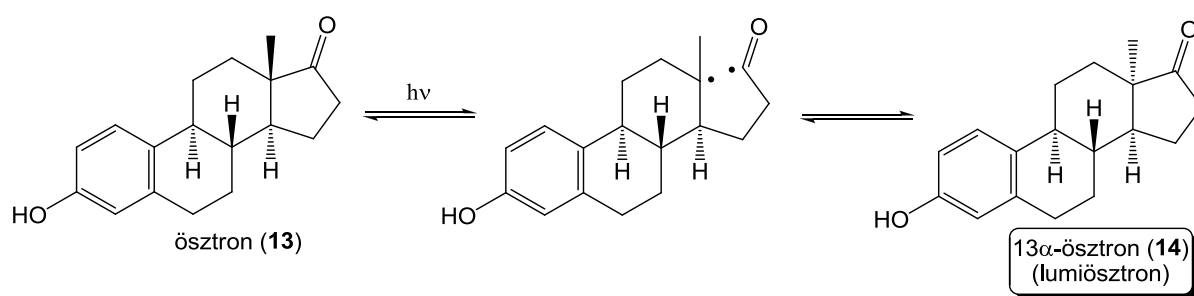
8. ábra A D gyűrű kétféle szerkezete a C gyűrű csavart kád konformációja esetén [21]

1.2.2. A 13 α -szteroidok előállítása

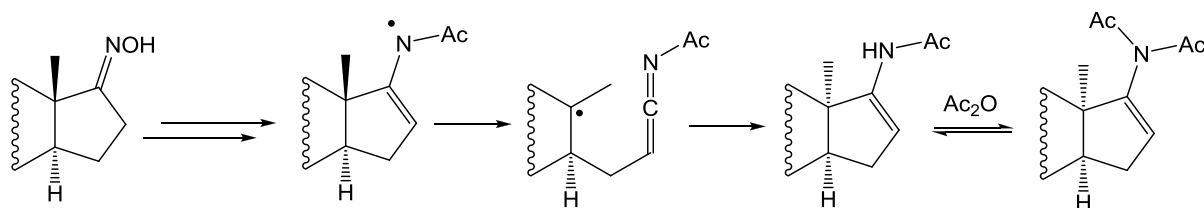
A témával kapcsolatos első irodalmi példa a 13 α -ösztion fotokémiai izomerizációval történő előállítása, melyet Butenandt és munkatársai közöltek (1941). [22]

Nambara és munkatársai nevéhez fűződik 16-szubsztituált 13 α -ösztion-1,3,5(10)-triének [23][24], valamint 13 α -pregnán-származékok szintézise. [25] A 13 α -androsztánvázis vegyületekre elsőként szintén a fent emített kutatócsoport munkájában találunk említést. [26]

Az új szerkezetű szteroidok szintézisekor minden esetben az ösztion fotokémiai reakciójával előállított 13 α -ösztionból indultak ki. A Norrish típusú fragmentáció során a C₁₃-C₁₇ kötés felszakad, a 13 α és 13 β -epimerek között egyensúly áll fenn. A C/D gyűrűk *cisz* anellációja az energetikailag kedvezőbb, így a stabilabb 13 α -epimer keletkezik nagyobb arányban (1. egyenlet). [27]

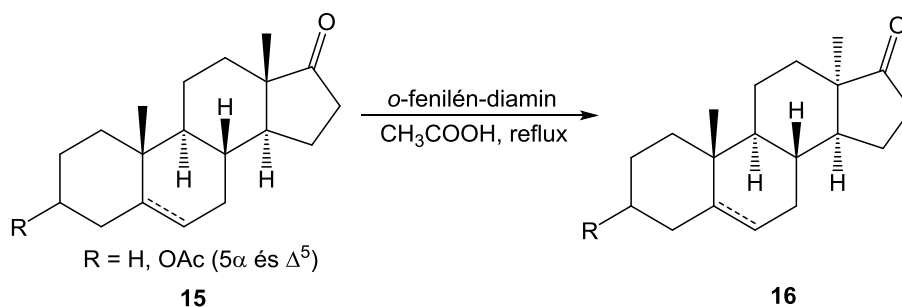


Boar és munkatársai 13-*epi*-androsztán- és ösztionvázis vegyületeket állítottak elő 17-oximokból kiindulva, ecetsavanhidrid és piridin jelenlétében történő melegítéssel. A reakció feltételezhetően egy nitrogén centrumú gyök intermedieren keresztül játszódik le, mely során a D gyűrű felnyílása, majd ismételt gyűrűzárás 13-*epi*-enamid és 13-*epi*-enimid elegy keletkezését eredményezi (2. egyenlet). A kapott termékek savas hidrolízisével jutottak 17-oxo-13-*epi*-szteroidhoz, az összesített hozam 65%-nak adódott. [28]



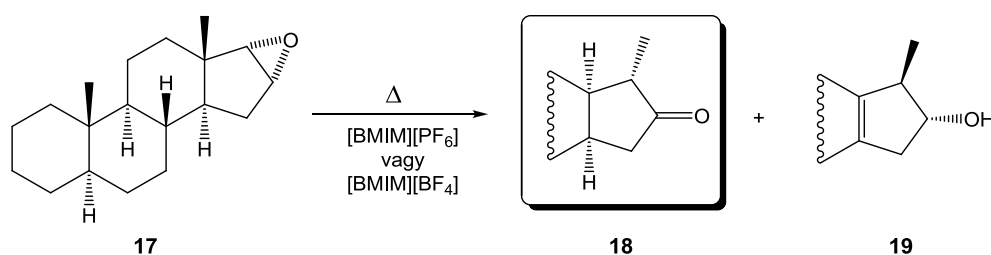
Hasonló vegyületeket szintetizáltak 17-acetoximino-szteroidokból kiindulva, nikkelpor és ecetsavanhidrid jelenlétében. [29] A fent említett módszerek fő hátránya volt, hogy a termékegyben jelenlévő természetes vázzal rendelkező 13 β -epimereket a 13 α -származékoktól el kellett választani.

Yaremenko és Khvat írt le szelektív epimerizációt a C-13 helyen *o*-fenilén-diamin és ecetsav jelenlétében, 50%-os hozam mellett (3. egyenlet). [30]



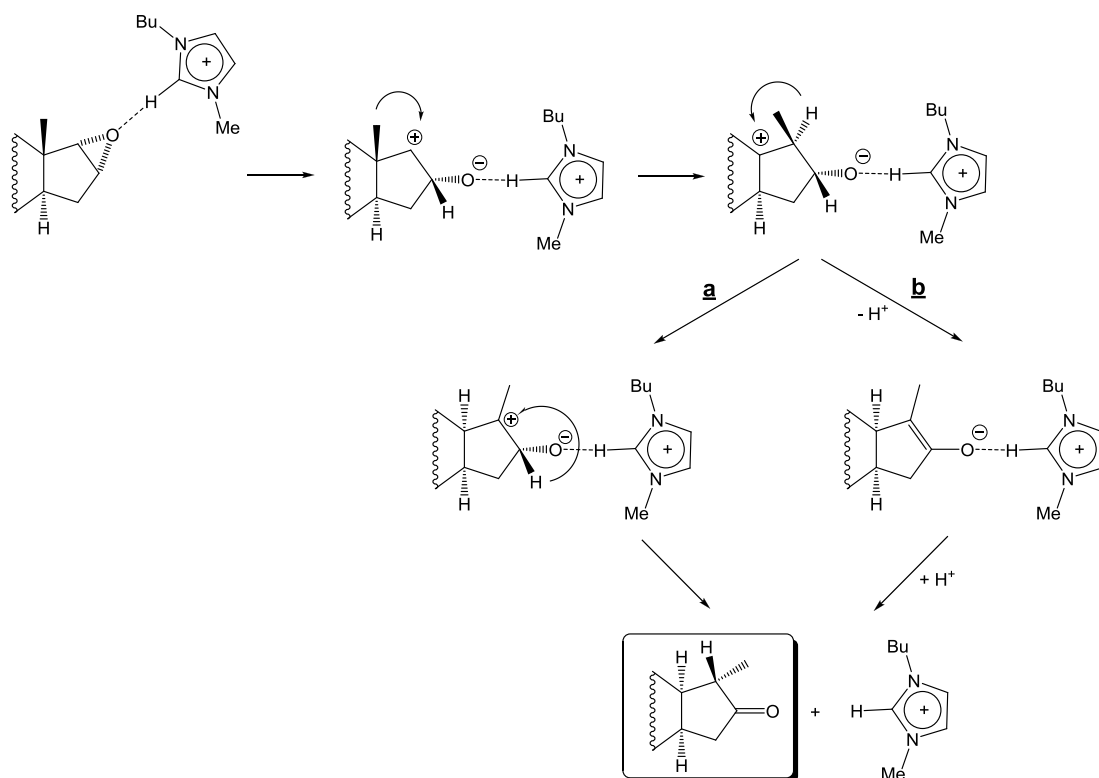
(3)

Kutatócsoportunk korábbi munkája során vizsgálták epoxiszteroidok gyűrűnyitását ionfolyadékokban. Azt tapasztalták, hogy 16 α ,17 α -epoxiszteroidok esetén szokatlan Wagner-Meerwein átrendeződés megy végbe, mely során [BMIM][PF₆] ionfolyadékban 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid (**18**) keletkezik, míg [BMIM][BF₄] jelenlétében melléktermékként egy 16 α -hidroxi-17 β -metil- Δ^{13} -18-norszteroid (**19**) is megjelenik (4. egyenlet). A reakciók során jó (57-89%) hozammal sikerült a 13 α -szteroidot izolálni. [31]



(4)

A reakció feltételezett mechanizmusát az 9. ábra mutatja be.



9. ábra A 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid (**18**) keletkezésének feltételezett mechanizmusa

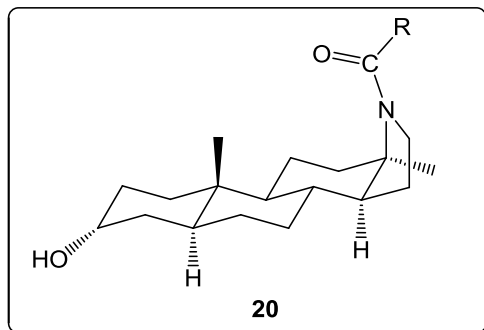
Első lépésben az imidazolium kation és az epoxidgyűrű oxigénatomja között kialakuló hidrogénhíd elősegíti a gyűrű felnyílását. A keletkező C-17 karbokation a 18 β anguláris metilcsoport vándorlásával stabilizálódik. A 17 α -H a C-13 pozícióba vándorol úgy, hogy térállása nem változik. Az egyik lehetséges (**a**) út szerint hidridion vándorlással keletkezik a 16-oxo vegyület, míg a másik (**b**) lehetőség egy protonvesztést követően kialakuló enolát szerkezetet feltételez köztes lépésként.

1.2.3. A 13 α -szteroidok biológiai jelentősége

Anderson és munkatársai olyan 3 α -hidroxiandrosztán-származékokat állítottak elő, melyek a D gyűrűben hidrogénkötés kialakítására képes éteres oxigénatomot tartalmaztak a szteránváz β oldalán. Vizsgálataik során megállapították, hogy az előállított vegyületek hasonló aktivitást mutattak, mint néhány endogén neuroaktív szteroid. Eredményeik alapján a megfelelő GABA_A receptor moduláló hatás akkor jön létre, ha a hidrogénkötés kialakítására képes szubsztituens a szteránváz síkja felett helyezkedik el. [32]

A fenti eredményekre támaszkodva, *N*-acilcsoportot tartalmazó (3 α ,5 α)-17 α -aza-D-homoandrosztán-3-ol származékokat állítottak elő, melyek között sikerült hatásosnak bizonyuló származékot találni. [33] További, hasonló szerkezetű szteroidoknál nem

tapasztaltak ilyen kedvező tulajdonságokat. [34] Ennek ismeretében Wang és munkatársai olyan (5 α ,13 α)-D-aza-szteroidokat terveztek (10. ábra, **20**), illetve állítottak elő, ahol az *N*-acilcsoport a szteránváz síkja felett helyezkedik el, mely feltételezhetően kedvező biológiai hatást eredményez. [35]



10. ábra Potenciális GABA_A receptor moduláló hatással rendelkező vegyület tervezett szerkezete

Különböző ösztradiol izomerek *in vivo* és *in vitro* ösztrogén aktivitását Ayan és kutatócsoportja vizsgálta. 18-*Epi*-17 β -, illetve 18-*epi*-17 α -ösztradiol epimereket állítottak elő, majd hatásukat összehasonlították a 17 β - és 17 α -ösztradiollal. A két nem természetes vázzal rendelkező szteroid csökkent ösztrogénhatást mutatott a természetes vázzal rendelkezőkhöz képest. A megfigyelés alapján az ösztrogénhatás csökkenthető olyan enzim inhibitorok kifejlesztése során, melyek ösztrogénfüggő megbetegedések kezelésére alkalmasak lehetnek. [36]

Vizsgálták 13-*epi*-D-homoösztroon-származékok természetes ösztrogén receptorhoz való kötődését. Bár a receptor „felismerte” őket, a 3,17 β -ösztradiolhoz képest alacsonyabb relatív kötődési értékeket figyeltek meg. [37] Hasonló szerkezetű vegyületek antiproliferatív hatását is vizsgálták, ekkor a normál D-homoösztroon hatékonyabbnak bizonyult az *epi*-származékhoz képest. [38]

1.3. Szteroid-ferrocén származékok

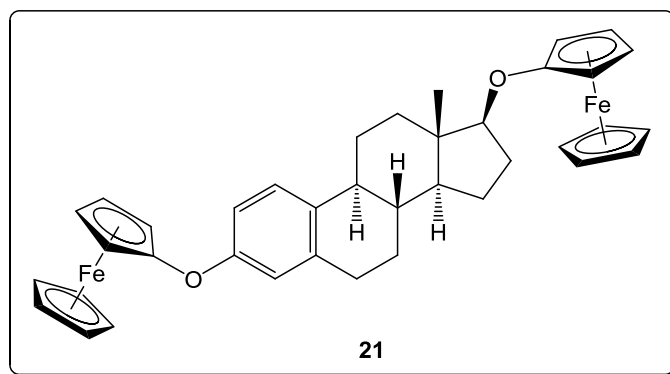
A ferrocén nagy kémiai stabilitással rendelkezik és kevésbé toxikus. További kedvező tulajdonsága, hogy reverzibilis egyelektronos oxidációjának köszönhetően származékai alkalmazhatók bioszenzorként [39], molekula- [40] és ionreceptorként. [41] Számos ferrocénszármazék rendelkezik kedvező biológiai aktivitással, így antibakteriális [42], tumorelles [43], HIV ellenes [44] és maláriaellenes [45] hatással. Bizonyították, hogy biológiai aktivitással rendelkező vegyületek ferrocénnel történő kapcsolása növeli az

eredeti farmakológiai hatást. [46] A fentieknek köszönhetően e vegyület és származékai napjainkban is nagy érdeklődésre tartanak számot.

1.3.1. Folyadékkristályos viselkedés

Gokel és munkatársai figyeltek meg először redox-kontrollált aggregátum képződést koleszterin-ferrocén-származékok előállításakor. [47] Elektrokémiai oxidációval ferrocínium-iont tartalmazó oxidált származékhoz jutottak, melyet vízben feloldva hólyagok képződését tapasztalták. Hasonló eredményre jutottak Ce^{4+} ionokkal történő kémiai oxidáció során is. A képződött aggregátum összeomlását eredményezte a ferrocínium-ion ferrocénné történő redukciója.

További kutatások során két ferrocént tartalmazó alkil-étereket szintetizáltak, különböző szénatomszámú diolokból, illetve egy esetben ösztadiolból kiindulva (11. ábra, 21). [48] E vegyületek kémiai oxidációjuk során szintén stabil hólyagokká aggregálódtak.

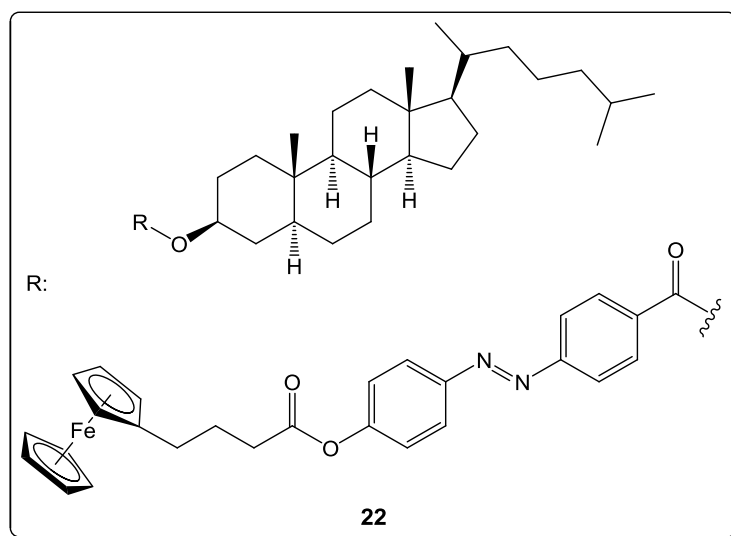


11. ábra Folyadékkristályos viselkedést mutató ösztadiol-ferrocén-származék

Nakamura és kutatócsoportja részletesen vizsgált olyan folyadékkristályos koleszterin-ferrocén-származékokat, melyekbe a szteránváz és a ferrocenilcsoport közé különböző szénatomszámú alkilánccokat építettek be. [49] Az alkilánc szénatomszáma befolyásolta a molekula alakját: azon vegyületek mutattak nagyrészt folyadékkristályos viselkedést, melyekben páros szénatomszámú volt. Ebben az esetben a szteroid és ferrocén molekularészek úgy helyezkedtek el, hogy a molekula lineáris alakot vett fel, elősegítve a folyadékkristály kialakulását. Polarizációs mikroszkópiával a folyadékkristályok szmektikus szerkezetét állapították meg, további röntgendiffrakciós vizsgálatok a molekulák közötti kettősréteg kialakulását támasztották alá. [50] [51]

További szerkezeti egységet, egy azo-aromás csoportot is tartalmazó koleszterin-ferrocén-származékokat állítottak elő. Az egyes szerkezeti elemek specifikus tulajdonságai együttesen olyan anyagokat eredményezhetnek, melyek képesek reagálni mágneses-, vagy

elektromos térre, illetve UV besugárzásra. E folyadékkristályok termotróp tulajdonságait vizsgálták, a hőmérséklet emelésével mezomorf viselkedést tapasztaltak. [52] Megállapították, hogy a különböző szerkezeti elemek nincsenek hatással a folyadékkristályos szerkezet (mezofázis) kialakulására, de az azo-csoportot tartalmazó vegyületek alacsonyabb stabilitással rendelkeznek. Meglepő módon a nagy térkitöltésű ferrocenilcsoport nem befolyásolta a mezofázis kialakulását (12. ábra). [53]

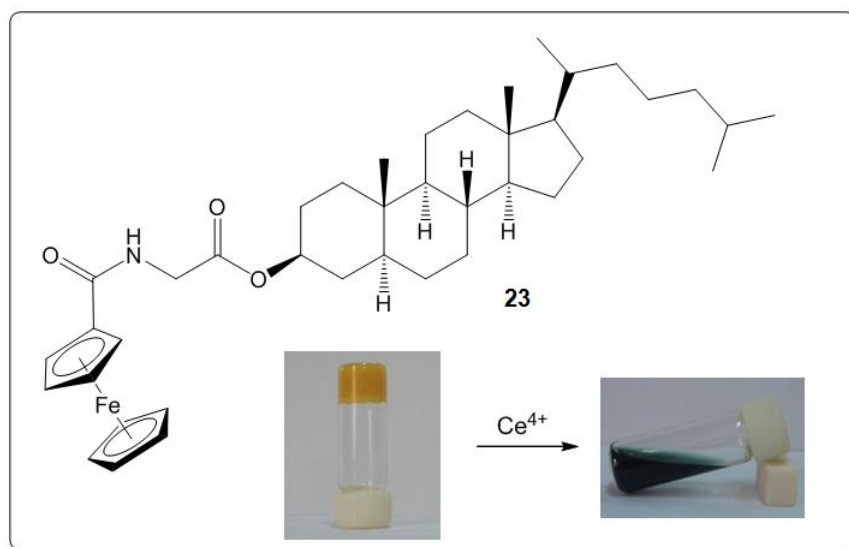


12. ábra Azo-aromás csoportot tartalmazó szteroid-ferrocén konjugátum [53]

Ferrocén és szteroid molekularészt tartalmazó dendrimereket állítottak elő, melyek folyadékkristályos tulajdonságaiknak és jó hőstabilitásuknak köszönhetően értékes tagjai lehetnek a mezomorf makromolekulák csoportjának. [54]

Multifunkcionális anyagokként szolgálhatnak ferrocén, C_{60} fullerén és szteroid molekularészt tartalmazó makromolekulák. E folyadékkristályos vegyületek esetén fotoindukált elektrontranszfert igazoltak a ferrocén és fullerén molekularészek között, ennek köszönhetően fotovoltaikus rendszerek létrehozásában lehet felhasználni őket. [55]

A Liu és munkatársai által előállított koleszteril-glicinát-ferrocenilamid (CGF, **23**) többféle szerves oldószerben gélesedést mutatott, a kapott géleket pásztázó elektronmikroszkópos mérésekkel vizsgálták. A ferrocenilcsoport Ce^{4+} -sóval történő kémiai oxidációjával gél-szol fázisátalakulást tapasztaltak (13. ábra). Erre a jelenségre az lehet a magyarázat, hogy a pozitív töltéssel rendelkező ferrocínium molekularészlet gyengíti a molekulák közötti hidrogénkötéseket. [56]



13. ábra A CGF molekula szerkezete és a megfigyelt gél-szol átalakulás [56]

1.3.2. Analitikai alkalmazás

Biológiailag aktív szteroidok ferrocénnel történő származékképzése nagyhatékonyságú folyadékkromatográfias elválasztást követően elektrokémiai detektálást tesz lehetővé.

Hidroxilcsoportot tartalmazó szteránvázis vegyületeket hatékonyan alakítottak át uretánokká ferrocéntartalmú azidok jelenlétében. A kifejlesztett módszer alkalmasnak bizonyult a digoxigenin metabolitjainak elválasztására és jellemzésére is. [57]

Nagy érzékenységgel és szelektivitással detektáltak szteroid glükuronidokat terhes nők vizeletében, 2-ferrocenil-etilamin reagens segítségével. [58] A 17α -ferrocenil- 17β -ösztadiol HPLC vizsgálata során a ferrocén jelenléte alacsonyabb kimutatási határt eredményezett elektrokémiai és UV detektor alkalmazásakor is. [59]

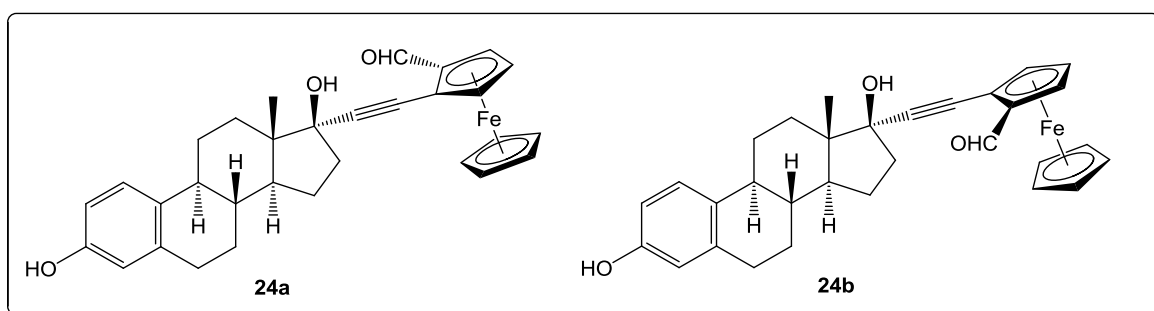
Electrospray ionizációs tömegspektrometria alkalmazása során a detektálás érzékenységét növelhetjük ionos, vagy könnyen ionizálható vegyületekkel történő származékképzéssel. Szteroidok esetén a kapcsolás történhet például kvaterner ammóniumsókkal, piridíniumsókkal [60] vagy ferrocéntartalmú reagensekkel. Van Berkel és munkatársai szteránvázis alkoholok ESI-MS detektálásának érzékenységét ferrocenil-azid reagens alkalmazásával növelték. Az előállított karbamátok electrospray ionizációja során a ferrocenilcsoport oxidációjával keletkező gyökkation molekulaionja jelent meg főkomponensként a spektrumban. [61] Tandem ESI-MS módszerrel vizsgálták a 2- és 4-hidroxi-ösztadiol ferrocén-boronsavval képzett ciklikus észtereit, ekkor szintén a ferrocén

egyelektronos oxidációja következett be az ionizációs folyamat során. [62] A kimutatási határ nM-os koncentráció tartományba esett.

1.3.3. Biológiai aktivitás

Az első közlemény 1990-ben jelent meg arról, hogy az ösztradiol ferrocénnel történő kapcsolása irreverzibilis kötődést eredményezett az ösztrogén receptorhoz. [63] A későbbiekben 17α -ferrocenil-etinil-ösztradiollal történő vizsgálatok azt mutatták, hogy mindkét ösztrogén receptor altípus felismerte az ösztradiolt a nagy térkitöltésű szubsztituens ellenére. [64]

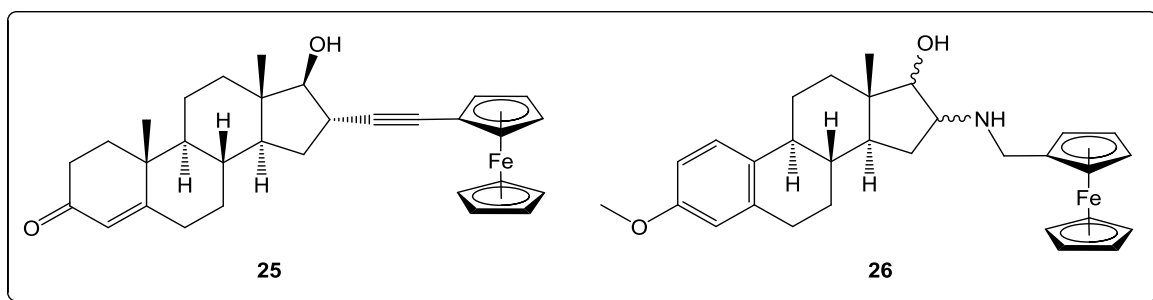
Olyan *o*-formilferrocenil-származékokat is előállítottak, ahol a formilcsoport helyzetétől függően két diasztereomerhez jutottak (14. ábra), *Sp* (**24a**) és *Rp* (**24b**) izomerekhez, melyek a ciklopentadienil gyűrű planáris kiralitásából adódnak. Szintén receptorkötődési vizsgálatokat végezve, magasabb RBA értékeket az ER α receptor esetén kaptak, melyek a kétféle diasztereomer esetén különbözőek voltak. Ez a jelenség volt az első példa arra, hogy az ösztrogén receptor fémorganikus vegyületek planárisan királis diasztereomerjeit felismerte. [65]



14. ábra 17α -(*o*-formilferrocenil)-etinil-ösztradiol-származékok

Több példát is találunk az irodalomban tumorellenes hatást mutató szteroid-ferrocén konjugátumokra. A fent említett 17α -(*o*-formilferrocenil)-etinil-ösztradiol-származékok antiproliferatív hatást mutattak hormonfüggő mellrák sejteken. Ferrocéntartalmú tesztoszteron- és dihidrotesztoszteron-származékok hormonfüggetlen prosztatatarák sejtek osztódását gátolták (15. ábra, **25**). [66] Maronsoi és munkatársai szteroidhormonok α,β -telítetlen keto-származékaihoz jutottak ferrocén-karboxaldehid aldol-kondenzációs reakciójával. Az előállított vegyületek közül több mutatott antiproliferatív hatást HeLa sejtvonalon, vagy rendelkezett gyulladáscsökkentő hatással. [67]

Előállítottak olyan 16-*N*-(ferrocenil-metil)-amino-szteroidokat, melyek széles körű antibakteriális hatást mutattak multirezisztens staphylococcus, illetve mikobaktériumokkal szemben. Az ösztránvázas származékok és azok hidrokloridjai bizonyultak a legalkalmasabbnak. A C-17 helyen hidroxilcsoportot nem tartalmazó vegyületek is hasonló hatással rendelkeztek, a C-16 szubsztituens térállása nem befolyásolta a biológiai aktivitást. A kiindulási iminek, melyekből nátrium-borohidriddel történő redukcióval az amin származékokat szintetizálták, csökkent hatást mutattak, következésképpen a 16-os szénatomon lévő aminocsoport szükséges volt a megfelelő hatás eléréséhez (15. ábra, **26**). [68]



15. ábra Tumorellenes, illetve antibakteriális hatást mutató szteroid-ferrocén-származékok

1.4. Homogén katalitikus reakciók

Az átmenetifém-katalizált reakciók legfontosabb előnyei, hogy kemo-, regioselektívek és enyhe reakciókörülmények között lejátszódnak.

A palládium-katalizált kapcsolási reakciókat széles körben alkalmazzák a laboratóriumi gyakorlatban és az iparban is. E katalizátorok hatékonysága előnyt jelent kevésbé reakcióképes vegyületek aktiválása során, továbbá számos funkciós csoporttal szemben toleránsak. Azokat a palládium-katalizált karbonilezési reakciókat tárgyalom részletesen ebben a fejezetben, melyeket kísérleti munkám során alkalmaztam, így a karbonilatív Sonogashira kapcsolást és az aminokarbonilezési reakciót. [69]

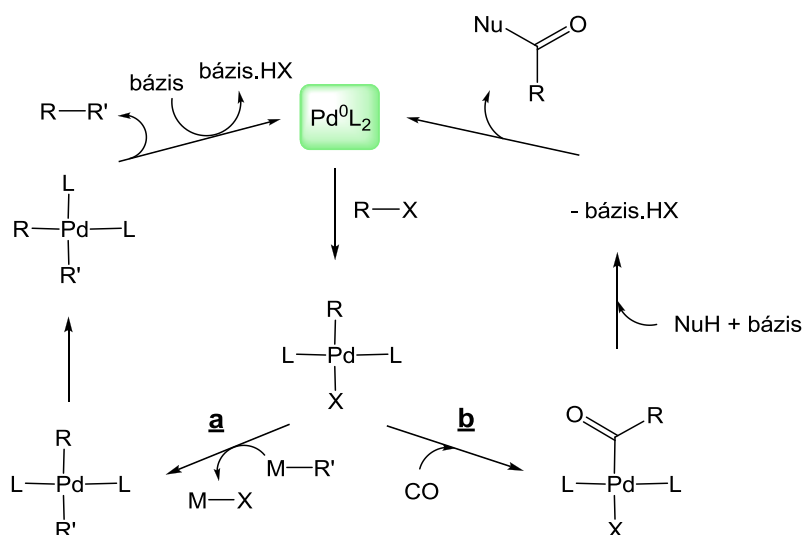
A Sharpless és Meldal nevéhez köthető réz-katalizált azid-alkin cikloaddíció az utóbbi évtizedben nagy népszerűsége tett szert. Regioselektivitása és funkciós csoport toleranciája mellett előnye a keletkezett triazolilcsoport nagy kémiai stabilitása. Egyszerű kivitelezhetőségének köszönhetően teret nyert szerves kémiai szintézisekben, valamint a polimerkémia, az anyagtudomány és a gyógyszerkutatás területén is. A fejezet második felében kerül bemutatásra e reakció, mely szintén kísérleti munkámhoz kapcsolódik. [70]

1.4.1. Palládium-katalizált karbonilezési reakciók

A szén-monoxid az egyik legfontosabb C1 építőelem, melyet karbonilcsoport beépítésére használnak. Alkalmazhatósága palládium-katalizált reakciókban kedvező π -akceptor és σ -donor tulajdonságainak köszönhető. A fém-szén kötés erőssége, illetve a fém viszontkoordinációjának mértéke függ a reakciókban alkalmazott foszfán ligandumoktól, melyeket általánosan használnak ilyen típusú reakciókban. Biztosítják a palládiummal alkotott komplex oldódását szerves oldószerekben, a katalizátor reakciókészsége a ligandumok szterikus és elektronikus tulajdonságainak függvényében hangolható. A foszfor alacsony energiájú üres d-orbitáljainak köszönhetően képes az átmenetifémek alacsony oxidációfokú állapotait stabilizálni. A viszontkoordináció a fém betöltött d-orbitáljairól történik a P-R kötés σ^* pályáira.

A palládium-katalizált kapcsolási reakciók általános katalitikus ciklusának első lépése a szerves halogenid oxidatív addíciója a katalitikusan aktív palládium(0)-kompleyre, palládium(II)-komplex keletkezését eredményezve. Egy másik fémorganikus vegyület közreműködésével transzmetallálás következik be (pl. organosztannán, boronsav, alkilcink, réz- vagy palládium-acetilid-komplex), majd cisz-transz izomerizáció. A ciklus záró

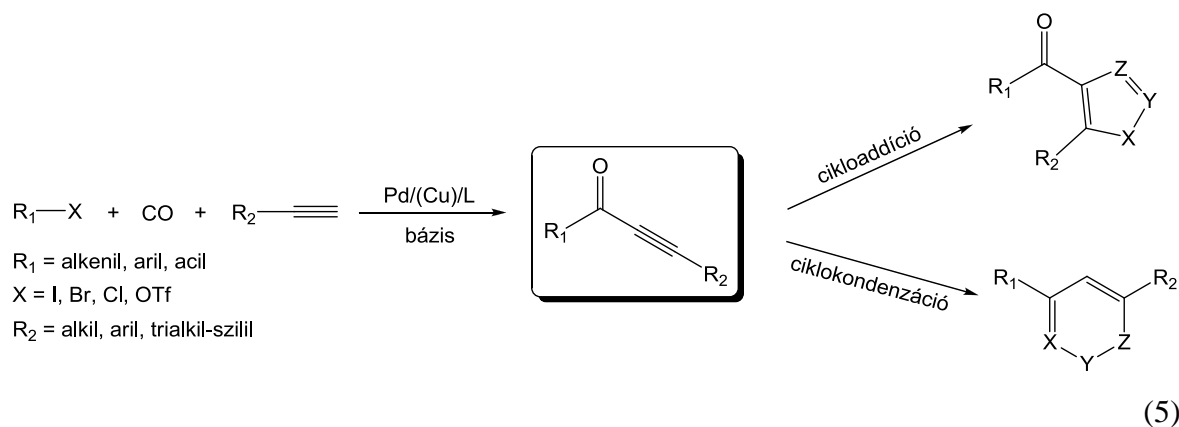
lépéseként bázis jelenlétében, redukzív eliminációval kapjuk vissza a palládium(0) katalizátort (16. ábra „**a**” reakcióút). A karbonilezési reakciók során az oxidatív addíciós lépést egy szén-monoxid molekula beékelődése követi, amely acil-palládium komplex kialakulásához vezet. Ez a komplex nukleofil ágensek által könnyen támadható, így például aminokkal amidok keletkezése közben reagál (aminokarbonilezés) (16. ábra „**b**” reakcióút). [71]



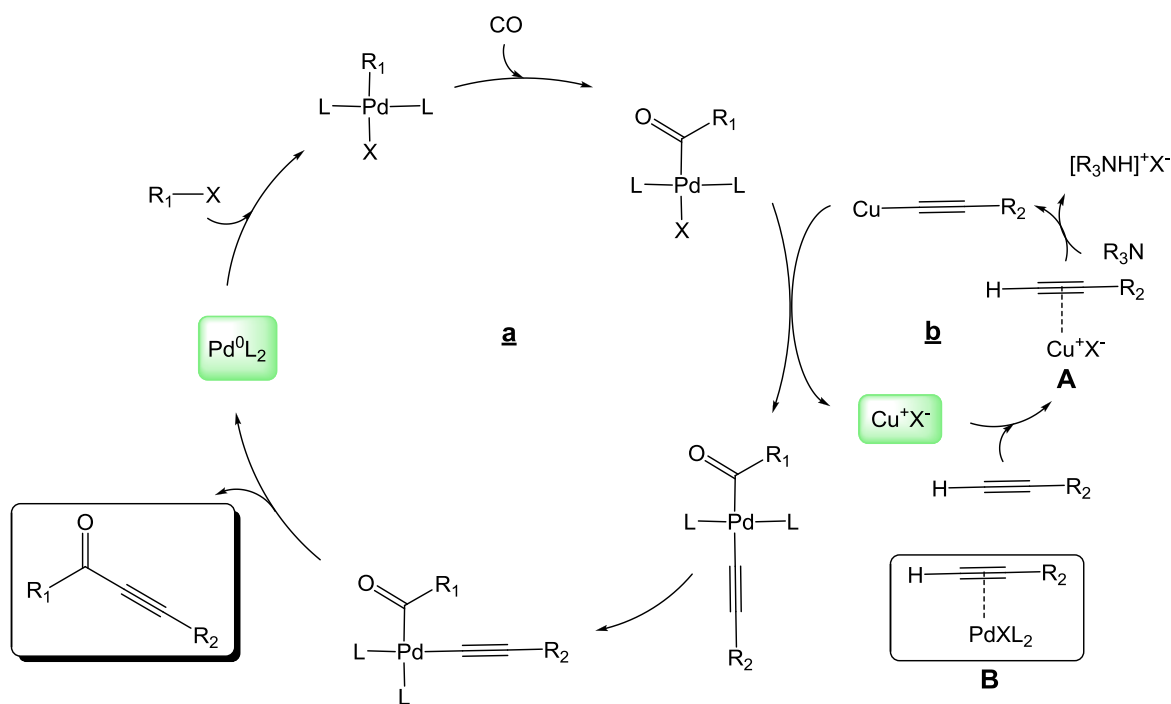
16. ábra Palládium-katalizált kapcsolás- (**a**) és karbonilezés (**b**) általános mechanizmusa

A Sonogashira kapcsolási reakció manapság az egyik leghatékonyabb szén-szén kötés kialakítását célzó reakciónak számít, melyet széles körben alkalmaznak sp²-sp szén-szén kötés kialakítására. Terminális alkinek és aril- vagy vinil-halogenidek között játszódik le, melyről elsőként Sonogashira és munkatársai tettek említést 1975-ben. A reakció szobahőmérsékleten végbemegy PdCl₂(PPh₃)₂ katalizátor, valamint kokatalitikus mennyiségű CuI jelenlétében, amin oldószerben. [72]

A szén-monoxid atmoszférában lejátszódó karbonilatív Sonogashira kapcsolás alkínokhoz vezet. Ezek a vegyületek szerkezetükből adódóan több szempontból is érdekesek lehetnek. Kulcsszerepet játszhatnak természetes vegyületek totálszintézisében [73], illetve kiindulási vegyületekként szolgálhatnak számos heterocikus kialakításához, így például izoxazol, pirazol, pirimidin, furán, vagy oxazol építőelemet tartalmazó vegyületek szintézisébenél (5. egyenlet). [74]



A reakció feltételezett mechanizmusát, mely két független katalitikus ciklusból áll, a 17. ábra mutatja be. [75] Az úgynevezett „palládium-ciklus” (**a**) a fent ismertetett általános palládium-katalizált szén-szén kapcsolás szerint megy végbe. A katalitikusan aktív Pd(0)L₂ részecskét a jelenlévő foszfán ligandumok, illetve bázis és oldószer molekulák stabilizálják. A Pd(0)L₂ képződhet Pd(0) komplexből, míg Pd(II) prekursorok esetén egy [Pd(II)L₂(C≡CR²)₂] komplexből redukatív eliminációval. A redukatív elimináció végbemehet aminok vagy szervetlen bázisok jelenlétében. Az oxidatív addíciót, majd szén-monoxid beékelődést követően a transzmetallálás egy réz-acetilid vegyület és az acil-palládium komplex között megy végbe. Az alkalmazott amin bázisok nem képesek a terminális alkin deprotonálására, így feltételezik, hogy a réz(I) a terminális alkinnel π-komplexet képez (**A**). [76] Az **A** komplex kialakulása csökkenti a terminális alkin protonjának pK_a értékét, ez lehetővé teszi a deprotonálódást és a réz-acetilid kialakulását. A reakció rézkatalizátor nélkül is végbemegy, ez esetben a **B** palládium-komplex kialakulását feltételezik. [77] A katalitikus ciklus záró lépései a már fent emített cisz-transz izomerizáció és redukatív elimináció.

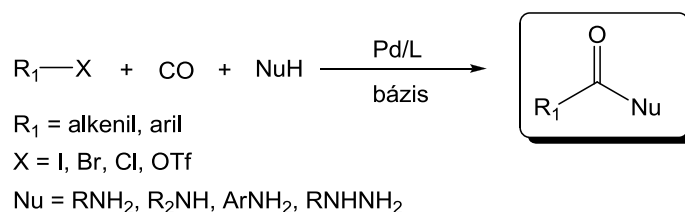


17. ábra A karbonilatív Sonogashira reakció feltételezett mechanizmusa [71]

A réz kokatalizátor jelenlétében lejártszódó reakciók során leggyakrabban alkalmazott katalizátorok a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ és $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplexek, melyek közül az utóbbi jobb oldhatósági tulajdonságokkal és stabilitással rendelkezik. A foszfán ligandumok előnye, hogy nagy térkitöltésük kedvez az alacsony koordinációjú, katalitikusan aktív palládium komplexek kialakulásának. Az egyfogú foszfán ligandumok mellett kétfogú ligandumok, így például 1,3-bisz-trifenilfoszfáno-propán (DPPP) [78], vagy 1,1'-bisz-difenilfoszfáno-ferrocént (DPPF) [79] is alkalmaznak, de széles körben mégis a trifenil-foszfánt tartalmazó komplexek terjedtek el. Ennek oka lehet, hogy az alacsony koordinációjú komplexek kialakulásának az egyfogú foszfán ligandumok jelenléte kedvez. [80]

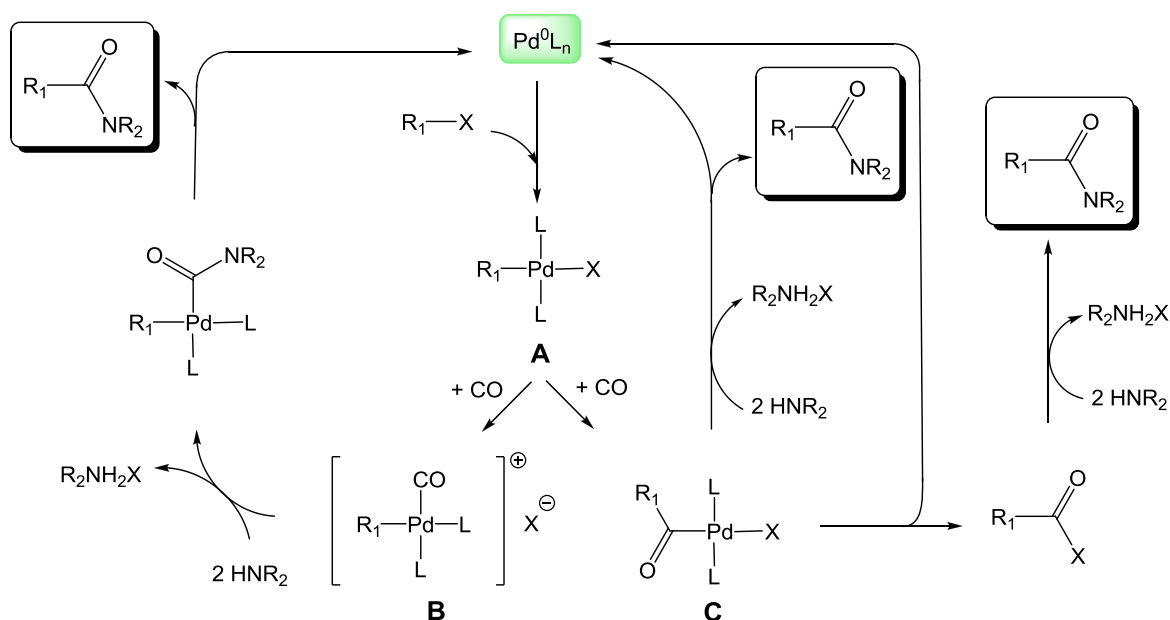
Szteránvázis vegyületek karbonilatív Sonogashira reakcióját Ciattini és kutatócsoportja vizsgálta, androsztán- és kolesztánvázis enol-triflátokból kiindulva. Katalizátorként $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DPPP}$ rendszert alkalmazva 53-83%-os hozamokat értek el. [81]

A palládium-katalizált aminokarbonilezési reakció aril-, vagy alkenil-halogenidek és aminok, mint nukleofil reagensek jelenlétében karbonsav-amidokhoz, vagy egyéb karbonsavszármazékokhoz vezet (6. egyenlet).



(6)

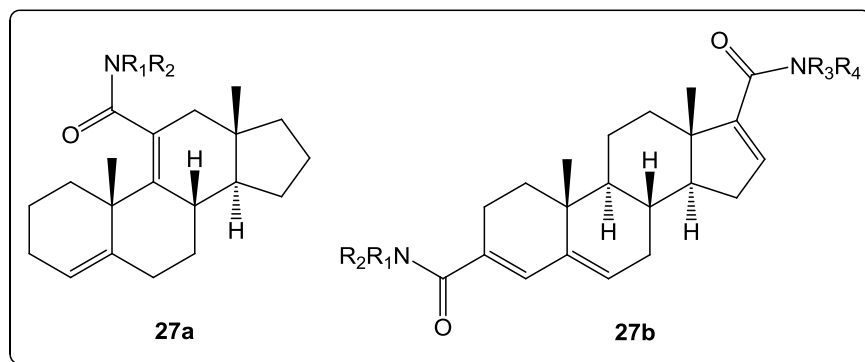
Az aril-, vagy alkenil-halogenid oxidatív addíciója során organopalládium-halogenid képződik (18. ábra), majd ezt követően több módon képzelhető el a reakció mechanizmusa a korábbi kutatások eredményeire támaszkodva. A kialakult **A** komplexhez egy szén-monoxid molekula koordinációjával aril-karbamoil-palládium komplex (**B**) alakul ki. Ezt követően a termék redukzív eliminációval képződik. [82, 83] Másik lehetőség, hogy a szén-monoxid beékelődése **C** acil-palládium-komplex kialakulását eredményezi. A nukleofil reagenssel történő reakcióban alakul ki a termék, míg az alkalmazott bázis jelenlétében visszkapjuk a katalitikusan aktív Pd(0) komplexet. [84] Olyan feltételezés is ismert, mely szerint az acil-palládium-komplexből eliminációval képződő savhalogenid S_N reakcióban acilezi az amint. [85]



18. ábra Az aminokarbonilezési reakció feltételezett mechanizmusa

Szteránvázis jód-alkének aminokarbonilezési reakcióját széles körben vizsgálták, melyekből számos közlemény kutatócsoportunk korábbi munkájához is köthető.

Androsztánvázás vegyületek esetén a szteránváz különböző pozícióiban jód-alkén molekularészt alakítottak karboxamidokká. 11-Karboxamido-androszt-4,9(11)-diéneket [86], 3-,11-,17-karboxamido-szteroidokat [87], valamint androsztánvázás 3,17-dikarboxamidokat [88] szintetizáltak különböző *N*-nukleofilek jelenlétében, közepes és jó hozammal (19. ábra).

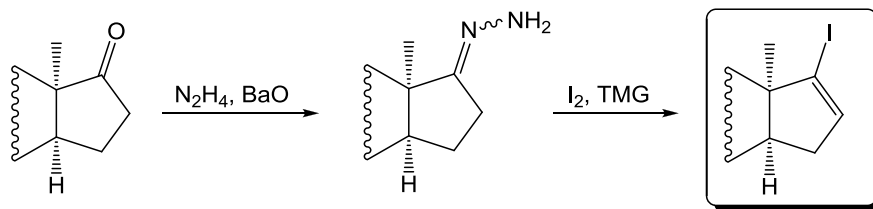


19. ábra 11-Karboxamido- és 3,17-dikarboxamido-szteroidok

A reakciók során primer és szekunder aminokat, valamint aminosav-észtereket alkalmaztak *N*-nukleofilekként, katalizátorként a Pd(OAc)₂/2PPh₃ rendszert. Alifás-, aromás-, és ciklikus diaminok jelenlétében szteroid dimereket is előállítottak. [89]

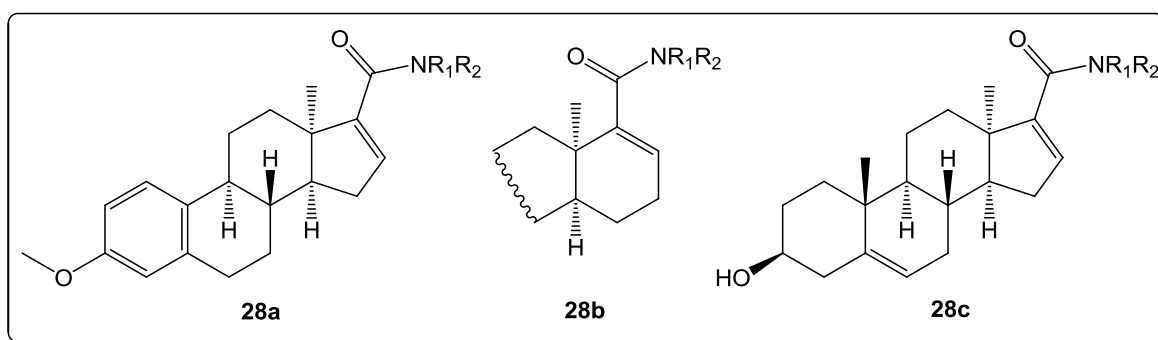
Kutatócsoportunk korábbi munkája során vizsgálták 17-jód-androszt-16-én és 17-jód-ösztra-1,3,5(10),16-tetraén szteroidok aminokarbonilezését [BMIM][BF₄], [BMIM][PF₆] és [EMIM][PF₆] ionfolyadékokban, morfolin jelenlétében. A kapott termékek extrakcióját követően az ionfolyadék-katalizátor elegy hatékonyan újrafelhasználható volt. A katalitikusan aktív Pd(0) katalizátor *in situ* előállítása a reakcióelegyben Pd(OAc)₂ és különböző foszfán ligandumok (PPh₃, TPPTS, DPPBA) alkalmazásával történt, melyek közül a polárisabb ligandumok a termék tisztasága szempontjából előnyösebbnek bizonyultak. [90] A reakciót különböző aminosav-észterek jelenlétében is hatékonyan sikerült megvalósítani. [91]

A nem természetes vázzal rendelkező szteroidok aminokarbonilezése során 17-jód-13 α -ösztra-1,3,5(10),16-tetraén [92], 17a-jód-13 α -D-homoösztra-1,3,5(10),17-tetraén [93], valamint 17-jód-13 α -androszta-5,16-dién [94] szteroidokat alakítottak karboxamidokká alifás-, aromás aminok és aminosav-észterek jelenlétében. A reakciók során használt kiindulási szteroidokat Barton módszere szerint állították elő a megfelelő 17-ketoszármazékból kiindulva (7. egyenlet). [95] [96]



(7)

A reakció első lépése egy hidrazonszarmazék szintézise, mely jóddal történő oxidációban alakul jód-alkénné. Az aminokarbonilezés során közepes és jó hozammal izolált termékek általános szerkezetét a 20. ábra mutatja be.



20. ábra Nem természetes alapvázzal rendelkező 13 α -17-karboxamido-szteroidok

Kutatócsoportunkban szteroid-ferrocén-származékokhoz elsőként aminokarbonilezési reakcióban, nukleofil reagensként (*E*)-1-(4'-aminofenil)-3-ferrocenil-prop-2-én-1-ont alkalmazva jutottak. [97] Továbbá olyan szteroid- β -laktám hibrideket is előállítottak aminokarbonilezéssel, melyek szintén tartalmaztak ferrocén molekularészt. [98]

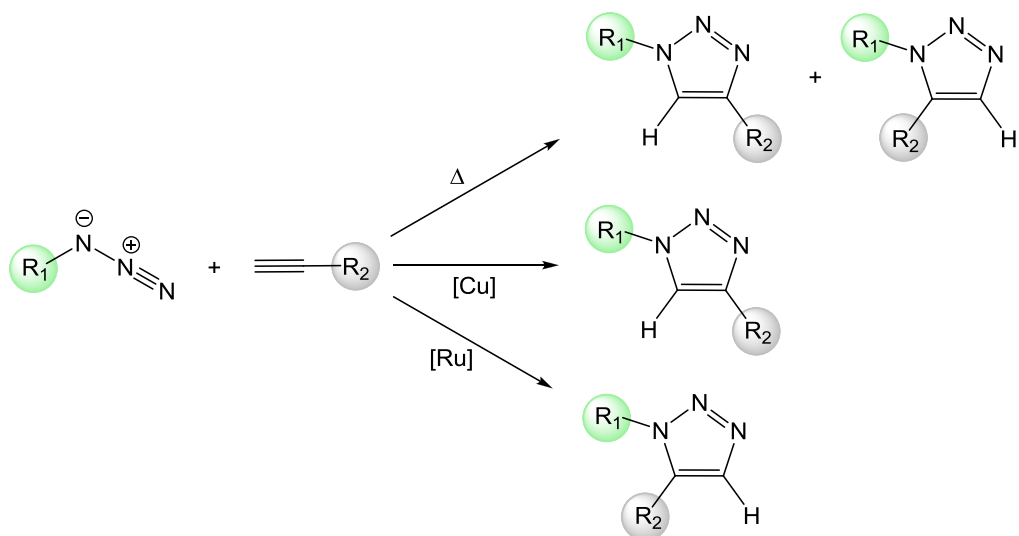
1.4.2. Réz-katalizált azid-alkin cikloaddíció

Huisgen nevéhez fűződik a szerves azidok és terminális alkinek között végbemenő 1,3-dipoláris cikloaddíció felismerése és vizsgálata. A reakció 1,4- és 1,5-diszubsztituált triazolok elegyéhez vezetett, mely hosszú reakcióidőt igényelt magas hőmérsékleten is. [99]

Egymástól függetlenül 2002-ben Sharpless és Meldal kutatócsoportjai fedezték fel a Huisgen-féle azid-alkin cikloaddíció réz-katalizált változatát (CuAAC). Meldal szilárd hordozóhoz rögzített terminális alkineket alakított triazolokká Cu(I)-sók jelenlétében, ekkor enyhe körülmények között, szelektíven keletkeztek 1,4-diszubsztituált-1,2,3-triazolok. [100] Eközben Sharpless publikálta eredményeit ugyanezen reakció homogén változatáról, mely során a Cu(I)-katalizátor *in situ* keletkezett a reakcióelegyben Cu(II)-só

nátrium-aszkorbáttal történő redukciójában, víz/alkohol elegyben (Sharpless-Fokin-féle reakciókörülmények). [101]

A ruténium-katalizált cikloaddíciót 2005-ben fedezték fel, ekkor pentametil-ciklopentadienil-ruténium(II)-komplexek jelenlétében szelektíven állítottak elő 1,5-diszubsztituált-1,2,3-triazolokat. [102]



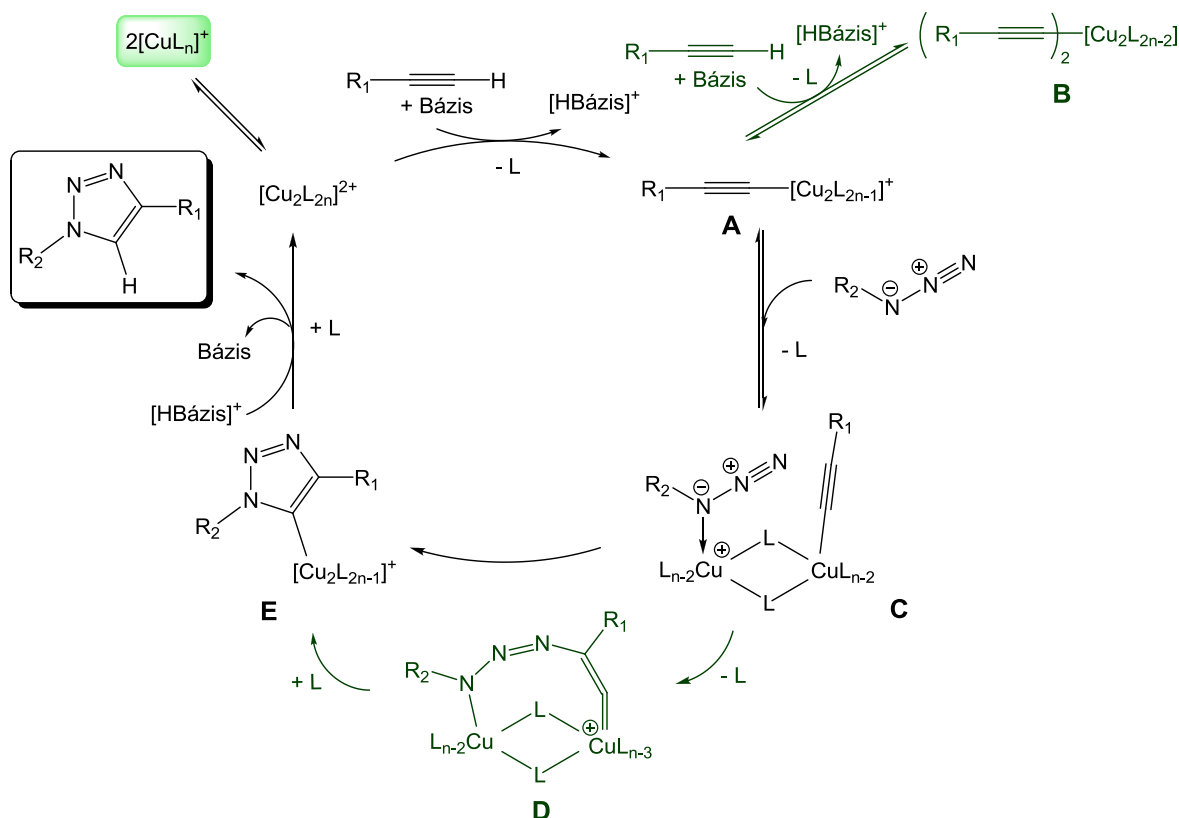
(8)

A reakció szelektivitása mellett előnye, hogy az alkalmazott azidok és terminális alkinek szterikus és elektronikus tulajdonságai kevésbé befolyásolják a kimenetelét, így különböző rendűségű, valamint alifás, aromás, és heteroaromás azidok is hatékonyan átalakíthatók különböző terminális alkinekkal. A CuAAC széles körben alkalmazható egyéb funkciós csoportokkal, például szabad hidroxil-, karboxil-, illetve aminocsoporttal rendelkező szubsztrátumok átalakítására. Aprotikus és protikus oldószerek nem befolyásolják a cikloaddíciót, valamint vizes közegben is végbemegy. A katalitikus folyamat széles pH tartományban hatékony, továbbá nem igényli a levegő kizárását. A keletkezett 1,2,3-triazolok nagy kémiai- és hőstabilitással rendelkeznek, előnyös tulajdonságuk, hogy hidrogénkötés kialakítására képesek, ami lehetővé teszi alkalmazásukat biológiai rendszerekben, illetve anyagtudományok terén. [103]

A leggyakrabban használt módszer a Cu(I)-katalizátor előállítására Cu(II)-sók, például $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ *in situ* redukciója a reakcióelegyben. A leggyakoribb redukáló ágens a nátrium-aszkorbát, melyet 3-10-szeres feleslegben használnak. [104] Másik lehetőséget jelent Cu(I)-sók, így CuBr, CuI, $CuOTf \cdot C_6H_6$ közvetlen hozzáadása a reakcióelegyhez, ekkor oxigénmentes atmoszféra és bázis, például trietil-amin, *N,N*-diizopropil-etilamin hozzáadása szükséges. [101]

Különböző ligandumokat vizsgáltak annak érdekében, hogy a katalitikus aktivitást növeljék a Cu(I)-ionok diszproporciójának, illetve levegőn történő oxidációjának megakadályozásával. Cu(II)-só és redukáló ágens együttes alkalmazása során megfelelőnek bizonyultak a trisz-(triazolilmetil)-aminok különböző származékai, melyek autokatalitikus hatását figyelték meg. [105] További fontos szerepük a Cu(I) oxidációs állapot vizes közegben történő stabilizálásában van. [106] Számos irodalmi példát találhatunk különböző, így például 2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin [107], trisz-(heteroarilmetil)-amin [108] származékok, valamint foszforamidit [109] típusú ligandum alkalmazására.

A reakció pontos mechanizmusa nem ismert, a ligandummentes CuAAC feltételezett folyamatát a 21. ábra mutatja be. [104] [110] A jelenlévő kétmagvú rézkatalizátor szerkezete ($[Cu_2L_{2n}]^{2+}$) kérdéses. Első lépésben a terminális alkin a Cu(I)-katalizátorral π -komplexet képez, mely könnyen deprotonálódik például nátrium-aszkorbát hatására [111], A réz-acetilid-komplex kialakulását eredményezve. A szomszédos Cu(I)-centrum szintén acetilid-komplexet tud képezni, ekkor katalitikusan inaktív részecske keletkezik (**B**). Másik lehetőség, hogy egy azid molekula koordinálódik a szomszédos Cu(I)-centrumhoz, ez **E** Cu(I)-triazolid-komplex képződéséhez vezet. Köztes lépésben egy metallociklus típusú intermediert feltételeztek (**D**), azonban erősen feszített szerkezete miatt valószínűtlen a jelenléte, feltehetően az **E** triazolid kialakulása közvetlenül **C**-ből történik. Az **E** protonálódása az 1,4-diszubsztituált-1,2,3-triazolt és az aktív kétmagvú Cu(I)-katalizátor regenerálódását eredményezi.



21. ábra A réz-katalizált azid-alkin cikloaddíció feltételezett mechanizmusa [104] [110]

Szteránvázis vegyületek azid-alkin cikloaddíciójára számos példát találunk az irodalomban, a termékek biológiai alkalmazásban, illetve az anyagtudomány területén is fontos szerepet töltenek be.

Az előállított szteránvázis triazolok biológiai hatásvizsgálata során széles körben tapasztaltak tumorellenes aktivitást: többféle alapvázissal rendelkező, különböző pozícióban szubsztituált származék is hatékonyan bizonyult. Androsztánvázis, C-17 helyen 1*H*-triazolilcsoportot tartalmazó szteroid hatékonyan gátolta prosztatasejtek osztódását. [112] Több példát is találhatunk 1,4-diszubsztituált-1,2,3-triazolilcsoportot tartalmazó vegyületek antiproliferatív hatásának *in vitro* vizsgálatára különböző humán rákos sejtvonalakon. Hatékonyan bizonyultak androsztánvázis szteroidok 17 α - [113], 1 α - [114], illetve 15 β -triazolil-származékai [115], valamint ösztránvázis 17 α - és 16 α -triazolil-szteroidok [116] HeLa, mellrák, bőrrák vagy petefészekrák sejtvonalakon. Pregnánvázis szteroidok közül 1,2,3-triazolil-20-keto-pregnán származékok tumorellenes hatását hétféle emberi rákos sejtvonalon vizsgálva több esetben is kimagasló citotoxikus hatást tapasztaltak, így például prosztatasejt-, vastagbél-, máj-, és tüdőrák sejteken. [117]

Az azid-alkin cikloaddíció megfelelő módszernek bizonyult ösztránvázas szteroidokat tartalmazó makrociklusok szintézisére [118], valamint epesav egységeket tartalmazó oligomerek előállítására, melyek potenciálisan felhasználhatók gyógyszer-molekulák hordozójaként [119], fémion szenzorként [120] vagy ionok szállítására. [121] Pandey és kutatócsoportja olyan triazolilcsoportot tartalmazó epesav-származékokat szintetizált, melyek szelektíven kötöttek meg Hg^{2+} ionokat. [122] Hasonló szerkezetű vegyületek bizonyítottan elősegítik hidrofób molekulák vízdoldhatóságát az epesav molekularészeknek köszönhetően. [123]

Szteroidok peptidekkel történő kapcsolására a CuAAC alternatív megoldást jelent, a kapott konjugátumok gyógyászati jelentőséggel rendelkezhetnek. [124] A 17α -etinil-ösztradiol peptidekkel történő kapcsolása hormon-enzim kölcsönhatások vizsgálatát is lehetővé teszi. [125]

Koleszterin-származékot kapcsolnak össze triazol egységen keresztül fluorofór molekulával, melynek jelenléte lehetőséget biztosít a szteroid sejtekben történő eloszlásának és transzportjának vizsgálatára fluoreszcenciás mikroszkópiával. [126]

Szteroid egységet tartalmazó folyadékkristályos vegyületek [127], illetve folyadékkristályos polimerek [128] előállítása során is alkalmaztak azid-alkin cikloaddíciót.

2. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

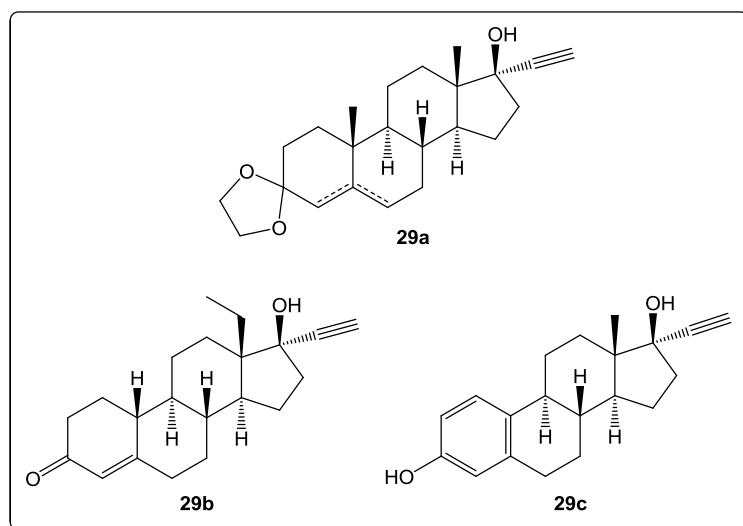
Kutatómunkám során az irodalmi részben ismertett vegyületekhez hasonló szteroid-ferrocén-származékok előállítását tűztem ki célul. Olyan vegyületeket kívántam szintetizálni, amelyekben a szteroid és ferrocén molekularészt heterociklusos gyűrű kapcsolja össze. Kétféle reakcióutat terveztem: a karbonilatív Sonogashira kapcsolást, mivel a keletkezett alkinil-kezonok továbbalakíthatók heterociklusos származékokká, illetve az azid-alkin cikloaddíciót. E reakciókat korábban nem alkalmazták ilyen típusú vegyületek szintézisére.

2.2. Természetes alapvázal rendelkező szteroidok kapcsolása ferrocénnel

2.2.1. Etilil-szteroidok karbonilatív Sonogashira kapcsolása jó-d-ferrocén jelenlétében

A ferrocénnel történő kapcsolást elsőként etinil-szteroidok és jó-d-ferrocén karbonilatív Sonogashira kapcsolási reakciójában vizsgáltam.

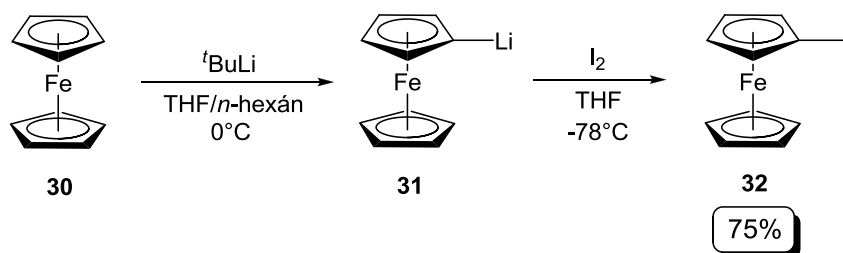
A kiindulási etinil-szteroidok egy része fogamzásgátló komponenseként használt vegyület, vagy annak származéka (22. ábra). A szintetikus progesztogén hormonok közé tartozik az etiszteron, melynek származékai a **29a** vegyületek. (A felhasznált etiszteron-ketál egy elegy, mely 79%-ban Δ^5 (**29a'**), 21%-ban Δ^4 (**29a''**) izomert tartalmaz.) A levonorgesztrel (**1=29b**) szintén gesztogén hatású szintetikus hormon, míg az etinil-ösztradiolt (**2=29c**) a szintetikus ösztrogének közé soroljuk.¹



22. ábra Kiindulási etinil-szteroidok

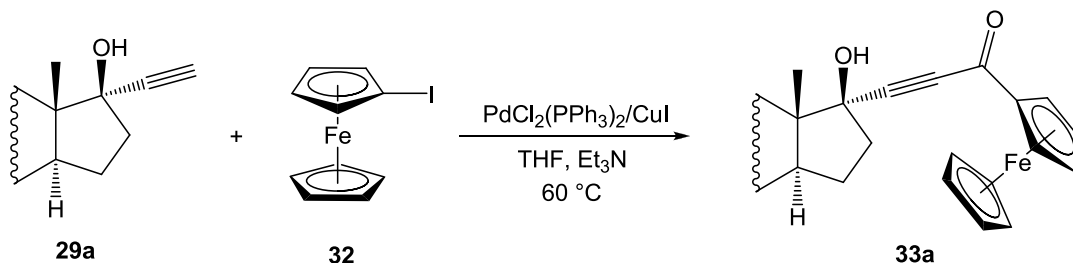
¹ Az átláthatóság érdekében az irodalmi részben **1** és **2** sorszámmal ellátott vegyületeket **29b**, illetve **29c** sorszámmal jelöltem.

A felhasznált jód-ferrocén Kagan [129] és Watanabe [130] módszere szerint magam állítottam elő ferrocénből kiindulva: első lépésben a ferrocén lítiálása, második lépésben a keletkezett ferrocenil-lítium halogénezése történik (9. egyenlet). A THF/*n*-hexán elegy alkalmazása azért szükséges, mert az *n*-hexán elősegíti a jód-ferrocén kiválását, ezzel gátolva további lítiálását. A kívánt termékhez oszlopkromatográfiás tisztítás után 75%-os hozammal jutottam.



(9)

A karbonilatív Sonogashira kapcsolást elsőként a **29a** eleggyel vizsgáltam (10. egyenlet). A reakciókörülményeket korábbi tapasztalatok alapján választottam, katalizátorként PdCl₂(PPh₃)₂-ot és CuI-ot alkalmaztam, bázisként trietil-amint, oldószerként THF-et. A reakciót 15 bar CO nyomáson, 60 °C-on kiviteleztem, a kiindulási szteroid/jód-ferrocén arányt 1:1-nek választottam.



(10)

A kapott termékelegyet 12 óra elteltével vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam, feltételezhetően a kívánt termék képződését tapasztaltam, amely piros színnel jelent meg a vékonyréteg lemezen. Oszlopkromatográfiás elválasztás után 45%-os hozammal sikerült izolálni a **33a** terméket (1. táblázat, 1. sor).

1. táblázat A **29a-c** etinil-szteroidok karbonilatív Sonogashira kapcsolása jód-ferrocénnel^a

Sorszám	CO nyomás (bar)	Szteroid/FcI mólarány	Reakcióidő (h)	Hozam (%) ^b
1	15	1/1	12	45
2	15	1,25/1	12	63
3 ^c	15	1,25/1	12	50
4	25	1,25/1	12	27
5	15	1,25/1	20	66

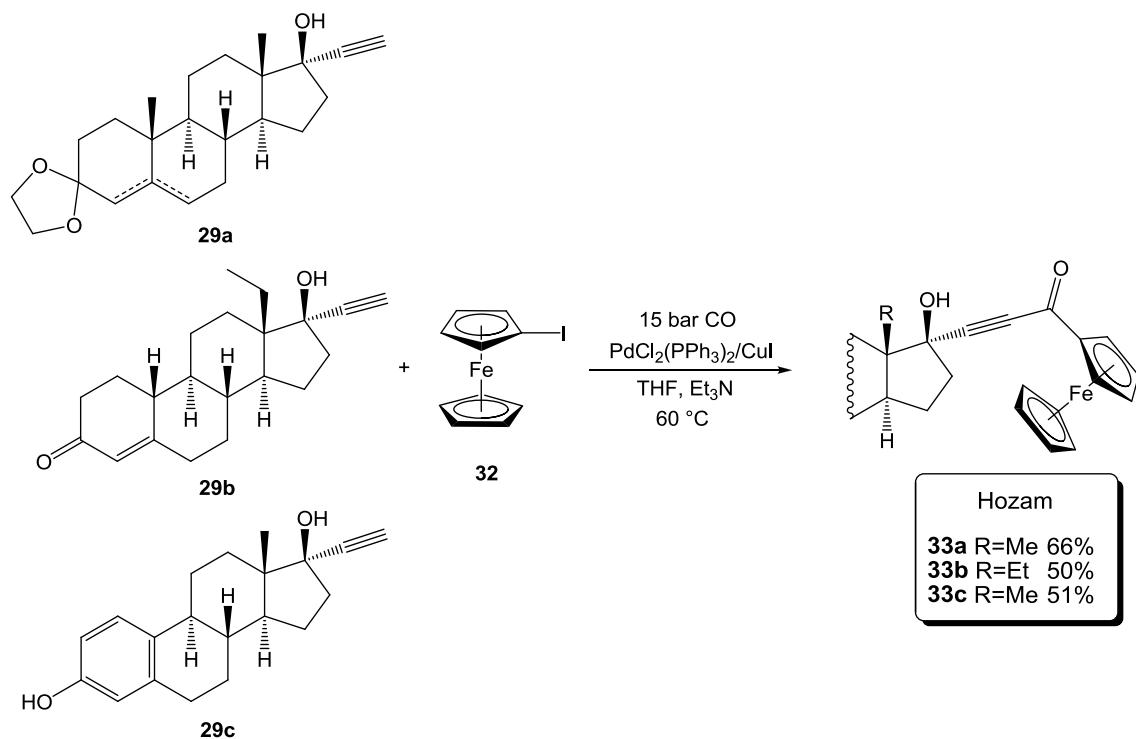
(a): reakciókörülmények: FcI/Pd/Cu/Et₃N (mmol) = 1/0,1/0,04/1, 60 °C, THF oldószer

(b): mmol izolált termék/mmol FcI x 100

(c): CuI nélkül

A továbbiakban a körülmények változtatásával próbáltam magasabb hozamot elérni. Szteroid felesleg alkalmazásával (szteroid/jód-ferrocén=1,25/1) 63%-os hozammal izoláltam a **33a** terméket. A reakciót CuI nélkül megismételve, illetve magasabb nyomást alkalmazva alacsonyabb hozamokat tapasztaltam. A reakcióidő növelésével sikerült a legmagasabb hozamot, 66%-ot elérnem (1. táblázat, 5. sor).

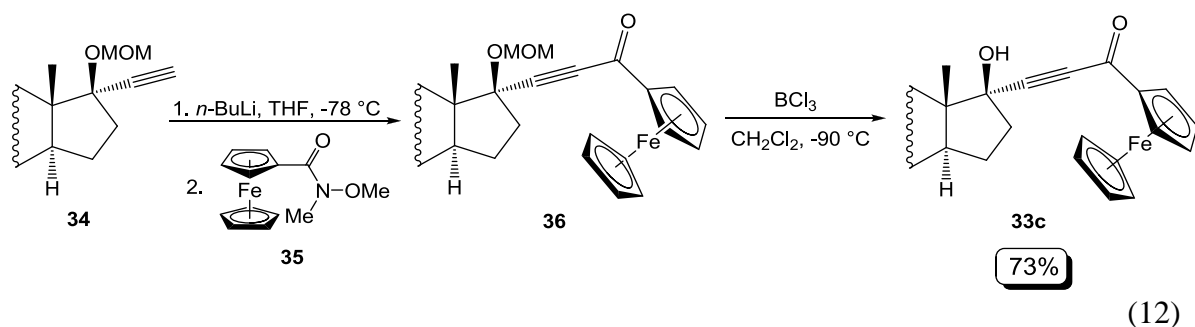
Ezután levonorgesztrelből (**29b**) és etinil-ösztadiolból (**29c**) kiindulva is kiviteleztem a reakciót, a megfelelőnek bizonyult reakciókörülmények között. A termékek izolált hozamait a 11. egyenlet mutatja.



(11)

A **33b-c** termékek alacsonyabb hozamaira magyarázattal szolgálhat, hogy részleges bomlásukat tapasztaltam oszlopkromatográfiás elválasztásuk során. Hosszabb ideig történő oldatban állás barna csapadékképződést eredményezett a már tisztított vegyületek esetén.

Az előállított **33c** ismert vegyület, melyet Masi és kutatócsoportja írt le, szintézise több reakciólépésben történt: elsőként a hidroxilcsoportok védele MOM csoporttal, majd a **36** lítiumszármazék előállítása. A lítiumszármazék és *N*-metoxi-*N*-metilamido-ferrocén reakciójával kapott vegyületről a védőcsoport lehasításával jutottak a **33c** ösztradiol származékhoz, 73%-os összesített hozammal (12. egyenlet). [131]

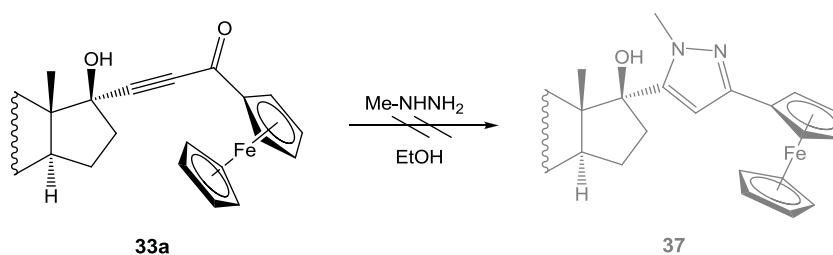


Az általam előállított **33c** vegyület analitikai adatai egyezést mutattak az irodalomban leírtakkal. A karbonilatív Sonogashira kapcsolat során tapasztalt alacsonyabb hozam ellenére is említést érdemel, hogy ebben az esetben nem szükséges a hidroxilcsoportok védele, egy reakciólépésben juthatunk ferrocéntartalmú alkinil-kezonhoz.

A kapott **33a** és **33b** vegyületek szerkezetének bizonyítása NMR spektroszkópiával történt. Az ¹H-NMR spektrumokban a ferrocén jelenlétét támasztják alá a szubsztituált (4,82-4,85 ppm, illetve 4,56 ppm) és nem szubsztituált ciklopentadienil gyűrű (4,19-4,20 ppm) protonjainak jelei. A szén-monoxid beépülését bizonyítja a ¹³C-NMR spektumokban 181,1 ppm-nél megjelenő új karbonil szénatom jele, valamint az infravörös spektrumokban a karbonil vegyértékrezgés megjelenése. A tömegspektrumok szintén a várt szerkezeteket támasztották alá.

A **29a** szteroid esetén a **29a'** és **29a''** izomerek aránya nem változott a reakció során.

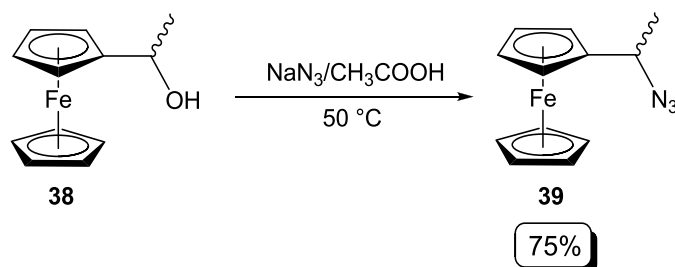
Kísérletet tettem a **33a** vegyületből kiindulva, metil-hidrazin jelenlétében heterociklusos származék előállítására (13. egyenlet).



A reakció többkomponensű termékelegységhez vezetett, oszlopkromatográfiás tisztítás után a kívánt **37** pirazol származékot csak nyomokban sikerült izolálni, így a továbbiakban a réz-katalizált azid-alkin cikloaddíciót vizsgáltam heterociklusos vegyületek előállítására céljából.

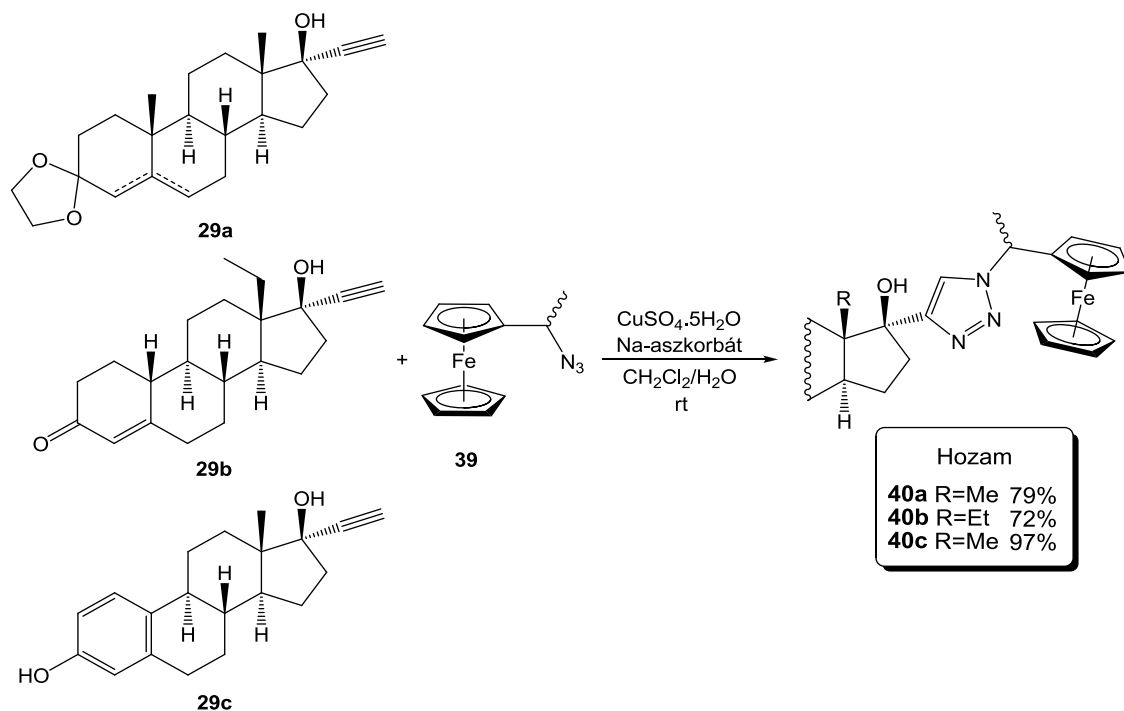
2.2.2. Etinil-szteroidok azid-alkin cikloaddíciója 1-azidoetil-ferrocén jelenlétében

A kiindulási ferrocéntartalmú azidot magam állítottam elő, a reakciókörülményeket szakirodalom alapján választottam meg. [132] A rendelkezésemre álló 1-hidroxi-etilferrocénből nátrium-azid és jéget jelenlétében, 50 °C-on 5 óra elteltével jutottam 1-azidoetil-ferrocénhez. A terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után 75%-os hozammal izoláltam (14. egyenlet).



(14)

A **29a-c** etinil-szteroidokból triazolszármazékokat állítottam elő azid-alkin cikloaddíciós reakcióban, a **39** azid jelenlétében. Katalizátorként réz-szulfátot és nátrium-aszkorbátot alkalmaztam. Vízzel és diklórometán oldószerkeletben, szobahőmérsékleten 5 nap után jutottam a kívánt termékekhez (15. egyenlet). A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem, ekkor a termékek sárga színű foltként jelentek meg a vékonyréteg lemezen.



(15)

Az oszlopkromatográfiával tisztított vegyületek hozamát a 15. egyenlet mutatja, mindhárom terméket jó hozammal sikerült izolálnom. A triazolilcsoportot tartalmazó **40b-c** esetén nem tapasztaltam bomlást sem oldatban történő állás, sem oszlopkromatográfiás elválasztás során.

A **39** azidot racém elegy formájában használtam fel, így a cikloaddíció során a termék két epimere keletkezett. E vegyületek azonos R_f értékkel rendelkeztek, így oszlopkromatográfiával nem sikerült elválasztanom őket egymástól.

A kapott vegyületek $^1\text{H-NMR}$ spektrumában 7,18-7,29 ppm között megjelent a triazolilcsoport protonjának jele, a ferrocén ciklopentadienil gyűrűjének protonjai pedig a 4,14-4,50 ppm tartományban adtak három szingulettet. Az epimer párok azonos jeleket adtak az $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumokban, egyetlen különbség az oldalláncban lévő metin proton (CH-CH_3) jelében volt: a várt kvartett helyett egy annál bonyolultabb multipliett jelalakot tapasztaltam. A **40a-c** vegyületek $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumában a 150 ppm, illetve 120 ppm körül megjelenő telítetlen szénatomok jelei a triazolgyűrű jelenlétét igazolják. Az epimerek NMR spektrumainak nagy hasonlóságát indokolhatja, hogy az oldalláncban található kiralitáscentrum távol helyezkedik el a szteránváztól. Az előállított ferrocénszármazékok szerkezetét infravörös spektrum és tömegspektrometriás mérés is alátámasztotta.

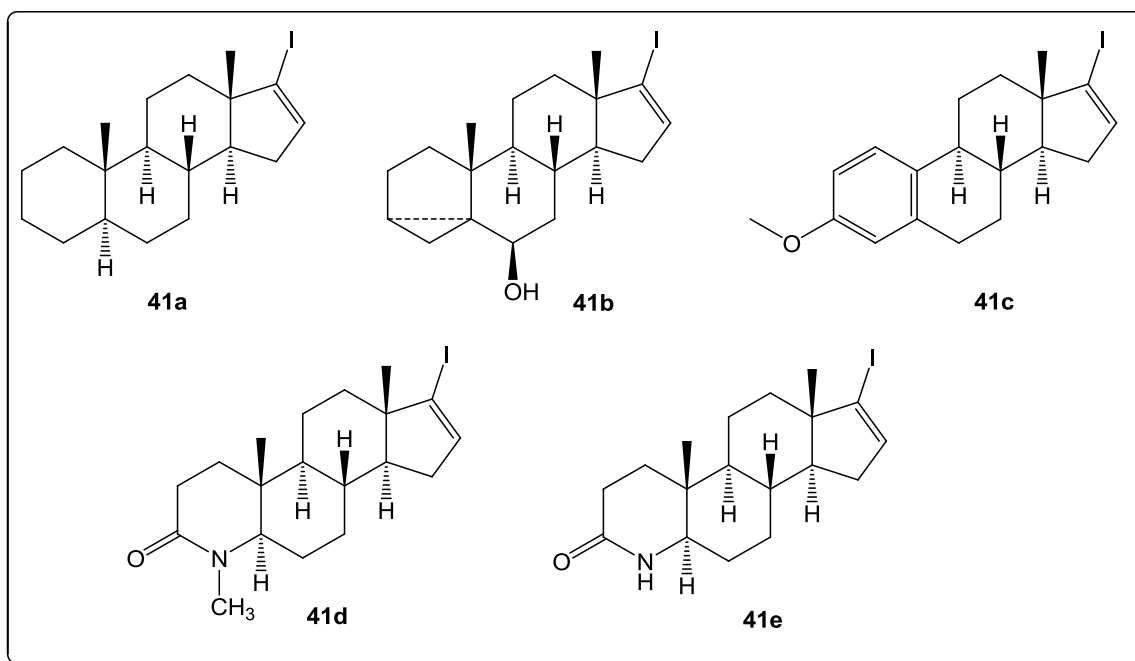
A **40a** termékek $^1\text{H-NMR}$ spektrumában 4-H és 6-H intenzitásaránya változott a kiindulási izomerelegyhez képest, 4-H intenzitása 10% alá csökkent, tehát a kromatográfiás elválasztás során a termék a Δ^5 izomerben dúsult.

Mivel az azid-alkin cikloaddíció hatékony módszernek bizonyult olyan vegyületek előállításához, melyek heterociklusos gyűrűt tartalmaznak, a későbbi kísérletek során ezt a reakcióutat választottam.

2.2.3. Alkinil-szteroidok szintézise aminokarbonilezési reakcióval

Aminokarbonilezési reakcióval állítottam elő további kiindulási vegyületeket: androsztán- és ösztránvázás jód-alkéneket propargil-aminnal reagáltatva jutottam alkinil-szteroidokhoz.

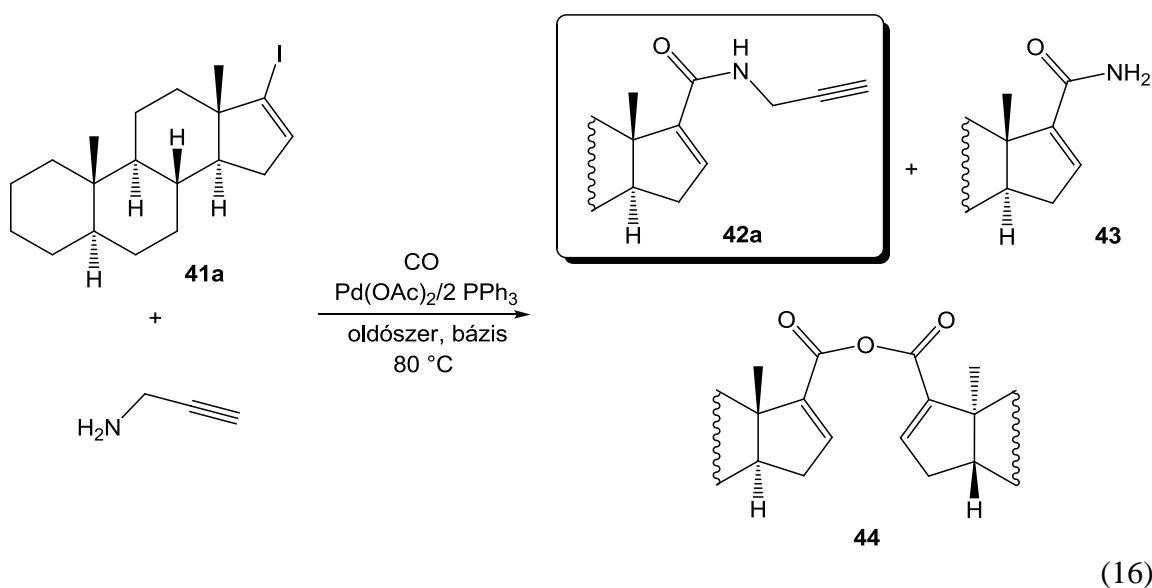
A $3\alpha,5\alpha$ -cikloandrosztánok Δ^5 vegyületek előállításánál alkalmazott intermedierek. [133] A ciklopropil gyűrű kialakítása az 5-ös pozícióban levő kettős kötés védésére szolgál, majd a szteroid visszaalakítható Δ^5 vegyületté a kívánt funkciós csoportok beépítését követően. A 17-jód- 5α -androszt-16-én (**41a**), illetve 3-metoxi-17-jód-ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (**41c**) származékai modellvegyületekként alkalmazhatók különböző szintézisekben, míg a laktám A gyűrűvel rendelkező vegyületek potenciális biológiai jelentőségére az 1.1.2. fejezetben tértem ki (23. ábra).



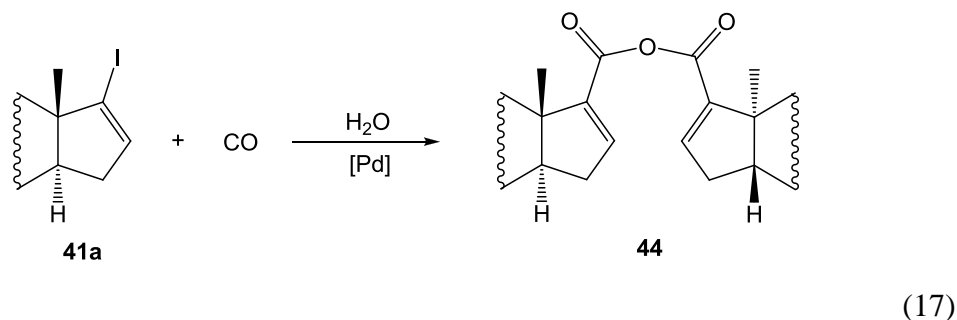
23. ábra Kiindulási szteránvázás jód-alkének

A 17-jód-5 α -androszt-16-én (**41a**) esetén vizsgáltam a körülmények hatását az aminokarbonilezési reakció kimenetelére. Katalizátorként minden esetben Pd(OAc)₂ és PPh₃ 1:2 arányú elegyét használtam.

Első lépésben oldószerként DMF-et, bázisként trietil-amint alkalmaztam. A reakciót 80 °C-on, 1 bar szén-monoxid nyomás alatt kiviteleztem. A reakciót gázkromatográfiás és vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel követtem, mely alapján a várt propargil-amid mellett két melléktermék keletkezését is tapasztaltam (16. egyenlet).



A **43** primer amidot a kutatócsoportban ammónium-karbamát ammónia forrás jelenlétében, aminokarbonilezési reakcióval már előállították. [134] A két szteránvázat tartalmazó, savanhidrid típusú **44** vegyület keletkezését tapasztalták korábbi kutatások során DMF oldószerben, víznyomok jelenlétében (17. egyenlet). [135]



A **43** és **44** melléktermékek szerkezetét GC-MS, illetve ¹H-NMR segítségével igazoltam, az analitikai adatok egyezést mutattak az irodalomban leírtakkal.

A **44** vegyület keletkezésének visszaszorítása érdekében könnyebben vízmentesíthető oldószereket használtam a további kísérletek során, így toluolt és 1,4-dioxánt, utóbbi

esetén bázisként Cs₂CO₃-ot alkalmaztam. Ekkor magasabb hozamokat értem el, valamint savanhidrid típusú melléktermék nem keletkezett a reakciók során. A tapasztalatokat a 2. táblázat foglalja össze, mely alapján optimálisnak az 1 bar CO nyomás, 1,4-dioxán oldószer és Cs₂CO₃ bázis alkalmazása bizonyult (4. sor).

2. táblázat A **41a** jód-alkén aminokarbonilezési reakciója propargil-aminnal^a

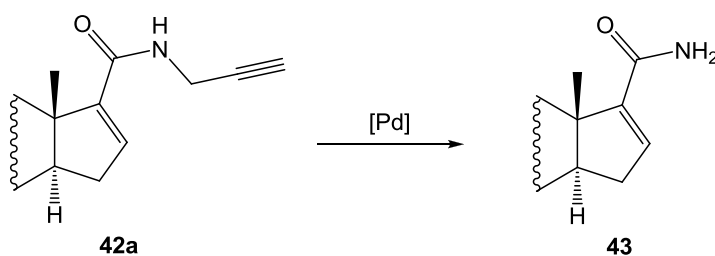
Sorszám	Oldószer	Bázis	CO nyomás (bar)	Konverzió (%)	Hozam (%) ^b	
					42a	43
1 ^c	DMF	Et ₃ N	1	85	47	23
2	toluol	Et ₃ N	1	78	87	13
3	toluol	Et ₃ N	6	93	92	8
4	1,4-dioxán	Cs ₂ CO ₃	1	98	95	5

(a): reakciókörülmények: **41a**/propargil-amin/Pd(OAc)₂/PPh₃/bázis (mmol) = 1/5/0,05/0,1/2, 80 °C, 8 h

(b): a hozamokat gázkromatográfiai mérés alapján határoztam meg 5 α -androszt-16-én belső standard alkalmazásával

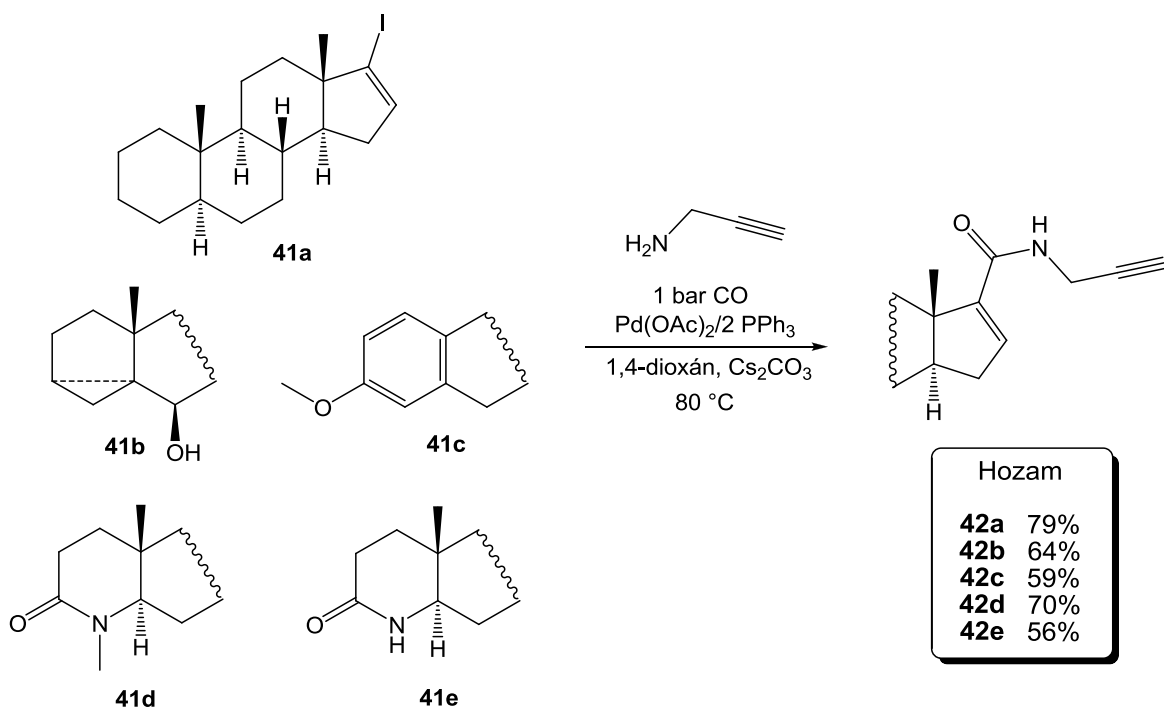
(c): a reakcióban **44** vegyület is keletkezett

A **43** primer amid képződésének indoklása céljából az oszlopkromatográfiai módszerrel elkülönített **42a** vegyületet Pd(OAc)₂/2PPh₃, trietil-amin, toluol oldószer és 1 bar CO jelenlétében 80 °C-on kevertem. A gázkromatográfiai vizsgálat alapján 4 óra elteltével 15%-ban képződött a **43** szteroid. Ez alapján feltételeztem, hogy **43** az aminokarbonilezés során keletkező **42a** karboxamid palládiumkatalizátor jelenlétében történő hasadásával jön létre (18. egyenlet).



(18)

A **41b-e** szteránvázis jód-alkének aminokarbonilezését a megfelelőnek bizonyult reakciókörülmények között végeztem el. A keletkezett termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam, izolált hozamaikat a 19. egyenletben tüntettem fel.



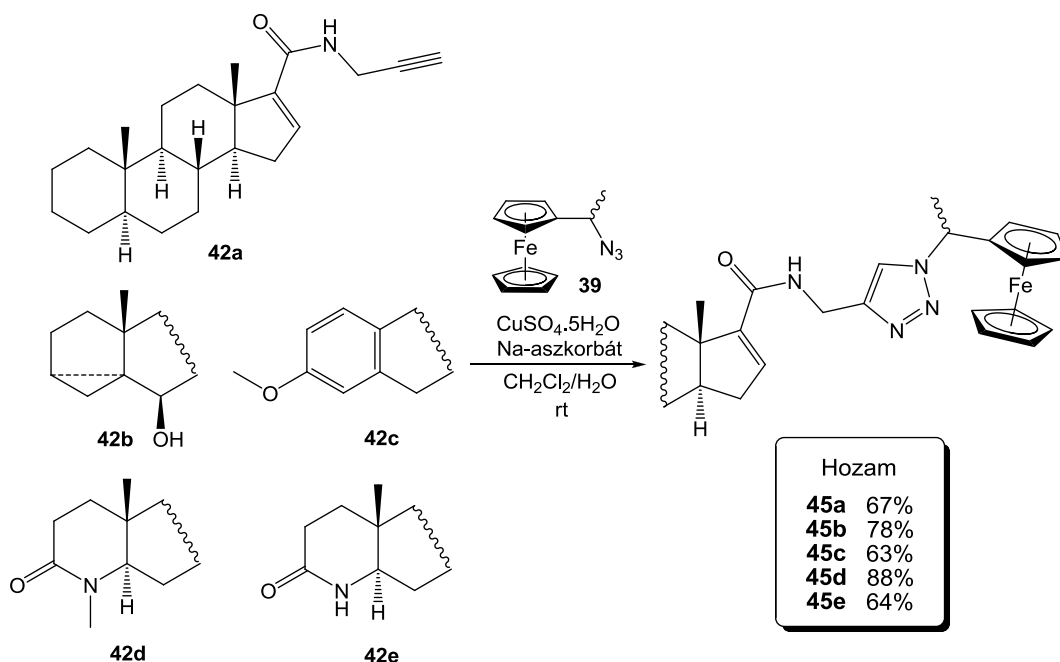
(19)

A **42e** propargil-amid hozama elmaradt a hozzá hasonló szerkezetű, szintén laktám A gyűrűvel rendelkező **42d** szteroidétól. A **41e** kisebb reakciókészségét **41d** jód-alkénhez képest tapasztalták más palládium-katalizált kapcsolási reakciókban is. [136]

Az előállított **42a-e** ¹H-NMR spektrumában a propargil-oldallánc beépülését igazolja az amid proton (NH-CH₂) triplettje 5,68-5,91 ppm tartományban, a propargilcsoport metilénjének (NH-CH₂) dd jele 4,03-4,10 ppm-nél, továbbá az etinilcsoport triplettje 2,15-2,23 ppm között. A **42a-e** vegyületek ¹³C-NMR spektrumában az oldallánc amidcsoportjának szénatomja 165 ppm körüli, az acetilén szénatomok jelei pedig 70-80 ppm közötti eltolódásnál jelentkeztek. Tömegspektrometriás mérés és az infravörös spektrumok is alátámasztották a termékek szerkezetét.

2.2.4. Alkinil-szteroidok azid-alkin cikloaddíciója 1-azidoetil-ferrocén jelenlétében

Az általam előállított alkinil-szteroidokkal (**42a-e**) is vizsgáltam a cikloaddíció lejátszódását, a korábbiakkal azonos reakciókörülményeket alkalmaztam (20. egyenlet). A kiindulási szteroidok átalakulását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem, a termékek sárga színnel jelentek meg a vékonyréteg lemezen.



(20)

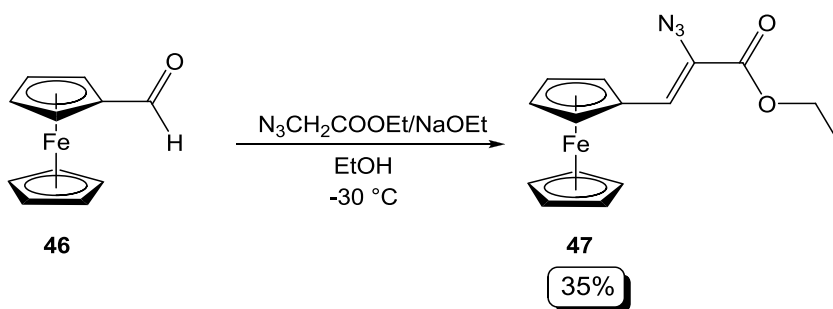
Néhány vegyület esetén a hozamok az etinil-szteroidokéhoz képest alacsonyabbnak bizonyultak, erre magyarázattal szolgálhat a két vegyületcsoport szerkezetbeli különbsége. A laktám A-gyűrűt tartalmazó **42e** alkinil-szteroid kisebb reakciókészsége itt is megfigyelhető. [136]

A cikloaddíció során keletkezett epimerok ez esetben is azonos R_f értékkel rendelkeztek, így oszlopkromatográfias tisztítással elegyüket tudtam izolálni.

A kapott vegyületek szerkezetét $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiával igazoltam. A ferrocén jelenlétét igazolják a ciklopentadienil protonok jelei 3,98-4,34 ppm között. A heterociklusos szerkezet kialakulását támasztja alá a 7,34-7,44 ppm tartományban a triazol gyűrű metilidén protonjának jele. Ez esetben sem különböztethetők meg az epimer párok jelei az $^1\text{H-NMR}$ spektrumban, amely a korábbi tapasztalatok alapján várható volt: az új kiralitáscentrum és a szteránváz között metilén-csoportot tartalmazó flexibilis lánc található. Az oldalláncban lévő metin proton (CH-CH_3) ez esetben is multipliett jelalakot adott 5,49-5,75 ppm között. $^{13}\text{C-NMR}$ -ben **45a-e** vegyületeknél a kiindulási vegyületek spektrumából hiányzó, 144 és 120 ppm körüli telítetlen szénatomok jelei a triazolil-csoport kialakulását igazolják. A tömegspektrum alapján kapott molekulatömegek a feltételezett szerkezeteket támasztották alá.

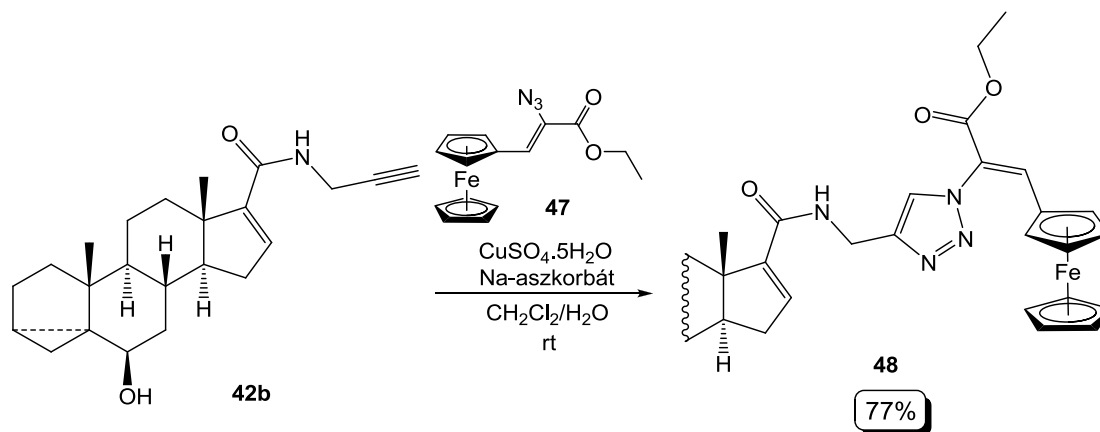
2.2.5. Alkinil-szteroid azid-alkin cikloaddíciója α -azido- β -ferrocenil-propénsav-etilészter jelenlétében

További azidszarmazékhoz, az α -azido- β -ferrocenil-propénsav-etilészterhez ferrocén-karboxaldehid és etil-azido-acetát reakciójával jutottam, nátrium-etilát bázis jelenlétében (21. egyenlet). A körülményeket szakirodalom alapján választottam, aromás aldehidek hasonló szarmazékainak előállítása szerint: $-30\text{ }^\circ\text{C}$ -on, etanol oldószerben állítottam elő az azidszarmazékot. [137] A terméket oszlopkromatográfiás elválasztás után 35%-os hozammal izoláltam.



(21)

A továbbiakban egy alkinil-szteroid (**42b**) cikloaddícióját vizsgáltam a **47** azid jelenlétében (22. egyenlet). A korábbiakkal azonos körülményeket választva, oszlopkromatográfiás elválasztás után 77%-os hozammal jutottam a **48** termékhez.



(22)

A kapott **48** vegyület $^1\text{H-NMR}$ spektrumában 7,85 ppm-nél a ferrocénhez kapcsolódó metilidén proton (Fc-CH=) szingulettje található. A triazol gyűrű protonjának eltolódása 7,54 ppm. A ferrocén jelenlétét bizonyították a szubsztituált ciklopentadienil gyűrűk multiplettjei 4,61-4,69 és 4,43-4,53 ppm tartományban, valamint a nem szubsztituált ciklopentadienil gyűrű protonjainak szingulettje 4,32 ppm-nél. Az etilcsoport metilén csoportjának kvartettje 4,22 ppm, metilcsoportjának triplettje 1,25 ppm eltolódásnál

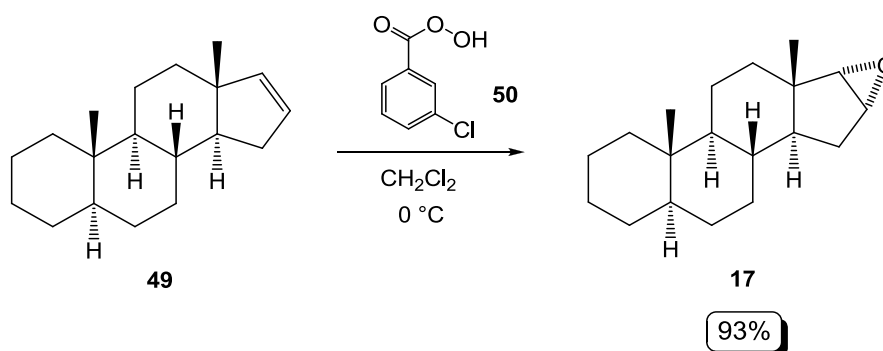
jelent meg. A triazol gyűrű kialakulását igazolták a ^{13}C -NMR spektrumban a 144,9 és 121 ppm-nél az olefin szénatomok szingulettjei. A vegyület szerkezetét tömegspektrometriás mérés is alátámasztotta.

2.3. Nem természetes alapvázal rendelkező szteroidok kapcsolása ferrocénnel

2.3.1. Nem természetes szteránvázis jód-alkének előállítása

A további kísérletek során nem természetes alapvázal rendelkező szteránvázis vegyületek aminokarbonilezési reakcióját vizsgáltam. Elsődleges célom volt az irodalomban leírt, 1.2.2. fejezetben bemutatott 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid jód-alkén-származékának előállítása, majd aminokarbonilezési reakciójának vizsgálata különböző aminok jelenlétében. Az optimális körülmények meghatározását követően ferrocénszármazékok szintézisét tűztem ki célul.

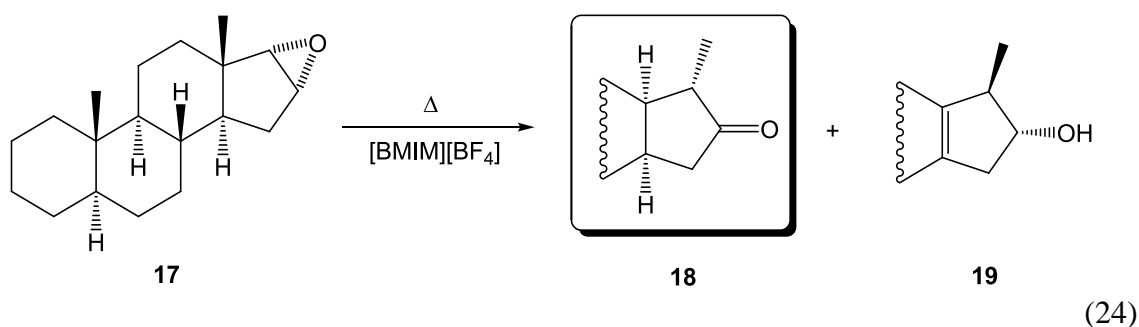
A nem természetes szteroid szintéziséhez szükséges epoxidot magam állítottam elő. 5 α -Androszt-16-énből kiindulva, *m*-klór-perbenzoesav jelenlétében, diklómetán oldószerben jutottam a **17** epoxidhoz (23. egyenlet). A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem nyomon.



(23)

A **17** terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, izolált hozama 93%-nak adódott. Szerkezetének igazolása ^1H -NMR spektroszkópiával történt, a kapott spektrum az irodalmi adatokkal egyezést mutatott. [31]

A 16 α ,17 α -epoxi-5 α -androsztán (**17**) reakcióját az irodalomban leírtak szerint kiviteleztem (24. egyenlet). A reakcióelegyet 30 órán keresztül melegítettem 110 °C-on, majd a terméket dietil-éterrel extraháltam az ionfolyadékból.



A 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidot (**18**) oszlopkromatográfiával választottam el a **19** mellékterméktől. Az ionfolyadékból az oldószert vákuumban eltávolítottam, majd az ionfolyadékot újra felhasználtam.

A **18** szteroid izolált hozama jó egyezést mutatott az irodalomban leírtakkal (60%), szerkezetét már korábban igazolták ^1H -, ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY, HMBC, HSQC, valamint NOE vizsgálatokkal. Az általam előállított vegyület ^1H -NMR spektruma megegyezett az irodalmi adatokkal. A tisztított termékből *n*-hexán/etil-acetát oldószerkegelyben sikerült röntgendiffrakciós mérésre alkalmas egykristályt növesztenem. A **18** vegyület röntgenszerkezetét a 24. ábra mutatja be.

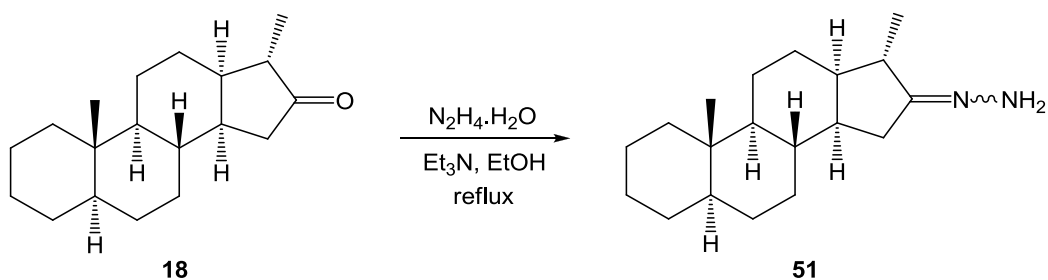


24. ábra A (5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on (**18**) röntgenszerkezete

Látható, hogy a C/D gyűrűk *cis* anellációjának következtében a D gyűrű a szteránváz síkja felett helyezkedik el. A C gyűrű szék konformációjú, ami egyezést mutat az irodalomban leírt, 17 α -szubsztituenseket tartalmazó 13 α -szteroidok szerkezetével.

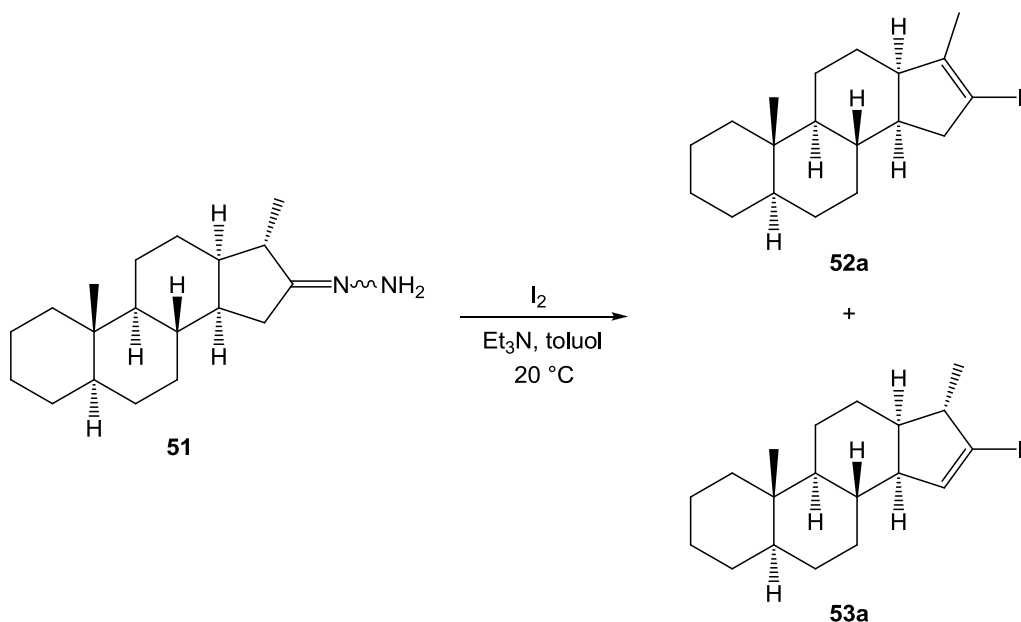
A továbbiakban a 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidból jód-alkéneket állítottam elő, erre Barton módszerét alkalmaztam. Első lépésben a **18** szteroid hidrazonszármazékát állítottam

elő: hidrazin-hidrát és trietil-amin jelenlétében, etanol oldószerben kaptam az **51** szteroidot (25. egyenlet). A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem. A kapott reakcióelegyet vízre öntöttem, a terméket diklórmetánnal extraháltam, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam. Az oldószer ledesztillálása után a terméket további tisztítás nélkül használtam fel.



(25)

Második lépésben kiviteleztem az **51** hidrazon jódval történő oxidációját: **51** toluolos oldatához trietil-amint adtam, majd a reakcióelegyet 20-25 °C hőmérsékleten tartva hozzáadagoltam a jód toluolos oldatát. A reakció lejátszódását követően a kapott termékelegyet extrakcióval tisztítottam, majd szárítószeren történő szárítás után az oldószert eltávolítottam. A vékonyréteg-, illetve gázkromatográfiás vizsgálatok alapján két termék keletkezését tapasztaltam (26. egyenlet).



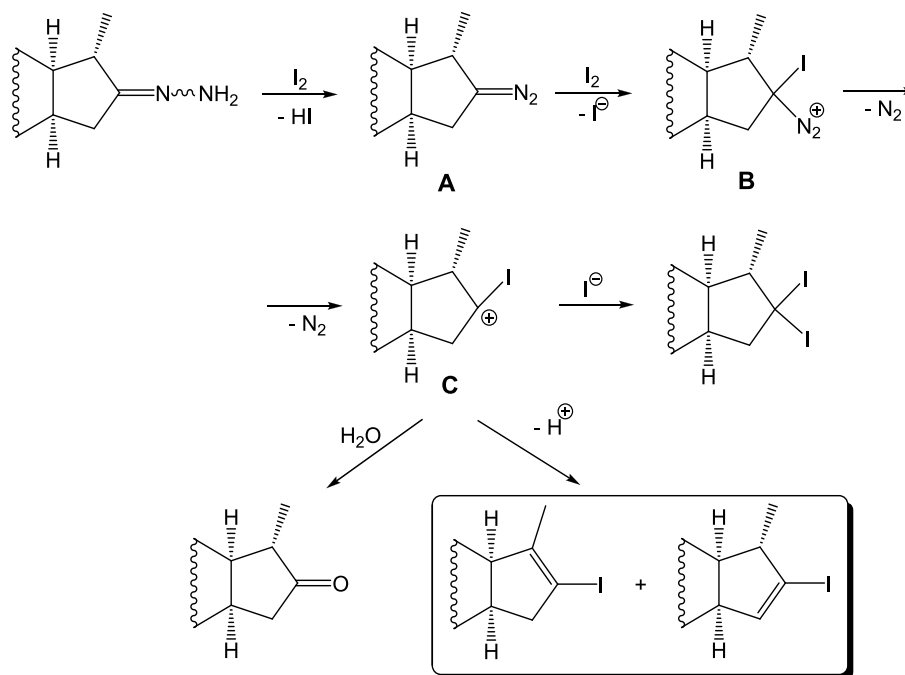
52a/53a (45/55) 54%
 (2 lépés)

(26)

A gázkromatográfiai mérés alapján a termékek aránya 45/55-nek adódott. E vegyületek oszlopkromatográfiai elválasztása nem járt sikerrel, mivel hasonló R_f értékekkel rendelkeznek *n*-hexán eluensben is ($R_f(52a)= 0,83$ és $R_f(53a)= 0,73$). Az elválasztás során olyan frakciókat tudtam elkülöníteni, ahol az egyik, illetve másik termék nagyobb mértékben dúsult ($52a/53a= 60/40$, illetve $29/71$). A kapott elegyek spektroszkópiás vizsgálata alapján azonosítottam a 16-jód-16-én és a 16-jód-15-én szteroidokat.

GC-MS vizsgálatok alapján az **52a** és **53a** móltömege megegyezett, a várt jód-alkénekre jellemző molekulaion jelent meg a tömegspektrumban. A kétféle vegyületben a kettős kötések helyzetét NMR spektroszkópiával támasztottam alá. Az **52a** $^1\text{H-NMR}$ spektrumában a 17- CH_3 multipliett² jelalakot adott 1,68 ppm-nél, míg az **53a** szteroid esetén dublett jelalak támasztotta alá a $17\alpha\text{-CH}_3$ protonok $17\beta\text{-H}$ -nel történő csatolását 1,4 ppm-nél. A $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumokban az olefin szének jelei 146,2 és 91,7 ppm-nél (**52a**), illetve 144,5 és 104,6 ppm-nél (**53a**) jelentek meg. A kettős kötések helyzetének további bizonyítása kétdimenziós HSQC és HMBC kísérletekkel történt.

A reakció feltételezett mechanizmusát a 25. ábra mutatja be.



25. ábra Az **52a** és **53a** jód-alkének keletkezésének feltételezett mechanizmusa

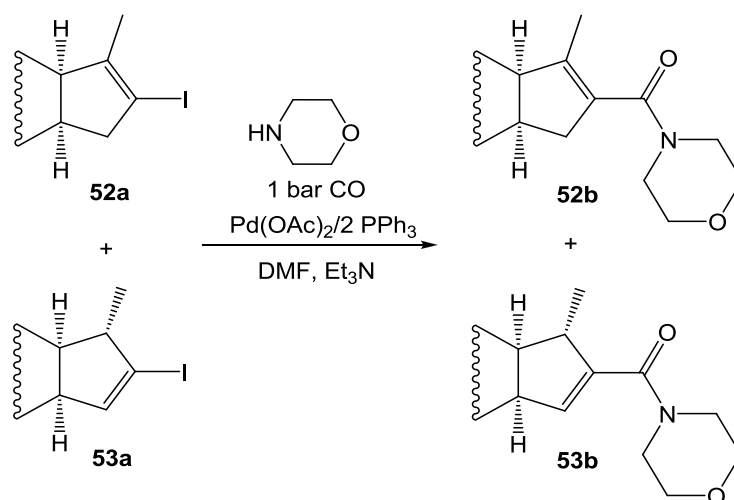
² A multipliett jel magyarázatát a 60. oldalon tárgyalom.

A feltételezett mechanizmus szerint első lépésben **A** diazovegyület keletkezik, mely jóddal reagálva **B** jódszármazékká alakul. Ezt követően egy nitrogén molekula kilépésével **C** karbokation keletkezik, mely protonvesztéssel alakul jód-alkénné.

A reakció során melléktermékek keletkezését nem tapasztaltam. A két reakciólépés összesített hozama 54%-nak adódott. A kétféle jód-alként sikertelen oszlopkromatográfiás elválasztása miatt további tisztítás nélkül, elegyként használtam fel az aminokarbonilezési reakció során.

2.3.2. 13 α -Szteroidok aminokarbonilezési reakciójának vizsgálata

Az aminokarbonilezési reakciót elsőként morfolinnal vizsgáltam, 1 bar CO nyomáson, Pd(OAc)₂/2PPh₃ jelenlétében, DMF oldószerben, bázisként trietil-amint alkalmaztam (27. egyenlet). A reakciót vékonyréteg-, illetve gázkromatográfiával követtem nyomon.

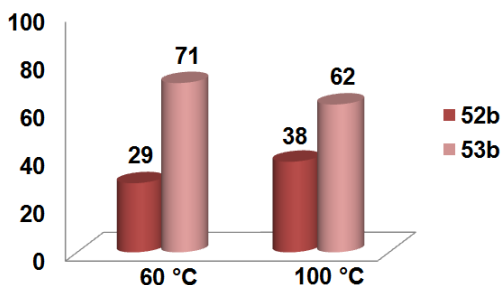


(27)

A keletkezett **52b/53b** termékeket oszlopkromatográfiával sikerült elválasztanom egymástól, a GC-MS és ¹H-NMR vizsgálatok alapján 16-karboxamido-16-én, illetve 16-karboxamido-15-én vegyületek keletkeztek. A korábbiakkal ellentétben nem tapasztaltam savanhidrid típusú melléktermék megjelenését, így a további reakciókat is hasonló körülmények között kiviteleztem.

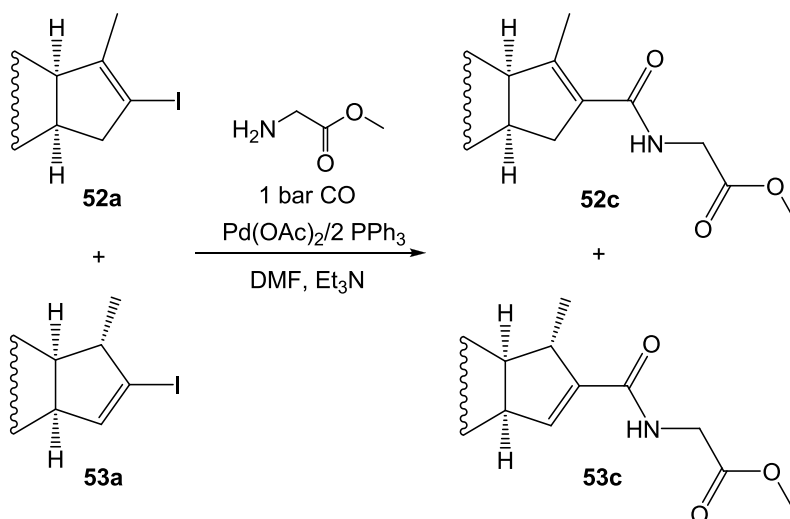
A reakciót kezdetben 60 °C-on végeztem, a gázkromatográfiás vizsgálat alapján azt tapasztaltam, hogy a fő termék az **53b** karboxamid volt, míg az **52b** csekélyebb mértékben

keletkezett (26. ábra). A reakciót 100 °C-on megismételve az **52b** vegyület aránya nőtt a termékelegyenben.

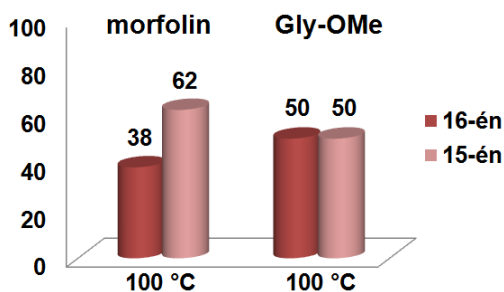


26. ábra Az **52b/53b** termékek aránya **52a/53a** elegy és morfolin reakciójában

Az **52a/53a** aminokarbonilezését azonos körülmények között, glicin-metil-észter jelenlétében kiviteleztem, ekkor azt tapasztaltam, hogy az **52c/53c** karboxamidok aránya 1:1-nek adódott (28. egyenlet, 27. ábra).

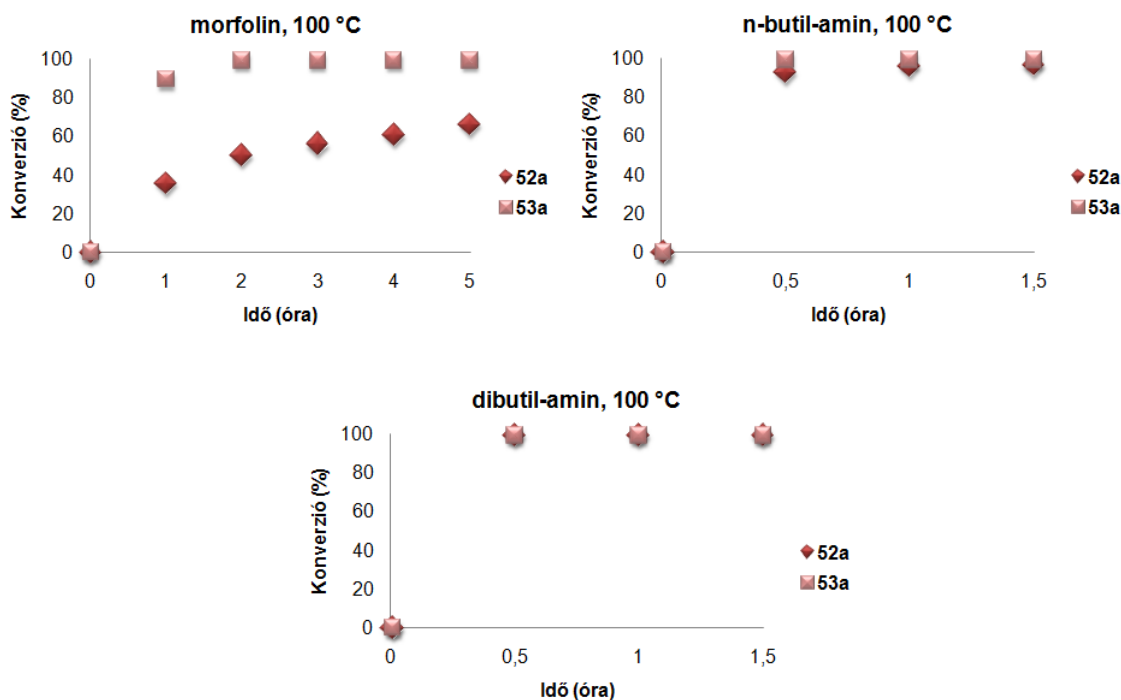


(28)



27. ábra A termékek aránya morfolinnal, illetve glicin-metil-észterrel, 100 °C-on

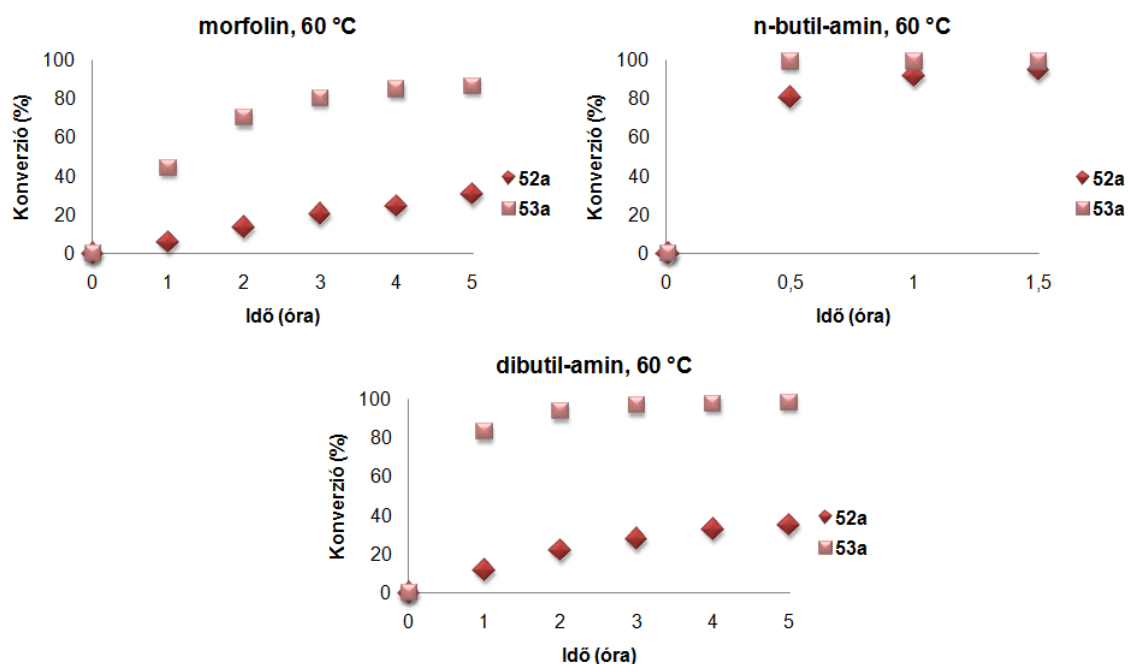
Annak érdekében, hogy a tapasztalatokra magyarázatot találjak, megismételtem a kísérletet különböző rendűségű és bázicitású aminok jelenlétében. A reakciókat gázkromatográfiás mérésel követtem, a mért konverzió értékeket az egyes *N*-nukleofilekkel a 28. ábra mutatja.



28. ábra Aminokarbonilezés különböző *N*-nukleofilekkel, 100 °C-on

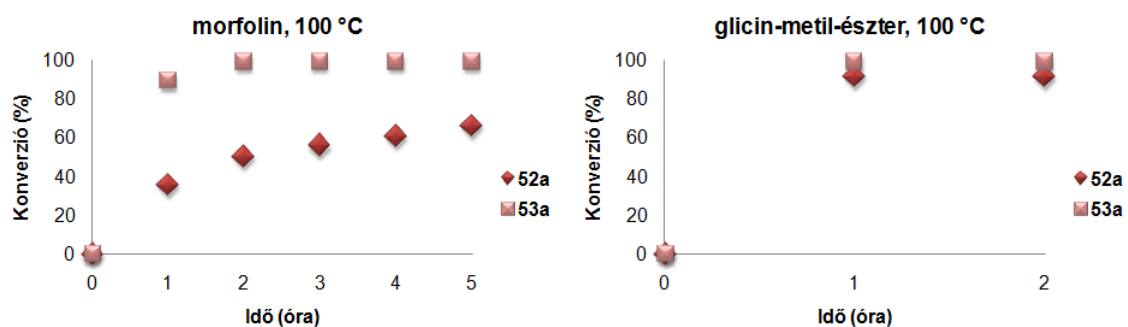
A nagyobb bázicitású *n*-butil-amin ($pK_a=10,59$) és dibutil-amin ($pK_a=11,25$) jelenlétében 0,5, illetve 1 óra elteltével teljes átalakulást tapasztaltam mindkét kiindulási szteroid esetén. A morfolinnal végzett kísérlet során a korábbi tapasztalatokkal összhangban az **52a** vegyület konverziója elmaradt az **53a** vegyületétől.

Ugyanezen reakciókat alacsonyabb hőmérsékleten, 60 °C-on megismételtem. A dibutil-ammal végzett kísérlet során a morfolin jelenlétében is tapasztalt reakciókészségbeli különbséget figyeltem meg (29. ábra).



29. ábra Aminokarbonilezés különböző *N*-nukleofilekkel, 60 °C-on

A tapasztaltakat az indokolhatja, hogy az alkalmazott aminok bázicitásán kívül azok térkitöltése is szerepet játszhat a reakció alakulásában. Ennek alátámasztására egy további összehasonlítást tettem két hasonló bázicitású primer és szekunder aminnal: a 30. ábra a morfolinnal ($pK_a=8,36$) és glicin-metil-észterrel ($pK_a=7,75$) kapott konverzió értékeket mutatja 100 °C-on. A kétféle amin hasonló bázicitása ellenére a glicin-metil-észter jelenlétében nem tapasztaltam az **52a** és **53a** vegyületek nagy átalakulásbeli különbségét.



30. ábra Aminokarbonilezés hasonló bázicitású *N*-nukleofilekkel, 100 °C-on

A fentiek alapján a reakciósebességet az alkalmazott *N*-nukleofilek nagyobb térkitöltése nagyobb mértékben befolyásolja, mint azok bázicitása. A fentiek alapján az

52a szteroid kisebb reakciókészsége magyarázható a C-17 pozícióban lévő metilcsoport és a jód-alkén molekularész egy síkban való elhelyezkedésével és térbeli közelségével.

A reakciót elvégezve ammónium-karbamát ammónia forrás jelenlétében primer amidokhoz jutottam. [134]

A különböző nukleofil reagensekkel végzett aminokarbonilezési reakció 16-karboxamido-16-én (**52b-f**) és 16-karboxamido-15-én (**53b-f**) termékeit oszlopkromatográfiával választottam el egymástól. A kapott termékek izolált hozamait a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat Az **52a** és **53a** jód-alkének aminokarbonilezése^a

Sorszám	Nukleofil	Szubsztrátum	Hőmérséklet (°C)	Termék sorszáma	Hozam (%) ^b
1 ^c	morfolin	52a	60	52b	31
2 ^c	morfolin	53a	60	53b	61
3 ^c	morfolin	52a	100	52b	56
4 ^c	morfolin	53a	100	53b	77
5	glicin-metil-észter	52a	100	52c	66
6	glicin-metil-észter	53a	100	53c	53
7	n-butyl-amin	52a	60	52d	49
8	n-butyl-amin	53a	60	53d	51
9	dibutyl-amin	52a	100	52e	48
10 ^c	dibutyl-amin	53a	60	53e	63
11	ammónium-karbamát	52a	100	52f	59
12	ammónium-karbamát	53a	100	53f	74

(a): reakciókörülmények: **52a/53a**/nukleofil/Pd(OAc)₂/PPh₃/Et₃N (mmol) = 1/5/0,05/0,1/2, DMF oldószer, 2h

(b): mmol izolált karboxamid (**52b-f** vagy **53b-f**)/(mmol jód-alkén (**52a** vagy **53a**) a szubsztrátum elegyben) x 100

(c): reakcióidő: 8h

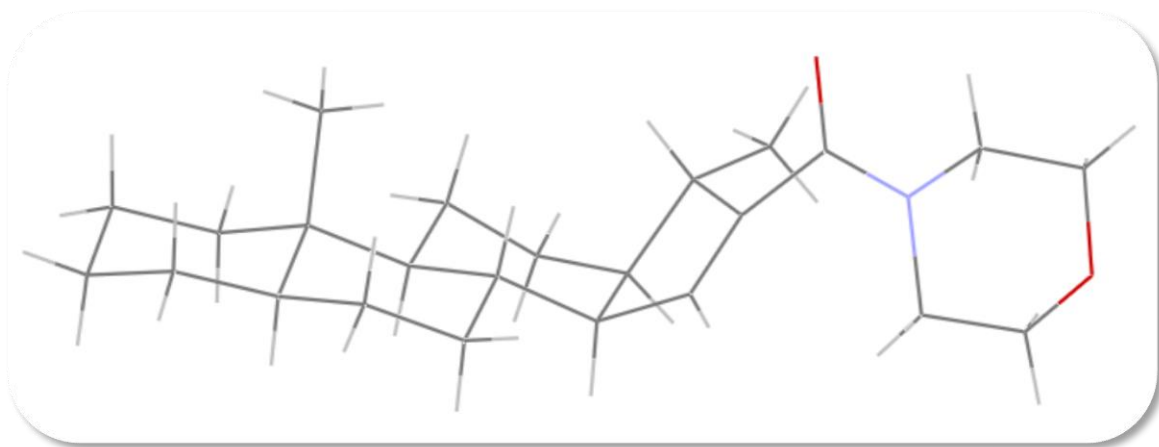
Az előállított karboxamidok szerkezetigazolása különböző spektroszkópai módszerekkel történt. Az **52b-f** ¹H-NMR spektrumában a 17-CH₃ széles szingulett vagy multipllett jelalakot adott 1,54-1,65 ppm között. A 17-CH₃ jelalakjának magyarázata, hogy e vegyületek COSY spektrumában 4 és 5 kötéses csatolások is fellelhetők voltak: a 17-CH₃ protonok jele 15-H₂ és 13-H protonok jeleivel adott keresztcsúcsot. Hasonló jelenséget más szteránvázas, illetve gyűrűs vegyületeknél is tapasztaltak. [138] Feltételezhetően a D gyűrűben található sp² szénatomok jelenléte okozza ezt a jelenséget. A ¹³C-NMR spektrumokban a karbonil szenek jelei 167,1-170,8 ppm tartományban jelentkezték, míg a

telítetlen szénatomok 154,6-139,7 ppm, illetve 132,4-128,6 ppm között. A 17-CH₃ szénatom jele 13,0-13,8 ppm intervallumban található.

Az **53b-f** ¹H-NMR spektrumában megjelent a 17-CH₃ dublettje 0,99-1,15 ppm között, illetve a 15-H olefin proton multipliettje 6,02-6,63 ppm-nél. A ¹³C-NMR spektrumokban a 17-CH₃ eltolódása a 16,1-16,9 ppm közötti tartományba, a telítetlen szénké 141,9-144,3 ppm, illetve 134,8-142 ppm közé esett.

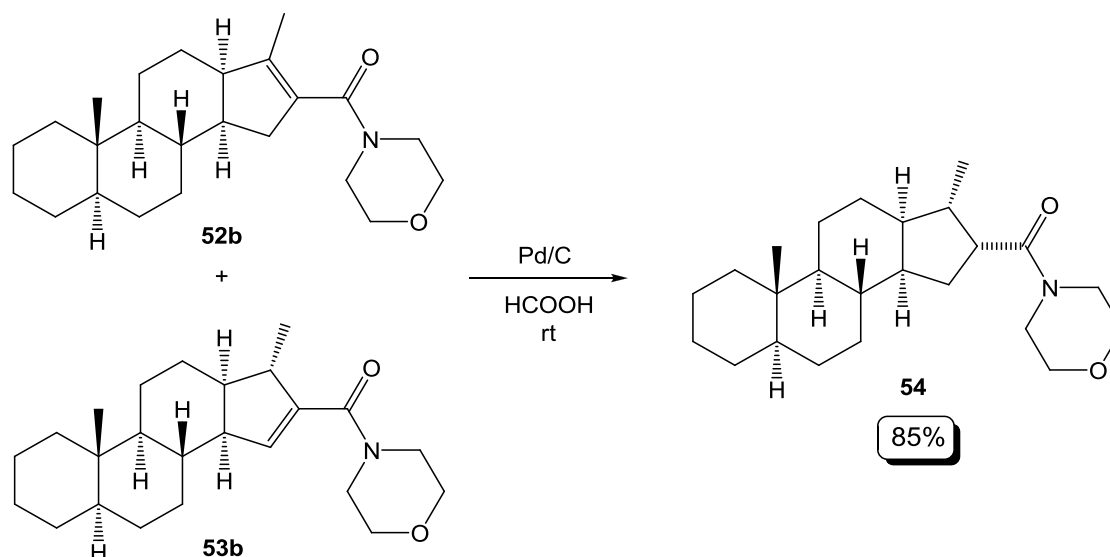
A kettős kötések helyének alátámasztása HSQC és HMBC mérésekkel történt. A tömegspektrometriás és infravörös spektroszkópiás mérések is a feltételezett szerkezeteket bizonyították.

A 31. ábrán az **53b** szteroid egykristályának röntgendiffrakciós képe látható. E vegyület szerkezeti hasonlóságot mutat az 1.2.3 fejezetben leírt potenciális neuroaktív szteroidokkal, mivel a szteránváz síkja felett hidrogénkötés kialakítására képes heteroatom található.



31. ábra Az **53b** vegyület röntgenszerkezete

Egy esetben kísérletet tettem a két karboxamid izomer, az **52b** és **53b** morfolin származékok hidrogénezésére. Palládium-csontszén és hangyasav hidrogén donor jelenlétében kevertem a reakcióelegyet 10 órán át argon atmoszférában (29. egyenlet). A reakcióban egyetlen vegyület keletkezését tapasztaltam.



(29)

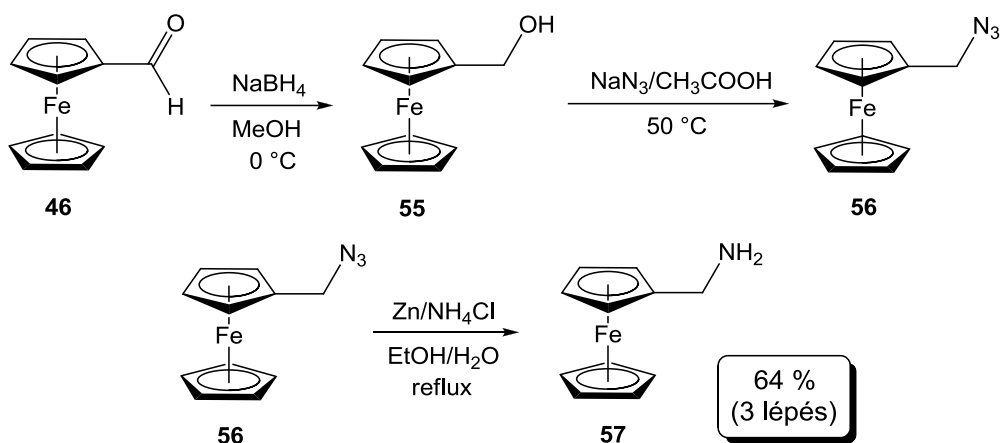
Oszlopkromatográfias elválasztás után az **54** terméket 85%-os hozammal izoláltam. A spektroszkópiai vizsgálatok alátámasztották, hogy a redukció során egységes termék, 16 α -karboxamido-17 α -metil származék keletkezett.

Az **54** $^1\text{H-NMR}$ spektrumában 17- CH_3 protonok dublett jelet adtak, míg a 15-én vegyületre jellemző olefin proton jele eltűnt. Mindkét kiindulási vegyület átalakulását, így a kettős kötések telítését bizonyította a $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumokban a telítetlen szénatomok jeleinek eltűnése. A 16-os szénatom szubsztituenseinek térállását kétdimenziós NMR vizsgálatokkal támasztottam alá. A vegyület NOESY spektrumában a 17- CH_3 a 16-H és N- CH_2 protonokkal adott keresztesűcsöt, míg 16-H és 17-H között lépett fel szintén NOE effektus. A 16-H és 17-H béta térállását további ROESY és HSQC vizsgálatokkal támasztottam alá. Infravörös spektroszkópiás és tömegspektrometriás mérések is a feltételezett szerkezetet igazolták.

2.3.3. 13 α -Szteroid-ferrocén-származékok szintézise aminokarbonilezési reakcióval

Kutatócsoportunk korábbi munkája során előállítottak természetes vázzal rendelkező szteroid-ferrocén-származékokat aminokarbonilezési reakcióban, azonban nem természetes szteroidok ilyen típusú átalakítására eddig nincs irodalmi példa.

Az aminokarbonilezési reakcióban használható ferrocén tartalmú *N*-nukleofil reagenst, az 1-aminometil-ferrocént (**57**) a 30. egyenlet szerint, ferrocén-karboxaldehidből kiindulva állítottam elő.

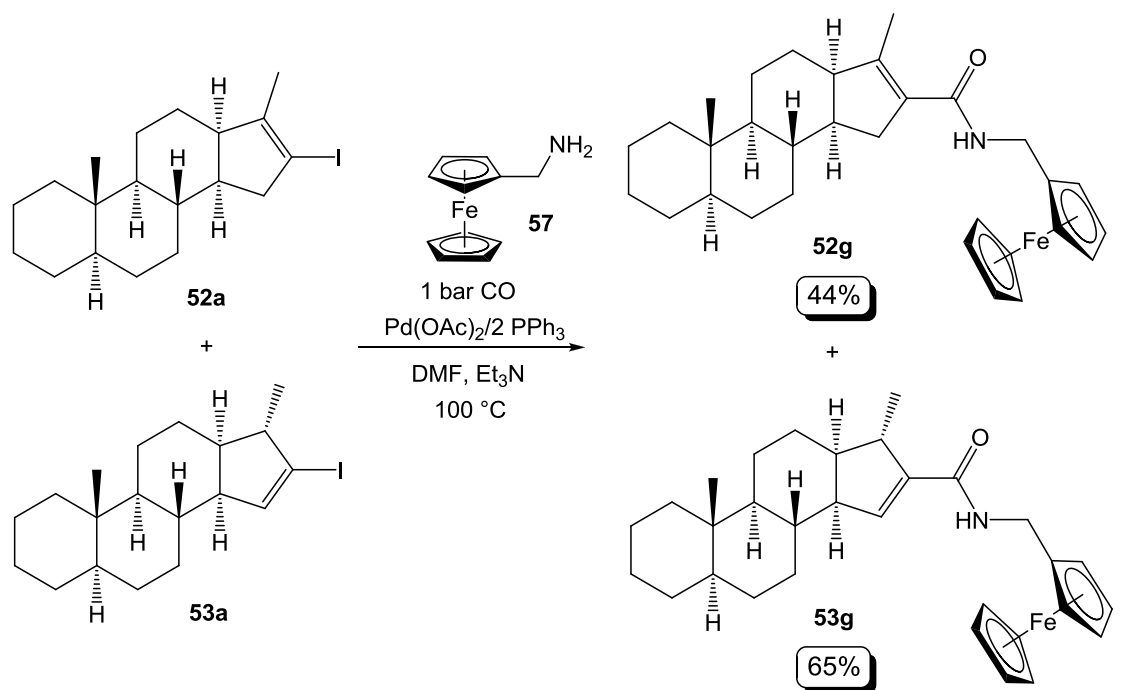


(30)

A reakciósor kezdő lépésében a ferrocén-karboxaldehidet metanol oldószerben, nátrium-borohidrid jelenlétében alakítottam alkohollá, 1 óra reakcióidő alatt, 0 °C-on. Az **55** terméket oszlopkromatográfiás tisztítást követően nátrium-azid és jégcet jelenlétében alakítottam **56** azid-származékká. A reakció 50 °C-on 5 óra alatt végbement. Ezután a kromatográfiával tisztított azidot cink por és ammónium-klorid jelenlétében, etanol/víz elegyben forraltam 2 órán át. A kívánt 1-aminometil-ferrocént oszlopkromatográfiás tisztítás után használtam fel az aminokarbonilezési reakciók során. A három lépés összesített izolált hozama 64%-nak adódott.

A reakciók előrehaladását minden esetben vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem. Az egyes lépésekben keletkezett termékek ¹H-NMR adatai jó egyezést mutattak az irodalomban leírtakkal.

Az **52a** és **53a** jód-alkének aminokarbonilezése során a korábban megfelelőnek bizonyult reakciókörülményeket alkalmaztam, ez esetben **57** arányát háromszorosnak választottam a kiindulási szteroid elegyhez képest (31. egyenlet).



(31)

A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem, 100 °C-on, 8 óra elteltével jutottam az **52g** és **53g** karboxamidokhoz. A két izomert oszlopkromatográfiával választottam el egymástól, izolált hozamuk 44, illetve 65% volt.

A továbbiakban a kutatócsoportunkban előállított, ún. SILP (supported ionic liquid phase) technikával készült, foszfánmentes katalizátor jelenlétében is vizsgáltam a reakciót. A SILP technika lényege, hogy egy szilárd hordozó, esetünkben szilikagél felületére felvitt ionfolyadékban oldják a palládiumkatalizátort. A módszer előnye, hogy a katalizátor a reakcióelegytől könnyen elválasztható, és lehetőség nyílik az újrafelhasználására.

A heterogén katalizátor, továbbiakban **Pd-SILP** előállításának első lépése a 3-klorpropil-trietoxiszilán rögzítése volt szilikagélen, majd ezt követte 1-metil-imidazollal történő alkilezés. Az így előállított rögzített ionfolyadék fázishoz Pd(OAc)₂ hozzáadásával, KO^tBu jelenlétében történt a palládium-karbén komplex kialakítása. [139]

A rendelkezésemre bocsátott **Pd-SILP** katalizátor jelenlétében is kiviteleztem az aminokarbonilezési reakciót. Azt tapasztaltam, hogy a jód-alkének átalakulása a homogén katalitikus körülmények között tapasztaltnál kisebb, az **53g** és **52g**-hez vezető reakciók sebessége közötti különbség nő. A reakcióidő növelésével a hozamok kis mértékben növekedtek (4. táblázat).

Az **52a** jód-alkénnél tapasztalt, szterikus okokra is visszavezethető kisebb reakciókészséget a 2.3.2. fejezetben tárgyaltam. Ez esetben a heterogén katalizátor nagy

térkitöltése szintén magyarázhatja a jelentős átalakulásbeli különbséget a két jód-alkén között.

4. táblázat Az **52a/53a** aminokarbonilezése 1-aminometil-ferrocénnel, **Pd-SILP** katalizátor jelenlétében^a

Sorszám	Katalizátor	Reakcióidő (h)	Hozam (%) ^b	
			52g	53g
1	Pd(OAc) ₂ /2PPh ₃	8	44	65
2	Pd-SILP	8	9	47
3	Pd-SILP	12	11	51
4 ^c	Pd-SILP	12	8	50
5 ^d	Pd-SILP	12	4	40

(a): reakciókörülmények: szteroid (**52a/53a**)/nukleofil (**57**)/katalizátor/Et₃N (mmol) = 1/3/0,03/2, 100 °C, DMF oldószer

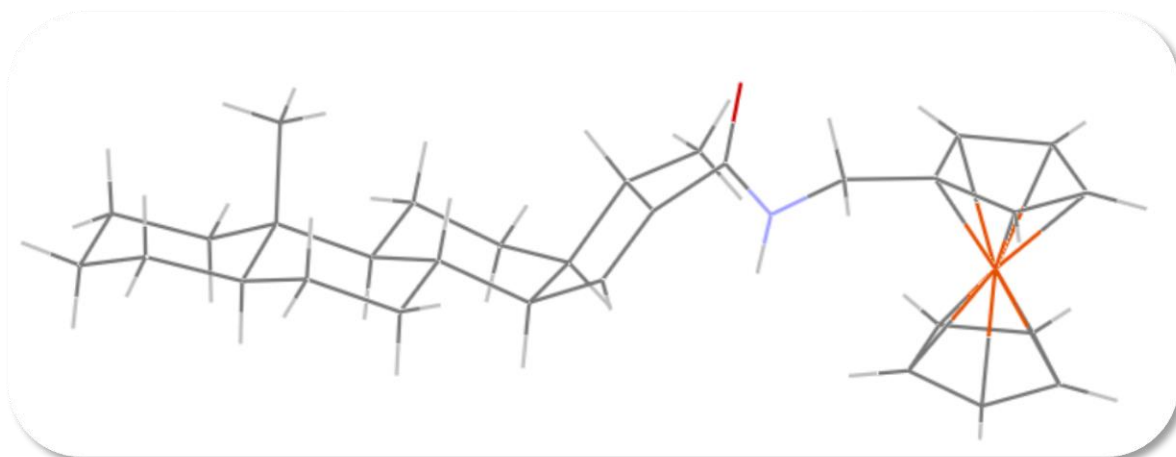
(b): mmol izolált karboxamid (**52g** vagy **53g**)/(mmol jód-alkén (**52a** vagy **53a**) a szubsztátum elegyben) x 100

(c): Pd-SILP első újrafelhasználása

(d): Pd-SILP második újrafelhasználása

A katalizátor újrafelhasználhatóságát vizsgáltam a továbbiakban (4. táblázat, 4. és 5. sor). Látható, hogy **Pd-SILP** 3 körben hatékonyan felhasználható volt, kis mértékű aktivitáscsökkenést tapasztaltam, ennek oka lehet némi katalizátorvesztés az újrafelhasználás során.

Az előállított **52g** és **53g** vegyületek ¹H-NMR spektrumában a ferrocén beépülését igazolták a szubsztituált és nem szubsztituált ciklopentadienil gyűrű protonjainak jelei 4,19-4,28 ppm tartományban. Az amidocsoport NH protonjának széles szingulettje 5,67 és 5,87 ppm között jelent meg, valamint az oldalláncban lévő metilén protonok (NH-CH₂) 4,15-4,19 ppm között adtak széles szingulettet. A ¹³C-NMR spektrumban az amidocsoport szénatomjának jele 166,7 ppm-nél, az olefin szén jelei 152,9 és 129,0 ppm (**52g**), valamint 144,2 és 140,0 ppm-nél (**53g**) jelentkeztek. Tömegspektrometriás mérés és infravörös spektrum is alátámasztotta a feltételezett szerkezeteket. Az **53g** vegyületből sikerült röntgendiffrakciós vizsgálatra alkalmas egykristályt növesztetni, szerkezetét a 32. ábra mutatja be.

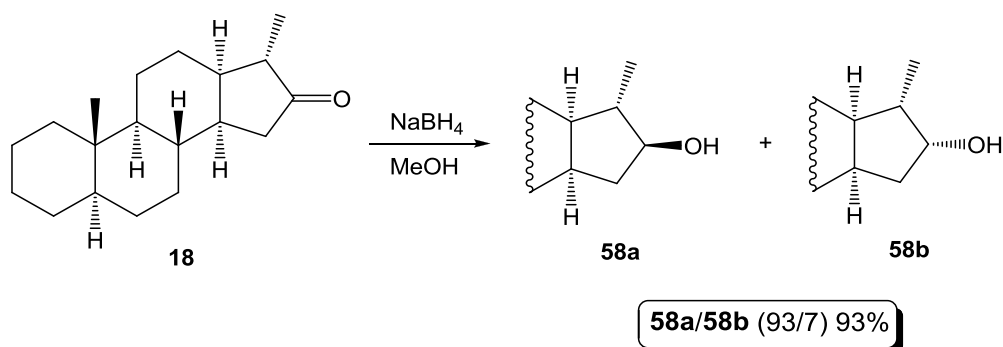


32. ábra A (5 α ,13 α ,17 α)-16-[(*N*-ferrocenil-metil)-karboxamido]-10,17-dimetilgon-15-én (**53g**) röntgenszerkezete

2.3.4. 13 α -Szteroid-ferrocén-származékok előállítása azid-alkin cikloaddícióval

Munkám további részében nem természetes szteroidok ferrocénnel történő kapcsolását vizsgáltam azid-alkin cikloaddícióban. A 2.3.1 fejezetben leírt 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidból kiindulva azidszármazékot három lépésben állítottam elő.

Elsőként a 16-oxo-szteroidot nátrium-borohidriddel, metanol oldószerben, 0 °C-on alkohollá redukáltam (32. egyenlet).

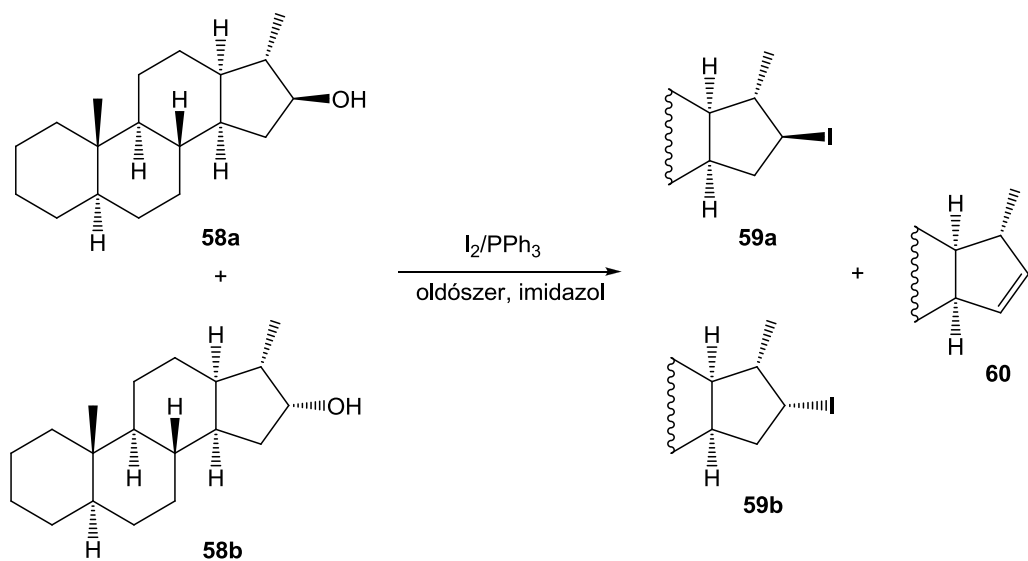


(32)

A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem, a kapott terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. A termék $^1\text{H-NMR}$ vizsgálat alapján két komponenst tartalmazott, NMR mérések alapján 16 α - és 16 β -hidroxi-szteroid képződött a redukció során. Főtermékként a 16 β -izomer keletkezett (93%), míg a 16 α -izomer 7%-ban volt jelen a termékelegyenletben. Oszlopkromatográfiával történő elválasztásuk sikertelen volt, összesített hozamuk 93%-nak adódott. A reakciót szobahőmérsékleten megismételve **58a/58b** aránya nem változott.

Az **58a** vegyület szerkezetét az **58a/58b**= 93/7 elegyből határoztam meg. Az ^1H -NMR spektrumban a $16\alpha\text{-H}$ 3,66-3,76 ppm tartományban adott ddd jelalakot, míg **58b** esetén a $16\beta\text{-H}$ multiplettje 4,12-4,18 ppm között jelent meg. A C-16 szubsztituens térállását kétdimenziós ^1H - ^1H COSY és ROESY NMR vizsgálatokkal támasztottam alá. Az **58a** ^1H - ^1H -COSY spektrumában 16-H keresztcsúcsot adott 15- H_2 , illetve 17-H protonokkal. A 16-H és $17\alpha\text{-CH}_3$, valamint 16-H és $15\alpha\text{-H}$ között észlelt NOE effektus a 16-H α térállását igazolta.

A második lépésben az **58a/58b** alkoholokat Appel reakcióval alakítottam jódszarmazékokká. A reakciókörülményeket irodalmi adatok alapján választottam meg. Kezdetben a reakciót 60 °C-on vizsgáltam, trifenil-foszfín, imidazol és jód jelenlétében, toluol oldószerben. Az irodalomban leírtak szerint a reakció $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmussal játszódik le: Walden inverziót tapasztaltak szénhidrátok hasonló reakciójában [140], illetve ösztránvázas szteroidok esetén is. [141] A várakozásaimmal ellentétben azonban főtermékként a 16β -jód származék (**59a**) képződött, míg a 16α -izomer (**59b**) mennyisége csekély volt. Ezen kívül egy Δ^{15} szteroid (**60**) megjelenését is tapasztaltam, mely hidrogén-jodid eliminációval keletkezett (33. egyenlet).



(33)

Ezt követően vizsgáltam a reakciókörülmények hatását a reakció kimenetelére (5. táblázat).

5. táblázat Az **58a/58b** alkoholok Appel reakciója^a

Sorszám	Hőmérséklet (°C)	Imidazol/PPh ₃ /I ₂ mólarány	Reakcióidő (h)	Termékek aránya (%) ^b			Az 59a/59b elegy hozama (%) ^c
				59a	59b	60	
1	25	5/2/1,5	5	39	33	28	45
2	60	5/2/1,5	1	86	9	5	75
3 ^d	60	5/2/1,5	1	73	22	5	80
4	60	2/2/2	1	87	12	1	77
5	80	5/2/1,5	1	80	14	6	79

(a): reakciókörülmények: **58a,58b**/imidazol/PPh₃/I₂ = 1/5/2/1,5 toluol oldószer

(b): a termékelegy ¹H-NMR spektruma alapján határoztam meg

(c): (mmol izolált **59a,59b**)/(mmol **58a,58b**) x 100

(d): toluol/acetonitril 2/1 (v/v) arányú elegye

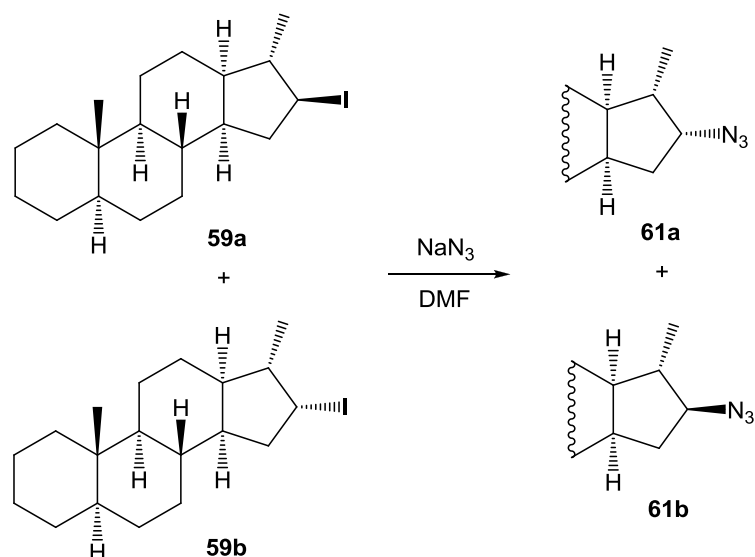
A reakciót szobahőmérsékleten kivitelezve a három termék mennyisége hasonló volt. A polárisabb toluol/acetonitril= 2/1 (v/v) oldószer elegy alkalmazásával, illetve az imidazol/trifenil-foszfin/jód arány változtatásával szintén az **59a** jódszármazék keletkezett főtermékként (5. táblázat, 3. és 4. sor). A hőmérséklet emelése 80 °C-ra hasonló eredményekhez vezetett.

Oszlopkromatográfiával a **60** szteroidot sikeresen elválasztottam az **59a/59b** jódszármazékoktól, azonban a két epimer elkülönítése sikertelennek bizonyult. Az 5. táblázat az **59a/59b** vegyületek összesített izolált hozamait mutatja. A legmagasabb, 80%-os hozamot toluol/acetonitril oldószer elegyben, 60 °C-on értem el.

Az **59a** és **59b** oszlopkromatográfiás tisztítása során olyan frakciókat tudtam elkülöníteni, ahol az **59a/59b** aránya 91/9 és 70/30 volt. E minták NMR spektroszkópiás vizsgálata segítségével azonosítottam a termékeket. Az **59a** főkomponens ¹H-NMR spektrumában a 16 α -H 4,60-4,65 ppm között adott multiplettet. A 16-H α konfigurációját NOE vizsgálat támasztotta alá: 17 α -CH₃ protonok besugárzásakor jelnövekedést tapasztaltam 16-H-n.

A **60** melléktermék ¹H-NMR spektrumában a 16-H és 15-H multiplettjei 5,96-6,00, illetve 5,61-6,64 ppm tartományban jelentek meg, a ¹³C-NMR spektrumban a kettős kötés szénatomjainak jelei pedig 135,5 és 136,6 ppm-nél.

Az **59a/59b** elegyből azido-szteroidokat nátrium-azid jelenlétében, DMF oldószerben 80°C-on állítottam elő, 48 óra reakcióidő alkalmazásával (34. egyenlet).



A reakciót két különböző arányú **59a/59b** eleggyel vizsgáltam. Azt tapasztaltam, hogy a reakció Walden inverzióval játszódott le, és a kiindulási vegyületek és a keletkező termékek aránya megegyezett (6. táblázat). A **61a/61b** azido-szteroidok elegyét 85%-os hozammal izoláltam.

6. táblázat A **61a/61b** azidok előállítására^a

Sorszám	Hőmérséklet (°C)	Kiindulási vegyületek aránya (%) ^b		Termékek aránya (%) ^c		Elegy hozama (%) ^d
		59a	59b	61a	61b	
1	80	54	46	54	46	85
2	80	93	7	93	7	85

(a): reakciókörülmények: **59a,59b**/NaN₃ (mmol) = 1/10, 48 h, DMF oldószer

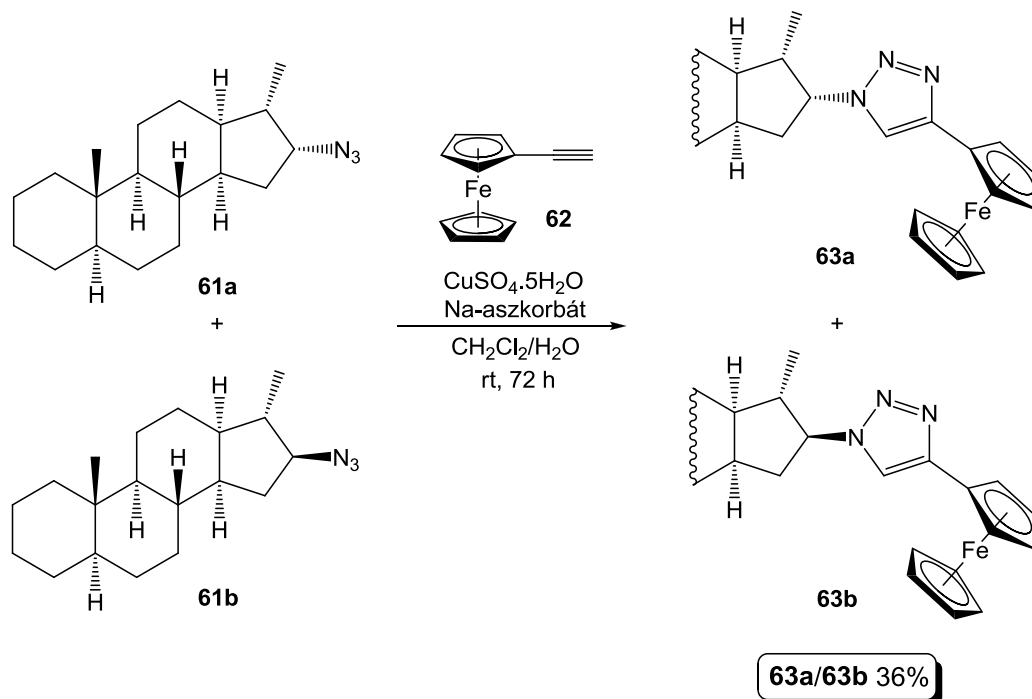
(b): tisztított **59a,59b** elegy ¹H-NMR spektruma alapján meghatározva

(c): **61a,61b** elegy ¹H-NMR spektruma alapján meghatározva

(d): (mmol izolált **61a,61b**)/(mmol **59a,59b**) x 100

A **61a/61b** termékek azonos R_f értékkel rendelkeztek *n*-hexán eluensben, így elegyük NMR vizsgálatával azonosítottam szerkezetüket. A **61a** főkomponens esetén 16-H β helyzetét bizonyította, hogy nem lépett fel NOE effektus a 16-H és 17α-CH₃ protonok között.

A ferrocénnel történő kapcsolást a **61a/61b** szteroidokból kiindulva, etinil-ferrocénnel vizsgáltam, a korábbiakban megfelelőnek bizonyult reakciókörülmények között (35. egyenlet).



(35)

A kapott termékek oszlopkromatográfias elválasztása sikertelennek bizonyult, a kétféle származék izolált hozama 36%-nak adódott.

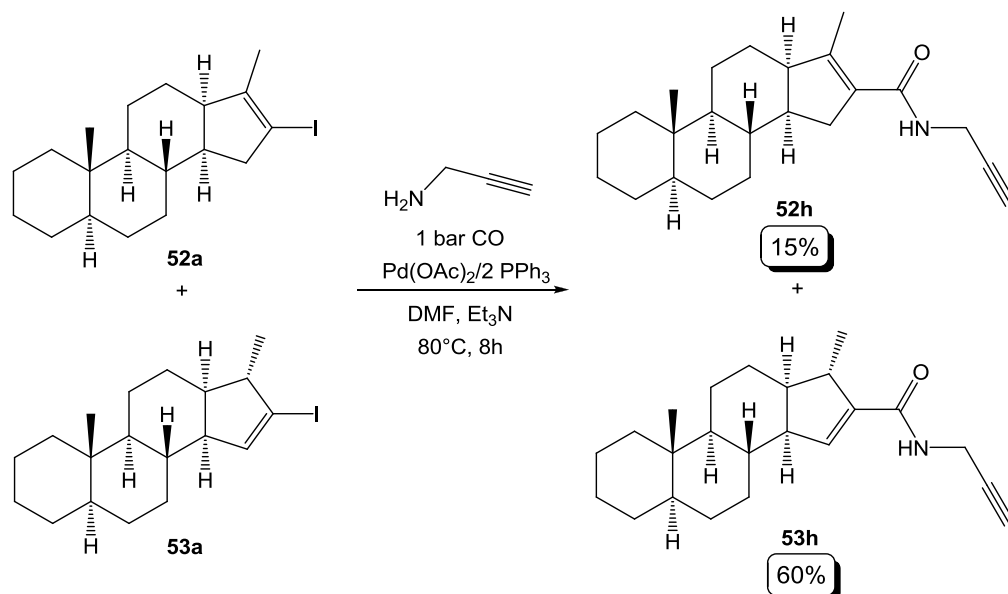
A magasabb hozam elérése érdekében a reakciót megismételtem CuI katalizátor jelenlétében. Kádár és munkatársai ösztránvázás 15 β -azido-szteroid és fenilacetilén reakciójának vizsgálatakor magasabb hozamokat értek el CuI-dal, mint CuSO₄·5H₂O/Na-aszorbát rendszer alkalmazásával. [115] A cikloaddíciót kétféle módon kiviteleztem, először CuI és trietil-amin bázis jelenlétében. Szobahőmérsékleten 48 óra elteltével nem tapasztaltam termékképződést. Ezt követően az irodalmi adatok alapján megfelelőnek bizonyult körülményeket válsztottam: CuI, PPh₃ és DIPEA jelenlétében, toluol oldószerben, 111 °C-on megismételtem a reakciót, ekkor 10 óra után sem tapasztaltam a **63a/63b** termék megjelenését, szemben az irodalomban leírt 4 óra reakcióidővel.

A tapasztalt alacsony hozam magyarázható az azidocsoport szteránvázhoz, illetve a C-17 pozícióban lévő metilcsoportéhoz való közelségével, hasonló reakciókészségbeli különbséget androsztánvázás szteroidok esetén is tapasztaltak. [142]

A **63a/63b** vegyületek szerkezetigazolása a korábbiakkal azonos módon, NMR mérésekkel történt. Az oszlopkromatográfias elválasztás során olyan frakciókat tudtam elkülöníteni, melyekben a **63a/63b** aránya 91/9, illetve 70/30 volt. Az elegyek ¹H-NMR

spektrumaiban 7,40-7,47 ppm között jelent meg az egyes komponensekhez tartozó triazol proton szingulettje. A szubsztituált és nem szubsztituált ciklopentadienil gyűrű protonjainak jelei 4,07-4,71 ppm tartományban figyelhetők meg, bizonyítva a ferrocén beépülését. A **63a/63b**= 91/9 elegy ^{13}C -NMR spektrumában a **63a** főkomponens telítetlen szénatomjainak jelei 146,3 és 117,7 ppm-nél találhatóak.

A továbbiakban olyan 13α -szteroid származékot kívántam előállítani, ahol a triazol gyűrű kialakítása a szteránváztól távolabbi helyen történik. Kézenfekvőnek bizonyult a korábbiakban sikeresen előállított alkinil-szteroidok, mint kiindulási vegyületek szintézise aminokarbonilezési reakcióval (36. egyenlet).



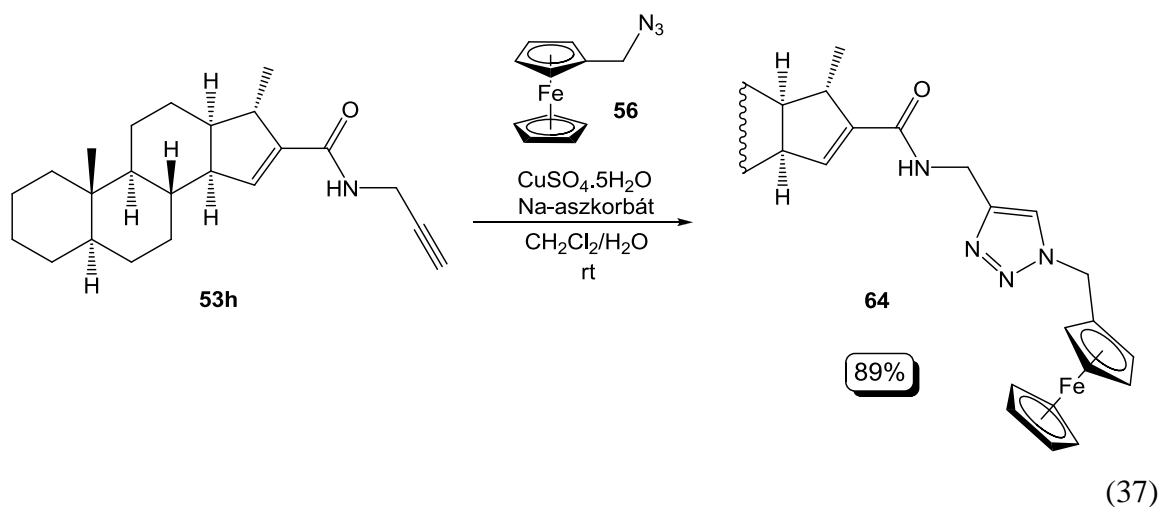
(36)

Az **52h** és **53h** karboxamidokat oszlopkromatográfiával választottam el egymástól, izolált hozamaik 60, illetve 15%-nak adódtak. A reakció során nem tapasztaltam savanhidrid típusú melléktermék képződését, a tapasztalt alacsonyabb hozamokat a kiindulási vegyületek kisebb konverziója eredményezte. Az **53h** karboxamidból diklórometán oldószerben sikerült röntgendiffrakciós mérésre alkalmas egykristályt növesztenem, szerkezetét a 33. ábra mutatja be.

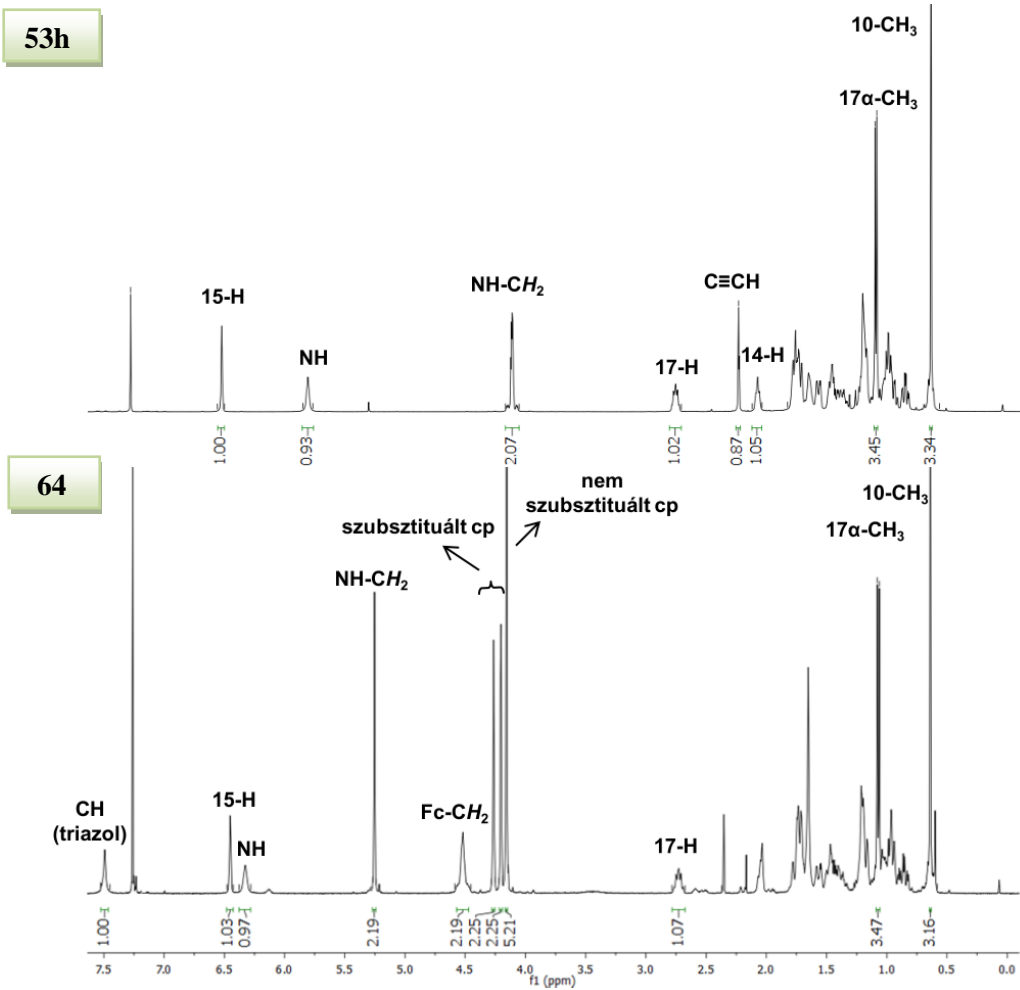


33. ábra A (5 α ,13 α ,17 α)-16-[N-propargil-karboxamido]-10,17-dimetilgon-15-én röntgenszerkezete

A főtermékként keletkezett **53h** szteroiddal vizsgáltam a ferrocénnel történő kapcsolást. Az 1-aminometil-ferrocén előállításánál köztes lépésben kapott 1-azidometil-ferrocén (**56**) jelenlétében kiviteleztem a reakciót, a korábbiakkal azonos körülményeket alkalmazva (37. egyenlet).



A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem nyomon, 48 óra elteltével a kiindulási vegyület teljes átalakulását tapasztaltam. Oszlopkromatográfiás elválasztás után 89%-os hozammal izoláltam a **64** terméket. A kiindulási **53h** alkinil-szteroid és **64** termék $^1\text{H-NMR}$ spektrumát mutatja a 34. ábra, bizonyítva a cikloaddíció lejátszódását.



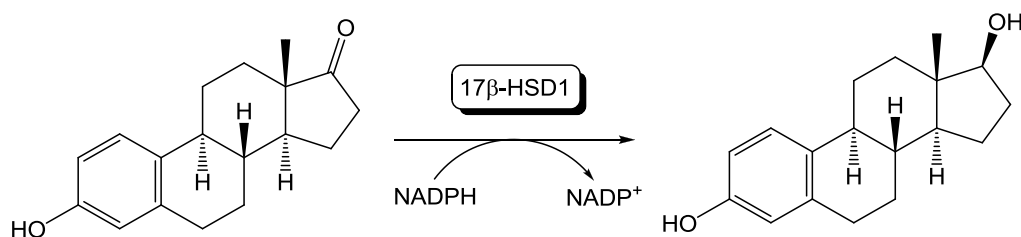
34. ábra Az **53h** és **64** vegyületek $^1\text{H-NMR}$ spektruma

2.4. Biológiai vizsgálatok

2.4.1. A 17 β -HSD1 enzimaktivitás *in vitro* gátlása

Az 1.1.2. fejezetben bemutatott 17 β -HSD1 enzim inhibitorokkal szerkezeti hasonlóságot mutató ösztránvázis, illetve laktám A gyűrűt tartalmazó triazolszármazékok, és azok kiindulási vegyületeinek vizsgálatára került sor.

A mérések a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika endokrinológiai laboratóriumában történtek. A 17 β -HSD1 gátlásának meghatározása során ¹⁴C-jelzett ösztron 17 β -ösztradiollá történő transzformációját vizsgálták, NADPH koenzim jelenlétében, radiosubsztrát inkubációs módszerrel (35. ábra). Az inhibitor hatás jellemzése relatív konverzió értékekkel történt, az inhibíció nélküli konverziót 100%-nak tekintve. [143]



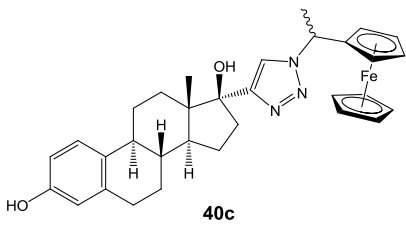
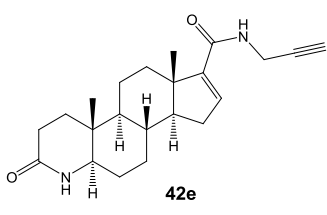
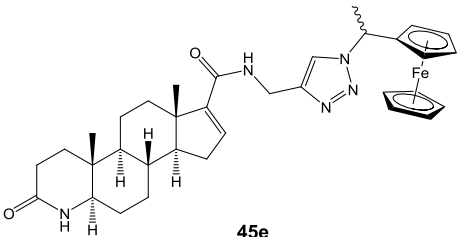
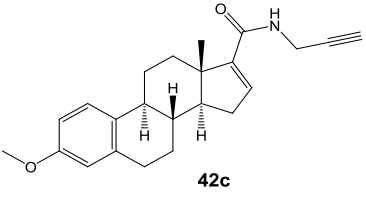
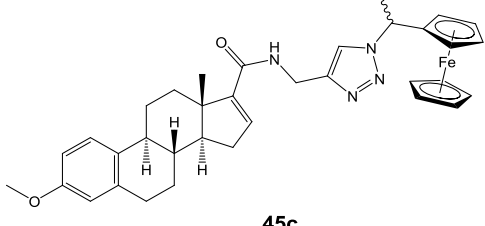
35. ábra Ösztron-17 β -ösztradiol konverzió 17 β -HSD1 enzim jelenlétében

A relatív konverzió értékeket a 7. táblázat foglalja össze az egyes vegyületek esetén, 50 μ M és 10 μ M inhibitor koncentrációnál.

Az eredményekből látható, hogy a vizsgált vegyületek közül a **40c** és a **45e** mutatott nagyobb mértékű 17 β -HSD1 inhibitor hatást. Megfigyelhető továbbá, hogy a **42c** és a **42e** propargil-amidokhoz képest azok ferrocénszármazékai esetén (**45c** és **45e**) kisebb relatív konverzió értékek adódtak.

Más típusú, biológiai aktivitással rendelkező vegyületek hatását növelte a ferrocén beépítése az eredeti vegyületbe [46], ez a jelenség a 17 β -HSD1 inhibitor hatásban is megfigyelhető. Egyelőre nem tisztázott, hogy a triazol vagy a ferrocén molekularész, esetleg ezek együttes jelenléte felelős a nagyobb mértékű enzimgátlásért.

7. táblázat A 17 β -HSD1 enzimgátlás eredményei

Vegyület	Relatív konverzió	
	50 μ M	10 μ M
 <p>40c</p>	58 \pm 7%	80%
 <p>42e</p>	101%	101%
 <p>45e</p>	56 \pm 7%	70%
 <p>42c</p>	89%	94%
 <p>45c</p>	73%	88%

2.4.2. A TRPV1 receptor gátlásának *in vitro* vizsgálata patkány trigeminális ganglionsejt-tenyészetben

Az 1.1.3. fejezetben bemutatott neuroaktív szteroidok között találunk GABA_A receptort moduláló, nem természetes 13 α -szteroidokat. Ezzel szemben a TRPV1 receptort gátló anyagok esetén nincs irodalmi példa ilyen típusú vegyületekre, azonban karboxamid molekularészt tartalmazó, nem szteránvázas inhibitorok léteznek. Kíváncsiak voltunk, hogy az általam előállított **53h** nem természetes karboxamid, és annak ferrocénszármazéka (**64**) rendelkezik-e TRPV1 receptor gátló hatással.

A méréseket a Pécsi Tudományegyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében végezték. A TRPV1 receptor függő Ca²⁺ beáramlás gátlásának *in vitro* vizsgálatát patkány trigeminális ganglionsejt-tenyészetben végezték. [144]

A kapszaicin gyors Ca²⁺ beáramlást idéz elő a neuronokba, a kezeletlen sejtek 57,14 \pm 3,79%-a válaszolt Ca²⁺-beáramlással.

A kísérletek során **53h** hatását négy különböző koncentrációban (1, 10, 50 és 100 μ M), 37 °C-on történő előinkubációt követően vizsgálták. Az **53h** propargil-amid hozzáadása után a Ca²⁺-beáramlással válaszoló sejtek arányát a 8. táblázat mutatja be. Az eredmények alapján **53h** jelentősen csökkentette a Ca²⁺-beáramlással válaszoló sejtek arányát. A kapszaicin-érzékeny sejteket a fluoreszcencia arány növekedése (R) alapján azonosították, ami R = 0,74 \pm 0,04%-nek adódott.

8. táblázat Az **53h** TRPV1 receptor gátlásának eredményei

Koncentráció (μ M)	Ca ²⁺ beáramlással válaszoló sejtek		Fluoreszcencia arány (R)
	aránya	száma	
1	42,42 \pm 3,47%	33 sejtből 14 sejt	0,86 \pm 0,05
10	40,38 \pm 4,10%	52/21	0,54 \pm 0,05
50	6,97 \pm 2,18%	43/3	0,35 \pm 0,04
100	6,33 \pm 1,48%	94/6	0,44 \pm 0,02

A **64** hatását 10 és 100 μ M koncentrációban vizsgálták, 45 perces előinkubációt követően. Azt tapasztalták, hogy a kapszaicin-indukált Ca²⁺-beáramlás **64** vegyület koncentrációjától függően csökkent, a kapott eredményeket a 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat A **64** szteroid TRPV1 receptor gátlásának eredményei

Koncentráció (μM)	Ca^{2+} beáramlással válaszoló sejtek		Fluoreszcencia arány (R)
	aránya	száma	
10	$58,33 \pm 4,20\%$	36 sejtből 21 sejt	$0,73 \pm 0,03$
100	$39,50 \pm 3,10\%$	81/32	$0,67 \pm 0,04$

A fenti eredmények arra engednek következtetni, hogy **53h**, illetve annak **64** ferrocénszármazéka is képes csökkenteni a TRPV1 receptor aktivációját trigeminális-ganglionsejteken. Ezt a jelenséget a korábbiakban a dehidroepiandroszteron esetén tapasztalták. [145]

Az inhibitor hatás pontos mechanizmusa még nem tisztázott. Feltételezhetően e vegyületek képesek a TRPV1 receptor körüli lipid raftok szerkezetét módosítani, és ezáltal a receptor működését befolyásolni. A lipid raftok vagy más néven lipid „tutajok” olyan részterületei a plazmamembránnak, melyek telített lipidekben, koleszterinben, szfingolipidekben és proteinekben gazdagok, az összetevőik egy közös régióvá összetömörülve úszkálnak a membránban. A lipid raftoknak fontos szerepe van neurotranszmitterek kibocsátásában, szinaptikus funkciókban, mivel számos receptor koncentrálódik bennük, a TRP receptor családon kívül például GABA és acetilkolin receptorok is. Korábbi kutatási eredmények alapján e régiók összetételének megváltoztatása gátolta a TRPV1 és más TRP kationcsatornák kapszaicin indukált nyitását.

Feltételezhetően az általunk vizsgált szteroidszármazékok képesek befolyásolni a hidrofób kölcsönhatásokat a TRP ioncsatornák és a lipid raftok között a plazmamembránban, hatást gyakorolva ezzel a TRPV1 ioncsatorna működésére.

3. METODIKAI RÉSZ

3.1. Felhasznált anyagok

A felhasznált szteránvázis vegyületeket (**29a-c**, **40a-e**) a *Richter Gedeon Nyrt.* munkatársai bocsátották rendelkezésemre.

Az aminokarbonilezési reakciók során használt Pd(OAc)₂, PPh₃, Cs₂CO₃, trietil-amin és a reagensként használt aminok *Sigma-Aldrich* termékek voltak. A karbonilatív Sonogashira reakció során felhasznált PdCl₂(PPh₃)₂ komplexet a kutatócsoport tagjai bocsátották rendelkezésemre, a CuI *Merck* termék volt.

A (5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-on szintézise során alkalmazott [BMIM][BF₄] ionfolyadék *Sigma-Aldrich* márkájú volt.

A 13 α -szteroid-ferrocén-származékok szintézise során használt NaBH₄, imidazol, jód és NaN₃, valamint az azid-alkin cikloaddíció során alkalmazott Na-aszkorbát *Sigma-Aldrich* termékek voltak.

A hordozóhoz rögzített **Pd-SILP** katalizátort Urbán Béla állította elő.

A felhasznált analitikai tisztaságú oldószerek *Fluka*, *Sigma-Aldrich*, *Molar* forgalmazóktól származtak.

Az oszlopkromatográfiás elválasztás során alkalmazott állófázis 40-63 μ M szemcseméretű, Kieselgel 60 típusú szilikagél volt (*Merck*).

3.2. Kísérletek kivitelezése

3.2.1. Alkinil-szteroidok előállítása aminokarbonilezéssel

Egy szeptumos feltéttel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,6 mmol szteroidot (**41a-e**), 1,2 mmol (391 mg) Cs₂CO₃-ot, 0,03 mmol (6,7 mg) Pd(OAc)₂-ot, 0,06 mmol (15,7 mg) PPh₃-t. Hozzámértem 3 mmol (192 μ l) propargil-amint és 10 ml vízmentes dioxánt. A futballbelső felöltöttem szén-monoxiddal. Ezt követően 8 órán át 80 °C-on kevertem. A Cs₂CO₃-ot szűrtem, majd vákuumdesztilláció segítségével a reakcióelegyből eltávolítottam az oldószert. A desztillációs maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként *n*-hexán/EtOAc (1:1, v/v) (**42a**, **42c**), kloroform/MeOH (25:1, v/v) (**42b**), illetve kloroform/MeOH (20:1, v/v) (**42d**, **42e**) arányú elegyet alkalmaztam.

3.2.2. Szteránvázas alkenil-jodidok előállítása 13 α -18-nor-16-oxo szteroidból (18) kiindulva

(1) (5 α ,13 α ,17 α)-16-Hidrazono-10,17-dimetilgonán (51) előállítása [95]

Egy golyós hűtővel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,7 mmol (192 mg) (5 α ,13 α ,17 α)-10,17-dimetilgonán-16-ont (18), feloldottam 12 ml etanolban, majd Ar atmoszféra alatt hozzáadtam 3,5 mmol (487 μ l) trietil-amint, illetve 9,1 mmol (65%, 441 μ l) hidrazin-hidrátot. Ezt követően 3 órát forraltam, majd a reakcióelegyet vízre öntöttem és diklórmetánnal extraháltam (3x10 ml). Az egyesített szerves fázisokat vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, majd az oldószert ledesztilláltam. A terméket további tisztítás nélkül használtam fel a következő lépésben.

(2) (5 α ,13 α ,17 α)-16-Jód-10,17-dimetilgon-15/16-én (52a, 53a) előállítása [96]

Egy szeptumos feltéttel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,7 mmol (201,6 mg) 51 hidrazont, majd a futballbelsőre feltöltöttem Ar gázzal. Ezt követően hozzáadtam 12 ml vízmentes toluolt és 7 mmol (975 μ l) trietil-amint. A reakcióelegyet 20 °C-on keverve lassan hozzáadagoltam 3,5 mmol (888,3 mg) jód 12 ml vízmentes toluollal készített oldatát. A jód hozzáadását követően az elegyet további 1 órán át kevertem. A reakcióelegyet a következőkkel extraháltam: 2 M HCl oldat (10 ml), telített NaHCO₃ oldat (10 ml), telített Na₂S₂O₃ oldat (10 ml). A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, majd az oldószert vákuumban eltávolítottam.

3.2.3. 13 α -18-Nor-16-karboxamido szteroidok (52b-f, 52h, 53b-f, 53h) előállítása aminokarbonilezéssel

Egy szeptumos feltéttel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,3 mmol (115,2 mg) szteroidot (52a/53a= 45/55 arányú elegy), 0,015 mmol (3,4 mg) Pd(OAc)₂-ot, 0,03 mmol (7,9 mg) PPh₃-t. Hozzámértem 0,6 mmol (83 μ l) trietil-amint, 1,5 mmol amint és 4 ml vízmentes DMF-et. A futballbelsőre feltöltöttem szén-monoxiddal. Ezt követően 2 vagy 8 órán át 60, 80, vagy 100 °C-on kevertem. Az oldószert vákuumban eltávolítottam, a desztillációs maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként *n*-hexán/EtOAc (3:2, v/v) (52b-c, 53b-c), *n*-hexán/EtOAc (5:1, v/v) (52d-e, 53d-e), EtOAc/toluol (2:1, v/v) (52f, 53f), illetve *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v) (52h, 53h) elegyet alkalmaztam.

3.2.4. 13 α -18-Nor-16-karboxamido szteroid izomerelegy (52b/53b) hidrogénezése

[146]

Egy gázkivezetővel és futballbelsővel ellátott gömblombikba bemértem 30 mg **52b/53b**= 3/4 karboxamidot és feloldottam 5 ml hangyasavban. A futballbelsőt feltöltöttem Ar gázzal, majd Ar atmoszféra alatt hozzáadtam 30 mg 10%-os Pd/C 2 ml vízzel készült szuszpenzióját. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertem 10 órán át, majd az elegyet celiten szűrtem, a szűrletet kloroform/metanol (1:1, v/v) elegyével mostam. Az oldószert ledesztilláltam és a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként *n*-hexán/EtOAc (3:2, v/v) elegyet használtam.

3.2.5. Szteroid-ferrocén-származékok szintézise

(1) Aminokarbonilezéssel

Egy szeptumos feltétellel és futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,3 mmol (115,2 mg) szteroidot (**52a/53a**= 45/55 arányú elegy), 0,009 mmol (2,0 mg) Pd(OAc)₂-ot, 0,018 mmol (4,7 mg) PPh₃-t és 0,9 mmol 1-aminometil-ferrocént (**57**) (193,5 mg). Hozzámértem 4 ml vízmentes DMF-et és 0,6 mmol (83 μ l) trietil-amint. A futballbelsőt feltöltöttem szén-monoxiddal. Ezt követően 8 órán át 100 °C-on kevertem. Az oldószert vákuumban eltávolítottam, a desztillációs maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v) elegyet használtam.

A hordozóhoz rögzített palládiumkatalizátor (**Pd-SILP**) alkalmazása esetén a korábbiakkal azonos körülmények között ismételt meg a reakciót, 15 mg Pd-SILP (0,009 mmol Pd tartalom (0,61 mmol/g)) bemérésével, Pd(OAc)₂ és PPh₃ hozzáadása nélkül. A reakcióelegyet fecskendő segítségével távolítottam el a katalizátorról, melyet további tisztítás nélkül használtam fel a következő körben.

(2) Karbonilatív Sonogashira reakcióval

Egy autoklávba bemértem 0,2 mmol vagy 0,25 mmol etinil-szteroidot (**29a-c**), 0,2 mmol (62,8 mg) jód-ferrocént (**32**), 0,02 mmol (14 mg) PdCl₂(PPh₃)₂-ot, 0,008 mmol (16 mg) CuI-ot. Az autoklávot Ar atmoszféra alá helyeztem, és inert körülmények között hozzáadtam 0,2 mmol (28 μ l) trietil-amint és 3 ml THF-t. Ezután az autoklávot 15 bar vagy 30 bar CO nyomás alá helyeztem és 20 órán át 60 °C-on kevertem. Vákuumdesztilláció segítségével a reakcióelegyből eltávolítottam az oldószert. A desztillációs maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam: állófázisként szilikagélt,

eluensként toluol/EtOH (50:3, v/v) (**33a-b**), illetve kloroform/MeOH (50:1, v/v) (**33c**) elegyet alkalmaztam.

(3) Azid-alkin cikloaddícióval

a) Alkinil-, illetve etinil-szteroidokból kiindulva

Egy Schlenk edénybe bemértem 0,1 mmol szteroidot (**29a-e**, **42a-e**, **53h**), 0,1 mmol (25,5 mg) 1-azidoetil-ferrocént (**39**), vagy 0,1 mmol (32,5 mg) α -azido- β -ferrocenil-propénsav-etilésztert (**47**), 0,015 mmol (3,8 mg) CuSO₄·5H₂O-t, illetve 0,038 mmol (7,5 mg) Na-aszkorbátot. A készüléket Ar atmoszféra alá helyeztem, majd Ar alatt hozzámértem 1 ml diklórmétánt és 1 ml desztillált vizet. A kapott elegyet 2 vagy 5 napig kevertem szobahőmérsékleten. A terméket 3x2 ml diklórmétánnal extraháltam, majd az egyesített szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam. Az oldószer ledesztillálása után a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, állófázisként szilikagélt, eluensként toluol/MeOH (6:1, v/v) (**40a-b**, **45a-c**, **45e**, **48**), kloroform/MeOH (20:1, v/v) (**40c**, **45d**), toluol/EtOAc (1:1, v/v) (**64**) elegyét alkalmaztam.

(b) Azido-szteroidokból kiindulva

Egy Schlenk edénybe bemértem 0,1 mmol (30,1 mg) **61a/61b** elegyet, 0,1 mmol (21 mg) etinil-ferrocént (**62**), 0,015 mmol (3,8 mg) CuSO₄·5H₂O-t, illetve 0,038 mmol (7,5 mg) Na-aszkorbátot. A készüléket Ar atmoszféra alá helyeztem, majd Ar atmoszféra alatt hozzámértem 1 ml diklórmétánt, és 1 ml desztillált vizet. A kapott elegyet 3 napig kevertem szobahőmérsékleten. A terméket 3x2 ml diklórmétánnal extraháltam, majd az egyesített szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam. A diklórmétán oldószer ledesztillálása után a terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, állófázisként szilikagélt, eluensként *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v) elegyét használtam.

3.2.6. Kiindulási 13 α -18-nor-16-azido szteroidok (**61a/61b**) előállítás

(1) Az **58a/58b** 16-hidroxi-szteroidok előállítás

Egy gázkivezetővel és futballbelsővel ellátott gömblombikba bemértem 0,6 mmol (164 mg) **18** szteroidot és 10 ml vízmentes metanolban feloldottam. A futballbelsőt félig töltöttem Ar gázzal, majd az elegyet 0 °C-ra hűtöttem, majd 0,78 mmol (29,5 mg) NaBH₄-et adtam hozzá 2-3 részletben. Az elegyet további 1 órán át kevertem 0 °C-on, vagy szobahőmérsékleten. A reakcióelegyhez 10 ml diklórmétánt és 10 ml vizet adtam, majd 3x10 ml diklórmétánnal extraháltam a vizes fázist. Az egyesített szerves fázist vízmentes

Na₂SO₄-on szárítottam, majd az oldószert vákuumban eltávolítottam. A kapott termék tisztítása oszlopkromatográfiával, szilikagél állófázison, diklórmetán eluens alkalmazásával történt.

(2) Az 59a/59b előállítása Appel reakcióval [147]

Egy futballbelsővel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,3 mmol (82,8 mg) **58a/58b** 93/7 arányú elegyét, ezután Ar atmoszféra alá helyeztem a készüléket. Ar atmoszférában hozzáadtam 13 ml vízmentes toluol/acetonitril (2:1, v/v) elegyét, majd 60 °C-ra melegítettem. Ezt követően Ar áramban hozzáadtam a következőket: 0,6 mmol PPh₃ (157,2 mg), 1,5 mmol imidazol (102 mg), 0,45 mmol jód (114,3 mg). További 1 óra keverés után 3 ml metanolt adtam a reakcióelegyhez, majd az oldószereket vákuumban eltávolítottam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, állófázisként szilikagélt, eluensként *n*-hexánt alkalmaztam.

(3) A 61a/61b 16-azido szteroidok előállítása

Egy futballbelsővel és szeptumos feltétellel ellátott Schlenk edénybe bemértem 0,3 mmol (115,8 mg) **59a/59b**= 54/46 vagy 93/7 arányú izomerelegyet és 3 mmol (195 mg) NaN₃-ot. A készüléket Ar atmoszféra alá helyeztem, majd hozzámértem 9 ml DMF-et. Az elegyet 48 órán át 80 °C-on kevertem. A reakcióelegyet 15 ml vízre öntöttem, 3x10 ml diklórmetánnal extraháltam. Az egyesített szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, és az oldószert vákuumban ledesztilláltam. A termék oszlopkromatográfiás elválasztását szilikagél állófázison, *n*-hexán eluenssel végeztem.

3.2.7. Ferrocéntartalmú reagensek előállítása

(1) 1-Aminometil-ferrocén (57) előállítása

a) Ferrocenil-metanol (55) előállítása

Egy gázkivezetővel és futballbelsővel ellátott gömblombikba bemértem 2 mmol (428 mg) ferrocén-karboxaldehidet és 10 ml vízmentes metanolban feloldottam. A futballbelsőt félig töltöttem Ar gázzal, az elegyet 0 °C-ra hűtöttem, ezt követően 2,6 mmol (98 mg) NaBH₄-et adtam hozzá 2-3 részletben. Az elegyet további 1 órán át kevertem 0 °C-on. A metanolt ledesztilláltam, a nyerstermékhez 10 ml diklórmetánt és 10 ml vizet adtam és 3x10 ml diklórmetánnal extraháltam a vizes fázist. Az egyesített szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, majd az oldószert vákuumban eltávolítottam. A kapott termék

további tisztítása oszlopkromatográfiával történt szilikagél állófázison, *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v) eluens alkalmazásával.

b) 1-Azidometil-ferrocén (**56**) előállítása [132]

Egy futballbelsővel és szeptumos feltéttel ellátott Schlenk edénybe bemértem 2 mmol (432 mg) ferrocenil-metanolt (**55**) és 12 mmol (780 mg) NaN₃-ot. A készüléket Ar atmoszféra alá helyeztem, majd keverés közben lassan hozzámértem 10 ml jégecet. Az elegyet 5 órán át 50 °C-on kevertem. Ezt követően a reakcióelegyet 10 ml diklórmetánnal hígítottam, ezután a következőkkel mostam: telített NaHCO₃ oldat (10 ml), desztillált víz (10 ml), telített NaCl oldat (10 ml). A termékhez vízmentes Na₂SO₄-ot adtam, majd szűrtem. A diklórmetánt vákuumdesztilláció segítségével eltávolítottam, majd a kapott terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként toluolt alkalmaztam.

c) 1-Aminometil-ferrocén (**57**) előállítása [148]

Egy gömblombikba bemértem 2 mmol (482 mg) 1-azidometil-ferrocént (**56**), 4,7 mmol (251 mg) NH₄Cl-ot, 25 ml etanolt, 8 ml vizet, majd 2,7 mmol (177 mg) cink port. Az elegyet visszafolyós hűtővel ellátott készülékben forraltam 2 órán át. A reakcióelegyet szűrtem, majd az oldószert vákuumban eltávolítottam. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagél állófázison, eluensként MeOH/NH₄OH (95:5, v/v) elegyet használtam. A termék analitikai adatai jó egyezést mutattak az irodalmi értékekkel. [149]

(2) Jód-ferrocén (32) előállítása [129] [130]

Gázbevezetővel és szeptumos feltéttel lezárt, inert adagolóval ellátott csőreaktorba bemértem 15 mmol (1,79 g) ferrocént (**30**), majd a szeptumon keresztül beadagoltam 12 ml hexánt és 16 ml THF-t. Ezt addig kevertem, míg homogén oldatot nem kaptam. Ezután az adagolótölcsérbe 18 ml *t*-BuLi oldatot (1,5 M oldat THF-ben) mértem. A kiindulási ferrocén oldathoz 0 °C-on cseppenként adagoltam a *t*-BuLi-ot, majd még 1 órán át kevertem 0 °C-on. Utána folyékony N₂-aceton eleggyel lehűtöttem -78 °C-ra. Ezalatt bemértem 4 g jódot egy Schlenk edénybe, 16 ml THF-ben oldottam. Ezután a THF-s jód oldatot bemértem a csepegtető tölcsérbe a szeptumon keresztül. A jód oldatot -78 °C-on keverés közben hozzácsepegtettem kb. 40 perc alatt a lítium-vegyülethez. Ezután az elegyet egy órán át kevertem, majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet 100 ml vízzel

mostam. A vizes fázist 3-szor 30 ml dietil-éterrel extraháltam. Az éteres extraktumokat egyesítettem a reakcióelegy szerves fázisával. Az egyesített szerves fázist mostam vízzel, telített $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldattal, és NaCl oldattal (100 ml). Ezután a szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottam, majd az oldószert vákuumban vízszugárszivattyúval eltávolítottam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként toluolt használtam.

(3) 1-Azidoetil-ferrocén (39) előállítása [132]

Az 1-azidometil-ferrocén előállítása során leírt eljárás szerint, 1-hidroxi-etilferrocénből (**38**) kiindulva állítottam elő. A vegyületet 75%-os hozammal izoláltam, ^1H -NMR spektruma megegyezett az irodalmi értékekkel. [150]

(4) α -Azido- β -ferrocenil-propénsav-etilészter (47) előállítása [137]

Egy futballbelsővel és szeptumos feltétellel ellátott Schlenk edénybe bemértem 4 mmol (272 mg) nátrium-etilátot, és 10 ml etanolt. A kapott elegyet keverés közben $-30\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtöttem, majd hozzáadagoltam 1 mmol (214 mg) ferrocén-karboxaldehid (**46**) és 4 mmol etil-azido-acetát ($2,4\text{ cm}^3$, 25%-os etanolos oldat) 4 ml etanollal készült oldatát. Ezt követően 5 órán át $-30\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertem. A reakcióelegyet telített ammónium-kloridos jégre öntöttem, kevertem, míg a jég elolvadt, majd a terméket etil-acetáttal extraháltam. A szerves fázist NaCl oldattal mostam, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottam. További tisztítás céljából oszlopkromatográfiát alkalmaztam, állófázisként szilikagélt, eluensként *n*-hexán/ EtOAc (3:1, v/v) elegyét. A vegyületet 35%-os hozammal állítottam elő, ^1H -NMR spektruma megegyezett az irodalmi értékekkel. [151]

3.3. Analitikai vizsgálatok és készülékek

A reakciók előrehaladását az aminokarbonilezési reakciók során gázkromatográfiás módszerrel követtem nyomon:

- természetes alapvázal rendelkező **41a-e** szteroidok aminokarbonilezése propargil-aminnal: HP-5890/II készülék, kolonna: 15 m, HP-5.
- nem természetes **52a/53a** 13 α -szteroidok aminokarbonilezése: HP-5890/II készülék, kolonna: 30 m, Equity 1.

A többi esetben vékonyréteg-kromatográfiával követtem a termékek képződését (Kieselgel 60 F254 (*Sigma-Aldrich*)).

A $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumokat CDCl_3 oldószerben, TMS belső standarddel, VARIAN INOVA 400 spektrométeren, 400,13 illetve 100,62 MHz-en készítették. Néhány esetben a szerkezetek meghatározása további COSY, NOE, $^{13}\text{C-}^1\text{H}$ HETCOR, illetve ROESY NMR technikák alkalmazásával történt.

Tömegspektrometriás mérések az alábbi készülékeken történtek:

- HP-5890/II gázkromatográfhoz csatlakoztatott Hewlett Packard 5971A tömegszelektív detektoros gázkromatográf segítségével (**33b**, **42a-e**, **52a-f**, **53a-f**, **59a-b**, **60**)
- Autoflex II TOF/TOF (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) készüléken 2,5-dihidroxibenzoésav mátrixban (**45b**, **45d-e**)
- Waters Micromass Quattro micro API készüléken, elektropray ionizációval (**33a**, **40a-c**, **45a**, **45c**, **48**)
- Shimadzu GCMS-QP2010 SE készüléken (**52h**, **53h**)
- triple quadruple Micromass Quattro (Waters, Milford, MA, USA) készüléken, pozitív elektropray ionizációs módban (**52g**, **53g**, **58a**, **63a**, **64**)

Az infravörös spektrumokat KBr pasztillában Avatar 330 FT-IR Thermo Nicolet spektrométeren készítettem.

Az elemanalitikai vizsgálatokat Carlo Erba 1108 készülékkel végezték.

A röntgendiffrakciós méréseket szobahőmérsékleten, Gemini diffraktométerrel (Oxford Diffraction Ltd) végezték. A kristályszerkezet meghatározása SHELXL-97 és PLATON programok segítségével történt.

3.4. Az előállított új vegyületek analitikai adatai

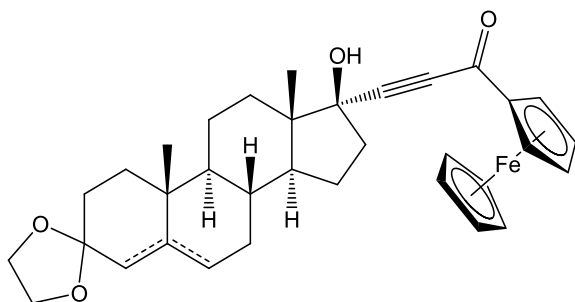
3,3-Etiléndioxi-17 α -[(2-ferrocenil-karbonil)-etinil]-17 β -hidroxi-androszt-5/4-én izomerelegy (33a'/33a'' = 79/21):

Elemanalízis: C₃₄H₄₀FeO₄ (568,53): számított: C, 71,83; H, 7,09; mért: C, 72,02; H, 6,99.

Megjelenés: vörös por. Izolált hozam: 63%

3,3-Etiléndioxi-17 α -[(2-ferrocenil-karbonil)-etinil]-17 β -hidroxi-androszt-5-én (33a'):

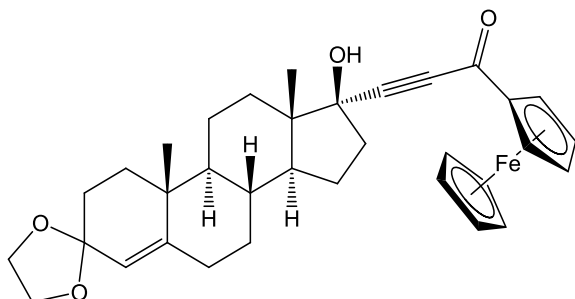
Adatait a 33a'/33a'' = 79/21 arányú elegyből határoztam meg.



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5,31-5,32 (m, 1H, 6-H; 4,82 (t, $J=2$ Hz, 2H, szubsztituált cp); 4,56 (t, $J=2$ Hz, 2H, szubsztituált cp); 4,19 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,83-3,94 (m, 4H, OCH₂); 0,81-2,57 (m, 20H, szteránváz protonok, OH); 1,01 (s, 3H, 19-H₃); 0,88 (s, 3H, 18-H₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 181,1; 140,6; 121,8; 109,6; 94,0; 85,4; 80,5; 80,4; 73,6; 70,7; 70,6; 64,7; 64,4; 51,8; 49,8; 47,6; 42,0; 39,4; 37,0; 36,5; 33,4; 32,9; 31,7; 31,2; 23,7; 20,9; 19,1; 12,9. IR (KBr, cm⁻¹): 3374, 1584. MS m/z (rel. int. %): 569 (M+H)⁺/100; 553/6; 288/15; 177/49; 155/24; 137/25. R_f: 0,43 (szilikagél, toluol/EtOH (50:3, v/v)).

3,3-Etiléndioxi-17 α -[(2-ferrocenil-karbonil)-etinil]-17 β -hidroxi-androszt-4-én (33a''):

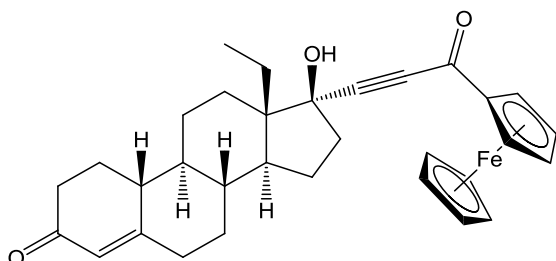
Adatait a 33a'/33a'' = 79/21 arányú elegyből határoztam meg.



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5,19 (brs, 1H, 4-H); 4,82 (t, $J=2$ Hz, 2H, 2',5'-cp); 4,56 (t, $J=2$ Hz, 2H, 3',4'-cp); 4,19 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,83-3,94 (m, 4H, OCH₂); 0,81-2,57 (m, 20H, szteránváz protonok, OH); 1,01 (s, 3H, 19-H₃); 0,88 (s, 3H, 18-H₃). ¹³C-NMR

(CDCl₃) δ: 181,1; 151,6; 120,2; 106,3; 94,0; 85,4; 80,5; 80,4; 73,6; 70,7; 70,6; 64,7; 54,4; 53,8; 51,3; 47,7; 42,0; 39,5; 39,4; 36,6; 35,2; 32,3; 32,2; 30,3; 23,6; 21,0; 17,9; 13,0.

17α-[2-(Ferrocenil-karbonil)-etinil]-17β-hidroxi-18a-homo-19-nor-androszt-4-én-3-on (33b):



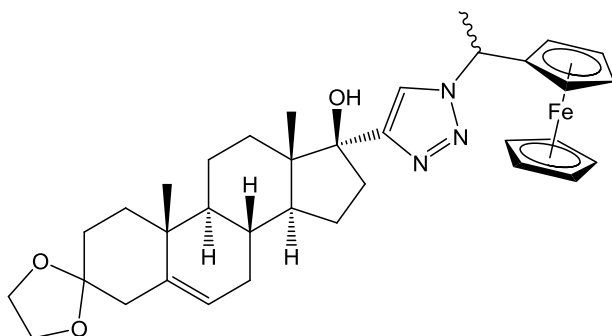
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,75-5,80 (m, 1H, 4-H); 4,85 (brs, 2H, szubsztituált cp); 4,56 (brs, 2H, szubsztituált cp); 4,20 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 0,85-2,45 (m, 23H, szteránváz protonok, OH); 1,05 (t, *J*=7 Hz, 3H, 18a-H₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 199,8; 186,1; 166,1; 124,7; 94,7; 85,0; 81,6; 81,4; 73,4; 70,5; 70,4; 51,7; 48,8; 48,7; 42,3; 40,8; 39,4; 36,5; 35,4; 30,5; 28,9; 26,5; 26,1; 22,6; 18,9; 9,5. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3385, 1653. MS *m/z* (rel. int. %): 524 (M)⁺/25; 461/25; 399/64; 299/37; 287/100; 238/9; 213/18. Elemanalízis: C₃₂H₃₆FeO₃ (524,48): C, 73,28; H, 6,92; mért: C, 73,12; H, 7,09. R_f: 0,38 (szilikagél, toluol/EtOH (50:3, v/v)). Megjelenés: vörös por. Olvadáspont: 137-140 °C. Izolált hozam: 50 %.

3,3-Etiléndioxi-17α-[1-(1-ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il]-17β-hidroxi-androszt-5/4-én izomerelegy (40a'/40a"= 91/9):

Elemanalízis: C₃₅H₄₅FeN₃O₃ (611,61): C, 68,73; H, 7,42; N, 6,87; mért: C, 68,49; H, 7,27; N, 7,01. Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 79%.

3,3-Etiléndioxi-17α-[1-(1-ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il]-17β-hidroxi-androszt-5-én (40a'):

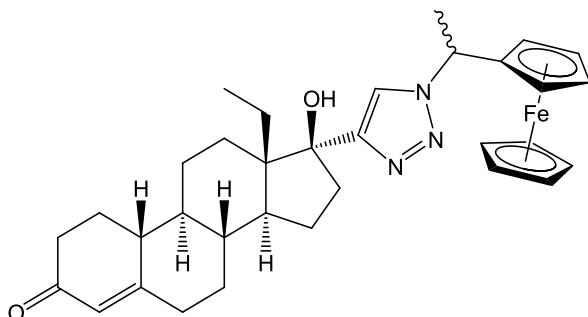
Adatait a 40a'/40a"= 91/9 arányú elegyből határoztam meg.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,23 (s, 1H, triazol CH); 5,59-5,67 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 5,28-5,33 (m, 1H, 6-H); 4,18-4,38 (m, 9H, Fc protonok); 3,86-3,95 (m, 4H, OCH_2); 1,87 (d, $J=6,6$ Hz, 3H, CH-CH_3); 0,71-2,71 (m, 20H, szteránváz protonok, OH); 1,0 (brs, 6H, 19- H_3 , 18- H_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 152,9; 140,1; 121,7; 121,5; 109,2; 87,5; 82,3; 69,1; 69,0; 68,2; 67,6; 66,1; 64,3; 64,1; 53,4; 49,6; 49,2; 46,7; 41,6; 37,7; 36,5; 36,1; 32,7; 32,4; 31,3; 30,9; 23,7; 20,6; 20,5; 18,8; 14,1. IR (KBr, (cm^{-1})): 3438, 1452. MS m/z (rel. int. %): 634 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ /5; 612 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ /15; 213/100. R_f : 0,59 (szilikagél, toluol/MeOH (6:1, v/v)).

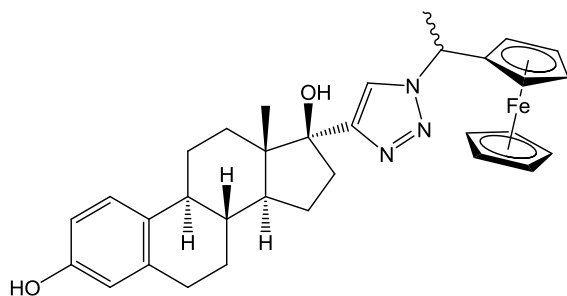
17 α -[1-(1-Ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il]-17 β -hidroxi-18 α -homo-19-nor-androszt-4-én-3-on (40b):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,18 (s, 1H, triazol CH); 5,73-5,78 (m, 1H, 4-H); 5,45-5,59 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 4,22-4,50 (m, 9H, Fc protonok); 1,87 (d, $J=6,5$ Hz, 3H, CH-CH_3); 0,81-2,77 (m, 23H, szteránváz protonok, OH); 1,06 (t, $J=7,4$ Hz, 3H, 18 α - H_3).

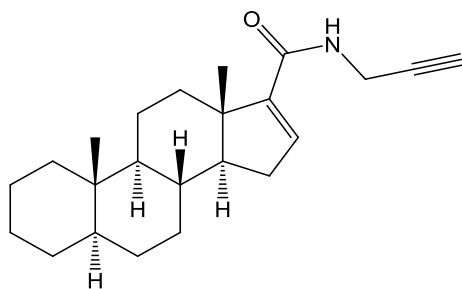
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 199,9; 166,7; 153,4; 124,5; 118,8; 87,8; 83,9; 69,2; 69,1; 68,4; 67,8; 66,2; 56,5; 49,8; 48,8; 48,1; 42,3; 40,8; 38,4; 36,4; 35,5; 30,8; 28,9; 26,4; 26,1; 22,9; 21,5; 20,2; 9,8. IR (KBr, (cm^{-1})): 3433, 1665, 1449. MS m/z (rel. int. %): 590 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ /33; 568 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ /40; 567 (M) $^+$ /100. Elemanalízis: $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{FeN}_3\text{O}_2$ (567,55): C, 69,84; H, 7,28; N, 7,40; mért: C, 69,95; H, 7,22; N, 7,62. R_f : 0,43 (szilikagél, toluol/MeOH (6:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 72%.

17 α -[1-(1-Ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il]-3,17 β -dihidroxi-öszttra-1,3,5(10)-trién (40c):



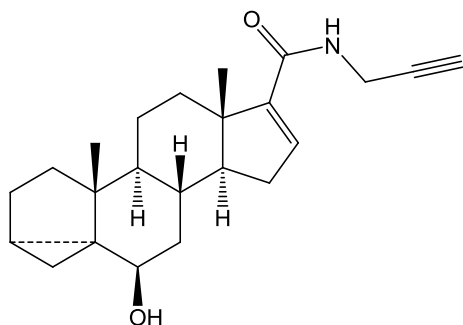
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,29 (s, 1H, triazol CH); 7,01 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, 1-H); 6,60 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, 2-H); 6,56 (brs, 1H, 4-H); 5,66-5,72 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 4,18-4,23 (m, 4H, szubsztituált cp); 4,14 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 1,88 (d, $J=6,5$ Hz, 3H, CH-CH_3); 0,58-2,83 (m, 17H, szteránváz protonok, OH); 1,00 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 154,3; 153,1; 137,8; 131,6; 126,1; 119,1; 115,4; 112,9; 87,6; 82,4; 68,9; 68,7; 68,1; 67,5; 66,0; 56,5; 48,4; 47,2; 43,3; 39,4; 37,8; 32,9; 29,6; 27,2; 26,2; 23,3; 21,6; 14,2. IR (KBr, (cm^{-1})): 3410, 1450. MS m/z (rel. int. %): 552 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ /52; 213/100. Elemanalízis: $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FeN}_3\text{O}_2$ (551,51): C, 69,69; H, 6,76; N, 7,62; mért: C, 69,51; H, 6,88; N, 7,49. R_f : 0,61 (szilikagél, kloroform/MeOH (20:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 97%.

17-(*N*-propargil-karboxamido)-5 α -androszt-16-én (42a):



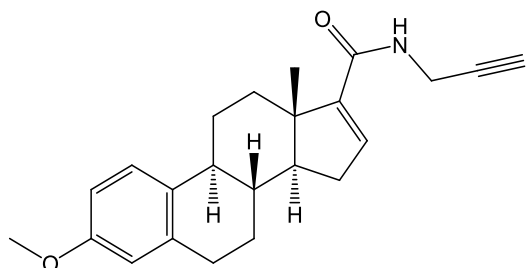
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,28-6,30 (m, 1H, 16-H); 5,68 (t, $J=5,2$ Hz, 1H, NH); 4,03 (dd, $J=5,2$ Hz; 2,5 Hz, 2H, NH-CH_2); 2,15 (t, $J=2,5$ Hz, 1H, CCH); 0,66-2,28 (m, 22H, szteránváz protonok); 0,91 (s, 3H, 18- H_3); 0,75 (s, 3H, 19- H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 165,4; 150,0; 136,7; 79,8; 71,5; 56,8; 55,1; 47,2; 46,6; 38,4; 36,4; 34,9; 33,7; 31,9; 31,7; 29,0; 28,9 (2C); 26,8; 22,1; 20,6; 16,5; 12,2. IR (KBr, (cm^{-1})): 3310, 1644, 1591. MS m/z (rel. int. %): 339 (M) $^+$ /24; 324/26; 281/12; 257/72; 207/49; 55/100. Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}$ (339,52): számított: C, 81,37; H, 9,80; N, 4,13; mért: C, 81,55; H, 10,05; N, 3,98. R_f : 0,82 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (1:1, v/v)). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 105-108 °C. Izolált hozam: 79%.

17-(*N*-propargil-karboxamido)-6 β -hidroxi-3 α ,5 α -cikloandroszt-16-én (42b):



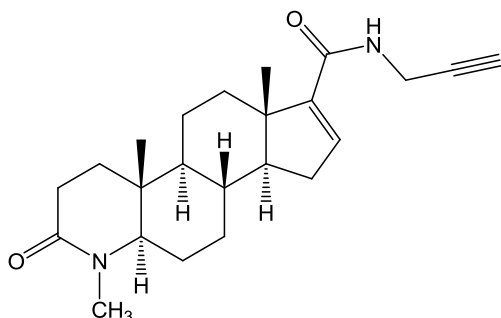
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,32-6,34 (m, 1H, 16-H); 5,80 (t, $J=5,2$ Hz, 1H, NH); 4,07 (dd, $J=5,2$ Hz; 2,5 Hz, 2H, NH- CH_2); 3,26 (m, 1H, 6-H); 2,20 (t, $J=2,5$ Hz, 1H, CCH); 0,80-2,23 (m, 17H, szteránváz protonok); 1,07 (s, 3H, 18- H_3); 1,02 (s, 3H, 19- H_3); 0,52 (m, 1H, 4- H_A); 0,28 (m, 1H, 4- H_B). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 165,3; 150,0; 136,3; 79,7; 73,5; 71,5; 56,7; 48,1; 46,8; 43,1; 39,1; 36,9; 35,0; 32,9; 31,7; 28,9; 28,2; 24,9; 24,2; 22,2; 20,1; 16,6; 11,5. IR (KBr, cm^{-1}): 3307, 1636, 1589. MS m/z : 353 (M^+)/2; 335/9; 320/6; 186/57; 105/59; 91/100; 79/53. Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ (353,50): számított: C, 78,15; H, 8,84; N, 3,96; mért: C, 77,97; H: 8,91; N, 4,08. R_f: 0,77 (szilikagél, kloroform/MeOH (25:1, v/v)). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 150-154 °C. Izolált hozam: 64%.

3-Metoxi-17-(*N*-propargil-karboxamido)-ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (42c):



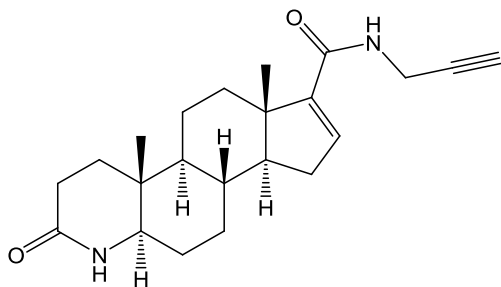
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,18 (d, $J=8,7$ Hz, 1H, 1-H); 6,70 (dd, $J=8,7$ Hz; 2,7 Hz, 1H, 2-H); 6,62 (d, $J=2,7$ Hz, 1H, 4-H); 6,35-6,37 (m, 1H, 16-H); 5,77 (t, $J=5,2$ Hz, 1H, NH); 4,10 (dd, $J=5,2$ Hz; 2,5 Hz, 2H, NH- CH_2); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 2,23 (t, $J=2,5$ Hz, 1H, CCH); 0,83-3,01 (m, 13H, szteránváz protonok); 1,00 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 165,3; 157,5; 150,1; 137,7; 136,2; 132,6; 126,0; 113,9; 111,4; 79,7; 71,6; 55,9; 55,2; 46,9; 44,2; 37,0; 34,8; 31,5; 29,6; 28,9; 27,7; 26,4; 16,5. IR (KBr, cm^{-1}): 3301, 1641, 1592. MS m/z (rel. int. %): 349 (M^+)/100; 334/11; 173/36; 160/33. Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (349,47): számított: C, 79,05; H, 7,79; N, 4,01; mért: C, 79,31; H: 7,64; N, 4,17. R_f: 0,69 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (1:1, v/v)). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 200-203 °C. Izolált hozam: 59%.

4-Metil-17-(*N*-propargil-karboxamido)-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (42d):



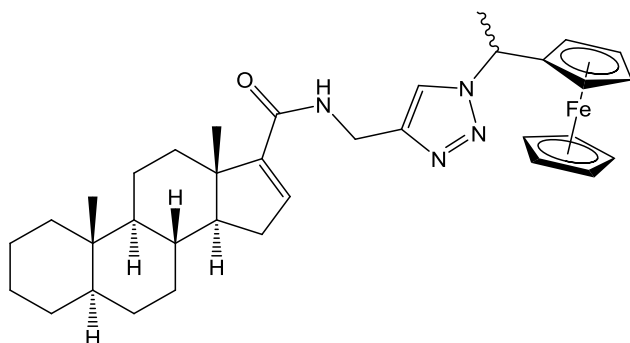
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,35-6,37 (m, 1H, 16-H); 5,86 (t, $J=5,2$ Hz, 1H, NH); 4,08 (dd, $J=5,2$ Hz; 2,5 Hz, 2H, NH- CH_2); 3,02-3,07 (m, 1H, 5-H); 2,93 (s, 3H, N-Me); 2,21 (t, $J=2,5$ Hz, 1H, CCH); 0,81-2,48 (m, 17H, szteránváz protonok); 0,92 (s, 3H, 18- H_3); 0,88 (s, 3H, 19- H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 170,7; 165,2; 149,9; 135,9; 79,9; 71,5; 65,7; 56,0; 52,3; 46,8; 36,6; 34,6; 32,8; 32,7; 31,5; 30,0; 29,1; 29,0; 28,9; 25,3; 20,9; 16,4; 12,3. IR (KBr, cm^{-1}): 3313, 1658, 1633, 1605, 1593. MS m/z (rel. int. %): 368 (M^+)/20; 353/15; 281/37; 133/60; 96/93; 57/100. Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (368,52): számított: C, 74,96; H, 8,75; N, 7,60; mért: C, 74,79; H, 8,91; N, 7,77. R_f: 0,54 (szilikagél, kloroform/MeOH (20:1, v/v)). Megjelenés: fehér kristály. Olvadáspont: 252-255 °C. Izolált hozam: 70%.

17-(*N*-propargil-karboxamido)-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (42e):



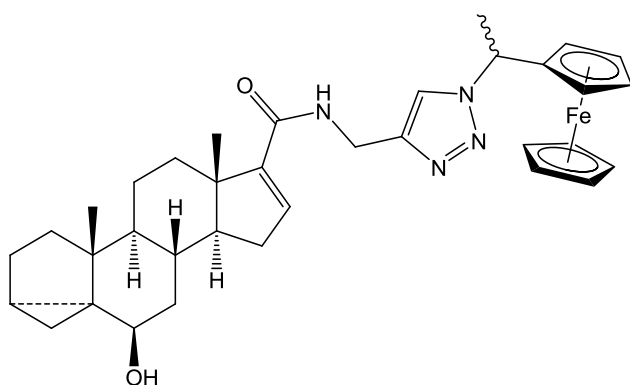
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,35-6,37 (m, 1H, 16-H); 5,91 (t, $J=5,2$ Hz, 1H, CONH); 5,8 (brs, 1H, laktám NH); 4,08 (dd, $J=5,2$ Hz; 2,5 Hz, 2H, NH- CH_2); 3,02-3,07 (m, 1H, 5H); 2,21 (t, $J=2,5$ Hz, 1H, CCH); 0,81-2,48 (m, 17H, szteránváz protonok); 0,92 (s, 3H, 18- H_3); 0,88 (s, 3H, 19- H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 172,4; 165,2; 149,9; 135,8; 79,7; 71,6; 60,8; 56,0; 51,6; 46,9; 35,9; 34,4; 33,4; 33,1; 31,6; 29,3; 28,9; 28,4; 27,3; 20,9; 16,4; 11,3. IR (KBr, cm^{-1}): 3358, 3296, 1657, 1588. MS m/z (rel. int. %): 354 (M^+)/16; 336/16; 272/42; 105/53; 91/74; 55/100. Elemanalízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (354,49): számított: C, 74,54; H, 8,53; N, 7,90; mért: C, 74,43; H, 8,67; N, 7,74. R_f: 0,40 (szilikagél, kloroform/MeOH (20:1, v/v)). Megjelenés: fehér kristály. Olvadáspont: 266-269 °C. Izolált hozam: 56%.

17-[N-(1-(1-ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il)-metil-karboxamido]-5 α -androszt-16-én (45a):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,34 (s, 1H, triazol CH); 6,21-6,39 (m, 2H, NH, 16-H); 5,58-5,69 (m, 1H, Fc-CH); 4,40-4,51 (m, 2H, NH- CH_2); 4,24-4,28 (m, 1H, szubsztituált cp); 4,15-4,21 (m, 3H, szubsztituált cp); 4,13 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 1,85 (d, $J=6,5$ Hz, 3H, CH- CH_3); 0,63-2,18 (m, 22H, szteránváz protonok); 0,91 (s, 3H, 18- H_3); 0,78 (s, 3H, 19- H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 165,8; 150,1; 144,2; 136,3; 119,9; 87,5; 69,3; 68,5; 68,1; 66,5; 56,6; 56,5; 55,0; 47,1; 46,5; 38,3; 36,3; 34,8; 34,6; 33,6; 31,8; 31,5; 28,9; 28,8; 26,7; 22,0; 21,3; 20,5; 16,4; 12,0. IR (KBr, (cm^{-1})): 3420, 1648, 1637. MS m/z (rel. int. %): 1211 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+/17$; 1189 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+/3$; 595 ($\text{M}+\text{H}$) $^+/62$; 213/100. Elemanalízis: $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{FeN}_4\text{O}$ (594,62): számított: C, 70,70; H, 7,80; N, 9,42; mért: C, 70,82; H, 7,69; N, 9,57. R_f : 0,56 (szilikagél, toluol/MeOH (6:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 67%.

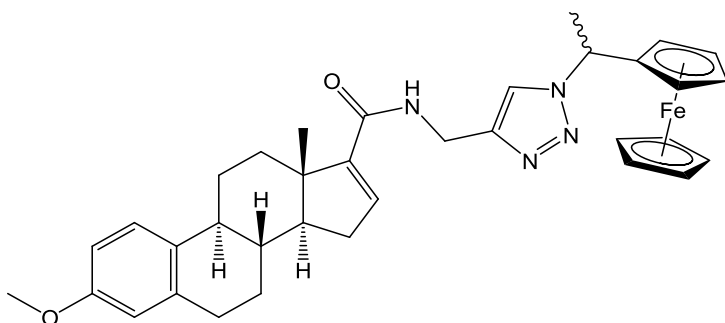
17-[N-(1-(1-ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il)-metil-karboxamido]-6 β -hidroxi-3 α ,5 α -cikloandroszt-16-én (45b):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,44 (s, 1H, triazol CH); 6,33-6,38 (m, 2H, NH, 16-H); 5,65-5,75 (m, 1H, Fc-CH); 4,47-4,61 (m, 2H, NH- CH_2); 4,22-4,26 (m, 1H, szubsztituált cp); 4,18-4,20 (m, 1H, szubsztituált cp); 4,13-4,16 (m, 2H, szubsztituált cp); 4,13 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,25-3,28 (m, 1H, 6-H); 1,89 (d, $J=6,5$ Hz, 3H, CH- CH_3); 0,79-2,25 (m, 17H, szteránváz protonok); 1,07 (s, 3H, 18- H_3); 1,00 (s, 3H, 19- H_3); 0,52-0,54 (m, 1H, 4-

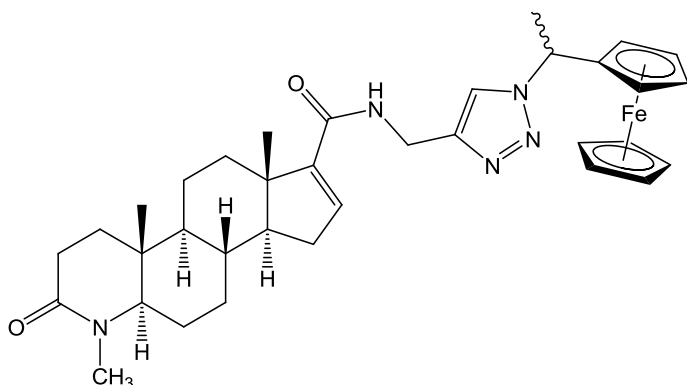
H_A); 0,26-0,30 (m, 1H, 4-H_B). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 165,8; 150,2; 144,8; 136,3; 120,1; 87,7; 73,5; 69,2; 68,4; 68,0; 66,3; 56,9; 56,7; 48,0; 46,7; 43,1; 39,0; 36,9; 35,1; 34,8; 32,9; 31,7; 28,2; 24,9; 24,2; 22,2; 21,3; 20,1; 16,7; 11,6. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3429, 1651, 1645. MS m/z: 631 (M+Na)⁺/20; 608 (M)⁺/3; 213/100. Elemanalízis: C₃₅H₄₄FeN₄O₂ (608,61): számított: C, 69,07; H, 7,29; N, 9,21; mért: C, 68,89; H, 7,41; N, 9,13. R_f: 0,40 (szilikagél, toluol/MeOH (6:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 78%.

3-Metoxi-17-[N-(1-(1-ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il)-metil-karboxamido]-ösztrea-1,3,5(10),16-tetraén (45c):



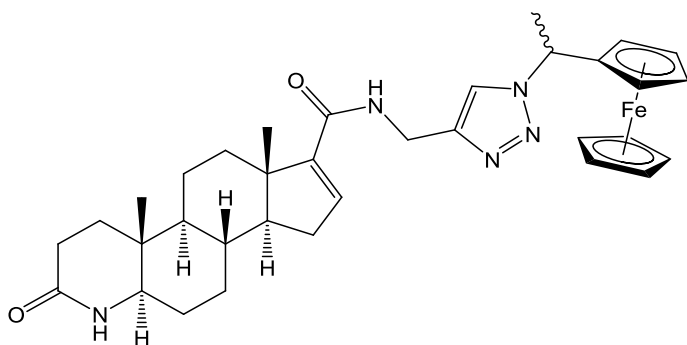
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,35 (s, 1H, triazol CH); 7,17 (d, *J*=8,5 Hz, 1H, 1-H); 6,69 (dd, *J*=8,5 Hz; 2,6 Hz, 1H, 2-H); 6,61 (d, *J*=2,6 Hz, 1H, 4-H); 6,28-6,38 (m, 2H, NH, 16-H); 5,65-5,68 (m, 1H, Fc-CH); 4,46-4,52 (m, 2H, NH-CH₂); 4,28-4,33 (m, 1H, szubsztituált cp); 4,18-4,23 (m, 3H, szubsztituált cp); 4,17 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 0,81-2,89 (m, 13H, szteránváz protonok); 1,87 (d, *J*=6,6 Hz, 3H, CH-CH₃); 0,96 (s, 3H, 18-H₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 165,7; 157,3; 150,2; 144,2; 137,7; 136,0; 132,5; 126,0; 120,0; 113,7; 111,3; 87,3; 69,1; 68,3; 68,0; 66,2; 56,6; 55,7; 55,1; 46,7; 44,1; 36,9; 34,7; 31,4; 29,6; 29,5; 27,6; 26,3; 21,3; 16,4. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3430, 1646, 1634. MS m/z (rel. int. %): 1231 (2M+Na)⁺/9; 1209 (2M+H)⁺/22; 605 (M+H)⁺/95; 213/100. Elemanalízis: C₃₅H₄₀FeN₄O₂ (604,57): számított: C, 69,53; H, 6,67; N, 9,27; mért: C, 69,61; H, 6,75; N, 9,10. R_f: 0,54 (szilikagél, toluol/MeOH (6:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 63%.

4-Metil-17-[N-(1-(1-ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il)-metil-karboxamido]-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (45d):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,38 (s, 1H, triazol CH); 6,41 (brs, 1H, NH); 6,29-6,33 (m, 1H, 16-H); 5,63-5,73 (m, 1H, Fc-CH); 4,42-4,63 (m, 2H, NH- CH_2); 4,26-4,56 (m, 1H, szubsztituált cp); 4,34-4,17 (m, 3H, szubsztituált cp); 4,16 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,06-3,15 (m, 1H, 5-H); 2,95 (s, 3H, N-Me); 1,87 (d, $J=6,6$ Hz, 3H, CH- CH_3); 0,81-2,58 (m, 17H, szteránváz protonok); 0,96 (s, 3H, 18- H_3); 0,91 (s, 3H, 19- H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 170,8; 165,7; 150,1; 144,2; 135,8; 119,9; 87,5; 69,2; 68,4; 68,0; 66,3; 65,7; 56,7; 56,0; 52,3; 46,7; 36,6; 34,7; 34,6; 32,8; 32,7; 31,5; 30,0; 29,1; 29,0; 25,3; 21,4; 20,9; 16,5; 12,3. IR (KBr, (cm^{-1})): 3431, 1655, 1647, 1636. MS m/z : 646 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+ / 10$; 623 (M) $^+ / 8$; 213/100. Elemanalízis: $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{FeN}_5\text{O}_2$ (623,62): számított: C, 67,41; H, 7,27; N, 11,23; mért: C, 67,55; H, 7,39; N, 11,31. R_f: 0,39 (szilikagél, kloroform/MeOH (20:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 88%.

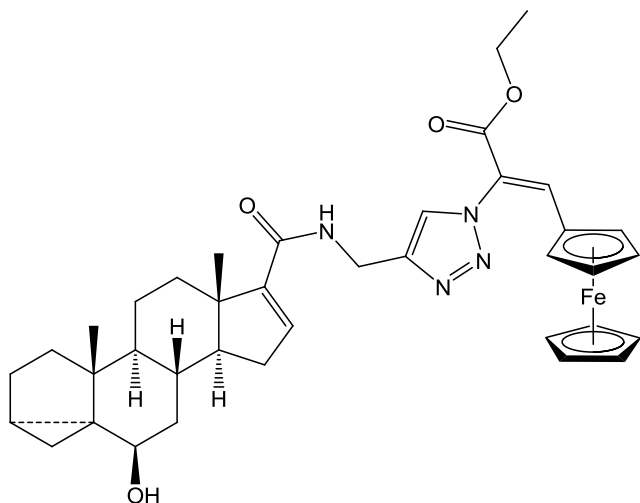
17-[N-(1-(1-ferrocenil-etil)-1,2,3-triazol-4-il)-metil-karboxamido]-4-aza-5 α -androszt-16-én-3-on (45e):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,35 (s, 1H, triazol CH); 6,47 (brs, 1H, NH); 6,23-6,36 (m, 1H, 16-H); 5,49-5,64 (m, 1H, Fc-CH); 4,42-4,52 (m, 2H, NH- CH_2); 4,24-4,36 (m, 4H, szubsztituált cp); 4,26 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,06-3,22 (m, 1H, 5-H); 1,87 (d, $J=6,5$ Hz, 3H, CH- CH_3); 0,75-2,50 (m, 17H, szteránváz protonok); 0,96 (s, 3H, 18- H_3); 0,92 (s,

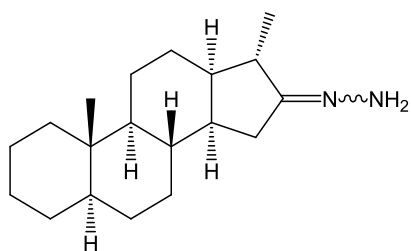
3H, 19-H₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 172,7; 165,6; 150,0; 144,1; 135,6; 119,9; 87,4; 69,1; 68,4; 68,0; 66,3; 60,6; 56,6; 55,9; 51,6; 46,7; 35,9; 34,5; 33,4; 34,3; 33,3; 31,5; 29,3; 29,2; 27,3; 21,3; 20,9; 16,4; 11,2. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3420, 1650, 1646, 1636. MS m/z: 632 (M+Na)⁺/6; 609 (M)⁺/5; 213/100. Elemanalízis: C₃₄H₄₃FeN₅O₂ (609,59): számított: C, 66,99; H, 7,11; N, 11,49; mért: C, 67,11; H, 7,20; N, 11,31. R_f: 0,30 (szilikagél, toluol/MeOH (6:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 64%.

17-[N-((1-(1-etoxikarbonil-2-ferrocenil)-etén-1-il)-1,2,3-triazol-4-il)-metil-karboxamido]-6β-hidroxi-3α,5α-cikloandroszt-16-én (48):



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,85 (s, 1H, Fc-CH=); 7,54 (s, 1H, triazol CH); 6,49 (brs, 1H, NH); 6,38 (brs, 1H, 16-H); 4,61-4,69 (m, 2H, szubsztituált cp); 4,43-4,53 (m, 2H, szubsztituált cp); 4,32 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 4,22 (q, *J*=6,5 Hz, 2H, CH₂CH₃); 3,75-3,86 (m, 2H, NHCH₂); 3,26-3,32 (m, 1H, 6-H); 1,25 (t, *J*=6,5 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 0,79-2,25 (m, 17H, szteránváz protonok); 1,08 (s, 3H, 18-H₃); 1,03 (s, 3H, 19-H₃); 0,53 (m, 1H, 4-H_A); 0,29 (m, 1H, 4-H_B). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 165,8; 163,1; 150,2; 144,9; 143,8; 136,2; 124,4; 121,0; 73,5; 72,8; 72,6; 70,9; 70,8; 70,3; 61,8; 56,7; 48,0; 46,7; 43,1; 39,1; 36,9; 35,1; 34,7; 32,9; 31,7; 28,2; 24,9; 24,2; 22,3; 20,1; 16,7; 14,2; 11,6. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3422, 1717, 1637, 1511, 1263, 1038. MS m/z (rel. int. %): 1379 (2M+Na)⁺/3; 701 (M+Na)⁺/36; 679 (M+H)⁺/100. Elemanalízis: C₃₈H₄₆FeN₄O₄ (678,65): számított: C, 67,25; H, 6,83; N, 8,26; mért: C, 67,16; H, 6,92; N, 8,37. R_f: 0,31 (szilikagél, toluol/MeOH (6:1, v/v)). Megjelenés: vörös kristály. Olvadáspont: 113-116 °C. Izolált hozam: 77%.

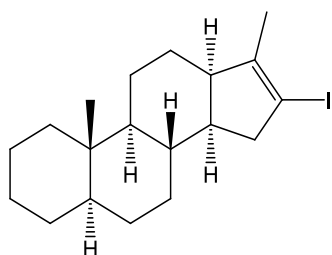
(5 α ,13 α ,17 α)-16-Hidrazono-10,17-dimetilgonán (51):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,71-5,0 (brs, 2H, N=NH $_2$); 0,68-2,49 (m, 24H, szteránváz protonok); 0,99 (d, 3H, 17 α -CH $_3$); 0,64 (s, 3H, 10 β -CH $_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 163,9; 53,0; 46,7; 45,5; 43,7; 38,5; 37,7; 36,9; 36,4; 32,7; 30,9; 28,9; 28,8; 26,7; 25,0; 22,1; 19,0; 15,2; 12,1. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3394, 2922, 2854, 1660. Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 60-65 °C. Izolált hozam: 76%.

(5 α ,13 α)-16-Jód-10,17-dimetilgon-16-én (52a):

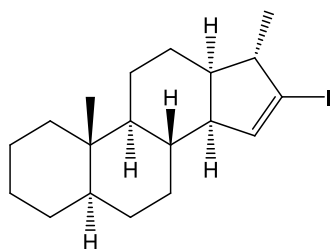
Adatait az 52a/53a= 60/40 arányú elegyből határoztam meg.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,67-2,75 (m, 1H, 15-H $_a$); 2,48-2,58 (m, 1H, 13-H); 2,31-2,39 (m, 1H, 15-H $_b$); 0,60-2,93 (m, 20H, szteránváz protonok); 1,68-1,69 (m, 3H, 17-CH $_3$); 0,69 (s, 3H, 10-CH $_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 146,2; 91,7; 51,6; 48,5; 46,7; 46,3; 45,9; 38,5; 37,6; 36,6; 33,4; 29,1; 28,9; 26,8; 26,4; 22,0; 21,0; 16,8; 12,0. MS (m/z /rel. int.): 384 (M^+)/100; 369/14; 257/41; 203/28; 161/34; 109/28; 93/36; 67/26. R_f : 0,73 (szilikagél, *n*-hexán). Megjelenés: sárga viszkózus olaj.

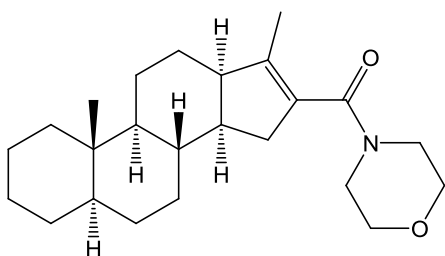
(5 α ,13 α ,17 α)-16-Jód-10,17-dimetilgon-15-én (53a):

Adatait az 52a/53a= 29/71 arányú elegyből határoztam meg.



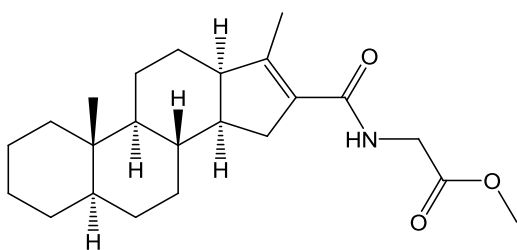
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,41-6,43 (m, 1H, 15-H); 2,47-2,57 (m, 1H, 17-H); 0,61-2,10 (m, 22H, szteránváz protonok); 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, $17\alpha\text{-CH}_3$); 0,66 (s, 3H, $10\beta\text{-CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 144,5; 104,6; 53,5; 51,2; 46,6; 46,4; 45,8; 40,2; 38,8; 36,4; 33,0; 28,9; 28,7; 26,7; 25,9; 22,0; 21,3; 19,1; 12,1. MS ($m/z/\text{rel. int.}$): 384 (M^+)/98; 369/100; 257/70; 203/91; 161/34; 135/31; 93/54; 67/35. R_f : 0,83 (szilikagél, *n*-hexán). Megjelenés: sárga viszkózus olaj.

(5 α ,13 α)-16-[*N,N*-(3'-oxa-pentán-1',5'-diil)-karboxamido]-10,17-dimetilgon-16-én (52b):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,64-3,69 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 3,41-3,43 (m, 2H, NCH_2); 2,63-2,71 (m, 2H, 15- H_a , 13-H); 2,17-2,21 (m, 1H, 15- H_b); 0,63-1,91 (m, 20H, szteránváz protonok); 1,63-1,65 (m, 3H, 17- CH_3); 0,62 (s, 3H, 10- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 169,7; 141,7; 131,0; 67,1 (2C); 51,6; 48,0; 47,2; 46,7; 44,5; 41,9; 39,4; 38,5; 38,0; 36,5; 33,4; 29,2; 28,9; 26,7; 25,5; 22,0; 21,4; 13,2; 11,8. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 1622, 1613. MS ($m/z/\text{rel. int.}$): 371 (M^+)/100; 285/81; 207/18; 167/15; 119/9; 91/10; 67/11. Elemanalízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ (371,56): számított: C, 77,58; H, 10,04; N, 3,77; mért: C, 77,72; H, 10,11; N, 3,64. R_f : 0,30 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:2, v/v)). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 60-64 °C. Izolált hozam: 56%.

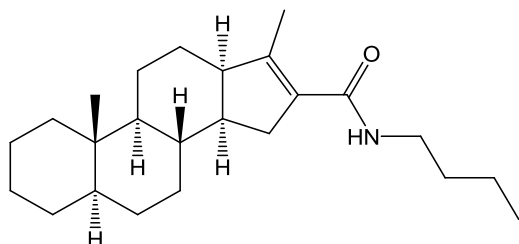
(5 α ,13 α)-16-[*N*-metoxi-karbonil-metil]-karboxamido]-10,17-dimetilgon-16-én (52c):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,94-6,06 (brs, 1H, NH); 4,11-4,14 (m, 2H, NCH_2); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 2,58-2,67 (m, 2H, 15- H_a , 13-H); 2,26-2,33 (m, 1H, 15- H_b); 0,60-2,02 (m, 20H, szteránváz protonok); 2,07-2,09 (brs, 3H, 17- CH_3); 0,64 (s, 3H, 10- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 170,8; 167,1; 153,9; 128,6; 52,3; 51,9; 49,6; 46,7; 44,2; 41,0; 38,5; 37,4; 37,3;

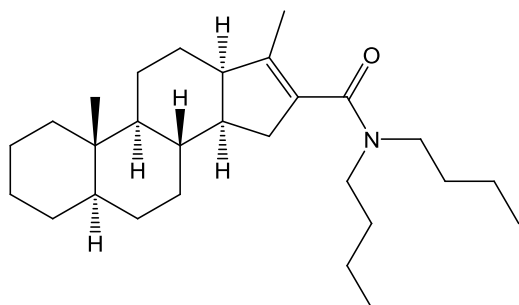
36,5; 33,2; 29,0; 28,9; 26,8; 25,4; 22,0; 21,3; 13,6; 12,0. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3410, 1754, 1658. MS (m/z /rel. int.): 373(M^+)/27; 284/100; 107/17; 79/12. Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ (373,53): C, 73,96; H, 9,44; N, 3,75; mért: C, 73,79; H, 9,57; N, 3,81. R_f: 0,48 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:2, v/v)). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 55-59 °C. Izolált hozam: 66%.

(5 α ,13 α)-16-(*N*-butil-karboxamido)-10,17-dimetilgon-16-én (52d):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,43-5,47 (brs, 1H, NH); 3,32 (q, $J=6,9$ Hz, 2H, NCH_2); 2,59-2,66 (m, 1H, 13-H); 2,52-2,58 (m, 1H, 15- H_a); 2,19-2,23 (m, 1H, 15- H_b); 0,62-2,07 (m, 23H, szteránváz protonok, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2$); 1,54-1,56 (brs, 3H, 17- CH_3); 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 0,63 (s, 3H, 10- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 167,3; 152,0; 129,3; 51,9; 49,5; 46,7; 44,2; 39,0; 38,5; 37,6; 37,3; 36,5; 33,3; 31,9; 29,1; 28,9; 26,8; 25,5; 22,0; 21,3; 20,2; 13,8; 13,6; 12,1. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3322, 1642, 1601. MS (m/z /rel. int.): 357(M^+)/100; 315/13; 285/32; 192/27; 105/10; 81/14; 55/13. Elemanalízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}$ (357,58): C, 80,62; H, 10,99; N, 3,92; mért: C, 80,47; H, 11,15; N, 3,76. R_f: 0,36 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (5:1, v/v)). Megjelenés: sárgásfehér olaj. Izolált hozam: 49%.

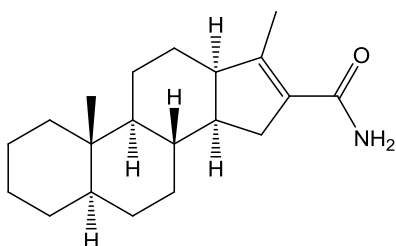
(5 α ,13 α)-16-(*N,N*-dibutil-karboxamido)-10,17-dimetilgon-16-én (52e):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,53-3,58 (m, 1H, NCH_aH_b); 3,29-3,43 (m, 1H, NCH_dH_b); 3,15-3,25 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_a\text{H}_b)_2$); 2,69-2,72 (m, 1H, 15- H_a); 2,60-2,65 (brs, 1H, 13-H); 2,16-2,19 (m, 1H, 15- H_b); 0,62-1,93 (m, 28H, szteránváz protonok, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2)_2$); 1,60-1,62 (brs, 3H, 17- CH_3); 0,95 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 0,92 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 0,64 (s, 3H, 10- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 170,8; 139,7; 132,4; 51,9; 47,8 (2C); 46,6; 44,6;

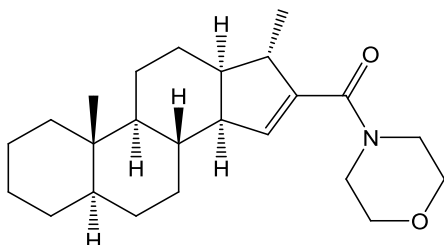
43,6; 39,3; 38,5; 37,9; 36,4; 33,3; 31,3; 29,8; 29,1; 28,9; 26,8; 25,6; 22,0; 21,5; 20,3; 20,2; 13,9 (2C); 13,0; 11,9. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 1623. MS (m/z /rel. int.): 413 (M^+)/51; 285/100; 209/17; 182/14; 91/13; 79/13; 57/14. Elemanalízis: $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}$ (413,69): számított: C, 81,30; H, 11,45; N, 3,39; mért: C, 81,11; H, 11,61; N, 3,25. Rf: 0,31 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (5:1, v/v)). Megjelenés: sárgásfehér por. Olvadáspont: 61-65 °C. Izolált hozam: 48%.

(5 α ,13 α)-16-Karboxamido-10,17-dimetilgon-16-én (52f):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,84-5,44 (brs, 2H, NH_2); 2,55-2,62 (m, 2H, 15- H_a , 13-H); 2,25-2,30 (m, 1H, 15- H_b); 2,66-0,60 (m, 20H, szteránváz protonok); 1,67-1,69 (brs, 3H, 17- CH_3); 0,61 (s, 3H, 10- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 169,4; 154,6; 128,6; 51,9; 49,6; 46,6; 44,2; 38,5; 37,8; 37,2; 36,5; 33,2; 29,0; 28,9; 26,8; 25,4; 22,0; 21,4; 13,8; 12,1. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3435, 1668. MS (m/z /rel. int.): 301 (M^+)/100; 281/13; 257/25; 91/27; 67/24; 55/25. Elemanalízis: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}$ (301,47): C, 79,68; H, 10,36; N, 4,65; mért: C, 79,52; H, 10,25; N, 4,76. Rf: 0,46 (szilikagél, EtOAc/toluol (2:1, v/v)). Megjelenés: sárgásfehér por. Olvadáspont: 92-96 °C. Izolált hozam: 59%.

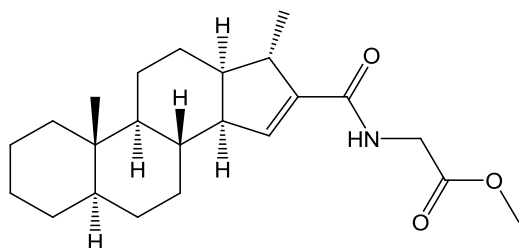
(5 α ,13 α ,17 α)-16-[*N,N*-(3'-oxa-pentán-1',5'-diil)-karboxamido]-10,17-dimetilgon-15-én (53b):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,04-6,06 (m, 1H, 15-H); 3,54-3,78 (m, 8H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 2,86-2,93 (m, 1H, 17-H); 2,08-2,17 (m, 1H, 14-H); 0,64-1,80 (m, 20H, szteránváz protonok); 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 17- CH_3); 0,68 (s, 3H, 10- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 168,6; 141,9; 137,1; 67,0 (2C); 52,0; 51,6; 47,5; 46,4; 46,3; 41,9; 41,8; 39,8; 38,8; 36,4; 33,1; 28,9; 28,6; 26,7; 25,1; 22,0; 21,3; 16,1; 12,1. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 1630, 1598. MS (m/z /rel. int.):

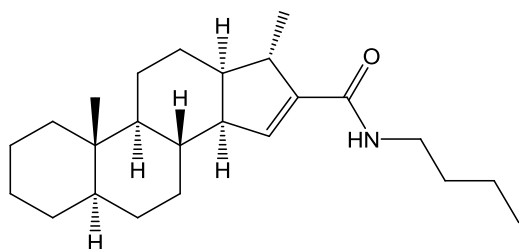
371(M⁺)/100; 285/42; 207/14; 167/28; 114/12; 79/12. Elemanalízis: C₂₄H₃₇NO₂ (371,56): C, 77,58; H, 10,04; N, 3,77; mért: C, 77,79; H, 9,89; N, 3,82. R_f: 0,44 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:2, v/v)). Megjelenés: fehér kristály. Olvadáspont: 106-110 °C. Izolált hozam: 77%.

(5α,13α,17α)-16-[(*N*-metoxi-karbonil-metil)-karboxamido]-10,17-dimetilgon-15-én (53c):



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,54-6,63 (m, 1H, 15-H); 6,10-6,32 (brs, 1H, NH); 4,13 (m, 2H, NCH₂); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 2,78-2,82 (m, 1H, 17-H); 2,06-2,14 (m, 1H, 14-H); 0,64-1,85 (m, 20H, szteránváz protonok); 1,13 (d, *J*=6,8 Hz, 3H, 17-CH₃); 0,66 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 170,7; 167,1; 143,3; 141,4; 52,3; 51,5; 51,2; 46,8; 46,4; 41,1; 40,2; 39,9; 38,7; 36,5; 33,1; 28,9; 28,7; 26,7; 25,1; 22,0; 21,2; 16,8; 12,0. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3409, 1759, 1651. MS (m/z/rel. int.): 373 (M⁺)/16; 271/100; 247/24; 189/20; 160/35; 109/22; 55/22. Elemanalízis: C₂₃H₃₅NO₃ (373,53): C, 73,96; H, 9,44; N, 3,75; mért: C, 74,15; H, 9,21; N, 3,92. R_f: 0,56 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:2, v/v)). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 51-55 °C. Izolált hozam: 53%.

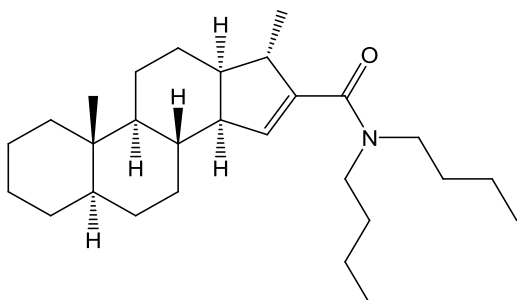
(5α,13α,17α)-16-(*N*-butilkarboxamido)-10,17-dimetilgon-15-én (53d):



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,44-6,46 (m, 1H, 15-H); 5,66-5,70 (brs, 1H, NH); 3,28-3,38 (m, 2H, NCH₂); 2,74-2,83 (m, 1H, 17-H); 2,03-2,10 (m, 1H, 14-H); 0,80-1,86 (m, 23H, szteránváz protonok, N(CH₂CH₂)₂); 1,12 (d, *J*=6,6 Hz, 3H, 17-CH₃); 0,95 (t, *J*=7,3 Hz, 3H, N(CH₂)₃CH₃); 0,68 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 167,3; 144,3; 139,7; 51,5; 51,1; 46,8; 46,3; 40,2; 39,9; 39,1; 38,7; 36,4; 33,1; 31,8; 28,9; 28,6; 26,7; 25,1; 22,0; 21,2; 20,1; 16,8; 13,8; 12,1. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3322, 1642, 1601. MS (m/z/rel. int.): 357(M⁺)/100;

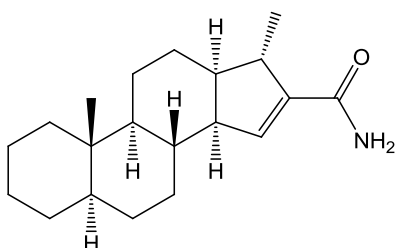
315/21; 285/22; 192/18; 111/14; 81/25; 55/15. Elemanalízis: C₂₄H₃₉NO (357,58): C, 80,62; H, 10,99; N, 3,92; mért: C, 80,88; H, 11,10; N, 4,07. R_f: 0,46 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (5:1, v/v)). Megjelenés: sárgásfehér por. Olvadáspont: 48-52 °C. Izolált hozam: 52%.

(5α,13α,17α)-16-(*N,N*-dibutil-karboxamido)-10,17-dimetilgon-15-én (53e):



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,02-6,04 (m, 1H, 15-H); 3,46-3,53 (m, 1H, NCH₂); 3,27-3,33 (m, 3H, NCH₂); 2,81-2,90 (m, 1H, 17-H); 2,09-2,14 (m, 1H, 14-H); 0,64-1,85 (m, 28H, szteránváz protonok, N(CH₂(CH₂)₂)₂); 0,95 (t, *J*=7,2 Hz, 3H, N(CH₂)₃CH₃); 0,93 (t, *J*=7,2 Hz, 3H, N(CH₂)₃CH₃); 0,99 (d, *J*=6,8 Hz, 3H, 17-CH₃); 0,65 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 170,1; 143,1; 134,8; 51,9; 51,6; 48,2; 46,7; 46,3; 44,3; 42,1; 39,9; 38,8; 36,4; 33,1; 31,3; 29,7; 29,0; 28,7; 26,8; 25,2; 22,0; 21,3; 20,3; 20,1; 16,1; 13,8 (2C); 12,1. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 1623. MS (m/z/rel. int.): 413(M⁺)/39; 285/100; 209/70; 167/19; 105/13; 79/18; 57/23. Elemanalízis: C₂₈H₄₇NO (413,69): C, 81,30; H, 11,45; N, 3,39; mért: C, 81,21; H, 11,67; N, 3,51. R_f: 0,51 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (5:1, v/v)). Megjelenés: sárgásfehér olaj. Izolált hozam: 63%.

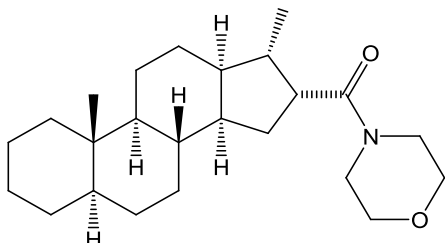
(5α,13α,17α)-16-Karboxamido-10,17-dimetilgon-15-én (53f):



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,58-6,62 (m, 1H, 15-H); 5,36-5,70 (brs, 2H, NH₂); 2,69-2,77 (m, 1H, 17-H); 2,06-2,13 (m, 1H, 14-H); 2,83-0,60 (m, 20H, szteránváz protonok); 1,15 (d, *J*=6,7 Hz, 3H, 17-CH₃); 0,67 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 169,2; 143,1; 142,0; 51,5; 51,2; 46,7; 46,4; 40,2; 39,9; 38,7; 36,5; 33,1; 28,9; 28,7; 26,7; 25,1; 22,0; 21,2; 16,9; 12,1. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3435, 1668. MS (m/z/rel. int.): 301 (M⁺)/100; 257/20; 203/22; 124/25; 81/33; 55/25. Elemanalízis: C₂₀H₃₁NO (301,47): C, 79,68; H, 10,36; N, 4,65; mért: C,

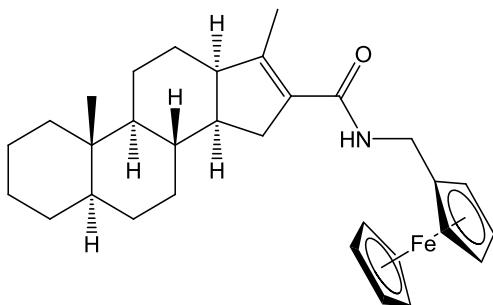
79,87; H, 10,45; N, 4,49. R_f: 0,55 (szilikagél, EtOAc/toluol (2:1, v/v)). Megjelenés: sárgásfehér por. Olvadáspont: 56-60 °C. Izolált hozam: 74%.

(5a,13a,16a,17a)-16-[N,N-(3'-oxa-pentán-1',5'-diil)-karboxamido]-10,17-dimetilgonán (54):



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,57-3,80 (m, 6H, NCH₂CH₂OCH₂); 3,42-3,56 (m, 2H, NCH₂); 2,38-2,47 (m, 1H, 16-H); 2,31-2,39 (m, 1H, 17-H); 2,02-2,11 (m, 1H, 15-H_a); 0,61-1,80 (m, 22H, szteránváz protonok); 0,89 (d, *J*=6,2 Hz, 3H, 17-CH₃); 0,72 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 174,7; 67,0 (2C); 53,2; 48,7; 46,7; 46,3; 46,1; 46,0; 42,3; 38,8; 38,6; 37,4; 36,4; 33,8; 32,7; 29,0; 28,9; 26,8; 25,0; 22,1; 19,7; 17,1; 12,3. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 1660. MS (m/z/rel. int.): 373 (M⁺)/100; 358/22; 203/6; 170/15; 142/24; 114/18, 88/21, 55/20. Elemanalízis: C₂₄H₃₉NO₂ (373,58): C, 77,16; H, 10,52; N, 3,75; mért: C, 76,89; H, 10,45; N, 3,82. R_f: 0,65 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:2, v/v)). Megjelenés: fehér por. Izolált hozam: 85%.

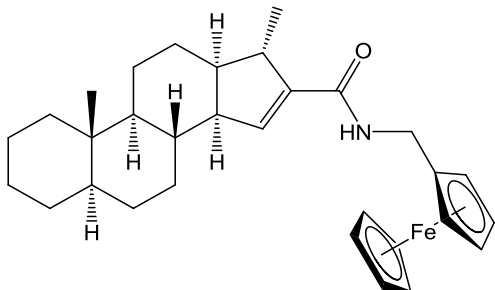
(5a,13a)-16-[(N-ferrocenil-metil)-karboxamido]-10,17-dimetilgon-16-én (52g):



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,67-5,74 (brs, 1H, NH); 4,19-4,28 (m, 9H, ferrocén protonok); 4,15-4,19 (brs, 2H, Fc-CH₂); 2,54-2,73 (m, 2H, 15-H_a, 13-H); 0,61-2,32 (m, 21H, szteránváz protonok); 2,08-2,15 (brs, 3H, 17-CH₃); 0,65 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166,7; 152,9; 129,0; 85,4; 68,6; 68,5; 68,3; 68,2; 68,1; 52,0; 49,5; 46,6; 44,3; 38,5; 37,6; 37,3; 36,5; 33,3; 29,0; 28,9; 26,8; 25,5; 22,0; 21,3; 13,7; 12,1. MS m/z (rel. int. %): 999 (2M+H)⁺/77; 500 (M+H)⁺/78; 199/100. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3361, 2923, 2851, 1646, 1629, 1527. Elemanalízis: C₃₁H₄₁FeNO (499,52): számított: C, 74,54; H, 8,27; N, 2,80; mért: C,

74,73; H, 8,08; N, 2,94. R_f: 0,51 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 136-140 °C. Izolált hozam: 44%.

(5α,13α,17α)-16-[(*N*-ferrocenil-metil)-karboxamido]-10,17-dimetilgon-15-én (53g):



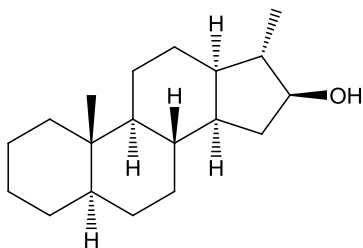
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,45-6,50 (m, 1H, 15-H); 5,79-5,87 (brs, 1H, NH); 4,21-4,27 (m, 4H, szubsztituált cp); 4,20 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 4,16-4,19 (m, 2H, Fc-CH₂); 2,75-2,84 (m, 1H, 17-H); 0,63-2,14 (m, 21H, szteránváz protonok); 1,16 (d, *J*=6,7 Hz, 3H, 17-CH₃); 0,68 (s, 3H, 10-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166,7; 144,2; 140,0; 85,1; 68,7; 68,6; 68,4; 68,2; 68,2; 51,5; 51,2; 46,8; 46,4; 40,3; 40,0; 38,7; 36,5; 33,2; 28,9; 28,7; 26,7; 25,1; 22,0; 21,2; 16,9; 12,1. MS *m/z* (rel. int. %): 999 (2M+H)⁺/47; 500 (M+H)⁺/69; 199/100. IR (KBr, ν(cm⁻¹)): 3339, 2912, 2851, 1640, 1598, 1533. Elemanalízis: C₃₁H₄₁FeNO (499,52): számított: C, 74,54; H, 8,27; N, 2,80; mért: C, 74,35; H, 8,42; N, 2,62. R_f: 0,61 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v)). Megjelenés: sárga kristály. Olvadáspont: 220-225 °C. Izolált hozam: 65%.

(5α,13α,16β/16α,17α)-10,17-Dimetilgonán-16-ol izomerelegy (58a/58b= 93/7):

Elemanalízis: C₁₉H₃₂O (276,46): számított: C, 82,55; H, 11,67; mért: C, 82,40; H, 11,83. Megjelenés: fehér por. Izolált hozam: 93%.

(5α,13α,16β,17α)-10,17-Dimetilgonán-16-ol (58a):

Adatait az **58a/58b= 93/7** arányú elegyből határoztam meg.

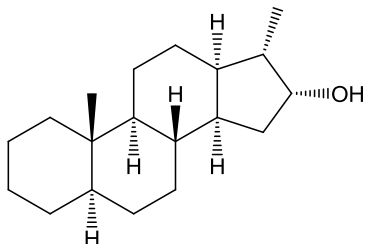


¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,66-3,76 (ddd, *J*=5,5 Hz, 7,9 Hz, 9,1 Hz, 1H, 16-H); 2,13-2,25 (m, 1H, 15-H_a); 0,62-1,90 (m, 24H, szteránváz protonok, OH); 0,97 (d, *J*=6,5 Hz, 3H, 17α-

CH₃); 0,71 (s, 3H, 10β-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 80,8; 53,1; 46,7; 44,5; 44,2; 42,6; 39,7; 39,1; 38,5; 36,4; 32,6; 29,0; 29,0; 26,8; 25,2; 22,1; 19,9; 15,9; 12,2. MS m/z (rel. int. %): 259 (M-H₂O+H)⁺/100. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3250, 2922, 2855, 1056. R_f: 0,58 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v)).

(5α,13α,16α,17α)-10,17-Dimetilgonán-16-ol (58b):

Adatait az **58a/58b**= 93/7 arányú elegyből határoztam meg.



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,12-4,18 (m, 1H, 16-H); 2,13-2,25 (m, 1H, 15-H_a); 0,62-1,90 (m, 24H, szteránváz protonok, OH); 0,97 (d, *J*=6,5 Hz, 3H, 17α-CH₃); 0,71 (s, 3H, 10β-CH₃).

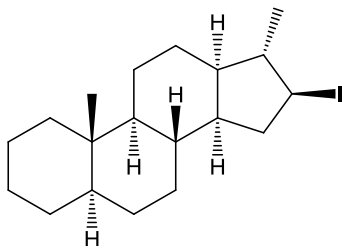
(5α,13α,16β/16α,17α)-16-Jód-10,17-dimetilgonán izomerelegy (59a/59b = 77/23)

Elemanalízis: C₁₉H₃₁I (386,36): számított: C, 59,07; H, 8,09; mért: C, 58,95; H, 8,21.

Megjelenés: fehér por. Izolált hozam: 80%.

(5α,13α,16β,17α)-16-Jód-10,17-dimetilgonán (59a):

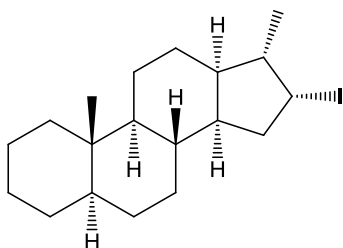
Adatait az **59a/59b**= 91/9 arányú elegyből határoztam meg.



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,66-4,71 (m, 1H, 16-H); 2,59-2,66 (m, 1H, 15-H_a); 2,21-2,29 (m, 1H, 15-H_b); 0,65-2,13 (m, 22H, szteránváz protonok); 1,01 (d, *J*=6,2 Hz, 3H, 17α-CH₃); 0,71 (s, 3H, 10β-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 51,5; 46,7; 44,7; 44,6; 44,5; 43,3; 41,4; 38,4; 38,3; 36,7; 32,6; 29,0; 28,9; 26,8; 24,7; 22,0; 21,2; 20,6; 11,8. MS m/z (rel. int. %): 258 (M-HI)⁺/100; 243/58; 162/14; 148/79; 133/27; 119/17; 107/36; 94/98; 79/72; 67/41; 55/31. IR (KBr, (cm⁻¹)): 2920, 2852, 523. R_f: 0,67 (szilikagél, *n*-hexán).

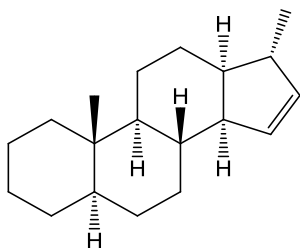
(5 α ,13 α ,16 α ,17 α)-16-Jód-10,17-dimetilgonán (59b):

Adatait az 59a/59b= 70/30 arányú elegyből határoztam meg.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,64-3,72 (m, 1H, 16-H); 2,53-2,59 (m, 1H, 15-H_a); 0,65-2,29 (m, 23H, szteránváz protonok); 1,01 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, 17 α -CH₃); 0,74 (s, 3H, 10 β -CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 52,6; 46,8; 46,3; 44,5; 44,3; 43,1; 39,6; 38,5; 36,5; 33,7; 32,5; 29,0; 28,9; 26,8; 25,3; 22,0; 20,1; 15,8; 12,1. MS m/z (rel. int. %): 258 (M-HI)⁺/83; 243/100; 162/13; 148/80; 133/32; 119/18; 107/35; 94/96; 79/62; 67/46; 55/36. R_f: 0,67 (szilikagél, *n*-hexán).

(5 α ,13 α ,17 α)-10,17-Dimetilgon-15-én (60):



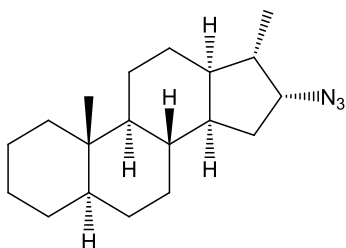
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,96-6,00 (m, 1H, 16-H); 5,61-5,64 (m, 1H, 15-H); 0,60-4,32 (m, 22H, szteránváz protonok); 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 17 α -CH₃); 0,70 (s, 3H, 10 β -CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 136,6; 135,5; 52,5; 47,3; 46,4; 41,1; 40,4; 38,9; 38,8; 36,4; 33,1; 29,0; 28,9; 26,8; 25,4; 22,1; 21,5; 18,2; 12,1. MS m/z (rel. int. %): 258 (M)⁺/54; 243/93; 203/17; 148/66; 135/25; 133/21; 119/17; 107/30; 94/100; 79/80; 67/43; 55/37. Elemanalízis: C₁₉H₃₀ (258,45): számított: C, 88,30; H, 11,70; mért: C, 88,16; H, 11,84. R_f: 0,76 (szilikagél, *n*-hexán). Megjelenés: fehér por. Izolált hozam: 17%.

(5 α ,13 α ,16 α /16 β ,17 α)-16-Azido-10,17-dimetilgonán izomerelegy (61a/61b= 97/3):

Elemanalízis: C₁₉H₃₁N₃ (301,48): számított: C, 75,70; H, 10,36; N, 13,94; Found: C, 75,83; H, 10,13; N, 13,74. Megjelenés: sárga viszkózus olaj. Izolált hozam: 85%.

(5 α ,13 α ,16 α ,17 α)-16-Azido-10,17-dimetilgonán (61a):

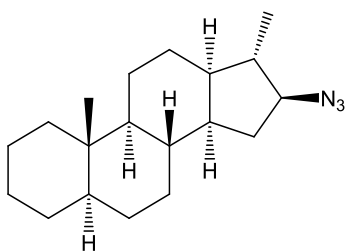
Adatait a **61a/61b**= 97/3 arányú elegyből határoztam meg.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,28-3,36 (m, 1H, 16-H); 2,15-2,24 (m, 1H, 15- H_b); 0,64-1,90 (m, 23H, szteránváz protonok); 1,03 (d, $J=6,5$ Hz, 3H, 17 α - CH_3); 0,73 (s, 3H, 10 β - CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 69,2; 52,9; 46,7; 44,8; 44,7; 40,6; 38,9; 38,5; 36,4; 35,3; 32,5; 29,0; 28,9; 26,8; 24,9; 22,1; 19,7; 16,5; 12,1. IR (KBr, cm^{-1}): 2923, 2855, 2097. R_f : 0,88 (szilikagél, *n*-hexán).

(5 α ,13 α ,16 β ,17 α)-16-Azido-10,17-dimetilgonán (61b):

Adatait a **61a/61b**= 72/28 arányú elegyből határoztam meg.



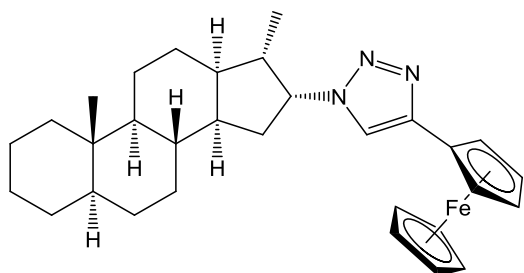
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,85-3,92 (m, 1H, 16-H); 2,45-2,53 (m, 2H, 15- H_a, H_b); 0,62-1,88 (m, 22H, szteránváz protonok); 0,97 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, 17 α - CH_3); 0,68 (s, 3H, 10 β - CH_3).
 R_f : 0,88 (szilikagél, *n*-hexán).

(5 α ,13 α ,16 α /16 β ,17 α)-16-[4-Ferrocenil-(1,2,3-triazol-4-il)]-10,17-dimetilgonán izomerelegy (63a/63b= 91/9):

Elemanalízis: $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{FeN}_3$ (511,53): számított: C, 72,79; H, 8,08; N, 8,21; mért: C, 72,95; H, 7,96; N, 8,32. Megjelenés: sárga por. Izolált hozam: 36%.

(5 α ,13 α ,16 α ,17 α)-16-[4-Ferrocenil-(1,2,3-triazol-4-il)]-10,17-dimetilgonán (63a):

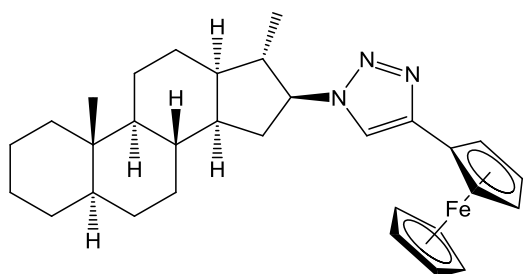
Adatait a **63a/63b**= 91/9 arányú elegyből határoztam meg.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,42-7,47 (brs, 1H, CH (triazol)); 4,71-4,79 (m, 2H, szubsztituált cp); 4,35-4,43 (m, 1H, 16-H); 4,29-4,35 (brs, 2H, szubsztituált cp); 4,11 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,48-2,58 (m, 1H, 15-H_a); 2,27-2,41 (m, 1H, 15-H_b); 0,72-1,94 (m, 22H, szteránváz protonok); 0,98 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, 17 α -CH₃); 0,79 (s, 3H, 10 β -CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 146,3; 117,7; 75,9; 69,6; 68,6; 68,5; 66,7; 66,6; 52,8; 46,7; 44,9; 44,5; 41,4; 39,4; 38,5; 36,7; 36,5; 32,5; 29,7; 29,0; 29,0; 26,8; 25,0; 22,1; 19,8; 15,7; 12,3. IR (KBr, cm^{-1}): 2921, 2852, 1381, 815. MS m/z (rel. int. %): 512 ($\text{M}+\text{H}$)⁺/100. R_f: 0,68 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v)).

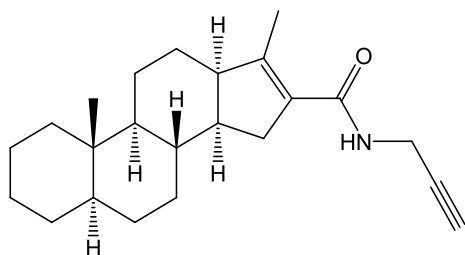
(5 α ,13 α ,16 β ,17 α)-16-[4-Ferrocenil-(1,2,3-triazol-4-il)]-10,17-dimetilgonán (63b):

Adatait a **63a/63b**= 70/30 arányú elegyből határoztam meg.



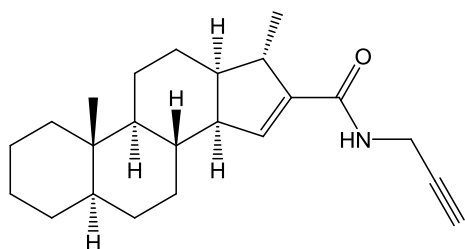
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,40-7,42 (brs, 1H, CH (triazol)); 5,08-5,16 (m, 1H, 16-H); 4,71-4,78 (m, 2H, szubsztituált cp); 4,28-4,33 (m, 2H, szubsztituált cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 0,56-2,59 (m, 24H, szteránváz protonok); 0,76 (s, 3H, 10 β -CH₃); 0,57 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, 17 α -CH₃). R_f: 0,68 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v)).

(5 α ,13 α)-16-(*N*-propargil-karboxamido)-10,17-dimetilgon-16-én (52h):



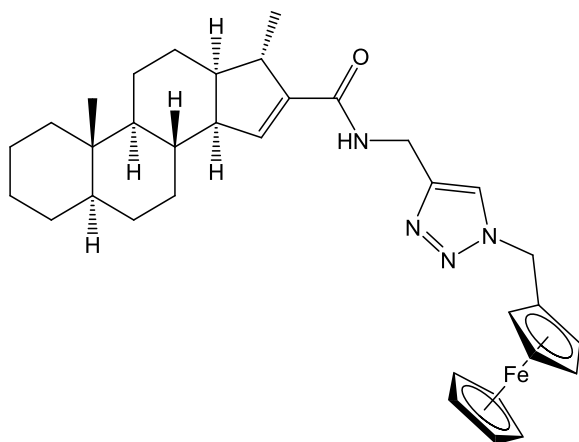
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,59-5,66 (brs, 1H, NH); 4,12-4,17 (dd, $J=2,5$ Hz, 5,1 Hz; 2H, NH- CH_2); 2,62-2,68 (brs, 1H, 13-H); 2,54-2,62 (m, 1H, 15- H_a); 2,27 (t, $J=2,5$ Hz, 1H, CCH); 0,60-2,25 (m, 21H, szteránváz protonok); 2,08-2,13 (brs, 3H, 17- CH_3); 0,64 (s, 3H, 10- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166,7; 154,3; 128,4; 80,0; 71,4; 51,9; 49,6; 46,6; 44,3; 38,5; 37,3; 37,2; 36,5; 33,3; 30,9; 29,0; 28,9; 26,8; 25,4; 22,0; 21,3; 13,7; 12,1. MS m/z (rel. int. %): 339/100; 324/28; 230/12; 175/24; 162/56; 135/35; 105/35; 91/46; 81/56; 67/45; 55/50. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3321, 1649, 1603, 1532. Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}$ (339,52): számított: C, 81,37; H, 9,80; N, 4,13; mért: C, 81,21; H, 9,70; N, 4,24. R_f : 0,61 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v)). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 114-117 °C. Izolált hozam: 15%.

(5 α ,13 α ,17 α)-16-(*N*-propargil-karboxamido)-10,17-dimetilgon-15-én (53h):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,51-6,57 (m, 1H, 15-H); 5,78-5,86 (brs, 1H, NH); 4,08-4,19 (m, 2H, NH- CH_2); 2,74-2,84 (m, 1H, 17-H); 2,27 (t, $J=2,5$ Hz, 1H, CCH); 2,08-2,16 (m, 1H, 14-H); 0,61-1,86 (m, 20H, szteránváz protonok); 1,14 (d, $J=6,7$ Hz, 3H, 17- CH_3); 0,68 (s, 3H, 10- CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166,7; 143,4; 141,1; 79,7; 71,6; 51,5; 51,2; 46,8; 46,4; 40,3; 39,9; 38,7; 36,5; 33,1; 29,1; 28,9; 28,7; 26,7; 25,1; 22,0; 21,2; 16,8; 12,1. MS m/z (rel. int. %): 339/100; 324/54; 310/15; 230/31; 243/8; 175/30; 162/71; 135/57; 105/50; 91/52; 81/89; 67/55; 55/52. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3320, 1647, 1601, 1537. Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}$ (339,52): számított: C, 81,37; H, 9,80; N, 4,13; mért: C, 85,56; H, 9,64; N, 4,30. R_f : 0,52 (szilikagél, *n*-hexán/EtOAc (3:1, v/v)). Megjelenés: fehér kristály. Olvadáspont: 150-153 °C. Izolált hozam: 60%.

(5a,13a,17a)-16-[N-(1-(1-ferrocenil-metil)-1,2,3-triazol-4-il)-metil-karboxamido]-10,17-dimetilgon-15-én (64):



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,45-7,53 (brs, 1H, CH(triazol)); 6,43-6,48 (m, 1H, 15-H); 6,28-6,38 (brs, 1H, NH); 5,24-5,27 (brs, 2H, NH-CH₂); 4,45-4,59 (m, 2H, Fc-CH₂); 4,25-4,28 (m, 2H, szubsztituált cp); 4,19-4,22 (m, 2H, szubsztituált cp); 4,16 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,68-2,78 (m, 1H, 17-H); 0,58-2,38 (m, 21H, szteránváz protonok); 1,07 (d, $J=6,7$ Hz, 3H, 17-CH₃); 0,64 (s, 3H, 10-CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 167,2; 144,7; 143,6; 140,8; 121,7; 80,9; 69,1; 68,9; 68,9; 51,5; 51,2; 50,1; 46,8; 46,4; 40,3; 39,9; 38,7; 36,5; 33,1; 30,9; 28,9; 28,7; 26,7; 25,1; 22,0; 21,2; 16,9; 12,1. MS m/z (rel. int. %): 603 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺/100; 581 ($\text{M}+\text{H}$)⁺/38; 199/30. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3401, 2919, 2852, 1653, 1603, 1508, 817. Elemanalízis: C₃₄H₄₄FeN₄O (580,60): számított: C, 70,34; H, 7,64; N, 9,65; mért: C, 70,52; H, 7,49; N, 9,79. R_f: 0,34 (szilikagél, toluol/EtOAc (1:1, v/v)). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 90-93 °C. Izolált hozam: 89%.

ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkám során ferrocénnel jelölt szteroidszármazékokat állítottam elő homogén katalitikus reakciók alkalmazásával. Olyan vegyületek szintézisét végeztem el, melyekben a szteroid és ferrocén molekularészt heterociklusos gyűrű kapcsolja össze. Az általam vizsgált reakciókat a korábbiakban nem alkalmazták ilyen típusú vegyületek előállítására. Munkám második felében olyan nem természetes szteroidokhoz jutottam, melyekben a szteránváz síkja felett heteroatom helyezkedik el. E vegyületekkel is vizsgáltam a ferrocénnel történő kapcsolás lehetőségeit.

A **29a-c** etinil-szteroidok és jód-ferrocén karbonilatív Sonogashira reakciójával kapott alkinil-kezonok heterociklusos vegyületekké alakítása nem járt sikerrel, ezért a továbbiakban a réz-katalizált azid-alkin cikloaddíciót alkalmaztam. A cikloaddícióban kiindulási vegyületekként szolgáló alkinil-szteroidokhoz (**42a-e**) androsztán- és ösztránvázis jód-alkének (**41a-e**) és propargil-amin aminokarbonizációs reakciójában jutottam. A reakció során használt ferrocéntartalmú azidokat magam állítottam elő. Kiváló és jó hozammal izoláltam a tervezett vegyületeket (**40a-c**, **45a-e**), mely bizonyítja az azid-alkin cikloaddíció alkalmasságát heterociklust tartalmazó szteroid-ferrocén-származékok szintézisére.

Munkám második felében nem természetes alapvázal rendelkező, 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid (**18**) származékképzésének lehetőségeit vizsgáltam. Jód-alkének előállítására Barton módszerét alkalmaztam, ekkor 16-jód-16-én (**52a**) és 16-jód-15-én (**53a**) izomerek képződését tapasztaltam. Az **52a** és **53a** aminokarbonilezését részletesen vizsgáltam különböző *N*-nukleofilekkel. Megállapítottam, hogy a nem természetes jód-alkének hatékonyan átalakíthatók karboxamidokká, azonban az **52a** szteroid reakciókészsége elmarad az **53a** származékétól. 1-Aminometil-ferrocénnel homogén katalitikus körülmények között és palládiumtartalmú heterogén katalizátor jelenlétében is sikeresen kiviteleztem a reakciót. A **18** szteroid aziddá alakítása során izomerelegy képződését figyeltem meg annak redukciója és a kapott alkohol Appel reakciója során is. A 16 α - és 16 β -azido-szteroidok (**61a**, **61b**) csökkent reakciókészségét tapasztaltam az azid-alkin cikloaddíció során. Megállapítottam, hogy a nem természetes **53h** alkinil-szteroid hatékonyan átalakítható ferrocénszármazékká.

Az előállított új vegyületek szerkezetét ¹H-NMR, ¹³C-NMR és infravörös spektroszkópiával, valamint tömegspektrometriás méréssel támasztottam alá. A nem természetes szteroidok származékainak pontos szerkezetigazolása további COSY, NOESY,

HSQC és HMBC mérésekkel történt. Röntgendiffrakciós mérések segítségével igazoltam, hogy a **18** szteroid D-gyűrűjében található oxocsoport, illetve további három karboxamid (**53b**, **53g**, **53h**) amidocsoportja a szteránváz síkja felett helyezkedik el.

A laktám A gyűrűt tartalmazó androsztánváz (42e, 45e), valamint ösztránváz (40c, 42c, 45c) vegyületek 17 β -HSD1 enzim inhibitor hatását a Szegedi Tudományegyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika endokrinológiai laboratóriumában vizsgálták. Azt tapasztalták, hogy a ferrocéntartalmú triazolok nagyobb enzimgátló hatással rendelkeztek azok alapvegyületeihez képest.

A nem természetes alapvázal rendelkező **53h** és **64** szteroidok TRPV1 receptor gátlásának vizsgálatára a Pécsi Tudományegyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében került sor. Megállapították, hogy mindkét vegyület képes csökkenteni a TRPV1 receptor aktivációját trigeminális-ganglionsejteken.

IRODALOMJEGYZÉK

- ¹Norman, A.; Litwack, G. „Steroid Hormones: Chemistry, Biosynthesis, and Metabolism“, Hormones, 2nd edition, Academic Press, San Diego, **1997**, 49.
- ²Dalló, J. „Nemi hormonok és rokon vegyületeik”, Farmakológia (Eds. Fürst, Zs.) Medicina könyvkiadó Rt., Budapest, **2006**, 695.
- ³Wilson, J.D.; Griffin, J.E.; Russel, D.W. *Endocr. Rev.* **1993**, *14*, 577-593.
- ⁴Harris, G.S.; Kozarich, J.W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 254-259.
- ⁵Bull, H.G.; Garcia-Calvo, M.; Andersson S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2359-2365.
- ⁶Azzolina, B.; Ellsworth, K.; Andersson, S.; Geissler, W.; Bull, H.G.; Harris, G.S. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1997**, *61*, 55-64.
- ⁷Lin, S.-X.; Poirier, D.; Adamski, J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1164-1171.
- ⁸Marchais-Oberwinkler, S.; Henn, C.; Möller, G.; Klein, T.; Negri, M.; Oster, A.; Spadaro, A.; Werth, R.; Wetzel, M.; Xu, K.; Frotscher, M.; Hartmann, R.W.; Adamski, J. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *125*, 66-82.
- ⁹Berube, M.; Poirier, D. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 1180-1199.
- ¹⁰Messinger J.; Husen, B.; Koskimies, P.; Hirvelä, L.; Kallio, L.; Saarenketo, P.; Thole, H. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2009**, *301*, 216-224.
- ¹¹Messinger, J.; Schoen, U.; Husen, B.; Thole, H.; Koskimies, P.; Kallio, L. **2008**, WO2008/034796.
- ¹²Maltais, R.; Ayan, D.; Poirier, D. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 678-681.
- ¹³Tímár, J.; Vizi, E. S.; Sperlágh, B.; Kiss, J.; Zelles, T. „Bevezetés a pszichotrop szerek farmakológiájába”, Farmakológia (Eds. Fürst, Zs.) Medicina könyvkiadó Rt., Budapest, **2006**, 336.
- ¹⁴Reddy, D. S. *Prog. Brain Res.* **2010**, *186*, 113-137.
- ¹⁵Szallasi, A.; Cortright, D. N.; Blum, C. A.; Eid, S. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 357-372.
- ¹⁶Szallasi, A.; Blumberg, P. M. „Complex Regulation of TRPV1 by Vanilloids” TRP ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades (Eds. Liedtke, W.B.; Heller, S.) CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2007**, 85.
- ¹⁷Brown, B. S.; Keddy, R.; Zhang, G. Z.; Schmidt, R. G.; Koenig, J. R. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8516-8525.

-
- ¹⁸Nambara, T.; Kudo, T.; Hosoda, H.; Iitaka, Y.; Kikutani, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 320-325.
- ¹⁹Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487-5497.
- ²⁰Bunkóczi, G.; Cuesta-Seijo J.A.; Szájli Á.; Schneider G.; Wölfling J. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2006**, *E62*, 5078-5079.
- ²¹Schwarz, S.; Schönecker, B.; Fritsche, K.; Poser, A.; Lange, C.; Günther, W.; Göttke, S.; Görls, H.; Bäsler, S. *Steroids* **2003**, *68*, 113-123.
- ²²Butenandt, A.; Wolff, A.; Karlson, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 1308-1312.
- ²³Nambara, T.; Kudo, T.; Hosoda, H.; Motojima, K.; Goya, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 2366-2370.
- ²⁴Nambara, T.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 2156-2162.
- ²⁵Goto, J.; Sudo, K.; Nambara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1140-1144.
- ²⁶Nambara, T.; Hosoda, H.; Usui, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1687-1693.
- ²⁷Trudeau, V. L.; Heyne, B.; Blais, J. M.; Temussi F.; Atkinson, S. K.; Pakdel F.; Popesku, J. T.; Marlatt, V. L.; Scaiano, J. C.; Previtera, L.; Lean, D. R. S. *Front. Endocrinol.* **2011**, *2*, 83.
- ²⁸Boar, R.B.; Jetuah, F.K.; McGhie, J.F.; Robinson, M.; Barton, D.H.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1977**, *1*, 2163-2165.
- ²⁹Boivin, J.; Schiano, A.M.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7849-7852.
- ³⁰Yaremenko, F.G.; Khvat, A.V. *Mendeleev Commun.* **1994**, *4*, 187-188.
- ³¹Horváth, A.; Mahó, S.; Szájli, Á.; Kiss, R.; Kóti, J.; Skoda-Földes, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6048-6056.
- ³²Anderson, A.; Boyd, A.C.; Clark, J.K.; Fielding, L.; Gemmell, D.K.; Hamilton, N.M.; Maidment, M.S.; May, V.; McGuire, R.; McPhail, P.; Sansbury, F.H.; Sundaram, H.; Taylor, R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4118-4125.
- ³³Covey, D.F.; Han, M.; Kumar, A.S.; De la Cruz, M.A.M.; Meadows, E.S.; Hu, Y.; Tonnie, A.; Nathan, D.; Coleman, M.; Benz, A.; Evers, A.S.; Zorumski, C.F.; Mennerick, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3201-3204.
- ³⁴Jiang, X.; Wang, J.; Hu, J.; Ge, Z.; Hu, Y.; Hu, H.; Covey, D.F. *Steroids* **2001**, *66*, 655-662.
- ³⁵Wang, C.; Wang, S.; Xu, Y.; Hu, Y.; Hu, H. *Steroids* **2003**, *68*, 677-683.

-
- ³⁶Ayan, D.; Roy, J.; Maltais, R.; Poirier, D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *127*, 324-330.
- ³⁷Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider G. *Steroids* **2003**, *68*, 277-288.
- ³⁸Minorics, R.; Bózsity N.; Wölfling, J.; Mernyák, E.; Schneider G.; Márki, Á.; Falkay, G.; Ocsosvzki, I.; Zupkó, I. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2012**, *132*, 168-175.
- ³⁹Tharamani, Ch. N.; Mahmoud, Kh. A.; Kraatz, H.-B. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2009**, *137*, 253-258.
- ⁴⁰Willener, Y.; Joly, K. M.; Moody, C. J.; Tucker, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1225-1233.
- ⁴¹Caballero, A.; White, N. G.; Beer, P. D. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 3694-3698.
- ⁴²Chantson, J. T.; Falzacappa, M. V. V.; Crovella, Metzler-Nolte, S. N. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4564-4572.
- ⁴³Corry, A. J.; O'Donovan, N.; Mooney, Á.; O'Sullivan, D.; Rai, D. K.; Kenny, P. T. M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 880-885.
- ⁴⁴Kondapi, A. K.; Satyanarayana, N.; Saikrishna, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **2006**, *450*, 123-132.
- ⁴⁵Wu, X.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2299-2302.
- ⁴⁶Miklán, Zs.; Szabó, R.; Zsoldos-Mády, V.; Reményi, J.; Bánóczi, Z.; Hudecz, F. *Biopolymers* **2007**, *88*, 108-114.
- ⁴⁷Medina, J.C.; Gay, I.; Chen, Z.; Echegoyen, L.; Gokel, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 365-366.
- ⁴⁸Wang, K.; Munoz, S.; Zhang, L.; Castro, R. Kaifer, A. E.; Gokel, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6707-6715.
- ⁴⁹Nakamura, N.; Hanasaki, T.; Onoi, H. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1993**, *225*, 269-277.
- ⁵⁰Nakamura, N.; Onoi, H.; Oida, T.; Hanasaki, T. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1994**, *257*, 43-48.
- ⁵¹Nakamura, N.; Oida, T.; Shonago, M.; Onoi, H.; Hanasaki, T. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1995**, *265*, 1-8.
- ⁵²Apreutesei, D.; Lisa, G.; Akutsu, H.; Hurduc, N.; Nakatsuji, S.; Scutaru, D. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 1022-1037.
- ⁵³Apreutesei, D.; Lisa, G.; Scutaru, D.; Hurduc, N. *J. Optoelectron. Adv. M.* **2006**, *8*, 737-740.
- ⁵⁴Deschenaux, R.; Serrano, E.; Levelut, A. M. *Chem. Commun.* **1997**, *16*, 1577-1578.

-
- ⁵⁵Gao, Y.; Shreeve, J. M. *J. Inorg. Org. Polym. Mater.* **2007**, *17*, 19-36.
- ⁵⁶Liu, J.; Yan, J.; Yuan, X.; Liu, K.; Peng, J.; Fang, Y. *J. Colloid Interface Sci.* **2008**, *318*, 397-404.
- ⁵⁷Shimada, K.; Orii, S.; Tanaka, M.; Nambara, T. *J. Chromatogr.* **1986**, *352*, 329-335.
- ⁵⁸Shimada, K.; Nagashima, E.; Orii, S.; Nambara, T. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1987**, *5*, 361-368.
- ⁵⁹Osella, D.; Gambino, O.; Dutto, G.C.; Nervi, C.; Jaouen, G.; Vessieres, A. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *218*, 207-210.
- ⁶⁰Quirke, J. M. E.; Adams, C. L.; Van Berkel, G. J. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 1302-1315.
- ⁶¹Van Berkel, G. J.; Quirke, J. M. E.; Tigani, R. A.; Dilley, A. S.; Covey, T. R. *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 1544-1554.
- ⁶²Williams, D.; Chen, S.; Young, M. K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2001**, *15*, 182-186.
- ⁶³Vessieres, A.; Vaillant, C.; Gruselle, M.; Vichard, D.; Jaouen, G. *Chem. Commun.* **1990**, issue: 11, 837-839.
- ⁶⁴Osella, D.; Nervi, C.; Galeotti, F.; Cavigiolo, G.; Vessieres, A.; Jaouen, G. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3289-3298.
- ⁶⁵Ferber, B.; Top, S.; Vessieres, A.; Welter, R.; Jaouen, G. *Organometallics* **2006**, *25*, 5730-5739.
- ⁶⁶Top, S.; Thibaudeau, C.; Vessieres, A.; Brulé, E.; Le Bideau, F.; Joerger, J. M.; Plamont, M. A.; Samreth, S.; Edgar, A.; Marrot, J.; Herson, P.; Jaouen, G. *Organometallics* **2009**, *28*, 1414-1424.
- ⁶⁷Manosroi, J.; Rueanto, K.; Boonpisuttinant, K.; Manosroi, W.; Biot, C.; Akazawa, H.; Akihisa, T.; Issarangporn, W.; Manosroi, A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3937-3943.
- ⁶⁸Krieg, R.; Wyrwa, R.; Möllmann, U.; Görls, H.; Schönecker, B. *Steroids* **1998**, *63*, 531-541.
- ⁶⁹Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133.
- ⁷⁰Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933-2945.
- ⁷¹Grigg, R.; Mutton, S. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5515-5548.
- ⁷²Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- ⁷³Tietze, L. F.; Singidi, R. R.; Gericke, K. M.; Bockemeier, H.; Laatsch, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *35*, 5875-5878.
- ⁷⁴Willy, B.; Müller, T. J. J. *ARKIVOC* **2008**, 195-208.

-
- ⁷⁵Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.
- ⁷⁶Bertus, P.; Fécourt, F.; Bauder, C.; Pale, P. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 12-14.
- ⁷⁷Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194.
- ⁷⁸a) Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6449-6452. b) Miao, H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1765-1768.
- ⁷⁹Areadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F.; Pace, P.; Sanzi, G. *Synlett* **1995**, 823-824.
- ⁸⁰Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Organometallics* **2008**, *27*, 3924-3932.
- ⁸¹Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6449-6452.
- ⁸²Ozawa, F.; Soyama, H.; Yanagihara, H.; Aoyama, I.; Takino, H.; Izawa, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *J. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3235-3245.
- ⁸³Lin, Y.-S.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1998**, *17*, 3466-3478.
- ⁸⁴Colquhoun, H. M.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Plenum Press, New York, **1991**, 26-28.
- ⁸⁵Sakakura, T.; Chaisupakitsin, M.; Hayahi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 205-211.
- ⁸⁶Ács, P.; Jakab, B.; Takács, A.; Kollár, L. *Steroids* **2007**, *72*, 627-632.
- ⁸⁷Ács, P.; Takács, A.; Kiss, M.; Pálincás, N.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2011**, *76*, 280-290.
- ⁸⁸Kiss, M.; Pálincás, N.; Takács, A.; Mahó, S.; Kollár, L. *Steroids* **2013**, *78*, 693-699.
- ⁸⁹Carrilho, R. M. B.; Pereira, M. M.; Moreno, M. J. S. M.; Takács, A.; Kollár, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2763-2765.
- ⁹⁰Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *Green Chem.* **2003**, *5*, 643-645.
- ⁹¹Müller, E.; Péczely, G.; Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Kokotos, G.; Bellis, E.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 797-802.
- ⁹²Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2008**, *73*, 669-675.
- ⁹³Takács, A.; Ács, P.; Berente, Z.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2010**, *75*, 1075-1081.
- ⁹⁴Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. *Steroids* **2009**, *74*, 419-423.
- ⁹⁵Barton, D. H. R.; O'Brien, R. E.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 470-476.

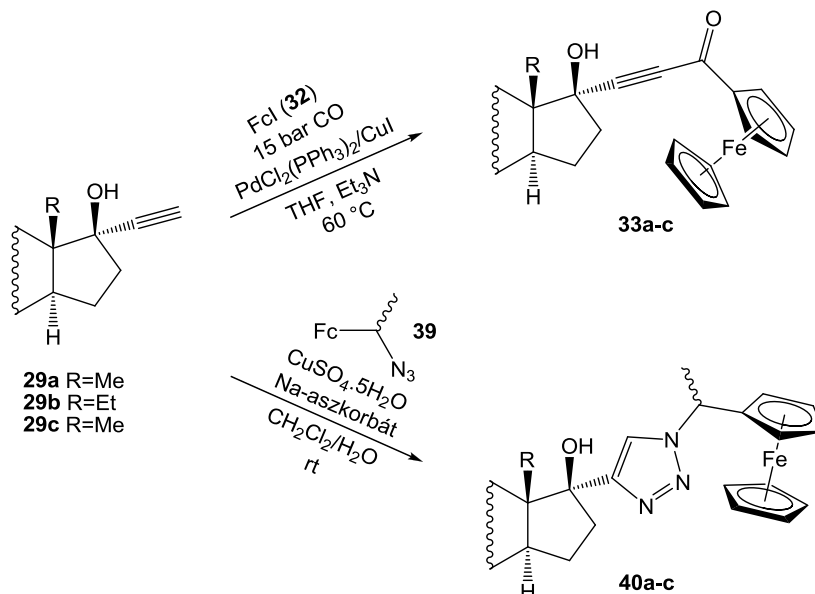
-
- ⁹⁶Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1605-1608.
- ⁹⁷Balogh, J.; Zsoldos-Mády, V.; Frigyes, D.; Bényei, A. C.; Skoda-Földes, R.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1614-1618.
- ⁹⁸Balogh, J.; Skoda-Földes, R.; Vazdar, K.; Habuš, I. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *703*, 51-55.
- ⁹⁹Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc., London* **1961**, 357-396.
- ¹⁰⁰Tornøe C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- ¹⁰¹Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- ¹⁰²Zhang, L. L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- ¹⁰³Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315.
- ¹⁰⁴Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.
- ¹⁰⁵Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192-3193.
- ¹⁰⁶Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.
- ¹⁰⁷Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152-9153.
- ¹⁰⁸Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Gardinier, S.; Lim, Y.-H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696-12704.
- ¹⁰⁹Campbell-Verduyn, L. S.; Mirfeizi, L.; Dierckx, R. A.; Elsinga, P. H.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2009**, 2139-2141.
- ¹¹⁰Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250-2255.
- ¹¹¹Buckley, B. R.; Dann, S. E.; Heaney, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6278-6284.
- ¹¹²Nnane, I. P.; Njar, V. C. O.; Brodie, A. A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2001**, *78*, 241-246.
- ¹¹³Frank, É.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Steroids* **2011**, *76*, 1141-1148.
- ¹¹⁴Kádár, Z.; Baji, A.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J.; Frank, É. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8051-8057.
- ¹¹⁵Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, G.; Zupkó, I.; Frank, É. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1396-1402.
- ¹¹⁶Molnár, J.; Frank, É.; Minorics, R.; Kádár, Z.; Ocsovszki, I.; Schönecker, B.; Wölfling, J.; Zupkó, I. *PLoS One* **2015**, *10*, e0118104.

-
- ¹¹⁷Banday, A. H.; Verma, M.; Srikakulam, S.; Gupta, B. D.; Sampath Kumar, H. M. *Steroids* **2010**, *75*, 801-804.
- ¹¹⁸Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Montenegro, H. E.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3555-3558.
- ¹¹⁹Vijayalakshmi, N.; Maitra, U. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 768-774.
- ¹²⁰Zhong, Z. Q.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2891-2894.
- ¹²¹Whitmarsh, S. D.; Redmond, A. P.; Sgarlata, V.; Davis, A. P. *Chem. Commun.* **2008**, 3669-3671.
- ¹²²Kumar, A.; Pandey, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5842-5845.
- ¹²³Zhang, J. W.; Luo, J. T.; Zhu, X. X. *Langmuir* **2010**, *26*, 2958-2962.
- ¹²⁴Echemendía, R.; Concepción, O.; Morales, F. E.; Paixão, M. W. Rivera, D. G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3297-3305.
- ¹²⁵Bol'shakov, O. I.; Lebedyeva, I. O.; Katritzky, A. R. *Synthesis* **2012**, *44*, A-G.
- ¹²⁶Li, Z.; Bittmann, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8376-8382.
- ¹²⁷Majumdar, K. C.; Mondal, S.; Sinha, R. K. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1255-1260.
- ¹²⁸Cui, Z.; Zhang, Y.; He, S. *Colloid Polym. Sci.* **2008**, *286*, 1553-1559.
- ¹²⁹Guillaneux, D.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2502-2505.
- ¹³⁰Watanabe, M.; Araki, S.; Butsugan, Y.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2218-2224.
- ¹³¹Masi, S.; Top, S.; Boubekur, L.; Jaouen, G.; Mundwiler, S.; Spingler, B.; Alberto, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2013-2017.
- ¹³²Casas-Solvas, J. M.; Vargas-Berenguel, A.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3687-3690.
- ¹³³Lee, E.; Park, S. K.; Lee, H. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1981**, *2*, 105-112.
- ¹³⁴Balogh, J.; Mahó, S.; Háda, V.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Synthesis* **2008**, 3040-3042.
- ¹³⁵Skoda-Földes, R.; Csákai, Z.; Kollár, L.; Szalontai, G.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Steroids* **1995**, *60*, 786-790.
- ¹³⁶Kunsági-Máté, S.; Skoda-Földes, R.; Szepes, L.; Végh, E.; Kollár, L. *J. Biochem. Bioph. Methods* **2004**, *61*, 69-75.
- ¹³⁷Murakami, Y.; Watanabe, T.; Suzuki, H.; Kotake, N.; Takahashi, T.; Toyonari, K.; Ohno, M.; Takase, K.; Suzuki, T.; Kondo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1739-1744.
- ¹³⁸Jaeger, M.; Aspers R. L. E. G. „Steroids and NMR” Annual reports on NMR spectroscopy (Eds. Webb G. A.) Academic Press, Oxford, **2012**, 115-285.

-
- ¹³⁹Urbán, B.; Srankó, D.; Sárfán, G.; Üрге, L.; Darvas, F.; Bakos, J.; Skoda-Földes, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *395*, 364-372.
- ¹⁴⁰Garegg, J. P. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 845-858.
- ¹⁴¹Schneider, G.; Görbe, T.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sohár, P.; Minorics, R.; Zupkó, I. *Steroids* **2015**, *98*, 153-165.
- ¹⁴²Fehér, K.; Balogh, J.; Csók, Z.; Kégl, T.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Steroids* **2012**, *77*, 738-744.
- ¹⁴³Bacsa, I.; Jójárt, R.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Maróti, P.; Herman, B. E.; Szécsi, M.; Mernyák, E. *Steroids* **2015**, *104*, 230-236.
- ¹⁴⁴Sághy, É.; Szőke, É.; Payrits, M.; Helyes, Z.; Börzsei, R.; Erostyák, J.; Jánosi, T. Z.; Sétáló, G., Jr.; Szolcsányi, J. *Pharmacol. Res.* **2015**, *100*, 101-116.
- ¹⁴⁵Welch, J. M.; Simon, S. A.; Reinhart, P. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 13889-13894.
- ¹⁴⁶Tuba Z.; Horváth J.; Széles J.; Kollár L.; Balogh G. (Richter Gedeon Nyrt.)
WO 9500531, **1995**.
- ¹⁴⁷Mukherjee, C.; Ghosh, S.; Nandi, P.; Sen, P. C.; Misra, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 6012-6019.
- ¹⁴⁸Lin, W.; Zhang, X.; He, Z.; Jin, Y.; Gong, L.; Mi, A. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3279-3284.
- ¹⁴⁹Beer, P. D.; Smith, D. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 417-423.
- ¹⁵⁰Vicennati, P.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2248-2253.
- ¹⁵¹Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J.; Desamparados Velasco, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 5836-5843.

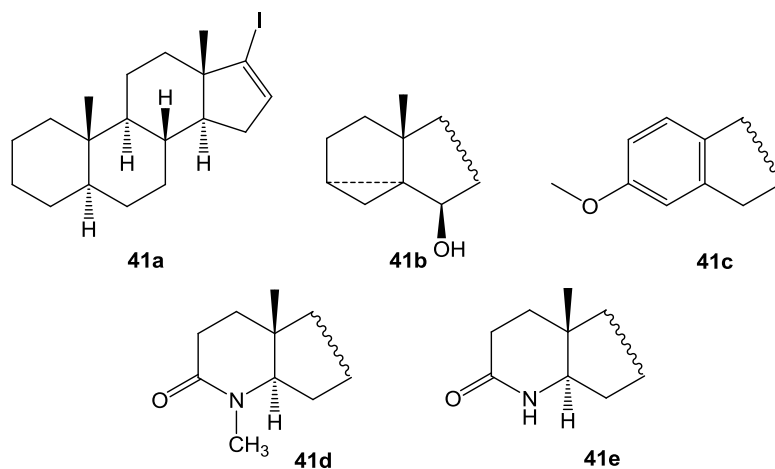
A doktori (PhD) értekezés tézisei

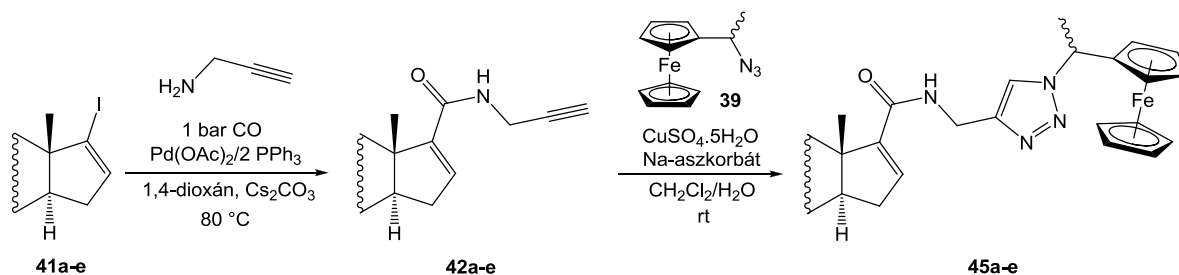
1. Két szintézisúton végeztem el a **29a-c** etinil-szteroidok ferrocénnel történő kapcsolását: palládium-katalizált karbonilatív Sonogashira reakcióval és réz-katalizált azid-alkin cikloaddícióval.



A **33a** alkinil-ke-ton továbbalakítása pirazol származékká nem járt sikerrel, míg a réz-katalizált azid-alkin cikloaddícióval egy lépésben, jó hozammal jutottam a triazol gyűrűt tartalmazó **40a-c** vegyületekhez. Megállapítottam, hogy az utóbbi módszer alkalmas heterociklust tartalmazó szteroid-ferrocén konjugátumok előállítására.

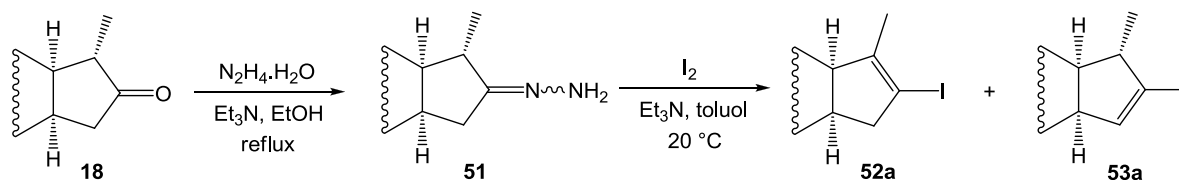
2. A munka folytatásaként az alábbi jód-alkén szerkezeti egységet tartalmazó szteroidokból kiindulva **42a-e** alkinil-szteroidokat állítottam elő palládium-katalizált aminokarbonilezéssel.





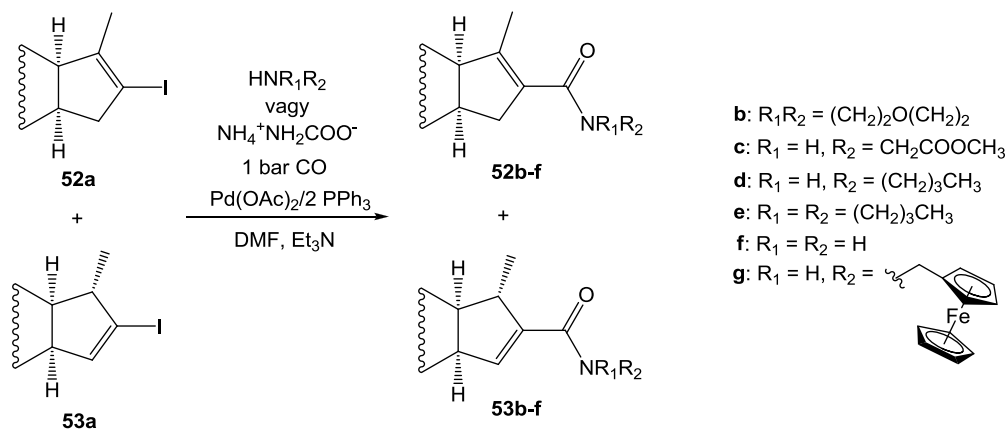
Megfigyeltem, hogy a **42a-e** szteroidok azid-alkin cikloaddícióval szelektíven és jó hozammal alakíthatók át a **45a-e** ferrocénszármazékokká. A két reakciólépés során előállítottam 12 új, az irodalomban eddig nem ismert szteránvázás vegyületet.

3. A nem természetes alapvázal rendelkező 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidot (**18**) jód-alkénné alakítottam Barton módszerével.



Megállapítottam, hogy a második reakciólépés 16-jód-16-én (**52a**) és 16-jód-15-én (**53a**) izomerekhez vezet (**52a/53a** = 45/55). A két jód-alkén oszlopkromatográfias elválasztása nem járt sikerrel, ezért a további kísérletek során elegyüket használtam fel kiindulási vegyületekként.

4. Megfigyeltem, hogy az **52a/53a** szteroidok aminokarbonilezési reakciója különböző *N*-nukleofilekkel szelektíven és jó hozammal szolgáltatja az **52b-g** és **53b-g** karboxamidokat, azonban az **52a** szteroid reakciókészsége elmarad az **53a** jód-alkénétől.

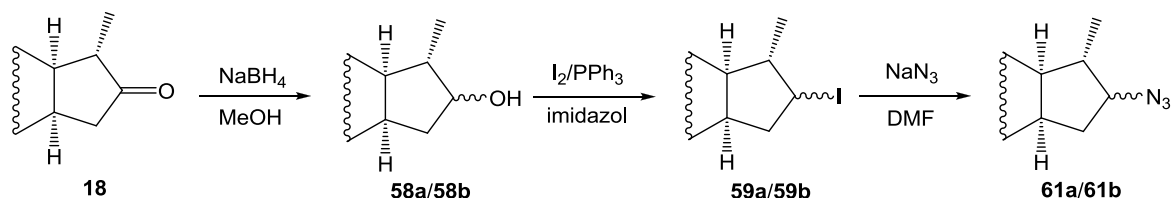


(a) Bizonyítottam, hogy a reakciósebességet az alkalmazott *N*-nukleofilek nagyobb térkitöltése nagyobb mértékben befolyásolja, mint azok bázicitása. Az **52a** szteroid csökkent reakciókészségét a C-17 helyen lévő metilcsoport és a jód-alkén molekularész egy síkban való elhelyezkedésével és térbeli közelségével indokoltam. Palládiumtartalmú heterogén katalizátor jelenlétében a reakció nagyobb szelektivitással játszódott le, ami a katalizátor nagy térkitöltése miatt szintén a szterikus gátlást igazolja.

(b) Megvalósítottam **52b** és **53b** karboxamidok hidrogénezését, ekkor egységes termék, 16 α -karboxamido-17 α -metil származék keletkezett.

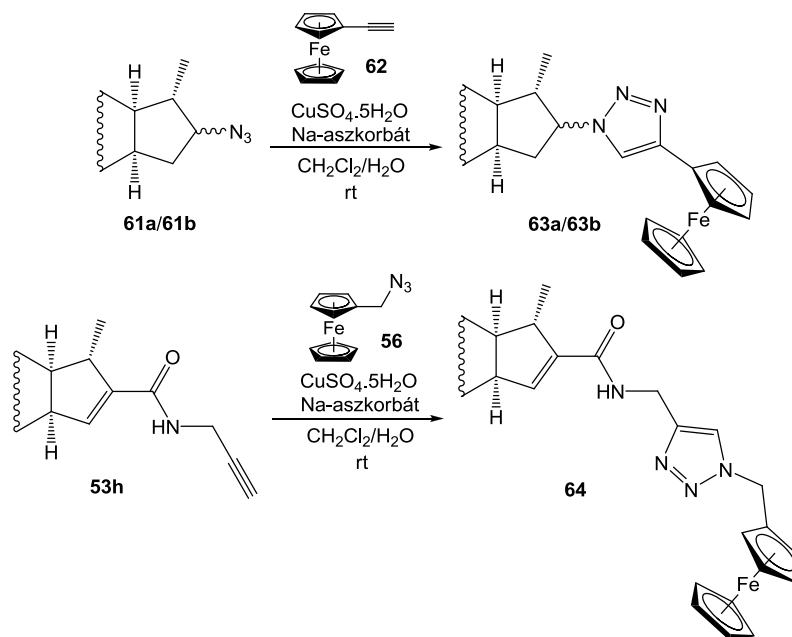
(c) Az aminokarbonilezési reakciók során 13 új szerkezetű 13 α -18-nor-16-karboxamido szteroidot állítottam elő.

5. Megvalósítottam a 16-oxo-18-nor-13 α -szteroid (**18**) azid származékká alakítását, három reakciólépésben.



A **18** szteroid redukciója során a 16 β -hidroxi-származék (**58a**) képződött főtermékként (**58a/58b** = 93/7). Az **58a/58b** Appel reakciójában az irodalmi adatokkal ellentétben főtermékként a 16 β -jód-származékot (**59a**) azonosítottam. Az aziddá történő átalakítás szintén epimer elegyhez vezetett, mivel az **58a,b** és **59a,b** vegyületek kromatográfiás elválasztása sikertelen volt.

6. A nem természetes vázzal rendelkező **61a/61b** azidok, illetve **53h** alkinil-szteroid azid-alkin cikloaddícióját végeztem el a megfelelő ferrocéntartalmú reagensek jelenlétében.



Felismertem, hogy jelentősen magasabb hozam érhető el, ha a triazol gyűrű kialakítása a szteránváztól távolabbi pozícióban történik.

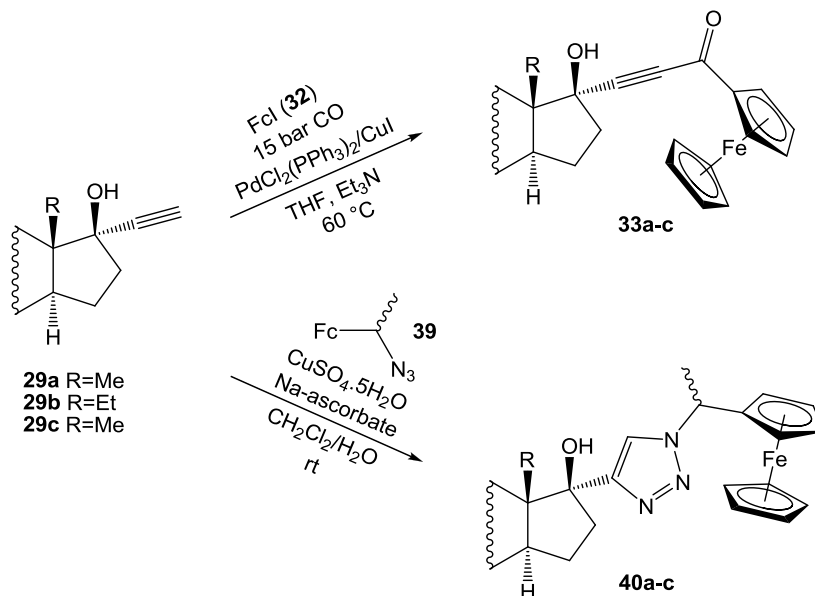
7. Az előállított vegyületek biológiai hatásvizsgálatát két területen végezték.

(a) A laktám A gyűrűt tartalmazó androsztánvázas (**42e**, **45e**), valamint ösztránvázas (**42c**, **45c**) alkinil-szteroidok és szteroid-ferrocén konjugátumok 17β -HSD1 enzim inhibitor hatását *in vitro* vizsgálták. Megállapították, hogy a ferrocéntartalmú triazolok nagyobb enzimgátló hatással rendelkeznek azok alapvegyületeihez képest.

(b) Bizonyították, hogy a nem természetes vázzal rendelkező **53h** karboxamid és ferrocénszármazéka (**64**) is képes csökkenteni a TRPV1 receptor aktivációját trigeminális-ganglionsejteken.

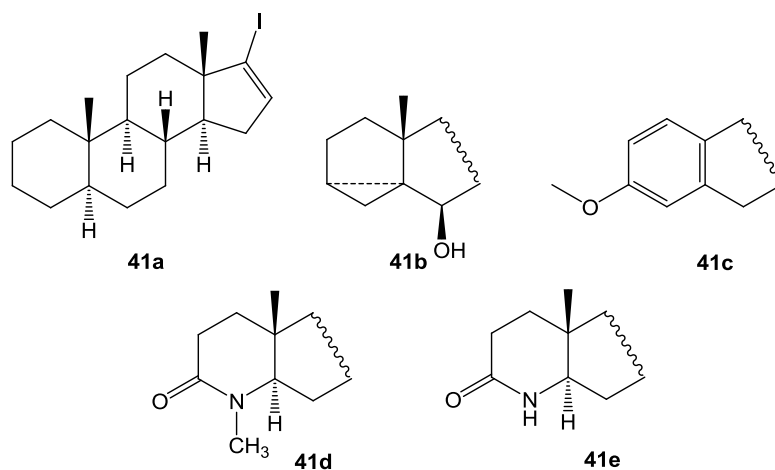
Theses of the PhD

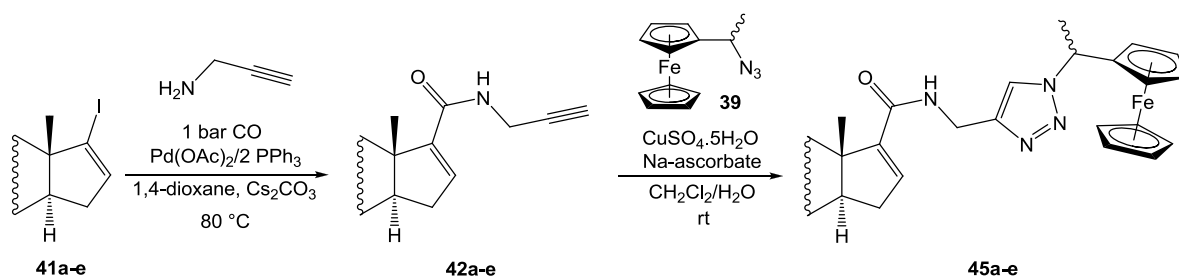
1. Ferrocene-labelled steroids were obtained *via* palladium-catalyzed carbonylative Sonogashira coupling and copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition starting from **29a-c** ethynyl-steroids.



The conversion of **33a** alkyne-ketone to a pirazole derivative was attempted, but only traces of the desired product could be isolated. The azide-alkyne cycloaddition was found to be a more effective methodology for the synthesis of C-17 heterocyclic steroid-ferrocene derivatives.

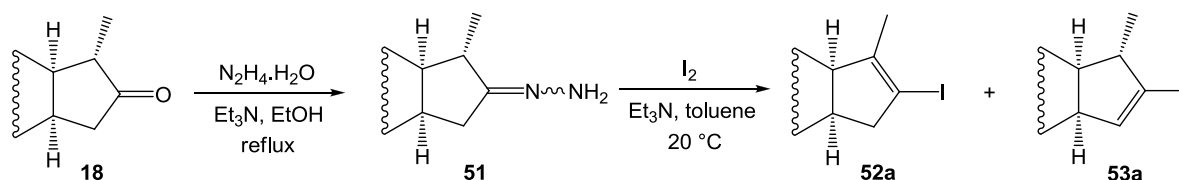
2. Alkynyl-steroids were synthesized *via* palladium-catalyzed aminocarbonylation reaction from **41a-e** iodoalkenes.





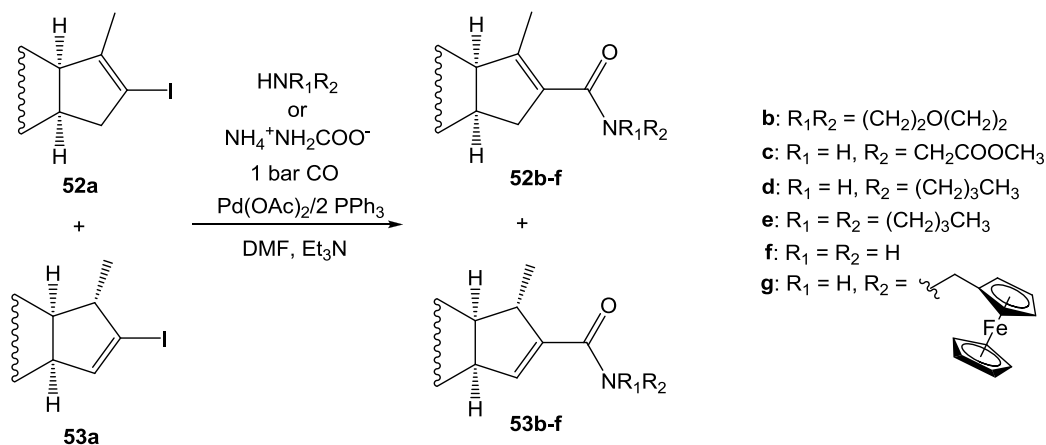
The cycloaddition step from alkynyl-steroids **42a-e** led to **45a-e** ferrocene derivatives selectively. The two reaction steps provided 12 previously unknown steroid compounds.

3. An unnatural 16-oxo-18-nor-13 α -steroid (**18**) was converted to iodoalkenes by Barton's methodology.



It was found that the oxidation with iodine resulted in the formation of 16-iodo-16-ene (**52a**) and 16-iodo-15-ene (**53a**) isomers (**52a/53a** = 45/55). The two regioisomeric products could not be separated from each other by column chromatography, therefore their mixture was used as a starting material in aminocarbonylation reaction.

4. Selective aminocarbonylation of **52a/53a** steroids was carried out with various *N*-nucleophiles, moreover **52b-g** and **53b-g** carboxamides were isolated in good yields. A marked difference in the reactivities of iodoalkenes was observed, steroid **52a** was less reactive especially in the reaction with secondary amines.

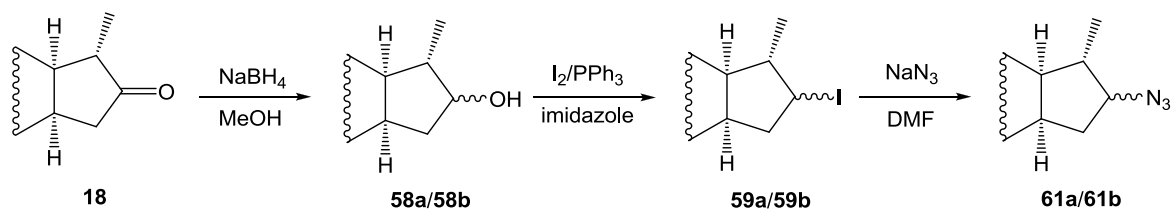


(a) It was found that during aminocarbonylation of **52a**, the reaction rate depends on the steric bulk of the amine rather than its basicity. Lower reactivity had been explained by a steric hindrance caused by the planar disposition and close proximity of the 17-methyl and 16-iodo groups. In the presence of a heterogeneous silica-palladium catalyst the greatest bulk of the heterogeneous catalyst may enhance the difference between the reactivity of **52a** and **53a**.

(b) The reduction of **52b** and **53b** carboxamides led to a 16 α -carboxamido-17 α -methyl derivative.

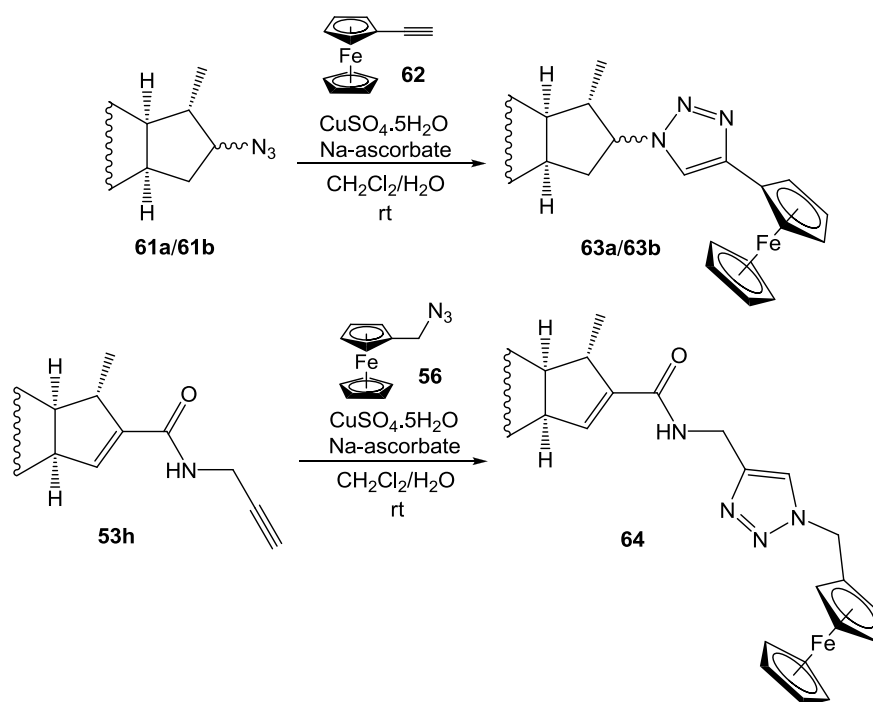
(c) 13 New 13 α -18-nor-16-karboxamido steroids were isolated *via* this method.

5. 16-Azido steroids (**61a/61b**) were prepared starting from a 16-oxo-18-nor-13 α -steroid (**18**) in a three-step reaction sequence.



The reduction of **18** led to a 16-hydroxy epimer mixture (**58a/58b** = 93/7). Contrary to the literature data, in case of Appel reaction the main product was the 16 β -iodo derivative (**59a**). The conversion of **59a/59b** iodo-steroids to azide derivatives led to an isomer mixture too. The two isomers could not be separated from each other by column chromatography.

6. The cycloaddition of unnatural **61a/61b** steroids and **53h** alkynyl-steroid was studied in the presence of the appropriate ferrocene derivatives.



It was found that azide group in a sterically hindered position may withhold the formation of the triazole group. In case of *N*-propargyl-carboxamide **53h** excellent yield was achieved, which can be explained by the fact that in this case the click reaction takes place farther away from the steroid backbone.

7. Biological activity of some new compounds was evaluated in two fields.

(a) Androstane (**42e**, **45e**) and estrane based (**42c**, **45c**) alkyne steroids and their ferrocene derivatives were studied for the inhibition of 17β -HSD1 enzyme *in vitro*. The steroid-ferrocene conjugates showed higher inhibitory effect than the starting steroids.

(b) It was found that unnatural **53h** alkyne-steroid and its ferrocene derivative (**64**) were able to decrease the activation of TRPV1 receptor on trigeminal ganglion neurons.

A disszertáció alapját képező tudományos közlemények és előadások/poszterek

Közlemények:

1. **E. Szánti-Pintér**, J. Balogh, Z. Csók, L. Kollár, Á. Gömöry, R. Skoda-Földes
Synthesis of steroid-ferrocene conjugates of steroidal 17-carboxamides *via* a palladium-catalyzed aminocarbonylation - Copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction sequence
Steroids **2011**, 76, 1377-1382.
IF: 2.829 (2011)
2. **E. Szánti-Pintér**, Z. Csók, L. Kollár, K. Vékey, R. Skoda-Földes
Synthesis of ferrocene-labelled steroid derivatives *via* homogeneous catalytic methods
Journal of Organometallic Chemistry **2012**, 718, 105-107.
IF: 2.000 (2012)
3. **E. Szánti-Pintér**, Z. Csók, Z. Berente, L. Kollár, R. Skoda-Földes
Synthesis of novel 13 α -18-nor-16-carboxamido steroids *via* a palladium-catalyzed aminocarbonylation reaction
Steroids **2013**, 78, 1177-1182.
IF: 2.716 (2013)
4. **E. Szánti-Pintér**, J. Wouters, Á. Gömöry, É. Sághy, É. Szőke, Zs. Helyes, L. Kollár, R. Skoda-Földes
Synthesis of novel 13 α -18-norandrostane-ferrocene conjugates *via* homogeneous catalytic methods and their investigation on TRPV1 receptor activation
Steroids **2015**, 104, 284-293.
IF: 2.639 (2014/15)

Előadások:

1. **E. Szánti-Pintér**, K. Fehér, J. Balogh, R. Skoda-Földes
Synthesis of steroid-ferrocene conjugates via copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (P21) (poszter)
Innovation-V, Workshop on Innovative Catalysis (COST D40), Valletta, Malta, 14-16 June, 2011.
2. **E. Szánti-Pintér**, R. Skoda-Földes
Palladium-catalyzed aminocarbonylation of steroidal alkenyl halogenides (P154) (poszter)
13th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS 2012), Leuven, Belgium, 15-20 July, 2012.
3. **Szánti-Pintér, E.**; Skoda-Földes, R.
Új szerkezetű 13-epi-szteroid származékok szintézise aminokarbonilezési reakcióval (poszter)
18. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Félixfürdő, Románia, 2012. november 22-25.

4. **E. Szánti-Pintér**, J. Herczig, R. Skoda-Földes
Synthesis of novel 13 α -steroid-ferrocene conjugates (P41B) (poszter)
20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry, St Andrews, Scotland, 30 June-4 July, 2013.
5. **E. Szánti-Pintér**, J. Wouters, R. Skoda-Földes
Synthesis of unnatural 13 α -steroid-ferrocene derivatives (2P134) (poszter)
XXVI. International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), Sapporo, Japan, 13-18 July, 2014.
6. **E. Szánti-Pintér**, B. E. Herman, M. Szécsi, R. Skoda-Földes
Synthesis and pharmacological evaluation of steroid-ferrocene derivatives (P43) (poszter)
International Symposium on Synthesis and Catalysis 2015 (ISySyCat 2015), Évora, Portugal, 2-4 August, 2015.
7. **Szánti-Pintér, E.**; Skoda-Földes, R.
Szteroid-ferrocén konjugátumok előállítása (előadás)
17. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, Románia, 2011. november 3-6.
8. **Szánti-Pintér, E.**; Skoda-Földes, R.
Szteránvázás alkinek 1,3-dipoláris cikloaddíciójának vizsgálata (előadás)
Magyar Kémikusok Egyesülete Veszprém megyei Területi Szervezetének ülése, Veszprém, 2011. december 7.
9. **Szánti-Pintér, E.**; Skoda-Földes, R.
Újfajta 13 α -szteroid származékok szintézise homogénkatalitikus módszerekkel (előadás)
15. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2013. október 28-30.
10. **Szánti-Pintér, E.**; Skoda-Földes, R.
Új szerkezetű 13 α -szteroid származékok szintézise aminokarbonilezési reakcióval (előadás)
Magyar Tudományos Akadémia Szteroid és Terpenoidkémiai Munkabizottság ülése, Budapest, 2013. november 12.
11. **Szánti-Pintér, E.**; Skoda-Földes, R.
Új szerkezetű 13 α -szteroid-ferrocén származékok szintézise homogénkatalitikus reakciókkal (előadás)
19. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Nagybánya, Románia, 2013. november 21-24.
12. **Szánti-Pintér, E.**; Skoda-Földes, R.
Ferrocén tartalmú 13 α -szteroid származékok előállítása (előadás)
Magyar Tudományos Akadémia Szteroid és Terpenoidkémiai Munkabizottság ülése, Szeged, 2014. október 31.
13. **Szánti-Pintér, E.**; Fehér, K.; Balogh, J.; Skoda-Földes R.
Ferrocénnel jelzett szteroidok előállítása (előadás)
MKE 2. Nemzeti Konferencia, Hajdúszoboszló, 2015. augusztus 31 - szeptember 2.