

# DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Fehér Klaudia

Veszprém

2018



**PANNON EGYETEM**



**RÉZKATALIZÁLT AZID-ALKIN CIKLOADDÍCIÓ:  
SZINTÉZIS ÉS KATALIZÁTORFEJLESZTÉS**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

DOI:10.18136/PE.2018.692

**Készítette:  
Fehér Klaudia  
okleveles vegyészmérnök**

**Témavezető:  
Skodáné Dr. Földes Rita  
egyetemi tanár**

**Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola**

**Kémia Intézet  
Szerves Kémia Intézeti Tanszék  
Veszprém**

**2018**

**RÉZKATALIZÁLT AZID-ALKIN CIKLOADDÍCIÓ: SZINTÉZIS ÉS  
KATALIZÁTORFEJLESZTÉS**

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

Írta: Fehér Klaudia

Témavezető: Skodáné Dr. Földes Rita

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....

(témavezető)

A jelölt a doktori szigorlaton ..... %-ot ért el,  
Veszprém/Keszthely,

.....

(a Szigorlati Bizottság elnöke)

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: ..... igen /nem

.....

(bíráló)

Bíráló neve: ..... igen /nem

.....

(bíráló)

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

Veszprém/Keszthely,

.....

(a Bíráló Bizottság elnöke)

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....  
Veszprém/Keszthely,

.....

(az EDHT elnöke)

# Tartalomjegyzék

|   |    |
|---|----|
| KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....  | 1  |
| TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ .....   | 2  |
| ABSTRACT .....  | 3  |
| ZUSAMMENFASSUNG.....  | 4  |
| RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....  | 5  |
| BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK .....   | 6  |
| 1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ .....  | 7  |
| 1.1. A „click” reakció bemutatása .....   | 7  |
| 1.2. A Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció.....   | 8  |
| 1.3. A CuAAC reakció mechanizmusa.....  | 9  |
| 1.4. Az azid-alkin cikloaddíció katalizátorai .....   | 11 |
| 1.4.1. A homogén katalitikus reakciók katalizátorai .....   | 11 |
| 1.4.2. A heterogén katalitikus reakciók katalizátorai .....   | 12 |
| 1.5. Az 1,4,5-triszubsztituált triazolok előállítása .....  | 13 |
| 1.5.1. Az 5-jód-triazolok előállítása .....   | 14 |
| 1.5.2. Az azid-jódalkin cikloaddíció mechanizmusa.....  | 15 |
| 1.5.3. Az azid és terminális alkin jódforrás jelenlétében lejátszódó cikloaddíciójának mechanizmusa ..... | 17 |
| 1.5.4. Az 5-jód-triazolok továbbépítésére felhasznált reakciók .....                                      | 18 |
| 1.5.5. A Suzuki-kapcsolás .....   | 19 |
| 1.5.6. A Sonogashira-kapcsolás .....  | 20 |
| 1.6. Az 1,2,3-triazolok jelentősége .....   | 20 |
| 1.7. A ferrocén biológiai jelentősége.....  | 22 |
| 1.7.1. A ferrocenil-triazolok jelentősége.....  | 24 |
| 1.7.2. Ferrocenil-triazolok előállítása CuAAC reakcióval .....  | 26 |
| 1.8. Oldalláncban heterociklust tartalmazó szteroidok jelentősége.....                                    | 28 |
| 1.8.1. Szteroid-triazolok jelentősége .....   | 29 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1.8.2. | Szteránvázat tartalmazó triazolok előállítása CuAAC reakcióval .....   | 31 |
| 1.8.3. | Triazolilcsoportot tartalmazó ferrocén-szteroid konjugátumok előállítása.....                                      | 34 |
| 2.     | SAJÁT VIZSGÁLATOK.....   | 37 |
| 2.1.   | Szteránvázás triazolok előállítása.....  | 37 |
| 2.1.1. | A kiindulási anyagok előállítása .....   | 37 |
| 2.1.2. | Szteránvázás triazolok előállítása.....  | 39 |
| 2.2.   | Reakciók heterogén katalizátor alkalmazásával .....  | 44 |
| 2.2.1. | Katalizátorok kialakítása .....  | 44 |
| 2.2.2. | A katalizátorok szerkezetének vizsgálata.....  | 46 |
| 2.2.3. | Reakciókörülmények optimalizálása.....   | 51 |
| 2.2.4. | CuAAC reakció egyéb szubsztrátumokkal .....  | 56 |
| 2.3.   | 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása homogén körülmények között .....   | 59 |
| 2.3.1. | 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása katalitikus úton .....   | 59 |
| 2.3.2. | 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása sztöchiometrikus úton.....   | 61 |
| 2.3.3. | Kapcsolási reakciók.....   | 67 |
| 2.4.   | Biológiai hatásvizsgálat-STS gátlás .....  | 70 |
| 3.     | KÍSÉRLETI RÉSZ .....   | 73 |
| 3.1.   | Felhasznált anyagok .....  | 73 |
| 3.2.   | Analitikai vizsgálatok és készülékek.....  | 73 |
| 3.3.   | A kísérletek kivitelezése.....   | 75 |
| 3.3.1. | Szteránvázás azidoalkoholok (2a, 2b, 2c) előállítása.....  | 75 |
| 3.3.2. | A ferrocenil-propénamid (7a) előállítása .....   | 76 |
| 3.3.3. | A 16 $\beta$ -(4-Ferrocenil-1,2,3-triazol-1-il)-17 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androsztán (8ab) előállítása..... | 78 |
| 3.3.4. | A szteroid-triazolok (8aa-8af, 8ba-8bf, 8ca, 8cf) előállítása (D módszer).....                                     | 79 |
| 3.3.5. | Heterogén katalizátorok kialakítása .....  | 86 |
| 3.3.6. | Benzil-azid (2d) előállítása [147].....  | 88 |

|         |  |     |
|---------|--|-----|
| 3.3.7.  | Azidometil-ferrocén (2e) előállítása.....  | 88  |
| 3.3.8.  | Azid-alkin cikloaddíció kivitelezése heterogén katalizátorral (8dc, 8de-8di, 8ec, 8ee, 8ef, 8ei).....              | 89  |
| 3.3.9.  | <i>N</i> -jód-morfolin-hidrogén-jodid (16) előállítása [152].....  | 94  |
| 3.3.10. | 1-Jód-2-fenil-acetilén (17) előállítása [152].....   | 94  |
| 3.3.11. | Trisz((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolil)metil)amin (TBTA) (20) előállítása [153].....                          | 94  |
| 3.3.12. | 4-Fenil-1-ferrocenilmetil-5-jód-1,2,3-triazol (18ec) előállítása katalitikus mennyiségű réz felhasználásával ..... | 95  |
| 3.3.13. | 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása sztöchiometrikus mennyiségű réz felhasználásával.....                            | 96  |
| 3.3.14. | Suzuki-reakció kivitelezése (22-25).....   | 100 |
| 3.3.15. | Sonogashira reakció kivitelezése (26-33).....  | 102 |
| 4.      | ÖSSZEFOGLALÁS.....   | 108 |
| 5.      | IRODALOMJEGYZÉK.....   | 110 |
| 6.      | MELLÉKLETEK.....   | 119 |

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Skodáné Dr. Földes Ritának az elmúlt években nyújtott segítségéért. Szakmai tanácsaival, iránymutatásával és határtalan türelmével nagymértékben hozzájárult munkám eredményességéhez.

Szeretném megköszönni dr. Balogh Jánosnak a tanszéki munkám kezdetén nyújtott szakmai segítségét, hasznos tanácsait.

Az analitikai mérések elvégzéséért köszönet illeti dr. Kollár Lászlót, dr. Szalontai Gábort, dr. Balogh Szabolcsot, Dr. Csók Zsoltot, dr. Halmos Pált, Móring Máriát és Dr. Gömöry Ágneszt. Köszönöm Dr. Kégl Tamásnak, hogy elvégezte a szükséges kvantumkémiai számításokat. Az XPS mérésekért köszönet illeti Dr. Srankó Dávid Ferencet. Köszönöm Dr. Szabó Péternek a heterogén katalizátorról készített IR és Raman felvételeket, valamint az elméleti kémiai számításokat. A biológiai hatásvizsgálatok elvégzéséért köszönet illeti dr. Szécsi Mihályt és Zsigmondné Herman Biankát.

Köszönöm kollégáim, Bagesz, Béla, Eszti és Máté segítségét, a Szerves Kémia Intézeti Tanszék dolgozóinak támogatását, valamint Nagy Enikő és Szellem Balázs laboratóriumi munka során nyújtott aktivitását, lelkes munkavégzését.

Köszönöm Dávidnak, hogy mellettem állt és támogatott az elmúlt években.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Szüleimnek, hogy felneveltek és támogatták egyetemi tanulmányaim elvégzését. Bátyámnak külön köszönöm az iskolai éveim alatt nyújtott segítségét.

A kutatás az OTKA K105632 és a GINOP-2.3.2-15-2016-00049 pályázat keretében valósult meg.



# TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ

## Rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció: szintézis és katalizátorfejlesztés

*Készítette: Fehér Klaudia*

A doktori munka célja 1,4- és 1,4-5-szubsztituált ferrocén- illetve szteroidtartalmú triazolszármazékok előállítása volt. Az így nyert vegyületek az irodalmi analógiák alapján értékes biológiai hatással rendelkezhetnek.

A szerző az 1,4-szubsztituált triazolok szintézisét azid-alkin cikloaddíciós reakcióval valósította meg kezdetben homogén, majd heterogén körülményeket alkalmazva. Vizsgálta három szteránvázas azido-alkohol reakciókészségbeli különbségét, melyet kvantumkémiailag számításokkal is alátámasztottak. A reakciókörülmények optimalizálása után a tervezett vegyületeket mindkét esetben jó hozammal izolálta. Kifejlesztett egy új, hordozóra rögzített rézkatalizátort, részletesen vizsgálta szerkezetét. Bizonyította, hogy ez a katalizátor a cikloaddícióban többször felhasználható.

A szerző 1,4,5-szubsztituált triazolszármazékokat állított elő 5-jód-1,2,3-triazol köztitermékeken keresztül, Pd-katalizált kapcsolási reakciókkal (Suzuki-kapcsolás, Sonogashira-reakció). Az 5-jód-1,2,3-triazolok szintézisére új módszert dolgozott ki. A C-C kapcsolási reakciókat a legtöbb esetben homogén körülmények között kivitelezte. Azt is megállapította, hogy a Suzuki-kapcsolás heterogén Pd-katalizátorral is végrehajtható.

Néhány szteroid-ferrocén konjugátum esetén biológiai alkalmazhatóságot is vizsgáltak. A szteroid szulfatáz enzim (STS) gátlása során a vizsgált vegyületek közül négy származék bizonyult hatékonynak.

A szerző a doktori munkája során szintetizált egyszerű, ferrocénvázas és szteránvázas triazolszármazékok szerkezetét spektroszkópiailag módszerekkel azonosította.

## ABSTRACT

### **Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: synthesis and catalyst development**

*By Klaudia Fehér*

The goal of the PhD work was the synthesis of 1,4- and 1,4,5-substituted triazole derivatives with ferrocene and/or steroid moieties. These new compounds could be interesting because of their potential biological activity.

1,4-Substituted triazoles were synthesized *via* azide-alkyne cycloaddition under homogeneous and heterogeneous conditions. The reactivity difference observed in case of three steroidal azido-alcohols was explained with the help of quantum chemistry calculations. The desired compounds were isolated with good yields. A new heterogeneous copper catalyst was developed and its structure was studied in detail. It was proven that the catalyst could be recycled efficiently in the CuAAC reaction.

1,4,5-Substituted triazole derivatives were synthesized through the formation of 5-iodo-1,2,3-triazoles *via* Pd-catalyzed cross-coupling reactions, such as Suzuki-reaction and Sonogashira-coupling. A new methodology was developed for the synthesis of the intermediate 5-iodo-1,2,3-triazoles. Beside the usual homogeneous conditions, Suzuki-coupling was effected in the presence of a heterogeneous Pd-catalyst, as well.

The pharmacological activity of some new steroid-ferrocene conjugates was evaluated. Four derivatives were proven to be effective in the inhibition of steroid sulfatase enzyme (STS).

Triazole derivatives with simple functional groups, as well as with ferrocene and steroid moieties were synthesized during this work. The structure of the obtained compounds were identified by spectroscopic methods.

# ZUSAMMENFASSUNG

## **Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition: Synthese und Katalysatorentwicklung**

*Von Klaudia Fehér*

Das Ziel der Doktorarbeit ist die Synthese von Ferrocen und Steroidderivaten von 1,4- und 1,4,5-substituierten Triazolen. Diese Derivate können aus biologischem Aspekt interessant sein.

Die 1,4-substituierten Triazolen wurden durch homogene und heterogene Azid-Alkin-Cycloaddition hergestellt. Der Reaktivitätsunterschied von drei Steroid Azidoalkoholen wurde untersucht. Quantenchemie-Berechnungen wurden auch durchgeführt. Die geplanten Derivate wurden mit guter Ausbeute isoliert. Ein heterogener Kupferkatalysator wurde entwickelt und seine Struktur wurde ausführlich studiert. Es wurde gezeigt, dass dieser Katalysator in der Cycloaddition mehrmals verwendet werden kann.

Die 1,4,5-substituierten Derivate wurden durch die Bildung von 5-Jod-1,2,3-Triazolen mit Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen hergestellt. Es wurde eine neue Methode zur Herstellung von 5-Jod-1,2,3-Triazolen ausgeführt. Die Suzuki-Kupplung war effektiv auch mit heterogenen Pd-Katalysatoren.

Die biologische Anwendbarkeit einiger Steroid-Ferrocen-Konjugate wurde untersucht. Vier Derivate waren bei der Hemmung des Sulfatase-Enzyms wirksam.

Während der Doktorarbeit einfache, Ferrocen-markierte und Steroid-markierte Triazol-Derivate wurden synthetisiert. Die Struktur der erhaltenen Verbindungen wurde durch spektroskopische Methoden identifiziert.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

|         |   |
|---------|---|
| CuAAC   | réz-katalizált azid-alkin cikloaddíció                    |
| DIPEA   | <i>N,N</i> -diizopropil-etilamin                          |
| ICP-AES | induktív csatolású plazma atomemissziós spektrometria     |
| NBS     | <i>N</i> -bróm-szukcinimid                                |
| NCS     | <i>N</i> -klór-szukcinimid                                |
| NIS     | <i>N</i> -jód-szukcinimid                                 |
| TBTA    | trisz(benziltriazolilmetil)amin                           |
| TCEP    | trisz(2-karboxietil)foszfán                               |
| TEA     | triethyl-amin   |
| THPTA   | trisz((3-hidroxi-propil-triazolil)metil)amin              |
| TTTA    | trisz((1-tercbutil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolil)metil)amin |
| XPS     | röntgen fotoelektron spektroszkópia                       |

## BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddícióval foglalkoztam, 1,4- és 1,4,5-szubsztituált triazolok előállítását tűztem ki célul. Néhány triazolszármazék jelentős biológiai aktivitással (fájdalomcsillapító, gombaölő, gyulladáscsökkentő hatás stb.) rendelkezik. Ezt a biológiai hatást jelentős mértékben befolyásolhatják a triazolgyűrűhöz kapcsolódó funkciós csoportok. Elsődleges célom szteroid- illetve ferrocéntartalmú vegyületek előállítása volt.

A szteroidok és néhány ferrocénszármazék biológiai jelentősége jól ismert. A szteroidokat hormonhatásuknak köszönhetően az orvostudomány számos területén alkalmazzák. A ferrocénnek önmagában nincs biológiai jelentősége, azonban a hozzá kapcsolt biológiailag aktív vegyületek (szteroidok, antibiotikumok stb.) hatását felerősítheti, módosíthatja. További fontos tulajdonsága az elektrokémiai detektálhatóság, amely lehetővé teszi, hogy nyomon kövessük pl. egy ferrocénhez kötött szteroid és receptorainak összekapcsolódását.

A hagyományos rézkatalizált „click” reakció során csak a heterociklusos gyűrű 1-es és 4-es helyzetében lévő szubsztituensek változtathatóak. További kutatások azt mutatták, hogy a cikloaddíciós reakció terminális alkinek helyett jódalkinokkal, vagy a reakció során alkinekből *in situ* kialakított jódalkinokkal is kivitelezhető. Ebben az esetben rézkatalizátor jelenlétében 5-jód-1,2,3-triazolok keletkeznek. E vegyületek fontos köztitermékek, ugyanis a jód Pd-katalizált kapcsolási reakciók során más funkciós csoportra cserélhető. Ezáltal lehetőség nyílik tetszőleges csoportok bevitelére a triazolgyűrű 5-ös pozíciójába is.

Céлом olyan, az 1-es, 4-es vagy 5-ös helyzetben szteroidot illetve ferrocént tartalmazó triazolszármazékok előállítása volt, melyek potenciális biológiai hatással rendelkezhetnek. E vegyületeket réz(I)-katalizált cikloaddíciós reakciók során, valamint 5-jódtiazolok képződésén keresztül, palládium-katalizált kapcsolási reakciók útján kívántam előállítani. A szokásos homogénkatalitikus körülmények mellett egyes reakciókban többször felhasználható heterogén katalizátorok alkalmazhatóságának vizsgálatát is terveztem.

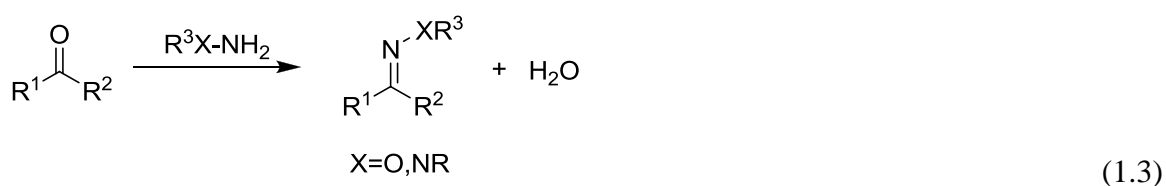
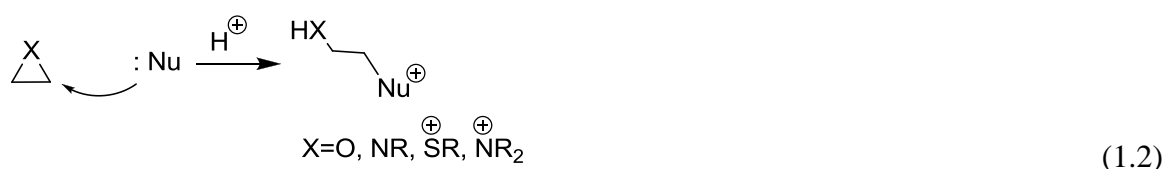
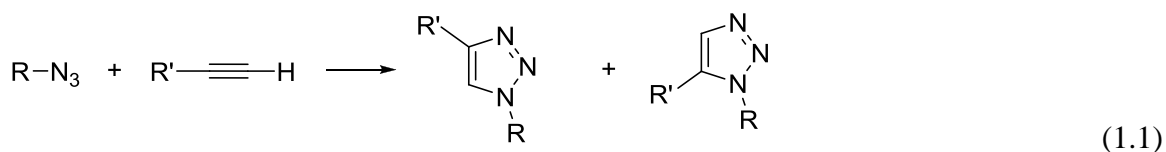
# 1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Doktori disszertációm irodalmi részében ismertetem a „click” reakciókat, ezen belül az általam alkalmazott azid-alkin cikloaddíciós reakciót. Bemutatom a reakció mechanizmusát, felhasználási területeit. Foglalkozom a homogén és a heterogén fázisú reakciók vizsgálatával is. Ezt követően kitérek a jódtriazolok előállítására és továbbalakítási lehetőségeire. Külön fejezetben ismertetem a ferrocén és a szteroidok jelentőségét, ezen vegyületek lehetséges biológiai hatását. Irodalmi példákon keresztül mutatom be a ferrocén és szteroid biokonjugátumok jelentőségét.

## 1.1. A „click” reakció bemutatása

„Click” reakció elnevezéssel olyan reakciókat illetnek, amelyek könnyen kivitelezhetők, egyszerű, könnyen hozzáférhető alapvegyületekből kiváló hozammal és nagy szelektivitással vezetnek a kívánt termékekhez. Környezetbarát körülmények között (vizes közegben vagy oldószer felhasználása nélkül) mennek végbe. Emellett változatos szerkezetű funkcionális csoportokat hordozó alpmolekulák összekapcsolására is alkalmasak, nem igénylik védőcsoportok használatát. További előnyt jelent, hogy a termékek minimális tisztítással kinyerhetők [1].

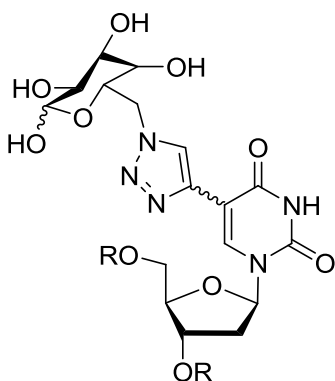
A „click” reakcióknak több fajtáját különböztetik meg [1] [2]. Ide tartoznak a cikloaddíciós reakciók (1.1 egyenlet) (pl. azid-alkin cikloaddíció), a nukleofil gyűrűnyitások (1.2 egyenlet), (pl. epoxidok, aziridinek gyűrűnyitása), a nem-aldol típusú karbonil reakciók (1.3 egyenlet) (pl. oxim, éter, amid előállítása), valamint a szén-szén többszörös kötésekben lejátszódó addíciós reakciók (1.4 egyenlet) (pl. epoxidálás, aziridinképzés) [3].





A CuAAC reakció az egyik legszélesebb körben alkalmazott módszer szerves kémiai szintézisek kivitelezéséhez. Felbecsülhetetlen eszközként szolgál biomolekulák szelektív jelölésére, fluoreszcens jelzőanyagok beépítésére [3] [6-9], valamint radioizotópok megkötésére alkalmas triazolok előállítására [3].

Mivel a CuAAC reakció vizes közegben, enyhe körülmények között is lejátszódik, elterjedten alkalmazzák különféle élő szervezetekben előforduló molekulák, pl. fehérjék, nukleinsavak, oligoszacharidok módosítására [2] [7] [8] [10], biokonjugátumok előállítására is [6] [11] [12]. Egy konkrét példát mutat az **1.1. ábra**.

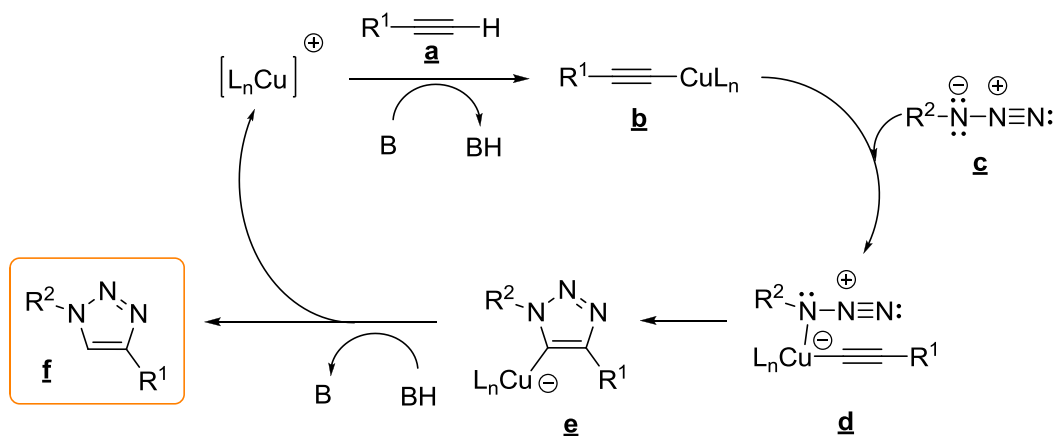


**1.1. ábra** Cukor-triazol résszel módosított nukleozid [10]

### 1.3. A CuAAC reakció mechanizmusa

A rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció többlépéses folyamat, mechanizmusával több kutatócsoport is foglalkozott.

López kutatócsoportja dolgozta ki 2007-ben a CuAAC reakció általánosan elfogadott mechanizmusát (**1.2. ábra**) [13].



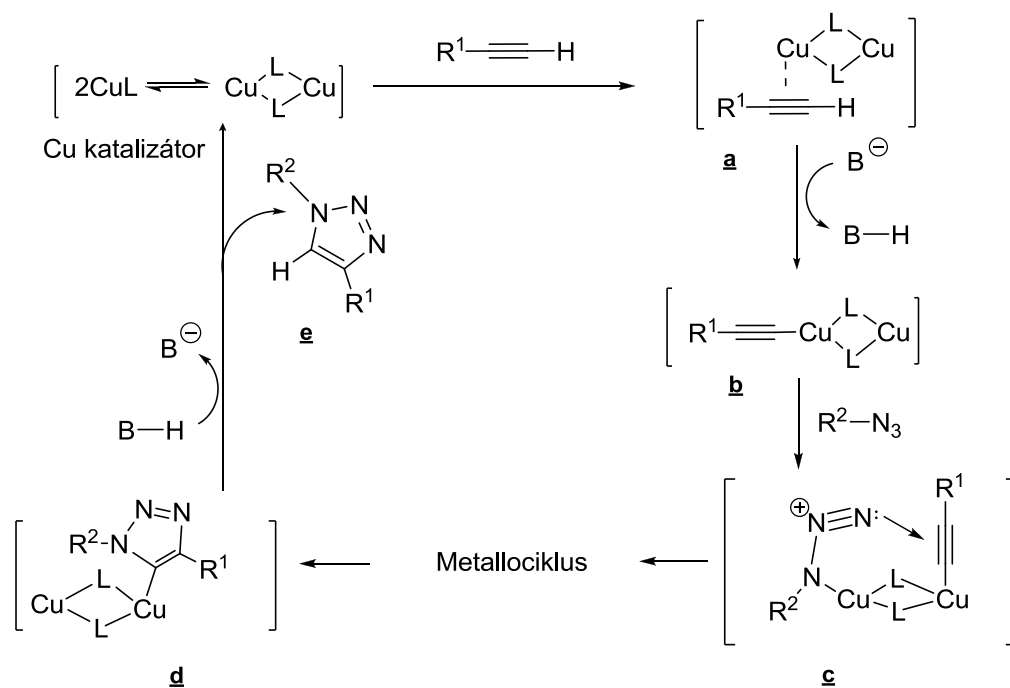
**1.2. ábra** CuAAC reakció feltételezett mechanizmusa [13]



E szerint a mechanizmus első lépéseként a terminális alkin (**a**) koordinálódik a réz(I)-vegyülethez. Az így kialakuló  $\pi$ -komplex (az ábrán nincs feltüntetve) csökkenti az alkin  $pK_a$  értékét. Az acetilénszármazék ilyen körülmények között már elég savas ahhoz, hogy vizes közegben deprotonálódjon, melynek eredményeként réz(I)-acetilid (**b**) keletkezik.

A réz(I)-acetilidből (**b**) az azid (**c**) támadása következtében réz(I)-addukt (**d**) keletkezik, majd intermolekuláris ciklizáció következtében réztartalmú 1,2,3-triazol (**e**) alakul ki. Protonálódás során regenerálódik a katalizátor és megkapjuk a kívánt terméket, a 4-szubsztituált 1,2,3-triazolt (**f**).

Egy évvel később Hein és munkatársai [3] publikáltak egy részletesebb mechanizmust, melyben egy dimer rézvegyület közreműködését feltételezik (**1.3. ábra**).



**1.3. ábra** CuAAC reakció mechanizmusa dimer szerkezetű rézkomplex közreműködésével [3]

A reakció első lépéseként a terminális alkin a dimer formában lévő réz(I)-vegyülethez kapcsolódik  $\pi$ -komplex keletkezése közben (**a**). Ezután a terminális alkin deprotonálódása következtében réz-acetilid képződik. Többféle réz-acetilid komplex is kialakulhat, attól függően, hogy milyen reakciókörülményeket alkalmazunk. A **b** vegyület egy lehetséges szerkezetet jelöl.

A keletkező komplex csökkenti a terminális alkin  $pK_a$  értékét körülbelül 9,8 pH egységgel, ami lehetővé teszi, hogy a deprotonálódás vizes közegben, bázis hozzáadása nélkül is

végbemenjen. Ha nem-bázikus oldószert (pl. acetonitril) használunk, akkor egy bázist (2,6-lutidint vagy DIPEA-t) kell hozzáadnunk a rendszerhez, amely elősegíti a deprotonálódást. A következő lépésben az azid nitrogénatomja kiszorítja az egyik (az ábrán nem feltüntetett) ligandumot a réz-acetilid második rézatomjáról, így alakul ki a **c** vegyület. Ez aktiválja az azidot, lehetővé teszi a nukleofil támadást az acetilén szénatomján. Elektronikus tényezők és az atomok közelsége metallociklus kialakulásához vezet. Ezután a nitrogén magános elektronpárja megtámadja a C(5) szénatomot és kialakul a megfelelő triazol (**d**). Protonálódás révén képződik a termék és szabaddá válik a réz(I)-katalizátor, amely egy következő cikloaddícióban felhasználható. A protonálódás feltételezhetően a protonált bázis, vagy az oldószer hatására következik be.

#### **1.4. Az azid-alkin cikloaddíció katalizátorai**

A Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció termékelegy keletkezéséhez vezet. A szelektivitást katalizátorok alkalmazásával tudjuk elérni.

##### **1.4.1. A homogén katalitikus reakciók katalizátorai**

A CuAAC reakciók esetén alapvetően két katalizátortípust alkalmaznak: réz(II)-sókat, melyeket a reakcióelegyben, „*in situ*” redukálnak az aktív réz(I) részecskévé, vagy pedig közvetlenül réz(I)-katalizátort adagolnak az elegybe [3]. Ily módon szelektíven 1,4-szubsztituált triazolok előállítására nyílik lehetőség.

Sok előnye van a réz(II)-sók (pl.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) [4] alkalmazásának. A katalizátor olcsó, a reakció vízben, a legolcsóbb közegben is végrehajtható, ráadásul oxigén jelenléte sem zavarja. Az alkin deprotonálódása vizes oldószerben bázis hozzáadása nélkül is bekövetkezik. További előny, hogy nincs szükség különböző védőcsoportok alkalmazására. A réz(II) redukálása réz(I) ionokká általában nátrium-aszkorbáttal történik, melyet 3-10-szeres feleslegben adagolnak, de más redukáló ágensek is elfogadható sikerrel használhatók, beleértve a hidrazint és a TCEP-t. A módszer legfőbb hátránya, hogy a redukáló közeg a Cu(II)-sót elemi állapotba is redukálhatja (réz(0) alakul ki). Ezt általában megakadályozhatjuk a redukáló közeg megfelelő arányban történő alkalmazásával, vagy pedig azzal, hogy olyan anyagot adunk hozzá, amely stabilizálja a rézionokat, pl.: THPTA.

A másik szokásos módszer Cu(I)-só ( $\text{CuI}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuOTf}$ ) [5], illetve réz(I)-komplexek ( $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{CuBr}$  [14],  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  és TBTA ligandum [15], valamint  $\text{C}_3\text{H}_7\text{COOCu}(\text{PPh}_3)_2$  [16]) alkalmazása. Itt nincs szükség redukáló közeg jelenlétére, viszont általában oxigénmentes környezetben és szerves oldószerben kell végrehajtani a reakciót, az alkin

deprotonálódásának elősegítésére bázis szükséges. A tapasztalatok szerint a 2,6-lutidin vagy a DIPEA felesleg alkalmazása hozza a legjobb eredményt, ekkor keletkezik a legkisebb mennyiségű melléktermék. Általánosságban azt tapasztalták, hogy a réz(I)-katalizátorok kevésbé megbízhatóak, mint azok, amelyeket réz(II)-sókból, „*in situ*” állítanak elő.

Ruténium-katalizátor jelenlétében 1,4- és 1,5-diszubsztituált triazolok elegye keletkezik a reakció során. Pentametil-ciklopentadienil-ruténium-klorid-komplexek ( $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ ) alkalmazásakor azonban szelektíven az 1,5-diszubsztituált származékhoz jutottak kiváló hozammal [17].

Találunk példát más átmenetifémekkel (pl.: Ag, Au, Ir, Ni, Zn) katalizált cikloaddíciónak reakciókra is [18], bár ezek alkalmazása kevésbé elterjedt.

#### **1.4.2. A heterogén katalitikus reakciók katalizátorai**

A CuAAC reakció egyik legnagyobb hátránya, hogy jelentős mennyiségű, toxikus réz-komplex van jelen a végtermékben. A fémszennyezés eltávolítása érdekében számtalan stratégiát dolgoztak ki [19] [20], melynek nem csupán a termék tisztítása szempontjából van jelentősége. Az így visszanyert katalizátor egy következő reakció során ismét felhasználható, ezáltal a folyamat gazdaságosabbá tehető.

Az egyik megoldás réz nanorészecskék alkalmazása [21], melyek kiváló katalitikus aktivitást mutatnak. Hátrányuk, hogy a katalizátor visszanyerése csak centrifugálással [22] [23] vagy pedig mágneses nanorészecskékhez történő kapcsolással, külső mágnes segítségével valósítható meg [24] [25]. A katalizátor hatékony újrahasznosításához szigorúan inert körülményekre van szükség, hogy a réz(I)-vegyület oxidációját elkerüljük [24].

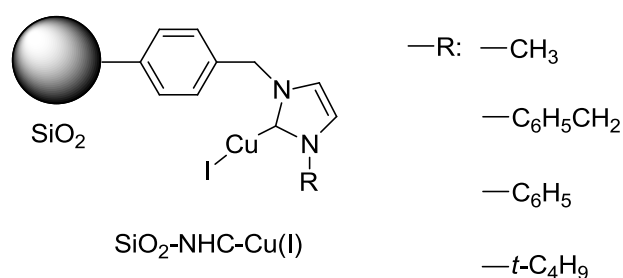
A különféle réz-komplexek jelenlétében végzett reakciók szintén jó megoldást jelentenek. Stabilizáló ligandumok pl. 1,3-di(adamantil)imidazol alkalmazásával kiváló eredményeket értek el a katalizátor újrahasznosításában: a katalizátor minimális rézveszteséggel, több egymást követő körön keresztül aktív maradt [26]. Néhány speciális réz-komplex (pl.  $(\text{Cu(I)tris}(2\text{-dioktadecilaminoetil)amin})\text{Br}$ ) [27] aerob körülmények között is stabil marad, ezáltal az aktív katalizátor egyszerű szűréssel visszanyerhető.

Ezektől a speciális esetektől eltekintve a katalizátor újrahasznosítására a szilárd hordozóra való rögzítés jelenti a legjobb megoldást. Rengeteg olyan példát találunk, melyekben a réz szén hordozóra [28] [29], alumínium-oxidra [30], zeolitra, [31] montmorillonitra [32] vagy szerves/szervetlen hibrid anyagokra [33] [34] rögzítették.

Biopolimerek, mint pl. a kitozán [35] [36], valamint megfelelően módosított szintetikus polimerek [37-45] is alkalmasnak bizonyultak a réz rögzítésére. Számos esetben azonban a harmadik vagy negyedik felhasználás után jelentős mértékű aktivitásvesztést tapasztaltak [29] [31-33] [36] [42], amely a réz lemosódására, esetleges oxidációjára utal.

A katalizátor újrahasznosításában kiváló eredményeket értek el különféle szerves csoportokkal módosított polimerek esetén. Ezek a csoportok ferrocénalapú tetradentát Schiff bázis ligandumok [44], TBTA [38], (benzimidazoilmetil)-bisz(piridilmetil)-amin [41], dimetilamino csoportok [37], kvaterner ammóniumionok [39] illetve imidazolium ionok [45] voltak.

Az imidazolium kationokkal módosított  $\text{SiO}_2$  [34] kiváló hordozónak bizonyult (**1.4. ábra**), ugyanis stabil katalizátor kialakítását teszi lehetővé, amely oldószermentes körülmények között többször felhasználható.



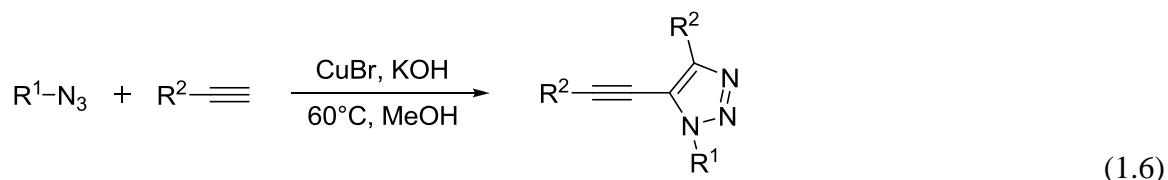
**1.4. ábra**  $\text{SiO}_2\text{-NHC-Cu(I)}$  katalizátor [34]

Az ismertett katalizátorokat többnyire egyszerű (alifás és aromás) azidok és alkinok reakciójában tesztelték. Elvértve találunk példát szénhidrátok [39] [46] illetve szteroidszármazékok reakciójára [28] is.

### 1.5. Az 1,4,5-triszubsztituált triazolok előállítása

Hagyományos „click” reakcióval változatos szerkezetű 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolok állíthatók elő. A triazolgyűrű C5 helyzetébe azonban ilyen körülmények között nem tudunk más funkciós csoportot beépíteni. Triszubsztituált triazolok előállításához más módszerre van szükség.

5-Alkinil-1,2,3-triazolok közvetlen előállítását Li és munkatársai valósították meg 2014-ben [47]. Terminális alkinből és szerves azidból indultak ki, a reakciót  $60\text{ }^\circ\text{C}$ -on végezték réz(I)-katalizátor ( $\text{CuBr}$ ) és bázis ( $\text{KOH}$ ) jelenlétében (*1.6 egyenlet*).



Ugyanez a reakció alkil halogenidekből *in situ* előállított szerves azidokkal is lejátszódott [48]. Korlátot jelent azonban, hogy a C4 és C5 helyzetben lévő szubsztituensek nem változtathatóak egymástól függetlenül, mivel mindkettő ugyanabból az alkin komponensből származik.

1,4,5-Trisubsztituált triazolok regioszelektív szintézise megoldható 1,4-disubsztituált triazolok közvetlen arilezésével magas hőmérsékleten (140 °C), rézkatalizátor és erős bázis jelenlétében, háromszoros aril-jodid felesleg alkalmazásával [49], vagy pedig 5-jód-1,2,3-triazolok palládium-katalizált keresztkepzési reakciója során, enyhe körülmények között [50-59].

A legváltozatosabb helyettesítési lehetőségeket 5-jód-triazolok előállítása, majd a jód átmenetifém-katalizált kapcsolásokban történő cseréje biztosítja. A következő részben ezeket a reakciókat ismertetem.

### 1.5.1. Az 5-jód-triazolok előállítása

A CuAAC reakció során köztiterméként 5-réz-1,2,3-triazol (**1.2. ábra, e**) alakul ki, amelyből 1,4-disubsztituált termékek keletkeznek. Újabb kutatások azt bizonyítják, hogy a terminális alkinek mellett jódalkinek is alkalmazhatók az azidok reakciópartnereként, melynek során 5-jód-1,2,3-triazolok képződnek [60]. A jódalkinek reaktivitása sok esetben meghaladja a terminális alkinek reakciókészségét. 5-Jód-1,2,3-triazolok sztöchiometrikus vagy katalitikus mennyiségű réz-só hozzáadásával is előállíthatóak.

A CuAAC reakció során kialakuló Cu-triazolid köztiterméket (**1.3. ábra, d**) elektrofil reagensek, pl. ICl megtámadhatja [61]. A rézforrásként használt CuI-nak kettős szerepe van: egyrészt katalizálja a cikloaddíciós reakciót, másrészt pedig a triazolba beépülő jódot is szolgáltathatja [62]. Ezekben a reakciókban a jodid  $\rightarrow$  jodónium ion ( $I^- \rightarrow I^+$ ) átalakulást hozzáadott oxidálószer, pl. NBS [62] [51], NCS [63] vagy NIS [64] biztosítja. A CuI-nak és az oxidálószernek legalább ekvimoláris mennyiségben jelen kell lennie. Másik lehetőség Cu(II)-sók (pl.:  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ,  $Cu(ClO_4)_2$  [65] [66],  $CuCl_2$  [64]) alkalmazása. Ebben az esetben az aktív katalizátor kialakulásához NaI vagy KI jelenléte szükséges, elektrofil partnerként trijodidot kell a reakcióelegyhez adni [65].

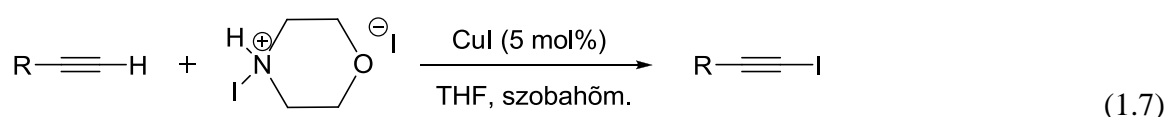
Terminális alkinből [67] kiindulva a jódalkin *in situ* alakul ki a reakcióelegyben a hozzáadott jódforrásnak köszönhetően (lásd: 1.5.3. fejezet, **1.6. ábra**).

A legelegánsabb megoldás jódalkinek és szerves azidok rézkatalizált cikloaddíciója [54] [56] [58-60] [68].

A kísérleti körülmények vizsgálata azt mutatta, hogy az azid és a jódalkin reakciója során – réz(I)-jodid és trietil-amin jelenlétében, THF oldószerben – az 5-jódtriazol mellett 5-alkinil-triazol és 5-*H*-triazol (**1.5. ábra, j**) is keletkezik. A cikloaddíciót más tercier aminok jelenlétében is vizsgálták, azonban rosszabb hatásfokot értek el, mint TEA hozzáadásakor [60].

Azt tapasztalták továbbá, hogy a reakció lejátszódásához szükséges időtartam és a kemoszelektivitás erősen függ az amin ligandum természetétől: 1,2-diaminok alkalmazásával a hatékonyság jelentősen romlott, és 5-alkinil-triazol keletkezett fő termékként 5-jódtriazol helyett. Piridinszármazékok (mint pl. a 2,6-lutidin és 1,10-fenantrolin) szintén hatástalannak bizonyultak, ezzel szemben a trisz((1,2,3-triazolil)metil)amin ligandumok elősegítették a cikloaddíciót, jelenlétükben a reakcióidő 6 órától 45 percre csökkent [60].

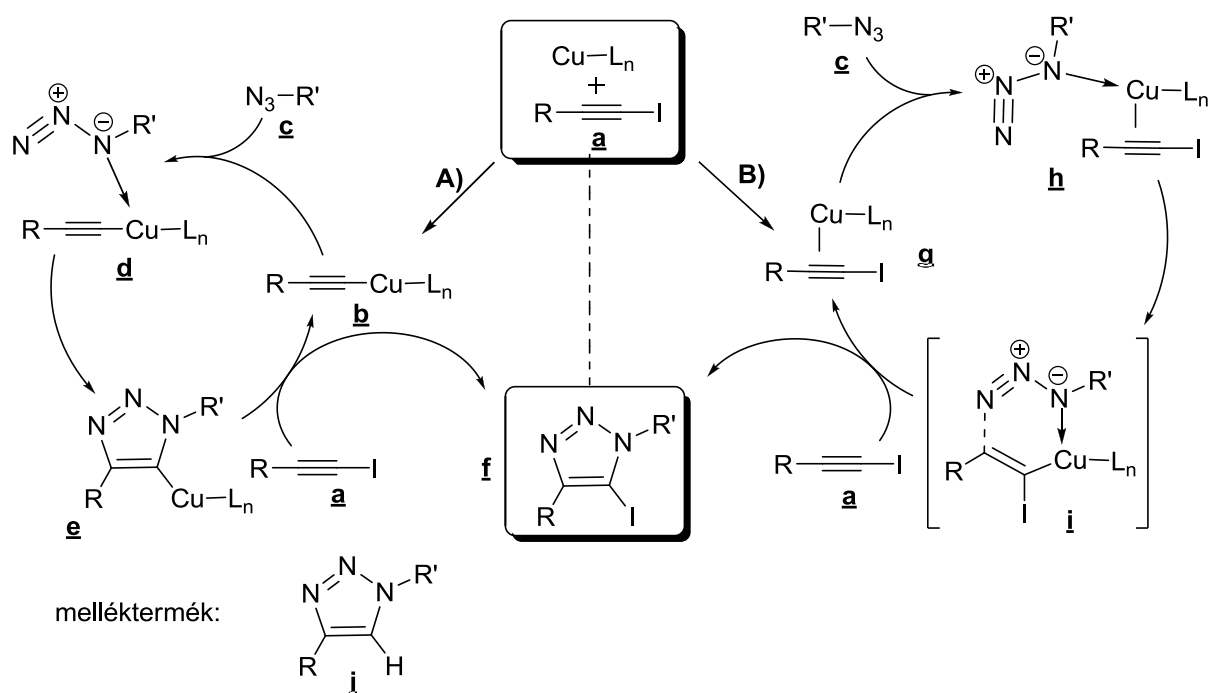
A reakció hatékonyságát jelentősen növelte, hogy a jódalkinek terminális acetilénből történő előállítását is megvalósították [60]. Véghelyzetű alkinok *N*-jódmorfolin.HI-al reagálva réz(I)-jodid katalizátor jelenlétében 30-60 perc alatt a megfelelő jódalkint szolgáltatják (*1.7 egyenlet*), mely Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> rétegen történő tisztítás után továbbalakítható 5-jódtriazollá.



A jódalkinek és a terminális alkinok rézzel való aktiválása teljesen eltérő mechanizmus szerint játszódik le.

### 1.5.2. Az azid-jódalkin cikloaddíció mechanizmusa

A jódalkinből történő előállítás során katalitikus mennyiségű réz(I)-vegyület elegendő a reakció lejátszódásához. Az azid-jódalkin cikloaddíció mechanizmusa a következő (**1.5. ábra**) [60].



1.5. ábra Azid-jódalkin reakció mechanizmusa [60]

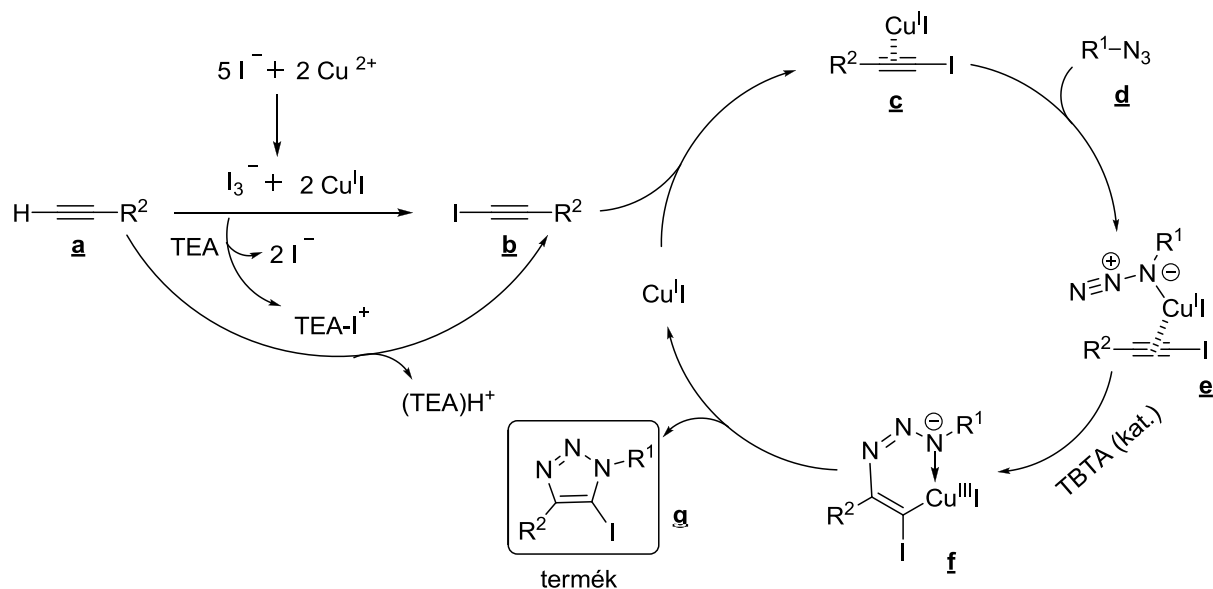
Az egyik lehetséges reakcióút (A) hasonló a CuAAC reakcióhoz. A mechanizmus első lépéseként  $\sigma$ -acetilid komplex képződik (b). Az azid (c) internális nitrogénjével a komplexhez koordinálódik (d), ezt követi a gyűrűvé záródás (e). Jódalkin (a) jelenlétében megtörténik a réz és a jód kicserélődése, befejeződik a ciklus, melynek során 5-jód-1,2,3-triazol keletkezik (f) és visszakapjuk a réz-acetilidet, amely ezt követően további reakciókba vihető.

A réz  $\pi$ -komplex (g) képződésén keresztül is aktiválhatja a jódalkint (B reakcióút), amely az aziddal (c) való kapcsolódás során a h komplexet hozza létre. Ciklizációs lépésen keresztül egy vinilidén-szerű átmeneti állapot alakul ki (i), amelyből jódalkin (a) jelenlétében 5-jód-1,2,3-triazol (f) képződik. Az előző mechanizmussal szemben ennél a folyamatnál a C-I kötés a katalízis során nem hasad fel.

Bár a mechanizmus bizonyításához további vizsgálatokra van szükség, az eredmények alapján az előzetes tanulmányok a B reakcióutat jelölik meg. Elképzelésük mellett szól az az érv, hogy protikus oldószerek alkalmazásával, illetve savas protonokat tartalmazó szubsztrátumok esetén egyaránt az 5-jódtriazol az egyedüli termék. Az A reakcióút esetén az e köztitermék más elektrofil reagensekkel is reagálna, beleértve a protont is. Ebben az esetben 5-jód- és 5-H-triazolok elegye keletkezne. Az utóbbi termék hiánya azonban alátámasztja azt a feltételezést, hogy nem az A reakcióút a domináns.

### 1.5.3. Az azid és terminális alkin jódforrás jelenlétében lejátszódó cikloaddíciójának mechanizmusa

A terminális alkinből történő jódtriazol előállítás során a jódarkin kialakulását hozzáadott jódforrással (pl.: ICl, NaI) tudjuk biztosítani. A reakció mechanizmusa a következő (1.6. ábra) [67].



1.6. ábra 5-Jód-1,2,3-triazolok keletkezésének mechanizmusa terminális alkinből kiindulva [67]

A reakciót Cu(I)-vegyület katalizálja. Cu(II)-vegyületből is kiindulhatunk, ebben az esetben a Cu(II) alkálifém-jodid (pl. LiI) hatására bekövetkező gyors redukciója indítja a folyamatot. Megfelelő mennyiségű jodidion jelenlétében a kialakuló CuI a katalizátor a későbbi cikloaddíciós reakció során, míg a molekuláris jód ( $\text{I}_2$ ) vagy trijodid-ion ( $\text{I}_3^-$ ) jódforrásként szerepel.

A reakció első lépéseként a terminális alkin (**a**) a jódforrás és TEA jelenlétében, gyors reakció során alkinil-jodiddá (**b**) alakul. Ezt követően a réz(I)-katalizátor az alkinil-jodidhoz koordinálódik (**c**), amelyből az azid (**d**) támadását követően az **e**-vel jelölt vegyület keletkezik. A cikloaddíciós lépéshez szükség lehet további ligandum, pl. TBTA jelenlétére, ha az azid kelátképzés révén kifejtett reakciósebesség-növelő hatása nem elegendő. A ciklizációs lépést (**f**) követően kialakul a termék (**g**) és szabaddá válik a katalizátor. A folyamat során a terminális alkin és az azid tipikus „click” reakciója is lejátszódik, így melléktermékként 5-*H*-triazol is keletkezik.



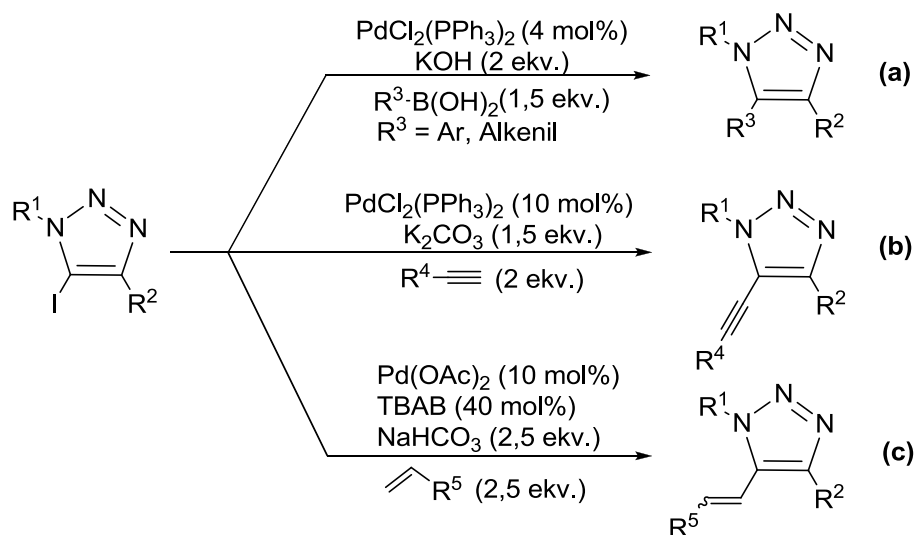
#### 1.5.4. Az 5-jód-triazolok továbbépítésére felhasznált reakciók

Az 5-jód-1,2,3-triazolok fontos köztitermékek, ugyanis a jód palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók során más funkciós csoportra cserélhető [69]. Ezáltal 1,4,5-triszubsztituált triazolok széles skálája állítható elő.

Az új szén-szén kötés kialakítására alkalmas hagyományos módszerek (cikloaddíció, Grignard-reakció, Wittig-szintézis stb.) már régóta ismertek. Az elmúlt néhány évtizedben egyre nagyobb jelentőséget kaptak az átmenetifémek (Pd, Ni, Cu) által katalizált keresztkapcsolási reakciók, melyek az iparban és a szintetikus kémiában egyaránt széles körben ismertté váltak [70-72].

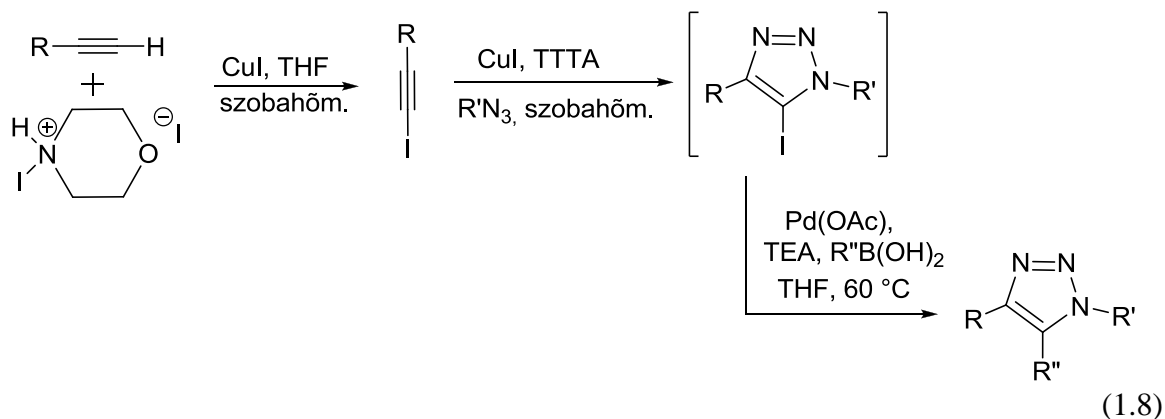
Az alkalmazott katalizátorok és a reagensek is többnyire kereskedelmi forgalomban kapható vegyületek. Az aktív katalizátor alacsony oxidációs számú átmenetifém-vegyület, amelyhez valamilyen ligandum kapcsolódik. A ligandum stabilizálja a kialakuló fém-komplexet, valamint lehetővé teszi, hogy a reakció homogén fázisban játszódjon le [73].

5-Jódtiazolok mint kiindulási vegyületek felhasználásával változatos szerkezetű 5-szubsztituált származékok állíthatók elő keresztkapcsolások segítségével. Erre az átalakításra az eddigiekben alkalmazott Pd-katalizált reakciók az alábbi ábrán (1.7. ábra) láthatóak.



1.7. ábra Pd-katalizált kapcsolási reakciók: Suzuki-kapcsolás (a), Sonogashira-kapcsolás (b), Heck reakció (c) [69]

A jódtiazolok előállítása közvetlenül továbbvihető 1,4,5-triszubsztituált-1,2,3-triazolok képződéséig, amennyiben a jódtiazolhoz Pd(0)-katalizátort adunk a megfelelő reagens (pl. aril-boronsav) jelenlétében (1.8 egyenlet).



Ackermann vizsgálatai szerint [69] így a közttermékek időigényes és anyagveszteséggel járó tisztítása is kiküszöbölhető. A lépéssorozat lehetőséget ad arra, hogy az 1-es, 4-es és 5-ös helyzetbe tetszőleges funkciós csoportot építsünk be.

Kutatómunkám során az itt bemutatott reakciók közül a Suzuki- és a Sonogashira-kapcsolást vizsgáltam. A továbbiakban ezeket a kapcsolásokat mutatom be röviden.

### 1.5.5. A Suzuki-kapcsolás

A legsokoldalúbban alkalmazható keresztkapcsolási reakció a Suzuki-Miyaura-reakció, melynek általános sémáját az 1.9 egyenlet mutatja.



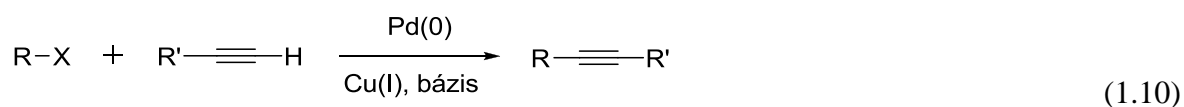
A reakció palládium-katalizátor jelenlétében, aril- vagy vinil-boronsav és aril- vagy vinil-halogenid között játszódik le [73]. Ily módon konjugált diének, sztirolok és bifenilek szintézisét teszi lehetővé. A reakció alkalmazása mellett szól az a tény, hogy a kísérletek sztereo- és regioszelektívek. Katalizátorként általában Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-et alkalmaznak, de olyan katalizátorrendszer is használható, amelyben a katalizátor a reakcióelegyben *in situ* alakul ki Pd(II) sóból vagy Pd(0) komplexből foszfán jelenlétében (pl.: Pd(OAc)<sub>2</sub>+PPh<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>+PPh<sub>3</sub> stb.). Előnyt jelent továbbá, hogy a kiindulási aril-boronsavak nem toxikusak, a képződő boronsav pedig nem zavarja a termékek tisztítását.

A kapcsolás különféle funkciós csoportokkal is elvégezhető, nem igényel speciális reakciókörülményeket, ugyanis a kiindulási anyagként szolgáló bórorganikus vegyületek oxigénnel és nedvességgel szemben is ellenállóak. A reakció lejátszódásához nélkülözhetetlen valamilyen bázis (pl.: NaHCO<sub>3</sub>) jelenléte, amely biztosítja a nukleofil sajátságot.

### 1.5.6. A Sonogashira-kapcsolás

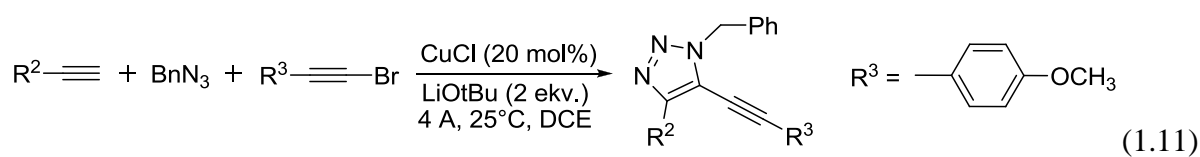
A Sonogashira reakció az egyik legelterjedtebb módszer vinil-vagy aril-halogenidek és terminális alkinok összekapcsolására. Felfedezése Kenkichi Sonogashira nevéhez fűződik (1975) [75].

A Sonogashira reakció során *in situ* előállított alkinilréz reagenseket palládium-katalizátor jelenlétében aril- és alkenil-halogenidekkel kapcsolhatunk össze. Bázisként általában diethylamin adnak a rendszerhez, a folyamat rézre nézve katalitikussá tehető (1.10 egyenlet). Savkloridokat alkalmazva ketonok képződnek a reakcióban.



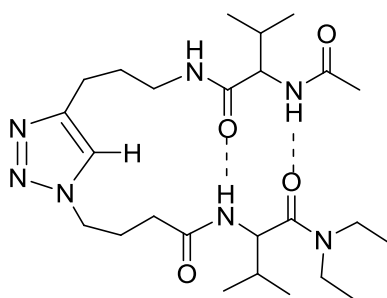
Az eredeti palládium-katalizátor (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) egyéb palládium sókkal (Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PdI<sub>2</sub> és NaPdCl<sub>4</sub>) is helyettesíthető. E vegyületeket trifenil-foszfánnal (PPh<sub>3</sub>) párosítva növelhető a reakció hatékonysága. A kokatalizátorként alkalmazott réz cink, ón, alumínium és Ag<sub>2</sub>O katalizátorokra cserélhető, ebben az esetben viszont elképzelhető, hogy a reakciókörülményeket is változtatni kell [76].

Wang és munkatársai one-pot tandem cikloaddíciós reakció során, szerves azid, terminális alkin és alkinil-bromid jelenlétében valósítottak meg Sonogashira-kapcsolást. A reakciót enyhe körülmények mellett, lítium-tercbutoxid és 20 mol% CuCl jelenlétében végezték. A termékek jó hozammal képződtek (1.11. egyenlet) [77].



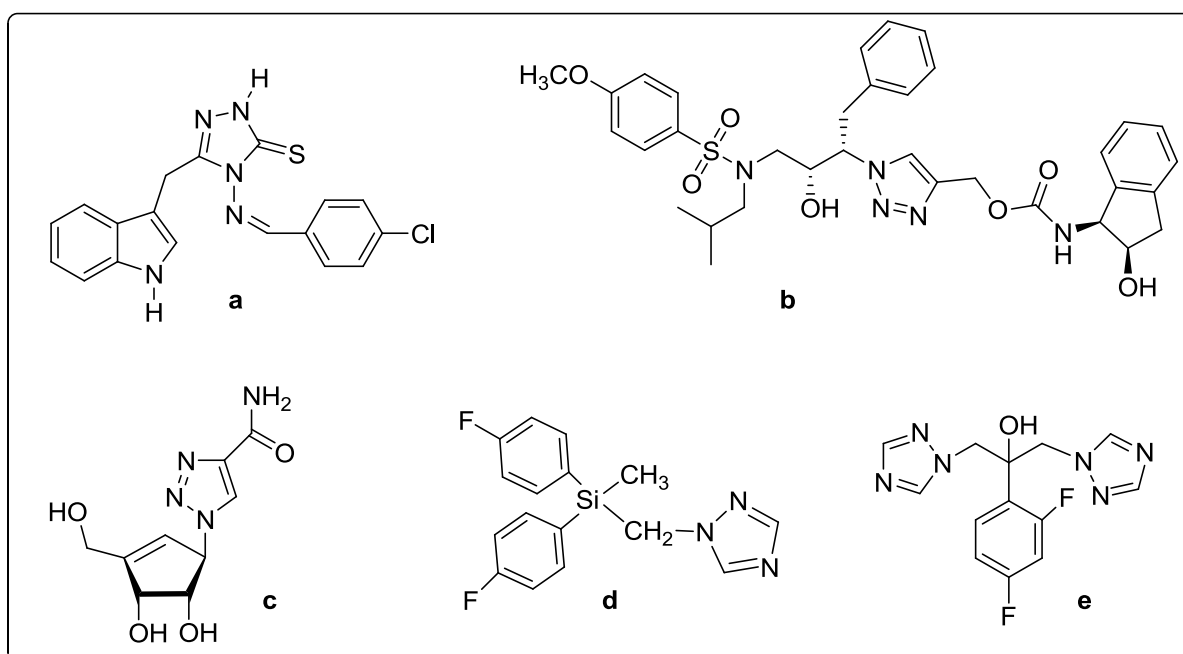
### 1.6. Az 1,2,3-triazolok jelentősége

A heterociklusos vegyületek közt az 1,2,3-triazolok felhasználhatóságát biológiai és anyagtudományi jelentőségük mellett a rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció népszerűsége folytán az utóbbi időben kiterjedten vizsgálják. A triazol molekularész ellenáll a metabolikus hasításnak, emellett hidrogénkötés kialakítására is képes. Mindez lehetővé teszi, hogy kapcsolóeleme legyen különféle biomolekuláknak [78]. Alkalmos a peptidkötés helyettesítésére is (1.8. ábra) [11].



**1.8. ábra** Peptidkötés helyettesítése triazol molekularésszel [11]

Számos 1,2,3-triazolszármazékot ismertetnek az irodalomban, melyek fájdalomcsillapító, antibakteriális, gombaölő, gyulladáscsökkentő, vérnyomáscsökkentő, vírusellenes és daganatellenes hatással rendelkeznek [78] [79]. A teljesség igénye nélkül, néhány biológiailag aktív vegyületet mutat be az **1.9. ábra**.

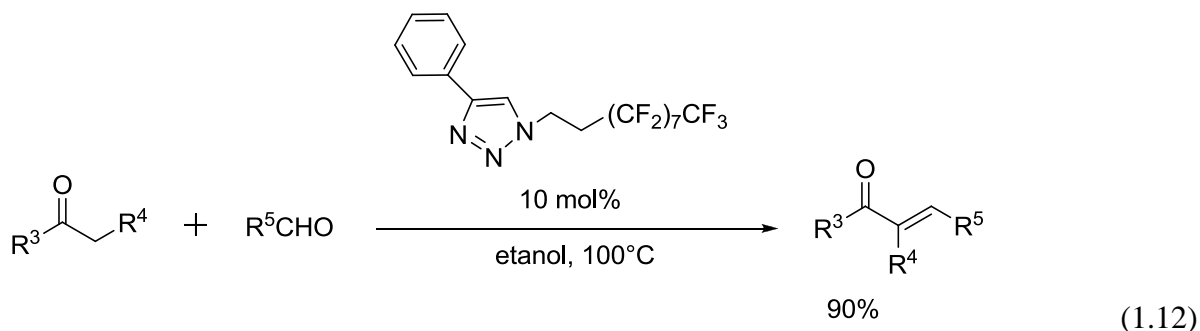


**1.9. ábra** Biológiai hatással rendelkező triazolszármazékok

A kolinészteráz inhibitorok (**1.9. ábra, a**) alkalmasak többek között glaukóma (zöldhályog) és Alzheimer-kór kezelésére [80] [81]. A **b** vegyület (**1.9. ábra**) egy HIV 1 proteáz inhibitor szerkezetét mutatja [82]. Vírusellenes (**1.9. ábra, c**) [6] és gombaölő (**1.9. ábra, d, e**) tulajdonsággal rendelkező [83] [84] triazolok egyaránt ismertek.

Fluortartalmú triazolokat katalizátorként is alkalmaznak (*1.12 egyenlet*) ketonok és aldehidek aldol-reakciója során [85]. Az organokatalizátorok legfőbb előnye, hogy a fémtartalmú katalizátorokkal szemben kevésbé toxikusak és egyszerűen kezelhetők. Hátrányuk viszont, hogy nem regenerálhatók és viszonylag nagy mennyiségben kell alkalmazni őket. A fluorral

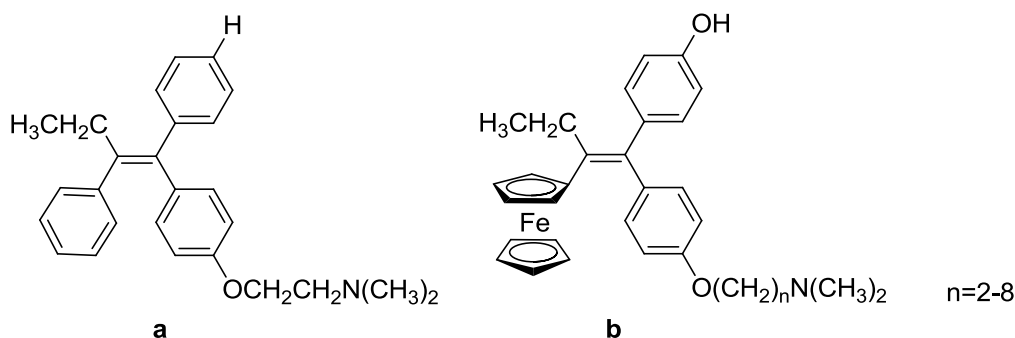
jelölt katalizátorok kémiaiilag inerteek, a fluoros oldallánc pedig lehetővé teszi a katalizátor visszanyerését és többszöri felhasználását.



### 1.7. A ferrocén biológiai jelentősége

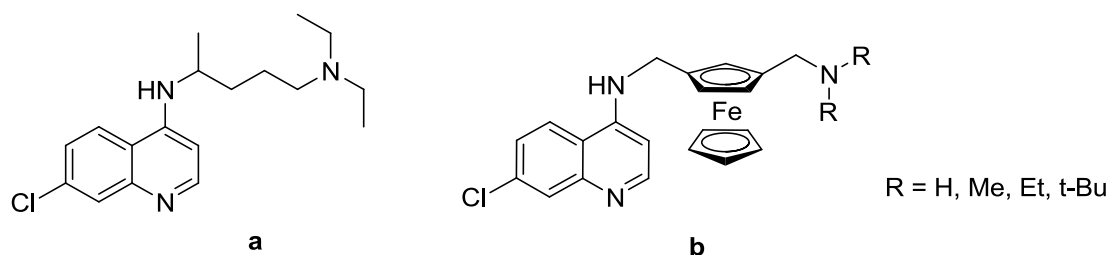
A ferrocént levegőn és vizes közegben mutatott stabilitása, változatos szerkezetű származékainak hozzáférhetősége és kedvező elektrokémiai tulajdonságai népszerűvé tették a biokonjugáció és biológiai alkalmazások területén [86]. Az emlősökre nézve alacsony toxicitása miatt a ferrocénszármazékok gyógyszertervezés szempontjából ideális vegyületek lehetnek [87].

A ferrocén gyógyászati alkalmazására irányuló kísérletek napjainkban is jelentős kutatási területet foglalnak magukba. Több ferrocénszármazék hatékony rákellenes szernek bizonyult, néhányat már klinikai vizsgálatok során is alkalmaznak [87]. A korábban használt mellrák ellenes szerek (pl. Tamoxifén, **1.10. ábra, a**) nemkívánatos mellékhatásokat eredményeztek. Hosszú ideig tartó kezelések során rezisztencia lépett fel a gyógyszerrel szemben, valamint növelte a véralvadási zavarok esélyét a tüdőben. A Tamoxifén szerkezetéből kiindulva Jaouen és kutatócsoportja különféle ferrocénszármazékokat (**1.10. ábra, b**) állított elő [88]. A hidroxilcsoportot tartalmazó ferrocifén-származékok esetén jelentős antiproliferatív hatást tapasztaltak. Az eredmények azt mutatják, hogy a ferrocifének az első olyan molekulák, amelyek a hormonfüggő és hormonfüggetlen mellrák kezelésére egyaránt alkalmasak.



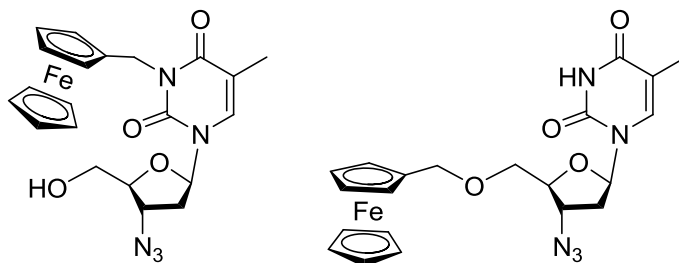
1.10. ábra Tamoxifén (a) [87] és ferrocifén (b) szerkezete [88]

A malária a legveszélyesebb, paraziták által terjesztett fertőzés, mely elsősorban a fejlődő országokban jelentős. Korábban a klorokvin (1.11. ábra, a), a meflokin és a kinin bizonyultak a leghatékonyabb maláriaellenes szernek. A legveszélyesebb parazita, a *Plasmodium falciparum* azonban rezisztenssé vált ezekkel a készítményekkel szemben. A klorokvinban található alifás szénláncot ferrocénnel helyettesítve ez az ellenállóképesség megszűnik, a ferrokvin (1.11. ábra, b) tehát alkalmas malária kezelésére [87].



1.11. ábra Klorokvin (a) és ferrokvin (b) szerkezete [87]

Ferrocén konjugátumok HIV-ellenes szerként is alkalmazhatók [89]: a timint tartalmazó vegyületek citotoxikus hatást mutattak. HIV ellen a 3'-deoxi-3'-azidotimidin két ferrocénszármazéka bizonyult hatékonynak (1.12. ábra).



1.12. ábra HIV-ellenes ferrocén konjugátumok [89]

Kedvező elektrokémiai tulajdonságai miatt a ferrocént és származékait előszeretettel alkalmazzák különféle molekulák (pl.: DNS, szteroidok [86]) elektrokémiai detektálására,

ugyanis a ferrocén reverzibilis módon oxidálható ferrocínium ionná. Ez a reakció az elektrokémiai detektálás alapja (1.13 egyenlet).

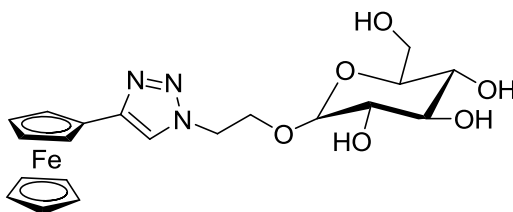


A vegyület elektrokémiai sajátságait nagymértékben befolyásolja a ciklopentadienil gyűrűhöz kapcsolódó szubsztituens minősége. Ezáltal a ferrocénszármazékok alkalmasak lehetnek különféle ionok és semleges molekulák detektálására is [90-93].

### 1.7.1. A ferrocenil-triazolok jelentősége

Ferrocén és különböző vegyületek összekapcsolására az azid-alkin cikloaddició hatékony módszernek bizonyult [94].

Casas-Solvas és munkatársai [94] szénhidrát alapú bioszenzorokat (1.13. ábra) állítottak elő. A ferrocént triazol molekularészen keresztül kapcsolták különféle szénhidrátokhoz.

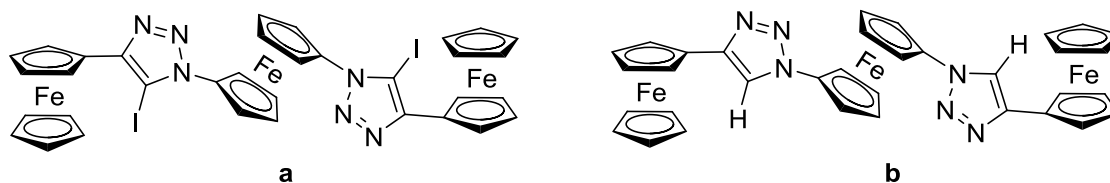


1.13. ábra Szénhidrát alapú bioszenzor [94]

Megállapították, hogy a ferrocénnel kapcsolt glikokonjugátumok redox potenciálja függ a ciklopentadienil gyűrű(k)höz kapcsolt szubsztituensek számától és jellegétől [96]. Ezáltal lehetővé válik az ily módon megjelölt glikokonjugátumok receptorokhoz kötődésének elektrokémiai vizsgálata.

Egyes ferrocéntartalmú triazolszármazékok ionreceptorként (pl.:  $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ) is viselkedhetnek [97-102]. Thakur és munkatársai triazol gyűrűvel összekapcsolt ferrocén-glicin kemoszenzorokat állítottak elő [103], melyek lehetővé tették a  $\text{Hg}^{2+}$  kationok szelektív megkötését. Ezek a vegyületek a hasonló szenzorokhoz képest érzékenyebbek bizonyultak, a kimutatási határuk mindössze 7,5 ppb volt.

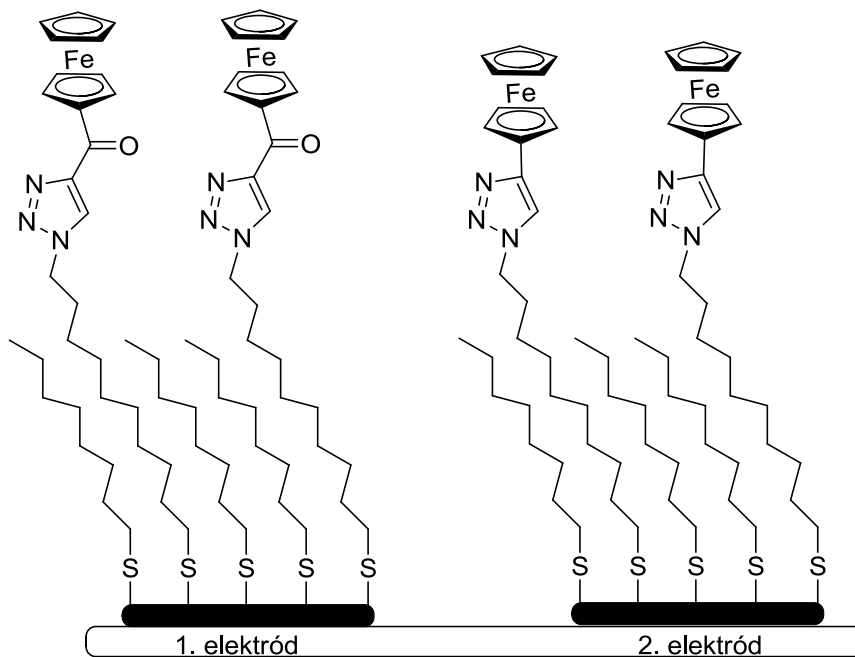
Munkámat követően jelent meg a Molina és kutatócsoportja által kiadott publikáció, melyben triferrocén-bisz(jódtriazol) (1.14. ábra, a) és triferrocén-bisz(triazol) (1.14. ábra, b) receptorok elektrokémiai viselkedését hasonlították össze [104].



**1.14. ábra** Triferrocén-bisz(jódtriazol) (a) és triferrocén-bisz(triazol) (b) receptorok [104]

Megállapították, hogy a halogéntartalmú receptor (a) a hidrogéntartalmú vegyülethez (b) képest erősebben köti meg a vizsgált oxoanionokat.

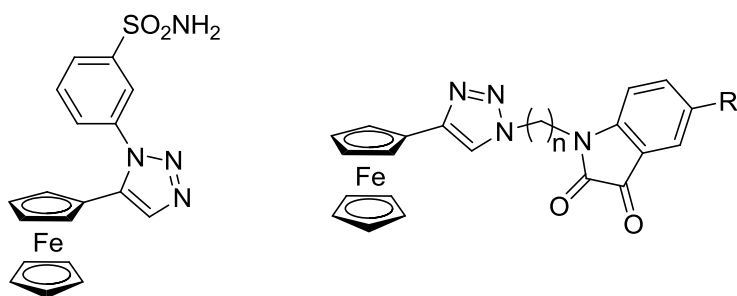
A triazol molekularészlet nagy stabilitása miatt ferrocénnel módosított felületek [105] és ferrocéntartalmú dendrimerek előállítására szintén találunk példát [106]. Az alábbi ferrocénnel jelzett elektródát (1.15. ábra) Collman és munkatársai [107] állították elő. Az így kialakított elektródapár komplex elektrokémiai rendszerek vizsgálatát teszi lehetővé.



**1.15. ábra** Elektrokémiai rendszerek vizsgálatára alkalmas elektródapár [107]

Egyes ferrocenil-triazolok farmakológiai jelentőségét is bizonyították. Khan és kutatócsoportja [108] megállapították, hogy az alábbi származékok (1.16. ábra) neuroprotektív hatással rendelkeznek, emellett toxicitásuk is alacsony.



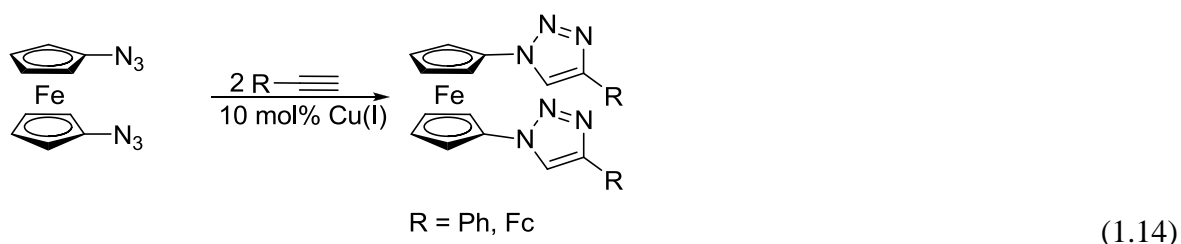


1.16. ábra Neuroprotektív ferrocén-triazol hibridek [108]

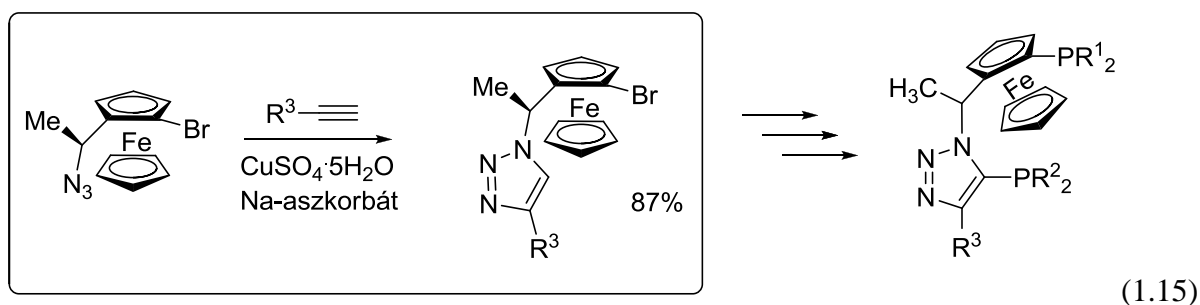
### 1.7.2. Ferrocenil-triazolok előállítása CuAAC reakcióval

A CuAAC reakcióban a ferrocén alkin (pl. etinil-ferrocén) és azid (pl. azidometil-ferrocén) reakciópartnerként egyaránt részt vehet. Az irodalmi példák azt mutatják, hogy ezekben az esetekben a cikloaddíció sikere jelentős mértékben függ mind az alkalmazott körülményektől, mind pedig a ferrocéntartalmú reagens megválasztásától, a hozam pedig sok esetben elmarad az egyéb molekulák reakcióiban kapott eredményektől. A közlemények nagy száma miatt mindkét típusra csupán néhány reakciót mutatok be.

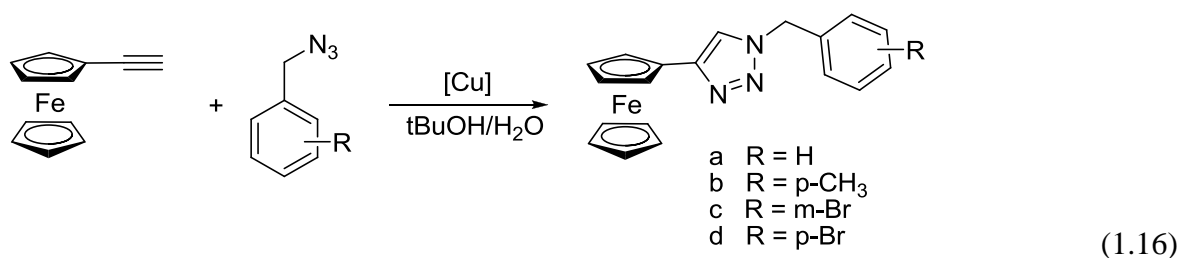
Ferrocéntartalmú azidok alkalmazására az egyik példa az 1,1'-bisz(azido)ferrocén CuAAC reakciója különféle alkinekkel (*1.14 egyenlet*). A cikloaddíció CuI katalizátor alkalmazásával bázis hozzáadása nélkül, oxigén- és vízmentes környezetben, THF oldószerben 30-38%-os hozammal ment végbe [109]. Sudhir és munkatársai sokkal jobb eredményeket értek el ugyanebben a reakcióban DIPEA hozzáadásával (>78%) [110].



Könnyebben lejátszódik a cikloaddíció azon vegyületek esetében, melyek az azidcsoportot a váztól távolabb, az oldalláncban hordozzák. A módszer alkalmazásával ferrocénvázis ligandumok [111] [112] is kialakíthatóak, melyeket pl.: aszimmetrikus hidrogénezés vagy allil helyzetű szubsztitúció során használnak. A ligandumok előállítása többlépéses folyamat. A cikloaddíciót (*1.15 egyenlet*) *t*BuOH/víz elegyben, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O/nátrium-aszkorbát katalizátorrendszerrel hajtották végre szobahőmérsékleten, 87%-os hozammal.

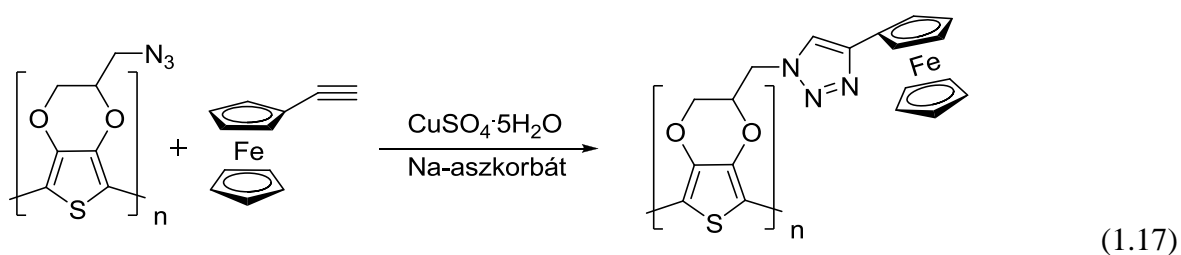


Az előző esetnél sokkal gyakoribb, amikor a ferrocénvázat az alkin reakciópartner tartalmazza. Az etinil-ferrocén és különféle benzil-azidok cikloaddíciója a szokásos  $\text{CuSO}_4$ /nátrium-askorbát katalizátorrendszer jelenlétében vizes *t*BuOH oldószerben 29-36%-os hozammal vezetett a megfelelő 1,4-szubsztituált 1,2,3-triazolokhoz (1.16 egyenlet) [113]. Hasonló körülmények között, THF/víz oldószerkeletben a 4-metoxi-benzil-azid és etinil-ferrocén cikloaddíciós terméke 68%-os hozammal képződött [114].

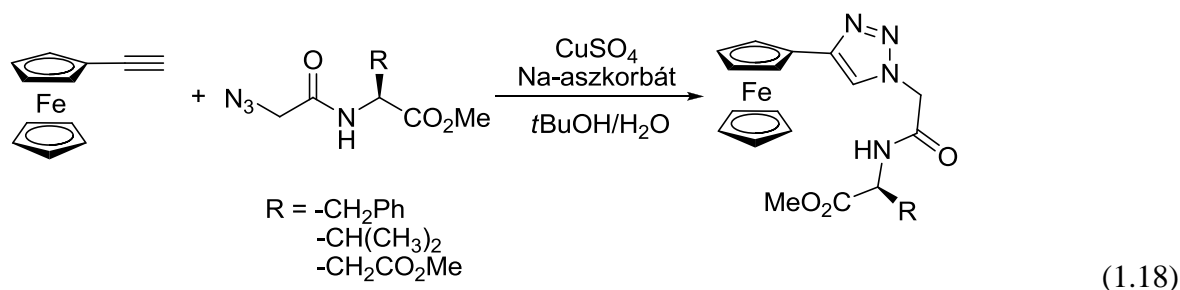


Érdekes módon a fentieknél sokkal jobb eredményeket értek el, amikor a módszert különféle biológiailag aktív molekulák és ferrocén összekapcsolására használták fel. A ferrocén különféle biokonjugátumainak nagy gyakorlati jelentősége van, hiszen gyógyszerek, vagy bioszenzorok kiindulási anyagaiként szolgálhatnak [86].

A ferrocén elektrokémiai sajátosságainak köszönhetően vezetőképességgel rendelkező polimereket (1.17 egyenlet) [115] ugyancsak állítottak elő cikloaddíciós reakció során. Kiindulási ferrocénvegyületként etinil-ferrocént használtak, melyet víz:etanol=2:1 arányú elegyében reagáltattak a megfelelő polimerrel 1 mol%  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  és 5 mol% nátrium-askorbát jelenlétében, szobahőmérsékleten.



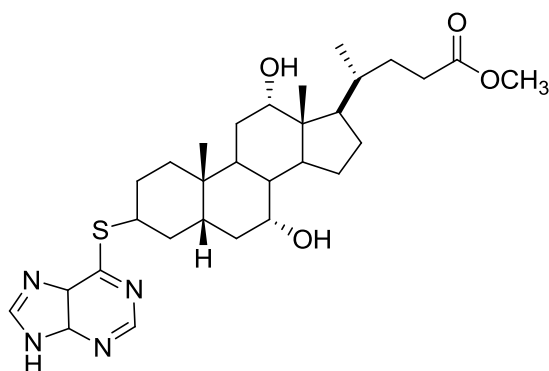
Sudhir és munkatársai természetes aminosavakból és dipeptidekből nyert azidokat kapcsoltak etinil-ferrocénnel. Oldószerként *t*BuOH/desztillált víz elegyet alkalmazva, CuSO<sub>4</sub>/nátrium-aszkorbát katalizátorrendszer jelenlétében 93-95%-os hozammal állították elő a termékeket (1.18 egyenlet) [116].



### 1.8. Oldalláncban heterociklust tartalmazó szteroidok jelentősége

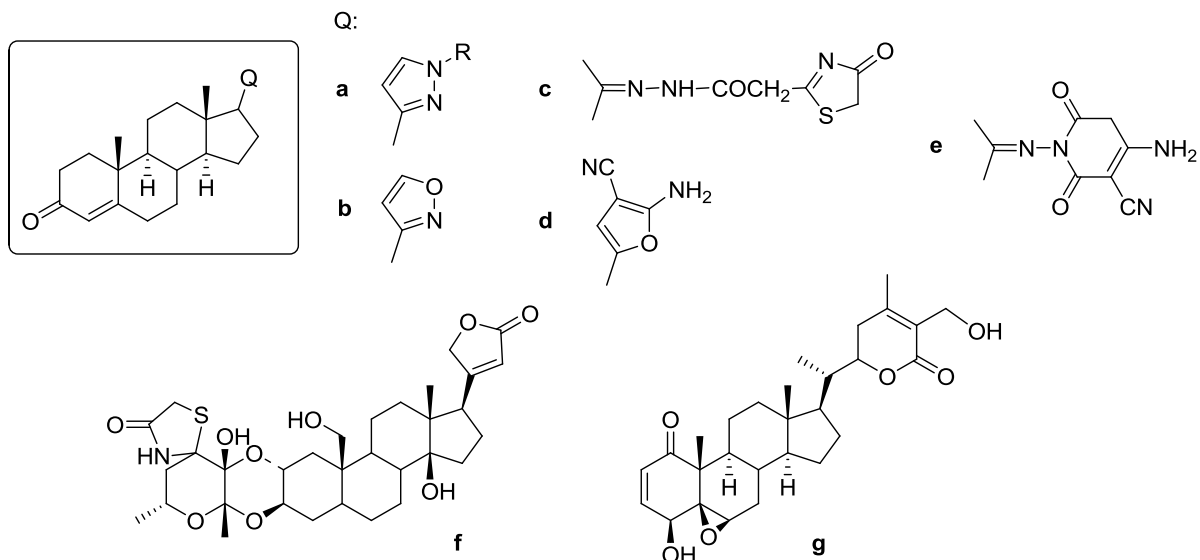
Az oldalláncban heterociklust tartalmazó szteroidszarmazékok jelentős biológiai aktivitással rendelkeznek [117]. A módosítások általában a receptorokhoz történő kapcsolódásban fontos szerepet játszó C3 és C17 helyzetben történnek. A továbbiakban néhány példát mutatok be hasonló szarmazékok gyógyszerkémiailag jelentőségére.

A C3-as helyzetben kapcsolódó heterociklusos gyűrűt tartalmazó szteroidok maláriaellenes hatását figyelték meg (1.17. ábra) [78].



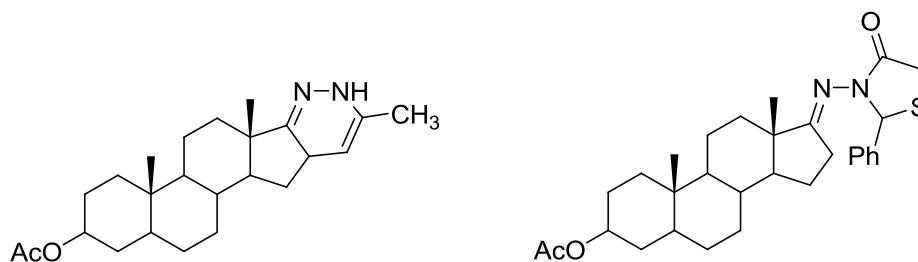
1.17. ábra Maláriaellenes hatású szteroid [78]

Az alábbi, pirazol (a), izoxazol (b), tiazol (c), pirán (d) és piridin (e) gyűrűt tartalmazó szteránvázis heterociklusok baktérium- és gombaellenes hatásúak (1.18. ábra). A szív működést elősegítő (kardiotonikus) szteroidok (f) és a withaferin A (g) citotoxikus hatással rendelkeznek [118].



**1.18. ábra** Biológiai hatással rendelkező heterociklusos szteroidok

Az androsztánvázás származékok közül két vegyület rendkívül hatásos tumorellenes szernek bizonyult. Az antiproliferatív hatást májkarcinóma HEPG2 sejtvonalon vizsgálták (**1.19. ábra**) [119].

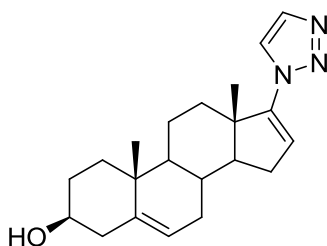


**1.19. ábra** Tumorellenes hatású androsztánszármazékok [119]

### 1.8.1. Szteroid-triazolok jelentősége

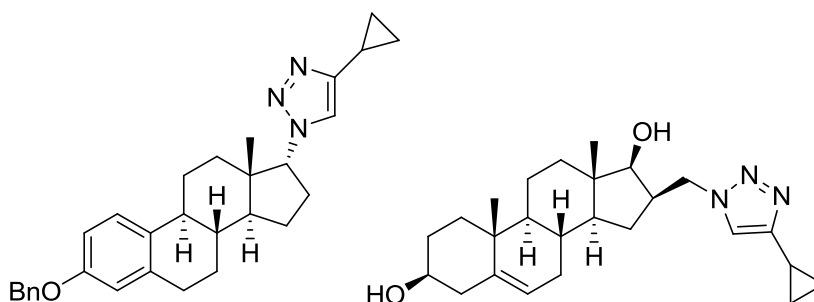
Az előző fejezetben ismertetett vegyületek mellett a triazolilcsoportot tartalmazó szteroidok sok képviselője is előnyös biológiai aktivitást mutat [78] [120] [121]. A továbbiakban bemutatok néhány, biológiai hatással rendelkező származékot.

A triazolgyűrű kapcsolódhat közvetlenül a vázhoz, gyakoribb azonban, hogy a heterociklus az alapváztól távolabb, az oldalláncban helyezkedik el. A C17 helyzetben heterociklust tartalmazó származékok között találunk  $17\alpha$ -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz inhibitorokat (**1.20. ábra**) [120] [122], melyek prosztaták kezelésére alkalmasak.



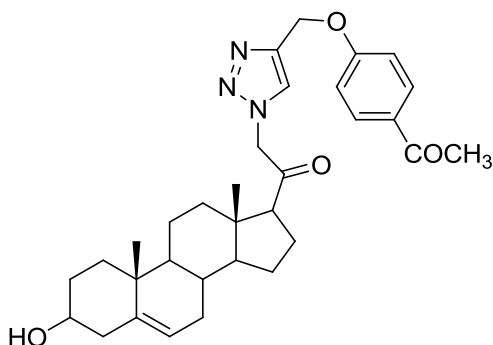
**1.20. ábra** Prosztatárak kezelésére alkalmas triazolil-szteroid [120]

Ciklopropilgyűrűvel szubsztituált triazolszármazékok esetén sejtburjánzást gátló hatást bizonyítottak mind C17, [123] mind pedig C16-os helyzetben kapcsolódó heterociklusok esetén (**1.21. ábra**) [121].



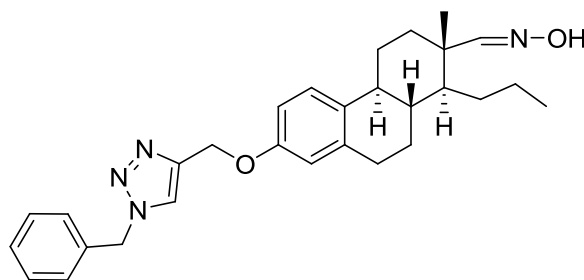
**1.21. ábra** Sejtburjánzást gátló szteránvázás triazolok [123] [121]

Az ábrán (**1.22. ábra**) látható vegyület rákellenes hatását bizonyították be [124].



**1.22. ábra** Rákellenes hatással rendelkező szteroidszármazék [124]

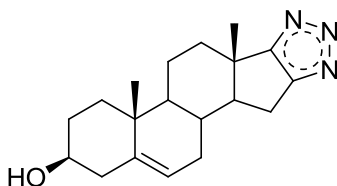
Bizonyos ösztron oximszármazékok jelentős antiproliferatív hatást mutatnak [125]. A sejtburjánzást gátló hatást triazolszármazékok esetén nagymértékben befolyásolja az N-benzil gyűrűn lévő para helyzetű szubsztituens jellege. Leghatékonyabbnak az alábbi vegyületet találták (**1.23. ábra**).



**1.23. ábra** Sejtburjánzást gátló ösztrol-oxim [125]

Schneider Gyula és kutatócsoportja 5-*H*-triazolil-3-metoxiösztrolán származékok mellett 5-jód-triazolil-3-metoxiösztrolán származékok antiproliferatív hatását is vizsgálta. Megállapították, hogy az 5-jód vegyület esetén is fellép a sejtburjánzást gátló hatás [126], tehát a szteránvázis jódtriazolok is rendelkezhetnek biológiai aktivitással.

A szteroidok D gyűrűjéhez kondenzált heterociklusos származékok is ismertek. Sakač és munkatársai [127] vizsgálták néhány ilyen típusú vegyület sejtburjánzást gátló hatását. Az alábbi vegyület (**1.24. ábra**) erős antiproliferatív hatást mutatott.

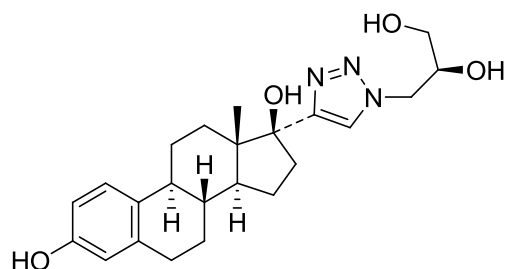


**1.24. ábra** Antiproliferatív hatású szteroid [127]

### 1.8.2. Szteránvázat tartalmazó triazolok előállítása CuAAC reakcióval

Szteroidszármazékok azid-alkin cikloaddícióval történő szintézisére a többi biomolekulához képest kevesebb példát találunk az irodalomban. A reakciópartnerek között szteránvázis alkinek és azidok egyaránt megtalálhatóak.

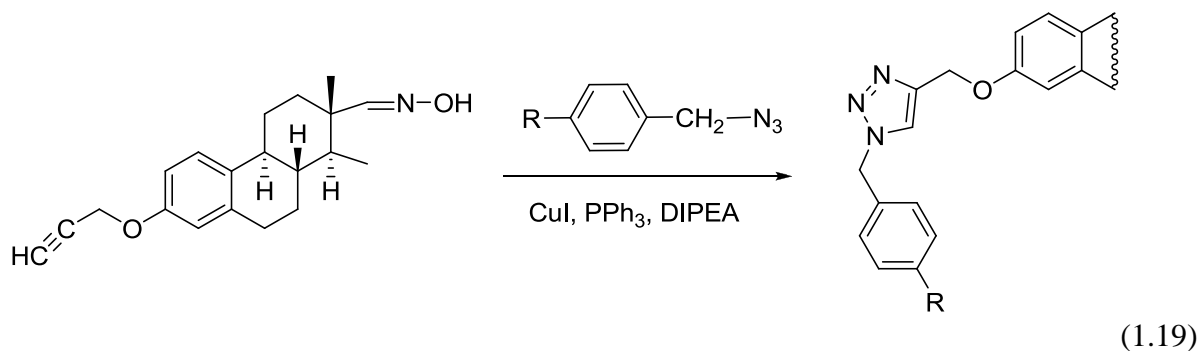
A 17 $\alpha$ -etnilösztrol diol alkin reakciópartnerként történő átalakítását a megfelelő 4-szubsztituált 1,2,3-triazollá (**1.25. ábra**) Sharpless már úttörő munkájában leírta [128]. A hagyományos CuSO<sub>4</sub>/nátrium-aszkorbát katalizátorrendszer alkalmazásával 94%-os izolált hozammal állította elő az ábrán látható vegyületet enyhe reakciókörülményeket alkalmazva (szobahőmérséklet, víz/*t*BuOH oldószerkeverék).



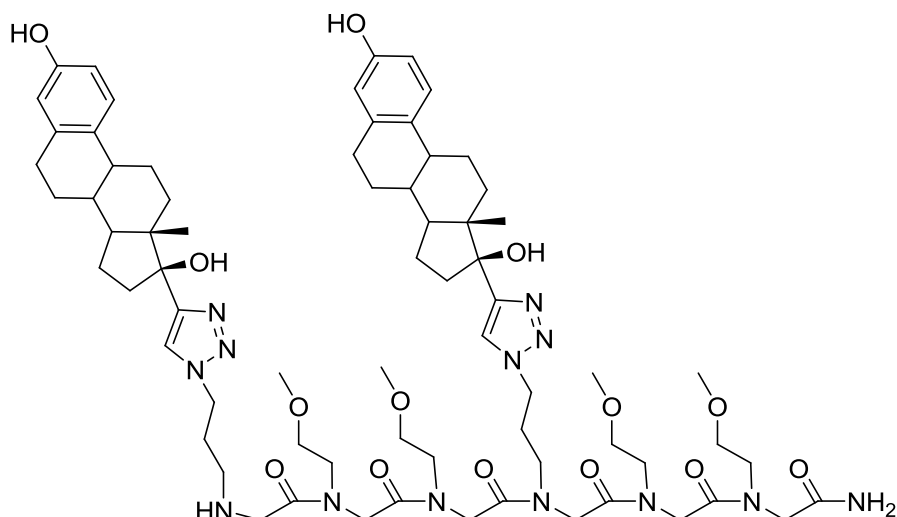
**1.25. ábra** 17 $\alpha$ -Etinilösztadiolból előállított triazol [128]

Hasonló módon nyertek különféle ösztadiol-ciklodextrin származékokat [129], epesav-peptid hibrideket [130], és epesav- $\beta$ -laktám konjugátumokat [131] etinil-szteroidok és a megfelelő azidok felhasználásával.

Cu(I) katalizátor prekursor alkalmazásakor változatos reakciókörülményekkel találkozhatunk. A foszfántartalmú rendszerek esetén előre preparált  $((\text{PPh}_3)_3\text{CuBr})$  [132] vagy *in situ* kialakított  $(\text{CuI} + \text{PPh}_3)$  rendszerek [125] is hatékonyak bizonyultak. Az első módszerrel folyadékkristályos polimereket [132], a másodikkal antiproliferatív hatású ösztránvázás D-szekoosim származékokat (1.19 egyenlet) [125] nyertek.

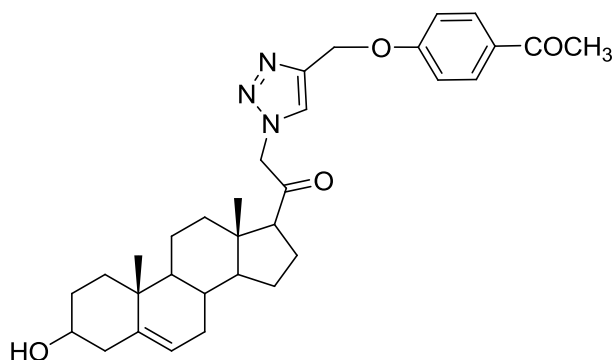


Az utóbbi esetben a reakciókat DIPEA jelenlétében hajtották végre. Ezt a bázist foszfánmentes rendszerekben is használták, a Cu(I) prekursor ellenére aszkorbinsavat is adtak az elegyhez az ösztadiol-peptid konjugátumok előállítása során (1.26. ábra) [133] [134].



**1.26. ábra** Cikloaddícióval előállított ösztadiol-peptid [134]

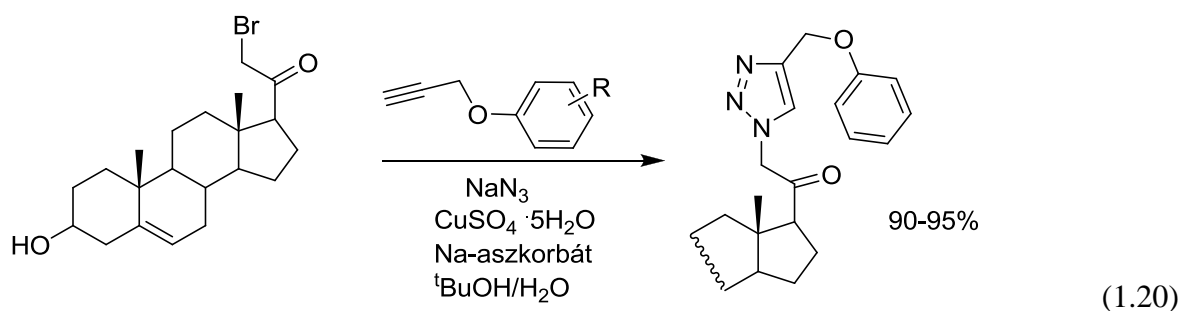
A CuAAC reakcióban alkalmazott szteránvázaz azidok többségénél a funkciós csoport az oldalláncban helyezkedik el. Pregnán alapvázazal rendelkező vegyületeket [124] különböző terminális alkinek jelenlétében alakították át a megfelelő triazolá. Az **1.27. ábrán** látható triazolil-pregnánt kiváló, 93%-os hozammal izolálták a hagyományos  $\text{CuSO}_4$ /nátrium-aszkorbát katalizátorrendszer alkalmazásával, *t*BuOH/víz elegyben. Az előállított származékok rákellenes hatást mutattak.



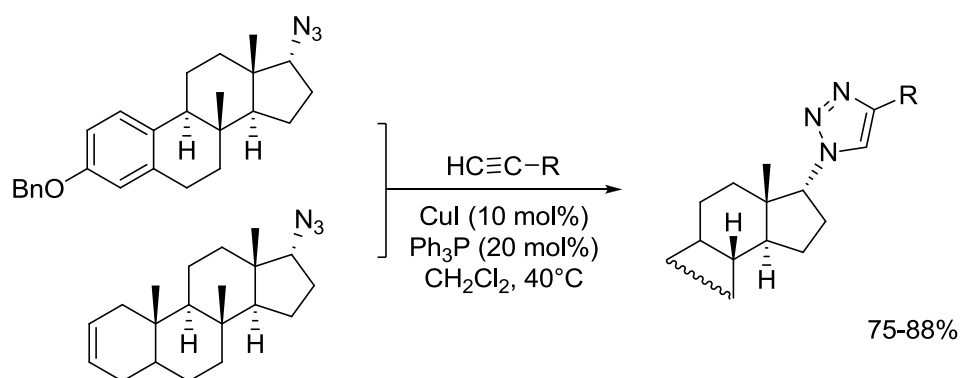
**1.27. ábra** Rákellenes hatású triazolil-pregnán [124]

Az oldalláncban alkil-bromid funkciót tartalmazó pregnánszármazékból *in situ* kialakított azidopregnán és különböző alkinek reakciójában nyert triazolok (1.20 egyenlet) antitumor hatását mutatták ki [124].





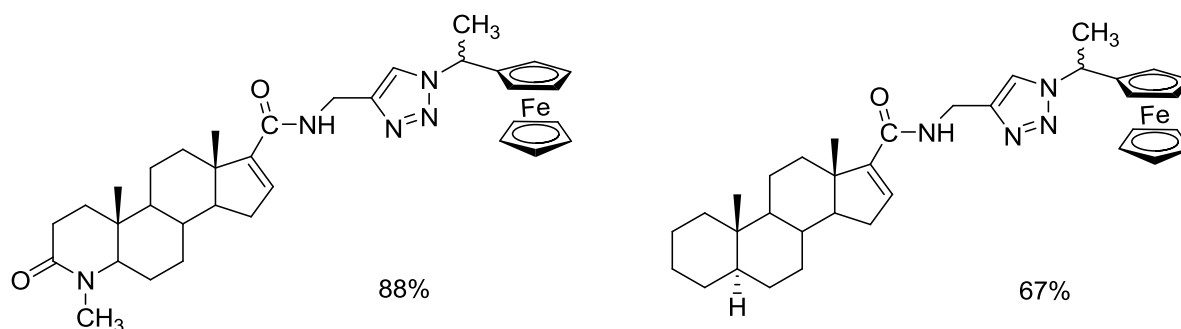
Frank Éva és munkatársai [123]  $17\alpha$ -azidoszteroidok átalakítását végezték el (**1.28. ábra**), majd az így kialakult triazolszármazékok antiproliferatív hatását vizsgálták. A cikloaddíciót CuI katalizátor alkalmazásával hajtották végre. A reakcióelegyet  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oldószerben forralták 24 órán keresztül,  $\text{PPh}_3$  jelenlétében. A termékek 75-88%-os hozammal keletkeztek.



**1.28. ábra**  $17\alpha$ -Azidoszteroidok cikloaddíciós reakciója

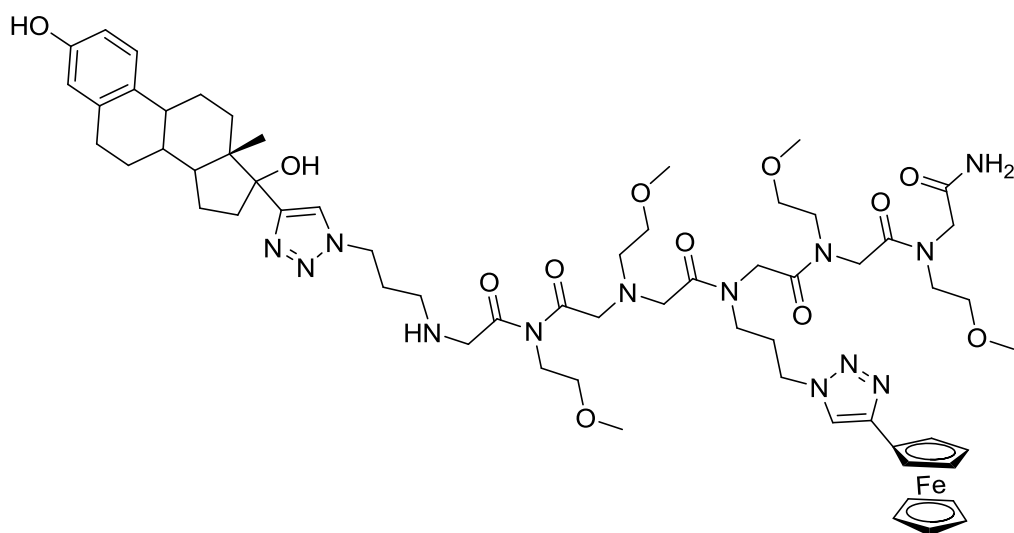
### 1.8.3. Triazolilcsoportot tartalmazó ferrocén-szteroid konjugátumok előállítása

Cikloaddíciós reakció során a szteránváz és ferrocén összekapcsolását is kivitelezték. Kutatócsoportunkban etinil oldalláncot tartalmazó szteroidok és ferrocenil-azid „click” reakcióját (**1.29. ábra**) valósították meg [135].  $\text{CuSO}_4$ /nátrium-aszorbát katalizátorrendszert alkalmaztak  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :víz=1:1 arányú elegyében, szobahőmérsékleten. A termékek 63-88%-os hozammal képződtek.



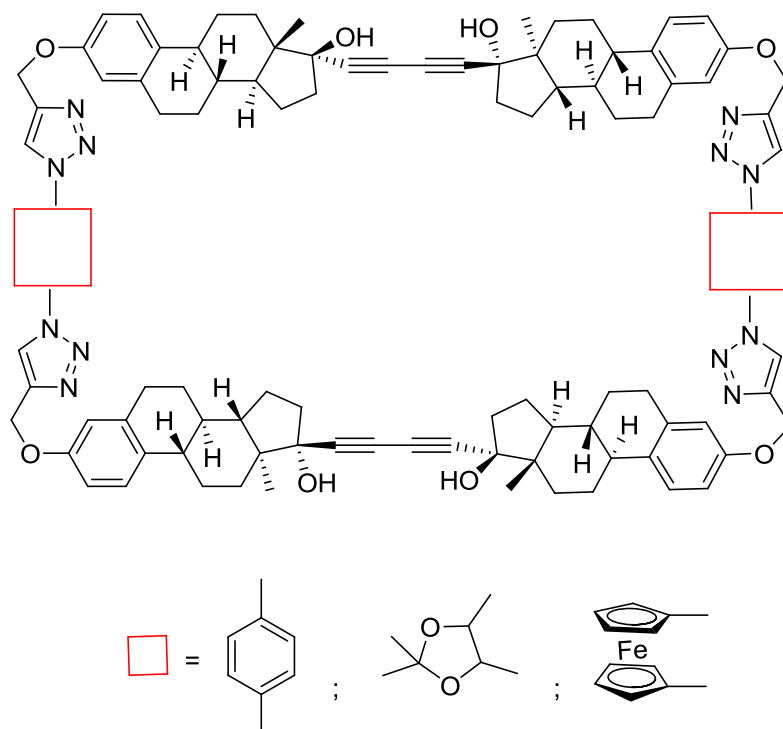
**1.29. ábra** Néhány, cikloaddícióval előállított ferrocén-szteroid konjugátum [135]

Kirshenbaum és munkatársai a peptidszintézis és a CuAAC reakció egymást követő, többszörös alkalmazásával azidsoportot tartalmazó N-szubsztituált glicin oligomerekhez kötötték a 17 $\alpha$ -etinilösztadiolt és az etinilferrocént (**1.30. ábra**). Az így előállított ösztadiol-ferrocén konjugátum bioszenzorként működhet, az elektrokémiai detektálást a ferrocén jelenléte biztosítja [133]. A reakciót CuI katalizátor és aszkorbinsav jelenlétében hajtották végre 2-butanol/DMF/piridin oldószerkeverékben, szobahőmérsékleten.



**1.30. ábra** Sztéránvázat és ferrocénvázat is tartalmazó oligopeptid [133]

Érdekes példa a négy sztéránvázat tartalmazó makrociklus (**1.31. ábra**), melyet bisz(azidok) és ösztadiol-származékok CuAAC reakciójával, majd az így nyert dimerek rézkatalizált Glaser-Eglinton kapcsolásával állítottak elő. Az ábrán látható vegyület 60%-os hozammal keletkezett. A triazol részek kialakítása DMF oldószerben történt, CuSO<sub>4</sub>/nátrium-aszkorbát katalizátorrendszer jelenlétében. A szintézis során többek között 1,1'-bisz(azidometil)-ferrocént is használtak kapcsoló komponensként [136].



**1.31. ábra** Négy szteránvázat tartalmazó makrociklus [136]

Munkájuk célja az volt, hogy olyan új makrociklusokat hozzanak létre, melyek segítségével tanulmányozhatják a fémcentrumok közötti hosszú távú kölcsönhatást.

## 2. SAJÁT VIZSGÁLATOK

Kutatásaim során homogén és heterogén fázisú réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddícióval, azid-jódalkin cikloaddícióval, valamint Pd-katalizált keresztkapcsolási reakciókkal foglalkoztam. Munkám részét képezte ferrocén- illetve szteránvázás származékok előállítása is. A reakciókhoz szükséges reagensek egy részét magam állítottam elő.

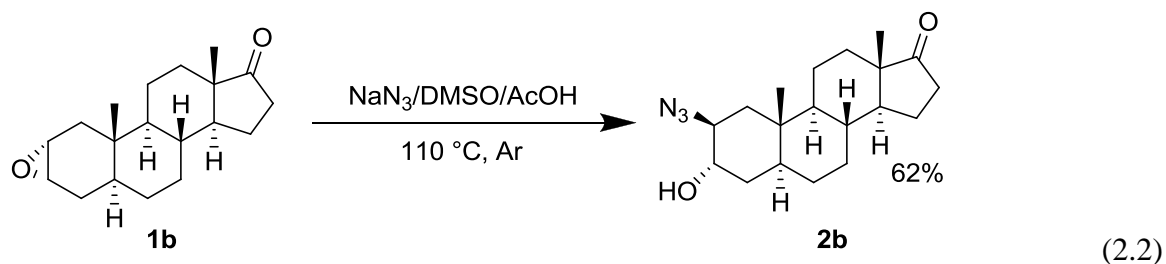
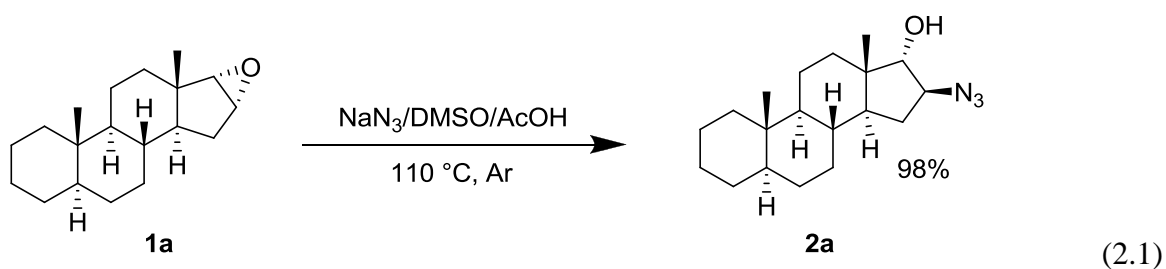
### 2.1. Szteránvázás triazolok előállítása

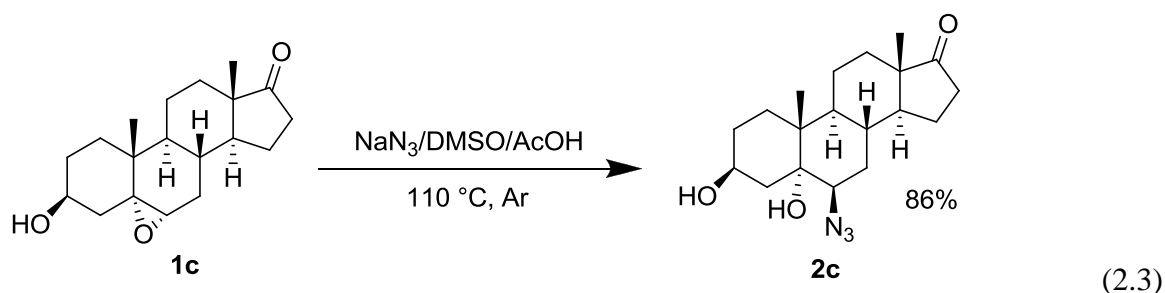
Kutatásom során kezdetben olyan, szteránvázat tartalmazó 1,4-diszubsztituált triazolokat állítottam elő, melyekben a szteránváz közvetlenül kapcsolódik a triazolgyűrűhöz.

Szteránvázat tartalmazó triazolokra számos példát találunk az irodalomban (lásd: 1.8.1. fejezet [124] [125]), azonban a legtöbb esetben a triazolgyűrű egy kapcsoló ágensen (linkeren) keresztül csatlakozik a szteránvázhoz. Kevés olyan példát ismertetnek, amelyekben az azidcsoport közvetlenül kapcsolódik a szteránvázhoz a könnyen hozzáférhető 3 $\beta$ - [78] [137] illetve 17 $\alpha$ -pozíciókban [123]. Céлом ezért annak vizsgálata volt, hogy befolyásolja-e az azidcsoport vázban elfoglalt helye az azido-szteroidok reakciókészségét az azid-alkin cikloaddíció során.

#### 2.1.1. A kiindulási anyagok előállítása

A reakciókat három különböző szteránvázás azido-alkohol jelenlétében vizsgáltam. A szteroidokat (**2a**, **2b**, **2c**) a megfelelő epoxid (**1a**, **1b**, **1c**) gyűrűnyitási reakciójával állítottam elő [138] az alábbi reakcióegyenleteknek megfelelően (2.1-2.3 egyenletek).

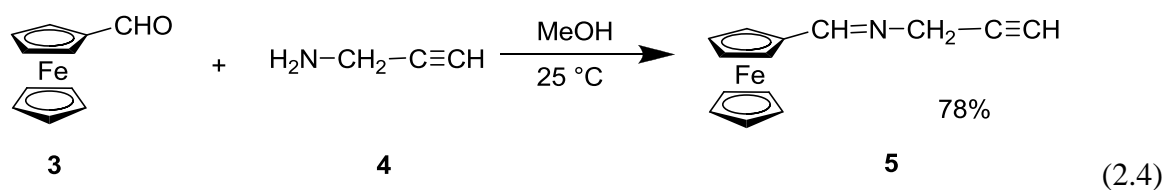




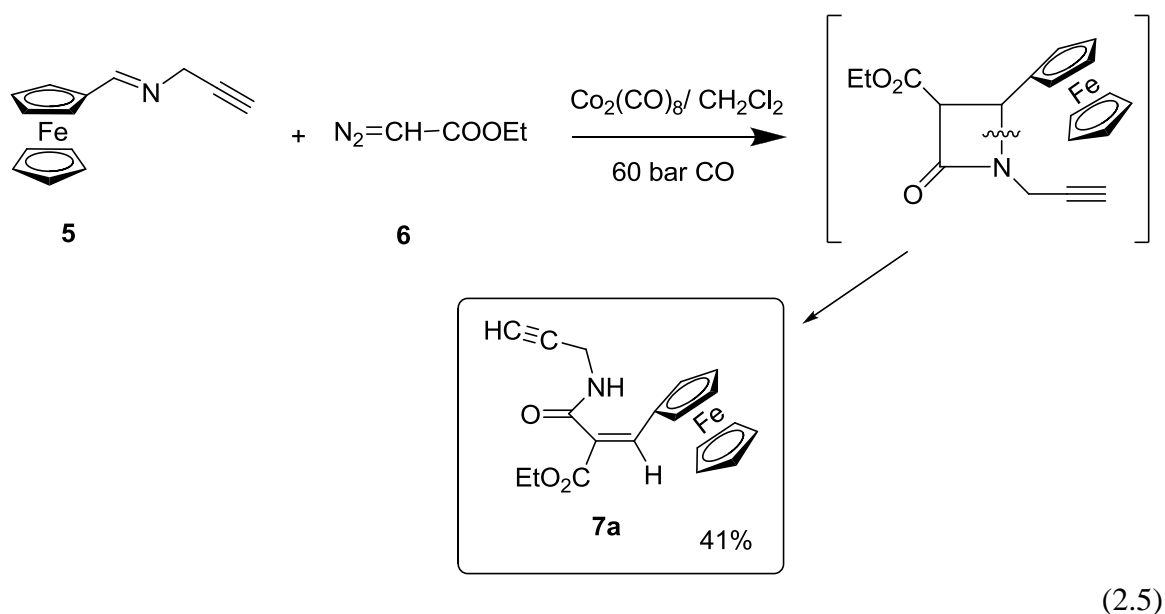
A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtem. A termékek szerkezetét  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR, valamint IR spektrumuk alapján azonosítottam. A gyűrűnyitás mindhárom esetben szelektíven a  $\beta$ -azido-származékot eredményezte, jó hozammal (62-98%).

Az így előállított szteránvázás azidokat különböző terminális alkinekkel reagáltattam a cikloaddíció során, melyek közül egy ferrocéntartalmú alkint magam állítottam elő, két egymást követő lépésben [139].

Ferrocén-karboxaldehydből (**3**) és propargil-aminból (**4**) kiindulva *N*-(propil-2-inil)ferrocenilidén-amin (**5**) keletkezett (2.4 egyenlet), melyet éterből kristályosítottam át.



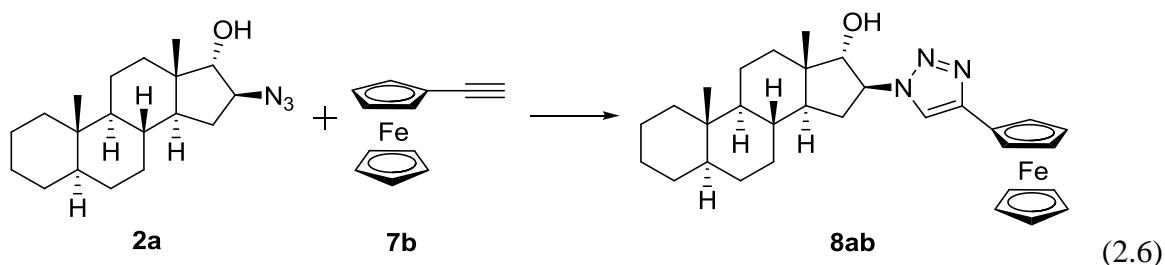
A ferrocenil-propénamidot (**7a**) az így kapott ferrocenil-imin (**5**) és etil-diazoacetát (**6**) kobalt-katalizált karbonilezési reakciójával állítottam elő [140] (2.5 egyenlet).



A terméket oszlopkromatográfias módszerrel tisztítottam meg, szerkezetét NMR és IR spektrumok segítségével azonosítottam.

### 2.1.2. Szteránvázas triazolok előállítása

A reakciókat egyszerű alkinekkel és két ferrocéntartalmú vegyülettel, etinil-ferrocénnel (**7b**) és az általam előállított ferrocenil-propénamid (**7a**) származékkal is végrehajtottam. A triazolszintézisnél olyan módszer alkalmazása volt a célom, amellyel mind az egyszerű, mind pedig a ferrocén oldalláncot tartalmazó triazolokat jó hozammal lehet kinyerni. Így modellreakcióként a 16 $\beta$ -(4-ferrocenil-1,2,3-triazol-1-il)-17-hidroxi-5 $\alpha$ -androsztán (**8ab**) (2.6 egyenlet) előállítását választottam. A reakciókörülményeket e reakció vizsgálatával optimalizáltam.



Az azid-alkin cikloaddíciós reakciók során általánosan alkalmazott katalizátorok a CuI és a CuSO<sub>4</sub>, így én is ezeket próbáltam ki. Amennyiben Cu(II)-sót alkalmazunk, redukálószer hozzáadása is szükséges. A reakciók során redukálószerként nátrium-aszkorbátot adtam a reakcióelegyhez.

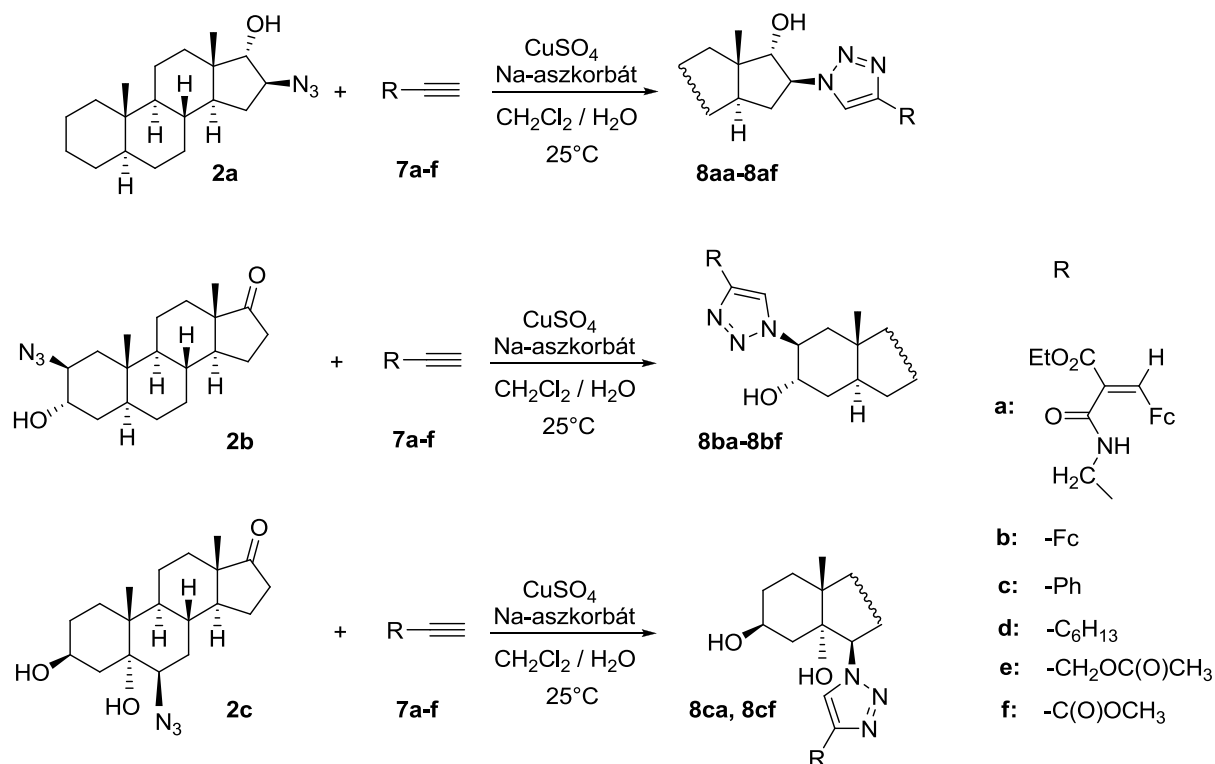
A cikloaddíciót négy különböző módszer (2.1. táblázat, A, B, C, D) alkalmazásával hajtottam végre [141]. Minden esetben 8 órás reakcióidőt alkalmaztam. A reakciók során a katalizátor, az oldószer, valamint a hőmérséklet hatását is vizsgáltam. A reakciókörülményeket a 2.1. táblázat mutatja.

2.1. táblázat Reakciókörülmények optimalizálása

| Módszer  | Katalizátor             | Bázis/<br>redukálószer | Oldószer   | Hőmérséklet<br>(°C) | Izolált hozam<br>(%) |
|----------|-------------------------|------------------------|--|---------------------|----------------------|
| A        | CuI                     | DIPEA                  | DIPEA  | 25                  | 55                   |
| B        | CuI                     | DIPEA                  | CH <sub>3</sub> CN                                 | 60                  | 60                   |
| C        | CuSO <sub>4</sub>       | Na-aszkorbát           | <sup>i</sup> PrOH/H <sub>2</sub> O                 | 60                  | 70                   |
| <b>D</b> | <b>CuSO<sub>4</sub></b> | <b>Na-aszkorbát</b>    | <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O</b> | <b>25</b>           | <b>76</b>            |

Reakciókörülmények: **2a/7b/Cu**=0,2 mmol/0,2 mmol/0,03 mmol, 4 ml oldószer, reakcióidő: 8 óra

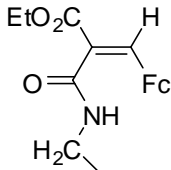
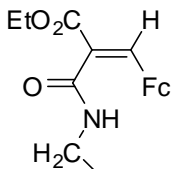
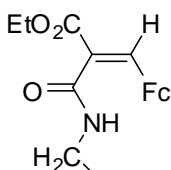
Látható, hogy bár a kapott hozamok között nincs számottevő különbség, CuSO<sub>4</sub> katalizátorral, diklór-metán/víz oldószerkeleg alkalmazásával, szobahőmérsékleten értem el a legjobb eredményt (**D módszer**). A továbbiakban ezzel a módszerrel jutottam a szteránvázás triazolszármazékokhoz (**2.1. ábra**).



**2.1. ábra** Az előállított szteránvázás triazolok

A három szteránvázás azidoalkohol felhasználásával 14 különböző vegyület állítottam elő (**2.2. táblázat**). A termékek többnyire jó hozammal keletkeztek (47-76%), néhány esetben viszont nem tapasztaltam átalakulást (**2.2. táblázat**, 15. 16). A 6 $\beta$ -azidoszármazék (**2c**) etinil-ferrocénnel (**7b**) történő reakciója során a célvegyület csak nyomokban keletkezett. Az átalakulást a reakciókörülmények változtatásával (**2.1. táblázat** alapján) sem tudtam növelni. Azonban a **7a** alkinnel történő reakció során, ahol a ferrocén és az alkin molekularész megfelelő távolságban helyezkedik el egymástól, sikeresen előállítottam a kívánt terméket (**2.2. táblázat**, 13). A reakciót egyszerű alkinekkal elvégezve a **2c** azid esetében tapasztaltam a hozam jelentős mértékű csökkenését. Az eredményeket a **2.2. táblázat**ban foglaltam össze.

2.2. táblázat Szteránvázás triazolszármazékok előállítása azid-alkin cikloaddícióval (1)

| Sorszám | Szteroid | Alkin | R   | Termék | Izolált hozam (%)             |
|---------|----------|-------|---|--------|-------------------------------|
| 1       | 2a       | 7a    |    | 8aa    | 67                            |
| 2       | 2a       | 7b    | Fc  | 8ab    | 76                            |
| 3       | 2a       | 7c    | Ph  | 8ac    | 72                            |
| 4       | 2a       | 7d    | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | 8ad    | 59                            |
| 5       | 2a       | 7e    | CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>3</sub>  | 8ae    | 75                            |
| 6       | 2a       | 7f    | C(O)OCH <sub>3</sub>  | 8af    | 72                            |
| 7       | 2b       | 7a    |   | 8ba    | 63                            |
| 8       | 2b       | 7b    | Fc  | 8bb    | 64                            |
| 9       | 2b       | 7c    | Ph  | 8bc    | 63                            |
| 10      | 2b       | 7d    | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | 8bd    | 47                            |
| 11      | 2b       | 7e    | CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>3</sub>  | 8be    | 67                            |
| 12      | 2b       | 7f    | C(O)OCH <sub>3</sub>  | 8bf    | 68                            |
| 13      | 2c       | 7a    |  | 8ca    | 57                            |
| 14      | 2c       | 7b    | Fc  |        | csak nyomokban<br>keletkezett |

Reakciókörülmények: 0,2 mmol szteroid, 0,2 mmol alkin, 15 mol% CuSO<sub>4</sub>, 38 mol% Na-aszkorbát, 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, reakcióidő: 8 óra, 25 °C



**2.2. táblázat** Szteránvázas triazolszármazékok előállítása azid-alkin cikloaddícióval (2)

| Sorszám | Szteroid  | Alkin     | R                                    | Termék     | Izolált hozam (%) |
|---------|-----------|-----------|--------------------------------------|------------|-------------------|
| 15      | <b>2c</b> | <b>7c</b> | Ph                                   |            | -                 |
| 16      | <b>2c</b> | <b>7e</b> | CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>3</sub> |            | -                 |
| 17      | <b>2c</b> | <b>7f</b> | C(O)OCH <sub>3</sub>                 | <b>8cf</b> | 47                |

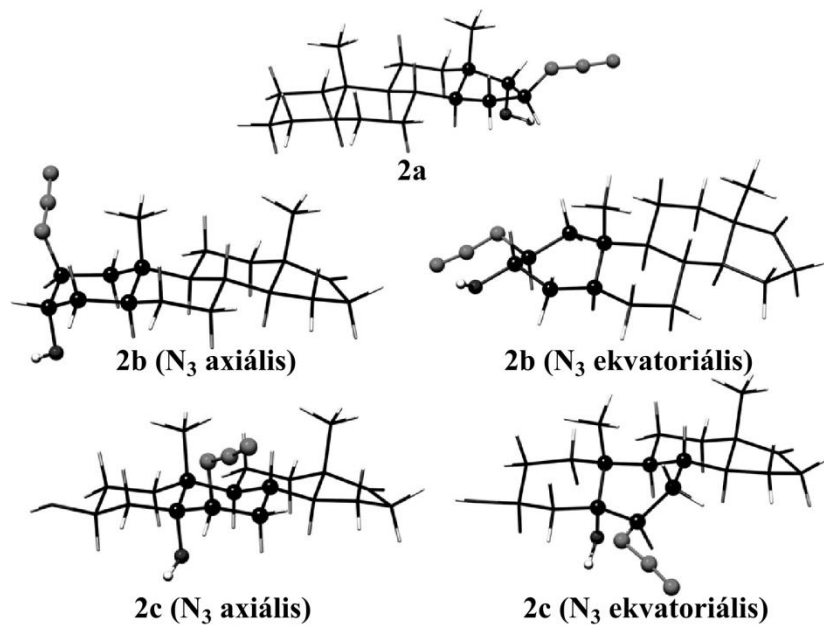
Reakciókörülmények: 0,2 mmol szteroid, 0,2 mmol alkin, 15 mol% CuSO<sub>4</sub>, 38 mol% Na-aszkorbát, 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, reakcióidő: 8 óra, 25 °C

Az így kapott katalitikus eredményekből arra a következtetésre jutottam, hogy bár a korábbi közlemények szerint a cikloaddíciós reakció lejátszódását nem befolyásolják szterikus tényezők [5] [128], a három szteránvázas azidoalkohol reakciókészsége közt jelentős eltérések vannak. A **2a** vegyület a legreakcióképesebb, míg legnehezebben a szterikusan gátolt helyzetű azidcsoportot tartalmazó **2c** vihető reakcióba.

Bár az anguláris metilcsoportok közelsége miatti szterikus zsúfoltság hasonló mértékűnek tűnik a 2β (**2b** vegyület) illetve 6β (**2c** vegyület) pozíciókban, a cikloaddíció során a szteránváz megfelelő konformációba történő átfordulása csökkentheti ezt a gátlást. Ha a **2b** vegyület „A” gyűrűje és a **2c** vegyület „B” gyűrűje a szokásos szék konformáció helyett csavart kád szerkezetet vesz fel, a 2-es (**2b**) és 6-os helyzetű (**2c**) azidcsoportok ekvatoriális helyzetbe kerülnek, ami jóval kisebb szterikus gátlást eredményez. A „B” gyűrű esetében ez a konformációváltozás a gyűrűnek a szteránvázban elfoglalt helyzetéből adódóan nehezebben megy végbe.

A reakciókészségbeli különbséget okozó szterikus hatásokat kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk. A számításokat Dr. Kégl Tamás végezte a Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Karának Kémia Intézetében. Az elméleti számítások igazolták a szterikus gátlásra vonatkozó feltételezéseinket. A **2a** vegyületnél a „fél-szék” konformáció bizonyult stabilis szerkezetnek. Ebben az esetben nem lép fel szterikus gátlás a reakció során, a C18-as anguláris metilcsoport megfelelő távolságban helyezkedik el a szubsztituenstől (**2.2. ábra**).

A másik két szteránvázas azidoalkohol (**2b**, **2c**) esetén a két különböző konformáció közötti szabadentalpia-különbségben lényeges eltérés adódott: a **2b** származék esetén a számított érték 3,4 kcal/mol, míg **2c**-nél lényegesen nagyobb: 11,6 kcal/mol, tehát a második esetben a konformációváltozás nehezebben megy végbe.



2.2. ábra Szteránvázaz azidok lehetséges konformációi

## 2.2. Reakciók heterogén katalizátor alkalmazásával

Az utóbbi években megnőtt az érdeklődés a homogén katalizátorok hordozóhoz rögzítésével nyert heterogén rendszerek iránt, mivel így az előbbieket hátrányai (fémmel szennyezett termék, újrafelhasználhatóság hiánya) könnyedén kiküszöbölhetőek, a szintézis gazdaságosabbá tehető. A cikloaddíciós reakciót ezért egy általam előállított heterogén katalizátor alkalmazásával is vizsgáltam.

Kutatócsoportunkban aminokarbonilezési reakciók során már eredményesen alkalmaztak különféle Pd-tartalmú rögzített katalizátorokat [142] [143]. Kutatásom során egy korábban már előállított és az aminokarbonilezés során hatékonynak bizonyult, imidazolilcsoportokat tartalmazó polimer hordozót használtam. A rögzített rézkatalizátort ezen a hordozón alakítottam ki. Ennek előnye, hogy a szilárd fázison nagy számban jelenlévő imidazolilcsoportok karbén kialakításában vehetnek részt, míg az ionfolyadék nanorészecskék stabilizálására lehet alkalmas.

### 2.2.1. Katalizátorok kialakítása

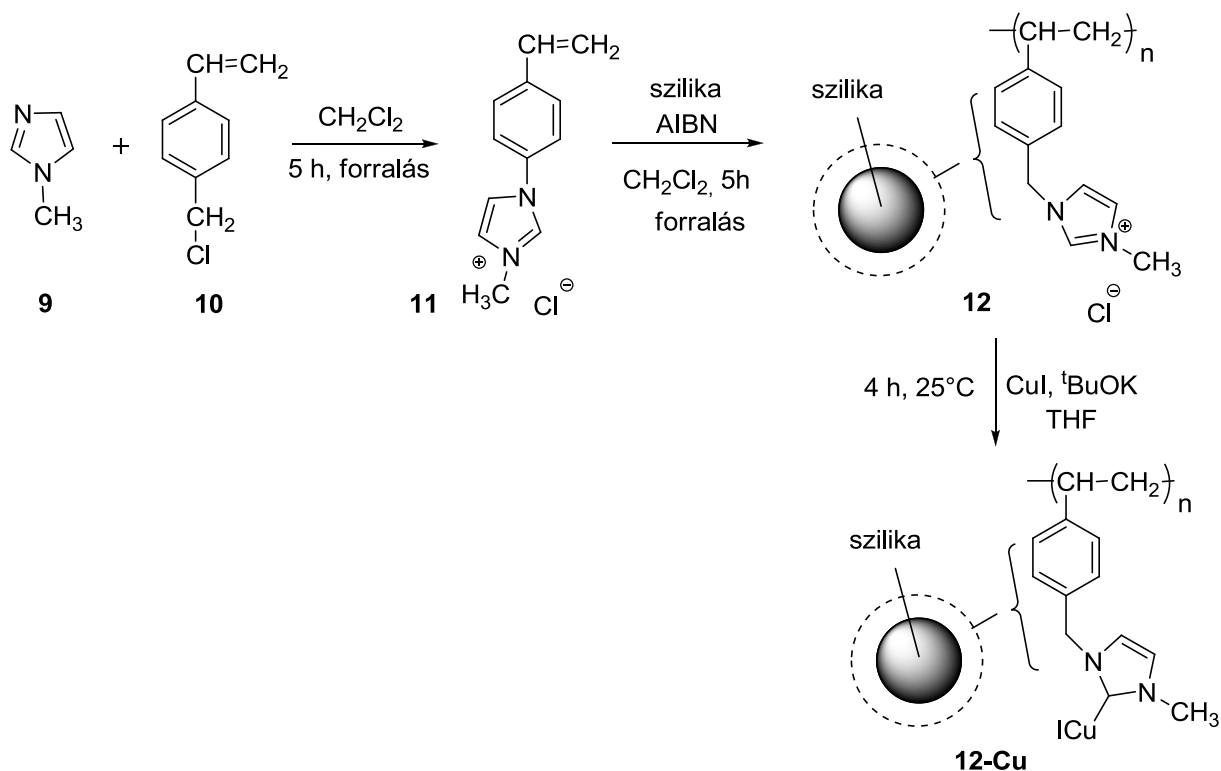
Az irodalomban számos olyan példát találunk, ahol a rézet polimerre rögzítették és így hajtották végre a cikloaddíciós reakciót [37-45].

Azonban ezek a rendszerek nem mindig bizonyultak hatékonyak. Néhány esetben a katalizátor újrafelhasználásakor jelentős mértékű aktivitásvesztést tapasztaltak [37] [40] [42], amely a réz nagymértékű lemosódására utal. A reakciót bizonyos katalizátorok esetén csak magasabb hőmérsékleten (50 °C) tudták végrehajtani [40] [43]. Ezért olyan új katalizátor kialakítását tűztem ki célul, melynek alkalmazásával az aktív rézvegyület lemosódása minimálisra csökkenthető, a reakció pedig szobahőmérsékleten is kivitelezhető.

Munkám során a réz megkötésére alkalmas polimert szilikagél hordozón alakítottam ki. Bár az ionos polimer különféle oldószerekben (H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO, THF, PEG) oldhatatlannak bizonyult, duzzadása (a polimer lassú kiülepedése miatt) mégis megnehezítette a reakcióelegy eltávolítását. Szilikagél alkalmazásával ezt a problémát sikerült megoldani.

A hordozó kialakításánál első lépésben a monomert (**11**) állítottam elő 1-metil-imidazol (**9**) és 4-vinil-benzil-klorid (**10**) reakciója során. A gyökös polimerizációt szilikagél jelenlétében hajtottam végre (**2.3. ábra**). A polimerizációt követően a hordozót acetonnitrilben forraltam a monomer illetve esetleg jelenlévő kisebb oligomerek eltávolítása céljából, majd inerten szűrtem. (Az acetonnitriles forralás elhagyása esetén a réz rögzítése nem sikerült. Oldószeres

mosást követően a szűrlet elszíneződött, a katalizátor halványzöld színe ezzel párhuzamosan kezdett eltűnni és hófehér szilárd anyag maradt vissza, mely a reakciót nem katalizálta).



**2.3. ábra** Heterogén fázis kialakítása (**12-Cu** a karbén feltételezett szerkezetét mutatja)

Az így kialakított szilárd hordozó (**12**) felületére rögzítettem réz(I)-jodidot, különböző módszereket alkalmazva (**2.3. táblázat**). Az optimális katalizátor kialakítása érdekében a rögzítést  $t\text{BuOK}$  jelenlétében is végrehajtottam, mely segítheti karbén komplexek kialakulását, melyek önmagukban katalitikus aktivitással rendelkezhetnek, vagy réz nanorészecskék forrásaként szolgálhatnak. A katalizátorok szűrésekor a szűrlet minden esetben színtelen volt, a katalizátor zöld színe megmaradt.

**2.3. táblázat** Katalizátorok kialakítása

| Katalizátor        | CuI       | t-BuOK | Cu-tartalom<br>(m/m%) <sup>c</sup> |
|--------------------|-----------|--------|------------------------------------|
| CAT-1 <sup>a</sup> | 0,2 mmol  | -      | 3,5                                |
| CAT-2 <sup>b</sup> | 0,2 mmol  | +      | 10,3                               |
| CAT-3 <sup>b</sup> | 0,1 mmol  | +      | 3,1                                |
| CAT-4 <sup>b</sup> | 0,05 mmol | +      | 1,2                                |

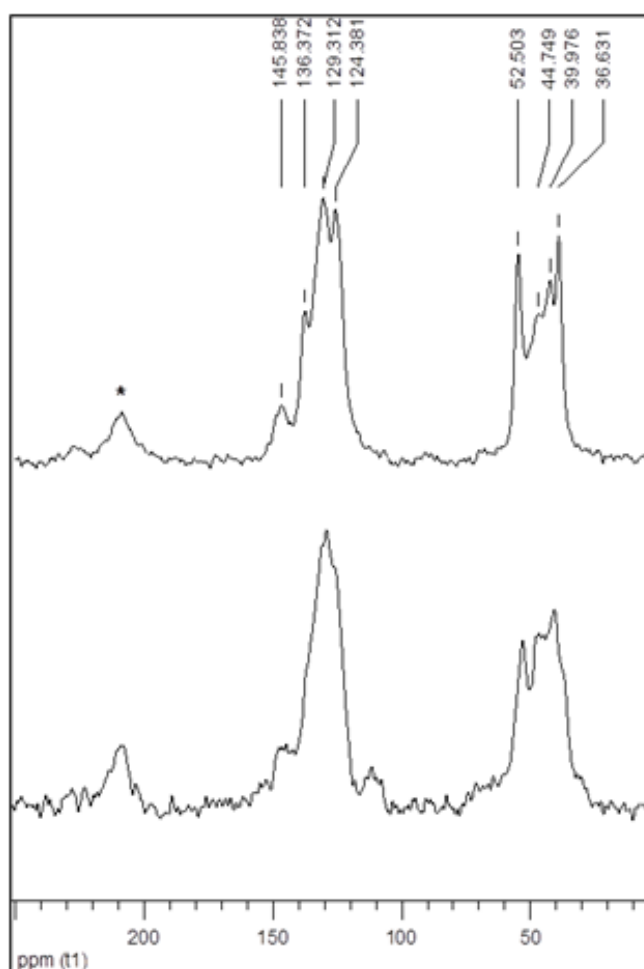
Reakciókörülmények: 120 mg hordozó (**12**),  $\text{CuI}$ , 24 h, szobahőmérséklet; <sup>a</sup>: oldószer:  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}=1/1$  (4 ml), <sup>b</sup>: oldószer: THF (1 ml),  $t\text{BuOK}$  (0.2 mmol); <sup>c</sup>: ICP mérés alapján.

Látható, hogy  ${}^t\text{BuOK}$  jelenlétében nagyobb mennyiségű rezet tudtam rögzíteni a hordozó felületére. Elképzelhetőnek tartottam, hogy ez Cu-karbén komplexek (2.3. ábra, 12-Cu) kialakulásának köszönhető.

### 2.2.2. A katalizátorok szerkezetének vizsgálata

A katalizátorok szerkezetét szilárd fázisú NMR mérésel, infravörös spektroszkópiával, Raman spektroszkópiával, valamint XPS módszerrel is vizsgáltuk.

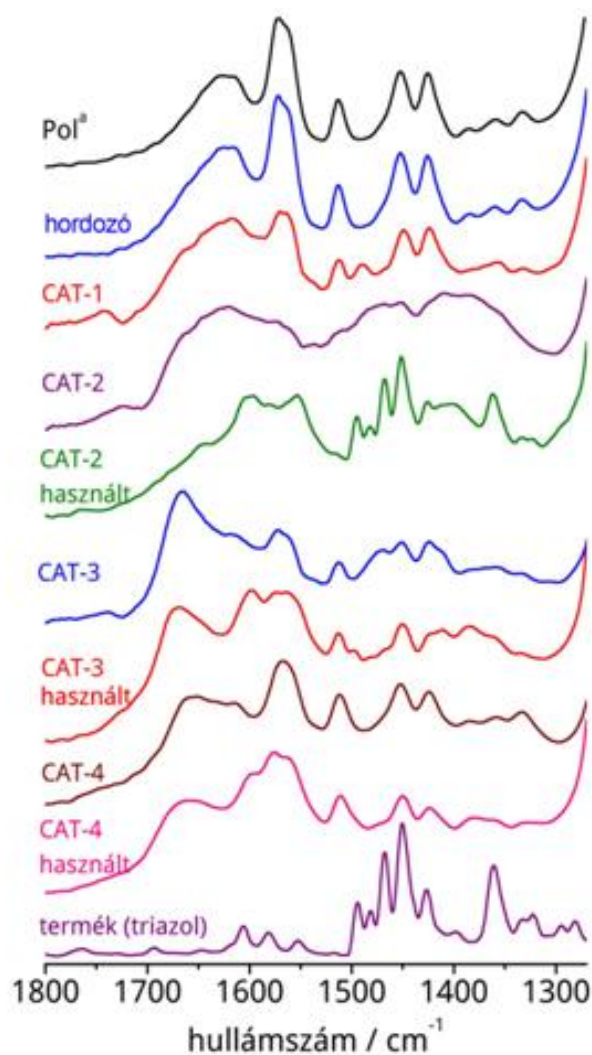
Cu-karbén komplexek esetleges kialakulását NMR spektroszkópiával vizsgáltuk a **CAT-2** katalizátor esetén. Mivel ennek a katalizátornak a legnagyobb a réztartalma, így valószínűnek tartottuk, hogy a karbén komplex jeleit az NMR spektrumban látni fogjuk. A 2.4. ábra a polimeres hordozó (12) és a **CAT-2** katalizátor  ${}^{13}\text{C}$  CP MAS NMR spektrumait mutatja.



2.4. ábra A 12 hordozó (felső ábra) és **CAT-2** katalizátor (alsó ábra)  ${}^{13}\text{C}$  CP MAS NMR spektruma (\* forgási oldalsáv)

Látható, hogy néhány jelszélesedéstől eltekintve a **CAT-2** katalizátorról készített  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR spektrum nem mutatott változást a **12** hordozóhoz képest, karbén komplexek jelenlétét nem tudtuk kimutatni.

Infravörös spektrumot minden előállított katalizátorról, három használt katalizátorról, a szilika nélküli polimerről (**Pol**), valamint a benzil-azid és fenil-acetilén modellreakciójában (lásd: 2.2.3. fejezet) termékként kapott triazolról is készítettünk (**2.5. ábra**).



**2.5. ábra** A **12** hordozó és a katalizátorok FT IR spektruma (Pol: poli(1-metil-3-(4-vinil-benzil)imidazolium klorid), szilikagél hozzáadása nélkül)

A polimer (poli(1-metil-3-(4-vinil-benzil)imidazolium-klorid, **Pol**), a **12** hordozó, a **CAT-1** katalizátor és a **CAT-4** katalizátor nagyon hasonló FT-IR spektrumot adott. A **CAT-2** katalizátor esetén jelentős sávszélesedés figyelhető meg, míg a **CAT-3** katalizátornál az imidazolilcsoportnak megfelelő sávok ( $1450$  és  $1420\text{ cm}^{-1}$ ) szétválását lehet kimutatni. A **CAT-2** spektrumában látható, hogy a reakció után bizonyos mennyiségű triazolt is megköt

a katalizátor (**CAT-2 használt**). Cu-triazol komplexek az irodalomban ismertek [144]. Valószínű, hogy ennél a katalizátornál a nagyobb réztartalom miatt kimutatható a katalizátor felületén megkötődő Cu-triazol komplex. A lényegesen kevesebb rézet tartalmazó **CAT-3** katalizátor esetén a katalitikus reakció után (**CAT-3 használt**) nem tapasztaltunk változást a spektrumban.

Nitrogén adszorpciós/deszorpciós izotermájuk alapján meghatároztuk a rögzítéshez használt szilikagél és a **12** hordozó BET felületét és pórustérfogatát (**2.4. táblázat**). Megállapítottuk, hogy a szilikagél mezopórusos szerkezetű, pórusmérete 2-10 nm közötti. A mezopórusos szerkezet a **12** hordozó esetén is megmaradt. Bár a BET felület és a teljes pórustérfogat a **12** hordozó esetén kisebbnek adódott, nem következett be jelentős változás az átlagos pórusátmérőben a polimerizációs reakció után.

**2.4. táblázat** BET felület ( $S_{\text{BET}}$ ), pórustérfogat (V) és átlagos pórusátmérő (D)

|                   | $S_{\text{BET}}$<br>( $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ ) | V<br>( $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ ) | D <sup>a</sup> (nm) |
|-------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| szilikagél        | 507  | 0,7162                               | 4,66                |
| hordozó <b>12</b> | 291  | 0,4267                               | 4,59                |

<sup>a</sup>: átlagos pórusátmérő BJH deszorpció alapján

A katalizátorok felületét röntgen fotoelektron spektroszkópia (XPS) módszerrel is vizsgáltuk. A méréseket Dr. Sránkó Dávid Ferenc végezte a Magyar Tudományos Akadémia Felületkémiai és Katalízis Laboratóriumában. Az eredményeket a **Mellékletben** található **6.1. táblázat** és **6.2. táblázat** mutatja.

XPS módszerrel kimutathatóak a friss és a használt katalizátorok felületén bekövetkező változások. Látható, hogy a használt **CAT-2** (**6.1. táblázat**) esetén a felületen lévő szerves nitrogén mennyisége kismértékben megnőtt. Ezt a növekedést valószínűleg a katalizátor által megkötött triazol (mely az IR spektrumon is látható) eredményezi. **CAT-3** esetén (**6.2. táblázat**) nem tapasztaltunk változást a nitrogén koncentrációjában.

A katalizátorok felületén lévő réz oxidációfokát szintén XPS módszerrel határozták meg a **CAT-2** és a **CAT-3** katalizátor esetén. A friss katalizátorokat és az első kör utáni használt katalizátorokat egyaránt vizsgálták. Érdekes módon, a felületen lévő réz nagy része a friss katalizátorok esetén Cu(II) formában van, míg a réz kisebb része a ~932,5 eV-os jel helyzetének megfelelően Cu(0) vagy Cu(I) állapotú is lehet [145]. A Cu(0) nanorészecskék jelenlétére utal, melyek szintén katalizálhatják a cikloaddíciós reakciót.

A felületen kötött oxigén nagy része  $\text{SiO}_2$  formában van, emellett  $\text{Cu}_2\text{O}$ -nak és  $\text{CuO}$ -nak megfelelő sáv (~530,6 eV) is megjelenik. A  $\text{Cu(II)}$  és a réz-oxidok jelenléte feltehetően abból adódhat, hogy az inert reakciókörülmények alkalmazása ellenére a szilikagél pórusaiban maradt némi oxigén, amelyet nem sikerült teljes mértékben eltávolítani.

A  $^t\text{BuOK}$  hozzáadásából visszamaradó kis mennyiségű kálium is kimutatható a katalizátorok felületén. Míg a jodid mennyisége és a katalizátoron lévő  $\text{CuI}$  mennyisége között korreláció figyelhető meg a **CAT-2** és **CAT-3** katalizátorok esetén (kevesebb réz - kevesebb jodid), a kálium mennyiségében nincs jelentős változás. A polimer fázisnak köszönhetően jelentős szén- és nitrogén-tartalma van a mintáknak.

A használt mintáknál mindkét katalizátor esetén jelentős csökkenés tapasztalható a felületi  $\text{Cu(II)}$  koncentrációjában. Meg kell jegyezni, hogy a felületi  $\text{Cu(I)}$  koncentráció a katalitikus reakció után nem változott jelentősen a **CAT-2** katalizátor esetén, sőt, a **CAT-3** katalizátornál még növekedett is a mennyisége. Az ICP-AES mérés nem mutatott változást a **CAT-3** katalizátor réztartalmában, ami azt igazolja, hogy a reakció során a jelenlévő réz mennyisége nem változott, viszont a katalizátor felülete átrendeződött.

Feltételezhető, hogy a  $\text{Cu(II)}$ , mint kemény Pearson-sav képes bejutni a szilika pórusaiba, mely oxigénben gazdag kemény Pearson-bázis környezetet biztosít, míg a lágy Pearson-sav  $\text{Cu(I)}$  nem. A  $\text{Cu(II)}$  várhatóan stabilabb komplexet képez a „kemény” szilikával, mint a „lágy”  $\text{Cu(I)}$ .

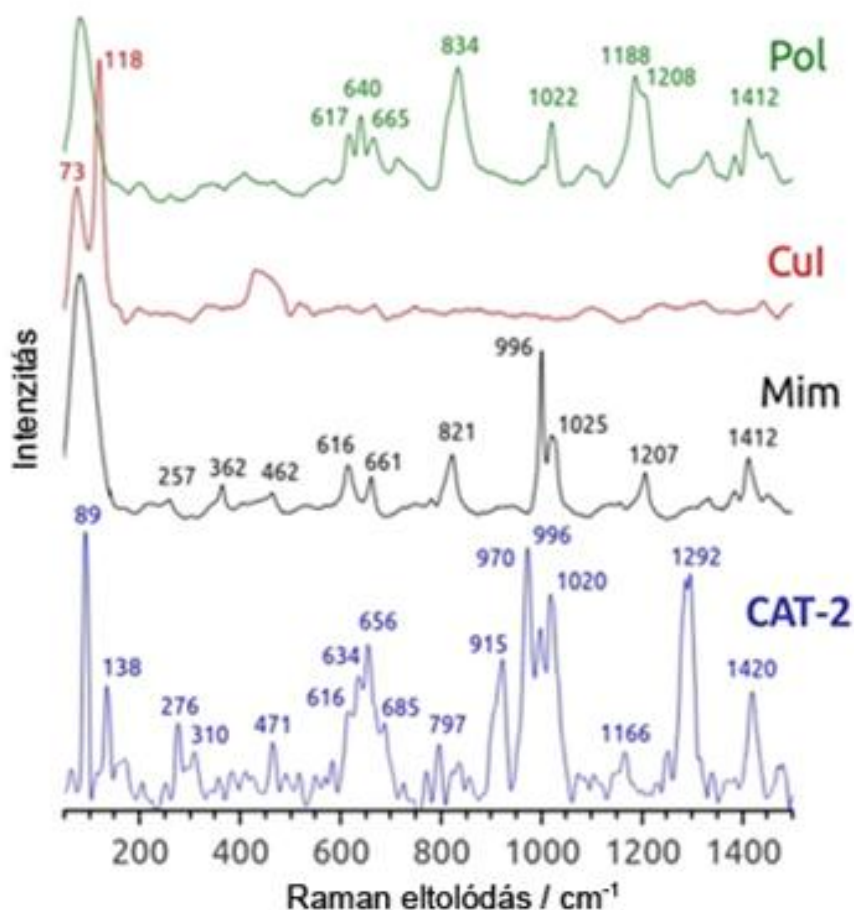
Az IR spektrumokkal összhangban a használt **CAT-2** esetén a triazol megkötődésének köszönhetően a nitrogéntartalom növekedése figyelhető meg, míg a használt **CAT-3** katalizátornál ez az érték változatlan.

A 283 eV-nál megjelenő csúcs összefügghet C-Cu képződésével (vagy C-O-Cu kötés jelenlétével a fém-polimer kompozitokban lévő C-O-Ag kötés analógiájára [145]). A 283 eV-os vonal erőssége és a minták réztartalma között is összefüggés figyelhető meg: minél kisebb a réztartalom, annál gyengébb a 283 eV-nál megjelenő vonal.

Réz-karbén komplexek jelenlétét  $^{13}\text{C}$  NMR spektroszkópiás vizsgálattal ugyan nem sikerült kimutatni, Raman mérések és kvantumkémiai számítások azonban a **CAT-2** katalizátor esetén alátámasztották karbén-komplexek jelenlétét (**2.6. ábra**, **2.5. táblázat**). A számításokat Dr. Szabó Péter végezte.



A CuI és **CAT-2** katalizátor spektrumait összehasonlítva (**2.6. ábra**) jelentős különbségeket lehet felfedezni a Cu-I nyújtások ( $118\text{ cm}^{-1}$  CuI esetén,  $138\text{ cm}^{-1}$  **CAT-2** esetén) és a Cu-I hajlítások frekvenciájában ( $73\text{ cm}^{-1}$  CuI esetén,  $89\text{ cm}^{-1}$  **CAT-2** esetén), ami komplex kialakulására utal. A polimer (**Pol**) hordozó (valamint a hasonló képet adó 1-metil-imidazol (**Mim**)) és a katalizátor spektrumában (**2.6. ábra**) szintén eltérés tapasztalható az imidazol molekularészlethez rendelhető rezgések frekvenciájában.



**2.6. ábra** Poli(1-metil-3-(4-vinil-benzil)imidazolium klorid) (Pol), CuI, 1-metil-imidazol (Mim) és **CAT-2** katalizátorról készült Raman spektrumok

Ezenkívül jó egyezés figyelhető meg a **CAT-2** katalizátor és egy Cu-karbén komplex, a  $[\text{Cu}(\text{DMim})]\text{I}$  (DMim: *N,N'*-dimetil-imidazol-2-ildén) elnyeléseinek mért és számolt adatai között. (A **2.5. táblázat** csak azokat a rezgéseket tartalmazza, amelyekben a Cu részt vesz.) A **CAT-2** katalizátor spektrumának legjellegzetesebb csúcsai megfelelnek a Cu-C (Cu-karbén) nyújtási ( $1000\text{ cm}^{-1}$  felett) és a Cu-C (Cu-karbén) hajlítási frekvenciájának ( $1000\text{ cm}^{-1}$  alatt).

2.5. táblázat DFT kalkuláció eredményei a CAT-2 katalizátor esetén

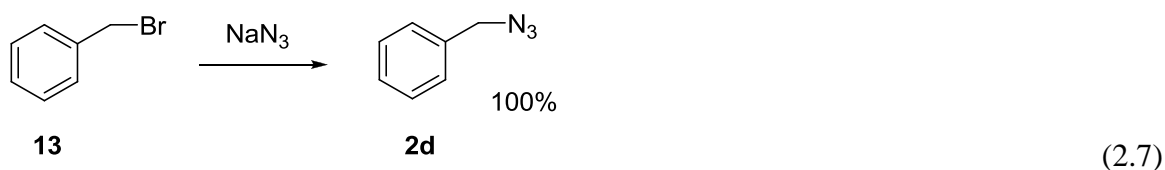
| Raman aktív módok <sup>a</sup> | Frekvencia (cm <sup>-1</sup> ) |                      |        |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------|
|                                | Kísérleti eredmény (CAT-2)     | Számítás [Cu(DMim)]I |        |
|                                |                                | (B3LYP)              | (PBE0) |
| v <sub>1</sub> (C)             | 138                            | 145                  | 147    |
| v <sub>2</sub> (B)             | 276                            | 270                  | 274    |
| v <sub>3</sub> (A)             | 310                            | 355                  | 362    |
| v <sub>4</sub> (B)             | 471                            | 453                  | 459    |
| v <sub>5</sub> (B)             | 634                            | 611                  | 627    |
| v <sub>6</sub> (B)             | 685                            | 672                  | 669    |
| v <sub>7</sub> (B)             | 797                            | 747                  | 764    |
| v <sub>8</sub> (B)             | 970                            | 1018                 | 1035   |
| v <sub>9</sub> (A)             | 1020                           | 1114                 | 1121   |
| v <sub>10</sub> (A)            | 1166                           | 1152                 | 1168   |
| v <sub>11</sub> (A)            | 1292                           | 1348                 | 1382   |
| v <sub>12</sub> (A)            | 1420                           | 1391                 | 1426   |

<sup>a</sup> A: [Cu-imidazol] nyújtás, B: [Cu-imidazol] hajlítás, C: [Cu-jód] nyújtás

### 2.2.3. Reakciókörülmények optimalizálása

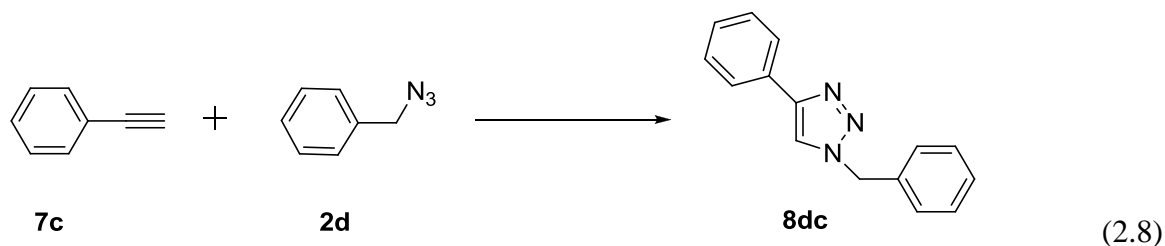
Az előállított katalizátorokat egy általam választott modellreakcióban, benzil-azid és fenil-acetilén reakciójában teszteltem.

A reakcióhoz felhasznált benzil-azidot (**2d**) benzil-bromidból (**13**) állítottam elő a 2.7 *egyenletnek* megfelelően [147]. A reakcióidő leteltével az elegyet diklór-metánnal extraháltam, az oldószert vákuumban eltávolítottam. A termék sztöchiometrikus mennyiségben keletkezett.



A kapott benzil-azid (**2d**) tisztaságát gázkromatográfiával ellenőriztem, majd további tisztítás nélkül használtam fel a cikloaddíciós reakciók során.

Az általam vizsgált modellreakció egyenlete (2.8 egyenlet):



A reakciót minden esetben gázkromatográfiával követtem. A teljes konverzióhoz szükséges reakcióidőt a GC mérések alapján állapítottam meg. A reakció során lemosódott katalizátor mennyiségét ICP módszerrel határoztam meg. Az eredményeket a **2.6. táblázat** szemlélteti.

**2.6. táblázat** Reakciókörülmények optimalizálása

| Sorszám        | Katalizátor  | Oldószer                        | Bázis <sup>a</sup> | Reakcióidő <sup>b</sup><br>(h) | Cu lemosódás <sup>c</sup><br>(m/m%) |
|----------------|--------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| 1              | <b>CAT-1</b> | CH <sub>3</sub> CN              | +                  | 14                             | nem mértem                          |
| 2              | <b>CAT-1</b> | CH <sub>3</sub> CN              | -                  | 48                             | 8,7                                 |
| 3              | <b>CAT-2</b> | CH <sub>3</sub> CN              | +                  | 17                             | 8,2                                 |
| 4              | <b>CAT-2</b> | CH <sub>3</sub> CN              | -                  | 48                             | 4,3                                 |
| 5              | <b>CAT-2</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -                  | 96                             | 0,8                                 |
| 6 <sup>d</sup> | <b>CAT-2</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -                  | 72                             | 3,7                                 |
| 7 <sup>e</sup> | <b>CAT-2</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -                  | 7                              | 11,5                                |
| 8              | <b>CAT-3</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -                  | 24                             | <0,14                               |
| 9              | <b>CAT-4</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -                  | 120 <sup>f</sup>               | nem mértem                          |

Reakciókörülmények: 0,1 mmol **7c**, 0,1 mmol **2d**, <sup>a</sup>: bázis (0,1 mmol DIPEA), katalizátor (0,01 mmol Cu), 1 ml oldószer, szobahőmérséklet; <sup>b</sup>: teljes átalakuláshoz szükséges idő; <sup>c</sup>: az eredeti Cu-tartalomhoz viszonyítva, ICP-vel meghatározott értékek; <sup>d</sup>: katalizátor: 0,02 mmol Cu; <sup>e</sup>: 50 °C-on végrehajtott kísérlet; <sup>f</sup>: 51% átalakulás

A reakciókat a szubsztrátumhoz képest 10 mol% rezet tartalmazó katalizátorral hajtottam végre [31], kezdetben a **CAT-1** katalizátort vizsgáltam. A kiindulási anyagokhoz acetonitrilt adtam, bázisként DIPEA-t alkalmaztam (**2.6. táblázat**, 1. sor). A reakció 14 óra alatt lejátszódott, azonban a reakcióelegy zöld színe a rézkatalizátor nagymértékű lemosódására utalt. Azonos reakciókörülményeket alkalmazva a **CAT-2** katalizátorral megismételtem a reakciót (3. sor). Ebben az esetben a réz lemosódását ICP méréssel is alátámasztottam.

Szakirodalom alapján a bázis komplexbe viheti a rezet [29], ezért a reakciókat megismételtem DIPEA hozzáadása nélkül is (2, 4. sor). Ekkor a réz lemosódását ugyan sikerült csökkentenem, azonban a reakcióidő jelentős növekedését tapasztaltam.

Irodalmi adatok alapján [148] feltételeztem, hogy nem csak a DIPEA, hanem az acetonitril (polaritás: 5,8 [149]) is képezhet réz-komplexet, amely növeli a lemosódást. Ezért a továbbiakban egy apoláris oldószer, a diklór-metán (polaritás: 3,1 [149]) hatását vizsgáltam a **CAT-2** katalizátor esetén. Az oldószerváltás következtében a lemosódást jelentős mértékben tudtam csökkenteni, a teljes átalakuláshoz szükséges reakcióidő viszont rendkívüli mértékben, négyszeresére emelkedett (5. sor). Nagyobb katalizátormennyiség alkalmazásával (6. sor) illetve a reakcióelegy melegítésével (7. sor) nagyobb mértékű réz-lemosódást tapasztaltam. Más oldószerek használata (THF, etanol) nem bizonyult hatékonynak: a teljes konverziót még 5 nap után sem sikerült elérnem. A réz jobb stabilizálása érdekében alacsonyabb Cu/hordozó arányú katalizátorokat állítottam elő (**2.3. táblázat, CAT-3, CAT-4**).

Mivel a **CAT-2** katalizátor alkalmazásával a legjobb eredményt a diklór-metánban való reakcióval értem el, a **CAT-3** és **CAT-4** katalizátor esetén így már csak ezzel az oldószerral végeztem kísérleteket. A **CAT-3** katalizátorral lejátszódó cikloaddíció során az első kör után sikerült kimutatási határ alatti lemosódást elérnem, egy napos reakcióidővel (8. sor). A **CAT-4**-es katalizátor ezzel szemben nem bizonyult aktívnak (9. sor), 5 nap után sem volt teljes konverzió.

A **CAT-2**-es katalizátor esetén a teljes átalakuláshoz szükséges hosszú reakcióidő oka minden bizonnyal az lehet, hogy a nagyobb Cu-tartalom miatt a hordozó felületén aggregátumok alakulhatnak ki, amelyek már túlságosan nagyméretűek ahhoz, hogy katalizálják a reakciót.

Néhány esetben higanymérgezéses kísérletet végeztem, hogy megállapítsam, a lemosódó réz komplex vagy nanorészecske formájában van-e jelen. A reakcióelegyhez cseppentett higany a katalitikusan aktív réz nanorészecskéket megköti, ezáltal meggátolja a további reakciót. A higanymérgezéses kísérlet során a reakcióelegyből adott idő után kiszűrtem a katalizátort (1. lépés), a szűrletet pedig két részre osztottam. Az egyik részhez egy csepp fémhiganyt cseppentettem, a másik részt változatlanul hagytam, és mindkét elegyet visszatettem keveredni. Azonos idő elteltével mintát vettem az elegyekből (2. lépés). A reakció során tapasztalt átalakulásokat az alábbi táblázat (**2.7. táblázat**) szemlélteti.

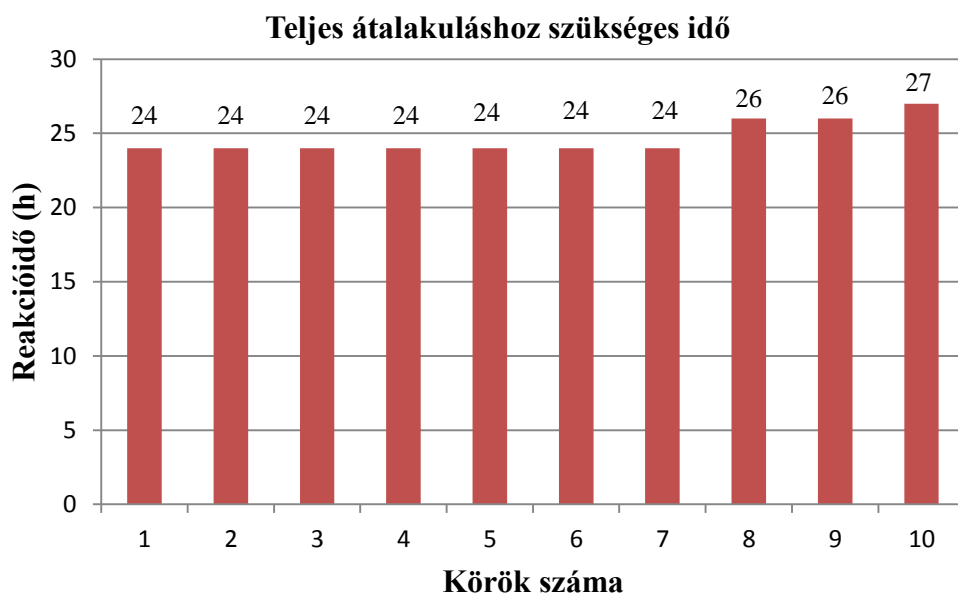
2.7. táblázat Higanymérgezéses kísérletek

| Sorszám | Katalizátor | Oldószer                        | Bázis | 1. lépés          |                           | 2. lépés |                   |                           |
|---------|-------------|---------------------------------|-------|-------------------|---------------------------|----------|-------------------|---------------------------|
|         |             |                                 |       | Reakcióidő<br>(h) | Hozam<br>8dc <sup>b</sup> | Hg       | Reakcióidő<br>(h) | Hozam<br>8dc <sup>b</sup> |
| 1       | CAT-2       | CH <sub>3</sub> CN              | DIPEA | 2                 | 37                        | -        | 22                | 99                        |
|         |             |                                 |       |                   |                           | +        | 22                | 47                        |
| 2       | CAT-2       | CH <sub>3</sub> CN              | -     | 5                 | 17                        | -        | 21                | 51                        |
|         |             |                                 |       |                   |                           | +        | 21                | 37                        |
| 3       | CAT-3       | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -     | 5                 | 35                        | -        | 19                | 35                        |
|         |             |                                 |       |                   |                           | +        | 19                | 35                        |

Reakciókörülmények: 0,1 mmol **7c**, 0,1 mmol **2d**, katalizátor (0,01 mmol Cu-tartalom), 1 ml oldószer, szobahőmérséklet, <sup>b</sup>: átalakulás GC eredmény alapján

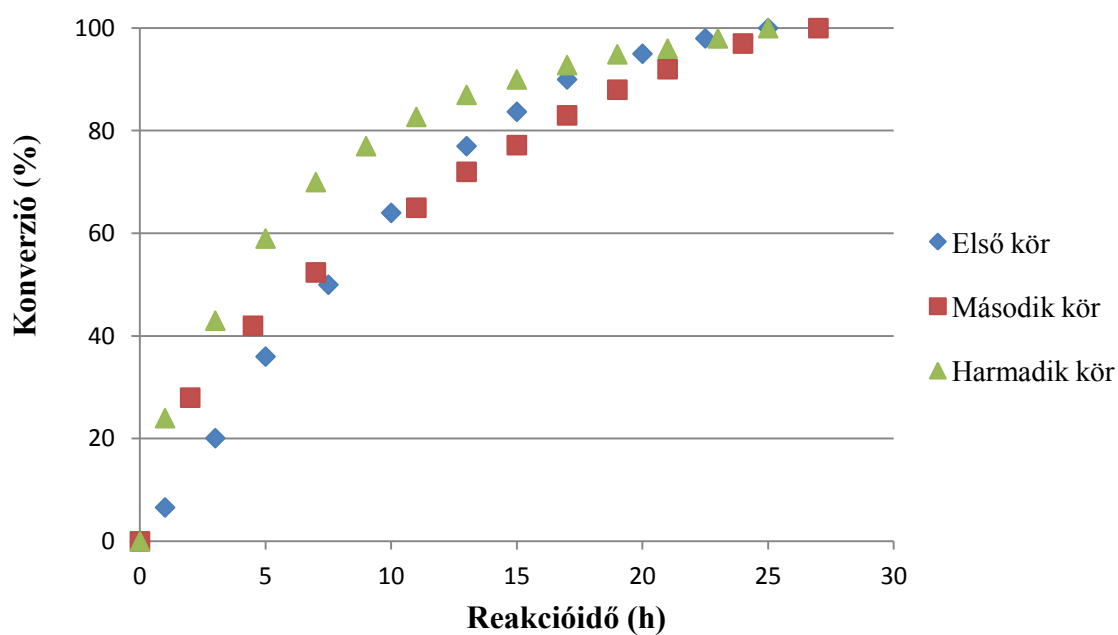
Az **1.** és **2.** esetben látható, hogy a szűrést követően mind a higany nélküli, mind pedig a higanyos részben jelentős átalakulást tapasztaltam: a reakció továbbment, amely nagymértékű réz lemosódására utal. Az eredményekből az is kiderül, hogy a réz főként nanorészecske formájában van jelen, azonban kis mennyiségű komplex is található az oldatban. A **3.** esetben az ICP mérés mellett az elvégzett higanymérgezéses kísérlet is alátámasztotta, hogy gyakorlatilag nincs katalizátor-lemosódás: a higanyt tartalmazó és a higany nélküli reakcióelegyben sem történt változás a szűrés utáni állapothoz képest.

A **CAT-3** katalizátor újrafelhasználhatóságát több körön keresztül teszteltem. 8 körön át aktivitásvesztés nélkül, 24 óra alatt értem el a 100%-os konverziót. Ezt követően ugyan az aktivitás kismértékű csökkenését tapasztaltam, azonban a katalizátor még a 10. körben is aktívnak bizonyult (**2.7. ábra**). A 10 kör után mért összes katalizátor lemosódás mindössze az eredeti mennyiség 8%-a volt.



**2.7. ábra** CAT-3 katalizátor újrafelhasználása

A reakciók végrehajtása során időprofil készíttettem (három körön keresztül), mellyel a katalizátor aktivitását vizsgáltam (**2.8. ábra**). Látható, hogy az első körben tapasztalt átalakuláshoz képest a második és harmadik körben a reakció kezdetben gyorsabb lefutású. Ez azt mutatja, hogy az első körben a katalizátor aktiválódik. A kezdeti nagyobb reakciósebesség ellenére a teljes átalakuláshoz minden esetben szükséges az egy napos reakcióidő.

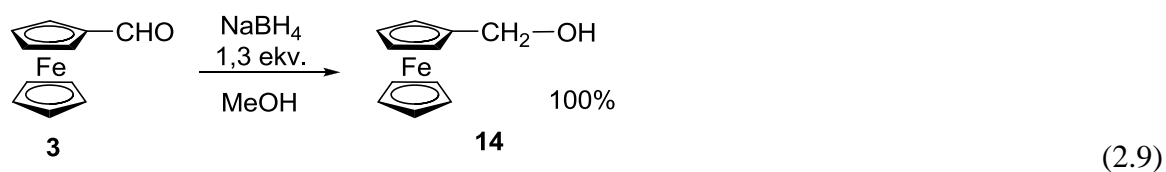


**2.8. ábra** CAT-3 katalizátor időprofil vizsgálata

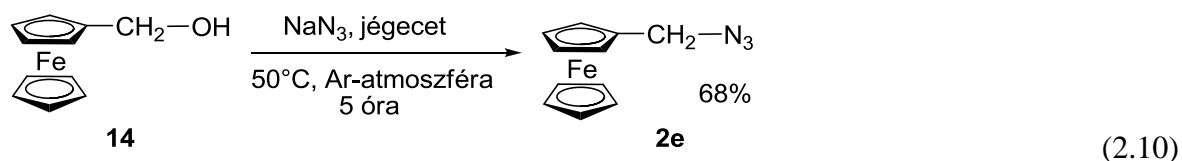
A modellreakció esetén a **CAT-3** katalizátor diklór-metánban történő alkalmazásával értem el a legjobb eredményt. Így a további származékokat is ezzel a módszerrel állítottam elő.

#### 2.2.4. CuAAC reakció egyéb szubsztrátumokkal

A reakciópartnerként használt azidokat magam állítottam elő. A 16-azido-androsztán (**2a**) és a benzil-azid (**2d**) előállítását korábban már ismertettem. Az azidometil-ferrocént (**2e**) két lépésben állítottam elő ferrocén-karboxaldehidből (**3**) kiindulva [150]. A ferrocén-karboxaldehid (**3**) redukálásával ferrocenil-metanol (**14**) keletkezett (2.9 egyenlet).

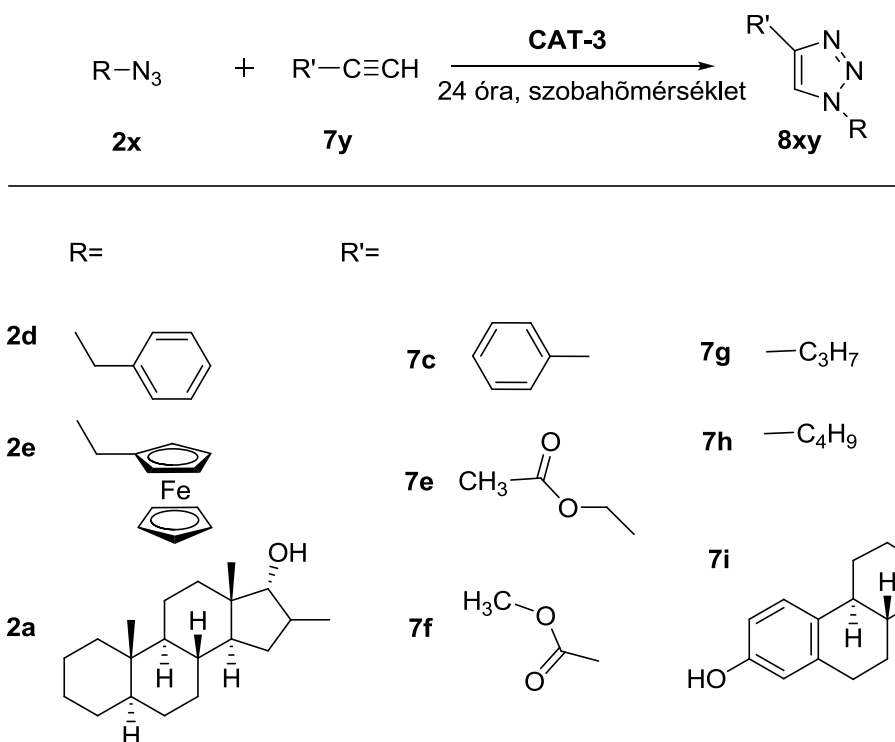


A reakcióelegyet vékony szilikarétegen átszűrtem, majd az oldószert eltávolítottam az anyagról. Ezt követően a ferrocenil-metanol (**14**) NaN<sub>3</sub>-al reagáltatva előállítottam az azidometil-ferrocént (**2e**) [94] (2.10 egyenlet).



A terméket vékony szilikarétegen engedtem át. Szerkezetét <sup>1</sup>H NMR spektroszkópiával azonosítottam.

A kiindulási anyagok előállítását és a reakciókörülmények optimalizálását követően különféle triazolszármazékokat (2.9. ábra) szintetizáltam.



**2.9. ábra** A cikloaddíciós reakcióban felhasznált szubsztrátumok

A reakciókat 24 órás reakcióidővel hajtottam végre, 10 mol% katalizátor felhasználásával. A katalizátort három egymást követő körben használtam fel a származékok előállításánál: a reakcióidő lejárt után a reakcióelegyet fecskendő segítségével eltávolítottam a katalizátor felületéről. A katalizátort 2x1 ml diklór-metánnal mostam, majd újból rámerem a kiindulási anyagokat. Az átalakulást az egyszerűbb származékok esetén gázkromatográfiás méréssel, a ferrocén- és szteroidtartalmú vegyületek előállításánál pedig vékonyréteg-kromatográfiával követtem. A harmadik kör után az egyesített termékelegyeket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottam meg (**2.8. táblázat**).



2.8. táblázat CAT-3 katalizátorral előállított triazolszármazékok

| Sorszám | Azid | Alkin | Termék | Hozam <sup>a</sup> (%) |
|---------|------|-------|--------|------------------------|
| 1       | 2d   | 7c    | 8dc    | 99                     |
| 2       | 2d   | 7e    | 8de    | 75                     |
| 3       | 2d   | 7f    | 8df    | 75                     |
| 4       | 2d   | 7g    | 8dg    | 27                     |
| 5       | 2d   | 7h    | 8dh    | 16                     |
| 6       | 2d   | 7i    | 8di    | 48                     |
| 7       | 2e   | 7c    | 8ec    | 52                     |
| 8       | 2e   | 7e    | 8ee    | 90                     |
| 9       | 2e   | 7f    | 8ef    | 94                     |
| 10      | 2e   | 7i    | 8ei    | 27                     |
| 11      | 2a   | 7c    | 8ac    | 47                     |
| 12      | 2a   | 7e    | 8ae    | 75                     |
| 13      | 2a   | 7f    | 8af    | 72                     |

Reakciókörülmények: CAT-3 (10 mol% Cu), azid (0.1 mmol), alkin (0.1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), szobahőmérséklet, 24 h; <sup>a</sup>: izolált hozam 3 kör után

A 2.8. táblázat adatai alapján látható, hogy néhány származékot kiváló hozammal állítottam elő, három szteroid esetén viszont 50% alatti átalakulást sikerült elérnem. A két egyenes láncú alkin reakciópartner (7g, 7h) alkalmazása a vártnál jóval alacsonyabb hozamot eredményezett. Feltételezhetően ezek a reaktánsok a hosszú szénlánc miatt nem fértek oda a katalizátor aktív helyeihez.

A legjobb átalakulást 7e, 7f jelenlétében értem el, ezekben az esetekben tapasztaltam a legjobb hozamot [151].

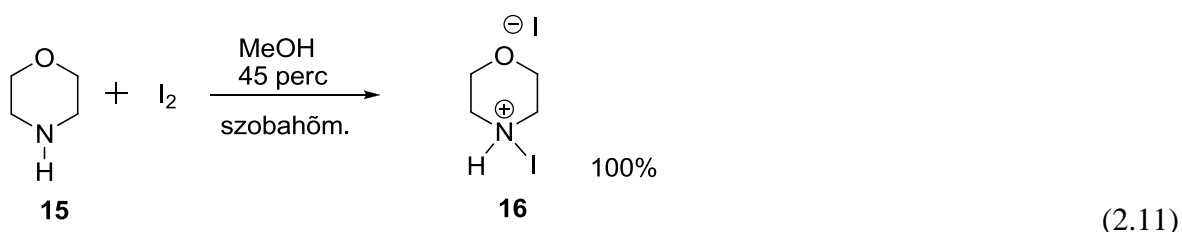
### 2.3. 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása homogén körülmények között

Az elmúlt években felfedezték, hogy az azid-alkin cikloaddícióban alkinil-jodidok is eredményesen alkalmazhatóak az azidok reakciópartnereként [60]. Ebben az esetben 5-jód-1,2,3-triazolok alakulnak ki. A keletkezett jódtriazolok fontos köztitermékek, ugyanis a jód Pd-katalizált kapcsolási reakciók során más funkciós csoportokra cserélhető. Ezáltal lehetőségünk nyílik arra, hogy 1,4,5-triszubsztituált 1,2,3-triazolokat állítsunk elő.

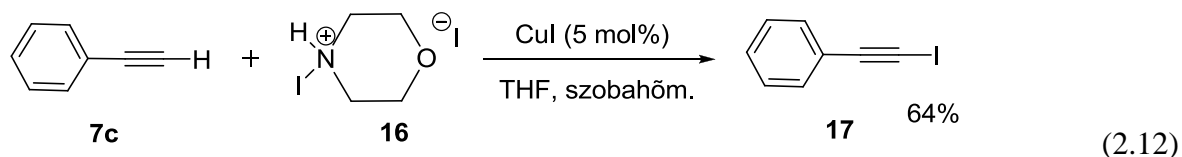
Munkám során elsődleges célom ferrocéntartalmú triazolok előállítása volt. Mivel néhány ferrocénszármazék biológiai hatással rendelkezik, ebből a szempontból fontos lehet, hogy a ferrocén a triazolgyűrű mely részéhez kapcsolódik. Jódtriazolok előállításán keresztül, valamint az ezt követő keresztkapcsolási reakciók segítségével a ferrocén molekularészt a triazolgyűrűben három helyre (N1, C4, C5) tudtam beépíteni. Ily módon lehetőségem nyílt két illetve három ferrocént tartalmazó származékok előállítására is.

#### 2.3.1. 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása katalitikus úton

A kísérleteket irodalmi adatok alapján [60] kezdetben katalitikus módon, 1-jód-2-fenil-acetilénnel (**17**) történő reakció során vizsgáltam. Az 1-jód-2-fenil-acetilént (**17**) magam állítottam elő, *N*-jód-morfolin.HI (**16**) felhasználásával. Az *N*-jód-morfolin.HI-hoz (**16**) morfolin (**15**) és elemi jód reakciójával jutottam. A termék sztöchiometrikus mennyiségben keletkezett [152] (2.11 egyenlet).

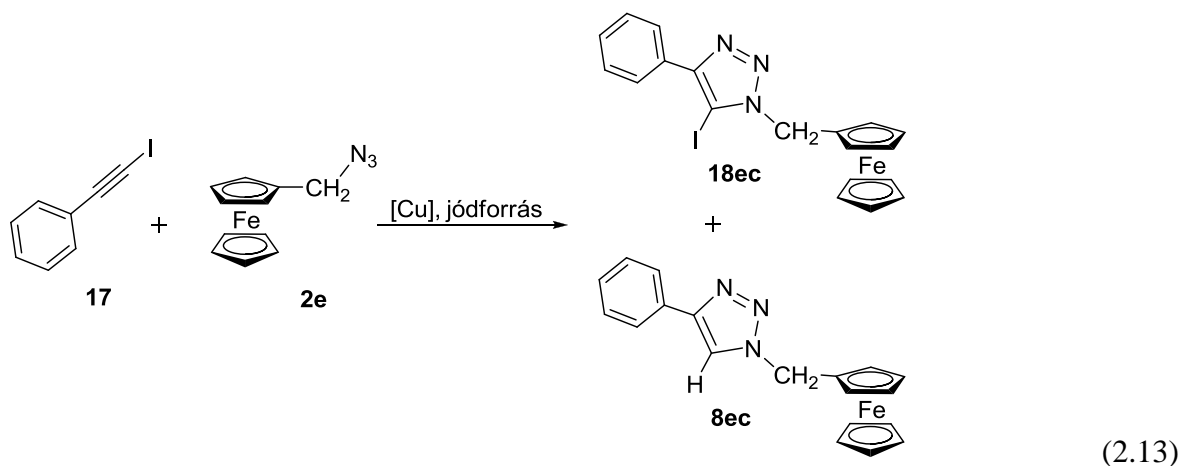


A reakció során a termék narancssárga csapadékként kivált az elegyből, melyet Büchner-tölcséren át szűrtem le, majd további tisztítás nélkül használtam fel jódforrásként az 1-jód-2-fenil-acetilén (**17**) (2.12 egyenlet), [152] valamint a jód-triazolok előállításához.



Mivel munkám során elsődlegesen ferrocén-szubsztituált 5-jód-1,2,3-triazolok előállítását terveztem, modellreakcióként azidometil-ferrocén (**2e**) és 1-jód-2-fenil-acetilén (**17**)

reakcióját vizsgáltam katalitikus körülmények között (2.13 egyenlet). Az átalakulást vékonyréteg-kromatográfiával követtem.



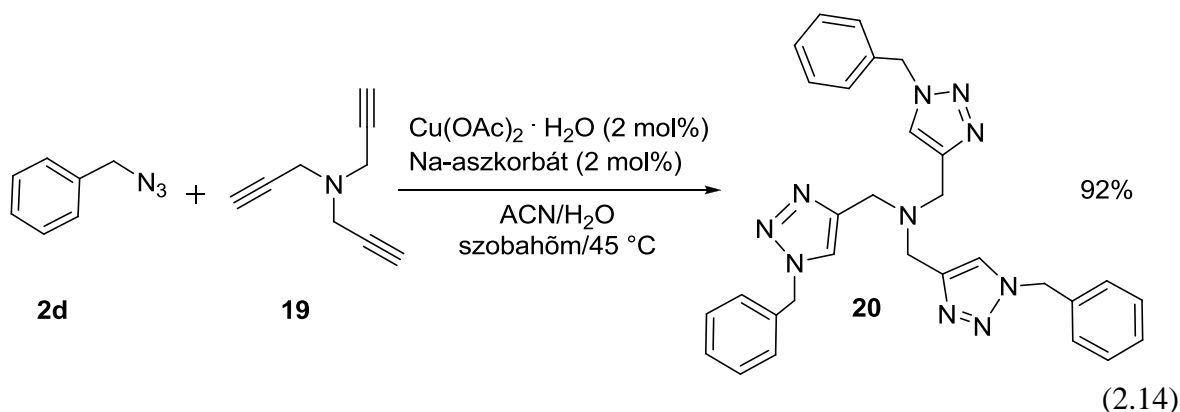
Kezdetben 5 mol% réz(I)-jodiddal hajtottam végre a reakciót trietil-amin jelenlétében [60]. Ebben az esetben nem tapasztaltam átalakulást. A réz(I)-jodid mennyiségét ötszörösére emelve is csupán 23%-os izolált hozammal sikerült előállítanom a kívánt terméket (2.9. táblázat).

2.9. táblázat 5-Jódtriazolok előállítása katalitikus úton

| Sorszám | Módszer | CuI (mol%) | Bázis (ligandum)  | ligandum/ 2e arány | Reakcióidő (h) | Hozam (18ec) (%) <sup>a</sup> |
|---------|---------|------------|-------------------|--------------------|----------------|-------------------------------|
| 1       | A       | 5          | Et <sub>3</sub> N | 0,4                | 6              | csak nyomokban keletkezett    |
| 2       | A       | 25         | Et <sub>3</sub> N | 2                  | 6              | 23                            |
| 3       | B       | 5          | TBTA <sup>b</sup> | 0,05               | 0,75           | csak nyomokban keletkezett    |
| 4       | B       | 5          | TBTA <sup>b</sup> | 0,05               | 3              | 22                            |

Reakciókörülmények: 0.2 mmol **2e**, 0.2 mmol **17**, 1 ml THF, szobahőmérséklet. <sup>a</sup> izolált hozam, <sup>b</sup> TBTA: *N,N,N*-tris[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amin

Mivel nem sikerült jó hozammal kivitelezni a reakciót, előállítottam egy másik ligandumot, amellyel az irodalmi adatok alapján szintén hatékony katalizátor képezhető. A cikloaddíciós reakcióban ligandumként alkalmazott TBTA-t (**20**) benzil-azid (**2d**) és tripropargil-amin (**19**) reakciója során nyertem (2.14 egyenlet) [153].



Feldolgozás után fehér porszerű anyag (**20**) keletkezett 92%-os hozammal. A terméket  $^1\text{H}$  NMR spektruma alapján azonosítottam.

Trietil-amin helyett TBTA-t (**20**) alkalmazva a reakciósebesség növekedését tapasztaltam, azonban az izolált hozamot nem sikerült növelnem. Az elegyben a kiindulási anyagok nagy mennyiségben voltak jelen a termék mellett.

A jód-alkinből történő jód-triazol előállítás során az irodalmi adatokkal ellentétben a megfelelő 5-*H*-triazol (**8ec**) képződését is tapasztaltam. Ennek mennyisége 10-12% között volt.

### 2.3.2. 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása sztöchiometrikus úton

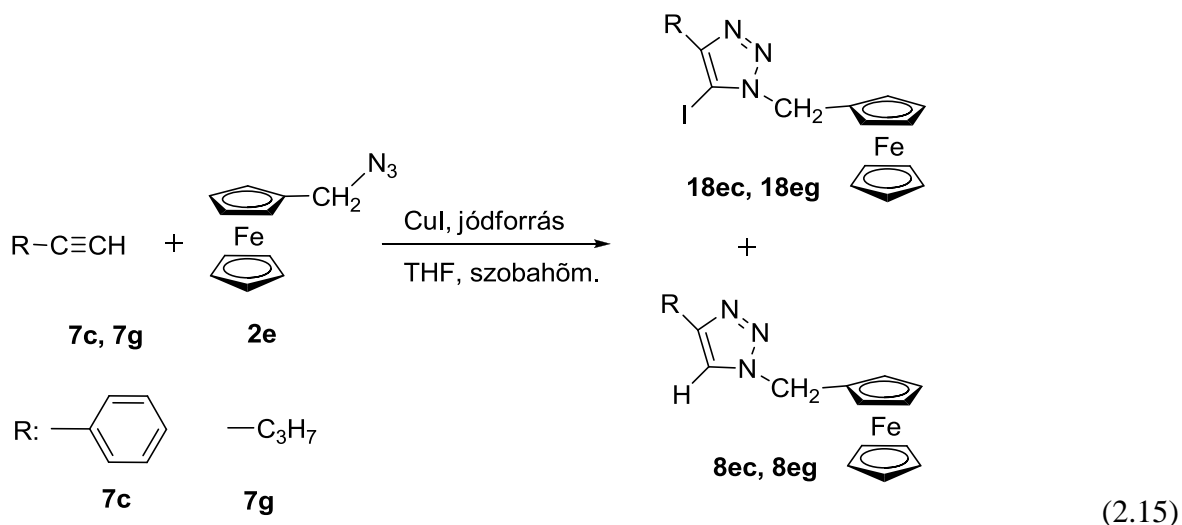
Mivel katalitikus mennyiségű réz(I)-jodid alkalmazásával nem sikerült a kívánt hozamot elérnem, a továbbiakban sztöchiometrikus mennyiségű CuI hozzáadásával hajtottam végre a reakciót az irodalomban ismertetett módszerekhez hasonlóan [67] [154-156].

Ekvivalens mennyiségű réz alkalmazásakor nem szükséges jód-alkinek előállítása, kiindulási anyagként terminális alkint adnak a reakcióelegyhez. A rézkatalizátor mellett jódforrásra (pl.: ICl) is szükség van, hogy a folyamat során *in situ* kialakulhasson a jód-alkin, amelyből az aziddal való reakcióban a megfelelő jód-triazol keletkezik [156].

Mivel az *N*-jód-morfolin.HI (**16**) az 1-jód-2-fenil-acetilén (**17**) előállításánál hatékony jódforrásnak bizonyult mind az irodalmi adatok [152] mind saját kísérletem alapján, megvizsgáltam, hogy a cikloaddíciós reakció során is alkalmazható-e jód bevitelére. Ezt a vegyületet korábban nem alkalmazták *in situ* jódózásra cikloaddíciós reakcióban.

A reakciókörülmények optimalizálása érdekében két reakciót vizsgáltam. Az azidometil-ferrocén (**2e**) reakciópartnereként fenil-acetilént (**7c**) és 1-pentint (**7g**) alkalmaztam (2.15 egyenlet). A reakciók során minden esetben tapasztaltam melléktermék képződését: a

jód-triazol mellett 5-*H*-triazol (**8ec**, **8eg**) is keletkezett. Ennek mennyisége az alkalmazott reakciókörülmények függvényében változott.



Kezdetben fenil-acetilénnel (**7c**) végeztem a kísérleteket. A réz(I)-jodidot és az *N*-jód-morfolin.HI-ot (**16**) is ekvivalens mennyiségben adtam a rendszerhez. Két nap után dolgoztam fel a reakcióelegyet (**14. kísérlet**). Ebben az esetben 29%-os hozamot sikerült elérnem. A reakcióidő 22 órára csökkentésével (**15. kísérlet**) a hozam 40%-ra emelkedett. A jobb átalakulás érdekében a rézkatalizátor mennyiségét növeltem (**16. kísérlet**). A hozam ebben az esetben kismértékben csökkent (34%). Egy következő kísérletben a CuI és az *N*-jód-morfolin.HI (**16**) mennyiségét egyaránt megnöveltem (**17. kísérlet**). A termékképződés ekkor mindössze 29%-os volt. Mivel a 22 órás reakcióidővel közel másfélszeres hozamot sikerült elérnem, a reakcióidő további csökkentésével próbálkoztam (**18. kísérlet**). Így már 16 óra alatt sikerült elérnem a 40%-os hozamot. Ezt követően végrehajtottam a reakciót 5 órás reakcióidővel (**19. kísérlet**). A hozam ebben az esetben is 40%-os volt. A hőmérséklet emelése (50 °C) a katalitikus úton történő előállításához hasonlóan eredménytelennek bizonyult (**20. kísérlet**).

A másik kiindulási anyagom az 1-pentin (**7g**) volt. Egy napos reakcióidővel meglehetősen jó hozammal, 51%-al (**21. kísérlet**) és 60%-al (**22. kísérlet**) sikerült előállítanom a terméket. A reakcióidő csökkentése ebben az esetben nem volt célravezető: 16 órás reakcióidővel (**23. kísérlet**) 23%, míg 5 órás reakcióidővel (**24. kísérlet**) mindössze 17%-os hozammal keletkezett a várt termék. Az eredményeket az alábbi táblázatban foglaltam össze (**2.10. táblázat**).

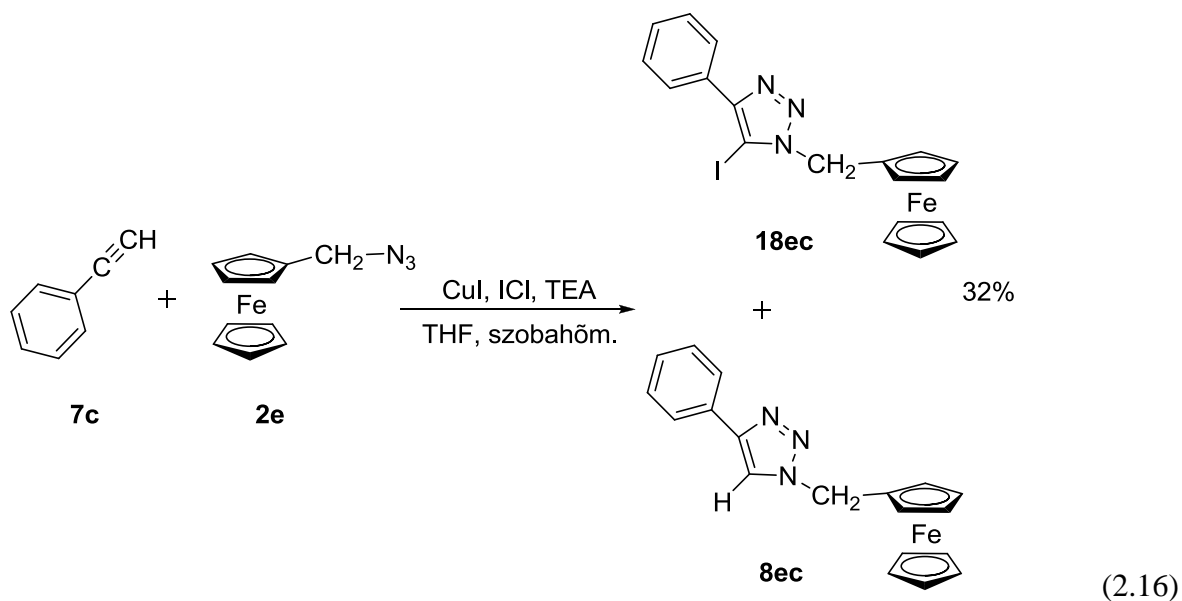
2.10. táblázat *N*-jód-morfolin.HI mint jódforrás vizsgálata

| Kísérlet        | CuI<br>(mmol) | <i>N</i> -jód-morfolin.HI<br>(mmol) | Reakcióidő<br>(h) | Hőmérséklet<br>(°C) | Hozam<br>(%) |
|-----------------|---------------|-------------------------------------|-------------------|---------------------|--------------|
| 14 <sup>a</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 46                | 25                  | 29           |
| 15 <sup>a</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 22                | 25                  | 40           |
| 16 <sup>a</sup> | 0,25          | 0,2                                 | 22                | 25                  | 34           |
| 17 <sup>a</sup> | 0,25          | 0,25                                | 22                | 25                  | 29           |
| 18 <sup>a</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 16                | 25                  | 40           |
| 19 <sup>a</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 5                 | 25                  | 40           |
| 20 <sup>a</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 8,5               | 50                  | -            |
| 21 <sup>b</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 24                | 25                  | 51           |
| 22 <sup>b</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 21                | 25                  | 60           |
| 23 <sup>b</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 16                | 25                  | 23           |
| 24 <sup>b</sup> | 0,2           | 0,2                                 | 5                 | 25                  | 17           |

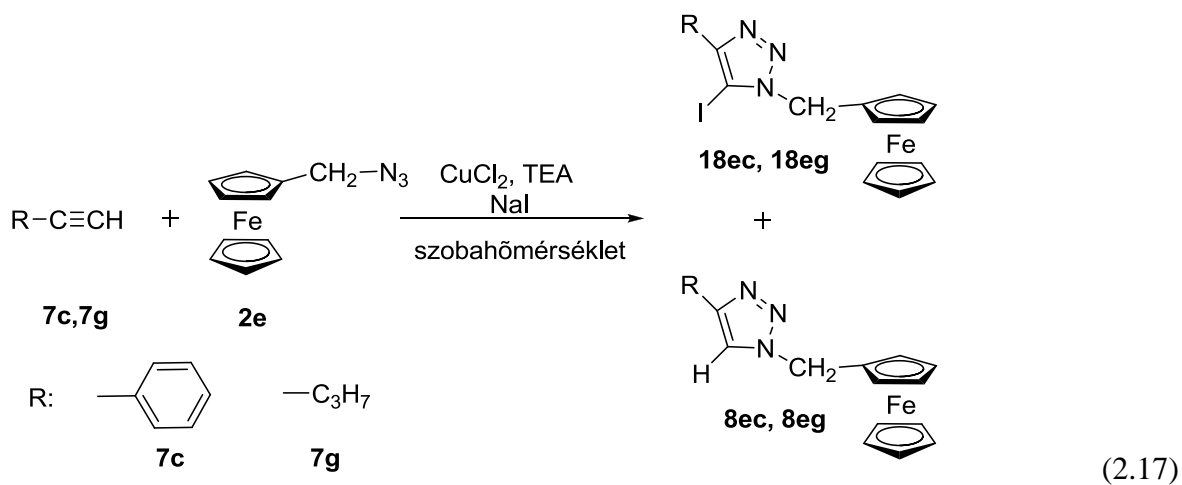
Reakciókörmény: 0,2 mmol azid (**2e**), 0,2 mmol alkin, 0,24 mmol TEA, THF  
**a**, alkin: fenilacetilén (**7c**); **b**, alkin: 1-pentin (**7g**)

Reakciópartnerként 1-pentint (**7g**) alkalmazva a fenil-acetilénhez (**7c**) képest jobb átalakulást, 60%-os hozamot értem el. Ennek oka feltételezhetően a két vegyület eltérő elektronikus sajátsága. A jód-triazolok mellett melléktermékként a megfelelő 5-*H*-triazolok (**8ec**, **8eg**) képződését is tapasztaltam. Ezek mennyisége 5-30% között volt.

Ezt követően az irodalomban ismertett módszernek megfelelően [155] jód-monokloridot (ICI) alkalmaztam jódforrásként. A reakciót fenil-acetilénnel (**7c**) és azidometil-ferrocénnel (**2e**) hajtottam végre szobahőmérsékleten (2.16 egyenlet). Mind a réz(I)-jodidot, mind pedig a ICI-t ekvivalens mennyiségben adtam az elegyhez. Mivel az *N*-jód-morfolin.HI (**16**) esetén a rövidebb reakcióidő hatékonyabbnak bizonyult, 6 órás, illetve 23 órás reakcióidővel is végrehajtottam a kísérletet (**25. kísérlet**). Az *N*-jód-morfolin.HI (**16**) alkalmazásával kapott átalakulást azonban nem sikerült elérnem: a terméket (**18ec**) mindkét esetben 32%-os hozammal tudtam izolálni. Melléktermékként 28% 5-*H*-triazol (**8ec**) keletkezett.



Jód-triazolok előállítása réz(II)-sók alkalmazásával is megvalósítható [154]. Ebben az esetben a reakcióban résztvevő réz(I)-vegyület a folyamatban *in situ*, a trietil-amin redukáló hatására alakul ki. A kísérletek során  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -t alkalmaztam, a jód bevitelét NaI biztosította (2.17 egyenlet).



A reakciókat szobahőmérsékleten végeztem, az egyes kísérletek során csak a reakcióidőt módosítottam. Három kísérletet fenil-acetilénnel (**7c**), kettőt pedig 1-pentinnel (**7g**) hajtottam végre. A reakciókörülményeket és a kapott hozamokat a **2.11. táblázatban** foglaltam össze.

2.11. táblázat Reakció Cu(II)-katalizátorral

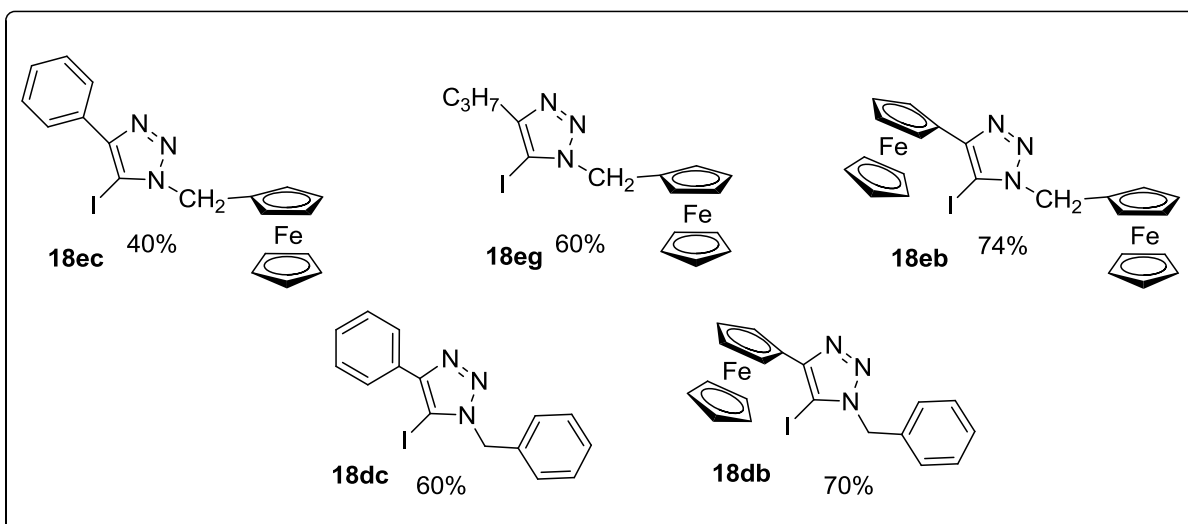
| Kísérlet        | TEA<br>(mmol) | NaI-oldat<br>(ml) | CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O<br>(mmol) | Reakcióidő<br>(h) | Hozam<br>(%) |
|-----------------|---------------|-------------------|--|-------------------|--------------|
| 26 <sup>a</sup> | 0,15          | 0,1               | 0,1  | 1,5               | 39           |
| 27 <sup>a</sup> | 0,15          | 0,1               | 0,1  | 3,5               | 38           |
| 28 <sup>a</sup> | 0,15          | 0,1               | 0,1  | 7                 | 32           |
| 29 <sup>b</sup> | 0,15          | 0,1               | 0,1  | 1,5               | 47           |
| 30 <sup>b</sup> | 0,15          | 0,1               | 0,1  | 4,5               | 39           |

Reakciókörülmény: 0,1 mmol azid (**2e**), 0,1 mmol alkin, acetonitril, 25 °C  
*a*, alkin:fenil-acetilén (**7c**); *b*, alkin:1-pentin (**7g**)

Látható, hogy a reakcióidő növelésével alacsonyabb hozamot kaptam: vékonyréteg-kromatográfias vizsgálat alapján megállapítottam, hogy a jód-triazol a hosszú reakcióidő során elbomlik. Az oszlopkromatográfias elválasztás azt bizonyította, hogy az 5-*H*-triazol mennyisége közel változatlan maradt. Az 1-pentin (**7g**) esetén így is jobb hozamot értem el, mint a fenil-acetilénnel (**7c**) végrehajtott reakcióknál. Másfél órás reakcióidő alkalmazásával (**29. kísérlet**) közel 50%-os hozammal sikerült elválasztanom a terméket. A melléktermékként keletkező 5-*H*-triazolok (**8ec**, **8eg**) mennyisége ebben az esetben 8-22% közötti érték volt.

Az irodalomban bemutatott Cu/ICl és CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O/NaI rendszerek alkalmazásával a katalitikus eredményekhez képest jobb átalakulást sikerült elérnem. Az optimális reakciókörülmények keresése közben úgy találtuk, hogy az *N*-jód-morfolin.HI (**16**) hatékony jódforrásként szolgál a reakcióban. Ezzel a módszerrel értem el a legjobb hozamot, emellett nem tapasztaltam a termék bomlását sem [157]. Így a továbbiakban 5 egyszerű és ferrocénvázas jód-triazolt állítottam elő *N*-jód-morfolin.HI (**16**) mint jódforrás alkalmazásával (**2.10. ábra**).

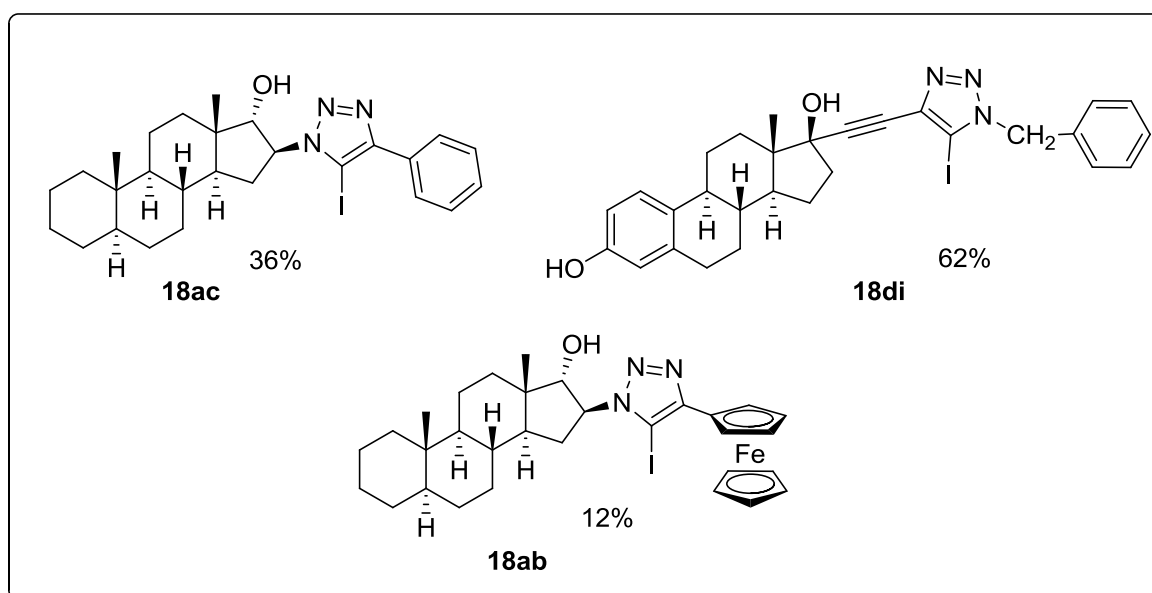




**2.10. ábra** Az előállított 5-jód-triazolok

Az általam újonnan alkalmazott módszer jelentősége, hogy a reakciót a korrozív és mérgező jód-monoklorid elhagyásával, enyhébb jódforrás jelenlétében tudtam végrehajtani mind egyszerű, mind pedig ferrocéntartalmú származékok esetén. A reakciópartnerek megválasztásával a ferrocént a triazolgyűrű N1 és C4 helyzetébe egyaránt sikerült beépítenem.

A módszer alkalmasnak bizonyult szteránvázás jód-triazolok előállítására is (**2.11. ábra**). A szteránvázás vegyületek nagy térkitöltése miatt, szterikus gátlás következtében ezek a származékok alacsonyabb hozammal keletkeztek. Az átalakulást a katalizátor mennyiségének és a reagensek arányának változtatásával sem sikerült növelnem.



**2.11. ábra** Az előállított szteránvázás jód-triazolok

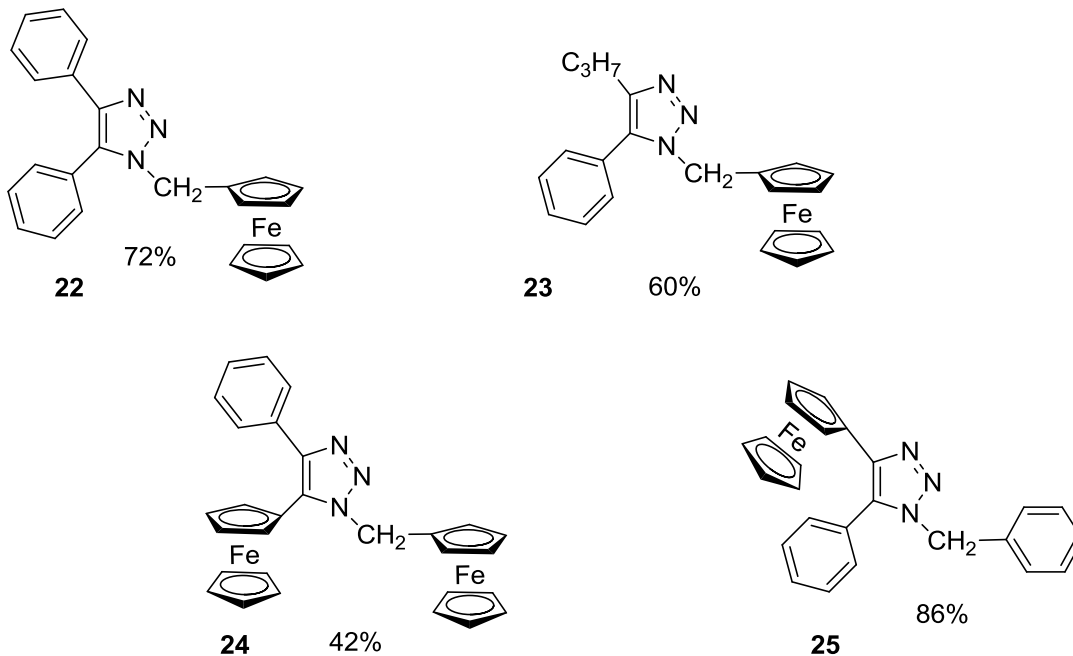
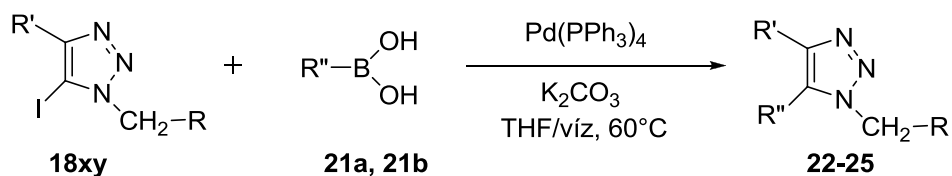
### 2.3.3. Kapcsolási reakciók

Az előállított 5-jód-1,2,3-triazolok felhasználásával teljesen szubsztituált triazolszármazékokat állítottam elő. Végrehajtottam egy Heck-reakciót és egy aminokarbonilezést, majd Suzuki- illetve Sonogashira-kapcsolással több új vegyületet állítottam elő.

Az irodalomban találunk példát jód-triazolok Heck-reakcióval történő átalakítására [155]. Munkám során én is teszteltem ezt a reakciót, azonban nem tapasztaltam a kívánt termék képződését, hidrodehalogéneződés történt. Vizsgáltam az aminokarbonilezési reakció során történő átalakítást is, termékképződés ebben az esetben sem történt. Így a továbbiakban nem foglalkoztam ezekkel a reakciókkal.

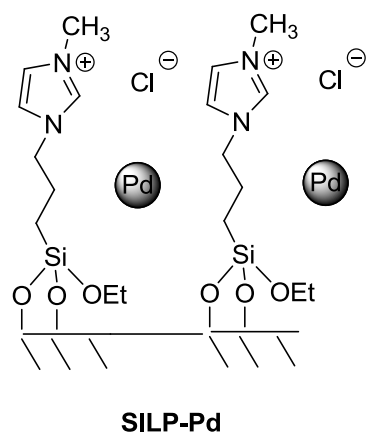
#### 2.3.3.1. A Suzuki-Miyaura reakció kivitelezése

Suzuki-Miyaura kapcsolat esetén a rendelkezésemre álló fenil-boronsavat (**21a**) illetve ferrocenil-boronsavat (**21b**) alkalmaztam reakciópartnerként. Ily módon a ferrocén molekularészt a triazolgyűrű N1, C4 és C5 helyzetébe egyaránt sikerült beépítenem. A kísérleteket a korábban megfelelőnek bizonyult körülmények alkalmazásával [158], THF/víz elegyében hajtottam végre Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> katalizátor és K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében, 60 °C-on. Az átalakulást minden esetben vékonyréteg-kromatográfiával követtem. Megállapítottam, hogy ferrocenil-boronsav (**21b**) alkalmazásával hosszabb reakcióidőre (12-17 óra) volt szükség a reakció lejátszódásához, mint fenil-boronsav (**21a**) esetén (6 óra), a termékek ekkor alacsonyabb hozammal képződtek. Ennek oka, hogy a jód ferrocénre történő lecserélése valószínűleg sztérikusan gátoltabb. Ezzel a módszerrel 4 különböző ferrocéntartalmú triazol (**22-25**) állítottam elő (**2.12. ábra**).



**2.12. ábra** Suzuki-kapcsolással előállított triazolszármazékok

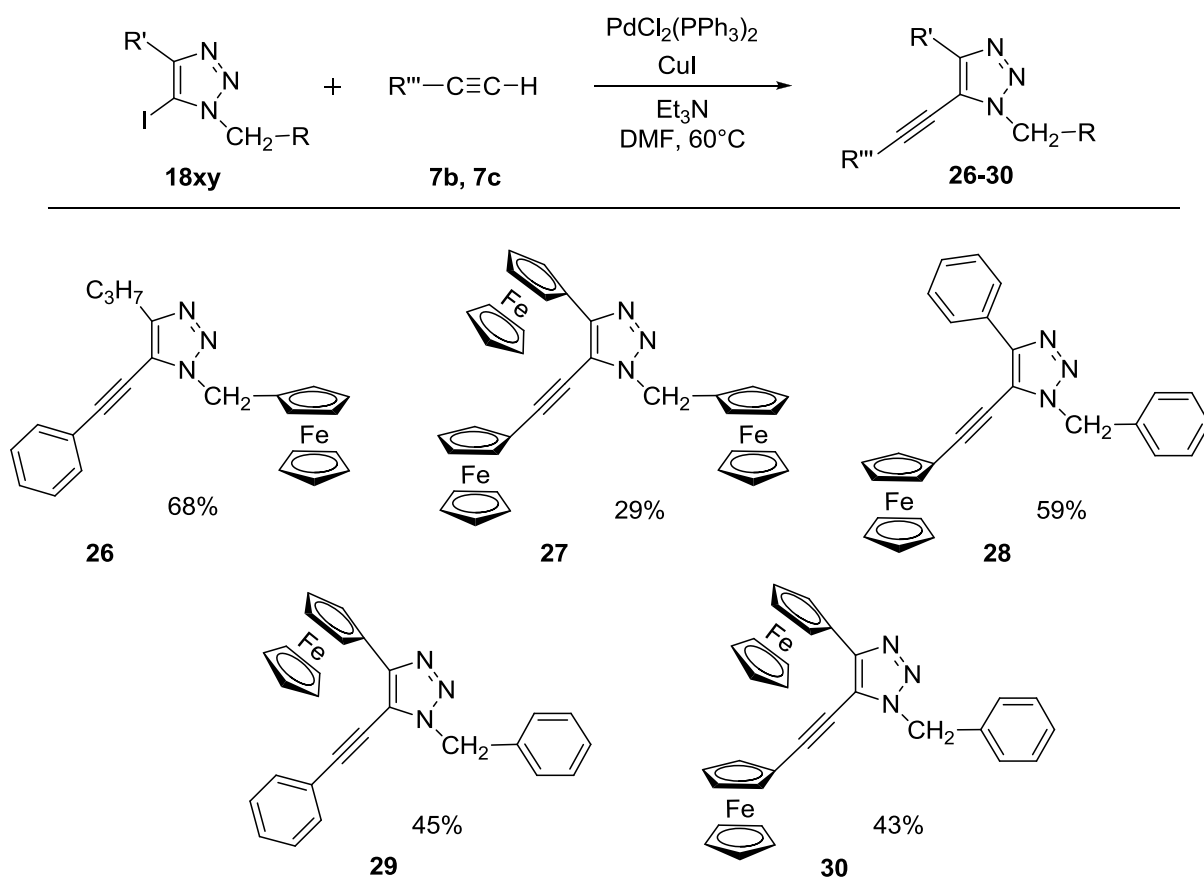
A jód-triazolok közül a **18ec** és **18db** vegyületek **21a**-val való reakcióját heterogén katalizátor (**SILP-Pd**) alkalmazásával is végrehajtottam. A katalizátort (**2.13. ábra**) Urbán Béla bocsátotta rendelkezésemre. A felhasznált **SILP-Pd** katalizátor felületén Pd-nanorészecskék találhatóak [159], melyek aktívabbak a homogén körülmények közt használt Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-nél. A termékek 95% (**22**) illetve 96%-ban (**25**) keletkeztek. A katalizátort 3 körön keresztül, minimális aktivitásvesztéssel újra tudtam hasznosítani (**22** esetén: 93% és 88% a 2. és 3. körben).



**2.13. ábra** Heterogén reakciókhoz használt Pd-katalizátor

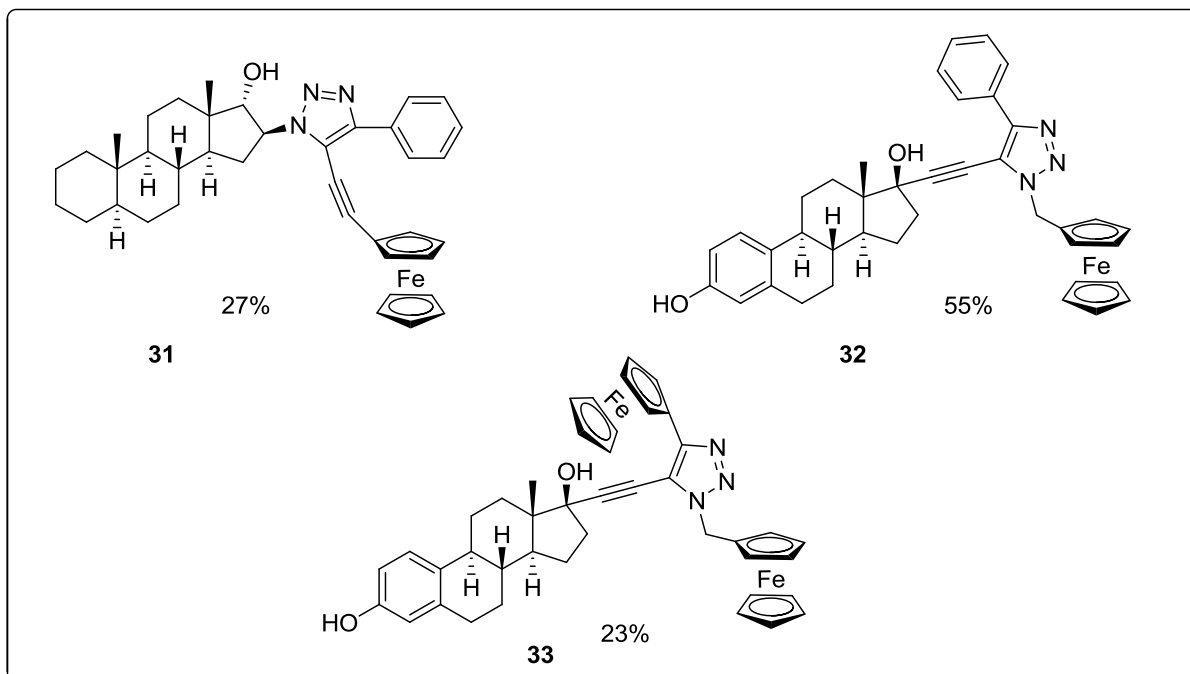
### 2.3.3.2. Sonogashira-reakció kivitelezése

Sonogashira-kapcsolás során ferrocén- és szteroid oldalláncot tartalmazó származékokat egyaránt előállítottam. Fenil-acetilén (**7c**) és etinil-ferrocén (**7b**) reakciópartnerekkel öt ferrocéntartalmú származékot (**26-30**) szintetizáltam, változó hozammal (**2.14. ábra**). A több ferrocént is tartalmazó triazolszármazékok sztérikus gátlás következtében alacsonyabb hozammal keletkeztek.



**2.14. ábra** Sonogashira-kapcsolással előállított ferrocén-triazol származékok

Szteránvázás jód-triazolok esetén egy androsztánvázás (**31**) és két ösztánvázás triazolszármazékot (**32**, **33**) állítottam elő, a termékeket 23-55%-ban nyertem ki (**2.15. ábra**). Ezek a származékok a szteránváz és a ferrocén nagy térkitöltése miatt alacsonyabb hozammal keletkeztek, mint az egyszerűbb vegyületek.

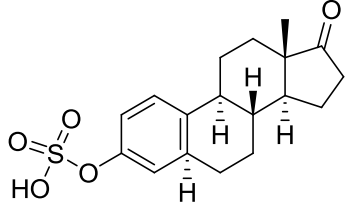
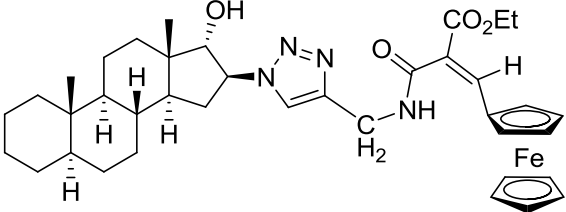
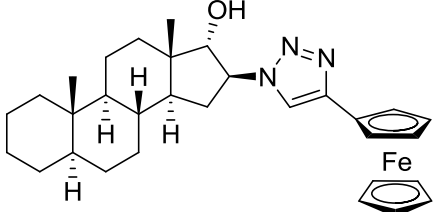
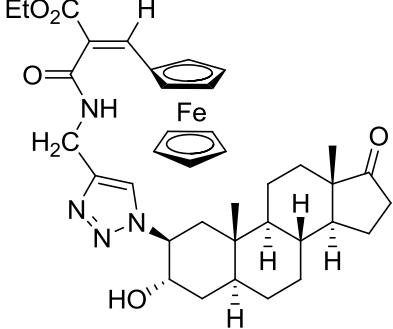
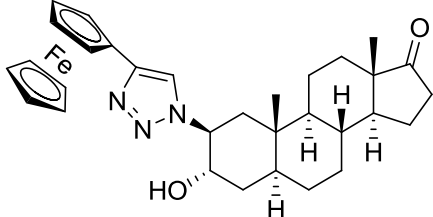


**2.15. ábra** Sonogashira-kapcsolással előállított szteránvázás triazolszármazékok

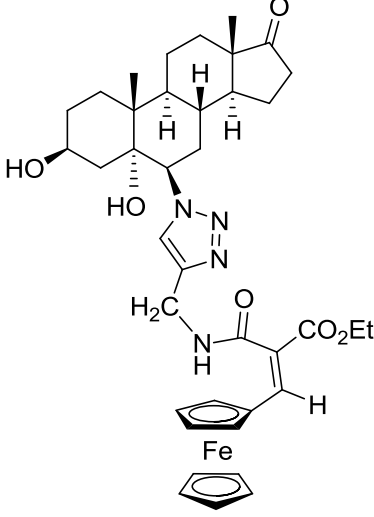
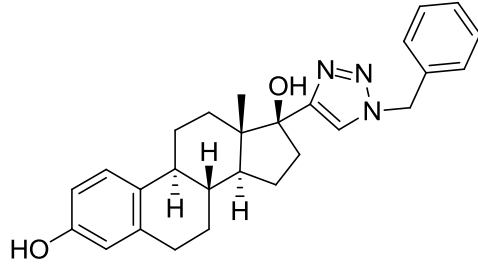
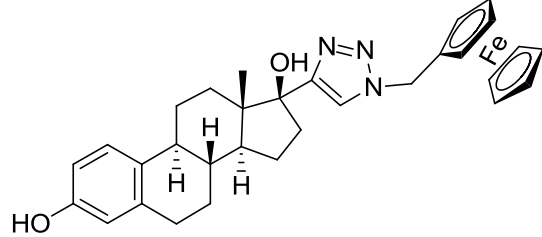
#### 2.4. Biológiai hatásvizsgálat-STS gátlás

Az előállított szteránvázás triazolszármazékok közül néhányat (**8bb**, **8ba**, **8ca**, **8ab**, **8aa**, **8ei**, **8di**) biológiai hatásvizsgálatnak vetettünk alá. A méréseket a Szegedi Tudományegyetemen végezték, a vegyületek szteroid szulfatáz (STS) enzimgátló hatását vizsgálták. Ez az enzim az ösztroon-szulfát ösztroonra történő átalakulását katalizálja a szervezetben. Gátlása az ösztrogénfüggő tumorok kezelésének hatékony módszere lehet [160]. A kapott eredményeket a **2.12. táblázat** mutatja.

2.12. táblázat Biológiai hatásvizsgálat eredménye (1)

| Vegyület          | Szerkezet   | STS gátló hatás<br>Rel. konv.±szórás (%)<br>IC <sub>50</sub> ±szórás (μM)<br>K <sub>M</sub> ±szórás (μM) |
|-------------------|---|--|
| Ösztron-3-szulfát |    | IC <sub>50</sub> = 5.2±1.2<br>K <sub>M</sub> = 8.5±2.9   |
| 8aa               |   | 42±3<br>IC <sub>50</sub> = 2,4±1,1   |
| 8ab               |   | 85±6   |
| 8ba               |  | 90±9   |
| 8bb               |  | 41±5<br>IC <sub>50</sub> = 4,6±1,5   |

2.12. táblázat Biológiai hatásvizsgálat eredménye (2)

| Vegyület | Szerkezet   | STS gátló hatás<br>Rel. konv.±szórás (%)<br>IC <sub>50</sub> ±szórás (μM)<br>K <sub>i</sub> ±szórás (μM) |
|----------|---|--|
| 8ca      |    | 97±10  |
| 8di      |   | 17±5<br>IC <sub>50</sub> = 1,0±0,60  |
| 8ei      |  | 8±2<br>IC <sub>50</sub> = 0,084±0,043<br>K <sub>i</sub> = 0,066±0,009                                    |

A vizsgált vegyületek közül három esetben nem tapasztaltak megfelelő inhibitor hatást, négy származék (**8aa**, **8bb**, **8di**, **8ei**) azonban potenciális STS gátló hatással rendelkezik. Leghatékonyabbnak a **8ei** származék bizonyult, melynek IC<sub>50</sub> értéke (IC<sub>50</sub>=0,084) azt mutatja, hogy ez a vegyület 60-szor erősebb kötést képes kialakítani a szulfatáz enzimmal, mint maga az ösztron-3-szulfát (IC<sub>50</sub>= 5,2), mely egy jól ismert STS inhibitor.

### 3. KÍSÉRLETI RÉSZ

#### 3.1. Felhasznált anyagok

A felhasznált szteránvázas epoxidokat (**1a**, **1b**, **1c**) és az etinil-ösztradiolt (**7i**) a *Richter Gedeon Nyrt.* munkatársai bocsátották rendelkezésemre.

Az azidok (**2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**) előállításához felhasznált benzil-bromid (**13**),  $\text{NaN}_3$  és  $\text{NaBH}_4$ , valamint a cikloaddíciós reakciók során alkalmazott  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , nátrium-aszkorbát, DIPEA, etinil-ferrocén (**7b**), 1-oktin (**7d**), propargil-acetát (**7e**), 1-pentin (**7g**), 1-hexin (**7h**) *Sigma-Aldrich* termékek voltak. A  $\text{CuI}$  *Merck* termék volt. A ferrocén-karboxaldehid (**3**), fenil-acetilén (**7c**), propionsav-metilészter (**7f**) *Fluka* forgalmazótól származott.

A ferrocenil-propénamid (**7a**) előállításához használt propargil-amin (**4**), etil-diazoacetát (**6**) és  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  *Sigma-Aldrich* termékek voltak.

A heterogén hordozó kialakításához szükséges 1-metil-imidazol (**9**), azo-bisz(izobutironitril) és  $^t\text{BuOK}$  *Fluka* forgalmazótól származott, a 4-vinil-benzil-klorid (**10**) *Sigma-Aldrich* termék volt.

A jód-triazolok előállítása során használt ligandumok és kiindulási anyagok előállításához szükséges morfolin (**15**), jód, tripropargil-amin (**19**),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , TEA,  $\text{ICl}$ ,  $\text{NaI}$  és  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  *Sigma Aldrich* forgalmazóktól származtak.

A kapcsolási reakciókhoz használt fenil-boronsav (**21a**), ferrocén-boronsav (**21b**),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  *Sigma-Aldrich* termékek voltak, a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  és  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  katalizátorokat kutatócsoportunk tagjai állították elő.

A Suzuki-reakció során felhasznált **SILP-Pd** katalizátort Urbán Béla állította elő.

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

Az oszlopkromatográfias elválasztás során alkalmazott állófázis 60-200  $\mu\text{m}$  szemcseméretű szilikagél volt (*VWR International*).

#### 3.2. Analitikai vizsgálatok és készülékek

Az egyszerűbb triazolszármazékok (**8dc**, **8df**, **8dg**, **8dh**) keletkezését gázkromatográfias módszerrel követtem nyomon (HP4890D készülék, kolonna: 30m, SPB-1). A többi származék



esetén vékonyréteg-kromatográfiával követtem a reakciók lejátszódását. A termékek tisztítását oszlopkromatográfiával végeztem. A vékonyréteg- és oszlopkromatográfiához minden esetben szilikagél állófázist használtam (Kieselgel 60 F254, *Sigma-Aldrich*).

Az  $^1\text{H}$  NMR és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokat  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  illetve  $\text{DMSO-d}_6$  oldószerekben, TMS belső standarddal, VARIAN INOVA 400 spektrométeren, 400,13 illetve 100,62 MHz-en, valamint Bruker Avance III 500 spektrométeren, 500,0 és 125,7 MHz-en készítették.

A tömegspektrometriás (GC-MS) mérések az alábbi készülékeken történtek:

- Shimadzu GC-MS-QP2010SE készüléken (**8dc, 8de, 8df, 8ec, 8ee, 8ef, 8dg, 8dh, 18ec, 18eg, 18dc, 18db, 22, 23, 25, 26, 28, 29**)
- Autoflex II TOF/TOF (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) készüléken (**8aa, 8ab, 8ac, 8ad, 8ae, 8ba, 8bb, 8bc, 8bd, 8be, 8bf, 8ca, 8cf**) 2,5-dihidroxibenzoésav mátrixban
- triple quadruple (QqQ) Micromass Quattro (Waters, Milford, MA, USA) spektrométeren (**18eb, 24, 27, 30**)
- HP-5890/II gázkromatográfhoz csatlakoztatott Hewlett Packard 5971A tömegszelektív detektoros gázkromatográf segítségével (**8af**)
- Q-TOF Premier tömegspektrométeren (Waters Corporation, Milford, MA, USA) pozitív elektronspray ionizációval (**8di, 8ei, 18ac, 18di, 18ab, 31, 32, 33**)

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

Az elemanalitikai vizsgálatokat Carlo Erba 1108 készülékkel végezték.

A **CAT-1 – CAT-4** katalizátorok réztartalmát és a rézleemosódást ICP-AES módszerrel határozták meg.

Az XPS felvételeket KRATOS XSAM 800 XPS készülékkel készítették. Az elemek felületi koncentrációját az XPS vonalak integrált intenzitásából számították ki a gyártó által meghatározott érzékenységi tényezők figyelembe vételével.

A **CAT-1 – CAT-4** katalizátorokról készült FT-IR felvételeket BRUKER Vertex 70 típusú készüléken készítették. A Raman spektrumokat Bruker SENTERRA Raman mikroszkóppal vették fel. A szilikagél és a hordozó (**12**) fajlagos felület, pórustérfogat és pórusméret-eloszlás meghatározása  $\text{N}_2$  adszorpció/deszorpció segítségével történt  $-196\text{ }^\circ\text{C}$ -on Micromeritics

ASAP 2000 típusú készüléken. A mintákat előzetesen egy éjszakán át 60 °C-on, vákuumban szárították. A BET felület meghatározása nitrogén adszorpciós izotermák alapján történt. A pórustérfogatot nitrogén deszorpciós izotermák alapján a BJH (Barret–Joyner–Halenda) elmélet alapján számították ki.

**2a**, **2b**, és **2c** geometriáját a Perdew, a Burke és az Ernzerhof által kifejlesztett gradiens korrigált cserefunkcióval határozták meg, a számításokhoz Firefly szoftvert használtak.

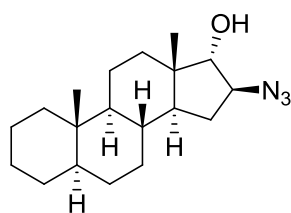
Cu-karbén komplexek vizsgálatára a B3LYP és PBE0 funkcionális és LANL2DZ alapkészlettel működő sűrűség-funkcionális elméletet (DFT) használták, az elméleti számításokat Gaussian 09 program segítségével végezték.

### 3.3. A kísérletek kivitelezése

#### 3.3.1. Szteránváz azidoalkoholok (**2a**, **2b**, **2c**) előállítása

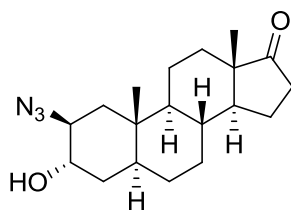
5,85 mmol epoxidot (**1a**, **1b**, **1c**) és 41,55 mmol (2,7g) nátrium-azidot bemértem egy előzetesen argonnal átöblített kétnyakú gömblombikba. Ugyancsak argonos öblítés alatt 45 ml DMSO-t mértem be, ezt követően belecsepegtettem 9 ml jégcetet. A lombik tetejére argongázzal töltött ballont helyeztem és 110 °C-os olajfürdőn kevertem az elegyet 4 órán át. A kapott sárga színű reakcióelegyet jeges sós vízre öntöttem, az anyalúggal, majd hideg vízzel mostam, ezt követően Büchner-tölcséren át leszűrtem, száradni hagytam. Fehér színű por keletkezett.

#### *16β-Azido-17α-hidroxi-5α-androsztán (2a)*



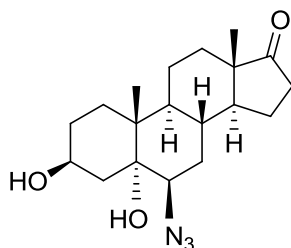
<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 3,75 (ddd, *J*= 8,3 Hz, 7,5 Hz, 0,8 Hz, 1H,16-H); 3,65 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H, 17-H); 2,15–2,25 (m, 1H, 15-H<sub>a</sub>); 0,65–1,70 (m, 22H, szteránváz protonok, -OH); 0,82 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,80 (s,3H, 19-H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 84,7; 69,1; 54,2; 48,9; 46,9; 44,3; 38,7; 36,3; 35,3; 32,5; 32,3; 31,6; 29,0; 28,9; 26,7; 22,1; 19,9; 17,1; 12,2. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3371, 2093, 1256. Elemanalízis: C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O (317,47): C, 71,88; H, 9,84; N, 13,24; mért: C, 71,67; H, 9,95; N, 13,01. R<sub>f</sub>: 0,71 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 62-65 °C. Izolált hozam: 98%.

### **2β-Azido-3α-hidroxi-5α-androsztán-17-on (2b)**



<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 3,83-3,86 (m, 1H, 3-H); 3,75-3,78 (m, 1H, 2-H); 2,40 (ddd, *J* = 0,9 Hz, 9,0 Hz, 19,0 Hz, 1H, 15-H<sub>a</sub>); 0,71-2,09 (m, 20 H, szteránváz protonok, -OH); 0,99 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,84 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 221,1; 68,3; 61,6; 55,1; 51,4; 47,8; 38,7; 36,1; 35,8; 35,7; 34,5; 31,7; 31,5; 30,7; 27,7; 21,7; 20,2; 13,8; 13,0. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3427, 2092, 1255. Elemanalízis: C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (331,46): C, 68,85; H, 8,82; N, 12,68; mért: C, 68,59; H, 8,95; N, 12,42. R<sub>f</sub>.: 0,48 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 155-159 °C. Izolált hozam: 62%.

### **6β-Azido-3β,5α-dihidroxi-androsztán-17-on (2c)**



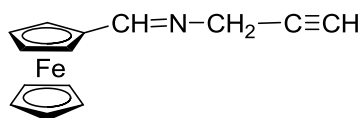
<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 3,99-4,11 (m, 1H, 3-H); 3,41 (brs, 1H, 6-H); 2,45 (dd, *J* = 9,1Hz, 19,4 Hz, 1H, 15-H<sub>a</sub>); 1,20-2,12 (m, 20 H, szteránváz protonok, -OH); 1,14 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,87 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 220,5; 76,1; 67,3; 66,5; 50,7; 47,8; 45,6; 41,4; 38,8; 35,7; 32,3; 31,4; 30,7; 30,5; 30,0; 21,6; 20,3; 16,7; 13,9. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3443, 3345, 2096, 1258. Elemanalízis: C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (347,46): C, 65,68; H, 8,41; N, 12,09; mért: C, 65,81; H, 8,18; N, 11,89. R<sub>f</sub>.: 0,37 (toluol:MeOH=5:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 233-237 °C. Izolált hozam: 86%.

## **3.3.2. A ferrocenil-propénamid (7a) előállítása**

### **3.3.2.1. Az *N*-Ferrocenilidén-prop-2-in-1-amin (5) előállítása**

Egy előzetesen argonnal átöblített kétnyakú gömblombikba 4 Å molekulaszűrőt tettem (8-10 db-ot), majd bemértem 5 mmol (1,07 g) ferrocén-karboxaldehydet (**3**). 25 ml metanolt és 5 mmol (320 μl) propargil-amint (**4**) adtam hozzá. Az elegyet 4 órán keresztül kevertem

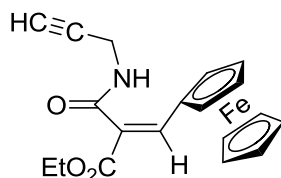
szobahőmérsékleten, argon atmoszférában. A reakcióidő lejárta után az elegyet leszűrtem, az oldószert vákuumban eltávolítottam. A terméket dietil-éterből kikristályosítottam.



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,41 (s, 1H, -N=CH); 4,67 (brs, 2H, 2,5-Cp); 4,39 (brs, 2H, 3, 4-Cp); 4,30 (brs, 2H, -C-CH<sub>2</sub>); 4,18 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 2,48 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H, C≡CH). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2110, 1643. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 251 ( $\text{M}^+$ )/100; 211/66; 185/2; 121/38; 56/21. Elemanalízis:  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FeN}$  (251,11): C, 66,96; H, 5,22; N, 5,58; mért: C, 66,89; H, 5,31; N, 5,49. Megjelenés: vörösbarna kristály. Olvadáspont: 63-67 °C. Izolált hozam: 78%.

### 3.3.2.2. Az (E)-N-(Prop-2-inil)-2-etoxikarbonil-3-ferrocenil-2-propénamid (7a) előállítása

Egy autoklávba argon atmoszféra alatt bemértem 0,6 mmol (150,6 mg) ferrocenil-amint (5), 0,6 mmol (64  $\mu\text{l}$ ) etil-diazoacetátot (6), 0,03 mmol (10 mg) oktakarbonil-dikobaltot ( $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ) és 4 ml diklór-metánt. A klávot CO gázzal töltöttem meg (60 bar CO nyomás) és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertem az elegyet. Az oldószert vákuumban eltávolítottam, a terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam meg (n-hexán:EtOAc=3:1).



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,60 (s, 1H, =CH); 6,16 (t,  $J = 3,8$  Hz, 1H, -NH); 4,58-4,60 (m, 2H, -N-CH<sub>2</sub>); 4,46 (t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,15-4,21 (m, 9H, -OCH<sub>2</sub>, 3,4-Cp, nem szubsztituált Cp); 2,24 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H, -CCH); 1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 164,3; 163,4; 143,3; 120,7; 77,2; 73,6; 70,2; 70,1; 69,3; 68,1; 59,4; 27,5; 12,4. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3311; 1693; 1646; 1261; 1097. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 365 ( $\text{M}^+$ )/100; 320/4; 300/23; 254/12; 216/14; 173/20; 121/17; 56/9. Elemanalízis:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FeNO}_3$  (365,21): C, 62,49; H, 5,24; N, 3,84; mért: C, 62,35; H, 5,11; N, 3,66.  $R_f$ : 0,15 (n-hexán:EtOAc=3:1). Megjelenés: vörös por. Olvadáspont: 82-86 °C. Izolált hozam: 41%.

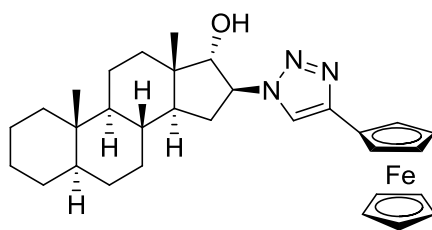
### 3.3.3. A 16 $\beta$ -(4-Ferrocenil-1,2,3-triazol-1-il)-17 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androsztán (8ab) előállítása

**A módszer:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 0,2 mmol (63,4 mg) szteroid-azidoalkoholt (**2a**), 0,2 mmol (42 mg) etinil-ferrocént (**7b**), 0,03 mmol (5,7 mg) CuI-ot és 4 ml DIPEA-t. Az elegyet szobahőmérsékleten, argon atmoszféra alatt kevertem 8 órán keresztül. A reakcióidő lejárta után az oldószert vákuumban eltávolítottam, a visszamaradt anyagot 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben oldottam és 5%-os HCl oldattal semlegesítettem. A szerves fázist 3x4 ml desztillált vízzel mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t vákuumban eltávolítottam róla. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam meg (eluens: toluol:MeOH=6:1). Izolált hozam: 55%.

**B módszer:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 0,2 mmol (63,4 mg) szteroid-azidoalkoholt (**2a**), 0,2 mmol (42 mg) etinil-ferrocént (**7b**), 0,03 mmol (5,7 mg) CuI-ot, 4 ml acetonitrilt és 0,5 mmol (87 $\mu$ l) DIPEA-t. A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt kevertem 60 °C-on 8 órán keresztül. A reakcióidő lejárta után az oldószert vákuumban eltávolítottam, a visszamaradt anyagot 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben oldottam és 5%-os HCl oldattal semlegesítettem. A szerves fázist 3x4 ml desztillált vízzel mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t vákuumban eltávolítottam róla. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam meg (eluens: toluol:MeOH=6:1). Izolált hozam: 60%.

**C módszer:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 0,2 mmol (63,4 mg) szteroid-azidoalkoholt (**2a**), 0,2 mmol (42 mg) etinil-ferrocént (**7b**), 0,03 mmol (7,5 mg) CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O-ot, 0,076 mmol (15,0 mg) nátrium-aszorbátot, 2 ml <sup>i</sup>PrOH-t és 2 ml desztillált vizet. A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt kevertem 60 °C-on 8 órán keresztül. A terméket 3x4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-vel extraháltam, az egyesített szerves fázisokat 3x4 ml desztillált vízzel mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítottam majd bepárooltam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam meg (eluens: toluol:MeOH=6:1). Izolált hozam: 70%.

**D módszer:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 0,2 mmol (63,4 mg) szteroid-azidoalkoholt (**2a**), 0,2 mmol (42 mg) etinil-ferrocént (**7b**), 0,03 mmol (7,5 mg) CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O-ot, 0,076 mmol (15,0 mg) nátrium-aszorbátot, 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t és 2 ml desztillált vizet. A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt szobahőmérsékleten kevertem 8 órán keresztül. A reakcióidő lejárta után 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t adtam az elegyhez. A szerves fázist 3x4 ml desztillált vízzel mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítottam majd bepárooltam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam meg (eluens: toluol:MeOH=6:1). Izolált hozam: 76%.

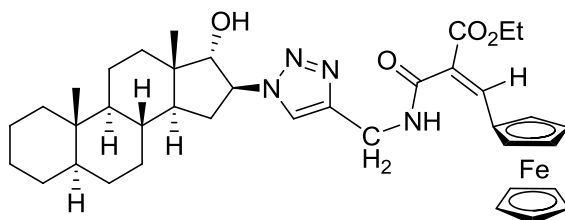


$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,35 (s, 1H, =CH); 5,10 (brs, 2H, 2,3-Cp); 4,67 (brs, 2H, 3,4-Cp); 4,50 (ddd,  $J = 8,2$  Hz, 7,5 Hz, 0,8 Hz, 1H, 16-H); 4,36 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 3,95 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H 17-H); 0,69-2,33 (m, 23H, szteránváz protonok, -OH); 0,89 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ); 0,79 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 146,7; 120,8; 85,3; 75,5; 73,2; 71,7; 71,2; 69,7; 54,2; 49,3; 46,9; 44,4; 38,6; 36,3; 35,0; 32,8; 32,4; 31,9; 28,9; 28,8; 26,7; 22,1; 19,9; 18,0; 12,2. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 550  $[(\text{M}+\text{Na})^+]/6$ ; 528 $[(\text{M}+\text{H})^+]/100$ ; 527 ( $\text{M}^+$ )/98. Elemanalízis:  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{FeN}_3\text{O}$  (527,53): C, 70,58; H, 7,83; N, 7,97; mért: C, 70,42; H, 8,07; N, 8,10.  $R_f$ : 0,33 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 146-149 °C. Izolált hozam: 55%.

### 3.3.4. A szteroid-triazolok (8aa-8af, 8ba-8bf, 8ca, 8cf) előállítása (D módszer)

Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemeétem 0,2 mmol szteroid-azidoalkoholt (2a, 2b, 2c), 0,2 mmol alkint (7a-f), 0,03 mmol (7,5 mg)  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ -ot, 0,076 mmol (15,0 mg) nátrium-aszkorbátot, 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -t és 2 ml desztillált vizet. A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt szobahőmérsékleten kevertem 8 órán keresztül. A reakcióidő lejártá után 6 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -t adtam az elegyhez. A szerves fázist 3x4 ml desztillált vízzel mostam,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -en szárítottam majd bepároltam. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam meg (eluens: toluol:MeOH=6:1).

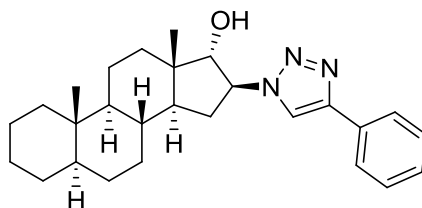
#### 16 $\beta$ -(4-((E)-Etil-3-ferrocenilakrilát-2-metilkarbamoil)-1,2,3-triazol-1-il)-17 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androsztán (8aa)



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,78 (s, 1H, =CH); 7,54 (s, 1H, =CH); 6,89 (brs, 1H, -NH); 4,55-4,66 (m, 3H, 16-H, - $\text{NCH}_2$ ); 4,43 (brs, 2H, 2,5-Cp); 4,39 (brs, 2H, 3,4-Cp); 4,09-4,26 (m, 7H, - $\text{OCH}_2$ , nem szubsztituált Cp); 3,95 (s, 1H, 17-H); 0,69-2,41 (m, 23H, szteránváz protonok, -OH); 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ); 0,87 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ); 0,79 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 166,9; 165,1; 144,7; 144,1; 123,2; 122,2; 85,2; 75,5; 71,8; 70,7; 70,6; 70,2; 69,9;

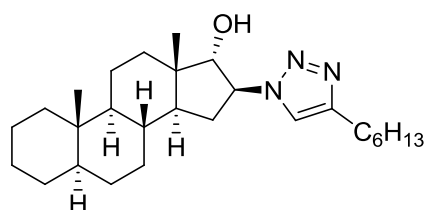
61,1; 54,1; 49,3; 46,8; 44,4; 44,2; 38,6; 36,3; 35,0; 32,6; 32,3; 31,8; 28,9; 28,8; 26,7; 22,1; 19,9; 18,0; 14,2; 12,2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 3231, 1704, 1636, 1619. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 705  $[(M+\text{Na})^+]/49$ ; 683/ $[(M+\text{H})^+]/4$ ; 682 ( $M^+$ )/3; 311/100; 137/41. Elemanalízis:  $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{FeN}_4\text{O}_4$  (682,68): C, 66,86; H, 7,38; N, 8,21; mért: C, 67,05; H, 7,56; N, 8,02.  $R_f$ : 0,23 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: vörös por. Olvadáspont: 119-125 °C. Izolált hozam: 67%.

**17 $\alpha$ -Hidroxi-16 $\beta$ -(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-5 $\alpha$ -androsztán (8ac)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,85 (s, 1H, =CH); 7,84 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H, -Ph); 7,43 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H, -Ph); 7,34 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, -Ph); 4,65 (ddd,  $J = 8,3$  Hz, 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H, 16-H); 4,10 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H, 17-H); 0,78-2,48 (m, 23H, szteránváz protonok, -OH); 0,97 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ); 0,83 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 147,4; 130,6; 128,7; 127,9; 125,5; 119,3; 85,3; 69,8; 54,1; 49,3; 46,8; 44,4; 38,5; 36,2; 34,9; 32,6; 32,2; 31,7; 28,8; 28,7; 26,6; 22,0; 19,8; 17,8; 12,1. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 442  $[(M+\text{Na})^+]/22$ ; 420/ $[(M+\text{H})^+]/100$ . Elemanalízis:  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$  (419,61): C, 77,29; H, 8,89; N, 10,01; mért: C, 77,45; H, 8,99; N, 9,79.  $R_f$ : 0,44 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 232-234 °C. Izolált hozam: 72%.

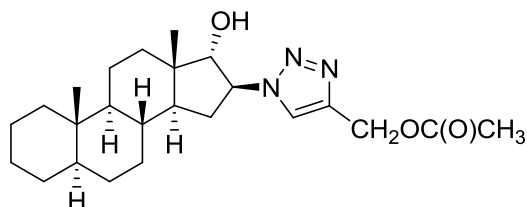
**16 $\beta$ -(4-Hexil-1,2,3-triazol-1-il)-17 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androsztán (8ad)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,40 (s, 1H, =CH); 4,60 (ddd,  $J = 8,5$  Hz, 7,5 Hz, 0,8 Hz, 1H, 16-H); 4,00 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H, 17-H); 0,75-2,75 (m, 33H, szteránváz protonok,  $(\text{CH}_2)_5$ , -OH); 0,91 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ); 0,87 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ); 0,79 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 148,1; 120,6; 85,2; 69,9; 54,2; 49,3; 46,9; 44,4; 38,6; 36,3; 35,0; 32,6; 32,3; 31,9; 31,5; 29,3; 28,9 (2C); 28,8; 26,7; 25,6; 22,5; 22,1; 19,9; 17,9; 14,0; 12,2. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 450  $[(M+\text{Na})^+]/5$ ; 428/ $[(M+\text{H})^+]/100$ . Elemanalízis:  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$  (427,67): C, 75,83; H, 10,61; N,

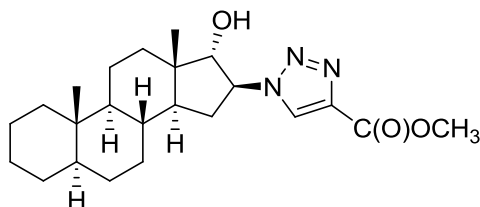
9,83; mért: C, 75,59; H, 10,87; N, 9,72. R<sub>f</sub>: 0,50 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 98-101 °C. Izolált hozam: 59%.

**16β-(4-(Acetoxi-metil)-1,2,3-triazol-1-il)-17α-hidroxi-5α-androsztán (8ae)**



<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7,79 (s, 1H, =CH); 5,20 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,62 (ddd, *J* = 8,4 Hz, 7,2 Hz, 0,8 Hz, 1H, 16-H); 4,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, 17-H); 0,75-2,58 (m, 23H, szteránváz protonok, -OH); 2,05 (s, 3H, -C(O)CH<sub>3</sub>); 0,92 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,79 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 170,9; 142,2; 124,5; 85,2; 70,2; 57,6; 54,2; 49,3; 46,9; 44,5; 38,6; 36,3; 35,0; 32,8; 32,3; 31,8; 28,9; 28,8; 26,7; 22,1; 20,9; 19,9; 17,9; 12,2. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3302, 1738. MS (m/z/rel.int.): 438 [(M+Na)<sup>+</sup>]/95; 416/[(M+H)<sup>+</sup>]/100. Elemanalízis: C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (415,57): C, 69,37; H, 8,97; N, 10,11; mért: C, 69,51; H, 8,69; N, 10,23. R<sub>f</sub>: 0,26 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 131-134 °C. Izolált hozam: 75%.

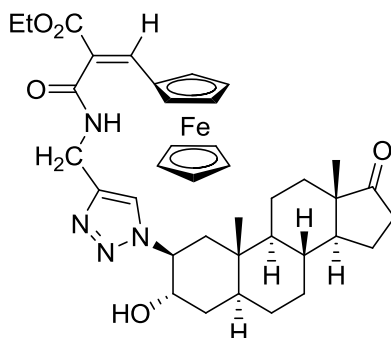
**17α-Hidroxi-16β-(4-(metoxikarbonil)-1,2,3-triazol-1-il)-5α-androsztán (8af)**



<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 8,14 (s, 1H, =CH); 4,64 (ddd, *J* = 8,5 Hz, 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H, 16-H); 4,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, 17-H); 3,93 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 0,69-2,47 (m, 23H, szteránváz protonok, -OH); 0,89 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,79 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 161,3; 142,2; 127,2; 85,4; 70,3; 54,1; 52,2; 49,3; 46,9; 44,6; 38,6; 36,3; 35,0; 32,8; 32,3; 31,7; 28,9; 28,8; 26,7; 22,1; 19,9; 17,9; 12,2. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3387, 1727. MS (m/z/rel.int.): 424 [(M+Na)<sup>+</sup>]/82; 402/[(M+H)<sup>+</sup>]/100. Elemanalízis: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (401,55): C, 68,80; H, 8,79; N, 10,46; mért: C, 68,95; H, 8,65; N, 10,51. R<sub>f</sub>: 0,23 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 182-188 °C. Izolált hozam: 72%.

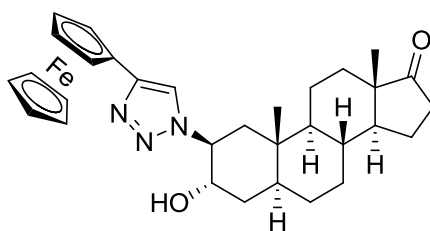


**2β-(4-((E)-Etil-3-ferrocenilakrilát-2-metilkarbamoil))-1,2,3-triazol-1-il)-3α-hidroxi-5α-androsztán-17-on (8ba)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,70 (s, 1H, =CH); 7,54 (s, 1H, =CH); 6,55 (s, 1H, -NH); 4,72 (m, 1H, 2-H); 4,62 (m, 2H, -NCH<sub>2</sub>); 4,45-4,51 (m, 3H, 3-H, 2,5-Cp); 4,40 (brs, 2H, 3,4-Cp); 4,17-4,20 (m, 7H, -OCH<sub>2</sub>, nem szubsztituált Cp); 0,82-2,56 (m, 21H, szteránváz protonok, -OH); 1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 0,75 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,52 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 220,8; 166,9; 165,2; 144,3; 144,2; 123,2; 122,2; 75,6; 71,9; 70,8; 69,9; 66,6; 61,5; 61,1; 55,1; 51,3; 47,7; 40,9; 39,1; 36,0; 35,7; 35,4; 34,6; 33,8; 31,5; 30,4; 27,7; 21,7; 20,4; 14,2; 13,8; 13,7. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 1705, 1645. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 719 [(M+Na)<sup>+</sup>]/18; 697 [(M+H)<sup>+</sup>]/6; 696 (M<sup>+</sup>)/5; 311/100; 137/73. Elemanalízis: C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>FeN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (696,67): C, 65,51; H, 6,94; N, 8,04; mért: C, 65,71; H, 7,12; N, 8,21. R<sub>f</sub>: 0,33 (toluol:MeOH=5:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 151-154 °C. Izolált hozam: 63%.

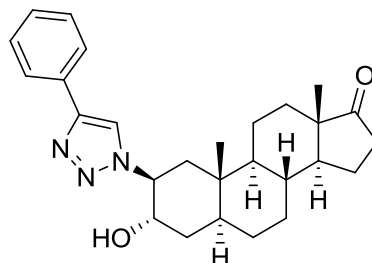
**2β-(4-Ferrocenil-1,2,3-triazol-1-il)-3α-hidroxi-5α-androsztán-17-on (8bb)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,35 (s, 1H, =CH); 5,01 (brs, 2H, 2,5-Cp); 4,81 (m, 1H, 2-H); 4,58 (m, 2H, 3,4-Cp); 4,46 (m, 1H, 3-H); 4,28 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 2,38-2,45 (m, 1H, 16-H<sub>a</sub>); 0,75-2,23 (m, 20H, szteránváz protonok, -OH); 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,51 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 220,9; 144,6; 116,9; 68,9; 67,9; 66,3; 65,5; 64,4; 59,2; 53,1; 49,2; 45,9; 38,7; 37,2; 34,1; 33,9; 32,7; 31,7; 29,6; 28,7; 25,8; 19,8; 18,5; 12,0; 11,2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 1718. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 564 [(M+Na)<sup>+</sup>]/19; 542 [(M+H)<sup>+</sup>]/96; 541(M<sup>+</sup>)/100. Elemanalízis: C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (541,52): C, 68,76; H, 7,26; N, 7,76; mért: C, 68,61; H, 7,11; N,

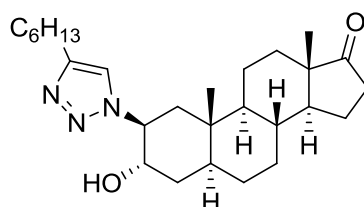
7,89. R<sub>f</sub>: 0,26 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 147-152 °C. Izolált hozam: 64%.

**3 $\alpha$ -Hidroxi-2 $\beta$ -(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-5 $\alpha$ -androsztán-17-on (8bc)**



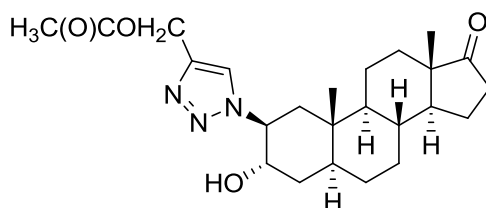
<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7,83 (s, 1H, =CH); 7,81 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H, -Ph); 7,40 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H, -Ph); 7,32 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, -Ph); 4,85 (m, 1H, 2-H); 4,59 (m, 1H, 3-H); 0,78-2,52 (m, 21H, szteránváz protonok, -OH); 0,95 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,85 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 220,8; 146,9; 132,1; 128,9; 128,3; 125,8; 119,9; 66,5; 62,0; 55,1; 51,3; 47,8; 39,1; 35,8; 34,6; 34,3; 33,8; 31,6; 30,9; 30,5; 27,7; 21,7; 20,4; 13,8; 13,0. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3420, 1722. MS (m/z/rel.int.): 456 [(M+Na)<sup>+</sup>]/23; 434 [(M+H)<sup>+</sup>]/100. Elemanalízis: C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (433,59): C, 74,79; H, 8,14; N, 9,69; mért: C, 74,71; H, 8,30; N, 9,52. R<sub>f</sub>: 0,27 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 73-78 °C. Izolált hozam: 63%.

**2 $\beta$ -(4-Hexil-1,2,3-triazol-1-il)-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androsztán-17-on (8bd)**



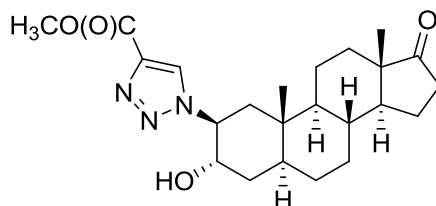
<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7,31 (s, 1H, =CH); 4,77-4,82 (m, 1H, 2-H); 4,46-4,50 (m, 1H, 3-H); 2,68 (t,  $J$ =7,6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,38-2,45 (m, 1H, 16-H<sub>a</sub>); 0,81-2,21 (m, 28H, szteránváz protonok, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, -OH); 0,86 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,50 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 220,9; 146,5; 121,2; 66,3; 62,1; 55,1; 51,3; 47,8; 40,8; 39,1; 36,0; 35,8; 34,6; 33,8; 31,5 (2C); 30,4; 29,2; 28,8; 27,7; 25,1; 22,5; 21,7; 20,4; 14,0; 13,8; 13,7. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3450, 1728. MS (m/z/rel.int.): 464 [(M+Na)<sup>+</sup>]/65; 442/[(M+H)<sup>+</sup>]/100. Elemanalízis: C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (441,66): C, 73,43; H, 9,81; N, 9,51; mért: C, 73,22; H, 10,01; N, 9,43. R<sub>f</sub>: 0,30 (toluol:MeOH=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 146-151 °C. Izolált hozam: 47%.

**2β-(4-(Acetoxi-metil)-1,2,3-triazol-1-il)-3α-hidroxi-5α-androsztán-17-on (8be)**



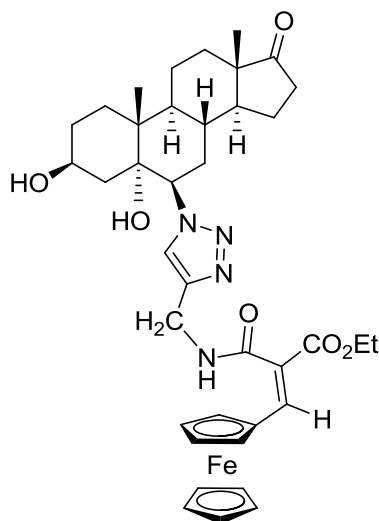
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,76 (s, 1H, =CH); 5,21 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2$ ); 4,72-4,81 (m, 1H, 2-H); 4,51-4,60 (m, 1H, 3-H); 2,38-2,44 (m, 1H, 16- $\text{H}_a$ ); 0,80-2,21 (m, 20H, szteránváz protonok,  $-\text{OH}$ ); 2,08 (s, 3H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 0,82 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ); 0,54 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 221,0; 170,8; 142,3; 124,7; 66,4; 62,2; 57,5; 55,0; 51,2; 47,7; 40,6; 39,0; 35,9; 35,7; 34,5; 33,7; 31,4; 30,4; 27,6; 21,6; 20,8; 20,3; 13,8; 13,6. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3430, 1735, 1720. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 452  $[(\text{M}+\text{Na})^+]/63$ ; 430  $[(\text{M}+\text{H})^+]/100$ . Elemanalízis:  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$  (429,56): C, 67,11; H, 8,21; N, 9,78; mért: C, 67,35; H, 8,35; N, 9,91.  $R_f$ : 0,37 (toluol:MeOH=5:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 126-132 °C. Izolált hozam: 67%.

**3α-Hidroxi-2β-(4-metoxikarbonil-1,2,3-triazol-1-il)-5α-androsztán-17-on (8bf)**



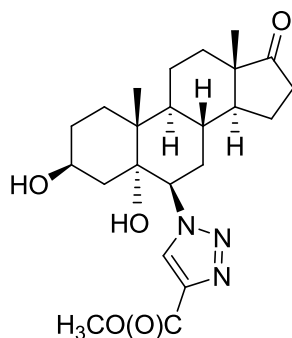
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,22 (s, 1H, =CH); 4,82 (m, 1H, 2-H); 4,60 (m, 1H, 3-H); 3,95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 0,75-2,50 (m, 21H, szteránváz protonok,  $-\text{OH}$ ); 0,80 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ); 0,74 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 220,9; 162,1; 143,9; 127,9; 66,5; 62,6; 55,0; 52,3; 51,2; 47,8; 40,5; 39,0; 36,0; 35,7; 34,5; 33,7; 31,4; 30,4; 27,6; 21,6; 20,4; 13,8; 13,6. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3430, 1724, 1713. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 438  $[(\text{M}+\text{Na})^+]/30$ ; 416  $[(\text{M}+\text{H})^+]/100$ . Elemanalízis:  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$  (415,53): C, 66,48; H, 8,00; N, 10,11; mért: C, 66,31; H, 8,25; N, 10,27.  $R_f$ : 0,35 (toluol:MeOH=5:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 138-142 °C. Izolált hozam: 68%.

**6 $\beta$ -(4-((E)-Etil-3-ferrocenilakrilát-2-metilkarbamoi)-1,2,3-triazol-1-il)-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-androsztán-17-on (8ca)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,59 (s, 1H, =CH); 7,36 (s, 1H, =CH); 6,68 (brs, 1H, -NH); 4,64-4,71 (m, 2H, -NCH<sub>2</sub>); 4,02-4,58 (m, 12H, -Fc, -OCH<sub>2</sub>, 3-H); 3,40 (brs, 1H, 6-H); 0,75-2,60 (m, 21H, szteránváz protonok, -OH); 1,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 0,95 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,66 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 221,0; 167,3; 165,2; 144,3; 143,3; 124,9; 122,8; 75,7; 75,4; 72,1; 70,8; 70,5; 70,0; 67,1; 65,0; 61,3; 53,4; 51,3; 48,0; 45,1; 41,7; 38,6; 35,8; 32,7; 31,8; 31,5; 30,4; 29,3; 21,5; 20,4; 15,5; 14,1; 13,8. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3430, 1715, 1704, 1681, 1632. MS ( $m/z$ /rel.int.): 735 [(M+Na)<sup>+</sup>]/24; 713 [(M+H)<sup>+</sup>]/5; 712 (M<sup>+</sup>)/2; 311/100; 137/39. Elemanalízis: C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>FeN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (712,67): C, 64,04; H, 6,79; N, 7,86; mért: C, 64,19; H, 6,87; N, 8,00. R<sub>f</sub>: 0,25 (toluol:MeOH=5:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 148-154 °C. Izolált hozam: 57%.

**3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -Dihidroxi-6 $\beta$ -(4-metoxikarbonil-1,2,3-triazol-1-il)-androsztán-17-on (8cf)**



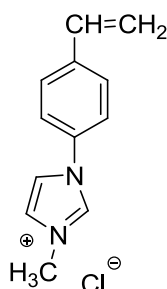
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,25 (s, 1H, =CH); 4,35 (m, 1H, 3-H); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,45 (brs, 1H, 6-H); 1,25-2,60 (m, 21H, szteránváz protonok, -OH); 0,92 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>); 0,66 (s, 3H, 19-

H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 220,7; 207,0; 141,5; 127,8; 76,1; 67,3; 66,5; 51,3; 50,7; 47,8; 45,6; 41,4; 38,8; 35,7; 32,3; 31,4; 30,9; 30,4; 30,0; 21,7; 20,3; 16,8; 13,9. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3414, 1734, 1718. MS (m/z/rel.int.): 454 [(M+Na)<sup>+</sup>]/100; 432 [(M+H)<sup>+</sup>]/70. Elemanalízis: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (431,53): C, 64,02; H, 7,71; N, 9,74; mért: C, 64,23; H, 7,99; N, 9,95. R<sub>f</sub>: 0,33 (toluol:MeOH=5:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 153-157 °C. Izolált hozam: 47%.

### 3.3.5. Heterogén katalizátorok kialakítása

#### 3.3.5.1. A monomer (11) előállítása

Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 1,7 mmol (135,5 μl) 1-metilimidazolt (**9**), 1,75 mmol (246,6 μl) 4-vinil-benzil-kloridot (**10**) és 10 ml diklór-metánt. A reakcióelegyet inert atmoszférában, golyós hűtővel ellátott Schlenk csőben forraltam 60 °C-on 5 órán keresztül. A reakcióidő lejártá után az oldószert vákuumban eltávolítottam. A terméket dietil-éterrel mostam és vákuumban szárítottam. Halványsárga színű, viszkózus ionfolyadék keletkezett 94%-os hozammal.



Spektroszkópiái adatai megegyeznek az irodalmi értékekkel [161]. Megjelenés: sárga viszkózus folyadék.

<sup>1</sup>H NMR (δ, D<sub>2</sub>O): 8,65 (s, 1H); 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,36 (brs, 1H); 7,34 (brs, 1H); 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,69 (dd, *J* = 11,0 Hz, 17,5 Hz, 1H); 5,79 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,27 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR(δ, D<sub>2</sub>O): 138,4; 135,9 (2C); 133,2; 129,0; 127,0; 123,8; 122,3; 115,5; 52,6; 35,8.

#### 3.3.5.2. A polimer hordozó (12) előállítása

A **11** monomert (400 mg) tartalmazó Schlenk csőbe argon atmoszféra alatt bemértem 1 g kiizzított szilikagélt (szemcseméret: 60-200 μm, izzítás: 220 °C-on, 8 órán át), 5 ml diklór-metánt és 5 mg azo-bisz(izobutironitrilt). A reakcióelegyet 5 órán keresztül forraltam golyós hűtővel ellátott Schlenk csőben 60 °C-on. Az oldószert vákuumban eltávolítottam, majd 8 ml

acetonitrilt adtam az elegyhez. 5 órán át forraltam 100 °C-on, majd fecskendő segítségével eltávolítottam az oldószert, és friss acetonitrilt adtam a hordozóhoz. Ezt ötször megismételtem, majd a szilárd fázist inerten szűrtem, a szűrőn acetonitrillel mostam. 1,2 g piszkosfehér színű hordozó keletkezett.

### 3.3.5.3. *CuI hordozóra rögzítése (CAT-1 – CAT-4)*

**CAT-1:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 120 mg hordozót (**12**) és 0,14 mmol (26 mg) CuI-ot. Argon atmoszféra alatt szobahőmérsékleten kevertem 24 órán át acetonitril:DMF=1:1 arányú elegyében (4 ml oldószerelegy). A reakcióidő lejárta után a szilárd anyagot inerten szűrtem, a szűrőn acetonnal, metanollal, THF-el és dietil-éterrel mostam, vákuumban tömegállandóságig szárítottam. Halványzöld színű szilárd anyag maradt a szűrőn.

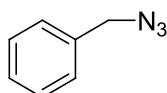
**CAT-2:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 120 mg hordozót (**12**), 0,2 mmol (38 mg) CuI-ot és 0,2 mmol (22,4 mg) <sup>t</sup>BuOK-ot. 1 ml THF-et adtam hozzá, majd argon atmoszféra alatt 4 órán át kevertem szobahőmérsékleten. A reakcióidő lejárta után a szilárd anyagot inerten szűrtem, a szűrőn hideg metanollal, aceton:metanol=1:1 elegyével és acetonnal mostam, vákuumban tömegállandóságig szárítottam. Halványzöld színű szilárd anyag maradt a szűrőn.

**CAT-3:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 120 mg hordozót (**12**), 0,1 mmol (19 mg) CuI-ot és 0,2 mmol (22,4 mg) <sup>t</sup>BuOK-ot. 1 ml THF-et adtam hozzá, majd argon atmoszféra alatt 4 órán át kevertem szobahőmérsékleten. A reakcióidő lejárta után a szilárd anyagot inerten szűrtem, a szűrőn hideg metanollal, aceton:metanol=1:1 elegyével és acetonnal mostam, vákuumban tömegállandóságig szárítottam. Halványzöld színű szilárd anyag maradt a szűrőn.

**CAT-4:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 120 mg hordozót (**12**), 0,05 mmol (10 mg) CuI-ot és 0,2 mmol (22,4 mg) <sup>t</sup>BuOK-ot. 1 ml THF-et adtam hozzá, majd argon atmoszféra alatt 4 órán át kevertem szobahőmérsékleten. A reakcióidő lejárta után a szilárd anyagot inerten szűrtem, a szűrőn hideg metanollal, aceton:metanol=1:1 elegyével és acetonnal mostam, vákuumban tömegállandóságig szárítottam. Halványzöld színű szilárd anyag maradt a szűrőn.

### 3.3.6. Benzil-azid (2d) előállítása [147]

20 mmól (1,3 g) nátrium-azidot bemértem egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk lombikba, majd argon atmoszféra alatt hozzáadtam 22 ml acetont, 7 ml desztillált vizet és 5 mmól (0,6 ml) benzil-bromidot (**13**). Ezt követően golyós hűtőt helyeztem rá, majd argon atmoszféra alatt 50 °C-os olajfürdőben kevertem az elegyet 5 órán keresztül. A kapott elegyhez 28 ml diklór-metánt adtam, majd 10 ml desztillált vízzel extraháltam. A vizes fázist 2x8 ml diklór-metánnal mostam át. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítottam. Az oldószer eltávolítása után színtelen, olajos terméket kaptam, amelyet hűtőszekrénybe helyeztem.

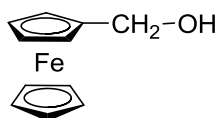


<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 4,35 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 7,32-7,44 (m, 5H, -Ph). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 54,9; 128,33; 128,4; 129,0; 135,5. Megjelenés: színtelen viszkózus folyadék.

### 3.3.7. Azidometil-ferrocén (2e) előállítása

#### 3.3.7.1. Ferrocenil-metanol (14) előállítása [150]

Egy kétnyakú gömblombikba bemértem 1,2 mmol (256,8 mg) ferrocén-karboxaldehidet (**3**), majd 5 ml metanolban feloldottam. Keverés és jeges hűtés mellett kisebb adagokban hozzáadtam 1,56 mmol (59 mg) nátrium-borohidridet. Ezt követően 10-15 percig szobahőmérsékleten kevertem tovább. A keletkezett elegyet egy kis oszlopon átcepegtettem (eluens: n-hexán: EtOAc=3:1).

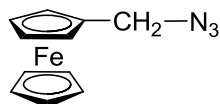


R<sub>f</sub>: 0,4 (n-hexán:EtOAc=3:1). Megjelenés: citromsárga por. Olvadáspont: 71-74 °C. Izolált hozam: 100%.

#### 3.3.7.2. Azidometil-ferrocén (2e) előállítása [94]

Egy Schlenk csőbe mágneses keverőt tettem és bemértem 6,47 mmol (420,7 mg) nátrium-azidot. Vákuumban szívattam, majd argon atmoszféra alá helyeztem a rendszert. 1,08 mmol (260 mg) ferrocenil-metanol (**14**) feloldottam 10 ml jégcetben és argon áramban egy fecskendő segítségével a szilárd anyaghoz mértem. 50 °C-os olajfürdőben, argon atmoszféra alatt kevertem 5 órán keresztül.

A reakcióelegyet 2x3 ml diklór-metánnal hígítottam, majd kis részletekben telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal, ezt követően NaCl-oldattal, majd desztillált vízzel mostam. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítottam. Vörösbarna színű, olajos anyag keletkezett, melyet egy kis oszlopon átcepegtetve citromsárga, kristályos terméket kaptam (eluens: n-hexán).



<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 4,23 (m, 2H, 2,5-Cp); 4,19 (m, 2H, 3,4-Cp); 4,16 (brs, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,11 (brs, 2H, -CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>). R<sub>f</sub>: 0,28 (n-hexán). Megjelenés: citromsárga por. Olvadáspont: 31-32 °C. Izolált hozam: 68%.

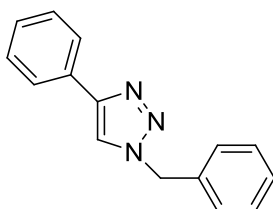
### 3.3.8. Azid-alkin cikloaddíció kivitelezése heterogén katalizátorral (8dc, 8de-8di, 8ec, 8ee, 8ef, 8ei)

Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem a katalizátort (0,01 mmol Cu-tartalom), 0,1 mmol alkint (7c, 7e, 7f, 7g, 7h, 7i) és 0,1 mmol azidot (2a, 2d, 2e). A szilárd anyagokhoz hozzáadtam 1 ml vízmentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t és az elegyet szobahőmérsékleten kevertem a teljes konverzió eléréséig. Az átalakulást gázkromatográfiás méréssel követtem.

A reakcióidő lejártá után a katalizátort hagytam kiülepedni, a reakcióelegyet argon atmoszféra alatt fecskendő segítségével távolítottam el. A katalizátorra 2x1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t mértem, kevertem, majd kiülepedés után az oldószert fecskendő segítségével eltávolítottam. A katalizátort ezt követően felhasználtam a következő körben: a kiindulási anyagokat és az oldószert a katalizátorra mértem. A cikloaddíciós reakciót 3-10 egymást követő körön keresztül ismételt meg ugyanazzal a katalizátorral.

A termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam meg (eluens: toluol:EtOAc).

#### 1-Benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (8dc)

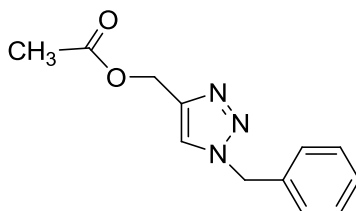


<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7,80 (dd, *J*=8,5 Hz, 1,3 Hz, 2H, -Ph); 7,66 (s, 1H, =CH); 7,41-7,36 (m, 5H, -Ph); 7,33-7,30 (m, 3H, -Ph); 5,57 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 148,2; 134,7;



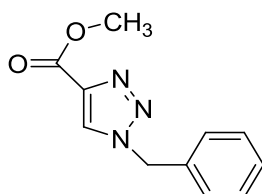
130,6; 129,2; 128,8; 128,8; 128,2; 128,1; 125,7; 119,5; 54,2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1467, 1454, 1356, 1217, 1070, 1041, 764, 727, 690. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 235 ( $M^+$ )/7; 206/19; 116/49; 91/52; 89/16; 65/13; 44/100; 39/11. Elemanalízis:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$  (235): C, 76,57; H, 5,57; N, 17,86; mért: C, 76,91; H, 5,42; N, 17,91.  $R_f$ : 0,46 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 124-127 °C. Izolált hozam: 99%.

***1-Benzil-4-acetoximetil-1H-1,2,3-triazol (8de)***



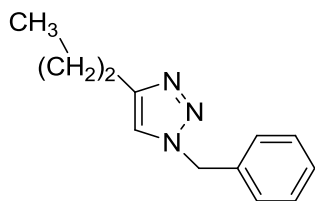
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,51 (s, 1H, =CH); 7,37-7,33 (m, 3H, -Ph); 7,27-7,26 (m, 2H, -Ph); 5,50 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ); 5,16 (s, 2H, - $\text{OCH}_2$ -); 2,03 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 170,8; 143,2; 134,4; 129,1; 128,9; 128,2; 123,6; 57,6; 54,2; 20,9. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1454, 1433, 1225, 1053, 1033, 760, 719. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 231 ( $M^+$ )/2; 188/11; 92/13; 91/100; 65/25; 43/58; 39/12. Elemanalízis:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  (231): C, 62,33; H, 5,67; N, 18,17; mért: C, 62,41; H, 5,83; N, 18,22.  $R_f$ : 0,15 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: színtelen olaj. Izolált hozam: 71%.

***1-Benzil-4-metoxikarbonil-1H-1,2,3-triazol (8df)***



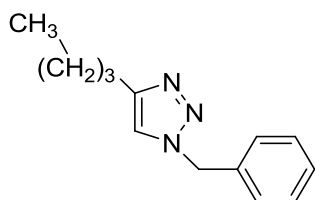
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,97 (s, 1H, =CH); 7,42-7,36 (m, 3H, -Ph); 7,31-7,27 (m, 2H, -Ph); 5,57 (s, 2H, - $\text{CH}_2$ ); 3,92 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 161,1; 140,3; 133,7; 129,3; 129,2; 128,3; 127,3; 54,5; 52,2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1723, 1536, 1454, 1430, 1336, 1225, 1045, 1017, 776, 715, 694. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 217 ( $M^+$ )/1; 174/14; 130/21; 91/100; 65/19. Elemanalízis:  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$  (217): C, 60,82; H, 5,10; N, 19,34; mért: C, 60,71; H, 5,32; N, 19,45.  $R_f$ : 0,53 (toluol:EtOAc=1:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 99-102 °C. Izolált hozam: 78%.

**1-Benzil-4-propil-1H-1,2,3-triazol (8dg)**



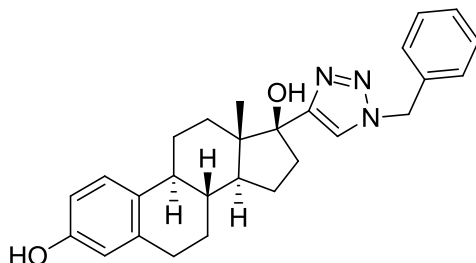
$^1\text{H}$  NMR( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,32-7,38 (m, 3H, -Ph); 7,27-7,23 (m, 2H, -Ph); 7,18 (s, 1H, =CH); 5,49 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ); 2,66 (t,  $J= 7,5$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -); 1,66 (sextett,  $J= 7,5$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -); 0,94 (t,  $J= 7,5$  Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 148,7; 135,0; 129,0; 128,6; 127,9; 120,5; 54,0; 27,7; 22,6; 13,7.  $R_f$ : 0,20 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: színtelen olaj. Izolált hozam: 27%.

**1-Benzil-4-butil-1H-1,2,3-triazol (8dh)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,39-7,32 (m, 3H, -Ph); 7,26-7,24 (m, 2H, -Ph); 7,17 (s, 1H, =CH); 5,49 (s, 2H, -N- $\text{CH}_2$ ); 2,68 (t,  $J= 7,7$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ ); 1,62 (kvintett,  $J= 7,7$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -); 1,35 (sextett,  $J= 7,7$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ ); 0,91 (t,  $J= 7,7$  Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 149,0; 135,0; 129,0; 128,6; 128,0; 120,4; 54,0; 31,5; 25,4; 22,3; 13,8.  $R_f$ : 0,29 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 46-50 °C. Izolált hozam: 16%.

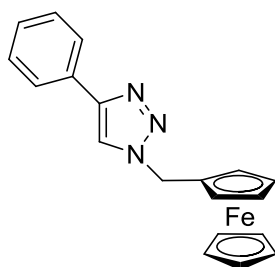
**17 $\alpha$ -(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,17 $\beta$ -dihidroxi-ösztérán (8di)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,97 (s, 1H, 3-OH); 7,89 (s, 1H, =CH); 7,40-7,37 (m, 2H, -Ph); 7,35-7,31 (m, 3H, -Ph); 6,96 (d,  $J= 8,5$  Hz, 1H, 1-H); 6,47 (dd,  $J= 8,5$  Hz, 2,3 Hz, 1H, 2-H); 6,42 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H, 4-H); 5,59 (d,  $J= 15,0$  Hz, 1H, Ph- $\text{CH}_2$ ); 5,56 (d,  $J= 15,0$  Hz, 1H, Ph- $\text{CH}_2$ );

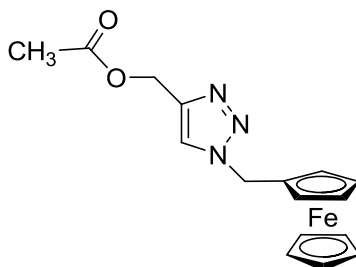
5,11 (s, 1H, 17-OH); 0,57-2,78 (m, 15 H, szteránváz protonok), 0,92 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 155,4; 154,9; 137,6; 136,8; 130,9; 129,2; 128,5; 128,3; 126,5; 123,3; 115,4; 113,1; 81,6; 53,1; 48,1; 47,2; 43,7; 39,8; 37,7; 33,1; 29,7; 27,7; 26,5; 24,0; 14,8. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1605, 1495, 1454, 1442, 1221, 1062, 1013, 866, 715. HRMS C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: elméleti: 430,2495 ([M+H]<sup>+</sup>); mért: 430,2496. R<sub>f</sub>: 0,09 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 218-219 °C. Izolált hozam: 56%.

***1-Ferrocenilmetil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (8ec)***



<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7,79 (dd, *J*=8,3 Hz, 1,4 Hz, 2H, -Ph); 7,64 (s, 1H, =CH); 7,41-7,38 (m, 2H, -Ph); 7,30 (tt, *J*= 7,4 Hz, 1,2 Hz, 1H, -Ph); 5,33 (s, 2H, Fc-CH<sub>2</sub>); 4,31 (t, *J*=1,7 Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,23 (t, *J*=1,7 Hz, 2H, 3,4-Cp); 4,20 (s, 5H, nem szubsztituált Cp). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 147,7; 130,7; 128,8; 128,1; 125,7; 118,9; 80,8; 69,1; 69,0 (7C); 50,1. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1462, 1332, 1221, 1103, 1070, 1050, 817, 764, 690. MS (m/z/rel.int.): 343 (M<sup>+</sup>)/43; 281/11; 253/11; 209/12; 208/16; 200/16; 199/95; 133/12; 121/100; 119/10; 96/17; 89/14; 73/13; 56/42; 44/21. Elemanalízis: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FeN<sub>3</sub> (343): C, 66,49; H, 4,99; N, 12,24; mért: C, 66,61; H, 5,05; N, 12,37. R<sub>f</sub>: 0,48 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 178-182 °C. Izolált hozam: 52%.

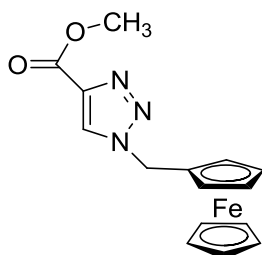
***(1-Ferrocenilmetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-acetát (8ee)***



<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7,49 (s, 1H, =CH); 5,27 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-); 5,15 (s, 2H, Fc-CH<sub>2</sub>); 4,27 (t, *J*=1,6 Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,21 (t, *J*=1,6 Hz, 2H, 3,4-Cp); 4,17 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 2,03 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 170,9; 142,7; 123,0; 80,6; 69,1; 69,0; 69,0; 57,6;

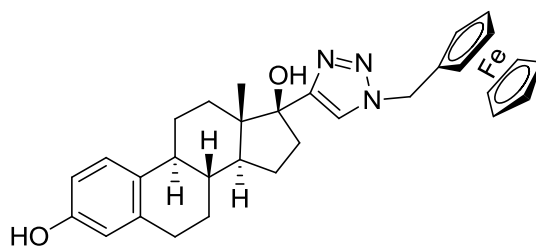
50,1; 20,9. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1736, 1446, 1368, 1230, 1050, 813, 792. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 339 ( $M^+$ )/25; 281/16; 208/16; 199/42; 191/9; 133/10; 121/42; 96/16; 73/20; 56/17; 44/100; 43/16. Elemanalízis:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FeN}_3\text{O}_2$  (339): C, 56,66; H, 5,05; N, 12,39; mért: C, 56,77; H, 4,92; N, 12,55.  $R_f$ : 0,09 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 74-76 °C. Izolált hozam: 92%.

***1-Ferrocenilmetil-4-metoxikarbonil-1H-1,2,3-triazol (8ef)***



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,96 (s, 1H, =CH); 5,34 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,27 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,24 (s, 2H, 3,4-Cp); 4,19 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 3,91 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 161,2; 139,8; 126,8; 79,8; 69,4; 69,0; 69,0; 52,1; 50,5. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1724, 1536, 1454, 1430, 1336, 1225, 1046, 1017, 776, 715, 694. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 325 ( $M^+$ )/6; 281/13; 253/10; 209/13; 208/17; 199/16; 191/9; 133/14; 121/15; 96/22; 73/22; 44/100. Elemanalízis:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FeN}_3\text{O}_2$  (325): C, 55,41; H, 4,65; N, 12,92; mért: C, 55,32; H, 4,81; N, 12,71.  $R_f$ : 0,19 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 169-171 °C. Izolált hozam: 93%.

***17a-(1-Ferrocenilmetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,17 $\beta$ -dihidroxi-ösztérán (8ei)***

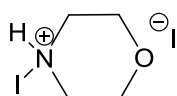


$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,02 (s, 1H, 3-OH); 7,83 (s, 1H, =CH); 6,95 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, 1-H); 6,47 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,3 Hz, 1H, 2-H); 6,41 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, 4-H); 5,28 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 5,12 (s, 1H, 17-OH); 4,35 (s, 1H, 2-Cp); 4,32 (s, 1H, 5-Cp); 4,18 (s, 7H, 3,4-Cp, nem szubsztituált Cp); 0,59-2,76 (m, 15H, szteránváz protonok); 0,91 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 155,4; 154,6; 137,6; 130,8; 126,4; 122,7; 115,4; 113,1; 83,3; 81,6; 69,1; 69,0; 69,0; 68,7; 49,2; 48,0; 47,1; 43,7; 39,8; 37,7; 33,1; 29,7; 27,7; 26,5; 24,0; 14,9. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1609, 1503, 1442, 1287, 1234, 1053, 813. HRMS  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{Fe}$ : elméleti: 537,2079;

mért: 537,2076.  $R_f$ : 0,07 (toluol:EtOAc=5:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 231-236 °C. Izolált hozam: 26%.

### 3.3.9. *N*-jód-morfolin-hidrogén-jodid (**16**) előállítása [152]

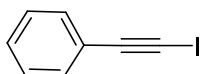
Egy gömblombikba bemértem 15 mmol (3,8 g) jódot, majd feloldottam 30 ml metanolban. Az oldathoz cseppenként hozzáadtam 15 mmol (1,3 ml) morfolint (**15**). Ennek hatására az oldat színe fokozatosan változott a kezdeti bíbor színről halvány narancssárgára és finom szemcséjű narancssárga csapadék képződött. Az oldatot 45 percig kevertem szobahőmérsékleten, a szilárd anyagot Büchner-tölcséren át szűrtem, a keletkezett narancssárga port üvegedénybe tettem és hűtőszekrénybe helyeztem.



Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 92-95 °C. Izolált hozam: 100%.

### 3.3.10. 1-Jód-2-fenil-acetilén (**17**) előállítása [152]

Egy gömblombikba bemértem 2,2 mmol (750 mg) *N*-jód-morfolin.HI-ot (**16**) és 0,1 mmol (19,05 mg) CuI-t. A szilárd anyagokat 5 ml THF-ben feloldottam és hozzácsepegtettem 2 mmol (220  $\mu$ l) fenil-acetilént (**7c**). Az oldatot 45 percig szobahőmérsékleten kevertem: finom szemcséjű, fehér csapadék vált ki. A szuszpenziót néhány cm vastagságú aktivált semleges Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oszlopra öntöttem, a szűrletet gömblombikba csepegtettem. A szilárd fázist 4x10 ml diklór-metánnal mostam, a szűrletet vákuummal gyűjtöttem össze. A szerves frakciókat egyesítettem és bepároltam. Vöröses színű, olajos anyag képződött, melyet oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam meg (eluens: toluol:MeOH=6:1).



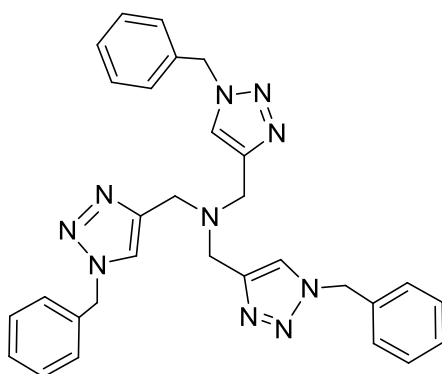
MS ( $M/z$ /rel.int): 228 ( $M^+$ )/100; 101/25; 75/30.  $R_f$ : 0,84 (toluol:MeOH=6:1) Megjelenés: halványsárga folyadék. Izolált hozam: 64%.

### 3.3.11. Trisz((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil)amin (TBTA) (**20**) előállítása [153]

Egy háromnyakú gömblombikba bemértem 0,05 mmól (8,22 mg) Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O-t és 10 ml acetonitrilt. Szobahőmérsékleten kevertem egészen addig, amíg élénk világoskék színű oldat képződött. 3 ml acetonitrilben feloldottam 2,5 mmól (356  $\mu$ l) tripropargil-amint (**19**) és 4,25 mmól (530  $\mu$ l) benzil-azidot (**2d**), majd hozzáadtam a korábban elkészített reakcióelegyhez. A kék színű elegy fokozatosan zöld színűre változott. Ezt követően

0,05 mmól (9,87 mg) nátrium-aszkorbátot feloldottam 2 ml desztillált vízben. Ezt a vizes oldatot egy részletben hozzáadtam a reakcióelegyhez, melynek színe citromsárgára változott. 30 percig szobahőmérsékleten, majd 5 órán át 45 °C-os olajfürdőben kevertem. Az 5 órás keverés után még 4,25 mmól (530 µl) benzil-azidot (**2d**) adtam hozzá és további 19 órán át kevertem 45 °C-on.

A reakcióidő letelte után az oldószert vákuumban eltávolítottam az elegyről. A visszamaradó anyagot 20 ml diklór-metánban feloldottam és tömény NH<sub>4</sub>OH oldatot adtam hozzá. Addig kevertem, míg a csapadék teljesen feloldódott. Ezután választótölcsérbe öntöttem az elegyet és 2x5 ml diklór-metánnal extraháltam. A szerves fázist tömény NH<sub>4</sub>OH-val, 2x10 ml sós vízzel, majd desztillált vízzel mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-en szárítottam. Gömblombikba szűrtem és vákuumban eltávolítottam róla a diklór-metánt. Sárga színű szilárd anyag maradt vissza. 5 ml diklór-metánt adtam hozzá és addig kevertem, míg áttetsző viszkózus anyagot kaptam. Kisebb részletekben, keverés mellett hozzáadtam 20 ml dietil-étert, melynek hatására fehér, túroszerű csapadék vált ki. A csapadékos elegyet 5 percig kevertem, majd leszűrtem. A szilárd anyagot 3x3 ml dietil-éterrel mostam. Az anyalúgot vákuumban bepárooltam, 7 ml diklór-metánt adtam hozzá, majd további 30 ml éter hozzáadása után fehér csapadék vált ki. A csapadékot szűrtem, dietil-éterrel mostam (8 ml). A fehér csapadékokat egyesítettem.



<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7,61 (s, 3H, =CH); 7,29-7,35 (m, 9H, -Ph); 7,20-7,24 (m, 6H, -Ph); 5,46 (s, 6H, CH<sub>2</sub>-Ph); 3,66 (s, 6H, -N-CH<sub>2</sub>). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 136-141 °C. Izolált hozam: 92%.

### 3.3.12. 4-Fenil-1-ferrocenilmethyl-5-jód-1,2,3-triazol (**18ec**) előállítása katalitikus mennyiségű réz felhasználásával

**A módszer:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 0,2 mmol (45,6 mg) 1-jód-2-fenil-acetilént (**17**), 0,2 mmol (48,2 mg) azidometil-ferrocént (**2e**) és 1 ml THF-et. Az elegyhez 0,05 mmol (9,5 mg) CuI-ot és 0,4 mmol (55 µl) TEA-t adtam. 6 órán keresztül argon

atmoszféra alatt kevertem a reakcióelegyet szobahőmérsékleten. A reakcióidő lejártá után az elegyet oszlopkromatográfiával tisztítottam meg (eluens: toluol:EtOAc= 8:1). A terméket 23%-os izolált hozammal állítottam elő.

**B módszer:** Argon atmoszférában 0,01 mmol (1,9 mg) CuI és 0,01 mmol (5,3 mg) TBTA-t (**22**) feloldottam 2 ml THF-ben és 20 percig kevertem (az oldat homogén lett). 0,2 mmol (45,6 mg) 1-jód-2-fenil-acetilént (**17**) és 0,2 mmol (48,2 mg) azidometil-ferrocént (**2e**) 1 ml THF-ben oldottam és hozzáadtam a homogén reakcióelegyhez. Az elegyet 3 órán keresztül kevertem szobahőmérsékleten. A terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam meg (eluens: toluol: EtOAc= 8:1), 22%-os izolált hozamot értem el.

### **3.3.13. 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása sztöchiometrikus mennyiségű réz felhasználásával**

**C módszer:** Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 0,2 mmol (48,2 mg) azidometil-ferrocént (**2e**), 0,2 mmol (38 mg) CuI-t, 0,2 mmol (22  $\mu$ l) fenil-acetilént (**7c**) és 0,2 mmol (10,0  $\mu$ l) ICl-t. Az elegyhez hozzáadtam 2 ml THF-et és 0,24 mmol (33 $\mu$ l) TEA-t, majd argon atmoszféra alatt 6 órán át kevertem szobahőmérsékleten.

A reakcióidő lejártá után az elegyet bepároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol: EtOAc= 8:1). 32%-os izolált hozammal állítottam elő a terméket.

**D módszer:** 2 ml acetonitrilben argon atmoszféra alatt feloldottam 0,2 mmol (34 mg) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-t. Az oldathoz hozzáadtam 0,2 mmol alkint (**7c**, **7g**) és 0,2 mmol (28  $\mu$ l) TEA-t. 12 ekvivalens (2,4 mmol, 360 mg) NaI-ot feloldottam 0,2 ml desztillált vízben, majd a vizes oldatot hozzáadtam a reakcióelegyhez. Ezután bemértem 0,2 mmol (48,2 mg) azidometil-ferrocént (**2e**) és szobahőmérsékleten kevertem az elegyet.

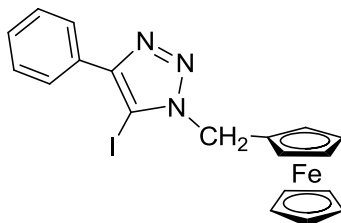
A sárga színű reakcióelegyet bepároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol: EtOAc= 8:1). A termékeket 39% illetve 47%-os izolált hozammal sikerült előállítanom.

### **E módszer: 5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása (18ec-18ab)**

Egy előzetesen argonnal átöblített Schlenk csőbe bemértem 0,4 mmol alkint (**7b**, **7c**, **7g**, **7i**), 0,4 mmol azidot (**2d**, **2d**, **2e**), 0,4 mmol (76 mg) CuI-t és 0,4 mmol (136,4 mg) *N*-jód-morfolin.HI-ot (**16**). Hozzáadtam 2 ml THF-et és 0,48 mmol (66 $\mu$ l) TEA-t. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertem.

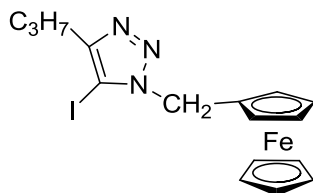
A reakcióidő lejártá után az elegyet bepároltam és oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: toluol: EtOAc= 8:1, toluol: EtOAc=15:1).

#### **4-Fenil-1-ferrocenilmetil-5-jód-1,2,3-triazol (18ec)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,87 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H, -Ph); 7,46 (t,  $J=7,2$  Hz, 2H, -Ph); 7,33 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H, -Ph); 5,34 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,50 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,28 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,24 (s, 2H, 3,4-Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 149,9; 130,5; 128,7; 128,7; 127,6; 81,5; 75,8; 69,5; 69,0; 68,8; 50,8. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3084, 2925, 2848, 1442, 1328, 1225, 1107, 1041, 976, 813, 776, 698, 482. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 469 ( $\text{M}^+$ )/100; 343/13; 248/8; 207/16; 199/34; 167/14; 153/7; 152/6; 121/40; 89/26; 56/18. Elemanalízis:  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FeIN}_3$  (469,11): C, 48,65; H, 3,44; N, 8,96, mért: C, 48,35; H, 3,21; N, 9,11.  $R_f$ : 0,4 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 184-186 °C. Izolált hozam: 40%.

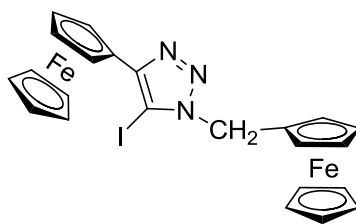
#### **1-Ferrocenilmetil-5-jód-4-propil-1,2,3-triazol (18eg)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 5,26 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,35 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,15 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,12 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 3,4-Cp); 2,57 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -); 1,67 (sextett,  $J=7,3$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -); 0,92 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 151,9; 81,7; 77,6; 69,4; 69,0; 68,7; 50,4; 28,2; 22,5; 13,9. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3101, 2962, 2921, 2848, 1426, 1197, 1102, 1029, 800, 478. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 435 ( $\text{M}^+$ )/100; 370/11; 264/19; 199/40; 183/7; 134/10; 121/52; 56/13. Elemanalízis:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FeIN}_3$  (435,09): C, 44,17; H, 4,17; N, 9,66, mért: C, 43,97; H, 4,28; N, 9,49.  $R_f$ : 0,25 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 91-93 °C. Izolált hozam: 60%.

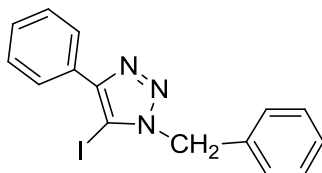


#### 4-Ferrocenil-1-ferrocenilmetil-5-jód-1,2,3-triazol (18eb)



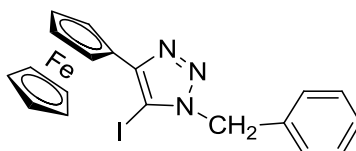
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 5,32 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,98 (t,  $J=1,9$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,37 (t,  $J=1,9$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,29 (t,  $J=1,9$  Hz, 2H, 3,4-Cp); 4,17 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,15 (t,  $J=1,9$  Hz, 2H, 3,4-Cp); 4,09 (s, 5H, nem szubsztituált Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 149,3; 81,6; 74,8; 73,9; 69,4; 69,0; 68,9; 68,7; 68,5; 66,9; 50,2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3089, 2917, 2851, 1409, 1234, 1099, 1021, 997, 805, 478. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 577 ( $\text{M}^+$ )/100. Elemanalízis:  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Fe}_2\text{IN}_3$  (577,03): C, 47,87; H, 3,49; N, 7,28; mért: C, 47,79; H, 3,58; N, 7,11.  $R_f$ : 0,34 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 212-215 °C. Izolált hozam: 74%.

#### 5-Jód-4-fenil-1-fenilmetil-1,2,3-triazol (18dc)



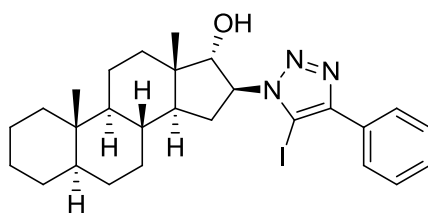
Spektroszkópiái adatai megegyeznek az irodalmi értékekkel [49] [162]. Elemanalízis:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{IN}_3$  (361,19): C, 49,88; H, 3,35; N, 11,63; mért: C, 50,01; H, 3,49; N, 11,52.  $R_f$ : 0,43 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 135-138 °C. Izolált hozam: 60%.

#### 4-Ferrocenil-5-jód-1-fenilmetil-1,2,3-triazol (18db)



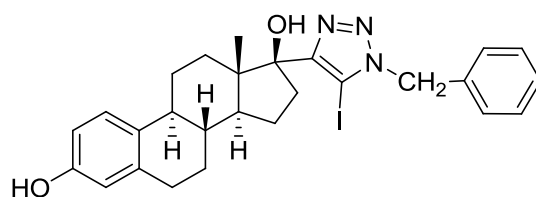
Spektroszkópiái adatai megegyeznek az irodalmi értékekkel [49]. Elemanalízis:  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FeIN}_3$  (469,11): C, 48,65; H, 3,44; N, 8,96; mért: C, 48,73; H, 3,25; N, 9,05.  $R_f$ : 0,38 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 167-170 °C. Izolált hozam: 70%.

**17 $\alpha$ -Hidroxi-16 $\beta$ -(4-fenil-5-jód-1,2,3-triazol-1-il)-5 $\alpha$ -androsztán (18ac)**



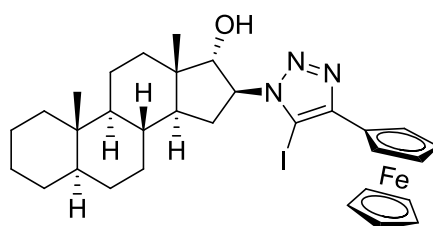
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,93-7,86 (m, 2H); 7,48-7,39 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 1H); 4,71 (td,  $J=9,1$  Hz, 1,7 Hz, 1H); 4,16 (dd,  $J=3,1$ , 1,7 Hz, 1H); 2,43-2,30 (m, 2H); 2,14-2,03 (m, 1H), 1,74-0,68 (m, 20H); 1,03 (s, 3H); 0,79 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 149,5; 130,3; 128,5 (3C); 127,5; 84,8; 78,2; 70,3; 54,2; 49,6; 46,9; 44,7; 38,6; 36,3; 34,9; 33,1; 32,4; 31,9; 28,9; 28,8; 26,7; 22,1; 19,9; 17,6; 12,2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3403, 2908, 2839, 1601, 1442, 1062, 980, 767, 686. HRMS  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{OI}$ : elméleti: 546,1981 ( $[\text{M}+\text{H}]$ ); mért: 546,1987. Rf: 0,24 (n-hexán:EtOAc=6:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 216-221 °C. Izolált hozam: 36%.

**17 $\alpha$ -(1-Benzil-5-jód-1,2,3-triazol-4-il)-3,17 $\beta$ -dihidroxi-ösztán (18di)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,95 (s, 1H); 7,40-7,34 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,96 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 6,47 (dd,  $J=8,5$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 6,41 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 5,70 (d,  $J=15,7$  Hz, 1H), 5,60 (d,  $J=15,7$  Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 2,75-0,60 (m, 15 H), 0,95 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 155,3; 155,2; 137,9; 136,1; 131,2; 129,4; 128,7; 127,7; 126,7; 115,6; 113,3; 82,6; 82,5; 53,7; 48,6; 48,2; 43,8; 40,3; 38,3; 34,0; 29,7; 27,7; 26,7; 24,4; 14,9. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2937, 2864, 1724, 1495, 1213, 719. HRMS  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$ : elméleti: 556,1461 ( $[\text{M}+\text{H}]$ ); mért: 556,1458. Rf: 0,31 (toluol:EtOAc=4:1). Megjelenés: fehér por. Olvadáspont: 227-231 °C. Izolált hozam: 21%.

**17 $\alpha$ -Hidroxi-16 $\beta$ -(4-ferrocenil-5-jód-1,2,3-triazol-1-il)-5 $\alpha$ -androsztán (18ab)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,99 (t,  $J=1,9$  Hz, 2H); 4,67 (td,  $J=9,1$  Hz, 1,9 Hz, 1H); 4,31 (t,  $J=1,9$  Hz, 2H); 4,13 (brs, 1H), 4,10 (s, 5H); 2,43-2,38 (m, 1H); 2,24-2,18 (m, 1H); 2,11-2,00 (m, 1H); 1,74-0,62 (m, 20 H); 1,02 (s, 3H); 0,80 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 149,3; 84,8; 74,9; 74,9; 69,9; 69,5; 68,7; 67,2; 67,1; 54,2; 49,6; 46,9; 44,7; 38,6; 36,4; 34,9; 33,1; 32,4; 31,9; 28,9; 28,8; 26,7; 22,1; 19,9; 17,5; 12,2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 2917, 2848, 1724, 1438, 1070, 800. HRMS  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{OFeI}$ : elméleti: 653,1566 ( $[\text{M}]^+$ ); mért: 653,1575. Rf: 0,36 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: citromsárga por. Olvadáspont: 218-223 °C. Izolált hozam: 12%.

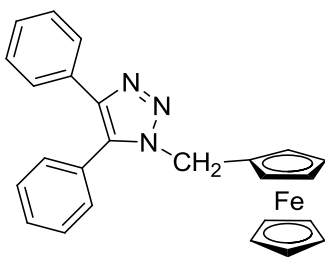
### 3.3.14. Suzuki-reakció kivitelezése (22-25)

Egy Schlenk csőbe bemértem 0,1 mmol jód-triazolt (**18ec**, **18eg**, **18db**), 0,2 mmol boronsavat (**21a**, **21b**), 0,005 mmol (5,75 mg)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -et (illetve azonos palládium-tartalmú **SILP-Pd** katalizátort) és 0,5 mmol (69 mg)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -at. A szilárd anyagokat argon atmoszféra alá helyeztem, majd hozzáadtam 1 ml THF-et és 1 ml desztillált vizet. A reakcióelegyet 60 °C-os olajfürdőben kevertem 3,5 órán keresztül.

A kapott vörösbarna színű reakcióelegyet oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam meg (eluens: toluol:EtOAc=8:1).

A **SILP-Pd** katalizátort egyszerű szűréssel távolítottam el és további tisztítás nélkül alkalmaztam az újrahasznosítási kísérletek során.

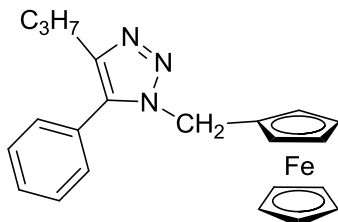
### 4,5-Difenil-1-ferrocenilmetil-1,2,3-triazol (22)



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,54-7,46 (m, 5H, -Ph); 7,30-7,17 (m, 5H, -Ph); 5,10 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,18 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,11 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,04 (s, 2H, 3,4-Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 144,3; 133,2; 131,2; 130,4; 129,8; 129,4; 128,5; 128,3; 127,7; 126,9; 81,8; 69,2; 68,9; 68,6; 48,4. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052, 2917, 2845, 1442, 1327, 1245, 1107, 1025, 980, 809, 764, 698, 478. MS ( $m/z$ /rel.int.): 419 ( $\text{M}^+$ )/100; 354/8; 326/14; 299/7; 223/14; 210/8; 199/17; 165/16; 145/8; 121/23; 89/8; 56/16. Elemanalízis:  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FeN}_3$  (419,31): C, 71,61; H, 5,05; N,

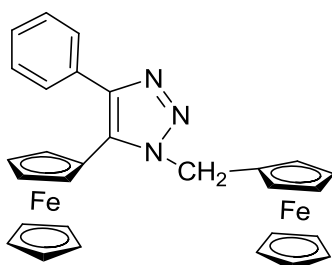
10,02; mért: C, 71,49; H, 4,99; N, 10,16.  $R_f$ : 0,49 (toluol:EtOAc=8:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 162-164 °C. Izolált hozam: 72%.

#### 5-Fenil-1-ferrocenilmetil-4-propil-1,2,3-triazol (23)



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,48-7,44 (m, 3H, -Ph); 7,22-7,18 (m, 2H, -Ph); 5,13 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,05 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,00 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 3,92 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 3,4-Cp); 2,52 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -); 1,58 (sextett,  $J=7,3$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -); 0,82 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 145,7; 133,8; 130,0; 129,3; 129,0; 128,1; 82,2; 69,1; 68,9; 68,5; 48,2; 27,2; 23,0; 14,0. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3093, 2962, 2929, 2848, 1450, 1266, 1103, 1041, 1009, 805, 756, 702, 478. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 385 ( $\text{M}^+$ )/100; 320/14; 292/9; 223/11; 199/19; 135/9; 121/31; 56/14. Elemanalízis:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FeN}_3$  (385,29): C, 68,58; H, 6,02; N, 10,91; mért: C, 68,61; H, 6,13; N, 11,07.  $R_f$ : 0,28 (toluol:EtOAc=8:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 90-93 °C. Izolált hozam: 60%.

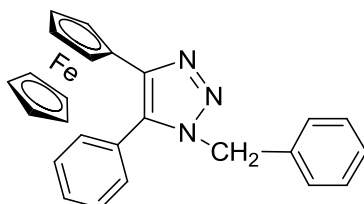
#### 5-Ferrocenil-1-ferrocenilmetil-4-fenil-1,2,3-triazol (24)



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,61-7,59 (m, 2H, -Ph); 7,42-7,35 (m, 3H, -Ph); 5,65 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,39 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,36 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,24 (s, 2H, 3,4-Cp); 4,19 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,17 (s, 2H, 3,4-Cp); 4,02 (s, 5H, nem szubsztituált Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 145,2; 131,9; 129,1; 128,7; 128,1; 127,9; 83,5; 71,9; 69,5; 69,3; 69,0; 69,0; 68,1; 68,1; 47,8. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3085, 2921, 2852, 1417, 1335, 1290, 1103, 1005, 821, 780, 735, 702, 486. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 528 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )/100. Elemanalízis:  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Fe}_2\text{N}_3$  (527,22): C, 66,07; H, 4,78; N,

7,97; mért: C, 66,24; H, 4,63; N, 8,09.  $R_f$ : 0,28 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 145-148 °C. Izolált hozam: 42%.

#### 4-Ferrocenil-5-fenil-1-fenilmetil-1,2,3-triazol (25)



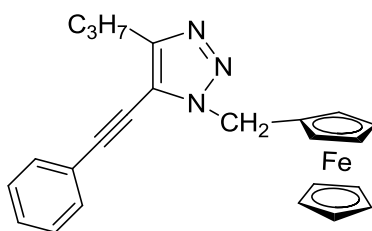
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,52-7,42 (m, 3H, -Ph); 7,27-7,21 (m, 3H, -Ph); 7,17-7,13 (m, 2H, -Ph); 7,00-6,95 (m, 2H, -Ph); 5,35 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,45 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,15 (s, 2H, 3,4-Cp); 3,98 (s, 5H, nem szubsztituált Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 143,9; 135,5; 132,4; 130,2; 129,6; 128,8; 128,6; 127,9; 127,9; 127,3; 75,7; 69,3; 68,3; 66,6; 51,9. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3109, 3036, 2933, 1458, 1221, 1168, 1099, 1066, 997, 808, 768, 739, 706, 498. MS ( $m/z$ /rel.int.): 419 ( $\text{M}^+$ )/100; 325/14; 300/69; 197/23; 165/11; 153/14; 152/12; 141/21; 121/46; 91/23; 56/13. Elemanalízis:  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FeN}_3$  (419,11): C, 71,61; H, 5,05; N, 10,02; mért: C, 71,79; H, 5,01; N, 9,88.  $R_f$ : 0,23 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 153-156 °C. Izolált hozam: 86%.

#### 3.3.15. Sonogashira reakció kivitelezése (26-33)

Egy Schlenk csőbe bemértem 0,1 mmol (46,9 mg) jód-triazolt (**18eg**, **18eb**, **18dc**, **18db**, **18ac**), 0,005 mmol (3,5 mg)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ -t és 0,005 mmol (1,0 mg)  $\text{CuI}$ -ot. A szilárd anyagokat argon atmoszféra alá helyeztem, majd hozzáadtam 2 ml DMF-et. Mikrofecskendő segítségével az elegyhez adagoltam 0,2 mmol alkint (**7b**, **7c**) és 0,2 mmol (28  $\mu\text{l}$ ) trietil-amint. A reakcióelegyet 60 °C-os olajfürdőben kevertem 5 órán keresztül.

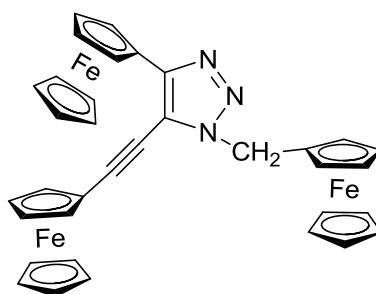
A kapott barnásvörös reakcióelegyet oszlopkromatográfias módszerrel tisztítottam meg (eluens: toluol:EtOAc=15:1, toluol:EtOAc=4:1).

#### 1-Ferrocenilmetil-5-feniletinil-4-propil-1,2,3-triazol (26)



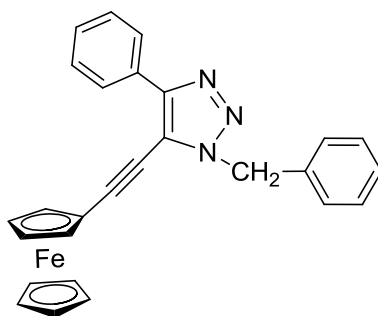
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,55-7,52 (m, 2H, -Ph); 7,42-7,38 (m, 3H, -Ph); 5,30 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 4,36 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,13 (s, 7H, 3,4-Cp, nem szubsztituált Cp); 2,72 (t,  $J=7,4$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ ); 1,75 (sextett,  $J=7,4$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ -); 0,96 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 150,7; 131,4; 129,4; 128,6; 121,7; 118,1; 100,8; 81,9; 74,8; 69,1; 68,7; 68,5; 48,7; 27,6; 22,2; 13,8. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3088, 2958, 2868, 1446, 1324, 1238, 1193, 1107, 1029, 825, 760, 690, 478. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 409 ( $\text{M}^+$ )/100; 344/9; 247/11; 234/12; 199/28; 191/17; 169/8; 121/31; 56/15. Elemanalízis:  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FeN}_3$  (409,30): C, 70,43; H, 5,66; N, 10,27; mért: C, 70,31; H, 5,72; N, 10,33.  $R_f$ : 0,33 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 78-80 °C. Izolált hozam: 68%.

**4-Ferrocenil-5-ferroceniletinil-1-ferrocenilmetil-1,2,3-triazol (27)**



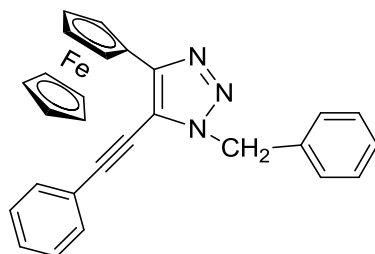
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 5,33 (s, 2H, Fc- $\text{CH}_2$ ); 5,05 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,65 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,43 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,40 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 3,4-Cp); 4,35 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 3,4-Cp); 4,34 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,21-4,19 (m, 7H, 3,4-Cp, nem szubsztituált Cp); 4,13 (s, 5H, nem szubsztituált Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 148,1; 116,4; 101,8; 82,3; 74,9; 72,2; 71,5; 70,0; 69,6; 69,5; 68,9; 68,8; 68,8; 68,4; 66,7; 63,3; 48,5. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3077, 2925, 2848, 2210, 1413, 1319, 1209, 1099, 1029, 1005, 813, 486. MS (ESI):  $m/z = 660$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). Elemanalízis:  $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{Fe}_3\text{N}_3$  (659,16): C, 63,77; H, 4,43; N, 6,37; mért: C, 63,50; H, 4,54; N, 6,28.  $R_f$ : 0,32 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 169-171 °C. Izolált hozam: 29%.

#### 5-Ferroceniletinil-4-fenil-1-fenilmetil-1,2,3-triazol (28)



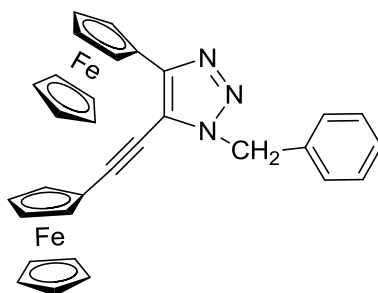
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,20-8,18 (m, 2H, -Ph); 7,46-7,42 (m, 2H, -Ph); 7,38-7,29 (m, 6H, -Ph); 5,62 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ); 4,50 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,31 (s, 2H, 3,4-Cp); 4,19 (s, 5H, nem szubsztituált Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 147,3; 134,9; 130,5; 128,8; 128,5; 128,4; 128,3; 127,9; 125,9; 117,9; 102,6; 71,7; 71,6; 70,0; 69,6; 62,7; 52,7. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3105, 2921, 2848, 2214, 1458, 1352, 1319, 1221, 1102, 1005, 813, 768, 739, 694, 494. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 443 ( $\text{M}^+$ )/100; 324/38; 312/8; 176/14; 165/20; 121/23; 91/18; 56/10. Elemanalízis:  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FeN}_3$  (443,32): C, 73,15; H, 4,77; N, 9,48; mért: C, 73,01; H, 4,81; N, 9,31.  $R_f$ : 0,48 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 98-103 °C. Izolált hozam: 59%.

#### 4-Ferrocenil-5-feniletinil-1-fenilmetil-1,2,3-triazol (29)



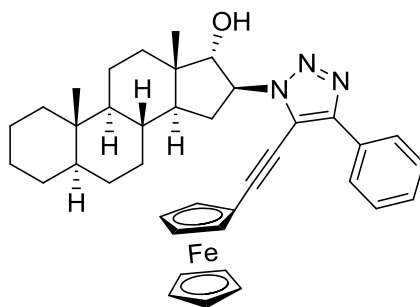
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,49-7,52 (m, 2H, -Ph); 7,44-7,39 (m, 3H, -Ph); 7,36-7,29 (m, 5H, -Ph); 5,61 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ); 5,02 (s, 2H, 2,5-Cp); 4,32 (s, 2H, 3,4-Cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 149,4; 135,1; 131,5; 129,7; 129,0; 128,9; 128,6; 128,1; 121,9; 116,4; 102,1; 75,8; 74,8; 69,8; 69,3; 67,1; 53,0. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 3031, 2925, 2843, 1437, 1266, 1074, 1017, 919, 751, 678, 527. MS ( $m/z/\text{rel.int.}$ ): 443 ( $\text{M}^+$ )/100; 415/8; 349/12; 324/24; 211/10; 176/9; 141/10; 121/43; 91/27; 56/14. Elemanalízis:  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FeN}_3$  (443,11); C, 73,15; H, 4,77; N, 9,48; mért: C, 73,01; H, 4,85; N, 9,55.  $R_f$ : 0,77 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: sárga por. Olvadáspont: 72-75 °C. Izolált hozam: 45%.

**4-Ferrocenil-5-ferroceniletinil-1-fenilmetil-1,2,3-triazol (30):**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,41-7,32 (m, 5H, -Ph); 5,61 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ); 5,05 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,55 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H, 2,5-Cp); 4,36-4,33 (m, 4H, 3,4-Cp); 4,23 (s, 5H, nem szubsztituált Cp); 4,12 (s, 5H, nem szubsztituált Cp).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 148,4; 135,1; 128,8; 128,3; 127,7; 116,9; 102,1; 74,7; 71,8; 71,4; 69,9; 69,6; 69,5; 68,8; 66,7; 63,1; 52,6. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3089, 2917, 2850, 2214, 1406, 1331, 1217, 1107, 1045, 1029, 997, 817, 735, 490. MS (ESI):  $m/z = 552$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). Elemanalízis:  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Fe}_2\text{N}_3$  (551,24): C, 67,54; H, 4,57; N, 7,62; mért: C, 67,40; H, 4,32; N, 7,69.  $R_f$ : 0,32 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 98-101 °C. Izolált hozam: 43%.

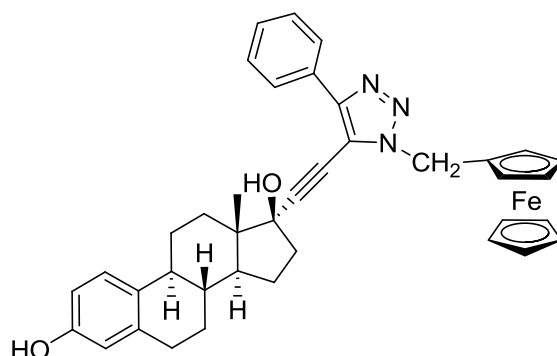
**17 $\alpha$ -Hidroxi-16 $\beta$ -(4-fenil-5-ferroceniletinil-1,2,3-triazol-1-il)-5 $\alpha$ -androsztán előállítás (31)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,24-8,16 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,40-7,31 (m, 1H); 4,80 (td,  $J=8,7$  Hz, 1,5 Hz, 1H); 4,58 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H); 4,33 (t,  $J=1,8$  Hz, 2H); 4,28 (s, 5H); 4,13 (brs, 1H); 2,40-0,60 (m, 23H); 1,0 (s, 3H); 0,81 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 147,3; 130,6; 128,5; 128,4; 126,0; 118,2; 102,7; 85,3; 72,1; 71,8; 71,7; 70,1; 69,7; 68,8; 62,7; 54,3; 49,6; 46,9; 44,6; 38,7; 36,4; 35,1; 32,4; 32,2; 31,9; 28,9; 28,8; 26,7; 22,1; 20,0; 17,7; 12,2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 2913, 2843, 1719, 1446, 1339, 1229, 1058. HRMS  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{OFe}$ : elméleti: 627,2912 ( $[\text{M}]^+$ ); mért: 627,2914.  $R_f$ : 0,42 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 87-91 °C. Izolált hozam: 27%.

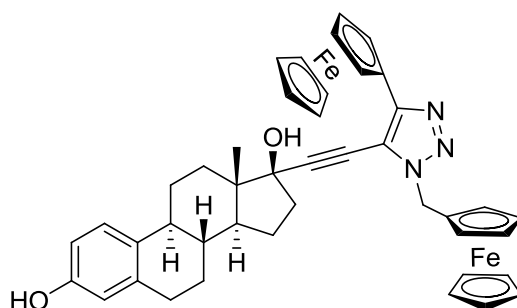


**17 $\alpha$ -(1-Ferrocenilmetil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)-3,17 $\beta$ -dihidroxi-ösztarán (32)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,09 (d,  $J=7,5$  Hz, 2H); 7,39 (t,  $J=7,5$  Hz, 2H); 7,32 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H); 7,12 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H); 6,62 (dd,  $J=8,4$  Hz, 2,1 Hz, 1H); 6,56 (d,  $J=$ , 2,1 Hz, 1H); 5,33 (s, 2H); 4,84 (brs, 1H); 4,36 (s, 1H); 4,34 (s, 1H); 4,17 (s, 5H), 4,14 (s, 2H); 2,84-2,78 (m, 2H); 2,53-1,19 (m, 12H); 0,95 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 153,5; 147,7; 138,1; 132,2; 130,2; 128,6; 128,6; 126,5; 126,2; 116,5; 115,3; 112,8; 106,3; 82,1; 80,9; 73,1; 69,1; 68,9; 68,9; 68,7; 68,7; 50,2; 48,9; 47,9; 43,6; 39,4; 39,1; 33,2; 29,5; 27,2; 26,4; 22,9; 12,8. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3382, 2921, 2855, 1601, 1446, 1058, 1000, 812, 771, 690. HRMS  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{Fe}$ : elméleti: 637,2392 ( $[\text{M}]^+$ ); mért: 637,2396. Rf: 0,06 (toluol:EtOAc=15:1). Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 131-134 °C. Izolált hozam: 55%.

**17 $\alpha$ -(1-Ferrocenilmetil-4-ferrocenil-1,2,3-triazol-5-il)-3,17 $\beta$ -dihidroxi-ösztarán (33)**



$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,12 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,56 (brs, 1H), 5,28 (m, 2H), 5,0 (brs, 2H), 4,35-4,28 (m, 4H), 4,14 (s, 5H), 4,12 (brs, 2H), 4,08 (s, 5H), 2,89-0,76 (m, 17 H), 0,97 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 153,5; 148,5; 138,1; 129,0; 126,6; 115,4; 115,3; 112,8; 105,8; 82,4; 80,9; 73,1; 69,6; 69,0; 68,9; 68,5; 68,5; 68,4; 66,8; 50,2; 48,7; 47,9; 43,6; 39,4; 39,1; 33,2; 29,6; 27,3; 26,4; 23,0; 12,9. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3415, 2962, 2921, 1716, 1434, 1054, 804. HRMS  $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2\text{Fe}_2$ : elméleti: 745,2067 ( $[\text{M}]^+$ ); mért: 745,2065. Rf: 0,31

(toluol:EtOAc=4:1). Megjelenés: narancssárga por. Olvadáspont: 123-128 °C. Izolált hozam: 23%.

## 4. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám során rézkatalizált azid-alkin cikloaddíciós reakcióval foglalkoztam. Célom olyan ferrocén- illetve szteroidszármazékok előállítása volt, melyek potenciális biológiai hatással rendelkezhetnek. Ennek érdekében többféle 1,4-diszubsztituált és 1,4,5-triszubsztituált triazolszármazékot szintetizáltam.

Homogén katalitikus körülmények között olyan szteránvázás triazolszármazékokat állítottam elő, melyekben a triazolgyűrű közvetlenül kapcsolódik a szteránvázhoz. A cikloaddíciós reakció során 14 szteránvázás származékot állítottam elő. Vizsgáltam a kiindulási azidoalkoholok reakciókészségét is. A kísérleti eredményeket kvantumkémiailag számításokkal is alátámasztottuk. Mind a kísérleti tapasztalatok, mind pedig az elméleti számítás azt igazolta, hogy a 16 $\beta$ -azido-származék a legreaktívabb, a gyűrűfeszültség miatti szterikus gátlás pedig a 6 $\beta$ -azido-származék esetén a legjelentősebb.

A cikloaddíciós reakciót heterogén katalizátor alkalmazásával is megvalósítottam. Egy általam előállított polimer/szilika hibrid hordozót teszteltem a reakció során. A katalizátor kialakításánál különböző réz/hordozó arányokat vizsgáltam. A reakciót többféle oldószerben, hozzáadott bázis jelenlétében illetve anélkül is végrehajtottam. Célom egy olyan katalizátor kialakítása volt, amely katalitikusan aktív és jó hozammal eredményezi a várt terméket. Ennek érdekében vizsgáltam a réz lemosódását, valamint az újrafelhasználhatóságot. A lemosódás során a reakcióelegybe kerülő réz természetét higanymérgezéses kísérletekkel vizsgáltam. Megállapítottam, hogy a reakcióelegyben nanorészecskék és komplexek egyaránt jelen vannak. A reakció során a katalizátoron bekövetkező változásokat spektroszkópiailag módszerekkel (IR, Raman, XPS) vizsgáltam. Az optimális reakciókörülmények alkalmazásával 13 triazolszármazékot állítottam elő. Megállapítottam, hogy elektronszívó csoportok elősegítik a reakció lejátszódását, míg elektronszállító csoportok jelenlétében hosszabb reakcióidő alkalmazásával sem tapasztaltam teljes átalakulást. Kísérleteim azt is bizonyítják, hogy a katalizátor teljesítménye ferrocén- és szteroidszármazékok esetén jelentős mértékben függ a kiindulási anyagok szterikus tulajdonságaitól.

Az utóbbi évek kutatásai azt mutatták, hogy jód-triazolok is előállíthatók cikloaddíciós reakcióban. Munkám során jód-triazolok előállítását vizsgáltam katalitikus illetve sztöchiometrikus mennyiségű rézvegyület, valamint három különböző jódforrás jelenlétében. Megállapítottam, hogy sztöchiometrikus mennyiségű réz(I)-vegyület és *N*-jód-morfolin.HI

mint jódforrás alkalmazása eredményezi a legjobb átalakulást. Ezzel a módszerrel öt egyszerű és három szteránvázis jód-triazolt állítottam elő.

A jód-triazolok továbbalakítását Suzuki- és Sonogashira-kapcsolással hajtottam végre. Ily módon olyan teljesen szubsztituált triazolokat állítottam elő, melyekben a ferrocén és a szteránvázis triazolgyűrűben elfoglalt helyét tetszőlegesen tudtam változtatni.

Néhány szteránvázis ferrocénszármazékot biológiai hatásvizsgálatnak vetettünk alá. A mérések során az előállított vegyületek szteroid szulfatáz (STS) gátló hatását vizsgálták. Megállapították, hogy négy hibrid molekula potenciális STS gátló hatással rendelkezik, így ezek az ösztrogénfüggő tumorok kezelésében ígéretesek lehetnek.

Az előállított vegyületek szerkezetét  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektroszkópiával, infravörös spektroszkópiával, valamint tömegspektrometriás méréssel támasztottam alá.

## 5. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [2] Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128-1137.
- [3] Hein, C. D.; Liu, X-M.; Wang, D. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2216-2230.
- [4] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [5] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [6] Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzini, A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.
- [7] Best, M. D. *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571-6584.
- [8] Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207-4220.
- [9] Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252-1261.
- [10] El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1388-1405.
- [11] Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
- [12] Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.
- [13] Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, Ó. *Synthesis* **2007**, *11*, 1589-1620.
- [14] Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951-1954.
- [15] Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.
- [16] Gonda, Zs.; Novák, Z. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 726-729.
- [17] Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Lia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.
- [18] Wang, C.; Ikhlef, D.; Kahlal, S.; Saillard, J-Y. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *316*, 1-20.
- [19] Dervaux, B.; Du Prez, F. E. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 959-966.
- [20] Mandoli, A. *Molecules* **2016**, *21*, 1174-1217.
- [21] Woo, H.; Kang, H.; Kim, A.; Jang, S.; Park, J. C.; Park, S.; Kim, B. S.; Song, H.; Park, K. H. *Molecules* **2012**, *17*, 13235-13252.
- [22] Kim, J. Y.; Park, J. C.; Kang, H.; Song, H.; Park, K. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 439-441.

- [23] Jang, S.; Sa, Y. J.; Joo, S. H.; Park, K. H. *Catal. Commun.* **2016**, *81*, 24-28.
- [24] Hudson, R.; Li, C. J.; Moores, A. *Green Chem.* **2012**, *14*, 622-624.
- [25] Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 625-632.
- [26] Collinson, J. M.; Wilton-Ely, J. D. E. T.; Díez-González, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11358-11360.
- [27] Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J. M. *Chem. Commun.* **2008**, *6*, 741-743.
- [28] Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235-8238.
- [29] López-Ruiz, H.; Cerda-Pedro, J. E.; Rojas-Lima, S.; Pérez-Pérez, I.; Rodríguez-Sánchez, B. V.; Santillan, R.; Coreño, O. *ARKIVOC* **2013**, *3*, 139-164.
- [30] Katayama, T.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Sus. Chem.* **2009**, *2*, 59-62.
- [31] Chassaing, S.; Sido, A. S. S.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6713-6721.
- [32] Borah, B. J.; Dutta, D.; Saikia, P. P.; Barua, N. C.; Dutta, D. K. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3453-3460.
- [33] Hagiwara, H.; Sasaki, H.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2009**, *4*, 643-647.
- [34] Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10825-10830.
- [35] Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1839-1843.
- [36] Chetia, M.; Ali, A. A.; Bhuyan, D.; Saikia, L.; Sarma, D. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5902-5907.
- [37] Girard, C.; Xnen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689-1692.
- [38] Chan, T. R.; Fokin, V. V. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1274-1279.
- [39] Sirion, U.; Bae, Y. J.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Synlett* **2008**, *15*, 2326-2330.
- [40] Bonami, L.; Camp, W. V.; Rijckegem, D. V.; Prez, F. E. D. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 34-38.
- [41] Presolski, S. I.; Mamidyala, S. K.; Manzenrieder, F.; Finn, M. G. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 527-530.
- [42] Ozkal, E.; Ozcubukcu, S.; Jimeno, C.; Perics, M. A. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 195-200.
- [43] Yamada, Y. M. A.; Sarkar, S. M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9285-9290.

- [44] Liu, X.; Novoa, N.; Manzur, C.; Carrillo, D.; Hamon, J. R. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 3308-3313.
- [45] Pawar, G. M.; Bantu, B.; Weckesser, J.; Blechert, S.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Dalton Trans.* **2009**, *0*, 9043-9051.
- [46] Alix, A.; Chassaing, S.; Pale, P.; Sommer, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8922-8929.
- [47] Li, L. J.; Zhang, Y. Q.; Zhang, Y.; Zhu, A. L.; Zhang, G. S. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1161-1164.
- [48] Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synlett* **2012**, *23*, 2179-2182.
- [49] Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081-3084.
- [50] Deng, J.; Wu, Y. M.; Chen, Q. Y. *Synthesis* **2005**, *16*, 2730-2738.
- [51] Morris, J. C.; Chiche, J.; Grellier, C.; Lopez, M.; Bornaghi, L. F.; Maresca, A.; Supuran, C. T.; Pouysségur, J.; Poulsen, S. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6905-6918.
- [52] Joubert, N.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11744-11750.
- [53] Ostrowski, T.; Januszczyk, P.; Cieslak, M.; Kazmierczak-Baranska, J.; Nawrot, B.; Bartoszak-Adamska, E.; Zeidler, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4386-4398.
- [54] García-Álvarez, J.; Díez, J.; Gimeno, J.; Suárez, F. J.; Vincent, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *35*, 5854-5863.
- [55] Carcenac, Y.; David-Quillot, F.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Thibonnet, J. *Synthesis* **2013**, *45*, 633-638.
- [56] Pantelev, J.; Geyer, K.; Aguilar-Aguilar, A.; Wang, L.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5092-5095.
- [57] Schulman, J. M.; Friedman, A. A.; Pantelev, J.; Lautens, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 55-57.
- [58] Juríček, M.; Stout, K.; Kouwer, P. H. J.; Rowan, A. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3494-3497.
- [59] Bogdan, A. R.; James, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4060-4063.
- [60] Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 8018-8021.
- [61] Wu, Y. M.; Deng, J.; Li, Y.; Chen, Q. Y. *Synthesis* **2005**, *8*, 1314-1318.
- [62] Li, L.; Zhang, G.; Zhu, A.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3630-3633.
- [63] Li, L.; Li, Y.; Li, R.; Zhu, A.; Zhang, G. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1383-1389.

- [64] Yan, R.; El-Emir, E.; Rajkumar, V.; Robson, M.; Jathoul, A. P.; Pedley, R. B.; Årstad, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6793-6795.
- [65] Brotherton, W. S.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6443-6455.
- [66] Barsoum, D. N.; Brassard, C. J.; Deeb, J. H. A.; Okashah, N.; Sreenath, K.; Simmons, J. T.; Zhu, L. *Synthesis* **2013**, *45*, 2372-2386.
- [67] Barsoum, D. N.; Okashah, N.; Zhang, X.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9542-9551.
- [68] Cheng, W.; Jilin, Y.; Wei, Z.; Lan, Z.; Zheng, Z. *J. South. Med. Univ.* **2013**, *33*, 779-784.
- [69] Ackermann, L.; Potukuchi, H. K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4503-4513.
- [70] McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011-4029.
- [71] Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535-1553.
- [72] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- [73] Miyaura, N.: Cross-Coupling Reaction, *Topics in Current Chemistry*, 219. Springer, **2002**.
- [74] Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. C. S. Chem. Commun.* **1979**, *0*, 866-867.
- [75] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Nagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- [76] Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391-393.
- [77] Wang, W.; Wei, F.; Ma, Y.; Tung, C-H.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4158-4161.
- [78] Corrales, R. C. N. R.; de Souza, N. B.; Pinheiro, L. S.; Abramo, C.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D. *Biomed. & Pharm.* **2011**, *65*, 198-203.
- [79] Sztanke, K.; Pasternak, K.; Rzymowska, J.; Sztanke, M.; Kandefer-Szerszeń, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1085-1094.
- [80] Mohsen, U. A. *Marmara Pharm. J.* **2012**, *16*, 229-234.
- [81] Shen, Z-X. *Med. Hypotheses* **2004**, *63*, 298-307.
- [82] Whiting, M.; Muldoon, J.; Lin, Y-C.; Silverman, S. M.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Elder, J. H.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1435-1439.
- [83] Tacke, R.; Becker, B.; Berg, D.; Brandes, W.; Dutzmann, S.; Schaller, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *438*, 45-55.
- [84] Xu, K.; Huang, L.; Xu, Z.; Wang, Y.; Bai, G.; Wu, Q.; Wang, X.; Yu, S.; Jiang, Y. *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**, *9*, 1459-1467.
- [85] Zhu, Y-W.; Yi, W-B.; Cai, C. *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 71-74.



- [86] van Staveren, D. R.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931-5985.
- [87] Fouda, M. F. R.; Abd-Elzaher, M. M.; Abdelsamaia, R. A.; Labib, A. A. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 613-625.
- [88] Top, S.; Tang, J.; Vessières, A.; Carrez, D.; Provot, C.; Jaouen, G. *Chem. Commun.* **1996**, *0*, 955-956.
- [89] de Champdoré, M.; Di Fabio, G.; Messere, A.; Montesarchio, D.; Piccialli, G.; Loddo, R.; La Colla, M.; La Colla, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6555-6563.
- [90] Wlassoff, W. A.; King, G. C. *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 12e58
- [91] Liepold, P.; Wieder, H.; Hillebrandt, H.; Friebel, A.; Hartwich, G. *Bioelectrochemistry* **2005**, *67*, 143-150.
- [92] Suye, S.; Matsuura, T.; Kimura, T.; Zheng, H.; Hori, T.; Amano, Y.; Katayama, H. *Microelectron. Eng.* **2005**, *81*, 441-447.
- [93] Brisset, H.; Navarro, A-E.; Spinelli, N.; Chaix, C.; Mandrand, B. *Biotechnol. J.* **2006**, *1*, 95-98.
- [94] Balogh, J.; Skoda-Földes, R.: Ferrocenes: Compounds, Properties and Applications, *Transition-Metal Catalyzed Reactions in the Synthesis of Ferrocene Derivatives* (Ed.: Phillips ES) Nova Publishers, **2011**, 107-148.
- [95] Casas-Solvas, J. M.; Vargas-Berenguel, A.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3687-3690.
- [96] Casas-Solvas, J. M.; Ortiz-Salmerón, E.; Giménez-Martínez, J. J.; García-Fuentes, L.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F.; Vargas-Berenguel, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 710-725.
- [97] Romero, T.; Caballero, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3466-3469.
- [98] Romero, T.; Orenes, R. A.; Espinosa, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8214-8224.
- [99] Oton, F.; Gonzalez, M. C.; Espinosa, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Organometallics* **2012**, *31*, 2085-2096.
- [100] Oton, F.; Gonzalez, M. C.; Espinosa, A.; Ramirez de Arellano, C.; Tárraga, A.; Molina, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10083-10092.
- [101] Romero, T.; Orenes, R. A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Organometallics* **2013**, *32*, 5740-5753.
- [102] Gonzalez, M. C.; Oton, F.; Orenes, R. A.; Espinosa, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Organometallics* **2014**, *33*, 2837-2852.

- [103] Thakur, A.; Sardar, S.; Ghosh, S. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 7066-7073.
- [104] Zapata, F.; Caballero, A.; Molina, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 237-241.
- [105] Evrard, D.; Lambert, F.; Policar, C.; Balland, V.; Limoges, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9286-9291.
- [106] Camponovo, J.; Ruiz, J.; Cloutet, E.; Astruc, D. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2990-3002.
- [107] Collman, J. P.; Hosseini, A.; Eberspacher, T. A.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2009**, *25*, 6517-6521.
- [108] Haque, A.; Hsieh, M-F.; Hassan, S. I.; Faizi, Md. S. H.; Saha, A.; Dege, N.; Rather, J. A.; Khan, M. S. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1146*, 536-545.
- [109] Siemeling, U.; Rother, D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1055-1058.
- [110] Sudhir, V. S.; Kumar, N. Y. P.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1327-1334.
- [111] Oki, H.; Oura, I.; Nakamura, T.; Ogata, K.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2185-2191.
- [112] Kato, M.; Nakamura, T.; Ogata, K.; Fukuzawa, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5232-5238.
- [113] Verschoor-Kirss, M.; Kreisz, J.; Feighery, W.; Reiff, W. M.; Frommen, C. M.; Kirss, R. U. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3262-3269.
- [114] Badèche, S.; Daran, J-C.; Ruiz, J.; Astruc, D. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4903-4908.
- [115] Xu, J.; Tian, Y.; Peng, R.; Xian, Y.; Ran, Q.; Jin, L. *Electrochem. Commun.* **2009**, *11*, 1972-1975.
- [116] Sudhir, V. S.; Venkateswarlu, C.; Muhammad Musthafa, O. T.; Sampath, S.; Chandrasekaran, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2120-2129.
- [117] Michalak, M.; Michalak, K.; Wicha, J. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 361-410.
- [118] Salvador, A. R. J.; Carvalho, J. F. S.; Neves, M. A. C.; Silvestre, S. M.; Leitão, A. J.; Silva, M. M. C. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 324-374.
- [119] Abdelhalim, M. M.; Kamel, E. M.; Rabie, S. T.; Mohamed, N. R. *Steroids* **2011**, *76*, 78-84.
- [120] Nnane, P.; Njar, V. C. O.; Brodie, A. A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2001**, *78*, 241-246.
- [121] Kádár, Z.; Kovács, D.; Frank, É.; Schneider, Gy.; Huber, J.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J. *Molecules* **2011**, *16*, 4786-4806.

- [122] Njar, V. C. O.; Kati, K.; Nnane, I. P.; Grigoryev, D. N.; Long, B. J.; Brodie, A. M. *H. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 902-912.
- [123] Frank, É.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Steroids* **2011**, *76*, 1141-1148.
- [124] Banday, A. H.; Verma, M.; Srikakulam, S.; Gupta, B. D.; Kumar, H. M. S. *Steroids* **2010**, *75*, 801-804.
- [125] Mernyák, E.; Fiser, G.; Szabó, J.; Bodnár, B.; Schneider, Gy.; Kovács, I.; Ocsosvzski, I; Zupkó, I.; Wölfling, J. *Steroids* **2014**, *89*, 47-55.
- [126] Schneider, Gy.; Görbe, T.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sohár, P.; Minorics, R.; Zupkó, I. *Steroids* **2015**, *98*, 153-165.
- [127] Sakač, M. N.; Gaković, A. R.; Csanádi, J. J.; Djurendić, E. A.; Klisurić, O.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Gaši, K. M. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4107-4109.
- [128] Rostovtsev, V. V.; Green, L. K.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [129] Kim, H. Y.; Sohn, J.; Wijewickrama, G. T.; Edirisinghe, P.; Gherezghiher, T.; Hemachandra, M.; Lu, P. Y.; Chandrasena, R. E.; Molloy, M. E.; Tonetti, D. A.; Thatcher, G. R. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18*, 809-821.
- [130] Sokolova, N. V.; Latyshev, G. V.; Lukashev, N. V.; Nenajdenko, V. G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4921-4926.
- [131] Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Chavan, P. S.; Deshpande, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2043-2047.
- [132] Cui, Z.; Zhang, Y.; He, S. *Colloid. Polym. Sci.* **2008**, *286*, 1553-1559.
- [133] Holub, J. M.; Jang, H.; Kirshenbaum, K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1497-1502.
- [134] Holub, J. M.; Garabedian, M. J.; Kirshenbaum, K. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1175-1180.
- [135] Szánti-Pintér, E.; Balogh, J.; Csók, Z.; Kollár, L.; Gömöry, Á.; Skoda-Földes, R. *Steroids* **2011**, *26*, 1377-1382.
- [136] Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Montenegro, H. E.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3555-3558.
- [137] Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Correa, A. G.; Paixão, M. W. *Synthesis* **2011**, *24*, 4003-4010.
- [138] Schönecker, B.; Ponsold, K. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1113-1118.
- [139] Balogh, J.; Kégl, T.; Ungváry, F.; Skoda-Földes, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4727-4730.

- [140] Balogh, J.; Kégl, T.; Párkányi, L.; Kollár, L.; Ungváry, F.; Skoda-Földes R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1394-1403.
- [141] Fehér, K.; Balogh, J.; Csók, Z.; Kégl, T.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Steroids* **2012**, *77*, 738-744.
- [142] Papp, M.; Skoda-Földes, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *378*, 193-199.
- [143] Urbán, B.; Papp, M.; Srankó, D.; Skoda-Földes, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *397*, 150-157.
- [144] Li, D-D.; Tian, J-L.; Gu, W.; Liu, X.; Yan, S-P. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 171-179.
- [145] Wagner, C. D.; Riggs, W. M.; Moulder, J. F.; Davis, L. E.; Muilenberg, G. E.: Handbook of X-Ray Photoelectron Spectroscopy, Physical Electronics Division, Perkin-Elmer Corp., Eden Prairie, Minnesota, **1979**, 55344.
- [146] Lippert, T. H.; Zimmermann, F.; Wokaun, A. *Appl. Spectrosc.* **1993**, *47*, 1931-1942.
- [147] Wilkening, I.; del Signore, G.; Hackenberger, C. P. R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 349-351.
- [148] Haldón, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528-9550.
- [149] <https://sites.google.com/site/chempendix/hplc/solvent-polarity-index>
- [150] Broadhead, G. D.; Osgerby, J. M.; Pauson, P. L. *J. Chem. Sci.* **1958**, *0*, 650-656.
- [151] Fehér, K.; Nagy, E.; Szabó, P.; Juzsakova, T.; Srankó, D.; Gömöry, Á.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *App. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, doi: 10.1002/aoc.4343
- [152] Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Copper catalyzed cycloaddition of organic azides and 1-haloalkynes *US 2012/0142935 A1* **2012. 06. 07.**
- [153] Hein, J. E.; Krasnova, L. B.; Iwasaki, M.; Fokin, V. V. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 238-247.
- [154] Yan, R.; Sander, K.; Galante, E.; Rajkumar, V.; Badar, A.; Robson, M.; El-Emir, E.; Lythgoe, M. F.; Pedley, R. B.; Årstad, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 703-709.
- [155] Ackermann, L.; Potukuchi, H. K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4503-4513.
- [156] Panteleev, J. Rhodium and Palladium Catalysis in the Synthesis of Carbo- and Heterocycles, PhD Thesis, **2012**, University of Toronto
- [157] Fehér, K.; Gömöry, Á.; Skoda-Földes, R. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1455-1463.

- [158] Fehér, C.; Urbán, B.; Ürge, L.; Darvas, F.; Bakos, J.; Skoda-Földes, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3629-3632.
- [159] Urbán, B.; Srankó, D.; Sáfrán, G.; Ürge, L.; Darvas, F.; Bakos, J.; Skoda-Földes, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *395*, 364-372.
- [160] Bacsá, I.: PhD értekezés, *Ösztránvázis vegyületek A- és D-gyűrűiben történő módosítása*, Szeged, **2018**, 35.
- [161] Letaief, S.; Leclercq, J.; Liu, Y.; Detellier, C. *Langmuir* **2011**, *27*, 15248-15254.
- [162] Kuijpers, B. H. M.; Dijkmans, G. C. T.; Groothuys, S.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Synlett* **2005**, *20*, 3059-3062.

## 6. MELLÉKLETEK

6.1. táblázat CAT-2 katalizátor felületi összetétele XPS alapján

| Kémiai elem /<br>komponens csúcs | Kötési energia (eV) |          | Kémiai állapot                   | Felületi konc.<br>(atom%) |          |
|----------------------------------|---------------------|----------|----------------------------------|---------------------------|----------|
|                                  | friss               | használt |                                  | friss                     | használt |
| Cu 2p                            | 932,5               | 932,6    | Cu(I)                            | 1,6                       | 1,5      |
|                                  | 933,8               | 933,8    | Cu(II)                           | 10,5                      | 6,0      |
| I 3d                             | 619,1               | 619,5    | I <sup>-</sup>                   | 1,1                       | 0,9      |
| O 1s                             | 530,6               | 530,8    | Cu <sub>2</sub> O, CuO, O=C      | 15,6                      | 9,1      |
|                                  | 532,8               | 533,1    | SiO <sub>2</sub> (C-OH (alifás)) | 33,3                      | 39,5     |
| N 1s                             | 400,8               | 401,4    | szerves nitrogén                 | 3,6                       | 4,0      |
| C 1s                             | 284,8               | 284,8    | C–C, C–H                         | 15,9                      | 15,9     |
|                                  | 283,0               | 283,2    | C–Cu (C–O–Cu)                    | 3,7                       | 3,0      |
|                                  | 286,4               | 286,4    | C–O, C–N, C=N                    | 1,3                       | 6,1      |
| K 2p                             | 292,9               | 292,9    | K <sup>+</sup>                   | 0,7                       | 0,6      |
| Si 2p                            | 103,5               | 103,5    | SiO <sub>2</sub>                 | 12,6                      | 13,2     |

6.2. táblázat CAT-3 katalizátor felületi összetétele XPS alapján

| Kémiai elem/<br>komponens csúcs | Kötési energia (eV) |          | Kémiai állapot                   | Felületi konc. (atom%) |          |
|---------------------------------|---------------------|----------|----------------------------------|------------------------|----------|
|                                 | friss               | használt |                                  | friss                  | használt |
| Cu 2p                           | 932,9               | 932,9    | Cu(I)                            | 0,2                    | 0,3      |
|                                 | 934,0               | 934,0    | Cu(II)                           | 3,9                    | 2,3      |
| I 3d                            | 619,1               | 619,0    | I <sup>-</sup>                   | 0,2                    | 0,1      |
| O 1s                            | 530,6               | 530,1    | Cu <sub>2</sub> O, CuO, O=C      | 9,0                    | 4,6      |
|                                 | 532,5               | 532,6    | SiO <sub>2</sub> (C-OH (alifás)) | 48,4                   | 49,8     |
| N 1s                            | 400,6               | 400,7    | szerves nitrogén                 | 2,9                    | 2,9      |
| C 1s                            | 284,8               | 284,8    | C-C, C-H                         | 14,0                   | 14,2     |
|                                 | 282,5               | 282,9    | C-Cu (C-O-Cu)                    | 0,3                    | 1,1      |
|                                 | 286,5               | 286,3    | C-O, C-N, C=N                    | 3,2                    | 5,1      |
| K 2p                            | 293,3               | 293,2    | K <sup>+</sup>                   | 1,0                    | 0,9      |
| Si 2p                           | 102,9               | 103,2    | SiO <sub>2</sub>                 | 17,0                   | 18,7     |

## A disszertáció alapját képező tudományos közlemények és előadások/posztterek

### Közlemények:

1. **K. Fehér**, J. Balogh, Z. Csók, T. Kégl, L. Kollár, R. Skoda-Földes  
Synthesis of ferrocene-labeled steroids via copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition.  
Reactivity difference between 2 $\beta$ -, 6 $\beta$ - and 16 $\beta$ -azido-androstanes  
*Steroids* **2012**, 77, 738-744. IF: 2.803
2. **K. Fehér**, Á. Gömöry, R. Skoda-Földes  
A modular synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles with ferrocene moieties  
*Monatsh. Chem.* **2015**, 146, 1455-1463. IF: 1.131
3. **K. Fehér**, E. Nagy, P. Szabó, T. Juzsakova, D. Srankó, Á. Gömöry, L. Kollár, R. Skoda-Földes  
Heterogeneous azide-alkyne cycloaddition in the presence of a copper catalyst supported on an ionic liquid polymer/silica hybrid material  
*Appl. Organomet. Chem.* **2018**, 32, IF: 3.581 (2017)  
(<https://doi.org/10.1002/aoc.4343>)

### Előadások és posztterek:

- 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. **Fehér, K.**, Skoda-Földes, R.  
*Ferrocéntartalmú triazolok előállítása (poszter)*  
XIX. Bolyai Konferencia, Budapest, 2014. március 22-23.
3. **Fehér, K.**, Skoda-Földes, R.  
*5-Jód-1,2,3-triazolok előállítása és Pd-katalizált reakcióik vizsgálata (előadás)*  
XI. Jedlik Ányos Szakmai Napok, Veszprém, 2014. április 10-12.
4. **Fehér, K.**, Skoda-Földes, R.  
*Jódtiazolok előállítása és Pd-katalizált reakcióik vizsgálata (előadás)*  
III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, 2014. április 15-17.
5. **Fehér, K.**, Skoda-Földes, R.  
*5-Jódtiazolok előállítása és Pd-katalizált reakcióik vizsgálata (előadás)*  
1<sup>st</sup> Innovation in Science 2014 –Doctoral Student Conference, Szeged, 2014. május 2-3.



6. **K. Fehér**, R. Skoda-Földes

*Synthesis of 5-iodo-triazoles and 5-substituted-1,2,3-triazoles by Pd-catalyzed reactions (P14) (poszter)*

International Symposium on Synthesis and Catalysis 2015 (ISySyCat 2015), Évora, Portugal, 02-04. September 2015

7. 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.