

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Maksó Lilla

Veszprém

2024

PANNON EGYETEM



Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola
Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport

IONFOLYADÉK KATALIZÁTOROK ALKALMAZÁSA
SZTEROIDOK SZINTÉZISÉBEN

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Készítette:
Maksó Lilla
okleveles vegyész

DOI:10.18136/PE.2025.918

Témavezető:
Skodáné dr. Földes Rita
egyetemi tanár

Veszprém

2024

IONFOLYADÉK KATALIZÁTOROK ALKALMAZÁSA SZTEROIDOK SZINTÉZISÉBEN

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

Kémiai tudományok tudományágban

Írta: MAKSÓ LILLA

Témavezető: Skodáné dr. Földes Rita

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....
Skodáné dr. Földes Rita

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: igen /nem

.....
(bíráló)

Bíráló neve: igen /nem

.....
(bíráló)

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

Veszprém,

.....
(a Bíráló Bizottság elnöke)

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

Veszprém,

.....
(az EDHT elnöke)

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	1
TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ	5
ABSTRACT.....	6
RESUMEN	7
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	8
1. Irodalmi összefoglaló.....	11
1.1. A szteránvázás vegyületek	11
1.2. Szteránvázás vegyületek csoportjai.....	12
1.2.1. Nemi hormonok	12
1.3. A pregnenolon és származékai	14
1.3.1. A pregnenolon nitrogéntartalmú származékai és biológiai hatásaik	15
1.3.2. A pregnenolon kéntartalmú származékai és biológiai hatásaik	18
1.4. A Michael-addíció	20
1.4.1. A tio-Michael- és aza-Michael-addíció	21
1.4.2. A Michael-addíció típusai és mechanizmusa.....	21
1.5. A tio- és aza-Michael-addíció katalizátorai.....	23
1.5.1. Organokatalízis	24
1.5.2. Fémtartalmú katalizátorok	25
1.5.3. Egyéb katalizátorok és katalitikus módszerek	25
1.6. Szteránvázás vegyületek Michael-típusú addíciója.....	26
1.7. Ionfolyadékok.....	28
1.7.1. Az ionfolyadékok általános jellemzése.....	28
1.7.2. Az ionfolyadékok típusai	30
1.7.3. Savas ionfolyadékok	32
1.7.4. Bázikus ionfolyadékok	33

1.7.5.	Reverzibilis ionfolyadékok	35
1.8.	Az ionfolyadékok alkalmazási területei	38
1.8.1.	Ionfolyadék katalizátorok és oldószerek.....	39
1.8.2.	Aza- és tio-Michael-addíció ionfolyadékok jelenlétében	40
2.	Célkitűzés.....	42
3.	Kísérleti eredmények és értékelésük.....	43
3.1.	Szteroidok aza- és tio-Michael-addíciós reakciója ionfolyadékok jelenlétében	43
3.1.1.	A felhasznált vegyületek előállítása	44
3.1.2.	Szteroidok aza-Michael-addíciós reakciója ionfolyadék jelenlétében.....	45
3.1.3.	Szteroidok tio-Michael-addíciós reakciója ionfolyadék jelenlétében.....	56
3.1.4.	Az aminok és tiolok reaktivitása a hetero-Michael-addíciós reakciók során 66	
3.2.	Szteroidok aza-Michael-addíciós reakciója reverzibilis ionfolyadékok jelenlétében	72
3.2.1.	Az extrahálószer megválasztása	76
3.2.2.	A reverzibilis rendszerek vizsgálata	77
3.2.3.	Reverzibilis rendszerek alkalmazása szteroidok aza-Michael-addíciós reakciójában	88
3.2.4.	Az aza-Michael-addíció reakciókörülményeinek megválasztása	88
4.	Metodikai rész.....	97
4.1.	Felhasznált anyagok és előállításuk.....	97
4.2.	Analitikai vizsgálatok és készülékek	99
4.3.	Kísérletek kivitelezése.....	99
4.3.1.	Szteránvázas vegyületek aza-Michael-addíciója bázikus ionfolyadékok jelenlétében	99
4.3.2.	Szteránvázas vegyületek tio-Michael-addíciója bázikus ionfolyadékok jelenlétében	101

4.3.3.	Szteránvázas vegyületek aza-Michael-addíciója reverzibilis ionfolyadékok jelenlétében	102
4.4.	Előállított vegyületek analitikai adatai	104
4.4.1.	Aza-Michael-addíció termékei bázikus ionfolyadékok jelenlétében.....	104
4.4.2.	A tio-Michael-addíció termékei.....	111
4.4.3.	Aza-Michael-addíció termékei reverzibilis ionfolyadékok jelenlétében	119
4.4.4.	Reverzibilis ionfolyadékok	122
	ÖSSZEFOGLALÁS	126
	IRODALOMJEGYZÉK	128

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönet illeti témavezetőmet Skodáné dr. Földes Ritát a szakmai támogatásért és a sok türelemért. Szakmai hozzáállása mindig követendő példát fog jelenteni számomra.

Szeretnék köszönetet mondani dr. Szánti-Pintér Eszternek, hogy a kutatói létem korai fázisában bevezetett a labormunka rejtelmeibe. Segítségével és bátorításával megalapozta a jelen disszertáció létrejöttét.

Az analitikai mérésekért köszönet illeti dr. Balogh Szabolcsot, Prof. Dr. Kollár Lászlót, Gömör Ágnes, dr. Mikle Gábort, dr. Johan Wouters-t és Fonyó Mátét.

A biológiai hatásvizsgálatok elvégzéséért köszönetemet fejezem ki dr. Herman Bianka Edinának, dr. Szécsi Mihálynak, dr. Kovács Krisztinának és dr. Andreidesz Kittinek.

Szeretném köszönetemet kifejezni a Richter Gedeon Nyrt-nek és Mahó Sándornak, hogy rendelkezésemre bocsátották a kísérleteim alapját szolgáló vegyületet.

Hálával tartozom minden tanszéki munkatársnak és hallgatónak, akik bearanyozták a mindennapokat. Külön köszönöm Enikőnek és Ispinek, hogy sorstársaim voltak ezen a rögös úton. Köszönöm a közös munkát és a megjelent cikket Boginak. Szeretnék köszönetet mondani Kripli Ágnes technikusnak a laborgyakorlatok során nyújtott rengeteg segítségért.

Köszönöm a CSAJOKNAK (Enikő, Szandi, Detti, Juli) a felejthetetlen közös pillanatok, beszélgetéseket, melyek felvidítottak a kutatói munka nehéz időszakában is.

Köszönöm a páromnak az elmúlt években nyújtott rengeteg támogatást és biztatást. Végtelen türelemmel várta a disszertáció elkészültét.

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni anyukámnak, mamámnak és Mikinek. Segítségükkel jelentősen hozzájárultak a sikereimhez.

Köszönet az OTKA 116727. és 120014. sz. pályázatok, a TKP2021-NKTA-21 számú projekt, a Veszprémi Mérnökképzésért Alapítvány és a MOL Nyrt. PEREGRINATO I. Alapítvány anyagi támogatásáért.

TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Ionfolyadék katalizátorok alkalmazása szteroidok szintézisében

Készítette: Maksó Lilla

A doktori munka célja pregnánvázas szteroidok aza- és tio-Michael-addíciójának vizsgálata ionfolyadékok és változtatható polaritású oldószerek (vagy más néven reverzibilis ionfolyadékok) jelenlétében. Az így előállított vegyületek a szakirodalmi példák alapján kedvező biológiai hatással rendelkezhetnek. A bázikus ionfolyadékok és reverzibilis rendszerek alkalmazása katalitikus aktivitásuk mellett zöldkémiai szempontokat is figyelembevéve előnyös lehet.

A 16-aza- és 16-tio szteroidszarmazékok előállítása bázikus ionfolyadékok mint oldószerek és katalizátorok jelenlétében valósult meg. A reakciókörülmények optimalizálásával a megfelelő termékeket szelektíven, jó hozammal sikerült izolálni. A reaktánsok extrakcióját követően az ionfolyadék újrafelhasználása további négy körön keresztül sikeresnek bizonyult. Tesztelték a 16-aza szteroidszarmazékok C_{17,20}-liáz enzim aktivitását, valamint a 16-tio szteroidszarmazékok toxicitását MDA-MB-231 és MCF-7 sejtvonalakon.

Megvalósítottuk további 16-*N*-heterociklusos szteroidok előállítását és a reakcióelegyek feldolgozását reverzibilis ionfolyadék elegy alkalmazásával. Az ideális ionfolyadékösszetétel, valamint az oda-vissza alakítás körülményeinek meghatározását követően megfelelő katalitikus aktivitást sikerült elérni az aza-Michael-addíciós reakciók során. A reverzibilis ionfolyadékok alkalmasnak bizonyultak a reagensfelesleg és a katalizátor újbóli felhasználására több körön keresztül. Az előállított ionos vegyületek szerkezetének igazolása ¹H- és ¹³C-NMR spektrumok segítségével valósult meg.

Az előállított 37 szteroidszarmazék közül 34 új vegyület. A termékek szerkezetének igazolása ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC, ROESY, NOESY, HRMS és IR mérési módszerekkel történt.

ABSTRACT

Application of Ionic Liquid Catalysts in Steroid Synthesis

By Lilla Maksó

The goal of the doctoral thesis was to investigate the aza- and thio-Michael addition of pregnane-based steroids in the presence of ionic liquids and variable polarity solvents (also known as reversible ionic liquids). The compounds synthesized in this way may exhibit favorable biological effects based on literature examples. The application of basic ionic liquids and reversible systems could be advantageous, considering their catalytic activity as well as green chemistry aspects.

The production of 16-aza- and 16-thio steroid derivatives was achieved in the presence of basic ionic liquids as solvents and catalysts. By optimizing the reaction conditions, the appropriate adducts were obtained selectively and were isolated with good yields. After the extraction of the reactants, the reuse of the ionic liquid was successful in additional four cycles. The C_{17,20}-lyase enzymatic activity of the 16-aza steroid derivatives as well as the toxicity of the 16-thio steroid derivatives on MDA-MB-231 and MCF-7 cell lines were tested.

Synthesis of 16-*N*-heterocyclic steroids and separation of the products were carried out using a reversible ionic liquid system. After determining the ideal composition of the ionic liquid and the conditions for reversible transformation, appropriate catalytic activity was achieved in the aza-Michael addition reactions. The reversible ionic liquids proved suitable for the reuse of excess reagents and catalysts for multiple cycles. Confirmation of the structure of the synthesized ionic compounds was done through ¹H and ¹³C NMR spectroscopy.

Out of the 37 steroid derivatives produced, 34 were newly synthesized. Structural confirmation of the products was performed using ¹H NMR, ¹³C NMR, HSQC, ROESY, NOESY, HRMS, and IR measurement methods.

RESUMEN

Aplicación de Catalizadores de Líquidos Iónicos en la Síntesis de Esteroides

Por Lilla Maksó

El principal objetivo de la tesis doctoral es investigar la adición Aza- y Thio-Michael a esteroides basados en pregnano en presencia de líquidos iónicos y disolventes de polaridad ajustable (también conocidos como líquidos iónicos reversibles). Los compuestos sintetizados de esta manera pueden exhibir efectos biológicos favorables basados en ejemplos de la literatura. La aplicación de líquidos iónicos básicos y sistemas reversibles, considerando su actividad catalítica así como aspectos de química verde, podría ser ventajosa.

La producción de derivados 16-aza y 16-tio esteroideos se llevó a cabo en presencia de líquidos iónicos básicos que actúan como disolvente y catalizador. Tras optimizar las condiciones de reacción, los aductos deseados fueron aislados selectivamente con rendimientos satisfactorios. Además, cabe destacar que fue posible reutilizar los líquidos iónicos hasta en cuatro ocasiones adicionales. Para ello, se realizó una extracción para eliminar los reactivos del resto. En cuanto a la actividad biológica de los derivados esteroideos, se testaron la actividad C_{17,20}-liasa enzimática de los derivados 16-aza y la toxicidad de los derivados 16-tio en líneas celulares MDA-MB-231 y MCF-7.

Para la síntesis de los derivados esteroideos del tipo 16-*N*-heterocíclicos y el posterior procesado de la reacción se utilizó un sistema líquido iónico reversible. Después de determinar la composición ideal del líquido iónico y las condiciones para la transformación reversible, se confirmó una actividad catalítica apropiada en las reacciones de adición aza-Michael. Los líquidos iónicos reversibles resultaron adecuados para la reutilización excedente de reactivos y catalizadores en múltiples ciclos. La determinación estructural de los compuestos iónicos sintetizados se realizó mediante espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C.

Cabe destacar que de los 37 derivados esteroideos sintetizados, 34 no estaban descritos previamente en la literatura. La determinación estructural de los productos se realizó mediante diferentes técnicas de resonancia magnética nuclear (¹H RMN, ¹³C RMN, HSQC, ROESY, NOESY, HRMS) y espectroscopía IR.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

2-HEAF	2-hidroxietyl-ammónium-formiát
16-DHP	3 β -hidroxipregna-5,16-dién-20-on (16-dehidropregnenolon)
16-DPA	3 β -acetoxipregna-5,16-dién-20-on (16-dehidropregnenolon-acetát)
[bdmim]OH	1-butyl-2,3-dimetilimidazólium-hidroxiid
[bmim][BF ₄]	1-butyl-3-metilimidazólium-tetrafluoro-borát
[bmim]OH	1-butyl-3-metilimidazólium-hidroxiid
[bmim][PF ₆]	1-butyl-3-metilimidazólium-hexafluorofoszfát
<i>n</i> Bu-TMG	2- <i>n</i> -butyl-1,1,3,3-tetrametilguanidin
CAN	ammónium-cérium(IV)-nitrát
COSY	azonos magok (¹ H– ¹ H) közötti csatolást feltérképező kétdimenziós NMR spektroszkópai mérési technika, korrelációs spektroszkópia (<i>Correlation Spectroscopy</i>)
CYP17	citokróm P450-függő 17 α -hidroxiláz-C _{17,20} -liáz
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DCA	diciánamid
DCE	diklóretán
DCM	diklórmétán
[DDPA][HSO ₄]	3-(<i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -dodecil-ammónium)-1-propánszulfonsav-hidrogén-szulfát
DHT	dihidrotesztozteron
DMAP	4-(dimetilamino)piridin
DMSO	dimetil-szulfoxid
DPP-4	dipeptidil-peptidáz 4
EAN	etyl-ammónium-nitrát
[emim]OH	1-etyl-3-metilimidazólium-hidroxiid
GABA	γ -aminovajsav
[HDBU][Lac]	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én-8-ium-laktát
[HDBU][OAc]	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én-8-ium-acetát
[HDBU][Tfa]	1,8-diazabiciklo[5.4.0]-undec-7-én-8-ium-trifluor-acetát

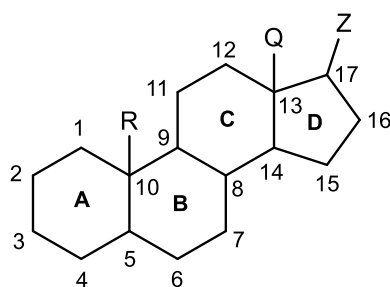
2-HEAF	2-hidroxietyl-ammónium-formiát
HRMS	nagy felbontású tömegspektrometria (<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
[Hmim][HSO ₄]	1-metilimidazólium-hidrogén-szulfát
[Hmim][OTs]	1-metilimidazólium-tozilát
HSQC	két közvetlenül kötésben lévő, különböző típusú magok közötti kölcsönhatáson alapuló kétdimenziós NMR spektroszkópai mérési technika (<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>)
IC ₅₀	az a minimális hatóanyagkoncentráció, amely az 50%-os válaszhoz/gátláshoz szükséges
IR	infravörös spektroszkópia (<i>infrared spectroscopy</i>)
KO ^t Bu	kálium- <i>t</i> -butoxid
MCF 7	Michigan Cancer Foundation neve alapján elnevezett emlőrák sejtvonala
MALDI	mátrix-asszisztált lézer deszorpció/ionizáció (<i>Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization</i>)
MAOS	mikrohullámú energiaközléssel kivitelezett szerves szintézis (<i>microwave-assisted organic synthesis</i>)
MDR	multidrog rezisztencia
MTBD	7-metil-1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-én
MW	mikrohullám (<i>Microwave</i>)
NMR	mágneses magrezonancia (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NOESY	a magok téren keresztüli kölcsönhatásán alapuló kétdimenziós NMR spektroszkópai mérési technika (<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
<i>t</i> Bu-TMG	2- <i>t</i> -butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin
PS	3β-(szulfooxi)pregn-5-én-20-on
[pmim]Br	1-metil-3-propilimidazólium-bromid
R _f	retenciós faktor
ROESY	távolható keresztrelaxációs kölcsönhatásokon alapuló kétdimenziós NMR spektroszkópai mérési technika (<i>Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
citokróm P450 _{scc}	koleszterin oldallánc hasító enzim (scc: side-chain cleavage)

TEA	trietyl-amin
TEAA	trietyl-ammónium-acetát
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidin
TBD	1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-én

1. Irodalmi összefoglaló

1.1. A szteránvázis vegyületek

A perhidro-1,2-ciklopentano-fenantrén szerkezetű szteránváz (vagy gonánváz, R= Q= Z= H) (**1. ábra**), három hattagú és egy öttagú gyűrű kapcsolódásával jön létre. A szteránvázis vegyületek változatos biológiai funkcióval rendelkeznek mind az állati, mind a növényi szervezetekben. Szintetikus, illetve félszintetikus származékaik széles körben alkalmazott terápiás készítmények [1–5]. A vegyületcsoport neve a Chevreul által 1815-ben felfedezett koleszterinből származtatható [1].



1. ábra Sztéránváz általános képlete

Biológiai hatásukat befolyásolja a vázhoz kapcsolódó egyéb funkciós csoportok kapcsolódási helye, minősége, száma és térállása. Az R és Q csoportok néhány kivételtől eltekintve úgynevezett anguláris metilcsoportokat jelölnek. Általában a Z szubsztituens minősége szabja meg az egyes csoportok közötti szerkezetbeli különbségeket. Sztérinek esetén alkil- vagy alkenilcsoport, szívreható glikozidok, szteroid szaponinok, valamint szteránvázis alkaloidok esetén további gyűrűk kapcsolódása jellemző. Az epesavakra a láncvégi karboxi-alkilcsoport, a nemi hormonokra a hidroxil-, keto- vagy acetilcsoport, a kortikoszteroidokra pedig a hidroxiacetil-csoport a jellemző ebben a pozícióban. További érdekesség, hogy a szteránváz tartalmazhat egy vagy két kettőskötést, ezen felül néhány szteroidhormonra jellemző az aromás gyűrű jelenléte. A 3-as pozícióban gyakori a hidroxilcsoport jelenléte, de egyes szteroidhormonoknál ketocsoport vagy acetátcsoporthoz kapcsolódásával is találkozhatunk. A funkciós csoportok orientációját a 10. szénatomhoz kapcsolódó csoport térállásához viszonyítjuk. Egyező térállás esetén *cisz* (β), ellentétes irányultság esetén *transz* (α) helyzetről beszélünk. A természetes szteroidok esetén 3 különböző gyűrű anelláció (*transz-anti*, *transz-anti*, *transz*; *cisz-anti*, *transz-anti*, *transz*

és *cisz*-anti-, *transz*-szin-, *cisz*) alakulhat ki a szék-, illetve kád konformációs izoméria mellett [1].

1.2. Szteránvázias vegyületek csoportjai

A szteroidok biológiai funkciója alapján az alábbi csoportokat különböztethetjük meg [1] [6–8]:

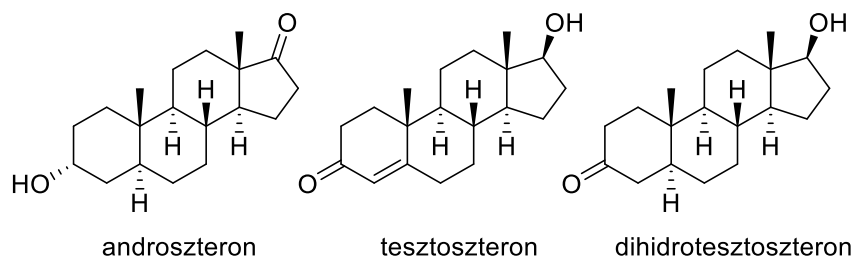
- Szteroid alkoholok
- Szívre ható glikozidok
- Epesavak
- Szteroid szaponinok
- Mellékvesekéreg-hormonok
- Metamorfózis hormonok, ekdiszteroidok
- Szteránvázias alkaloidok
- Nemi hormonok

A doktori disszertációm kapcsán a nemi hormonokat és azon belül a pregnenolon származékokat részletezem.

1.2.1. Nemi hormonok

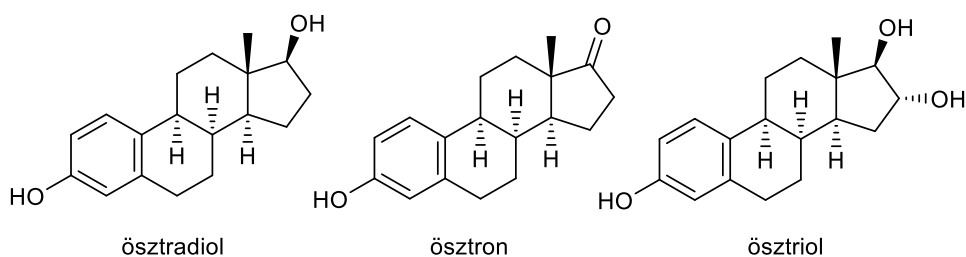
A szteroidok egyik családját alkotó nemi hormonok a herékben, petefészekben, továbbá a terhesség alatt a placentában választódnak ki. Kis mértékben a mellékvesekéreg is termel nemi hormonokat. Minden szteroidhormon bioszintézise a koleszterinből származtatható. A véráram segítségével jutnak el a különböző célszervek sejtjeibe, ahol kifejtik változatos fiziológiai hatásukat. Elsősorban a normális nemi funkciókért és a másodlagos nemi jellegek kialakulásáért felelnek. A nemi hormonoknak négy típusát különböztethetjük meg: androgének, ösztrogének, progesztogének, illetve a fehérjetermészetű gonadotrop hormonok.

Az androgén hormonok a férfi nemi funkciókért és a másodlagos nemi jelleg kialakulásáért felelnek. Ezen felül közismert az anabolikus hatásuk, mely során fokozzák az izomfehérjék szintézisét. A legismertebb ilyen vegyület a tesztoszteron (**2. ábra**), melyet a férfiak esetében elsősorban a herék, kismértékben a mellékvesekéreg termel. A nők szervezetében a petefészekben történik a biológiai szintézisük. További ismert képviselője a csoportnak az androszteron, illetve a tesztoszteronnál körülbelül tízszer hatásosabb dihidrotesztoszteron (DHT) (**2. ábra**).



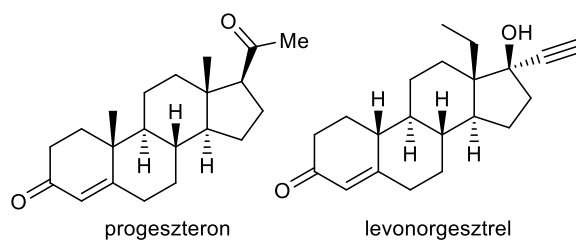
2. ábra A főbb androgének szerkezeti képlete

A női nemi hormonok a petefészek által termelt ösztrogének, melyek döntő szerepet játszanak a női másodlagos nemi jelleg kialakításában és fenntartásában. Ezen kívül a terhesség alatt nagy mennyiségben termelődnek, a progeszteronnal együtt a tejmirigyek kifejlődését serkentik, és a szülésig nyugalomban tartják a méh izomzatát. A három legfontosabb képviselőjük az ösztradiol, az ösztron és az ösztriol (**3. ábra**). A szintetikus ösztrogének is hasonló hatást fejtenek ki, többek között orális fogamzásgátlásra, hormonpótlásra alkalmazzák őket.



3. ábra A három fő ösztrogén szerkezeti képlete

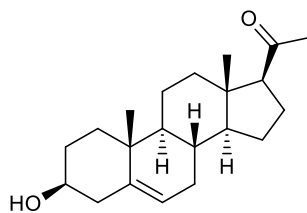
A progesztogének (gesztogének) az ösztrogénekhez hasonlóan női nemi hormonok. Az ösztrogének és a progesztogének egymást kiegészítve fejtik ki hatásukat. A progeszteron (**4. ábra**) révén valósul meg a megtermékenyült pete beágyazódása a méhben, illetve fenntartja a terhességet. Centrális depresszív hatásával magyarázható a terhes nők hangulatingadozása és álmosága. A progesztogének többi tagja a progeszteron valamely hatását utánozza. Kémiai szempontból a gesztogének egy újabb csoportját alkotják azok a gonánszármazékok, melyek etilcsoportot tartalmaznak a C-13-helyen. Ilyen vegyület például a levonorgesztrél (**4. ábra**). A progesztogéneket elsősorban ovulációgátló készítményekben használják önmagukban vagy ösztrogénnel (etinil-ösztradiol) kombinálva.



4. ábra A progesztéron és a levonorgesztrel szerkezeti képlete

1.3. A pregnenolon és származékai

A pregnenolon (3 β -hidroxipregna-5-én-20-on) (**5. ábra**) a koleszterinből képződik CYP11A1 (citokróm P450sc) enzim hatására [1] [9]. Ezt követően több reakcióúton keresztül belőle keletkeznek a szteroidhormonok. Serkenti a memóriát [10,11], enyhíti a krónikus fájdalmat [12], csökkenti a depressziót [13]. Állatkísérletek során összefüggést találtak a pregnenolon rendellenes termelődése és a skizofrénia [14] valamint a szklerózis multiplex között [15].



5. ábra A pregnenolon szerkezeti képlete

A szakirodalomban gyakran valamilyen neurológiai aktivitással rendelkező [16–18], illetve daganatellenes származékaival találkozhatunk [19–26]. Ismeretesek továbbá antimikrobiális [27], gyulladáscsökkentő hatású [28], vírusellenes [29], asztmaellenes [30] és antioxidáns [31–33] hatású vegyületei is.

A szteroid alapvázak módosítása heterociklus beépítésével az oldalláncba, vagy a váz szénatomjának helyettesítése heteroatommal jelentősen növelheti, illetve megváltoztathatja a vegyület biológiai aktivitását [20] [22]. A heteroatomokat tartalmazó szteroidok hidrogén-kötéseken keresztül könnyen kölcsönhatásba léphetnek a célenzimekkel, receptorokkal [20] [34]. Növelhetik a gyógyszermolekulák vízdoldhatóságát, megváltoztathatják a vegyületek lipofilitását [34,35]. Ennek eredményeként számos heteroatomot tartalmazó szteroidszármazék hatását vizsgálták különböző betegségek kezelésére [19–26] [36–38].

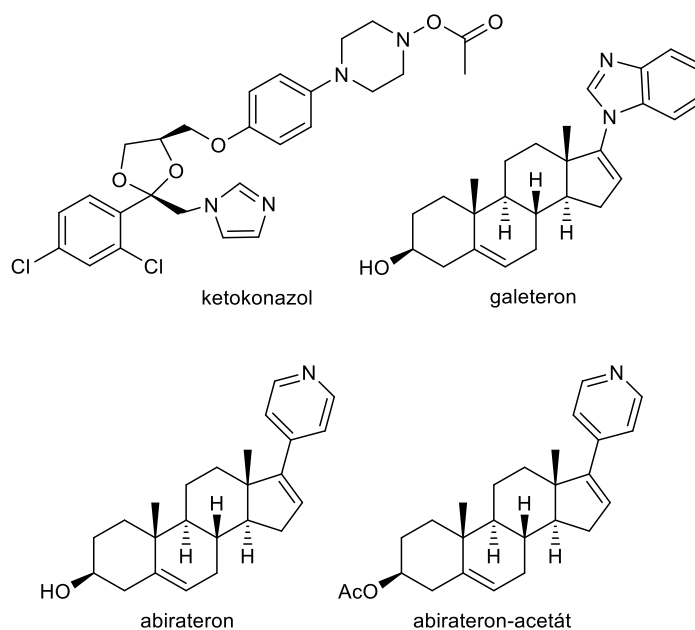
A szakirodalomban leggyakrabban a D-gyűrűn szubsztituált heterociklusos pregnenolon származékokkal találkozhatunk [19–21] [23] [39], de gyakoriak a D

gyűrűvel kondenzált szerkezetek is [31] [37,38] [40–43]. Az A-, és B-gyűrűn módosított, valamint spiro struktúrák kevésbé elterjedtek [21] [31] [44].

A pregnánváz C-17 helyen történő módosításával számos közlemény foglalkozik. Az eddigi tapasztalatok alapján a szteroidmolekula biológiai aktivitását nagymértékben meghatározza az ebben a pozícióban található funkciós csoportok minősége [19].

1.3.1. A pregnenolon nitrogéntartalmú származékai és biológiai hatásai

A legismertebb pregnenolon származékok közé tartoznak a **6. ábrán** látható galeteron és abirateron, melyek benzimidazol vagy piridin molekularészt tartalmaznak a szteránváz C-17 helyéhez kapcsolódva. Biológiai hatásukat tekintve citokróm P450-függő 17α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz (CYP17) inhibitorok. A CYP17 az egyik legfontosabb enzim a nemi hormonok bioszintézisében. Az androgének túlzott termelődése felelős többek között a prosztatarák kialakulásáért. A CYP17 enzim inhibíciója csökkenti a herék és a mellékvese androgén-termelését [41,42], ezáltal az inhibitor molekulák alkalmasak lehetnek az androgénfüggő megbetegedések kezelésére.

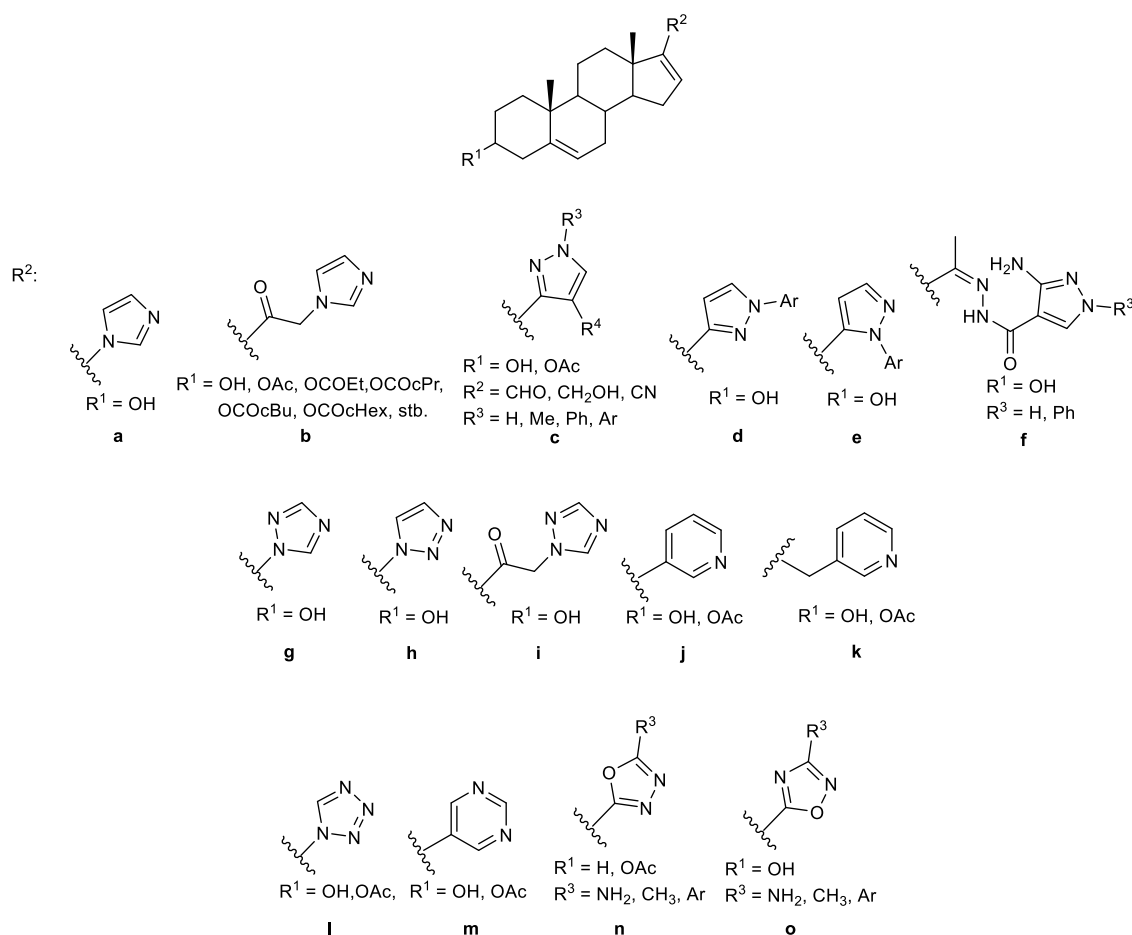


6. ábra CYP17 inhibitorok

Az előrehaladott prosztatarák kezelésében sokáig a nem-szteroid alapú ketokonazolt (**6. ábra**) alkalmazták, azonban számos mellékhatása miatt az orvosi alkalmazása leállt [45]. A galeteron (**6. ábra**) a klinikai vizsgálatok III. fázisán nem jutott túl a magas terápiás dózisa következtében [44] [46]. A vegyület C-3, C-16 és C-17 helyen történő

módosítása és az így előállított származékok biológiai hatásvizsgálata azonban még napjainkban is folyamatban van [46,47]. A gyógyászatban jelenleg az abirateron-acetát (6. ábra) az egyetlen szteroidalapú gyógyszerkészítmény a prosztatatarák kezelésében [48–51]. A fellépő mellékhatások miatt azonban más gyógyszerekkel való kombinálása szükséges [52,53]. Az alkalmazott vegyületek továbbfejlesztése napjainkban is aktuális kutatási terület. Mindezek alapján a szakirodalom széles körben foglalkozik a pregnenolon hasonló szerkezetű származékainak előállításával.

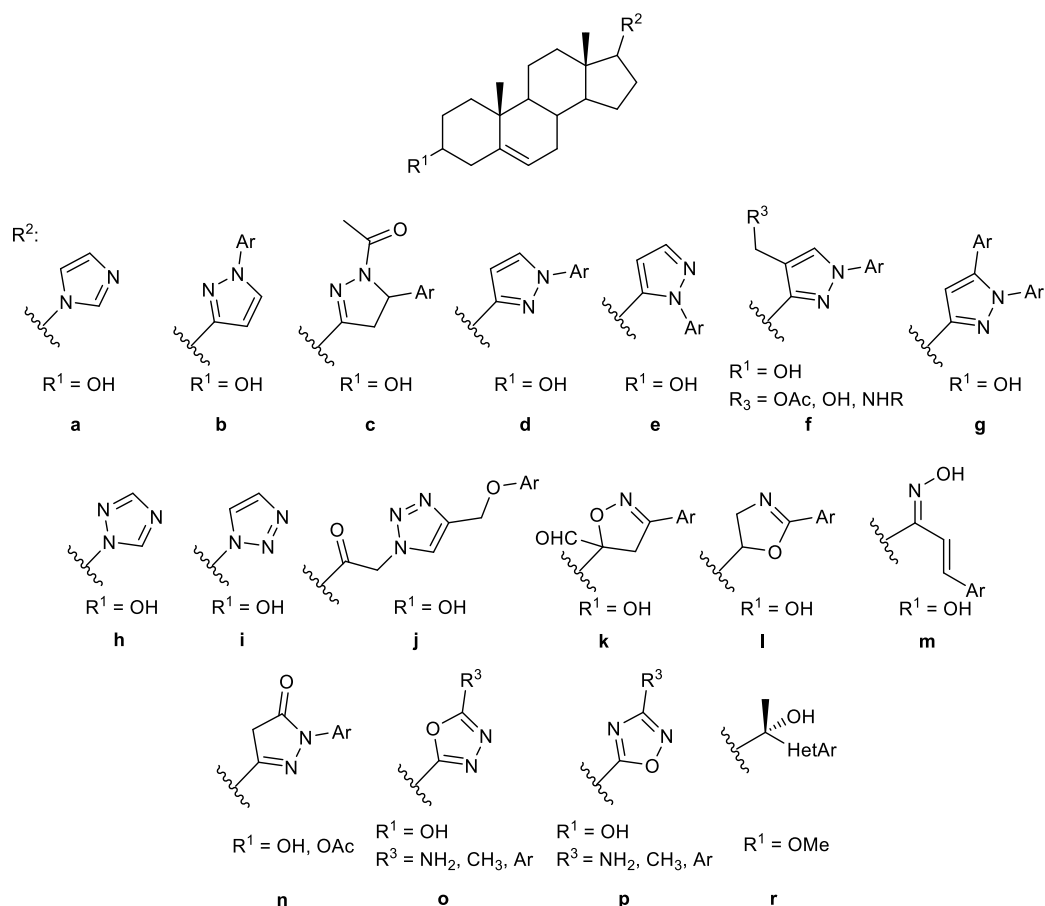
Rákellenes hatással rendelkeznek az imidazol- (7. ábra, a-b) (8. ábra, a) [54–56], pirazol- (7. ábra, c-f) (8. ábra, b-g) [57–64], valamint triazolgyűrűt (7. ábra, g-i) (8. ábra, h-j) [54] [56] [65] tartalmazó 16-dehidropregnenolon származékok is. Hasonló biológiai aktivitással rendelkeznek a piridin- (7. ábra, j-k) [45], a tetrazol- (7. ábra, l) [56] és a pirimidinszármazékok (7. ábra, m) [43] [66].



7. ábra Nitrogéntartalmú 16-dehidropregnenolon származékok

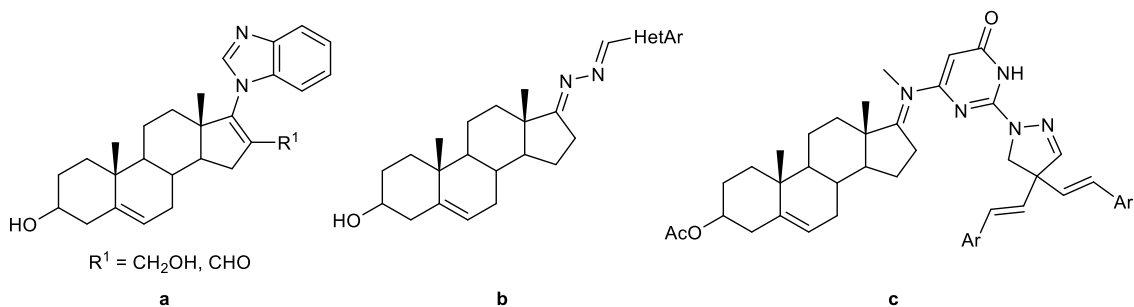
Banday és munkatársai izoxazolin-, oxazolin- (8. ábra, k-l) [67,68], valamint oximszármazékokat (8. ábra, m) [69] állítottak elő. Vizsgálták a vegyületek 5 α -reduktáz

inhibitor aktivitását (amely a tesztoszteron-DHT átalakulást katalizálja), illetve tesztelték azok toxicitását vastagbél-, prosztatata- és mellrák sejtvonalakon. A Szegedi Tudományegyetem munkatársai többek között 17-*exo*-pirazonon- (**8. ábra, n**) [70], illetve 17-oxadiazol származékokat (**7. ábra, n-o**) (**8. ábra, o-p**) [71] állítottak elő, melyeket humán emlőrák sejtvonalakon teszteltek, illetve vizsgálták azok C17,20-liáz inhibitor aktivitását is. Vitelozzi és munkatársai oldalláncban heterociklust és hidroxilcsoportot tartalmazó szteroidszármazékok sorát állították elő (**8. ábra, r**) [72].



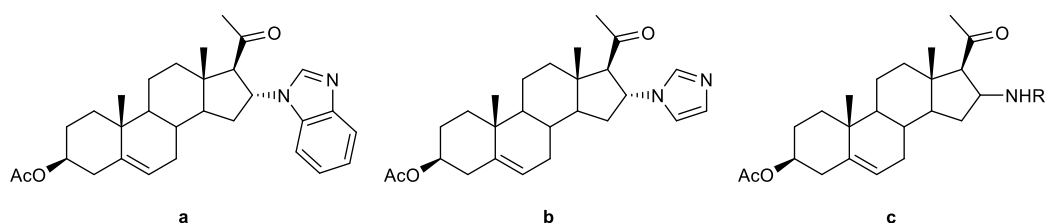
8. ábra Nitrogéntartalmú pregnenolon származékok

A pregnenolon benzimidazolt tartalmazó polihidroxiszármazékainak rákellenes hatását szintén bizonyították (**9. ábra, a**) [73]. A szakirodalomban található még példát különböző heterociklusos hidrazon- (**9. ábra, b**) [74] és oxopirimidin származékok (**9. ábra, c**) [75] előállítására, melyek hatását rákos sejtvonalakon tesztelték. Hasonló vegyületek többek között stressz ellenes, gyulladáscsökkentő, immunszuppresszív, antimikrobiális és rákellenes hatást fejtenek ki.



9. ábra További példák C-17 helyen módosított pregnenolon származékokra

A pregnenolon C-16 helyen módosított származékai kevésbé gyakoriak. Gogoi és munkatársai szabadalmaztatták a 16-dehidropregnenolon-acetát benzimidazol- és imidazolszármazékát (**10. ábra, a-b**) [76]. Az előállított vegyületek a prosztatatarák kezelésében kulcsfontosságú, jelentős CYP17 inhibitor aktivitással, valamint mellrákellenes hatással rendelkeznek. További, a pregnenolonhoz hasonló szerkezetű morfolin- [77], oxindol- [78] és triazolszármazékokat [79] is találhatunk a szakirodalomban. A 16-dehidropregnenolon-acetát nitrogéntartalmú adduktumai dipeptidil-peptidáz 4 (DPP-4) enzim inhibitor aktivitással rendelkeznek (**10. ábra, c**) [80]. A DPP-4 enzim hatással van a glükóz metabolizmusára mind a vérben, mind a májban. Inhibitorai lecsökkentik a vér glükózsintjét, befolyásolják a hasnyálmirigy inzulin és glukagon termelését. Az ilyen vegyületek alkalmasak lehetnek a 2-es típusú, nem inzulinfüggő cukorbetegség kezelésére [80,81].

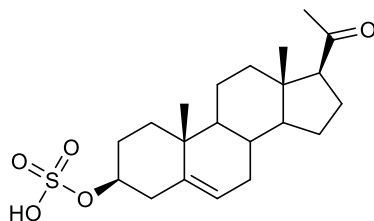


10. ábra C-16 helyen módosított pregnenolon származékok

1.3.2. A pregnenolon kéntartalmú származékai és biológiai hatásai

Az agyban termelődő neurosteroidok családjába sorolható a pregnenolon és szulfátja (**11. ábra**). A pregnenolon-szulfát ((3 β)-3-(szulfooxi)pregn-5-én-20-on, PS) a γ -aminovajsav GABA_A receptorának működését befolyásolja. A γ -aminovajsav (GABA) kulcsfontosságú szerepet játszik az idegsejtek működésének szabályozásában. A GABA három receptorán keresztül (GABA_A, GABA_B, GABA_C) fejt ki hatását. A GABA_A működésére ható vegyületek szorongásoldó, fájdalomcsillapító, görcsoldó, nyugtató,

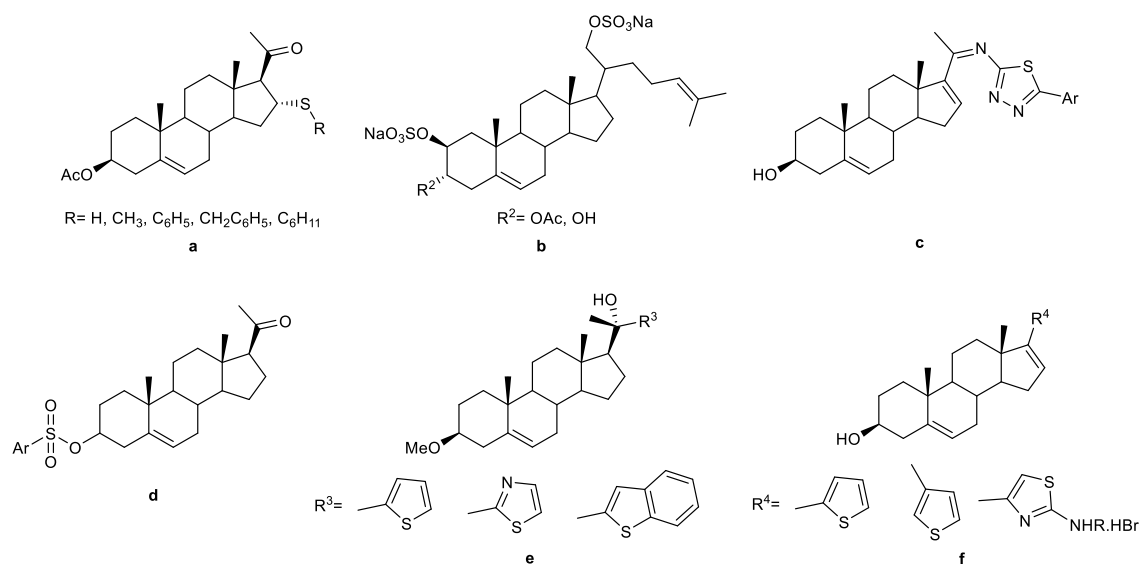
hipnotikus és érzéstelenítő tulajdonságokkal rendelkeznek [82]. A PS memóriaserkentő, antidepresszáns, ugyanakkor szorongást előidéző hatással rendelkezik [16].



11. ábra (3β)-3-(Sulfooxy)pregn-5-én-20-on (PS)

A 16-os pozícióban többek között tiofenolt tartalmazó pregnenolon származékok multidrog rezisztencia (MDR) ellenes hatását mutatták ki (**12. ábra, a**) [83].

A **12. ábra b** szulfát csoportot tartalmazó vegyületek vírusellenes hatását bizonyították [29]. További kéntartalmú pregnánvázis szteroidok központi idegrendszeri depresszáns hatásáról Bloom és munkatársai számoltak be még 1956-ban [84]. A 17-es helyen oldalláncban tiofént tartalmazó származékok hatását mellrák-, tüdőrák-, valamint agydaganatos sejtvonalakon tesztelték [62]. Az **f** tiazol- és tiofénszármazékok CYP17 inhibitor aktivitást fejtenek ki [85,86]. Hasonló tiazolszármazékok gyulladáscsökkentő [87,88], illetve vírusellenes [89] hatással rendelkeznek. További tiofén-, valamint tiazolszármazékokat Vitellozzi és munkatársai állítottak elő (**12. ábra, e**) [72]. Tiadiazol- és szulfonilcsoportot tartalmazó pregnánszármazékok szintén CYP17 inhibitor aktivitással rendelkeznek (**12. ábra, c-d**) [90].

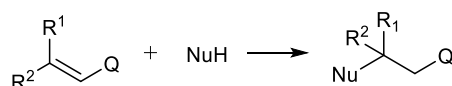


12. ábra Biológiailag aktív kéntartalmú pregnánszármazékok

1.4. A Michael-addíció

A Michael- és a hetero-Michael-addíciók a legsokoldalúbb szerves kémiai reakciók közé tartoznak, melyek során új C-C, illetve különböző C-heteroatom kötések kialakítására van lehetőség [91–93].

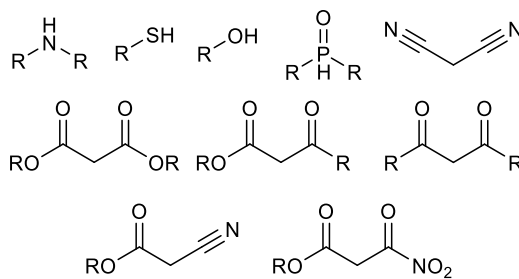
A legáltalánosabb definíció szerint ezen reakciók lejátszódásakor különböző nukleofil reagensek (Michael-donor) addíciója történik elektronszívó csoportot tartalmazó α,β -telítetlen vegyületre (Michael-akceptor) (**13. ábra**) [94,95].



(R= H, alkil, aril);

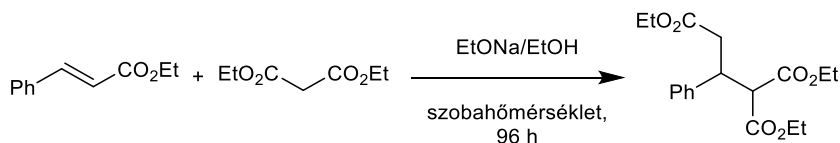
Q: elektronszívó csoport pl.: Ac, CO₂R, C(O)NR₂, C(O)R, CN, NO₂, SO₃R

NuH=



13. ábra A Michael-addíciós reakciók általános reakcióegyenlete

A reakció Arthur Michael amerikai vegyészről kapta a nevét 1887-ben megjelent tanulmánya alapján [96]. Bázikus körülmények között fahéjsav-etilészter (α,β -telítetlen karbonsavszármazék, Michael-akceptor) és dietil-malonát (C-nukleofil, Michael-donor) reakcióját vizsgálta [95] (**14. ábra**).



14. ábra Fahéjsav-etilészter és dietil-malonát Michael-addíciója

Érdekesség, hogy bár korábban több kutató is beszámolt hasonló addíciós termékek képződéséről [95] [97], a reakciók értelmezésére utólagosan, Michael tanulmányának megjelenését követően került sor. Michael először írta le és foglalta össze általánosan egy addig ismeretlen reakció lehetséges mechanizmusát [95].

Napjainkban a C-nukleofil típusú reagenseken kívül a heteroatomokat tartalmazó vegyületekre is Michael-donorként tekintünk [91] [98–103]. Ezek alapján az alábbi

Michael-addíciós reakciókat különböztethetjük meg: karba- (ez a klasszikus értelemben vett Michael-addíció), oxa-, foszfa-, aza- és tio-Michael-addíció.

A Michael-akceptor típusú molekulák száma is jelentősen bővült. Az aldehid- vagy ketocsoporton kívül a C=C kettőskötéshez közvetlenül kapcsolódó elektronszívó csoport lehet még pl. észter-, amid-, nitril-, nitro-, szulfonát-, szulfoxid-, foszfát-, foszfonát-, karboxilcsoport stb. [94] [104].

A reakció alkalmazhatóságának sokoldalúsága ezen donor-akceptor molekulapárok széles spektrumú variálhatóságában rejlik.

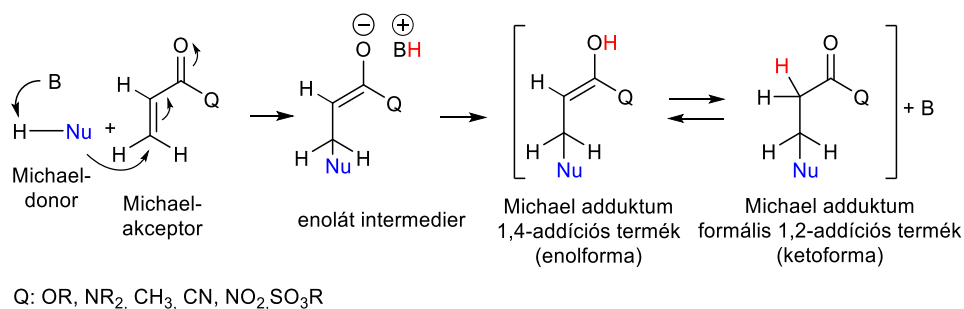
1.4.1. A tio-Michael- és aza-Michael-addíció

A tio-Michael-addíció az egyik legelterjedtebb módszer új C-S kötések kialakítására. Az alkének reakciója tiolokkal már az 1900-as évek elején ismert volt [105,106]. Az első tio-Michael-addícióról beszámoló tanulmány azonban jóval később, 1964-ben jelent meg [107,108]. Ezekben a reakciókban a nukleofil-típusú Michael-donor molekula bármilyen szerkezetű tiol lehet (**13. ábra**).

Az első aza-Michael-addíciós terméket egy orosz kémikus, N.N. Sokoloff 1874-ban publikálta, 15 évvel Arthur Michael névadó tanulmányát megelőzően [104] [109]. Az aza-Michael-addíció során az elektronszívó csoportot tartalmazó konjugált telítetlen vegyülettel egy nitrogéntartalmú nukleofil reagens lép kémiai reakcióba (**13. ábra**). Ilyen Michael-donor típusú vegyületek lehetnek pl. alifás és aromás aminok, *N*-heterociklusos vegyületek, iminek, amidok, azidok, karbamátok és hidrazinok vagy hidrazonok egyaránt [100] [104].

1.4.2. A Michael-addíció típusai és mechanizmusa

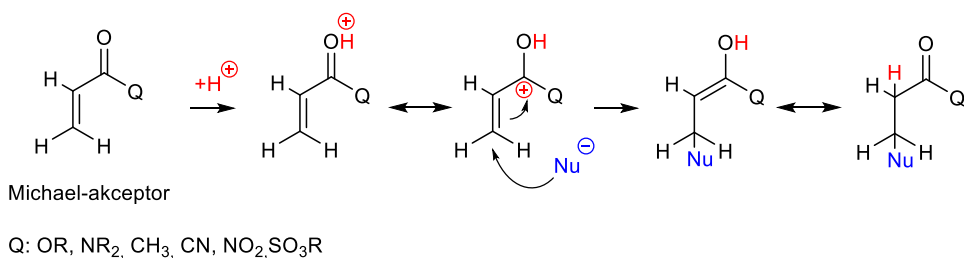
A konjugált 1,4-addíciót nevezzük általánosan Michael-típusú addíciós reakciónak. Emellett találkozhatunk 1,6-addícióval [110–112], de intramolekuláris [113–116], illetve kaszkád (tandem, dominó) típusú reakciókra is számos példát találhatunk [117–124]. Arthur Michael klasszikus báziskatalizált folyamatban vizsgálta a róla elnevezett addíciós reakciót (**15. ábra**) [96] [100].



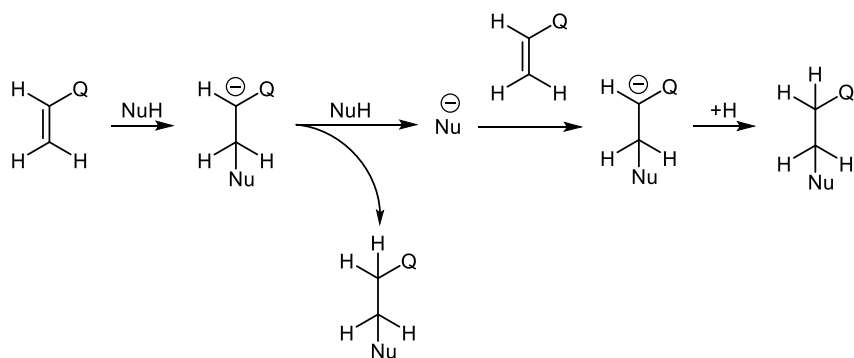
15. ábra Báziskatalizált Michael-addíció

A **15. ábrán** látható módon a bázis deprotonálja a Michael-donor molekulát, megnövelve annak nukleofil erejét. A kialakult anion megtámadja az elektronszívó csoportot tartalmazó konjugált telítetlen vegyület (Michael-akceptor) β -szénatomját. Az így képződő enolát anion protonfelvétellel stabilizálódik, kialakítva az 1,4-addíciós terméket. A Michael-akceptor molekula elektronszívó csoportjától függően azonban lehetőség van tautomer átrendeződésre. Ennek megfelelően konjugált telítetlen karbonilcsoportot tartalmazó vegyületek esetén enol-keto-tautomerizációval formális 1,2-addíciós terméket kapunk [125–128].

Az általános báziskatalízis (**15. ábra**) és savkatalízis (**16. ábra**) [126] [129] mellett szokás megkülönböztetni az úgynevezett nukleofil katalízist (**17. ábra**) [101] [125] [130–133] is. Ez utóbbira a magyarázat, hogy egyes nukleofil reagensek (pl. aminok) katalizátorként is viselkedhetnek. Néhány esetben ez teszi lehetővé az oldószer- és katalizátormentes reakciókörülmények alkalmazását [100] [132] [134–136].



16. ábra Savkatalizált Michael-addíció



Q: Ac, CO₂R, C(O)NR₂, C(O)R, CN, NO₂, SO₃R

NuH: pl.: R-NH₂, R₂NH

17. ábra A nukleofil reagens által katalizált Michael-addíció

A Michael-addíció katalitikus rendszerei azonban ma már rendkívül változatosak. A katalizátorok lehetséges csoportjai közül szinte bármelyik alkalmazására találhatunk példát a szakirodalomban. Ezen felül az egyes katalitikus módszerek egymással való kombinálása sem egyedülálló.

1.5. A tio- és aza-Michael-addíció katalizátorai

A különböző katalizátorok alkalmazhatóságát széles körben vizsgálták az aszimmetrikus Michael-addíciók során. A számtalan rövid tanulmány mellett több irodalmi összefoglalót is találhatunk a témában, melyek jól reprezentálják e reakciók katalitikus változatosságát, nem csak az aszimmetrikus szintézisek vonatkozásában [97] [99] [137,138].

Az alkalmazott katalizátorok/katalizátorrendszerek csoportosítására többféle szempont szerint is lehetőségünk van. A Michael-addíció katalizátorai kémiai összetételüket tekintve lehetnek szerves- (organokatalizátorok) [97] [99] [137] és szervetlen vegyületek (pl.: Lewis-savak, Brønsted-bázisok stb.) [139,140] egyaránt. Ezen felül megkülönböztethetünk heterogén és homogén katalitikus rendszereket is [99] [100] [104] [137] [141] [130]. A katalizátorok Brønsted-/Lewis-savasságát vagy bázicitását figyelembe véve egy további csoportosítási lehetőséghez jutunk [140–142]. A Michael-addíció katalitikus sokszínűségét jól szemlélteti a Błażewska által készített összefoglaló [143].

Annak érdekében, hogy átfogó képet kapjunk a tio- és aza-Michael-addíciót katalizáló vegyületekről és katalitikus rendszerekről, az alábbi csoportosításban részletezem azokat:

- organokatalizátorok (1.5.1)
- fémtartalmú katalizátorok (1.5.2)
- egyéb katalitikus módszerek (1.5.3)

1.5.1. Organokatalízis

Az organokatalízis főleg az aszimmetrikus szintézisekben széles körben tanulmányozott módszer. Legfőképpen a drága és környezetszennyező fémkatalizátorok helyettesítése céljából vált népszerű kutatási területté [97].

Báziskatalizátorként működhetnek a különböző nitrogéntartalmú vegyületek (pl.: TEA (trietyl-amin) [144], DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán) [145], DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én) [146], TMG (1,1,3,3-tetrametilguanidin) [146]), aminosavszármazékok [147] és alkil-foszfinok [97] [99] [143] [148]. Ezek a vegyületek a katalízis mechanizmusától függően énamin vagy imíniumion köztitermék kialakításán keresztül segítik elő a reakció lejátódását [97] [99] [149] [150]. A módszer előnye a nagy hatékonyság és a viszonylag semleges reakciókörülmények.

Az aminok egyszerre viselkedhetnek katalizátorként és reagensként [132] [136]. Aza-Michael-addíció esetén így elvileg katalizátor nélkül is lejátódhat a reakció. Mindemellett, ha a Michael-donor és -akceptor reaktánsok közül az egyik oldja a másikat, vagy mindkettő folyadék halmazállapotú, nincs szükség külön oldószer hozzáadására sem. Katalizátor- és oldószermentes körülmények között imidazol- és pirazolszármazékokat is sikeresen addicionáltak elektronhiányos olefinekre [132]. Ez az elegáns módszer az oldhatósági korlátok miatt azonban csak szűk tartományban alkalmazható. Továbbá a kisebb nukleofilitású aminok nem reagálnak ezen a módon [104]. A kevésbé bázikus aminok és a tiolok önmaguk konjugált addícióját nem, vagy kis hatékonysággal képesek katalizálni. Azonban a megfelelő oldószer megválasztásával ilyenkor is lejátódhat a reakció külön katalizátor hozzáadása nélkül [151–153]. A víz mint oldószer H-hidak kialakításán keresztül képes megnövelni a konjugált alkén elektrofil- és a reagens nukleofil erejét egyaránt [104]. Érdekesség, hogy ezt a módszert -20 °C-on is sikeresen alkalmazták már aza-Michael-addícióban [154]. A víz reakcióközegként való használata azonban erősen korlátozott a szerves vegyületek oldhatósági tulajdonságai miatt. Egyes felületaktív anyagok, fázistranszfer-katalizátorok alkalmazása viszont általában növeli a környezeti terhelést. Ezen felül figyelembe kell venni az egyes anyagok lehetséges bomlási folyamatát is víz jelenlétében [104].

Az organokatalizátorok közé szokás sorolni a Lewis-bázisként viselkedő különböző karbéneket. Ezeket a reaktív köztitermékeket általában *in situ* állítják elő leggyakrabban imidazólium sókból (ezek többsége ionfolyadék), bázis (pl.: DBU, KO^tBu, TEA) jelenlétében. Aza-Michael- és tio-Michael-addíciók során egyaránt vizsgálták már katalitikus hatásukat [155,156].

Mind az aza-, mind a tio-Michael-addíciók elterjedt aszimmetrikus organokatalizátorai a különböző karbamid [157–159], imidazolidinon [160], cinchona alkaloid [161–164] és ciklodextrin [165] katalizátorok és származékaik.

Az organokatalízis kapcsán több, úgynevezett bifunkciós hibridkatalizátort is kifejlesztettek. Széles körben vizsgálták a tiokarbamid-cinchona [157] [166,167] és az amino-tiokarbamid [168–170] organokatalizátorokat.

1.5.2. Fémtartalmú katalizátorok

Az aza-, illetve tio-Michael-addíciók során számos fémtartalmú katalizátort teszteltek sikeresen. A katalizátorok között leggyakrabban Lewis-sav katalizátorként átmenetifémsók és átmenetifém-komplexek, vagy a másodfajú fémek vegyületei szerepelnek [94] [137] [140] [171–174]. Ilyenek például a Pd(OAc)₂ [175], Zn[Pro]₂, Zn[Gly]₂ [176], Y(NO₃)₃ · 6H₂O [177], Ni(II) komplexek [178], a Cu(OTf)₂, Cu(OAc)₂ és egyéb réztartalmú katalizátorok [179,180], valamint az InCl₃ [181] és a Bi(NO₃)₃ [182]. Ezeken felül az alkálifémek (LiOH [183], LiClO₄ [184]) és a lantanoidák (SmI₃ [185], SmI₂(THF)₂ [186], Yb(OTf)₃ [187], ammónium-cérium(IV)-nitrát (CAN) [188,189]) csoportjába tartozó fémek sóira és komplexeire is találhatunk példát. Fémtartalmú katalizátor és ionfolyadék (PdCl₂(CH₃CN)₂/[bmim][BF₄]) együttes alkalmazása is sikeresnek bizonyult [190].

A heterogén katalizátorok között polimerhez, szilikához és egyéb szilárd fázisokhoz kötött fémtartalmú vegyületek is gyakoriak [191–199].

1.5.3. Egyéb katalizátorok és katalitikus módszerek

Saját kutatásaim vonatkozásában fontos megemlítenem az ionfolyadékok alkalmazását, melyek oldószerként és/vagy katalizátorként is szerepet játszhatnak a megfelelő reakciókörülmények megteremtésében. Az ionfolyadékok bemutatására és felhasználási lehetőségeire az **1.7-1.8** fejezetekben kívánok részletesen kitérni.

A zöldkémiaiában elterjedt kutatási terület a különböző szerves kémiai reakciók lejátszódásának vizsgálata mikrohullámú besugárzás mellett (Microwave-assisted organic synthesis (MAOS)). Alkalmazása számos esetben a konverzió és szelektivitás megnövekedését, valamint a reakcióidő csökkenését eredményezi [200–202]. A MAOS alkalmazása esetén nem beszélhetünk klasszikus értelemben vett katalízisről. Termikus hatásán kívül az átmeneti állapotokra gyakorolt hatása, valamint a fotokémiai reakciókban való szerepe nem teljesen tisztázott.

Mikrohullámú reaktorokat sikeresen alkalmaztak különböző Michael-addíciós reakciókban [143] [194] [203–209]. Ezen reakciók lejátszódása legtöbbször azonban továbbra is fémkatalizátorok, illetve szerves oldószerek jelenlétében történt. Egyes esetekben pedig a víz jelenléte vált szükségessé, ami megnehezíti a feldolgozást, illetve leszűkíti a lehetséges alkalmazási területet. A módszer lehetővé teszi az oldószermentes reakciók kivitelezését is [194] [209,210]. Ezek többsége azonban valamilyen szilárd hordozó jelenlétét igényli, melyek előállítására, illetve a reakcióelegyek feldolgozása további bonyodalmakat von maga után. A mikrohullám és az ionfolyadékok szinergikus hatását is vizsgálták [211,212]. Az ionfolyadékok ionos jellegükénél fogva rendkívül jól elnyelik a mikrohullámú besugárzást, és ionvezetéssel gyorsan adják át az energiát.

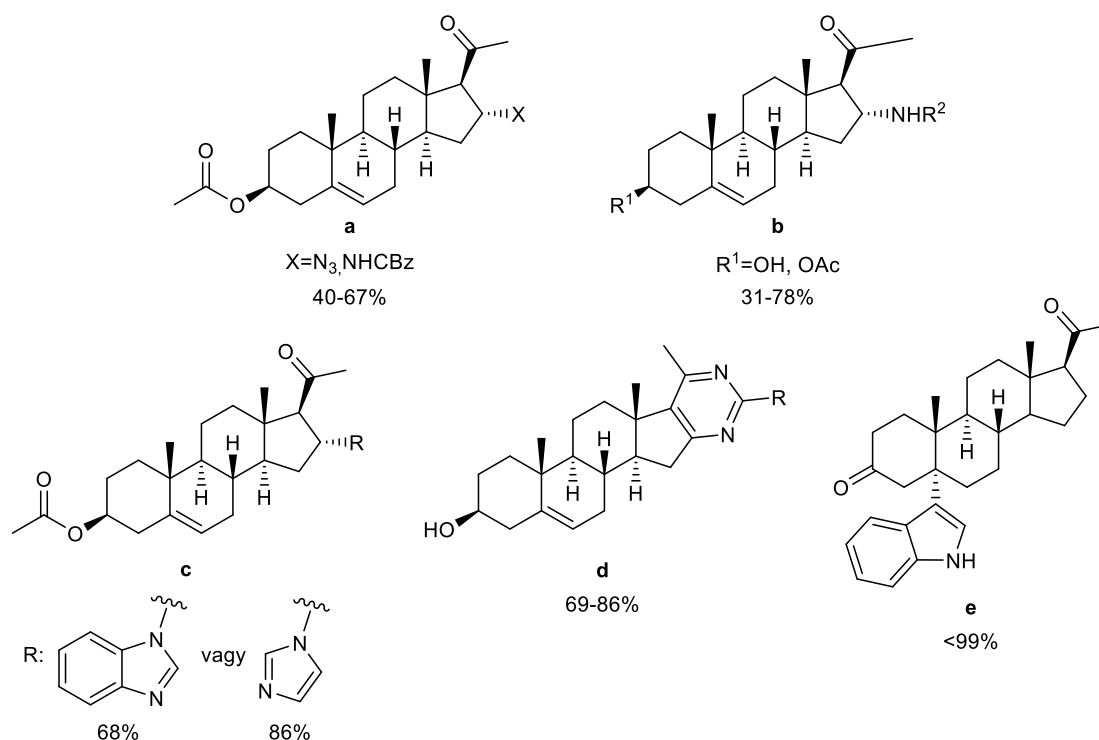
A MAOS alkalmazása mellett különböző enzimikus [213–217], fotokatalitikus [218] és elektrokémiai [219] aktiválási módszerek is ismeretesek. Továbbá nanokatalizátorok [207] [220,221] vagy elemi halogének alkalmazására is találhatunk példát [222,223]. Ezekon felül különböző heterogén katalizátorokkal, mint például polimerekkel [224] vagy grafén-oxid katalizátorral [225] elvégzett kísérletek is ismeretesek. Heterogén katalizátorok közé tartoznak még a Brønsted- és Lewis-savként is funkcionáló agyagkatalizátorok, melyeket sikeresen alkalmaztak szekunder-aminok addíciója során [226]. Végezetül savas Amberlyst-15 katalizátor alkalmazhatóságát vinilszulfonátok és aminok reakciójában vizsgálták [227].

1.6. Szteránvázás vegyületek Michael-típusú addíciója

A Michael-addíciót általánosan alkalmazzák különböző szteroidok átalakítására is. A továbbiakban a nitrogén- és kéntartalmú vegyületek előállítását célzó reakciókat mutatom be részletesen.

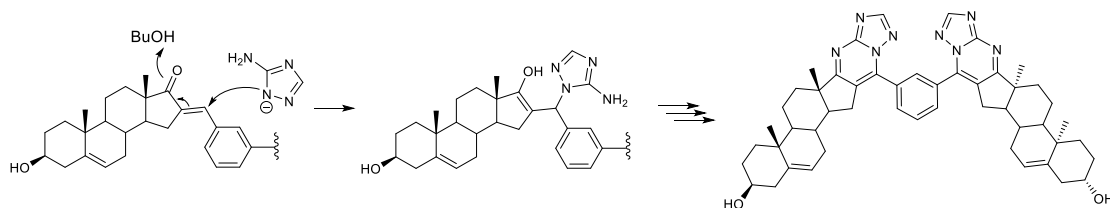
Seroka és munkatársai a 16-DPA (3 β -acetoxipregna-5,16-dién-20-on) trimetilszilil-aziddal és benzil-karbamáttal képzett Michael-adduktumát savkatalizált folyamatban

állították elő 40, illetve 67%-os hozammal (**18. ábra, a**) [228]. Kumar és kutatócsoportja a pregnenolon származékait 16-DPA-ból és különböző szerkezetű alifás aminokból kiindulva szintetizálta (**18. ábra, b**). Az oldószermentes reakciókban, 45 °C-on, 4 órás reakcióidővel 31-78%-os hozamokat sikerült elérniük [80]. Gogoi kutatócsoportjában különböző aminokat reagáltattak 16-DPA-val [76] [229]. Többek között az imidazolt és a benzimidazolt a kiindulási szteroiddal mikrohullámú készülékben (720 W, 2450 MHz) 10 percen keresztül melegítették (**18. ábra, c**). A termékeket ekkor 68 és 86%-os hozamokkal állították elő. Egy másik tanulmányban szintén mikrohullámú reaktort alkalmazva a 16-DPA kondenzált gyűrűs pirimidinszármazékait állították elő intramolekuláris aza-Michael-addíciós reakcióban (**18. ábra, d**) [230]. A progeszteron indolszármazékait sztereoszelektív Ru(III)-katalizátort alkalmazva nyerték metanol jelenlétében (**18. ábra, e**). Ezen reakciók rövid idő alatt és magas hozammal játszódtak le [231].



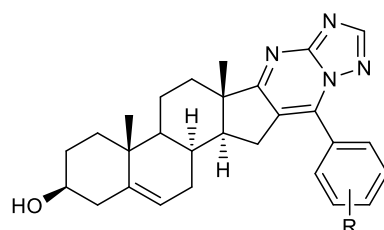
18. ábra Szteroidok aza-Michael adduktumai

Yu és munkatársai dehidroepiandrosteron dimereket szintetizáltak. A többlépéses folyamat egyik lépése egy 1,2,4-triazolo-pirimidinszármazékhoz vezető intermolekuláris aza-Michael-addíciós reakció (**19. ábra**) [232].



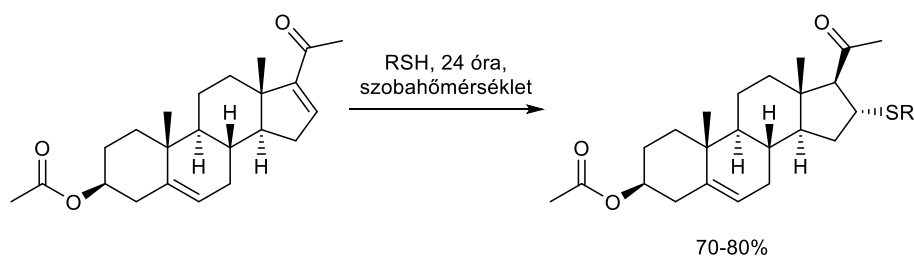
19. ábra 1,2,4-Triazolo-pirimidint tartalmazó szteroid dimer szintézise

Intermolekuláris aza-Michael-addíciós reakciókban 16-dehidropregnenolon (16-DHP, 3 β -hidroxipregna-5,16-dién-20-on) és androsztánvázás szteroidok kondenzált gyűrűs származékait Huang és munkatársai állították elő (**20. ábra**). KO t Bu katalizátort, illetve oldószerként butanolt vagy etanolt alkalmaztak [233].



20. ábra Kondenzált gyűrűs szteroidszármazékok

A tio-Michael-addícióban 16-DPA származékait Sharples és munkatársai állították elő (**21. ábra**). Oldószerként benzolt, katalizátorként piperidint alkalmazva a szobahőmérsékletű, 24 órás reakciókban 70-80%-os hozammal nyerték a termékeket. Michael-donorként különböző szerkezetű tiolokat alkalmaztak [83].



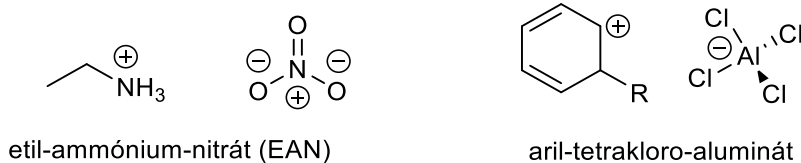
21. ábra Szakirodalmi példa a 16-DPA tio-Michael-addíciójára

1.7. Ionfolyadékok

1.7.1. Az ionfolyadékok általános jellemzése

Az első ionfolyadékok között jegyezzük a Paul Walden által 1914-ben felfedezett etilammónium-nitrátot (**22. ábra**) [234], valamint a Friedel-Crafts alkilezési reakció során keletkező karbokation és tetrakloroaluminát-anion párból álló köztterméket (**22. ábra**)

[235]. Wilkes 2002-es cikke remekül foglalja össze az ionfolyadékok mint önálló vegyületsalád kialakulását és fejlődését [236]. Az ionfolyadékok iránti érdeklődés Thomas Welton 1999-ben megjelent irodalmi összefoglalójának hatására növekedett meg [237]. Ezen felül több más átfogó szakirodalmat is találhatunk, melyek rendkívül hasznosak a témában [235] [238–249].



22. ábra Az első, ionfolyadékoknak tekinthető vegyületek

Az ionfolyadékok közös jellemzője, hogy az őket felépítő ionok nagy mérete és a gyenge elektrosztatikus kölcsönhatások miatt viszonylag alacsony, 100 °C alatti olvadásponttal rendelkeznek. Kedvező tulajdonságaik között szokás megemlíteni még a magas forráspontot, a nagy termikus és kémiai stabilitást és az alacsony gőznyomást, illetve a jó elektromos vezetőképességet. A felhasználási lehetőségeket az oldhatósági tulajdonságaik tovább bővítik. Jól oldanak különböző poláris szerves vegyületeket és szervetlen sókat, azonban nem elegyednek kevésbé poláris szerves oldószerekkel.

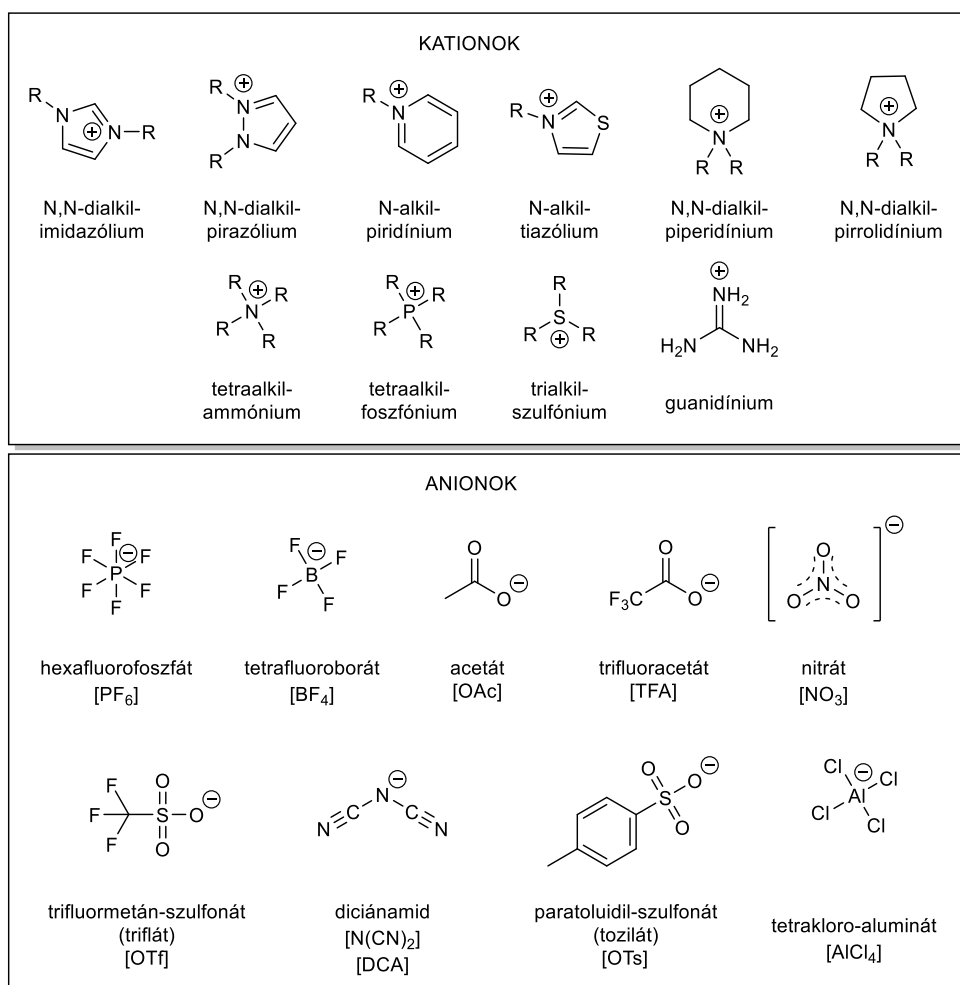
Számos előnyös tulajdonságuk mellett a vegyületsopornak vannak hátrányai is. Egyes ionfolyadékok toxicitása nem elhanyagolható. Különösen a vízóldható ionfolyadékok esetében figyelembe kell venni az ökoszisztémára gyakorolt hatásukat [250]. Az ionfolyadékok általános leírásától eltérően a rosszul megválasztott anion-kation párok következtében kialakulhatnak a fizikai-kémiai tulajdonságaikat tekintve kedvezőtlen szerkezetek [251].

A megfelelő anion és kation megválasztásával és módosításával lehetőségünk van az ionfolyadék jellemzőinek finomhangolására. Többek között a sav-bázis tulajdonság, kiralitás, olvadáspont, oldhatóság, hidrofilitás, elektrokémiai tulajdonságok befolyásolásával a kívánt felhasználási mód szerint optimalizálhatjuk a vegyületet. Az eddigi tanulmányok alapján azonban elmondható, hogy a fizikai tulajdonságok nagymértékben az anion szerkezetétől függenek.

Az ionfolyadékok anionja lehet szerves vagy szervetlen molekularész egyaránt. Gyakori a tetrafluoroborát-, hexafluorofoszfát-, nitrát-, acetát-, triflát-, tozilát-, bisztriflimid- és halogenid anionok alkalmazása. Léteznek egyéb speciális anionok, mint például fémtartalmú komplex anionok és különböző karbonsavak anionjai.

A kation többnyire alacsony szimmetriájú, nagy térkitöltésű, alacsony töltéssűrűséggel rendelkező, heteroatomot tartalmazó szerves ion. Leggyakrabban aromás vegyületek, de alifás és gyűrűs származékok is előfordulnak. Jellemzőek a nitrogéntartalmú piridin-, pirimidin-, imidazol-, triazol-, piperidin- és pirrolidin vázas struktúrák. Kén- és oxigéntartalmú kationok esetén megemlítendő a tiazol-, oxazol- és a morfolinszármazékok. A foszfónium-, szulfónium-, illetve guanidínium kationok alkalmazása is elterjedt.

A **23. ábrán** néhány gyakori kationra és anionra találhatunk példát.



23. ábra Az ionfolyadékok gyakori kationjai és anionjai

1.7.2. Az ionfolyadékok típusai

Az ionfolyadékok csoportosítására felhasználási területük, fizikai, kémiai és strukturális tulajdonságaik alapján számos lehetőség adódik. Az egyes csoportok között átfedések is lehetségesek. Néhány fontosabb ionfolyadék típust a **24. ábra** szemléltet. Szerves kémiai szintézisek során heterogén [245] [252–254], illetve homogén katalizátorként [255]

egyaránt felhasználhatók. Léteznek egy-, illetve kétkomponensű rendszerek is [256]. A szakirodalomban találkozhatunk reverzibilis [257,258], királis [242] [259–261] és mágneses [246] [262,263] ionfolyadékokkal. Továbbá polarizálható, protikus [244], szilárd hordozóhoz rögzített [245] [253,254] [264], bio [265–267] és egyéb feladatspecifikus ionfolyadékokat is kifejlesztettek. A kutatói munkámhoz kapcsolódóan ezek közül csak néhányat ismertetek részletesebben, továbbá a lehetséges alkalmazási területeket a következő fejezetben (1.8) tárgyalom.



24. ábra Az ionfolyadékok főbb típusai

A szerves kémiai szintézisek során leggyakrabban katalitikus és oldhatósági tulajdonságaikat használják fel. Ebből adódik, hogy az egyik legfőbb csoportosítás a bázicitásuk alapján történik. Az ionfolyadékok relatív savasságának és bázikusságának meghatározásához Hammett-függvényeket használhatunk [268], melyek a pH mérés [269] szemben nem csak vizes közegre alkalmazhatók. Ennél az eljárásnál egy sav disszociációs fokát vizsgáljuk különböző ionfolyadékokban oldva. A disszociációs értékek meghatározásához UV spektroszkópiás méréseket alkalmaznak indikátorok jelenlétében [268] [270].

A semleges ionfolyadékok anionjai gyenge elektrosztatikus kölcsönhatást mutatnak a kationnal alacsony olvadáspontot és viszkozitást eredményezve. Ilyen anionok például a tetrafluoro-borát, hexafluoro-foszfát, mezilát, tozilát, tiocianát stb. ionok. Az ezekből

az anionokból képződött ionfolyadékok jellemzően jó termikus és elektrokémiai stabilitást mutatnak, ezért gyakran használják őket inert oldószerként. Erre példa az 1-butil-3-metilimidazólium tetrafluoroborát ([bmim][BF₄]) ionfolyadék, melyet saját kísérleteimben is alkalmaztam.

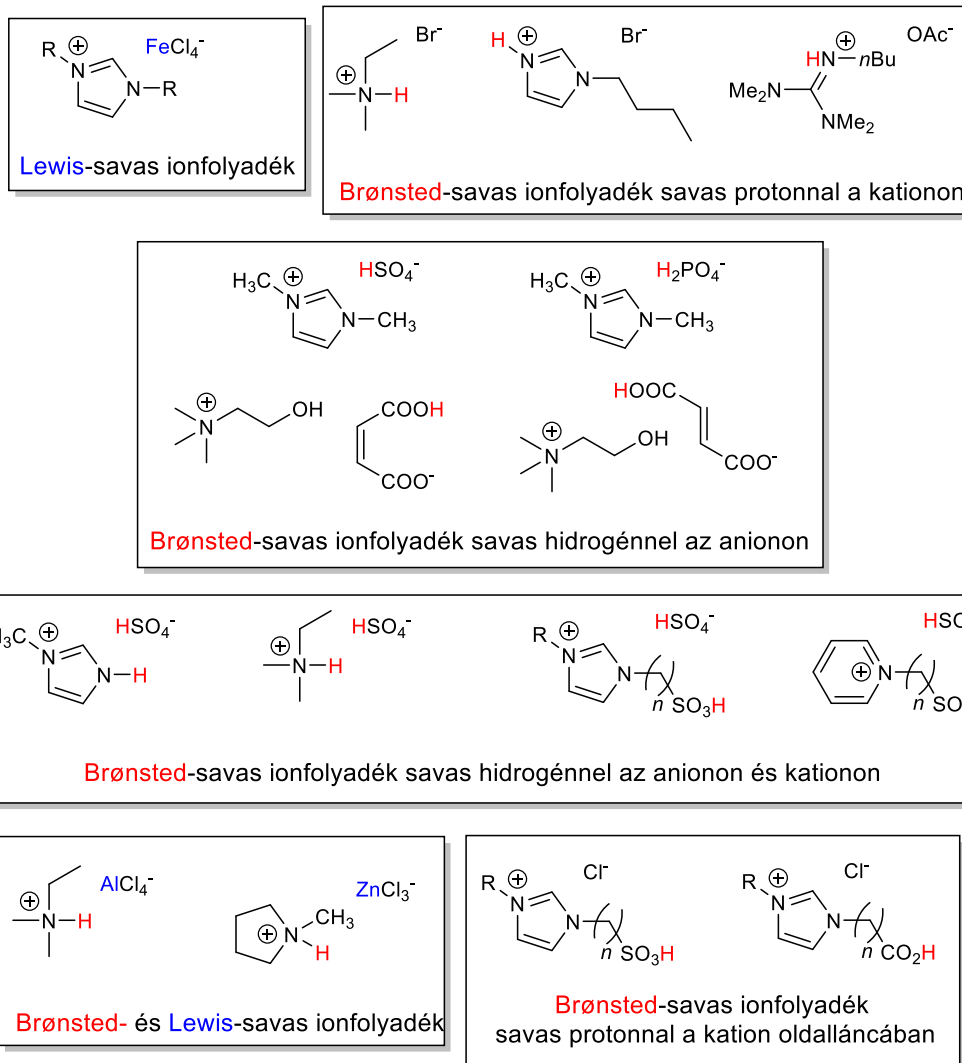
A semleges ionfolyadékok mellett savas, illetve bázikus tulajdonságú vegyületeik is ismertek. A savas és a bázikus funkciót mind az anion, mind a kation hordozhatja.

1.7.3. Savas ionfolyadékok

Lewis-savas anionok mint elektronakceptorok lehetnek például a különböző fémhalogenidok (AlCl₄⁻, FeCl₄⁻ stb.). A belőlük képzett ionfolyadékok általában vízérzékenyek, de jó elektromos vezetők és alacsony viszkozitásúak. Ezen felül Zn, Sn és más fémtartalmú anionok is léteznek, melyek kevésbé érzékenyek a nedvességre. Ritkán, de az ionfolyadékok kationjai is hordozhatnak Lewis-sav karaktert [240].

A Brønsted-sav típusú ionfolyadékok további öt csoportját szokás megkülönböztetni. Mozgékony NH, OH stb. protont hordozhat az anion, a kation külön-külön, illetve együtt is. További csoportot képeznek a savas funkciós csoportot (pl.: -SO₃H, -CO₂H) tartalmazó ionfolyadékok. Egy további esetben pedig az ionfolyadék rendelkezik savas protonnal és savas funkciós csoporttal is, akár az anionon akár a kationon. Azokat az ionfolyadékokat, amelyekben egy vagy több savas hidrogén található az O- vagy N-atomon, protikus ionfolyadékoknak nevezzük [240].

Brønsted-savas kationok például az imidazólium-, piridínium-, ammónium- alapú ionok, melyek N-atomjához mozgékony H kapcsolódik. Érdekes, hogy a tetrametilguanidiniumszármazékok N-2 helyen savként, míg N-1 és N-3 helyen bázisként funkcionálnak. Mozgékony hidrogént tartalmazhat az anion is, amely általában több bázisú savból képződik (kénsav, foszforsav stb.). Ilyenek például a hidrogén-szulfát (HSO₄⁻), dihidrogén-foszfát (H₂PO₄⁻), illetve a malein- és a fumársavból származtatható anionok. A **25. ábrán** olyan ionfolyadékokra is láthatunk példát, melyekben mind az anion, mind a kation tartalmaz mozgékony protont. Oldalláncukban savas funkciós csoportot (szulfonát-, szulfonamid-, karboxil-) tartalmazó kationok szintén Brønsted-savas karakterrel rendelkezhetnek. Ritkábban, de előfordulnak olyan ionfolyadékok is, amelyekre egyszerre jellemző a Lewis- és Brønsted-karakter. Ezek az ionfolyadékok kettős katalitikus aktivitásuk révén különösen hatékonyak bizonyulnak a szerves kémiai szintézisek során [240].



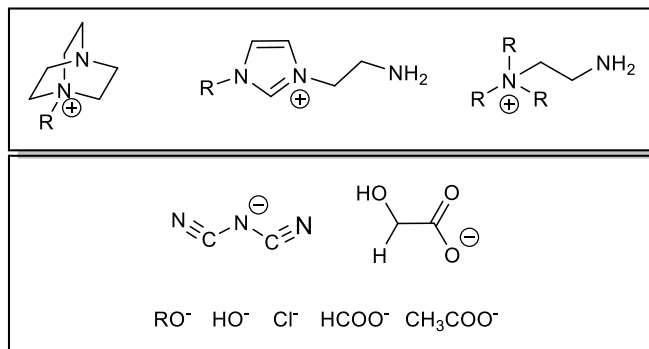
25. ábra Savas ionfolyadékok

1.7.4. Bázikus ionfolyadékok

A bázikus ionfolyadékok jóval ritkábban fordulnak elő, azonban alkalmazásukkal számos kémiai reakcióban jó eredményeket értek el. A hagyományos bázikus katalizátorokkal (pl. KOH, NaOH stb.) szemben az ionfolyadékok előnye, hogy nem korrozívak és újrafelhasználhatók. Oldhatósági tulajdonságaiknak köszönhetően oldószerként is funkcionálhatnak [241] [271].

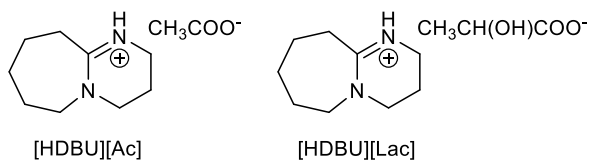
A 26. ábrán a bázikus ionfolyadékok gyakori anionjára és kationjára láthatunk példákat. A bázikus ionfolyadékok anionjai lehetnek például hidroxid-, acetát-, formiát-, laktát-anionok. A dicianamid-aniont tartalmazó ionfolyadék további előnye az alacsony viszkozitás. A bázikus kationok többnyire az oldalláncban aminocsoportot tartalmazó imidazóliumszármazékok vagy kvaterner ammóniumvegyületek. Az *N*-alkilezett

DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán, trietilén-diamin) alapú ionfolyadékok ugyancsak széles körben elterjedtek [241] [271].



26. ábra Gyakori bázikus kationok és anionok

A kísérleteim során is alkalmazott [HDBU][OAc] (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én-8-ium-acetát) és [HDBU][Lac] (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én-8-ium-laktát) ionfolyadékok (27. ábra) bázicitása az acetát- és laktát anionoknak köszönhető. A DBU egy erősen bázikus terciér amin (pH=12.8), a protonálódásával keletkező kation egy ([HDBU]) gyenge konjugált savnak tekinthető. Ezzel szemben a gyenge savnak számító ecetsavból és tejsavból képződő erősebb konjugált bázisok határozzák meg a fent említett ionfolyadékok bázicitását [241] [271].



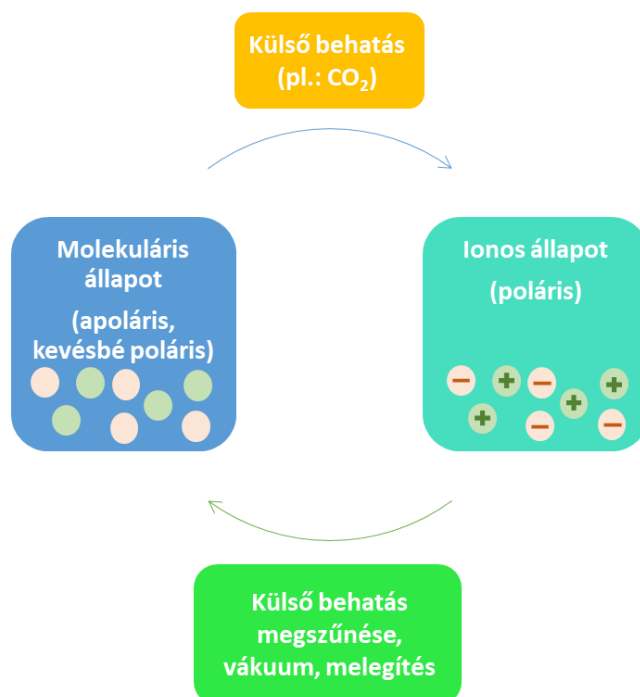
27. ábra Acetát- és laktát alapú bázikus ionfolyadékok

A bázikus ionfolyadékok előállítását és alkalmazását oldószerként és/vagy katalizátorként korlátozza, hogy alapvetően jellemző az ionfolyadékok instabilitása bázikus körülmények között [272]. Az imidazólium kation C2-helyen deprotonálódhat karbéné, az ammóniumkationok Hoffmann eliminációban bomlanak, a piridínium hajlamos a gyűrűfelnnyílásra stb. Azonos körülmények között a triazólium-, pirazólium-, foszfónium- és pirrolidíniumionok stabilabb ionfolyadékokat eredményeznek. Erősen bázikus anion (pl.: OH^-) megtámadhatja a kationt, ez szintén az ionfolyadék instabilitásához vezet. A kationok jellemzően gyengébben bázikus csoportot (pl.: aminocsoport) tartalmaznak, illetve maga a pozitív töltés is csökkenti a báziserősséget. Ezen felül a kationok jellemzően nagyobb térkitöltésű molekularészt alkotnak. Mindezek a tulajdonságok következtében általánosan elmondható, hogy a bázikus kationt

tartalmazó ionfolyadékok stabilabbak, mint a bázikus aniont tartalmazó társaik [241] [271].

1.7.5. Reverzibilis ionfolyadékok

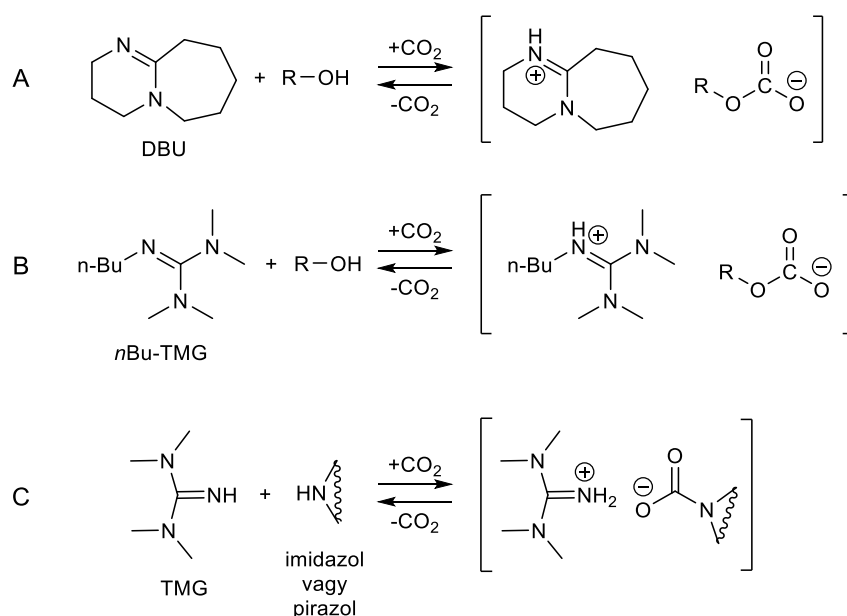
Reverzibilis ionfolyadékokról akkor beszélhetünk, ha az őket alkotó komponensek egy kezdeti molekuláris állapotból ionos állapotba hozhatók egy külső behatást követően. Ilyen külső behatás lehet például a CO_2 vagy SO_2 gázzal való kölcsönhatás. A külső hatás megszűntetésével a folyamat megfordítható és visszakapjuk a rendszer eredeti, nem ionos állapotát. Általában ezt a rendszer vákuumban történő melegítésével érjük el (28. ábra). Ezeket a vegyületeket változtatható polaritású oldószereknek is nevezzük, mivel molekuláris állapotában a rendszer apoláris vagy kevésbé poláris, külső behatásra azonban lényegesen polárisabb vegyület képződik [273]. Az ionfolyadékok oda-visszaalakítását többek között konduktometriás mérésekkel [274,275] vagy Nile red indikátor [276] alkalmazásával vizsgálhatjuk. Ezen felül a megfelelő szerves oldószer jelenlétében történő reverzibilis folyamat szemmel is nyomon követhető az új fázisréteg megjelenésével, majd eltűnésével. Érdekesség, hogy hasonló elven egyes ionfolyadékok oldhatósági tulajdonságai, illetve hidrofóbicitása is reverzibilisen változtatható, például különböző védőcsoportok beépülésével majd azok eltávolításával [277,278].



28. ábra Reverzibilis ionfolyadékok működési elve

A változtatható polaritású oldószerek két csoportját alkotják az egykomponensű és kétkomponensű rendszerek. Egykomponensű rendszerek esetén külső behatásra egyetlen vegyületből képződik mind az anion, mind a kation [256] [279]. A kísérleti munkámhoz kapcsolódóan a többkomponensű rendszerek tulajdonságait ismertetem részletesebben.

A kétkomponensű reverzibilis ionfolyadék molekuláris állapotban gyakran egy bázikus nitrogéntartalmú vegyület és egy alkohol elegye. A szakirodalomban elterjedt a DBU vagy a 2-*n*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin (*n*Bu-TMG) bázisok használata (**29. ábra**, A-B) [249] [256] [274–276] [280]. Az alkoholok szénláncának hosszúsága jelentősen befolyásolhatja a képződő ionfolyadék viszkozitását. Ugyanakkor az alacsony forráspontú alkoholok (pl.: metanol) alkalmazása megnehezíti az oda-vissza alakítást, fennáll az alkoholveszteség lehetősége. Glicerinszármazékok alkalmazásával azonban ez a probléma kiküszöbölhető [281,282].

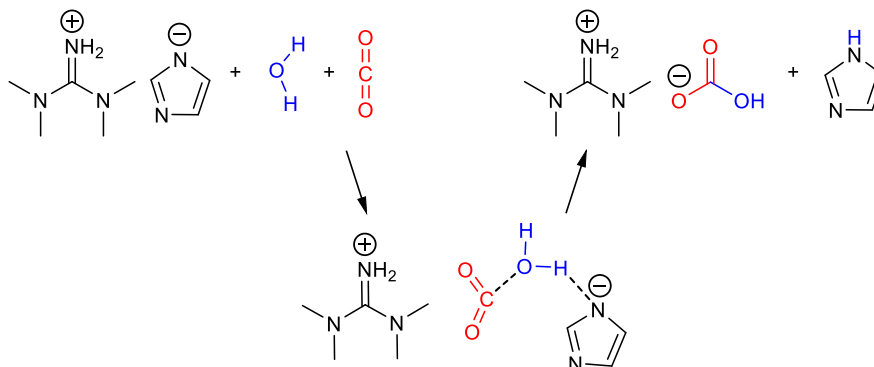


29. ábra Példák kétkomponensű reverzibilis ionfolyadékokra

A TMG CO₂ hatására imidazol és pirazol heterociklusokkal szintén reverzibilis ionfolyadékot képez a **29. ábra** C egyenlete szerint [283,284].

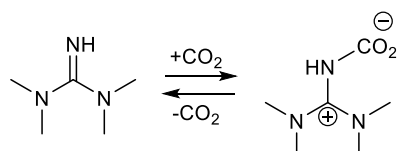
A CO₂ felvétel hőmérséklet- és nyomásfüggését vizsgálva megállapították, hogy a nyomás növelése, illetve az alacsony hőmérséklet kedvez a folyamatnak. Ezek a megfigyelések általánosságban is elmondhatók az ionfolyadékok CO₂ felvevő képességére [285]. A CO₂ megkötést és eltávolítást összesen négy körön keresztül sikerült megvalósítani a CO₂ abszorpciójának csökkenése nélkül. Továbbá

megállapították, hogy víz jelenlétében bikarbonát képződéssel járó mellékreakció játszódik le (**30. ábra**).



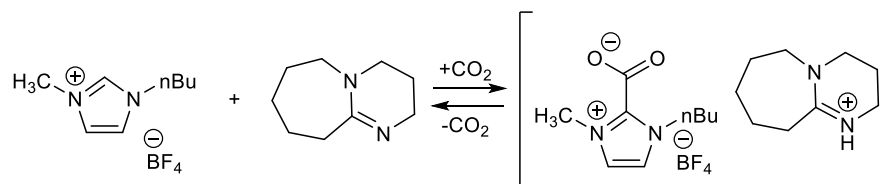
30. ábra A TMG és a CO_2 reakciója víz jelenlétében

Pereira, valamint Batagarawa és munkatársai a TMG CO_2 felvételét is vizsgálta víz jelenlétében (**31. ábra**) [286], melyet szintén figyelembe kell venni a reverzibilis rendszerek tervezésekor.



31. ábra A TMG és a CO_2 reakciója

Az imidazólium alapú ionfolyadékok superbázisok jelenlétében szintén alkalmasak CO_2 megkötésre. Ez az imidazólium C-2-es pozíciójában levő proton savasságának köszönhető [287]. A **32. ábrán** látható, hogy a saját kísérleteim során is alkalmazott [bmim][BF_4] a DBU bázissal ionos vegyületet képez CO_2 molekula beépülése közben.



32. ábra A [bmim][BF_4] és DBU által képzett reverzibilis rendszer

A Zeng és munkatársai által közölt irodalmi összefoglaló az ionfolyadékok CO_2 kemiszorpcióját és abszorpcióját befolyásoló tényezőket taglalja [285]. A hőmérséklet és nyomás hatásán túlmenően megállapítható, hogy azonos anion esetén a kationokat változtatva a CO_2 oldhatósága nem változik jelentősen. Ezzel szemben azonos kation

alkalmazása mellett változtatva az aniont az alábbi sorrendben nőtt az ionfolyadékok CO₂-felvétele: [NO₃] < [DCA] < [BF₄] < [PF₆] < [TfO] < [Tf₂N].

A légköri CO₂ megkötésén kívül a reverzibilis ionfolyadékok jól alkalmazhatók szerves kémiai reakciók során változtatható polaritású oldószerként. Az elegyek CO₂ jelenlétében és távollétében tapasztalt polaritáskülönbsége lehetővé teszi különböző polaritású termékek és melléktermékek vagy termékek és katalizátorok elválasztását. A módszert Jessop és munkatársai fejlesztették ki [273] [288], de a szakirodalomban számos további publikációval és irodalmi összefoglalóval találkozhatunk a téma kapcsán [289] [290,291]. A teljes folyamatot a saját kísérleti munkám kapcsán a 2.2. fejezetben fogom részletezni.

Alkalmazási példákat találhatunk egyszerű vegyületek Claisen-Schmidt- és Heck reakciójára [292]. A DBU/metanol/DMSO/CO₂ reverzibilis rendszer a celullóz acilezési reakciója során bizonyult eredményesnek [293]. Szteroidok Claisen-Schmidt reakciója során a reverzibilis ionfolyadék kialakításához guanidin bázisokat és etilénlikolt használtak [274,275] [294].

1.8. Az ionfolyadékok alkalmazási területei

Az ionfolyadékok alkalmazására irányuló figyelem fő hajtóereje az úgynevezett zöldkémiai módszerek kifejlesztése. A „Green Chemistry” kifejezést 1991-ben Paul T. Anastas vezette be [295]. A **33. ábrán** látható módon az ionfolyadékok alkalmazásával több tudományterület is foglalkozik [240] [243] [245,246] [265] [267] [296–306].

Doktori disszertációm kapcsán a következő alfejezetekben részletezem az ionfolyadékok oldószerként és katalizátorként való alkalmazását.



33. ábra Az ionfolyadékok leggyakoribb felhasználási területei

1.8.1. Ionfolyadék katalizátorok és oldószer

A környezetbarát katalitikus módszerek kidolgozása a zöldkémia egyik legfontosabb célkitűzése. Az ionfolyadékok oldhatósági tulajdonságai lehetővé teszik a kevésbé illékony termékek és más komponensek szelektív elválasztását az ionfolyadék fázistól. Ezáltal a hagyományos oldószerekkel és katalizátorokkal ellentétben az ionfolyadékok újrafelhasználhatók és alkalmazásukkal csökkenthető a szerves kémiai reakciókban keletkező hulladék mennyisége.

Ionfolyadékok jelenlétében magas katalitikus hatások mellett növelhető a reakciók szelektivitása. Néhány reakcióképes intermedier (pl. vinil-kationok, oxigéntartalmú gyökanionok, aréniumionok) stabilizálható ionfolyadékok segítségével. Ionfolyadék jelenlétében a Lewis-sav katalizátorok nagyobb aktivitást mutathatnak. A reakciók sebességét képesek növelni Diels-Alder- és S_N2 -reakciók esetében mind a nukleofil, mind az elektrofil reakciópartner aktiválásával [307].

Az ionfolyadékokat mint heterogén vagy homogén katalizátorokat számos szerves kémiai szintézisben sikeresen alkalmazták [212] [239–242] [244–246] [249] [255] [262,263] [289] [298] [289,308–314]. Ezek közül a kutatási témámhoz kapcsolódó hetero-Michael-addíciókra vonatkozó eredményeket mutatom be.

1.8.2. Aza- és tio-Michael-addíció ionfolyadékok jelenlétében

Az aza-Michael-addíció legalkalmasabb katalizátorainak szerves bázisokból és szerves savakból képezhető folyékony sók bizonyultak [315]. Ying és munkatársai a α,β -telítetlen vegyületek és aminok reakciójában a [HDBU][OAc] vegyület jelenlétében a reakcióidő csökkenését figyelték meg a DBU által katalizált reakciókkal szemben [315].

A szakirodalomban található példát szobahőmérsékletű reakciókban [HDBU][Lac], [HDBU][Tfa] [316], trietil-ammónium-acetát (TEAA) [317] és egy szintén acetátionokat tartalmazó DABCO-származék [318] alkalmazására is. A [HDBU][Lac] és [HDBU][Tfa] ionfolyadékok katalitikus aktivitása közel azonosnak bizonyult a [HDBU][OAc] vegyülettel összevetve [316]. Hasonló reakciókban a [bmim]OH (1-butil-3-metilimidazólium-hidroxid) alkalmazása esetén jelentősen megnövekedett a szükséges reakcióidő [319]. Gyors reakciót figyeltek meg viszont aminok és α,β -telítetlen karbonilvegyületek vagy -nitrilek között, ha a [bmim]OH ionfolyadékot nem katalitikus mennyiségben, hanem oldószerként, ötszörös feleslegben használták. Ekkor 10 perces reakcióidőt követően 90% fölötti hozamot értek el. 1-Etil-3-metilimidazólium-hidroxiddal ([emim]OH) és 1-butil-2,3-dimetilimidazólium-hidroxiddal ([bdmim]OH) hasonló eredményeket kaptak, de megállapították, hogy a kationon hosszabb szénláncot tartalmazó ionfolyadékok nagyobb katalitikus aktivitással bírnak [320].

A bázikus tulajdonságú, imidazólium alapú ionfolyadékok hátránya, hogy hajlamosak a bomlásra, különösképp a OH^- ellenion jelenlétében [272]. A bázicitását tekintve semlegesnek mondható [bmim][BF₄] ezzel szemben stabil szerkezettel rendelkezik, ugyanakkor katalitikusan kevésbé volt aktív néhány irodalmi példa alapján [316,321] csakúgy, mint a [PF₆]⁻ vagy [OTf]⁻ aniont tartalmazó származékok [315]. Nem katalitikus mennyiségben, hanem feleslegben alkalmazva, magas hőmérsékleten (150 °C) viszont kiváló eredményeket értek el a rákellenes- és immunszuppresszív gyógyszerek alapanyagát képező 2,3-dihidrokinolin-4(1*H*) intermolekuláris aza-Michael-addíció útján történő előállításánál [322].

Sikeresen alkalmazták a [bmim][BF₄] ionfolyadékot mint oldószert a Cu(acac)₂ által katalizált aza-Michael-addíciós reakciókban [321].

Egy egészen más szerkezetű, Brønsted-savasságot mutató ionfolyadékot, a 3-(*N,N*-dimetil-*N*-dodecil-ammónium)-1-propánszulfonsav-hidrogén-szulfátot

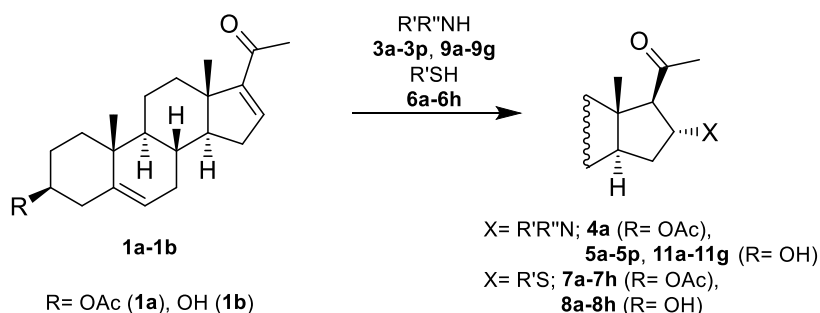
([DDPA][HSO₄]) használtak sikeresen katalizátorként anilin és akrilnitril reakciójához. Vizes közegben, szobahőmérsékleten alig 4 óra alatt közel 90%-os hozamot értek el [323]. A termékek desztillációval vagy extrakcióval történő elválasztását követően mindegyik ionfolyadék esetében több cikluson keresztül bizonyították az újrafelhasználhatóságot.

A bázikus acetát- vagy formiát aniont tartalmazó ionfolyadékok tio-Michael-addícióban is alkalmas katalizátornak bizonyultak (trietil-ammónium-acetát (TEAA) [317], 1-butil-3-metil-imidazólium-acetát ([bmim][OAc] [324], 2-hidroxietyl-ammónium-formiát (2-HEAF) [325]). Az aminokkal szemben a tiolok addíciója során a [bmim]OH már katalitikus mennyiségben (és [bmim]Br oldószerben alkalmazva) is megfelelő aktivitást mutatott. Egy másik tanulmány szerint enonok, kalkonok, aldehidek, észterek és nitrilek reakcióját tiolokkal szobahőmérsékleten az 1-metil-3-propylimidazólium-bromid ([pmim]Br) önmagában is katalizálja [326]. Tiolok és α,β -telítetlen-ketonok reakciójában, [bmim][BF₄], valamint [bmim][PF₆] ionfolyadékok és víz 2:1 arányú elegyét alkalmazva a várt Michael-adduktumok képződését tapasztalták jó hozammal [327]. A [bmim][PF₆] vízmentes körülmények között is katalizálta tiofenol addícióját kalkonokra. Királis katalizátorok (L-prolin és származékai) jelenlétében az átalakulás nem változott, de az enantioszelektivitás mérsékelt maradt [328]. Az előbbi ionfolyadékoknál valamivel savasabb kationt tartalmazó 1-metilimidazólium-tozilát ([Hmim][OTs]) is alkalmas katalizátor volt tiofenolok addíciója során, az alifás származékok esetén az átalakulás valamivel gyengébb volt [329].

Emellett az ionfolyadékok oldószerként is szolgáltak Brønsted- (p-TsOH) vagy Lewis-savak (Yb(OTf)₃) által katalizált reakciókban: az első esetben etil-tri-*n*-butil-foszfónium-tozilátot [92], a másodikban [bmim][BF₄]-t alkalmaztak [330].

2. Célkitűzés

Az irodalmi bevezetőben részleteztem a nitrogén-, valamint kéntartalmú pregnenolonszármazékok rákellenes hatását. A szteránváz C-17-es helyén módosított struktúrák biológiai aktivitását széles körben vizsgálták. Ezzel szemben a C-16-os pozícióban helyettesített vegyületek kevésbé gyakoriak, viszont ezek között is találtak kedvező biológiai hatással rendelkező képviselőket [45] [76–78] [80,81]. Ennek megfelelően a kísérleti munkám során a pregnenolon biológiailag aktív nitrogén- és kéntartalmú származékainak (ld. 1.3. fejezet), illetve analóg vegyületeknek az előállítását terveztem aza- és tio-Michael-addíció segítségével a **34. ábrán** látható **1a** és **1b** vegyületekből kiindulva. Céлом olyan reakciókörülmények kidolgozása volt, melyek lehetővé teszik a katalizátorok visszaforgatását, így zöldkémiai szempontokat figyelembe véve előnyösnek bizonyulnak. Ennek érdekében olyan ionfolyadékok oldószerként és katalizátorként való alkalmazását terveztem, melyek biztosítják a szteroid termékek és az át nem alakult reagensek extrakcióval történő elválasztását és a katalizátor/oldószer visszanyerését.



34. ábra Az vizsgálni kívánt **1a** és **1b** szteroidok aza- és tio-Michael-addíciója

A szakirodalmi adatokra alapozva bázikus anionnal rendelkező protikus-, illetve reverzibilis ionfolyadékok alkalmazását és újrafelhasználásának vizsgálatát terveztem a hetero-Michael-addíciós reakciókban. Az első esetben az ionfolyadék katalizátorként és oldószerként szolgál az addíció során, a másodikban az ionfolyadék kialakítása a reakció lezajlását követően történik és a bázis katalizátor visszanyerésére szolgál. Az előállított termékek gázkromatográfiás módszerekkel nem voltak analizálhatók, így az egyes kísérletek eredményességét az oszlopkromatográfiás elválasztás után kapott anyag mennyisége alapján állapítottam meg. A tiszta termékek szerkezetét $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR és HRMS módszerekkel határoztam meg. A szteroidszármazékok biológiai aktivitását a Szegedi Tudományegyetem és a Pécsi Tudományegyetem munkatársai vizsgálták.

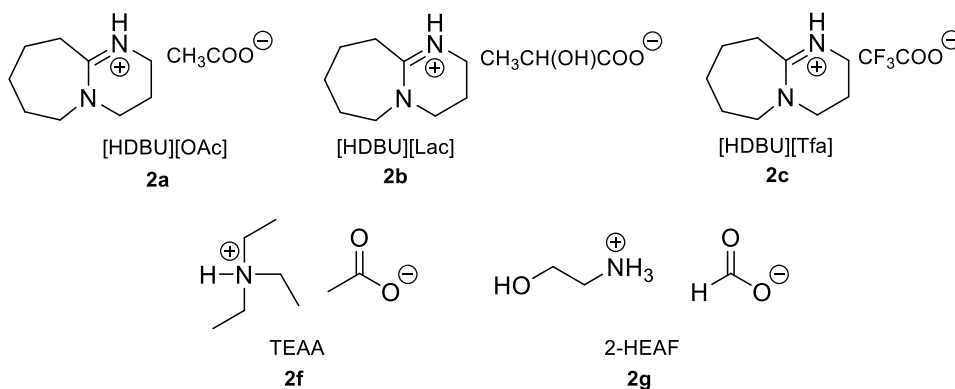
3. Kísérleti eredmények és értékelésük

3.1. Szteroidok aza- és tio-Michael-addíciós reakciója ionfolyadékok jelenlétében

Az aza-, illetve a tio-Michael-addíció eddigi lehetséges katalizátorait az 1.5. alfejezetben részleteztem.

Az irodalmi bevezetőben már említettem, hogy az amin reagensek bázicitásuk révén képesek önmaguk addícióját katalizálni (1.4.2. fejezet). Erre példa a Kumar és kutatócsoportja által közölt tanulmány [80]. Az **1a** szteroidot különböző alifás és aromás aminokkal reagáltatták oldószer- és katalizátormentes reakciókörülmények között. A 45 °C-os, 4 órás reakciókat követően változó, 31-78% közötti izolált hozamokat sikerült elérniük (az előzetes kísérleteim során ezt nem sikerült reprodukálnom (3.1.2.2. fejezet, **1. táblázat**, 1. sor). A módszer hátránya, hogy szilárd Michael-akceptorok esetén oldószer hiányában csupán folyadék halmazállapotú aminok addíciójánál használható. Így az addíciós reakció során legtöbb esetben szükséges valamilyen oldószer, a gyengén bázikus aminoknál pedig katalizátor alkalmazása is.

Az irodalmi összefoglalóban (1.8.2. fejezet) tárgyaltakat figyelembe véve az ionfolyadék katalizátorok közül **2a-c**, valamint **2f** és **2g** bizonyultak a legaktívabb katalizátornak egyszerű α,β -telítetlen vegyületek és aminok vagy tiolok hetero-Michael-reakcióiban (**35. ábra**). Saját kísérleteim során elsősorban a **2a** katalitikus hatását kívántam vizsgálni. Jó aktivitásán túl mellette szólt egyszerű előállítási módja. Néhány esetben kísérletet tettem a **2b** vegyület, illetve további ionfolyadékok (**2f** és **2g**) alkalmazására is.



35. ábra Példák az aza-Michael-addíciót katalizáló ionfolyadékokra

A reakciókat minden esetben argon atmoszféra alatt kiviteleztem. Az inert körülmények alkalmazása az ionfolyadék levegőre való érzékenysége miatt vált szükségessé.

3.1.1. A felhasznált vegyületek előállítása

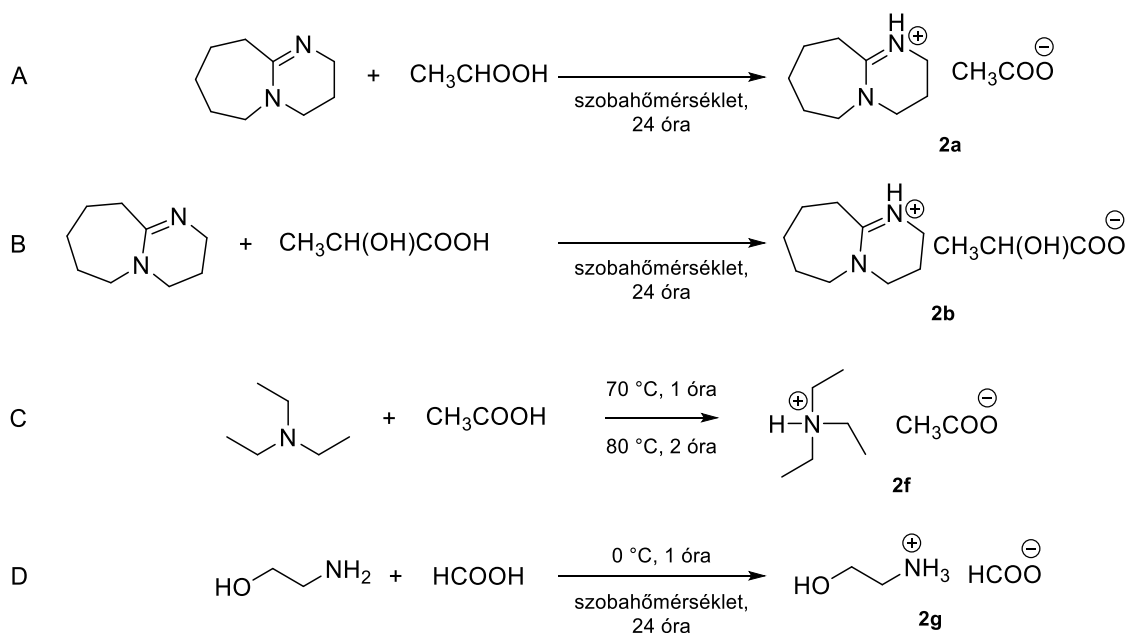
Az **1a** és **1b** vegyületeket (**34. ábra**) részben a Richter Gedeon Nyrt. bocsátotta rendelkezésünkre, de az **1b** szteroidot magam is előállítottam egyszerű báziskatalizált dezacetilezés során [331].

A [HDBU][OAc] (**2a**) és a [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadékokat a DBU, valamint a megfelelő sav 1:1 arányú keverékéből nyertem (**36. ábra**, A-B). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül kevertem atmoszférikus körülmények között. Feldolgozást követően az ionfolyadékokat argon atmoszféra alatt tároltam. Az analitikai adatok egyezést mutattak az irodalmi értékekkel [315,316].

A TEAA (**2f**) előállításához az ecetsavhoz képest 1 ekvivalens mennyiségű trietil-amint mértem be. Az elegyet 70 °C-on 1 órán át, majd 80 °C-on további 2 órán keresztül kevertem. Szárítást követően az ionfolyadékot argon alatt tároltam (**36. ábra**, C) [317].

A 2-HEAF (**2g**) ionfolyadékot 2-amino-etanol és hangyasav 1:1 arányú keverékéből állítottam elő (**36. ábra**, D). Kezdetben az amino-alkoholhoz jeges hűtés közben cseppenként hozzáadagoltam a hangyasavat. Ezt követően szobahőmérsékleten kevertem az elegyet 24 órán keresztül. Az ionfolyadékot éterral mostam, majd szárítottam [332].

A további, megvásárolt anyagokra vonatkozó információkat a 4.1. fejezet tartalmazza.



36. ábra A felhasznált ionfolyadékok előállítása

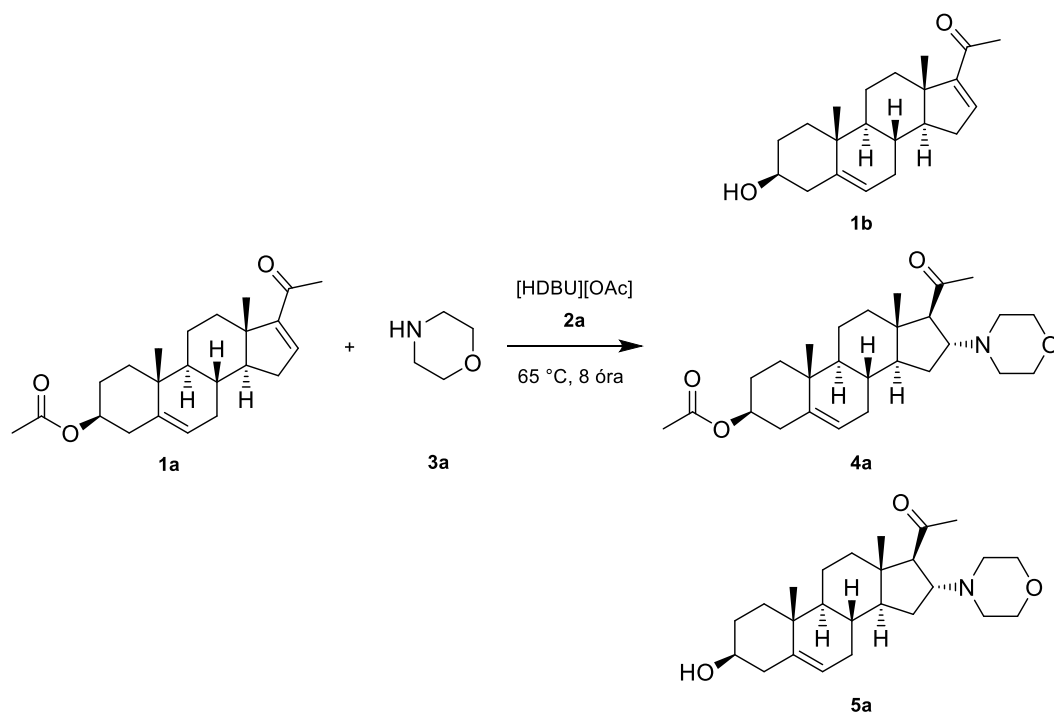
3.1.2. Szteroidok aza-Michael-addíciós reakciója ionfolyadék jelenlétében

Kutatómunkám első fázisában az **1a** és **1b** szteroidok 16-amino-szubsztituált származékait kívántam előállítani aza-Michael-addíciós reakciókban (**34. ábra**). Az α,β -telítetlen keton molekularészt tartalmazó kiindulási vegyületeket különböző alifás és aromás aminokkal reagáltattam a [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék jelenlétében. A **2a** kettős szerepet tölt be a reakció során. Katalizátorként és protikus oldószerként egyaránt működik. A megfelelő konverzió és hozam elérése mellett fontos szempont volt az ionfolyadék visszaforgathatóságának vizsgálata.

3.1.2.1. A 16-DPA (**1a**) és morfolin (**3a**) aza-Michael-addíciós reakciója ionfolyadék jelenlétében

Első lépésben a 16-DPA (**1a**) vegyületet ekvivalens mennyiségű morfolinnal (**3a**) reagáltattam [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék jelenlétében. Kezdetben a reakcióelegyet 65 °C-on 8 órán át kevertem argon atmoszféra alatt (**37. ábra**). A reakcióidő lejártával az elegyhez a szteroidra nézve 15 ml/mmol dietil-éter oldószert adtam. A szemmel is jól látható éteres és ionfolyadék fázisokat mágneses keverő segítségével kevertem. Ülepítést és fázisszétválást követően a terméket is tartalmazó éteres felső réteget egy fecskendő segítségével különítettem el az ionfolyadék fázistól. Az extrakciós folyamatot összesen

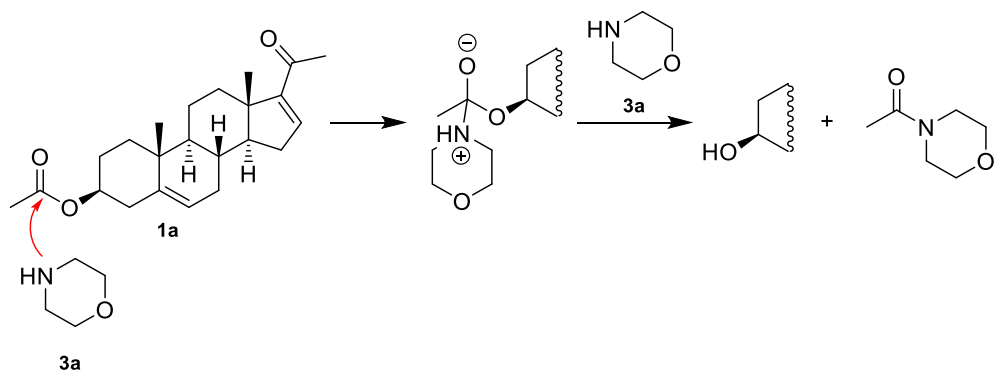
öt alkalommal végeztem el a termék maradéktalan elkülönítése érdekében. Az extraktumot vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam. A szilikagél lemezen a referenciákhoz képest három új UV-aktivitást mutató termékfolt jelent meg, melyek a kénsavas előhívást követően is láthatóvá váltak (**37. ábra, 1b, 4a, 5a**). Az extraktum bepárlását követően a termékeket oszlopkromatográfiás eljárással izoláltam.



37. ábra Az **1a** és a **3a** vegyületek reakciója **2a** ionfolyadék jelenlétében

Az **1b** és **5a** képződéséből arra lehet következtetni, hogy az aza-Michael-addíció mellett az **1a** szteroid észtercsoportja, valamint a morfolin (**3a**) közötti amidálási reakció is lejátszódik (**38. ábra**) [333]. A mellékreakciót korábban már megfigyelték az **1a** vegyület és primer aminok aza-Michael-addíciós reakciói során is [80]. Érdekes módon morfolin reakciópartner esetében nem írtak le hasonló átalakulást.

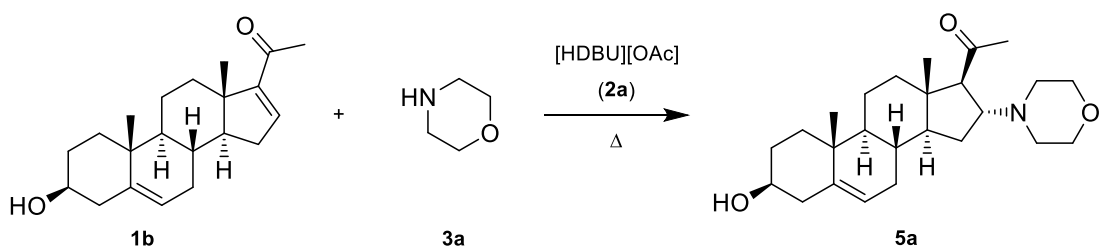
Ezt követően a melléktermékek képződésének elkerülése érdekében kiindulási szteroidként a 16-DHP (**1b**) vegyületet alkalmaztam.



38. ábra Az **1a** és a **3a** vegyületek amidálási melléreakciója

3.1.2.2. A 16-DHP (**1b**) és morfolin (**3a**) aza-Michael-addíciós reakciója ionfolyadék jelenlétében

A modellreakcióban egy ekvivalens mennyiségű morfolin (**3a**) reagenssel, [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék jelenlétében 65 C°-on, 8 órás reakcióban 69%-os hozammal sikerült előállítani az **5a** vegyületet (39. ábra, 1. táblázat, 2. sor). Melléktermék képződését nem tapasztaltam. A reakció feldolgozási folyamata és a termék tisztítása megegyezett az előző alfejezetben leírtakkal (3.1.2.1. fejezet).



39. ábra A 16-DHP (**1b**) és a morfolin (**3a**) reakciója **2a** ionfolyadék jelenlétében

Az **1b** szteroid és a morfolin (**3a**) aza-Michael-addíciós reakcióját ionfolyadék hozzáadása nélkül is megvizsgáltam (1. táblázat, 1. sor). Az irodalomban leírtól eltérően [80] a 8 órás reakcióidőt követően csak nyomokban tapasztaltam termékkepződést. Az elért eredmény a bázis katalizátor szükségességét támasztja alá.

A reakciókörülmények optimalizálása és a hozamok maximalizálása érdekében a kísérletet megismételtem 2, 5 és 10 ekvivalens mennyiségű morfolin (**3a**) alkalmazása mellett (1. táblázat, 3-5. sor). Az eredmények azt mutatják, hogy a reagens kétszeres feleslege jelentősen növeli a hozamot, de 5 ekvivalensnél nagyobb mennyiség hozzáadása már nem vezet jobb eredményre. A továbbiakban megvizsgáltam a reakcióidő csökkentésének és a hőmérséklet változtatásának a hatását is. A 4 órás reakcióidő

alkalmazása kedvezőtlen hatással volt az **5a** vegyület képződésére mind a 65 °C-on (**1. táblázat**, 6. sor), mind a 100 °C-on (**1. táblázat**, 9. sor) kivitelezett reakció esetén. Azonos bemérési arányokat és reakcióidőt alkalmazva összehasonlítottam a hőmérséklet hatását a hozamok nagyságára (**1. táblázat**, 4., 7., 8. sor). A 65 °C-os reakcióhoz képest 100 °C-on nem nőtt jelentősen az **5a** termék mennyisége, míg a 45 °C-os reakcióban alacsonyabb hozamot kaptam eredményül.

1. táblázat A 16-DHP (**1b**) és a morfolin (**3a**) reakcióiban elért hozamok különböző körülmények alkalmazása mellett^a

Sor	3a/1b molarány	Reakcióidő (óra)	Hőmérséklet (°C)	Hozam (%) ^b
1 ^c	10	8	65	0
2	1	8	65	69
3	2	8	65	89
4	5	8	65	91
5	10	8	65	91
6	10	4	65	53
7	5	8	45	39
8	5	8	100	92
9	5	4	100	65

^a 0,1 mmol **1b**, 0,7 mmol **2a**

^b ((mmol izolált **5a** termék)/(mmol **1b**)) × 100

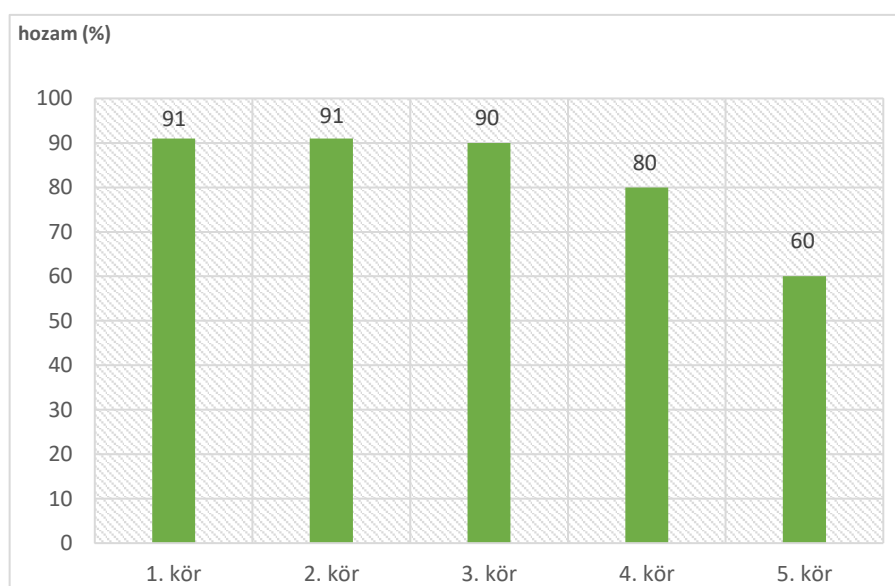
^c 0,1 mmol **1b**, ionfolyadék hozzáadása nélkül

Az **1. táblázat** adatai alapján összefoglalóan elmondható, hogy az **1b** és **3a** vegyületek aza-Michael-addíciója során ideális reakciókörülményeknek a 8 óra reakcióidő, 65 °C és az ötszörös reagens-felesleg alkalmazása adódott (**1. táblázat**, 4. sor).

A reakció reprodukálhatóságát is bizonyítottam: a fent leírt ideális reakciókörülmények között összesen három alkalommal állapítottam meg az **5a** vegyület előállításának hozamát. A kapott értékek 88-91% közé estek, ami a módszer megbízhatóságát bizonyítja.

A [HDBU][OAc] (**2a**) oldószerként is szerepet játszik a reakció során. Ennek megfelelően a **2a** ionfolyadék arányát (7 ekvivalens) a szteroid oldhatósága szabta meg. A további kísérleteim során is a modellreakció ideális körülményeit vettem alapul. Ugyanakkor egyes aminok alacsonyabb reaktivitását feltételezve általánosan tízszeres aminfelesleget alkalmaztam.

Az **5a** termék extrakcióját követően az ionfolyadék fázisról vákuumban melegítve elpárologtattam a maradék extrahálószeret. A regenerált ionfolyadékhoz hozzámértem az **1b**, valamint a **3a** vegyületeket. A folyamatot többször megismételve az ionfolyadék újrafelhasználhatóságát további 4 körön keresztül vizsgáltam (**40. ábra**). Az első három kísérletben közel azonos hozammal állítottam elő az **5a** vegyületet. A negyedik és az ötödik körben ez az érték 80-, illetve 60%-ra csökkent. A hozamcsökkenésre magyarázattal szolgálhat némi ionfolyadék veszteség az újrafelhasználás során, amit a kis anyagmennyiségek miatt nehéz elkerülni.



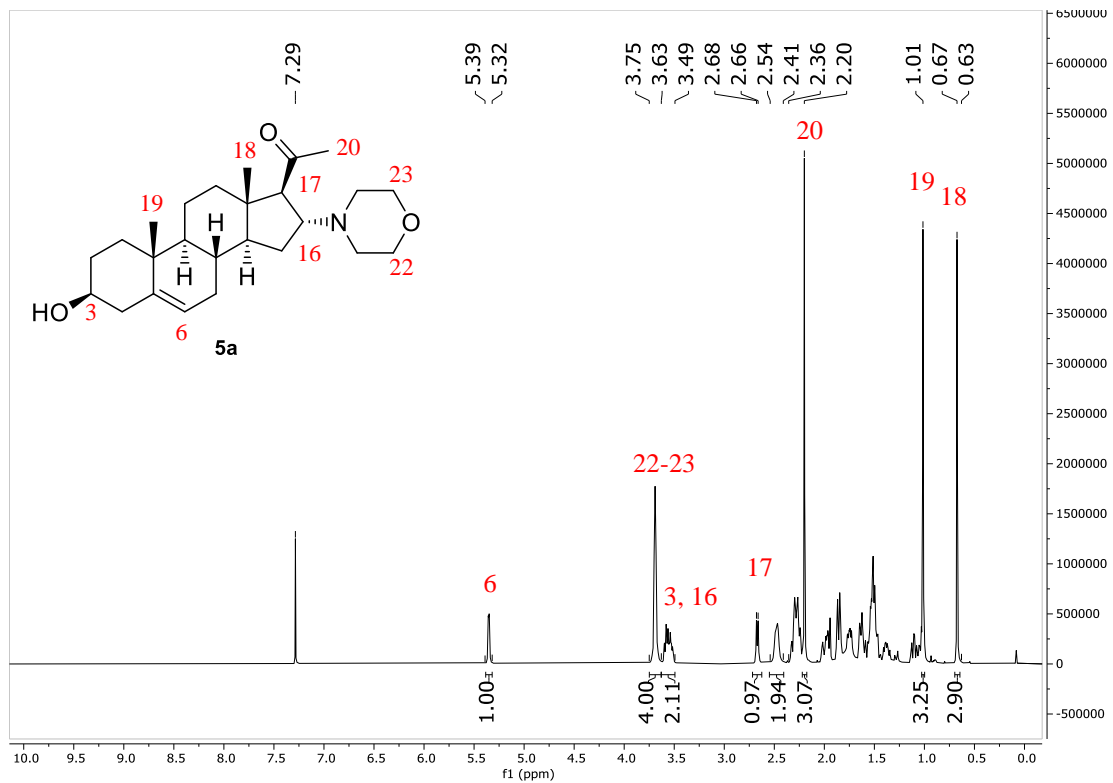
$$\text{Hozam (\%)} = \left(\frac{\text{mmol izolált } \mathbf{5a} \text{ termék}}{\text{mmol } \mathbf{1b}} \right) \times 100$$

Reakciókörülmények: T= 65 °C, 8 óra, 0,1 mmol **1b**, 1 mmol **3a**, 0,7 mmol **2a**

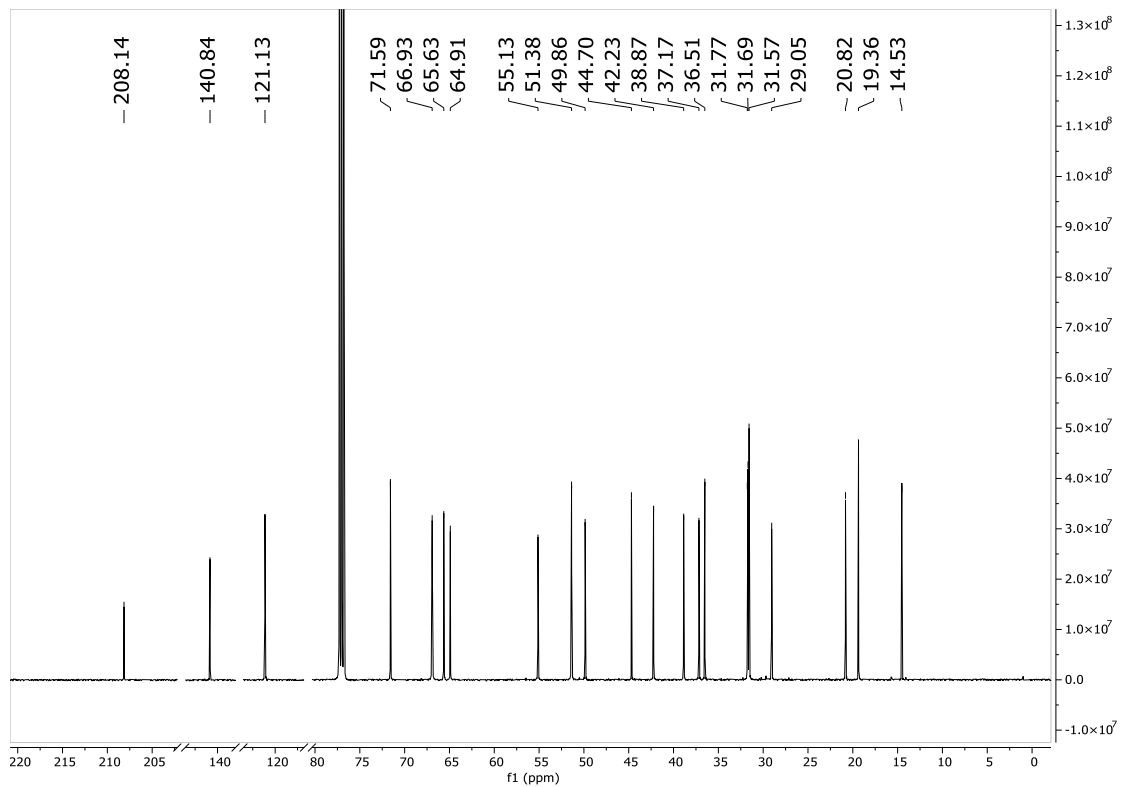
40. ábra Az **5a** addíciós termék hozamai a 16-DHP (**1b**) és morfolin (**3a**) reakciójában az egyes kísérletekben

Az **5a** termék szerkezetét különböző spektroszkópai módszerekkel igazoltam. Az ¹H-NMR spektrumban megjelentek a morfolin protonjainak jelei 3,75 és 3,63 ppm között (**41. ábra**, **22-23**). A 17-es proton dublettje 2,67 ppm-nél volt látható (**41. ábra**, **17**). A 16-os olefin proton multipllettjének eltűnése szintén az addíciót támasztja alá. A morfolin metilén szénatomjainak jelei 66,9 és 55,1 ppm-nél azonosíthatók a ¹³C-NMR spektrumban (**42. ábra**). Az IR spektrumban látható volt a morfolin C-O-C-kötés vegyértékrezgése 1115 cm⁻¹-nél. A HRMS spektrumban az addíciós terméknek megfelelő [M+H]⁺ tömeget kaptunk eredményül. A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását HSQC és ROESY spektrumok segítségével igazoltam. A 18-CH₃ protonok

besugárzásakor jelnövekedést tapasztaltam a 20-CH₃ protonok jelén, valamint a 16-H-hoz tartozó multipletten, ez alapján 16-H β-térállású.



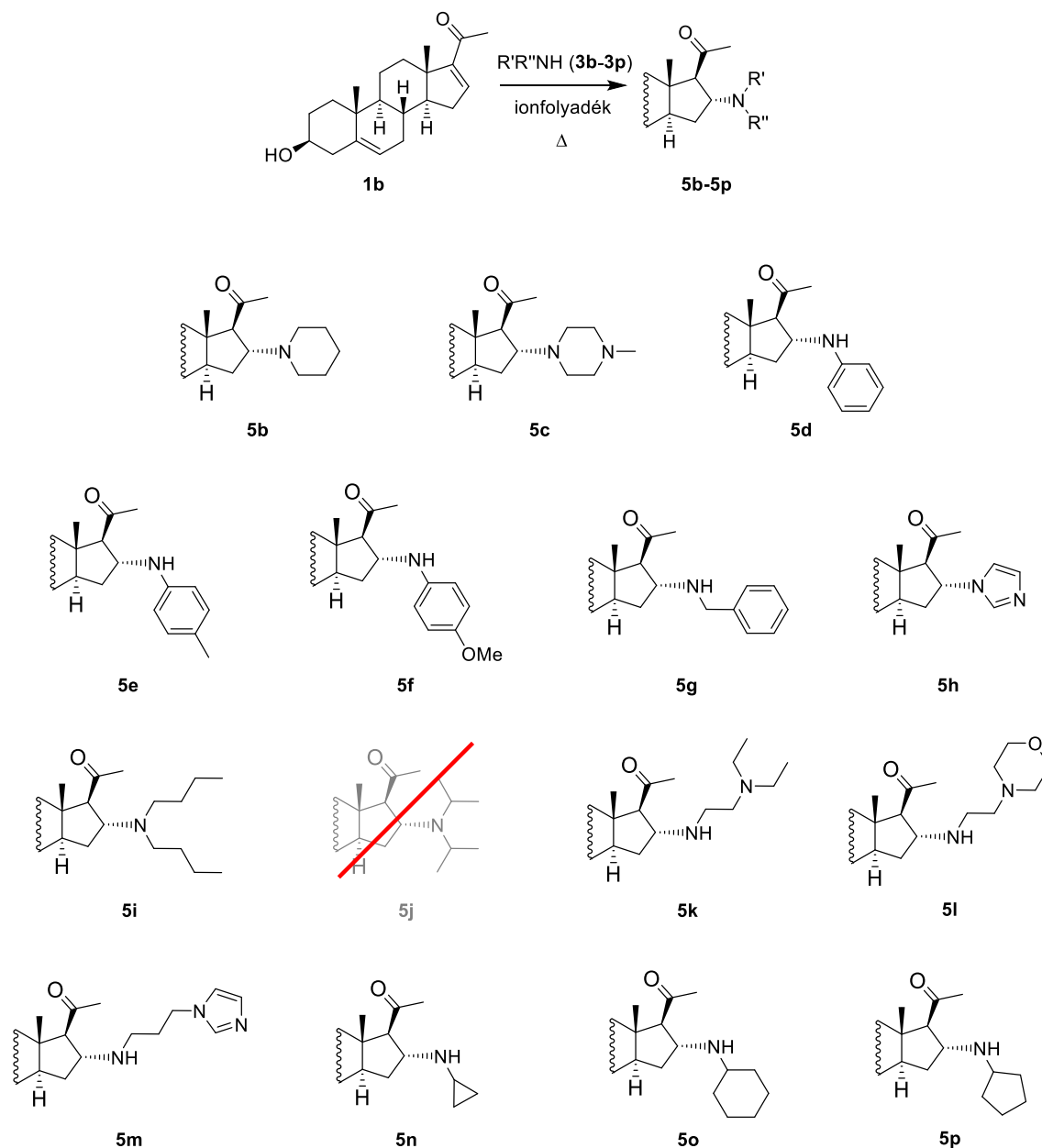
41. ábra Az előállított 5a vegyület ¹H-NMR spektruma



42. ábra Az előállított 5a vegyület ¹³C-NMR spektruma

3.1.2.3. A 16-DHP (1b) és különféle aminok (3b-3p) aza-Michael-addíciós reakciója ionfolyadék jelenlétében

Ezt követően további 15 különböző alifás és aromás amin felhasználásával is vizsgáltam az **1b** szteroid aza-Michael-addícióját (**43. ábra**). Az elvégzett kísérleteket és azok eredményeit a **2. táblázat** tartalmazza.



43. ábra Az **1b** szteroid aza-Michael-adduktumainak szerkezete

2. táblázat A 16-DHP (**1b**) szteroid aza-Michael-addíciós reakciója aminosokkal^a

Sorszám	Amin reagens	3b-3p/1b mólarány	Reakcióidő (óra)	Termék	Hozam (%) ^b
1	piperidin (3b)	10	8	5b	60
2	piperidin (3b)	2	15	5b	86
3	piperidin (3b)	10	15	5b	93
4	<i>N</i> -metilpiperazin (3c)	10	8	5c	90
5	anilin (3d)	10	8	5d	46
6	anilin (3d)	10	15	5d	55
7 ^c	anilin (3d)	10	8	-	0
8	4-metilanilin (3e)	10	8	5e	42
9	4-metilanilin (3e)	10	15	5e	52
10	4-metoxianilin (3f)	10	15	5f	77 ^d
11 ^e	4-metoxianilin (3f)	10	15	5f	64
12 ^e	benzil-amin (3g)	10	8	5g	82
13	imidazol (3h)	10	8	5h	72 ^d
14 ^e	imidazol (3h)	10	8	5h	70
15	dibutil-amin (3i)	10	8	-	0
16	dibutil-amin (3i)	10	15	5i	23
17	diizopropil-amin (3j)	10	8	-	0
18	<i>N,N</i> -dietil-etiléndiamin (3k)	10	8	5k	48
19	4-(2-aminoetil)morfolin (3l)	10	8	5l	76
20	1-(3-aminopropil)imidazol (3m)	10	8	5m	70 ^d
21 ^e	1-(3-aminopropil)imidazol (3m)	10	8	5m	65
22	ciklopropil-amin (3n)	10	8	5n	68
23	ciklohexil-amin (3o)	10	8	5o	74
24	ciklopentil-amin (3p)	10	15	5p	85

^a Reakciókörülmények: 0,2 mmol szteroid (**1b**), 300 mg [HDBU][OAc](**2a**), **1b**/amin (**3b-3p**) arány = 1/10, 65 °C (4.3.1. fejezet, A módszer)

^b (mmol izolált termék (**5b-5p**))/(mmol szteroid (**1b**)) × 100

^c Ionfolyadék hozzáadása nélkül (4.3.1. fejezet, D módszer)

^d Termék izolálása a reakcióelegy teljes feloldásával DCM-ban, majd vizes extrakcióval (4.3.1. fejezet, B módszer)

^e [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadék alkalmazása (4.3.1. fejezet, C módszer)

A piperidint (**3b**) az **1b** szteroiddal reagáltatva a 8 órás 65 °C-os reakcióban, tízszeres amin felesleg alkalmazása mellett 60%-os hozamot sikerült elérni (2. táblázat, 1. sor). A reakcióidőt 15 órára növelve 93%-ra növekedett a hozam (2. táblázat, 3. sor). A 15 órás

reakcióban az aminfelesleg csökkentése észrevehetően kisebb átalakuláshoz vezetett (**2. táblázat**, 2. sor).

Míg a gyűrűs szekunder aminok (**3a-3c**) addíciójában jó-kiváló hozammal sikerült izolálni a termékeket (**1. táblázat** és **2. táblázat**, 1-4. sor), addig a nyíltláncú származékok (**3i, 3j**) nem, vagy nehezen léptek reakcióba és hosszú reakcióidő után is csak minimális átalakulást eredményeztek (**2. táblázat**, 15-17. sor).

Aromás aminok jelenlétében közepes hozammal jutottam a termékekhez (**2. táblázat**, 5. és 8. sor). A reakcióidő növelése csak kis mértékben javította az eredményt (**2. táblázat**, 6. és 9. sor). A folyadék halmazállapotú anilin esetén az ionfolyadék-mentes reakciót is kipróbáltam, de átalakulást nem tapasztaltam (**2. táblázat**, 7. sor). Az anilinszármazékok közül a 4-metoxi-vegyület vezetett a legnagyobb átalakuláshoz (**2. táblázat**, 10. sor).

A nem aromás primer aminok (**3k-3p**) közül az *N,N*-dietyl-etyléndiamin (**3k**) bizonyult a legkevésbé reakcióképesnek (18. sor), a többi amin reakciója jó hozammal szolgáltatta a termékeket.

Az **5f, 5g, 5h, 5m** termékek extrakciója azonban nem volt teljes dietil-éter, majd toluol oldószerek alkalmazása esetén sem. Egyéb polárosabb oldószerek az ionfolyadék oldhatósága miatt nem bizonyultak alkalmas extrahálószernek. Ezért az **5f, 5h, 5m** vegyületek izolálásához először a teljes reakcióelegyet diklórmétánban (DCM) feloldottam. Az ionfolyadékot vizes extrakcióval különítettem el a szerves fázistól. A DCM fázis bepárlását követően oszlopkromatográfiás elválasztás után megfelelő hozamokkal nyertem a céltermékeket (**2. táblázat**, 10., 13. és 20. sor). Ezt követően egy másik ionfolyadékkal, a [HDBU][Lac]-tal (**2b**) is megvizsgáltam a reakciók kimenetelét a **3f, 3g, 3h** és **3m** reakciópartnerekkel (**2. táblázat**, 11., 12., 14. és 21. sor). Az ionfolyadékok katalitikus hatásának összehasonlítása érdekében az **1b** ionfolyadékban végzett addíciókkal azonos reakcióidőt alkalmaztam. A reakció lejátszódását követően toluol extrahálószerrel maradéktalanul sikerült megvalósítani az **5f, 5g** és **5m** termékek elválasztását (**2. táblázat**, 11., 12. és 21. sor).

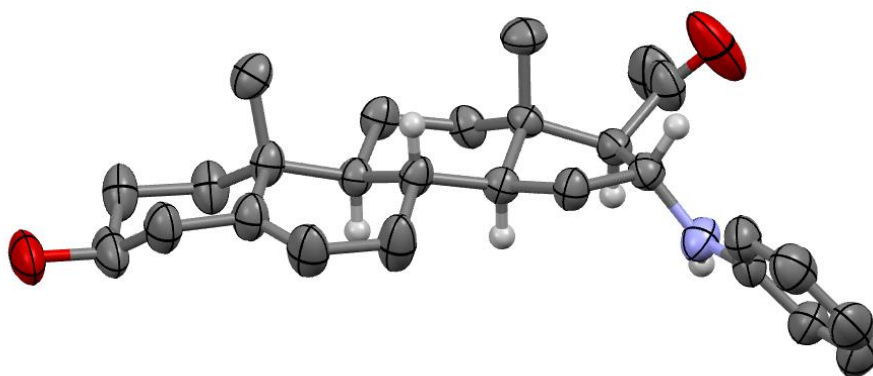
Az imidazol (**3h**) reagens esetében sajnos még a [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadék használatával sem tudtam az extrakciót reprodukálható módon megvalósítani. A szokásos 5×1,5 ml toluol extrahálószer alkalmazva, a tisztítási folyamatot követően a hozam 70%-nak adódott (**2. táblázat**, 14. sor). A kísérletet többször megismételve az extrakció esetenként sokkal több oldószert igényelt (10×1,5 ml).

A [HDBU][OAc] (**2a**) és [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadékok eltérő bázicitása hatással lehet a katalitikus aktivitásukra. A tejsav erősebb sav, mint az ecetsav, így a belőle képződő laktát anion kevésbé bázikus tulajdonságú. Ennek megfelelően a [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadék alkalmazása esetén alacsonyabb hozamok elérését vártam. Ettől eltérően a **2a** és **2b** ionfolyadékok katalitikus aktivitása között csak minimális különbséget tapasztaltam, bár a hozamok rendre valamivel alacsonyabbak voltak a **2b** ionfolyadék jelenlétében végzett reakciókban kapottaknál. A különbség azonban adódhat az eltérő feldolgozási körülményekből is.

Az elért hozamok alapján az aminok szerkezet-reaktivitás összefüggésének értelmezésére a 3.1.4.1. fejezetben részletesen kitérek.

Az összesen 15 sikeresen előállított vegyület közül 14 új származék. Szerkezetüket minden esetben $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR és HRMS módszerekkel támasztottam alá. Az analitikai adatokat a metodikai rész tartalmazza (4.4.1. fejezet). A benzil-amminnal képzett **5g** származék ismert vegyület, a mérési eredmények megegyeznek az irodalmi értékekkel [80]. A további származékok esetén (**3b-3p**) mért $^1\text{H-NMR}$ spektrumokban látható eltolódási értékek és csatolási állandók alapján szintén a 16-H β -térállását, valamint a beépülő aminok α -térállását feltételezhetjük.

Az **5d** addíciós termékből DCM oldószer jelenlétében egykristályt növesztve röntgendiffrakciós vizsgálattal is sikerült igazolnom annak szerkezetét (**44. ábra**). A 17-es szénatomhoz kapcsolódó szubsztituens β -térállását, valamint a C-16 szubsztituens α -helyzetét a röntgenszerkezet is bizonyítja. Ez összhangban van az **5a** vegyület esetén bemutatott 2D NMR mérési eredményekkel.



44. ábra Az **5d** termék röntgendiffrakciós képe

3.1.2.4. Az aza-Michael-addíció során előállított vegyületek biológiai hatásvizsgálata

Az előállított vegyületek C_{17,20}-liáz inhibitor hatását a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján vizsgálták. A C_{17,20}-liáz enzim aktivitását és gátlását *in vitro* határozták meg, enzimforrásként patkányhere-homogenizátumot alkalmazva. A vizsgálat során a 17-hidroxiprogesteron androszt-4-én-3,17-dionná történő átalakulását radiosubsztrát inkubációs módszerrel mérték.

A kapott relatív konverzió és IC₅₀ értékeket a **3. táblázat** mutatja. A relatív konverziót akkor tekintjük 100%-nak, ha a 17-hidroxiprogesteron átalakulása teljes, ekkor nem történik inhibíció. A relatív konverzió értékek meghatározása 50 µM inhibitor koncentráció alkalmazása mellett történt. Az IC₅₀ érték azt a koncentráció értéket jelenti, ahol a relatív konverzió értéke 50%. A táblázati értékek alapján az általam előállított szteroidok közepes gátlási eredményeket mutattak. A 16-DHP (**1b**) és az imidazol (**3h**) reakciójából származó addíciós termék (**5h**) bizonyult a leghatékonyabb C_{17,20}-liáz inhibitornak.

3. táblázat Az előállított aza-Michael adduktumok C_{17,20}-liáz inhibitor aktivitása

Termék	Relatív konverzió ± S. D. ^a (%)	IC ₅₀ ± S. D. (µM)
5a	36 ± 3	32 ± 8
5b	56 ± 6	>50
5c	48 ± 3	46 ± 9
5d	59 ± 5	>50
5e	63 ± 6	>50
5f	72 ± 6	>50
5g	38 ± 4	22 ± 9
5h	19±2	1.8±0.36
5k	28±4	9.3±1.3
5l	41±5	21±8
5m	62±12	>50
5n	62±11	>50
5o	10 ± 3	9.1 ± 4
5p	42±8	9.5±1.3
abirateron (referencia)		0.0125±0.0015
ketokonazol (referencia)		0.32±0.02

^a: S.D.: átlag szórása, n=2.

3.1.3. Szteroidok tio-Michael-addíciós reakciója ionfolyadék jelenlétében

Kísérleti munkám következő fázisában a pregnenolon kéntartalmú származékainak hasonló módszerrel történő előállítását vizsgáltam. Az **1a** szteroid C16 helyen módosított kéntartalmú származékai multidrog rezisztencia (MDR) ellenes hatással rendelkeznek [83].

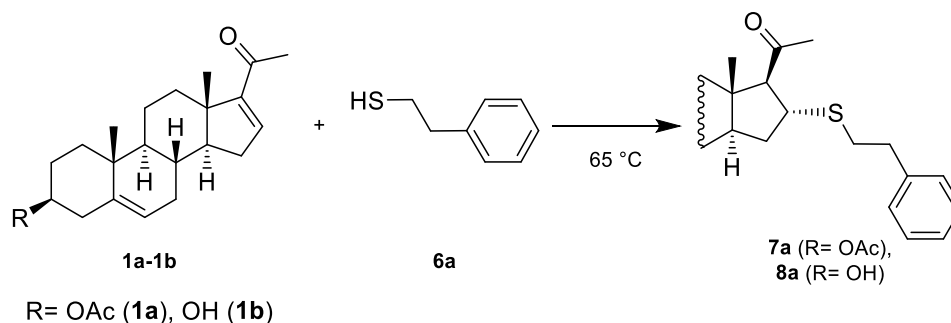
Az **1a** és **1b** szteroidokat különböző aromás és alifás tiolokkal reagáltattam tio-Michael-addíciós reakciókban (**34. ábra**). Oldószerként és katalizátorként a [HDBU][OAc] (**2a**) mellett néhány esetben a [HDBU][Lac] (**2b**), a TEAA (**2f**) és a 2-HEAF (**2g**) vegyületek (**35. ábra**) hatékonyságát terveztem vizsgálni. Az ionfolyadék újrafelhasználhatóságának bizonyítása kísérleti munkámnak szintén részét képezte.

A reakciókörülmények megválasztásánál (hőmérséklet, ionfolyadék mennyisége) az aza-Michael-addíció tapasztalatait vettem alapul. A 8 órás reakcióidő alkalmazása mellett néhány esetben vizsgáltam a 4 órás reakciókban elérhető hozamokat, valamint meghatároztam az optimális tiol/szteroid arányt. Az aza-származékokhoz hasonlóan a termékek GC módszerekkel nem voltak analizálhatók, így az egyes kísérletek eredményességét az oszlopkromatográfias elválasztás után kapott hozamok alapján állapítottam meg.

Az alkalmazott vegyületek előállítását az 3.1.1. alfejezetben ismertettem. A megvásárolt anyagokra vonatkozó információkat a 4.1. fejezet tartalmazza.

3.1.3.1. 16-DPA (**1a**) és a 16-DHP (**1b**) szteroidok tio-Michael-addíciója 2-fenil-etántiol (**6a**) reagenssel ionfolyadékban

Kezdetben az **1a** és **1b** szteroidokat ekvivalens mennyiségű 2-fenil-etántiollal (**6a**) reagáltattam különböző körülmények között (**45. ábra**). Az elvégzett kísérletek eredményeit a **4. táblázat** tartalmazza.



45. ábra Az **1a** és az **1b** szteroidok reakciója a 2-fenil-etántiollal (**6a**)

4. táblázat A 16-DPA (**1a**), 16-DHP (**1b**) szteroidok és 2-fenil-etántiol (**6a**) reakciójának eredménye különböző körülmények között^a

Sor	Szteroid	Reakcióidő (h)	Termék	Hozam (%) ^b
1 ^c	1a	8	7a	25
2	1a	8	7a	77
3	1a	4	7a	67
4	1b	8	8a	72

^a 0,1 mmol **1a** vagy **1b**, 0,7 mmol **2a**, 65 °C, **6a/1a** vagy **1b** molarány 1:1 (4.3.2. fejezet, A és D módszerek)

^b ((mmol izolált **7a/8a** termék)/(mmol **1a** vagy **1b**)) × 100

^c 0,1 mmol **1a**, ionfolyadék hozzáadása nélkül (4.3.2. fejezet, C módszer)

Először az ionfolyadék használatának szükségességét igazoltam. A reagens (**6a**) folyadék halmazállapotú, így alkalmas lehet oldószer nélküli reakciók kivitelezéséhez. Az **1a** szteroidhoz képest 1 ekvivalens mennyiségű **6a** alkalmazása mellett oldószer- és katalizátormentes reakciókörülmények között 8 óras, 65 °C-os reakcióban 25%-os hozammal képződött a **7a** vegyület (**4. táblázat**, 1. sor).

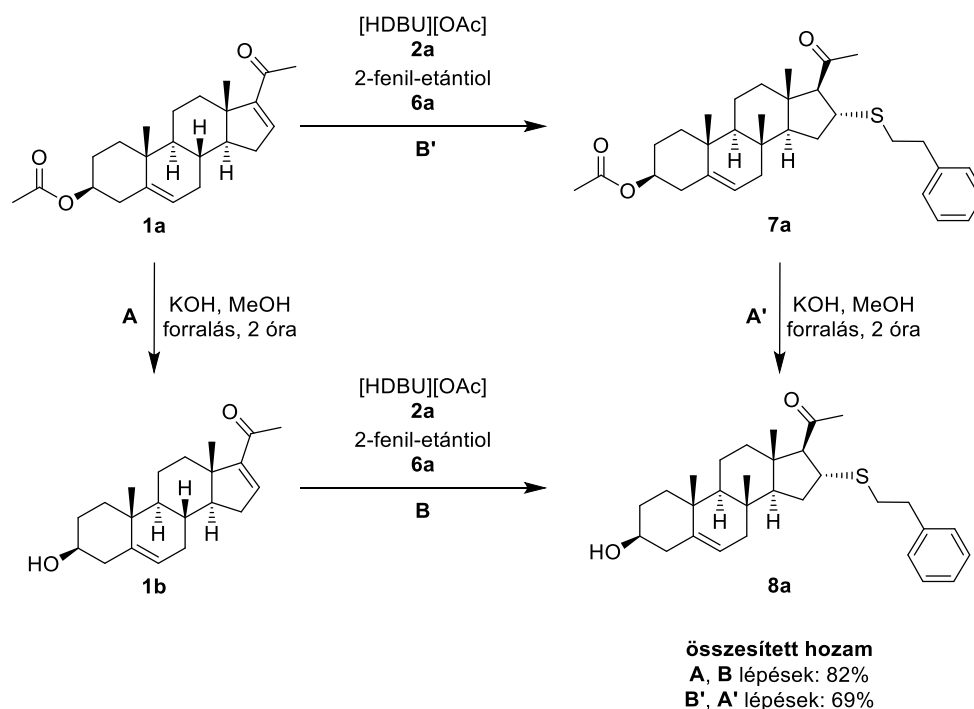
A továbbiakban oldószerként és katalizátorként bázikus [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadékot alkalmaztam 7 ekvivalens mennyiségben. A reakcióelegyet 65 °C-on kevertem argon atmoszféra alatt 4 vagy 8 órán át. A 3.1.2. fejezetben ismertetett feldolgozási és tisztítási folyamatot követően állapítottam meg a hozamok nagyságát (**4. táblázat**, 2-4. sor). Az eredmények alapján elmondható, hogy az ionfolyadék alkalmazása jelentősen növelte az átalakulást (**4. táblázat**, 2. sor). A reakcióidő csökkentése 4 órára alacsonyabb hozamot eredményezett (**4. táblázat**, 3. sor). Hosszabb reakcióidő esetén magasabb volt a hozam, de a különbség nem volt annyira jelentős, hogy érdemes lett volna 8 óránál hosszabb melegítést alkalmazni. Az **1a** és **1b** kiindulási szteroidok azonos reakciókörülmények alkalmazása mellett jelentős reaktivitásbeli különbséget nem mutattak (**4. táblázat**, 2. és 4. sor).

A reakció reprodukálhatóságának vizsgálatokor a **4. táblázat**, 2. sorában feltüntetett körülmények között összesen három alkalommal állapítottam meg az **7a** vegyület előállításának hozamát. A kapott értékek 75-79% közé estek, ami bizonyítja a katalitikus rendszer és a feldolgozási módszer megbízhatóságát.

Az előző kísérleti fejezetben (3.1.2.1.) az **1a** szteroid aza-Michael-addíciója során az **1a** dezacetilezését tapasztaltam. Tiol reagens alkalmazása mellett azonban az extraktumok vizsgálata során a szilikagél lemezen a referenciákhoz képest egyetlen új UV-aktivitást mutató termékfolt jelent meg. Kénsavas előhívást alkalmazva sem tapasztaltam melléktermék képződésre utaló jelet. Ez megerősíti azt a feltételezést, miszerint az **1a** → **1b** átalakulást az amin katalizálja, ugyanakkor a **2a** ionfolyadék nem vesz részt a folyamatban.

A 16-DHP (**1b**) kiindulási vegyület és a **8a** termék elválasztása a hasonló retenciók miatt problémát okozott. Az oszlopkromatográfiás tisztítást többször megismételve sikerült a terméket izolálnom. A **8a** vegyület előállítására ezért egy további módszert is megkíséréltem (**46. ábra**). A **4. táblázat** 2. sorában feltüntetett körülmények között előállítottam a **7a** vegyületet (**46. ábra, B'**). Ezt követően a **8a** céltermékhez a **7a** vegyület dezacetilezésével jutottam (**46. ábra, A'**).

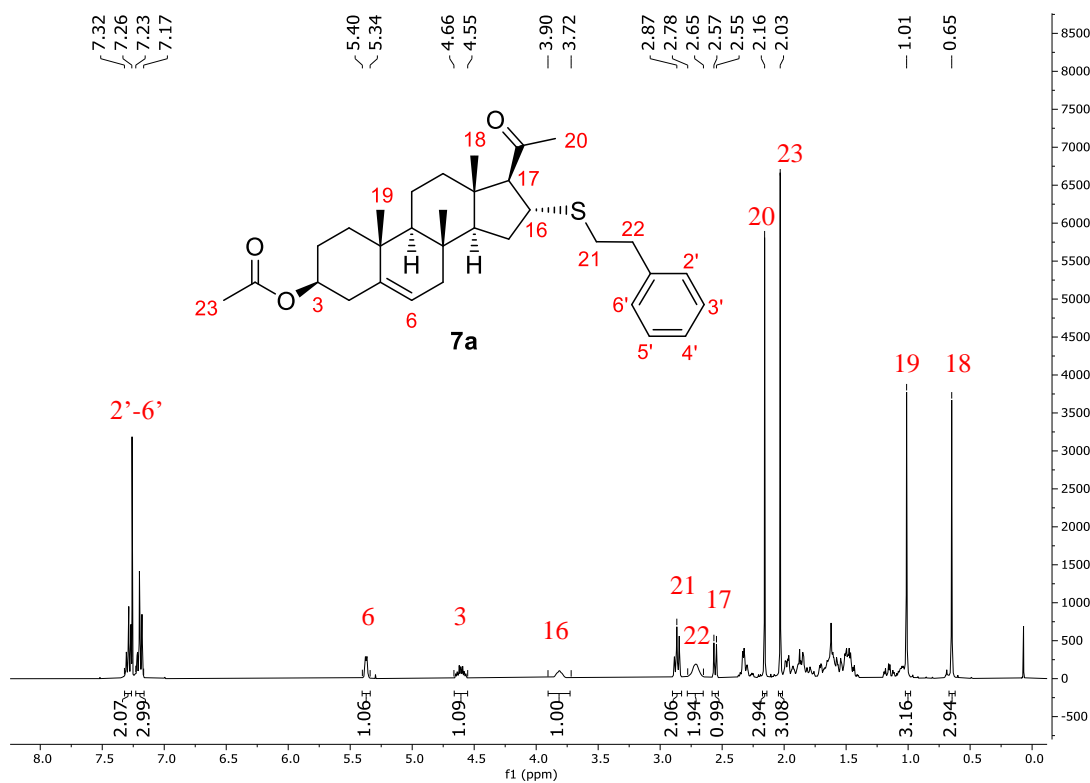
A **8a** vegyület a **7a** vegyülethez képest jelentősen alacsonyabb R_f értéke következtében tisztítása jóval egyszerűbbnek bizonyult. A kétféle előállítási módszert és az összesített hozamokat a **46. ábra** szemlélteti. Az eredményeket összevetve látható, hogy a nehézkes elválasztás ellenére az eredeti, **A** és **B** lépéseket követő reakcióút bizonyult kedvezőbbnek, így a későbbiek folyamán is eszerint jártam el.



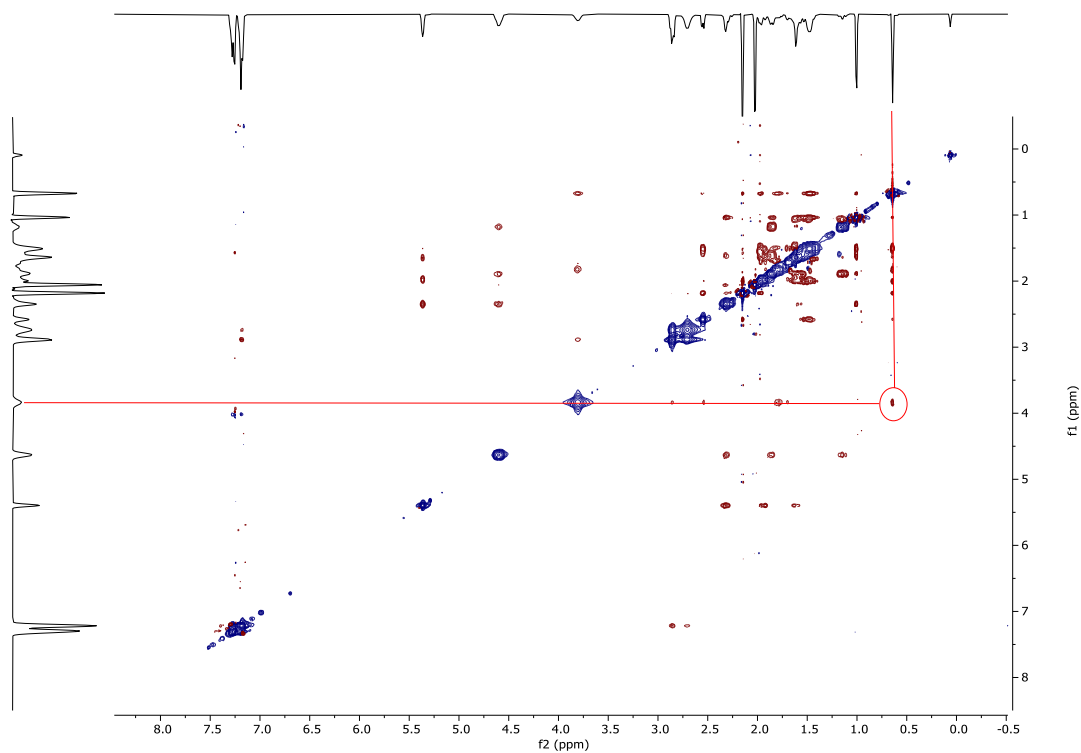
46. ábra A **8a** adduktum kétféle előállítási módszere és azok összesített hozamai

A **7a** és **8a** termékek szerkezetét $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS, valamint infravörös spektrumok alapján igazoltam.

A **7a** $^1\text{H-NMR}$ spektrumában 7,17-7,32 ppm között megjelentek az aromás protonok jelei (**47. ábra**, 2',6'). Emellett a kénatommal szomszédos metilénsoport tripléttje 2,87 ppm eltolódásnál, míg a benzil-helyzetű metilénsoport jelei 2,65-2,78 ppm között jelentek meg (**47. ábra**, 21, 22). A 16-os proton multipléttje (**47. ábra**, 16) a 16-DPA (**1a**) protonjához képest alacsonyabb tartományban, 3,72-3,90 ppm között látható. Ez a kettőskötés megszűnésével magyarázható. A 17-es proton dublettjének megjelenése (**47. ábra**, 17) 2,56 ppm-nél szintén az addíciót támasztja alá. A $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumban jól azonosíthatók az aromás szénatomok jelei 139,8 ppm; 128,65 ppm; 128,64 (2C) ppm és 128,58 (2C) ppm értékeknél. Az etilénsoport szénatomjainak jelei 34,8-, valamint 36,2 ppm-nél jelentek meg. Az IR spektrumban az **1a** szteroidra is jellemző acetoxi-, illetve karbonilsoport C=O vegyértékrezgései mellett az aromás C-H -rezgések jelei is azonosíthatók voltak. Azonban a tioéterekre jellemző C-S-C rezgések nem voltak jól láthatók, mivel azok az ujjlenyomat tartományba esnek. A HRMS spektrumban az addíciós terméknek megfelelő $[\text{M}+\text{H}]^+$ tömeget kaptunk eredményül.



47. ábra A 7a termék $^1\text{H-NMR}$ spektruma (CDCl_3)

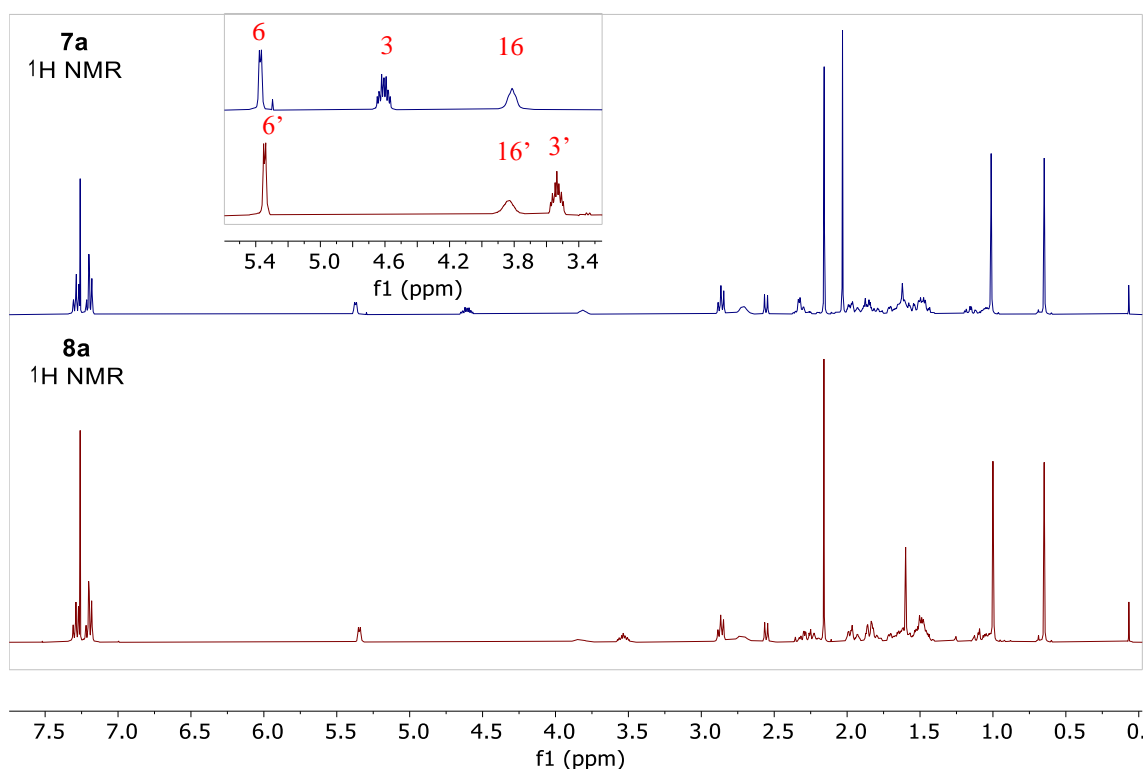


48. ábra A 7a termék NOESY spektruma (CDCl_3)

A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását NOESY spektrum segítségével határoztam meg (48. ábra). A β -térállású 18- CH_3 protonok (48. ábra, 18) besugárzásakor

a vele azonos térállású 20-CH₃ protonok jelén, valamint 16-H-n (48. ábra, 16) jelnövekedést tapasztaltam. Egyúttal ezzel a 17-H, valamint a tioéter funkciós csoport α -térállása is bizonyítottá vált.

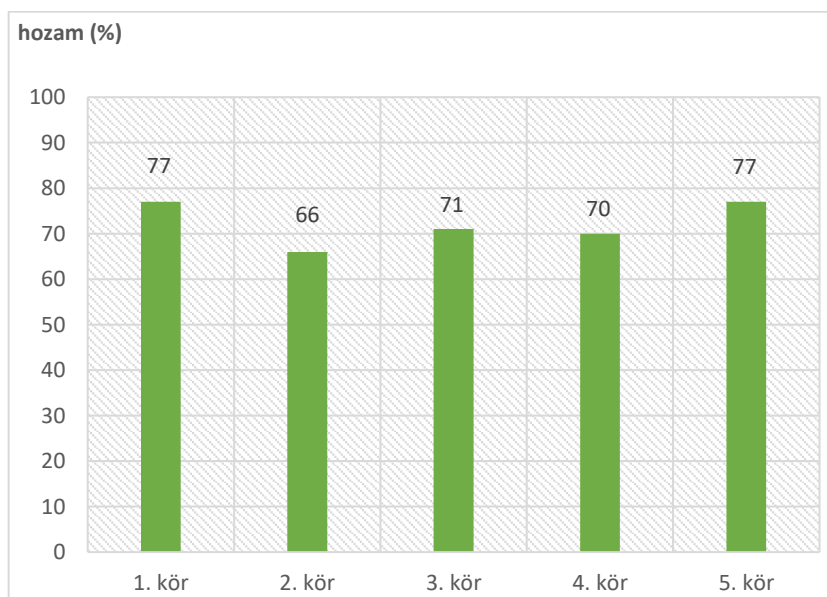
A 8a termék ¹H-NMR spektrumában a 7a termékhez hasonlóan, az aromás protonok jeleit 7,26-7,32 ppm között azonosítottam. A 6-H (49. ábra, 6') valamint a 16-H (49. ábra, 16') a korábbiakkal azonos kémiai eltolódásnál jelentkeztek. A 7a termékhez képest a 3-H proton multiplett jele azonban alacsonyabb eltolódásnál, 3,47-3,59 ppm között volt látható (49. ábra, 3'). A különbséget a 3-as pozícióban, az acetoxicsoport helyett a kevésbé elektronszívó hatású hidroxilcsoport jelenléte okozza. A kiindulási vegyület (1b) ¹H-NMR spektrumával összehasonlítva a 3-H eltolódási értékek egyezést mutattak.



49. ábra A 7a és 8a termékek ¹H-NMR spektrumai (CDCl₃)

A ¹³C-NMR spektrumában 140,8 ppm; 128,63 (2C) ppm; 128,57 (2C) ppm és 128,7 ppm-nél jelentkeztek az aromás szénatomok jelei. Az IR spektrumában megjelent a hidroxilcsoportra jellemző rezgés 3350 cm⁻¹-nél, valamint egy C=O vegyértékrezgés látható volt 1706 cm⁻¹-nél. A HRMS mérés spektrumában a várt termék Na adduktumát azonosítottam.

A **7a** termék extrakcióját követően az ionfolyadék fázisról vákuumban melegítve elpárologtattam a maradék oldószert. Az **1a** kiindulási szteroidot és a **6a** reagenst az ionfolyadékhoz újra bemérve, azonos reakciókörülményeket alkalmazva megismételtem a tio-Michael-addíciót. Megállapítható, hogy a [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék katalitikus hatása nem csökkent az öt egymást követő kísérlet során, közel azonos hozammal sikerült előállítani a **7a** terméket (**50. ábra**). (Az eltérések nem mutatnak tendenciát és valószínűleg a kromatográfias elválasztás eltérő sikerével magyarázhatók.)



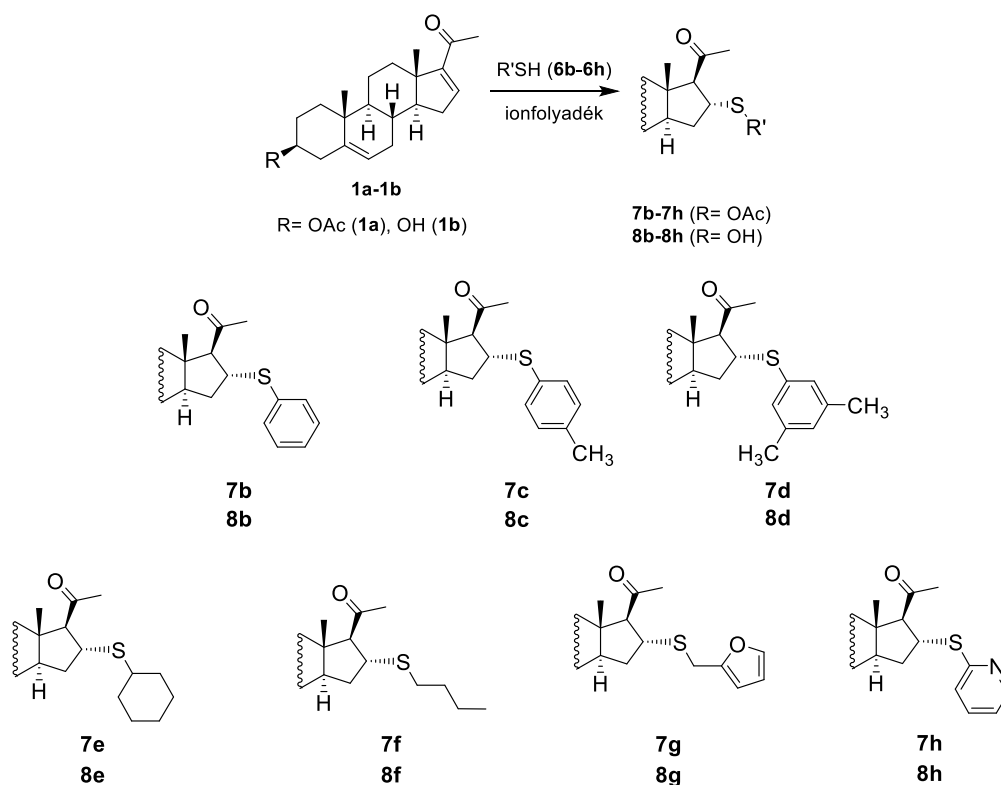
$$\text{Hozam (\%)} = (\text{mmol izolált } \mathbf{7a} \text{ termék}) / (\text{mmol } \mathbf{1a}) \times 100$$

Reakciókörülmények: [HDBU][OAc](**2a**)/**1a** arány 7/1, **1a**/**6a** arány 1/1, 8 óra, 65 °C

50. ábra A **7a** addíciós termék hozama 16-DPA (**1a**) és 2-fenil-etántiol (**6a**) reakciójában a katalizátor/oldószer visszaforgatásakor

3.1.3.2. 16-DPA (**1a**) és a 16-DHP (**1b**) szteroidok tio-Michael-addíciója tiolokkal (**6b-6h**) ionfolyadékban

További tiolok jelenlétében az **51. ábrán** feltüntetett származékokat állítottam elő az **1a** és **1b** kiindulási szteroidok felhasználásával. A (**7a** és **8a** tioétereket is beszámítva) összesen 16 sikeresen előállított vegyület közül 14 új származék. Szerkezetüket minden esetben ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR és HRMS módszerekkel támasztottam alá. Az analitikai adatokat a metodikai rész tartalmazza (4.4.2. fejezet). A tiofenollal (**6b**) és a ciklohexántiollal (**6e**) képzett **7b** és **7e** származékok ismert vegyületek, a mérési eredmények jó egyezést mutattak az irodalmi értékekkel [83].



51. ábra Az **1a** és **1b** szteroidok tio-Michael adduktumainak szerkezete

Ekvivalens mennyiségű tiofenolt (**6b**), 4-metil-tiofenolt (**6c**) vagy alkántiolokat (**6e-6g**) az **1a** szteroiddal reagáltatva, [HDBU][OAc] (**2a**) jelenlétében, 65 °C-on, 8 óras reakcióidőt követően 59-73%-os hozammal különítettem el a termékeket (**5. táblázat**, 1., 5., 14., 17. és 19. sor). Ez nagyjából azonos a 2-fenil-etántiol (**6a**) esetében elért eredménnyel. A 3,5-dimetil-tiofenol (**6d**) reakciójában kiemelkedő átalakulást tapasztaltam (**5. táblázat**, 11. sor). Ezért megvizsgáltam a reakcióidő csökkentésének lehetőségét, de ekkor lényegesen rosszabb eredményt kaptam (**5. táblázat**, 12. sor). Ötszörös reagens-mennyiség alkalmazásakor a **6e**, **6g** alkántiolok esetében kiváló hozammal jutottam a termékekhez (**5. táblázat**, 15., 20. sorok), míg a tiofenol (**6b**) és a 4-metil-tiofenol (**6c**) addíciójában mérsékeltbb hatást tapasztaltam (**5. táblázat**, 2., 6. sor). A tiofenolszármazékok reakciójának optimalizálása érdekében a **6c** reagenssel kivitelezett reakcióban saját aza-Michael-addícióra vonatkozó kísérleteim és irodalmi példák alapján további három ionfolyadék alkalmazására is kísérletet tettem. [HDBU][Lac] (**2b**) jelenlétében 79%-ra növekedett a tiszta termék (**7c**) mennyisége (**5. táblázat**, 7. sor), 2-hidroxietyl-ammónium-formiát (2-HEAF, **2g**) jelenlétében azonban nem tapasztaltam termékképződést (**5. táblázat**, 8. sor).

5. táblázat A 16-DPA (**1a**) és 16-DHP (**1b**) szteroidok tio-Michael-addíciós reakciója tiolokkal^a

Sorszám	Tiol reagens	Szteroid	Katalizátor/ oldószer	6b-6h/1a-1b mólarány	Termék	Hozam (%) ^b
1	tiofenol (6b)	1a	2a	1	7b	65
2	tiofenol (6b)	1a	2a	5	7b	80
3	tiofenol (6b)	1b	2a	1	8b	78
4	tiofenol (6b)	1b	2a	5	8b	85
5	4-metiltiofenol (6c)	1a	2a	1	7c	59
6	4-metiltiofenol (6c)	1a	2a	5	7c	72
7	4-metiltiofenol (6c)	1a	2b	5	7c	79
8	4-metiltiofenol (6c)	1a	2g ^c	5	-	0
9	4-metiltiofenol (6c)	1b	2a	1	8c	80
10	4-metiltiofenol (6c)	1b	2a	5	8c	98
11	3,5-dimetiltiofenol (6d)	1a	2a	1	7d	97
12 ^e	3,5-dimetiltiofenol (6d)	1a	2a	1	7d	51
13	3,5-dimetiltiofenol (6d)	1b	2a	1	8d	92
14	ciklohexántiol (6e)	1a	2a	1	7e	73
15	ciklohexántiol (6e)	1a	2a	5	7e	98
16	ciklohexántiol (6e)	1b	2a	1	8e	69
17	butántiol (6f)	1a	2a	1	7f	63
18	butántiol (6f)	1b	2a	1	8f	85
19	furan-2-il-metántiol (6g)	1a	2a	1	7g	59
20	furan-2-il-metántiol (6g)	1a	2a	5	7g	97
21	furan-2-il-metántiol (6g)	1b	2a	1	8g	65
22	furan-2-il-metántiol (6g)	1b	2a	5	8g	91
23	2-merkaptopiridin (6h)	1a	2a	1	-	0
24	2-merkaptopiridin (6h)	1a	2a	5	-	0
25	2-merkaptopiridin (6h)	1a	<i>n</i> Bu-TMG (10b) ^c	5	7h	40
26	2-merkaptopiridin (6h)	1a	KOH/ <i>t</i> BuOH ^d	5	7h	50
27	2-merkaptopiridin (6h)	1b	2a	1	-	0
28	2-merkaptopiridin (6h)	1b	2a	5	8h	58

^a Reakciókörülmények: 0,2 mmol szteroid (**1a** vagy **1b**), 7 ekv. **2a-2b**, 65 °C, 8 óra (4.3.2. fejezet, A és D módszerek)

^b (mmol izolált termék (**7a-7h**, **8a-8h**))/(mmol szteroid (**1a** vagy **1b**)) × 100

^c 4.3.2. fejezet, B módszer

^d 4.3.2. fejezet, D módszer

^e Reakcióidő: 4 óra

A **6a-6g** tiolok reakciójával ellentétben 2-merkaptopiridin (**6h**) jelenlétében nem tapasztaltam termékképződést még ötszörös reagensmennyiség esetén sem (**5. táblázat**, 23-24. sorok) az **1a** kiindulási szteroidot alkalmazva. Ionfolyadék katalizátor helyett a Michael-addíciók esetén szokásos szerves vagy szervetlen bázist (*n*Bu-TMG (**10b**) vagy KOH-ot) alkalmazva is csak 40-50%-os hozammal sikerült előállítani a **7h** terméket, ami szintén a **6h** vegyület alacsony reakcióképességére mutat rá.

Az **1b** szteroid és tiolok addíciójában a 3-acetoxi vegyületéhez (**1a**) hasonló, vagy annál jobb hozammal tudtam elkülöníteni a termékeket. Az utóbbit elsősorban a kisebb reakciókészséggel rendelkező tioloknál (pl. **6b**, **6c**, **6f**) tapasztaltam. A reakcióelegyek vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata azt támasztotta alá, hogy a különbség nem az oszlopkromatográfiás elválasztás sikerességének eltéréséből adódott. A különbség különösen szembetűnő volt a 2-merkaptopiridin (**6h**) reakciója esetén (**5. táblázat**, 25-26. sorok). Bár ekvivalens mennyiségű reagens jelenlétében nem tapasztaltam termékképződést, a **6h** tiolt ötszörös feleslegben alkalmazva 58%-os hozamot sikerült elérni a **8h** vegyület előállítása során.

Szándékomban állt a trietil-ammónium-acetát (TEAA, (**2f**)) hatékonyságát is kipróbálni. Előállítása során azonban azt tapasztaltam, hogy a trietil-amin és az ecetsav 1:1 arányban történő összemérésével kapott ionfolyadékban az ¹H-NMR spektrum alapján a két komponens aránya nem 1:1. A trietil-aminhoz/-ammóniumionhoz, és az ecetsavhoz/acetátionhoz rendelhető jelek aránya megközelítőleg 1:2. Ezen felül idővel két fázis megjelenését is tapasztaltam. A vonatkozó irodalom áttekintése azt mutatta, hogy mások is jutottak hasonló eredményre. Li és munkatársai a két komponens 1:1 arányban történő összemérésekor két fázis keletkezését tapasztalták, a felső fázisban a trietil-amin volt túlsúlyban [334]. Rogers és munkatársai hozzám hasonlóan kétszeres vagy annál magasabb acetát arányt figyeltek meg a kísérleteik során, valamint vákuumban az összetétel változását észlelték [335]. Szerintük ennek hátterében a komponensek közötti oligomer ionok kialakulása állhat. A továbbiakban ezzel az ionfolyadékkal nem végeztem kísérleteket, mert feltételeztem, hogy az összetétel bizonytalansága miatt a katalitikus eredmények nem jól reprodukálhatók.

Az elért hozamok alapján a tiolok szerkezet-reaktivitás összefüggésének értelmezésére a 3.1.4.2. fejezetben tesztek kísérletet.

3.1.3.3. A tio-Michael-addícióban előállított vegyületek biológiai hatásvizsgálata

Az irodalmi bevezetőben részletesen ismertettem a kéntartalmú szteroidok biológiai hatását (1.3.2. fejezet). Többek között a tiofén-funkcionalizált pregnenolonszármazékok jelentős aktivitást mutattak a nem-kissejtes tüdőrák (NCI-H460), a mellrák (MCF-7) és az SF-268 (CNS-rák) ellen [62].

Néhány szteroid tioéterszármazék (**7b**, **7c**, **7e**, **8b**, **8e**, **8g** és **8h**) toxicitását a Pécsi Tudományegyetem munkatársai MDA-MB-231 és MCF-7 sejtvonalakon tesztelték. Az MCF-7 sejtvonal funkcionális ösztrogén- és EGF-receptorokkal rendelkezik, növekedése ösztrogéntől és EGF-től függ, és nem invazív, míg az MDA-MB-231 sejtek agresszívebb, hormonfüggetlen emlőrák modelljei. Az MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) és az MDA-MB-231 (MD Anderson-Metastasis Breast cancer-231) elnevezések a sejtvonalat elsőként izoláló intézetek nevéből ered.

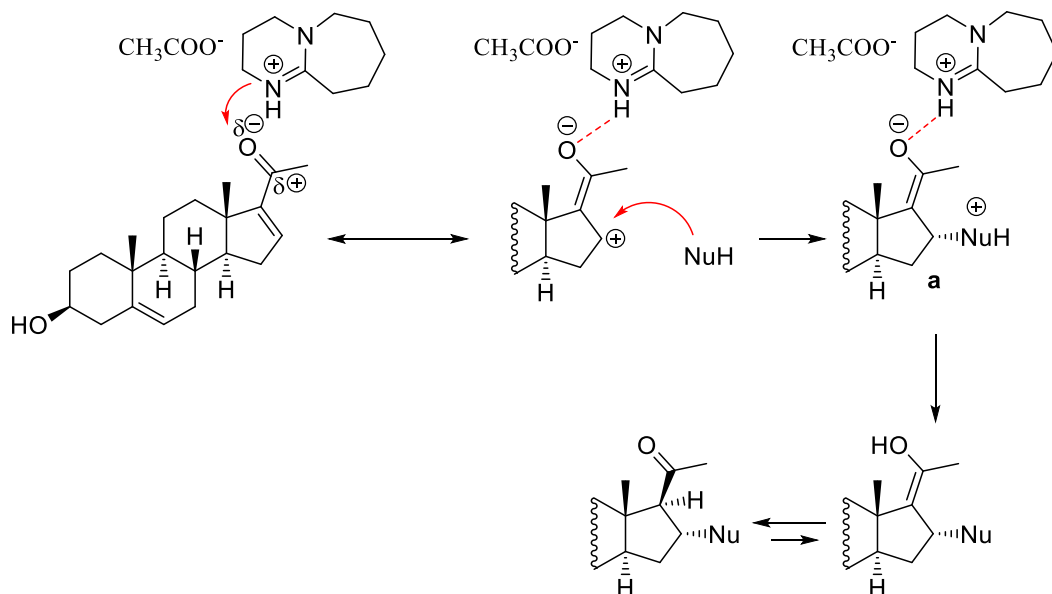
A vegyületek általában csak magas koncentrációban ($\geq 50 \mu\text{M}$) befolyásolták szignifikánsan a sejteket. Az MDA-MB-231 sejtvonal általában nagyobb érzékenységet mutatott az MCF-7 sejtekhez képest. Valamelyest jobb eredményt kaptunk a 16α -(ciklohexilszulfanil)- 3β -hidroxipregna-5-én-20-on (**8e**) alkalmazása esetén. Az MCF-7 sejtszám szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető a **8e** $10 \mu\text{M}$ -os koncentrációjánál, viszont a többivel ellentétben ez a vegyület kevésbé markáns hatással volt az MDA-MB-231 sejtekre. A **7b** és **7e** 3-acetilszármazékok toxicitása alacsonyabbnak bizonyult a **8b** és **8e** hidroxivegyületek toxicitásával szemben.

3.1.4. Az aminok és tiolok reaktivitása a hetero-Michael-addíciós reakciók során

Mind az aza-, mind a tio-Michael-addíció többféle, egymással párhuzamosan lejátszódó mechanizmus szerint is végbemehet.

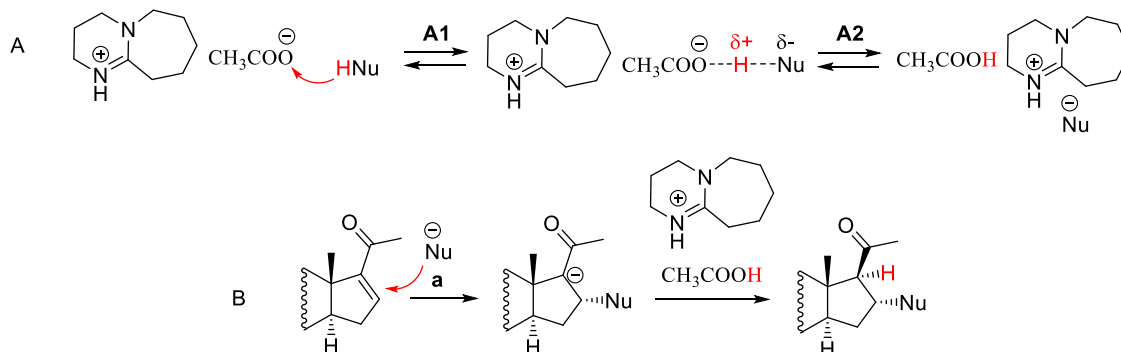
A reakció egyik lehetséges mechanizmusát az **52. ábra** szemlélteti. Verma és munkatársai szerint a TEAA (**2f**) katalitikus hatása a tio- és aza-Michael reakcióban abban nyilvánul meg, hogy a kation koordinációja csökkenti a C=C kötés elektronsűrűségét, ezáltal megkönnyíti a nukleofil támadását [317]. Ezzel analóg módon feltételezhetjük a **2a** ionfolyadék kedvező hatását is a reakció kimenetelére. Ha a támadó ágens a semleges molekula (amin, vagy tiol) akkor a reagens elektronküldő csoportjai

kétféle szempontból is kedvezően hatnak: a nukleofil reagens báziserősségét és a folyamat során keletkező kation (**52. ábra, a**) stabilitását is megnövelik.



52. ábra A Michael-addíció feltételezett mechanizmusa a **2a** ionfolyadék jelenlétében a Michael akceptor aktiválása révén

A támadó nukleofil azonban nem csak a semleges molekula lehet. Az **53. ábrán** látható folyamat szerint lehetőség van a nukleofil reakciópartner deprotonálásra is. Ekkor az ionfolyadék bázikus anionja fejt ki katalitikus hatást, ez növelheti az aminok és tiolok nukleofil erejét [328]. Az aminok gyenge savassága következtében leginkább az **53. ábra A1** lépésében látható másodlagos kölcsönhatás kialakítására van lehetőség. Ez azonban már elegendő lehet egy kevésbé nukleofil amin reakciókészségének növeléséhez. Tiol reagensek alkalmazásakor a **53. ábra A2** lépésében leírt disszociáció is elképzelhető az ionos közeg stabilizáló hatása révén. Tiolát anion kialakulását az acetátiónnál gyengébben bázikus pl. dimetil-foszfátionok esetében is feltételezték [328].



53. ábra A Michael-addíció feltételezett mechanizmusa a **2a** ionfolyadék jelenlétében a Michael donor aktiválása révén

Ez jelentősen megnövelheti a tio-Michael-adduktumok képződésének sebességét, mivel a deprotonált forma mindig erősebb nukleofil, mint a semleges reagens. Meg kell jegyezni, hogy az anion kialakulásának az elektronszívó szubsztituensek kedveznek, melyek megkönnyítik a deprotonálást, valamint növelhetik a képződő anion stabilitását. Az anion kialakulását követően az **53. ábrán** látható B folyamat játszódik le. A mechanizmus sebességmeghatározó lépése az anion támadása az elektronhiányos C=C kötésre. Természetesen az ionfolyadék kationja továbbra is aktiválhatja a Michael-akceptort az **52. ábrán** bemutatott módon.

A reakció kimenetelét tehát több tényező befolyásolhatja: a reagens pK_a értéke, nukleofilitása, a térkitöltése és a katalizátor báziserőssége. Ezeken túlmenően számolnunk kell a különböző mechanizmusok párhuzamos lejátszódásával is.

3.1.4.1. Az aminok reakciókészségének összehasonlítása

A nukleofil jelleget nem csupán a nitrogénatomhoz kapcsolódó csoportok elektronikus sajátosságai, hanem térkitöltésük is befolyásolja. Ennek következtében nem mindig vonhatunk párhuzamot a nukleofilitás és a báziserősség között (**6. táblázat**). Az összehasonlítást tovább nehezíti, hogy az aminok bázikusságára vonatkozó irodalmi adatokat sokszor különböző oldószerben állapították meg [336]. Néhány általam használt amin nukleofilitási paramétere (N) is ismert, melyet szintén figyelembe vehetünk a reakciókészség összehasonlításakor (**6. táblázat**) [337].

A **3a-3c** gyűrűs szekunder aminok reakciókészségét összehasonlítva elmondható, hogy a **3a** vegyülethez hasonló reakciókészséget mutatott az *N*-metil-piperazin (**3c**) (**6. táblázat**, 3. sor). Ez összhangban van a hasonló pK_a értékeikkel. Ellentmondásos eredményt kaptam azonban a piperidin (**3b**), valamint a morfolin (**3a**) bázicitásának és reakciókészségének összehasonlításakor. A morfolin gyűrűjében található oxigén elektronszívó hatásának révén csökkenti a nitrogén elektronsűrűségét. Ez alacsonyabb bázicitáshoz, valamint gyengébb nukleofil jelleghez vezet. Ennek ellenére a morfolin (**3a**) által képzett származékot 91%-os, míg az **5b** vegyületet 60%-os hozammal sikerült előállítani azonos körülmények között (**6. táblázat**, 1-2. sorok). A kísérleteket a **3b** reagens alkalmazása mellett többször megismételve sem kaptam magasabb hozamokat eredményül.

6. táblázat A felhasznált amin reagensekre vonatkozó nukleofilitási paraméterek, pK_aH értékek és az azonos körülmények között elért hozamok

Sorszám	Amin reagens	N paraméter ^a	pK_aH ^b	Termék	Hozam (%) ^c
1	morfolin (3a)	15,65	8,36	5a	91
2	piperidin (3b)	17,35	11,22	5b	60
3	<i>N</i> -metilpiperazin (3c)	-	9,82	5c	90
4	anilin (3d)	12,64	4,19	5d	46
5	4-metilanilin (3e)	13,19	5,07	5e	42
6	4-metoxianilin (3f)	13,42	5,29	5f	77 ^{d, e}
7	imidazol (3h)	11,47	6,95	5h	72 ^d
8	dibutil-amin (3i)	-	11,25	5i	0
9	diizopropil-amin (3j)	-	11,05	5j	0
10	<i>N,N</i> -dietil-etiléndiamin (3k)	-	-	5k	48
11	4-(2-aminoetil)morfolin (3l)	-	-	5l	76
12	1-(3-aminopropil)imidazol (3m)	-	-	5m	70 ^d
13	ciklopropil-amin (3n)	-	-	5n	68
14	ciklohexil-amin (3o)	-	10,64	5o	74
15	ciklopentil-amin (3p)	-	-	5p	85

^a Acetonitril oldószerben [337]

^b Vizes oldatban [336]

^c Reakciókörülmények: 0.2 mmol szteroid(**1b**), 300 mg [HDBU][OAc](**2a**), **1b**/amin (**3a-3p**) arány = 1/10, 65 °C, 8 óra.

^d Termék izolálása a reakcióelegy teljes feloldásával DCM-ban, majd vizes extrakcióval

^e Reakcióidő: 15 óra

A gyűrűs aminok bázicitásával megegyező báziserősségű dibutil-amin (**3i**) és a diizopropil-amin (**3j**) kis reakciókészsége (6. táblázat, 8-9. sorok) szterikus okokra vezethető vissza, ami jelentősen befolyásolja a nukleofil erőt.

Könnyen beláthatjuk, hogy az anilin (**3d**) és a 4-metilanilin (**3e**) esetében elért alacsony hozamok hátterében az aromás rendszer áll (6. táblázat, 4-5. sorok). A nitrogénatom nemkötő elektronpárját delokalizálva az aromás rendszert csökkenti az amin bázicitását és nukleofil karakterét. Ugyanez vonatkozik a 4-metoxianilin (**3f**) reakciókészségére is. Az elektronküldő metoxicsoport ellenére a 77%-os hozamot csak 15 órás reakcióban sikerült elérni (6. táblázat, 6. sor).

Az imidazol (**3h**) báziserőssége valamivel nagyobb az anilinszármazékokénál, N paramétere viszont kisebb. Az **5h** termék hozama alapján reakciókészsége nagyjából a 4-metoxianilinével (**3f**) egyezik meg (6. táblázat, 7. sor).

A primer aminok (**3k-3p**) reakciókészsége a sztérikusan nem gátolt szekunder aminok (**3a, 3c**) és az aromás származékok (**3d, 3e**) közé esett, ami a primer aminoknak a szekundereknél kisebb báziserősségének tulajdonítható. Egyedül az *N,N*-dietyl-etyléndiamin (**3k**) reakciójában kaptam alacsonyabb hozamot (**6. táblázat**, 10. sor), ami esetleg magyarázható a nitrogénatomhoz kapcsolódó oldallánc nagyobb flexibilitásával és ezáltal nagyobb térigényével.

Az eredményekből látható, hogy az aminok Michael-addícióban mutatott reakciókészsége nagyjából követi a nukleofilitás változását, de nem minden esetben egyezik meg a bázicitás vagy az *N* paraméter sorrendjével. Ez lehet annak a következménye, hogy a szabad amin és az acetátionokkal H-kötésben lévő amin is szerepelhet támadó ágensként. Ezek különböző nukleofilitással rendelkeznek, arányukat pedig az amin N-H savassága határozza meg.

3.1.4.2. A tiolok reakciókészségének összehasonlítása

A 3.1.4. fejezetben leírtak szerint a [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék többféle szerepet is játszhat a tio-Michael-addíciós reakciók során. Kationjának koordinációja csökkenti a C=C kötés elektronsűrűségét, ezáltal megkönnyíti a tiol támadását. Ugyanakkor az ionfolyadék anionja H-híd kialakításával képes növelni a Michael-donor reakciókészségét. Ennek az S-H kötés nagyobb savassága miatt nagyobb szerepe lehet, mint az aminoknál. Ha maga a tiol a támadó ágens (**52. ábra**), akkor az elektronküldő szubsztituensek növelik a tiol reakciókészségét, illetve stabilabb kation képződéséhez vezetnek (**52. ábra, a**). Ugyanezek a szubsztituensek viszont csökkentik a H-híd kialakulásának valószínűségét.

A reakció kimenetelét tehát ebben az esetben is több tényező is befolyásolhatja. Ennek megfelelően a kísérletek során alkalmazott tiolok reakciókészsége nagyon változatos képet mutatott (**7. táblázat**). A nukleofilitási paraméterek néhány tiol anionjára vonatkozóan ismertek. Ugyanakkor a bázicitásuk összehasonlítására kevés azonos körülmények között meghatározott szakirodalmi példa létezik, így a **7. táblázatban** a MarvinSketch [338] programmal számított *pK_a* értékeket tüntettem fel.

A Michael- addíciókban vizsgált tiofenol és származékai (**6b-6d**) esetében kapott hozamok értéke nagyjából követi a tiolok báziserősségi sorrendjét (**7. táblázat**, 2-4. sorok), kivétel az **1a** szteroid és a 4-metil-tiofenol (**6c**) reakciója (**5. táblázat**, 5. sor). Hasonlóképpen viselkednek egymáshoz viszonyítva az alifás vegyületek (**6e-6f**) is (**7.**

táblázat, 5-6. sorok). Itt a butántiol (**6f**) és a 16-DPA (**1a**) reakciója képezi a kivételt, ahol alacsonyabb hozamot kaptam (**5. táblázat**, 17. sor). Ennek oka az lehet, hogy addíciójából származó termék (**7f**) bomlását tapasztaltam a tisztítási folyamat és a tárolás során. A **7f** vegyülethez képest a **8f** adduktum stabilnak bizonyult (**7. táblázat**, 6. sor).

A két reagencsoport (aromás és alifás) egymáshoz viszonyított reakciókészsége viszont ellenkező tendenciát mutat: az aromás tiolok esetében értem el jobb eredményt azok kisebb bázisereje ellenére. Ez azt mutatja, hogy itt már érvényesülhet az acetátion katalitikus hatása.

A 2-merkaptopiridin (**6h**) az aromás tioloknak megfelelő pKa értékkel rendelkezik, ennek ellenére ekvivalens mennyiségű Michael-akceptor és -donor reakciójában nem tapasztaltam átalakulást (**7. táblázat**, 8. sor). (Közepes átalakulás eléréshez sokkal erősebb bázisok (**5. táblázat**, 25-26. sorok), vagy az **1b** szteroid reakciójában reagensefelesleg alkalmazására volt szükség (**5. táblázat**, 28. sor)).

7. táblázat A felhasznált tiol reagensekre vonatkozó nukleofilitási paraméterek, pKa értékek és az azonos körülmények között elért hozamok^a

Sorszám	Tiol reagens	pKa ^c	Termék	Hozam (%) ^d
1	2-fenil-etántiol (6a)	10,16	8a	72
2	tiofenol (6b)	6,64	8b	78
3	4-metiltiofenol (6c)	6,78	8c	80
4	3,5-dimetiltiofenol (6d)	6,86	8d	92
5	ciklohexántiol (6e)	10,07	8e	69
6	butántiol (6f)	10,2	8f	85
7	furan-2-il-metántiol (6g)	9,91	8g	65
8	2-merkaptopiridin (6h)	6,6	8h	0

^a Reakciókörülmények: 0.2 mmol **1b** szubsztrát, 0.2 mmol **6a-6h**, 7 ekv. **2a**, 65 °C, 8 óra.

^b DMSO oldószerben, tiolát anionra vonatkoztatva [339]

^c Prediktált értékek (MarvinSketch [338])

^d (mmol izolált termék (**8a-8h**))/(mmol szubsztrát (**1b**)) × 100

Összefoglalásként elmondható, hogy a tiolok reakciókészsége nem kizárólagosan azok pKa értékétől függ. Nagyobb bázicitású tiolok esetén a Michael-donorok semleges molekulaként való támadása a valószínű folyamat. Alacsonyabb bázicitású (savasabb jellegű) tiolok esetén elképzelhető az erősen nukleofil tiolát anion képződése is, ami segítheti az addíció lejátszódását.

3.2. Szteroidok aza-Michael-addíciós reakciója reverzibilis ionfolyadékok jelenlétében

A 16-DPA (**1a**) valamint az imidazol (**3h**) és benzimidazol (**9d**) reakciójából származó termékek rákellenes hatását Gogoi és munkatársai bizonyították [76]. Ezen felül saját kísérleteim során a nitrogéntartalmú vegyületek közül az **5h** adduktum mutatta a legnagyobb CYP17 inhibitor aktivitást (3.1.2.4. fejezet).

Korábban bemutattam (3.1.2.3. fejezet), hogy a 16-DHP (**1b**) imidazzal (**3h**), képzett adduktuma (**5h**) nehezen volt extrahálható, jelentős mennyiségű termék maradt az ionfolyadék fázisban. A [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadékot [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadéokra cserélve a termék szelektív elválasztását toluol extrahálószer alkalmazásával sikerült megoldani. Ekkor azonban az 5×1,5 ml helyett 10×1,5 ml oldószerre volt szükség, ami jelentősen csökkenti a módszer gazdaságosságát még akkor is, ha az oldószer nagy része visszanyerhető.

A 3.1.2. fejezetben bemutatott kísérletek további hátránya a nagy amin felesleg (10 ekvivalens) szükségessége a legtöbb esetben.

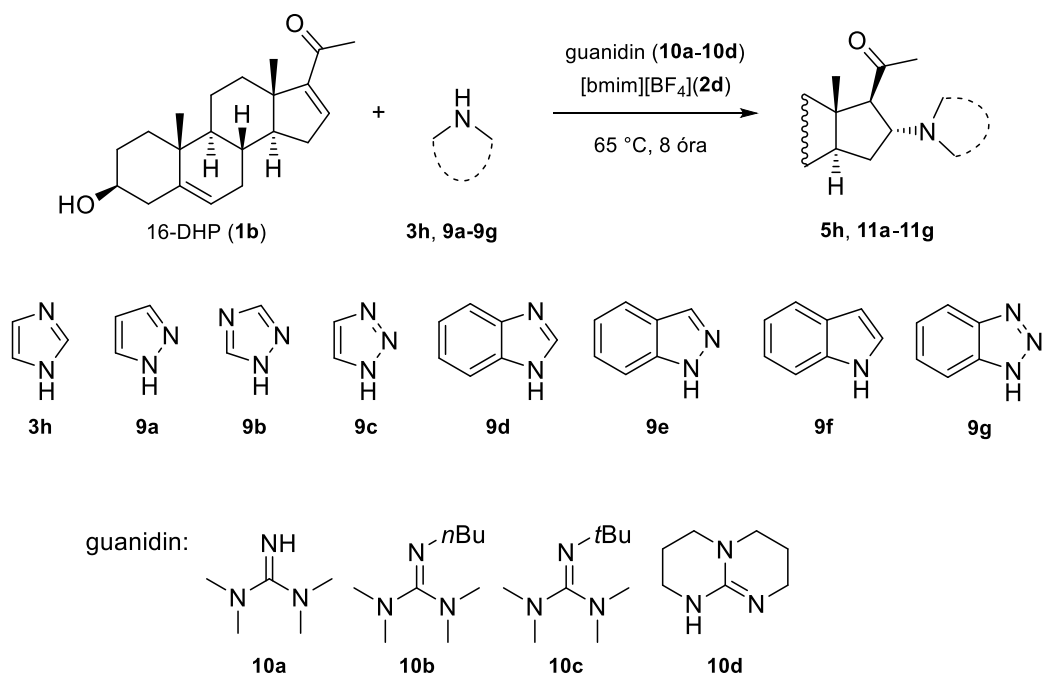
A kutatócsoportban korábban az imidazol (**3h**), a pirazol (**9a**) és az 1,2,4-triazol (**9b**) addícióját az **1b** szteroidra már vizsgálták *n*Bu-TMG (**10b**) katalizátor jelenlétében. A bázis visszaforgatását úgy próbálták megoldani, hogy a reakció végén az elegyhez metanolt adtak, majd CO₂ jelenlétében kialakították az ionfolyadékot (**29. ábra, B**) [339]. A képződő termékek szelektív extrakcióját azonban ezekben az esetekben sem sikerült megvalósítani: a szteroidok mellett a katalizátor egy része is átkerült az extraktumba. 17-Oxoszteroidok Claisen-Schmidt reakciójában az etilén-glikol alkalmas alkohol-komponensnek bizonyult [275] és lehetővé tette az *n*Bu-TMG (**10b**) katalizátor visszaforgatását. Viszont az etilén-glikol az ionfolyadék megbontása után is a reakcióelegyben marad és a jelen esetben ketált képez az **1b** kiindulási vegyülettel, tehát a *n*Bu-TMG/etilén-glikol elegy az aza-Michael-addícióban nem visszaforgatható.

Ennek megfelelően célul tűztem ki az alkoholok helyett olyan oldószer alkalmazását, mely mellékreakciót nem okoz, de képes arra, hogy megfelelő körülmények között biztosítsa a bázis katalizátor reverzibilis átalakítását ionos vegyületté. Választásom az 1-butil-3-metilimidazólium-tetrafluoroborát ([bmim][BF₄]) (**2d**) ionfolyadéokra esett, mely CO₂ jelenlétében megfelelő stabilitású ionos vegyületet tud képezni szerves bázisokkal (13. egyenlet). Kutatócsoportunkban ezt az ionfolyadékot hatékony oldószernek találták

szteránvázas vegyületek reakcióiban (alkenil-jodidok aminokarbonilezésénél [340] és epoxidok gyűrűnyitásánál [341,342]), mely lehetővé tette a termékek extrakcióval történő kinyerését. Mivel az irodalmi előzmények alapján [283,284] a bázis katalizátor CO_2 jelenlétében nem csupán imidazólium kationt tartalmazó ionfolyadékok, hanem heterociklusok jelenlétében is képes ionos vegyület képzésére (**29. ábra**, B-C), ezért felmerült annak lehetősége, hogy ebben a rendszerben nem csupán a bázis, hanem a feleslegben alkalmazott és el nem reagált reagens is visszaforgatható legyen.

Ennek megfelelően kísérleti munkám utolsó fázisában különféle *N*-heterociklusos vegyületek (**3h**, **9a-9g**) aza-Michael-addíciójának vizsgálatát terveztem. Célul tűztem ki az amin felesleg csökkentését, a Michael adduktumok hatékony elválasztásának megvalósítását, valamint a reakcióban el nem reagált komponensek (oldószer, bázis katalizátor, reagens felesleg) visszaforgatásának megoldását.

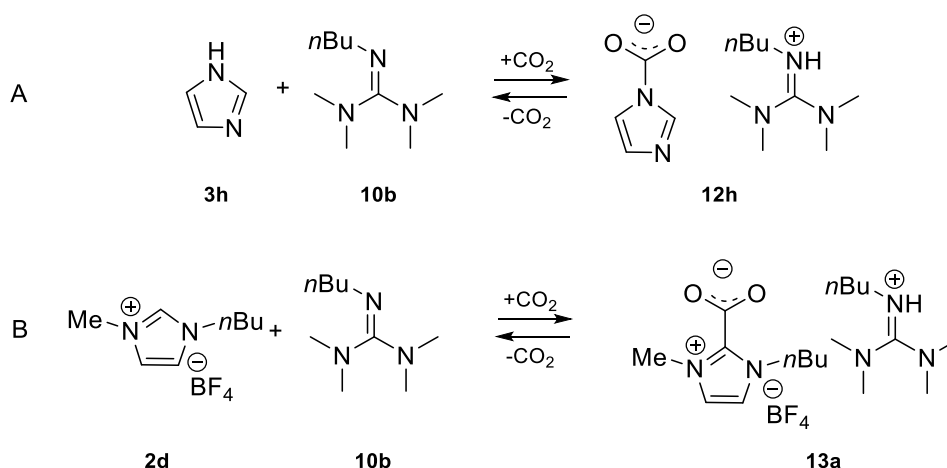
A 16-DHP (**1b**) kiindulási szteroidot különböző *N*-heterociklusos vegyületekkel (**3h**, **9a-9g**) guanidin bázisok (**10a-10d**) mint katalizátorok és $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ (**2d**) ionfolyadék jelenlétében reagáltattam (**54. ábra**).



54. ábra A 16-DHP (**1b**) és *N*-heterociklusos vegyületek reakciója különböző guanidin bázisok és a $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ (**2d**) ionfolyadék jelenlétében

A képződő termékek extrakcióval történő kinyerése és a feleslegben alkalmazott reagens (3h, 9a-9g), illetve a guanidin katalizátorok (10a-10d) újrafelhasználása érdekében a reakció lejátékozása után egy kizárólag ionokból álló rendszer kialakítása

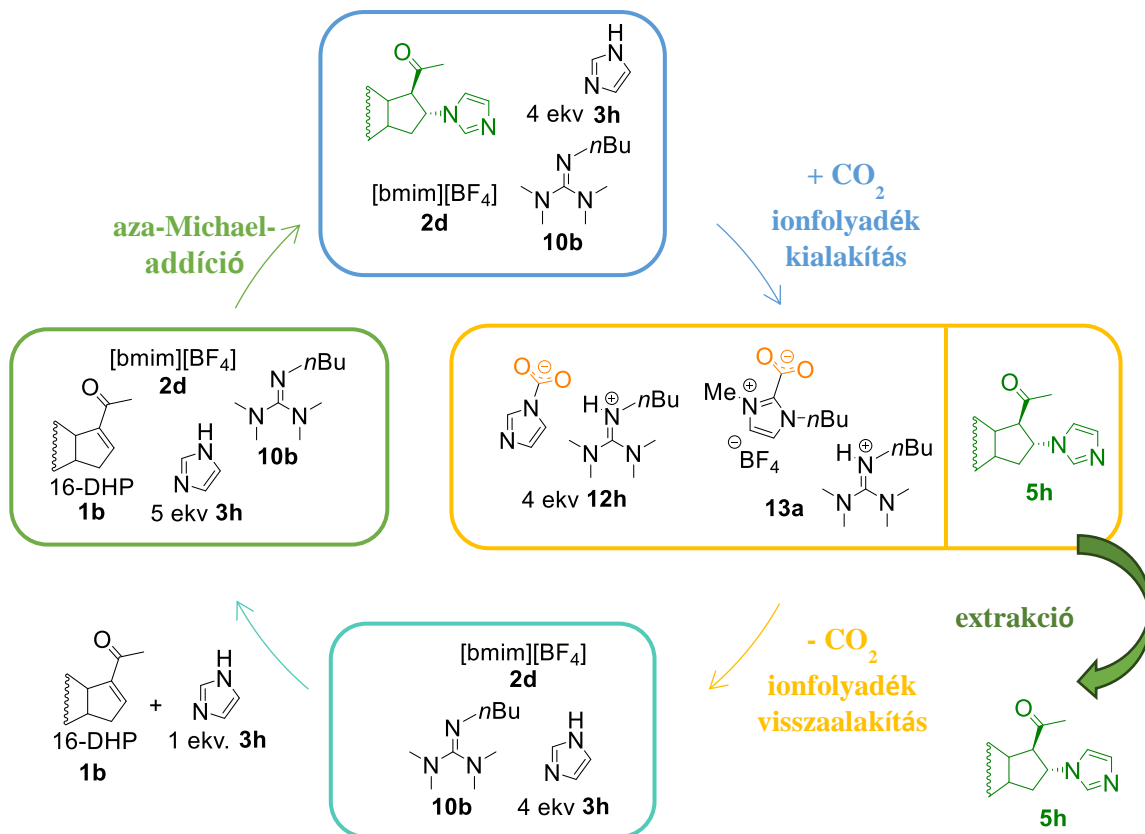
volt a célom. Az ionos komponensek képződését a **3h**, valamint a **10b** vegyületek példáján az **55. ábrán** mutatom be. Az aza-Michael-addíció lejátódását követően a reakcióelegyet CO₂-atmoszféra alá helyezve a feleslegben alkalmazott és ezért el nem reagált *N*-heterociklus (**3h**) a guanidin katalizátorral (**10b**) ionfolyadékot képez (**55. ábra**, A). A **3h** aminhoz képest feleslegben levő guanidin (**10b**) pedig a [bmim][BF₄] (**2d**) segítségével reverzibilisen szintén ionos komponenssé alakítható (**55. ábra**, B).



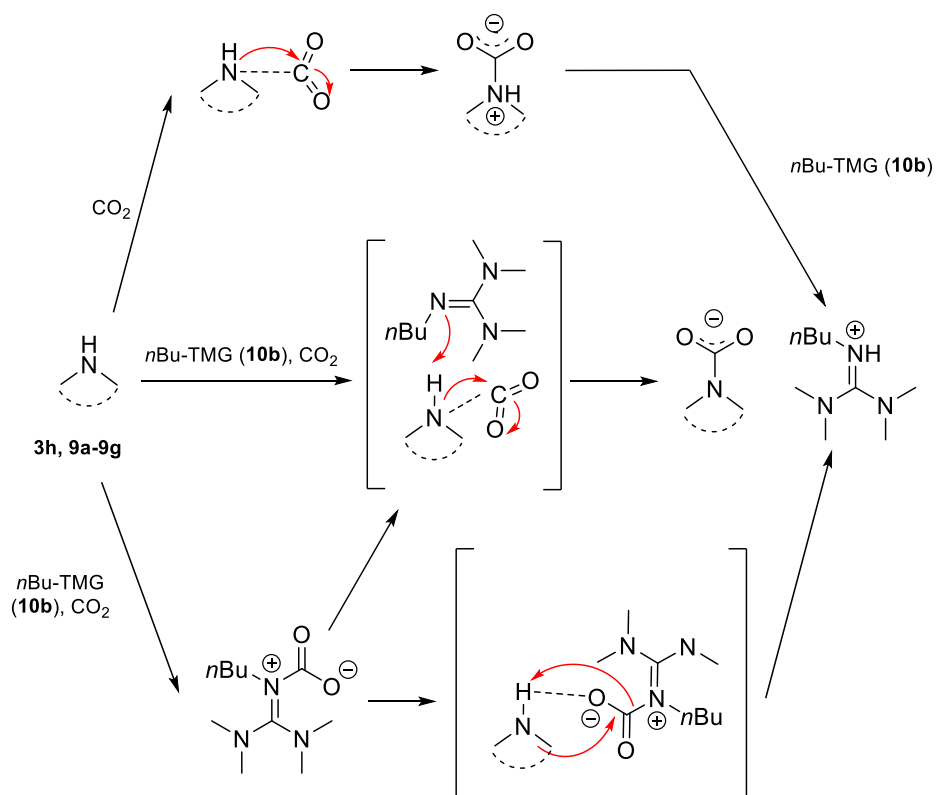
55. ábra Reverzibilis ionfolyadékok oda-vissza alakítása a **3h**, a **10b** és a **2d** vegyületek felhasználásával

Ezt követően, a képződő ionfolyadékok oldhatóságát is figyelembe véve, extrahálással elkülöníthető az el nem reagált **1b** szteroid, valamint az **5h** termék. A képződő ionfolyadékból melegítéssel és vákuum segítségével az imidazol (**3h**) és a bázis (**10b**) újra molekuláris állapotba hozható. A következő felhasználás előtt csak az **1b** szteroidot és az elreagált, ekvivalens mennyiségű amin reagenst (**3h**) szükséges újra bemérni. A körfolyamatot a **56. ábra** szemlélteti.

A szakirodalom [343,344] alapján a CO₂ megkötése több mechanizmus szerint is lejátódhat (**57. ábra**). Ezeket a folyamatokat jelentősen befolyásolja a guanidin katalizátorok és az *N*-heterociklusos vegyületek (**3h**, **9a-9g**) bázicitása és nukleofil jellege.



56. ábra Aza-Michael-addíció reverzibilis ionfolyadékok alkalmazása mellett



57. ábra Az *N*-heterociklusos vegyületek CO₂ felvételének lehetséges mechanizmusai guanidinek jelenlétében

A reakciók kivitelezése előtt meg kellett határoznom a reverzibilis rendszerek oda-vissza alakításának körülményeit. A megfelelő extrahálószer kiválasztásához meg kellett figyelnem az ionfolyadékok oldhatósági tulajdonságait. Továbbá az optimális reakciókörülmények meghatározását, majd a termékek maradéktalan és szelektív extrakcióját követően pedig a reverzibilis rendszerek újrafelhasználhatóságának vizsgálata szintén a feladataim közé tartozott.

3.2.1. Az extrahálószer megválasztása

A korábbi kísérleti eredmények alapján a toluol és a dietil-éter nem alkalmas az **5h** termék elválasztására az ionfolyadék fázistól (3.1.2.3. fejezet). A potenciális oldószerek kiválasztását oldhatósági vizsgálatokkal határoztam meg. Előzetes kísérleteim alapján feltételeztem, hogy a [bmim][BF₄]-et (**2d**) feleslegben kell majd alkalmaznom a reverzibilis rendszer maradéktalan kialakításához. Így az **5h** termék, valamint a **2d** oldhatóságát párhuzamosan vizsgáltam. A **8. táblázat** alapján látható, hogy az EtOAc oldószer nem oldja a [bmim][BF₄] (**2d**) ionfolyadékot, míg az **5h** terméket igen. Ennek következtében a reverzibilis rendszerek vizsgálatakor is az EtOAc extrahálószer alkalmazását vettem alapul.

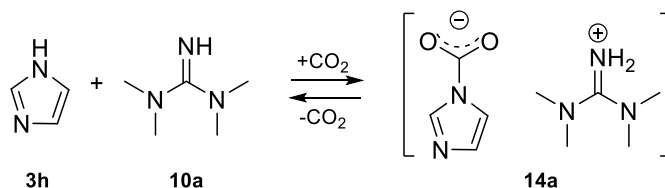
8. táblázat Az **5h** és a **2d** vegyületek oldhatósági vizsgálata

Oldószer	Oldhatóság	
	5h	[bmim][BF ₄] (2d)
EtOAc	igen	x
metanol	igen	igen
kloroform	igen	igen
diklórmétán	igen	igen
<i>n</i> -hexán	x	x
toluol	korlátozottan	x
<i>terc</i> -butil-éter	x	x
dibutil-éter	x	x
ciklohexán	x	x

3.2.2. A reverzibilis rendszerek vizsgálata

3.2.2.1. TMG-tartalmú ionfolyadékok vizsgálata

Szakirodalmi példák alapján [283,284] a kísérleti munkámat az 1,1,3,3-tetrametilguanidin (TMG, **10a**) tartalmú reverzibilis rendszerek vizsgálatával kezdtem. Elsőként az imidazol(**3h**)/TMG(**10a**)/CO₂ ionfolyadék (**14a**) kialakítási körülményeit kívántam meghatározni (**58. ábra**).

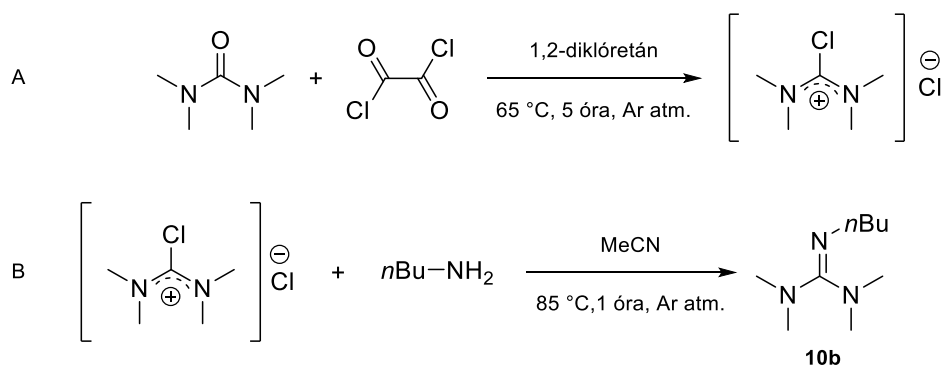


58. ábra Reverzibilis ionfolyadékok oda-vissza alakítása a **3h** és a **10a** vegyületek felhasználásával

A 0,5 mmol *N*-heterociklushoz (**3h**) ekvivalens, illetve kétszeres mennyiségű guanidin (**10a**) bázist mértem be egy Schlenk-edénybe, melyhez egy CO₂-gázzal töltött ballont csatlakoztattam. Az elegyeket CO₂-atmoszféra alatt, mágneses keverő segítségével, szobahőmérsékleten kevertem. A Schlenk-edényekből óránként azonos mennyiségű mintát vettem, majd azt az előzetesen elvégzett oldhatósági vizsgálatok alapján 3×0,5 ml EtOAc oldószerrel extraháltam. Gázkromatográfias vizsgálatok során a **3h** és a **10a** vegyületek jelentős kimosódását tapasztaltam mind a négy mintavételi idő után. Ebből arra lehetett következtetni, hogy a 4 órás keverést követően sem volt teljes az ionfolyadék kialakulása. A kísérleteket megismételtem további különböző **3h:10a** arányok alkalmazása mellett. Az elegy hűtésével, valamint közvetlen CO₂-átbuborékolatással is megpróbáltam elősegíteni a kívánt folyamatot, sikertelenül. Kevésbé poláris oldószer alkalmazása szintén a komponensek kimosódásához vezetett. Ezen felül CO₂ hatására minden esetben fehér csapadék kiválását tapasztaltam. Szakirodalmi példák alapján két lehetséges mellékreakció lejátszódását feltételezhetjük (**30-31. ábrák**) [283–285]. Mindkettő esetben víz jelenlétében vizsgálták a folyamatokat, ezért feltételeztem, hogy a víz jelenléte vezethet csapadék képződéséhez. A kísérleteket megismételtem kiizzított üvegeszközökkel, azonban ekkor sem sikerült megakadályozni az ionfolyadék komponensek kimosódását, illetve a fehér csapadék képződését. Mindezek következtében a **10a** guanidin bázis alkalmazását a továbbiakban elvettem.

3.2.2.2. *n*Bu-TMG-tartalmú ionfolyadékok vizsgálata

A következő lépésben a **10a** származékával, az *n*Bu-TMG-vel (**10b**) folytattam a kísérleteimet. A **10b** vegyületet a szakirodalom alapján állítottam elő (**59. ábra**) [345]. A kiindulási 1,1,3,3-tetrametilkarbamid vegyületet oxalil-kloriddal reagáltattam (**59. ábra**, A). Az intermedier képződését követően a reakcióelegyet bepároltam. A sárgás-fehér só formájában kivált köztiterméket ezután acetonitrilben feloldottam, majd *n*-butil-amint adagoltam hozzá (**59. ábra**, B). A reakció végeztével az oldószert vákuumban eltávolítottam. A szilárd maradékot nátrium-hidroxid oldatban feloldottam és éterrel extraháltam. A terméket tartalmazó egyesített szerves fázisokat szárítottam, szűrtem, majd bepároltam. Az előállított vegyület tisztaságát gázkromatográfiás módszerrel vizsgáltam, szerkezetét GC-MS és NMR-spektroszkópiai mérésekkel igazoltam, melyek egyezést mutattak az irodalmi értékekkel [345].



59. ábra Az *n*Bu-TMG (**10b**) szintézise

A **10b** guanidin bázis előállítását követően a kísérleteimet az ionfolyadék komponensek bemérési arányának meghatározásával folytattam. Elsőként az imidazol(**3h**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂-rendszer kialakíthatóságát vizsgáltam (30. egyenlet, A). A **9. táblázat** 1-3. sorában látható, hogy a **3h** és **10b** vegyületeket 1:1, 2:3, valamint 1:2 bemérési arányban alkalmaztam. Az elegyet egy CO₂-dal töltött ballonhoz csatlakoztatott Schlenk-edényben kevertem, összesen 4 órán keresztül. A 3.2.2.1. fejezetben ismertetett módon az elegyekből óránként mintát vettem és azokat EtOAc oldószernel extraháltam. Az extraktumok tartalmát gázkromatográfiás mérésekkel vizsgáltam. A 4. órát követően is mindhárom összetételű elegyből **3h** és **10b** kimosódást mértem. A kromatogramok összetétele alapján azonban látható volt, hogy a **10b** arányának növelése csökkenti az imidazol (**3h**) kimosódási arányát.

A kísérleteket megismételtem CO₂ gáz átbuborékolatásával is. Ekkor szeptomos feltéten keresztül, egy tű segítségével vezettem át a gázt az oldaton. Az első órát követően ezekben az esetekben is mértem a komponensek kimosódását. A **9. táblázat** 4-6. soraiban látható a 2. órában vett minták extrakciójának eredménye. Ez alapján megállapítható, hogy a **10b** guanidin bázis 1,5-, illetve 2 ekvivalens mennyiségben történő alkalmazása esetén az imidazolra (**3h**) nézve teljes az ionfolyadék kialakulás. A képződő ionos vegyület összesen három extrakciós körön keresztül stabilnak bizonyult EtOAc oldószer jelenlétében. Ezen felül a mellékreakció lejátszódására utaló fehér csapadék képződését ezekben az esetekben nem tapasztaltam.

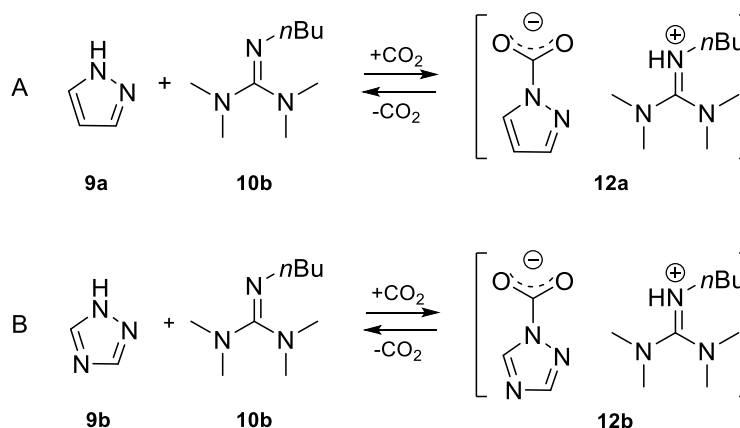
9. táblázat Imidazol(**3h**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂-rendszer optimális bemérési arányainak vizsgálata^a

Sorszám	CO ₂ bevétel módja	10b (mmol)	3h kimosódás ^b	10b kimosódás ^b
1	ballon	0,5	igen	igen
2	ballon	0,75	igen	igen
3	ballon	1	igen	igen
4	átbuborékolatás	0,5	igen	igen
5	átbuborékolatás	0,75	x	igen
6	átbuborékolatás	1	x	igen

^a 0,5 mmol **3h**, 2 óra, szobahőmérséklet, 3×0.5 ml EtOAc extrahálószer alkalmazása

^b extraktumok GC kromatogramjai alapján

A kísérleteket további két heterociklusos vegyülettel, a pirazollal (**9a**) és az 1,2,4-triazollal (**9b**) is megismételtem (**60. ábra**, A-B).



60. ábra A **10b** guanidinnak a pirazollal (**9a**) és az 1,2,4-triazollal (**9b**) képzett reverzibilis ionfolyadékai

A **10. táblázatban** látható, hogy mind a **9a**, mind a **9b** vegyületek viselkedése megegyezik a **3h** heterociklus viselkedésével, azaz 1,5- és 2-szeres mennyiségű guanidin

bázis (**10b**) jelenlétében képeznek maradéktalanul ionfolyadékot CO₂-hatására (**9. táblázat**, 2-3. sor, 5-6. sor). Mindkettő ionos vegyület bomlás nélkül három extrakciós körben stabilnak bizonyult EtOAc oldószert alkalmazva. Fehér csapadék képződését nem tapasztaltam a kísérletek során.

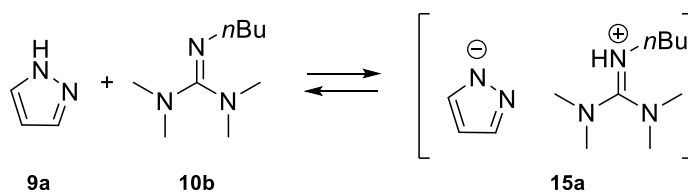
10. táblázat Pirazol(**9a**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂- és 1,2,4-triazol(**9b**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂ rendszerek optimális bemérési arányainak vizsgálata^a

Sorszám	9a (mmol)	9b (mmol)	10b (mmol)	9a kimosódás ^b	9b kimosódás ^b	10b kimosódás ^b
1	0,5	-	0,5	igen		igen
2	0,5	-	0,75	x		igen
3	0,5	-	1	x		igen
4	-	0,5	0,5		igen	igen
5	-	0,5	0,75		x	igen
6	-	0,5	1		x	igen

^a 2 óra, szobahőmérséklet, CO₂ átbuborékoltatás, 3×0,5 ml EtOAc extrahálószer alkalmazása

^b extraktumok gázkromatográfiai elemzése alapján

A pirazol (**9a**) és a **10b** vegyületek 2:3 és 1:2 arányú elegye esetén CO₂ hozzáadása nélkül is fél órán belül két fázis megjelenését tapasztaltam. A szakirodalom alapján ez a **61. ábrán** látható folyamatnak köszönhető [283].



61. ábra A pirazol (**9a**) és a **10b** vegyület között spontán lejátszódó reakció

Később a fázisok megjelenése a **3h**, valamint a **9b** heterociklusos vegyületek alkalmazása esetén is megfigyelhető volt hosszabb keverést követően. Ez alapján az *N*-heterociklusos vegyületek a guanidin bázisokkal ionfolyadékot képeznek. Ezek az ionfolyadékok azonban könnyen oldhatónak bizonyultak a legtöbb szerves oldószerben, így önmagukban, CO₂ hozzáadása nélkül nem alkalmasak a komponensek visszaforgatásának megoldására.

A kutatómunkát a [bmim][BF₄](**2d**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂-rendszer vizsgálatával folytattam (**55. ábra**, B). Az előző kísérletekben látható, hogy a heterociklusok kimosódása a guanidin bázis (**10b**) feleslegben történő alkalmazásával gátolható meg. Ennek következtében egy további reverzibilis rendszer kialakításával kellett biztosítanom

a **10b** felesleg oldatban tartását az újrafelhasználhatóság érdekében. Erre nyújt megoldást az **55. ábra B** reakciója.

A **11. táblázatban** tüntettem fel az elvégzett kísérletek eredményeit. Korábban már optimalizáltam a CO₂-felvétel körülményeit, így a **2d** tartalmú ionfolyadék esetén 2 óra közvetlen CO₂ átbuborékoltatást követően történt a mintavételezés a **2d:10b** különböző arányú elegyeiből. A mintákat EtOAc oldószerrel extraháltam, majd azok összetételét gázkromatográfiás vizsgálatokkal állapítottam meg. Az extrakció során a [bmim][BF₄] (**2d**) ionfolyadék fogyását nem tapasztaltam. Az *n*Bu-TMG (**10b**) kimosódását kétszeres mennyiségű **2d** bemérése esetén sikerült teljes mértékben meggátolni (**11. táblázat**, 3. sor).

11. táblázat A [bmim][BF₄](**2d**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂-rendszer optimális bemérési arányainak vizsgálata^a

Sorszám	2d (mmol)	2d kimosódás ^b	10b kimosódás ^b
1	0,75	x	igen
2	1	x	igen
3	1,5	x	x

^a 0,75 mmol **10b**, 2 óra, szobahőmérséklet, CO₂ átbuborékoltatás, 3×0,5 ml EtOAc extrahálószer alkalmazása

^b extraktumok gázkromatográfiás elemzése alapján

3.2.2.3. A reverzibilis rendszerek együttes vizsgálata

A 3.2.2.2. fejezetben az egyes ionfolyadékok kialakítási körülményeit külön-külön határoztam meg. A következő lépésben meg kellett vizsgálnom az oda-vissza alakításukat mindhárom komponens jelenlétében is.

Az előző kísérleti eredmények alapján egy Schlenk-edénybe 0,5 mmol imidazolt (**3h**), 0,75 mmol *n*Bu-TMG-t (**10b**), valamint 1,5 mmol [bmim][BF₄]-et (**2d**) mértem be. A korábban bemutatott imidazol(**3h**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂- és [bmim][BF₄](**2d**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂-rendszerekből képződő ionfolyadékokat (**12h**, **13a**) 2 órán át, szobahőmérsékleten CO₂ átbuborékoltatással, egyszerre alakítottam ki (**55. ábra**, A-B). A képződő ionos fázist 3×1,5 ml EtOAc oldószerrel extraháltam. A gázkromatográfiás vizsgálat nem mutatta ki egyik komponens kimosódását sem.

Következő lépésben az ionfolyadékok visszaalakítási körülményeit vizsgáltam. Vákuumban, 60 °C-on 1 órát követően szűnt meg az elegy buborékolása, ami a CO₂ távozásra utal. A visszaalakítás sikerességét NMR vizsgálatokkal is igazoltam (3.2.2.4.

fejezet). Az ionfolyadékok visszaalakításának megbízható követésére konduktometriás mérésekkel nem volt lehetőség az ionos **2d** vegyület jelenléte miatt.

Az oda-vissza alakítást összesen háromszor ismételt meg a komponensek kimosódása nélkül.

A kísérleteket elvégeztem a pirazol (**9a**), valamint az 1,2,4-triazol (**9b**) heterociklusok alkalmazásával is. Azonos bemérési arányok mellett, 2 órás szobahőmérsékleten történő CO₂ átbuborékolattal alakítottam ki a kizárólag ionos komponensekből álló rendszereket (**55. ábra**, B; **60. ábra**, A-B). Az EtOAc-os extrakciót követően ezekben az esetekben sem tapasztaltam a komponensek kimosódását. Mindkét rendszer 60 °C-on 1 óra vákuumban történő keveréssel visszaalakíthatónak bizonyult összesen három körön keresztül.

Mindezeket figyelembe véve az imidazol(**3h**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/[bmim][BF₄](**2d**)/CO₂, pirazol(**9a**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/[bmim][BF₄](**2d**)/CO₂ és az 1,2,4-triazol(**9b**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/[bmim][BF₄](**2d**)/CO₂ reverzibilis rendszerek alkalmasnak bizonyultak az aza-Michael-addícióban való tesztelésére. Továbbá azonos körülmények között a **9c-9g** *N*-heterociklusokat tartalmazó ionfolyadékok oda-vissza alakítása is sikeresnek bizonyult.

3.2.2.4. A reverzibilis ionfolyadékok analitikai vizsgálata

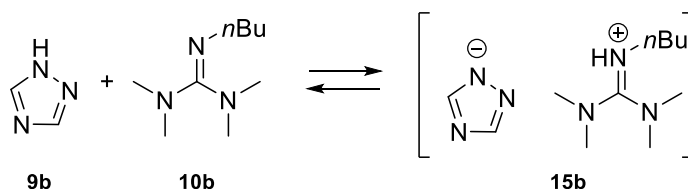
Az ionfolyadékok szerkezetét, a CO₂ gáz felvételét ¹H- valamint ¹³C-NMR spektrumok segítségével igazoltam.

A **63. ábrán** az 1,2,4-triazol(**9b**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂ (**12b**) rendszerről készült ¹H spektrumok láthatók a kísérlet négy különböző fázisában:

- közvetlenül a bemérést követően (**63. ábra**, A),
- az elegy 8 órás keverését követően (**63. ábra**, B)
- a CO₂ gáz átbuborékolattát követően (**63. ábra**, C),
- végezetül a reverzibilis rendszer visszaalakítását követően (**63. ábra**, D).

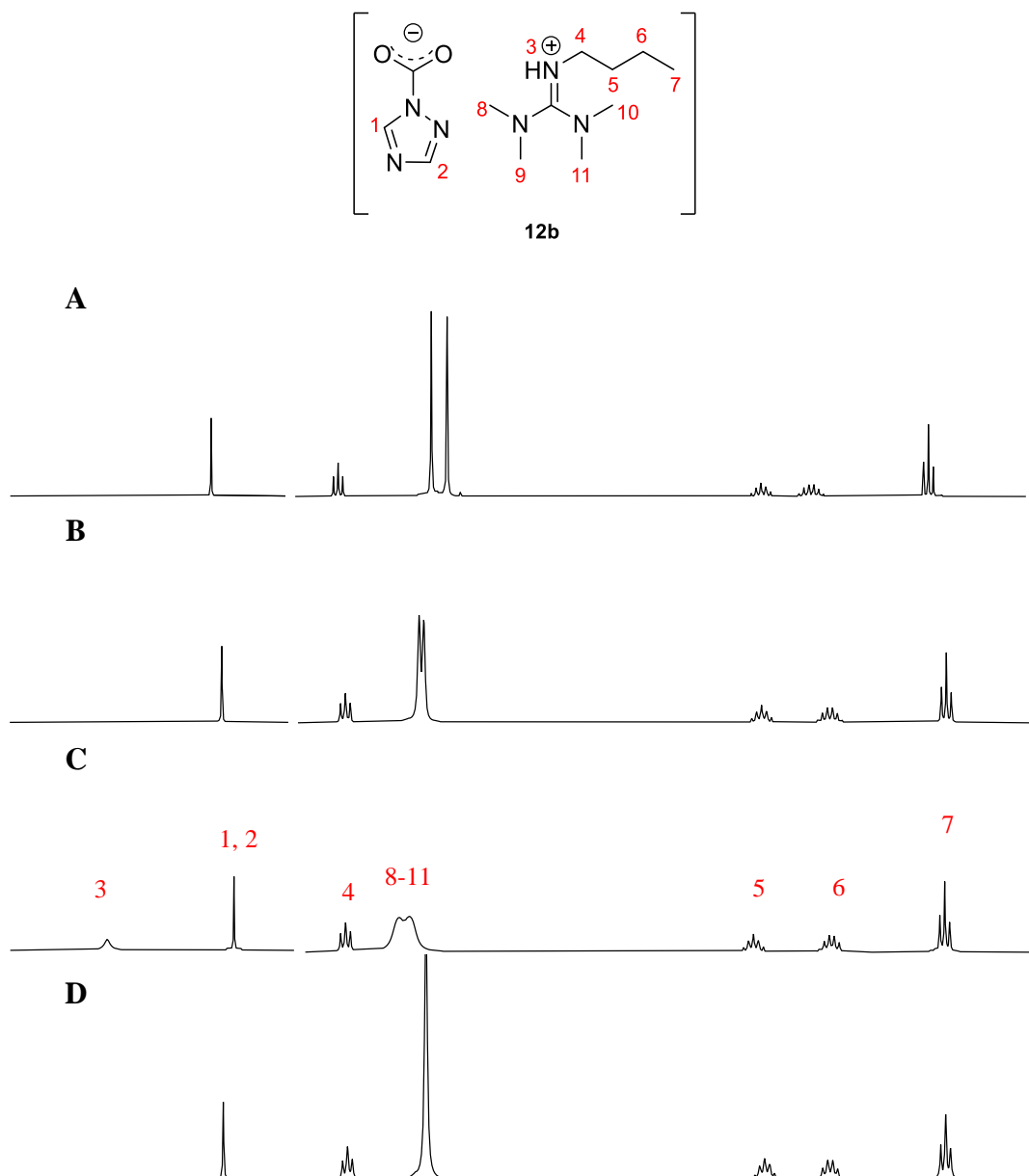
Az alifás tartományban 0,75-1,75 ppm között a butillánc protonjainak jelei láthatók (**63. ábra**, 5-7). Az *n*Bu-TMG (**10b**) N-CH₃ protonjainak jelei 2,68-2,74 ppm között, kezdetben két szingulettként azonosíthatók (**63. ábra**, 8-11). A 3,10 ppm értéknél a butillánc N-CH₂ protonjaihoz tartozó triplett jel azonosítható (**63. ábra**, 4). Az aromás tartományban, 8,00 ppm eltolódásnál az 1,2,4-triazol (**9a**) protonjainak egyetlen szingulettjét láthatjuk (**63. ábra**, 1-2).

Keverés hatására a **10b** N-CH₃ jelei kissé összeolvadnak. A CO₂ felvételét követően ez a változás számottevőbb. A jelenség az irodalmi adatok alapján a **10b** protonálódására utal [275]. Ezt bizonyítja a nitrogénhez kapcsolódó protonnak megfelelő jel, mely a CO₂ hozzáadását követően 8,98 ppm eltolódásnál látható. Az ionfolyadék visszaalakítását követően az N-CH₃ protonok jelei egyetlen szingulettként láthatók. Ennek háttérében a **62. ábrán** látható jelenség állhat.



62. ábra Az 1,2,4-triazol (**9b**) és a **10b** vegyület között spontán lejátszódó reakció

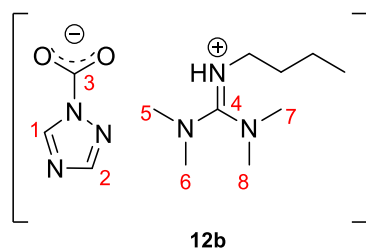
A visszaalakítási körülmények között a **9b**, valamint **10b** vegyületek között lejátszódó protonátadási folyamat következménye lehet a teljes jelösszeolvadás. Érdeemes azonban megemlíteni, hogy ebben az esetben az N⁺H jel nem volt látható.



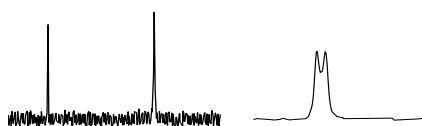
63. ábra Az 1,2,4-triazol(**9b**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂ rendszer ¹H-NMR spektrumai (CDCl₃)

A: közvetlenül a bemérést követően, **B:** az elegy 8 órás keverését követően, **C:** a CO₂ gáz átbuborékoltatását követően, **D:** a reverzibilis rendszer visszaalakítását követően

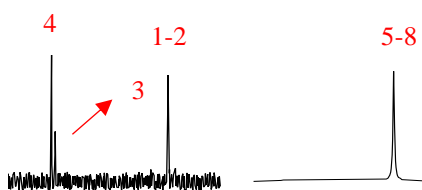
A ¹³C-NMR spektrumban az **A** és **B** kezdeti állapotok között nem mutatkozott különbség. A CO₂ gáz hatására a guanidín C=N szénatomjához rendelhető szingulett közelében 161,3 ppm-nél megjelent a karbamát szénatomjának jele (**64. ábra**, C, **3**). Továbbá megfigyelhető a **10b** vegyület metilcsoportjaihoz tartozó szingulett jelek összeolvadása a CO₂ felvételét követően 40 ppm közelében (**64. ábra**, C, **5-8**). A visszaalakítás után a kiindulási állapottal egyező spektrumot kaptam eredményül.



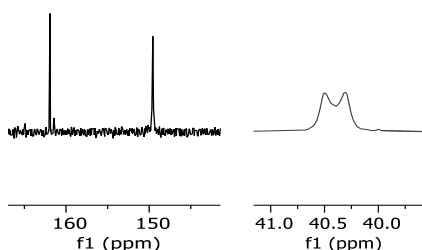
A



C



D

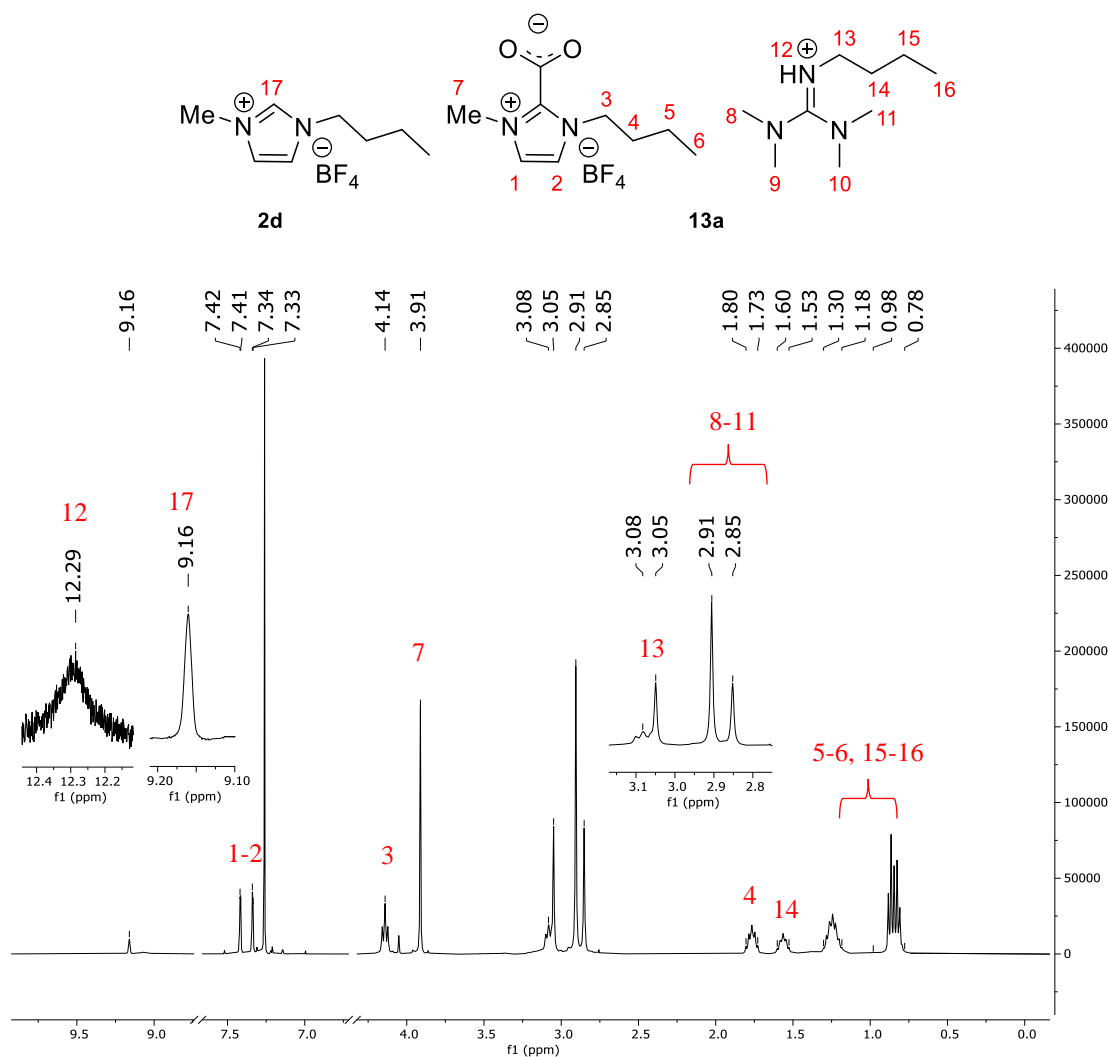


64. ábra Az 1,2,4-triazol(**9b**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂ rendszer ¹³C-NMR spektrumainak részletei (CDCl₃)

A: közvetlenül a bemérést követően, C: a CO₂ gáz átbuborékolását követően, D: a reverzibilis rendszer visszaalakítását követően

A méréseket megismételtam az imidazol(**3h**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂-, illetve pirazol(**9a**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂ rendszerrel is. Minden esetben az előbbiekkal azonos jelváltozásokat tapasztaltam mind az ¹H-, mind a ¹³C-NMR spektrumokon.

A [bmim][BF₄](**2d**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/CO₂-rendszer vizsgálatánál a szobahőmérsékletű ¹H-NMR spektrumokon nem volt látható a [bmim][BF₄](**2d**) imidazolgyűrűjének 2-H jele, illetve a ¹³C-NMR spektrumokon szintén nem volt látható a 2-C jel. Ezért -50 °C-os NMR-mérések elvégzésére is sor került.

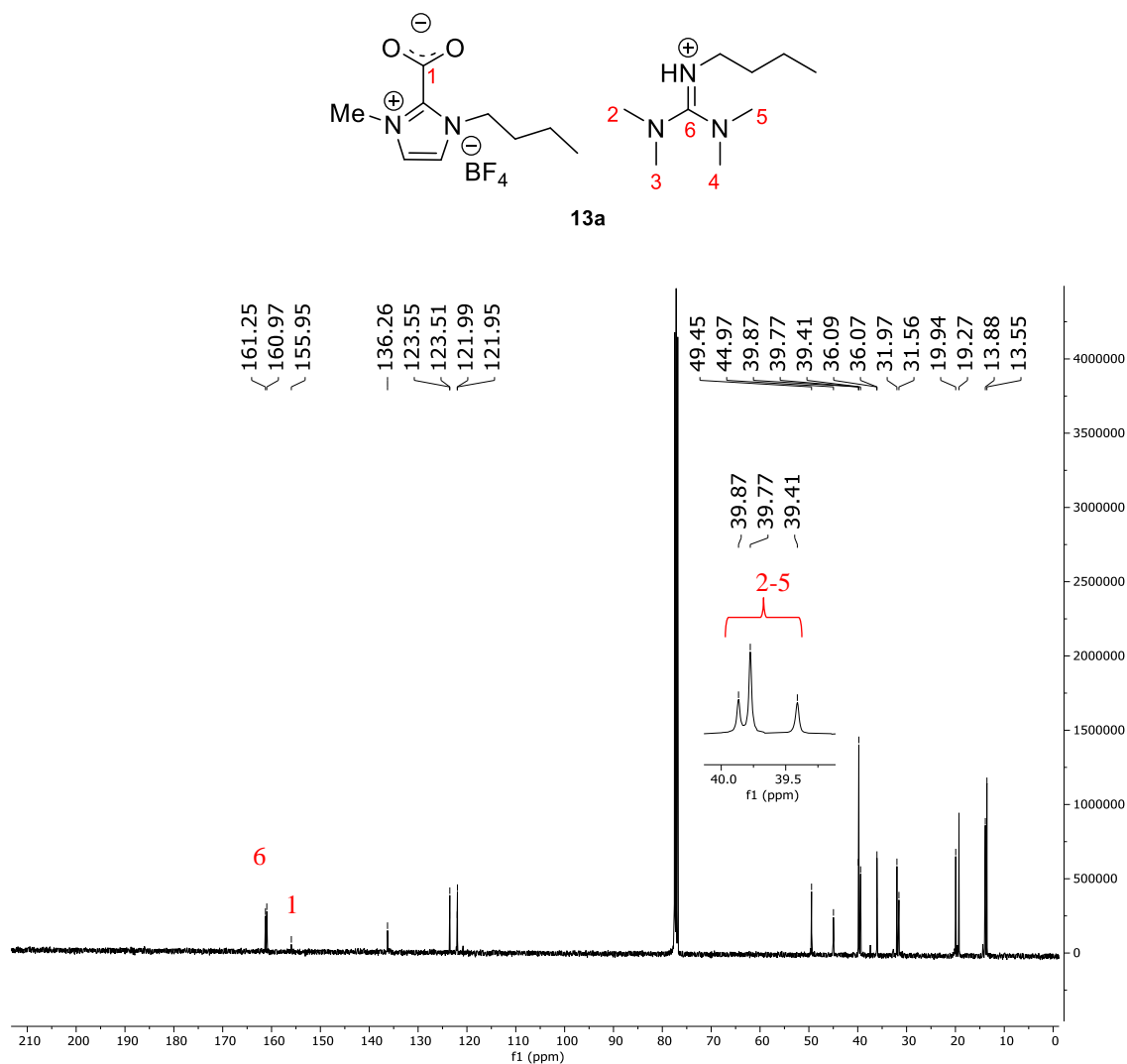


65. ábra $A [bmim][BF_4](2d)/nBu-TMG(10b)/CO_2$ -rendszer 1H -NMR spektruma CO_2 felvételét követően, a mérés hőmérséklete: $-50\text{ }^\circ C$ ($CDCl_3$)

A CO_2 beépülését követően az 1H -NMR spektrumon megjelent a guanidin bázis által felvett proton szingulett jele 12,29 ppm-nél (**65. ábra**, 12). Az nBu -TMG (**10b**) metilcsoportjainak megfelelő kémiai eltolódásnál három szingulett látható (**65. ábra**, 8-11). Az alacsony hőmérséklet következtében elég lassú az átalakulás a protonált és a nem protonált forma között, így mindkettő detektálhatóvá válik. A CO_2 -dal el nem reagált **2d** vegyület CH (**65. ábra**, 17) protonja is látható 9,16 ppm eltolódásnál.

A képződő ionfolyadék ^{13}C -NMR spektrumában a szakirodalommal megegyező módon a 155,94 ppm-nél a karboxilát szénatomjának szingulett jele volt látható (**66. ábra**, 1) [287]. A 160,97 ppm és 161,25 ppm értékeknél a protonált és nem protonált formához tartozó **10b** C=N jelek detektálhatók (**66. ábra**, 6). A **10b** metilcsoportjaihoz rendelhető csúcsok 39,4-39,9 ppm között a CO_2 hozzáadását követően részben

összeolvadnak (66. ábra, 2-5). Az alacsony hőmérséklet következtében elkülöníthetők a nem protonált forma metil szénatomjainak megfelelő jelek is.



66. ábra A [bmim][BF₄](2d)/nBu-TMG(10b)/CO₂-rendszer ^{13}C -NMR spektruma CO₂ felvételét követően (CDCl₃)

Az *n*Bu-TMG (**10b**) és további *N*-heterociklusok (**9c-9d**) által CO₂ jelenlétében képződő ionfolyadékok (**12c-12d**) szerkezetét szintén ^1H - és ^{13}C -NMR vizsgálatokkal támasztottam alá. Az előállított **12a-12h** és **13a** ionfolyadékok analitikai adatait a 3. fejezet tartalmazza.

3.2.3. Reverzibilis rendszerek alkalmazása szteroidok aza-Michael-addíciós reakciójában

3.2.4. Az aza-Michael-addíció reakciókörülményeinek megválasztása

A 2.1.2. fejezetben láthattuk, hogy a [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék jelenlétében többnyire tíz-, néhány esetben pedig ötszörös aminfelesleg alkalmazása mellett sikerült megfelelő hozammal kinyerni a termékeket. A folyadék halmazállapotú amin alkalmazása esetén, külön oldószer hozzáadása nélkül alacsony hozamot kaptam (**1. táblázat**, 1. sor) [80]. Az imidazol (**3h**) valamint az **1b** szteroid reakcióját különböző körülmények között újra megvizsgáltam (**12. táblázat**). A konverzió értékeket *n*-hexadékan belső standard alkalmazásával, a 16-DHP fogyásának függvényében határoztam meg.

Katalizátor hozzáadása nélkül, diklóretán (DCE) oldószer jelenlétében 25%-os konverziót sikerült megállapítanom a gázkromatográfiás mérések során (**12. táblázat**, 1. sor). Az *n*Bu-TMG (**10b**) katalizátor és egyben oldószer jelenlétében a konverzió növekedett (**12. táblázat**, 2., 3. sor). A reakcióidő növelése 8 órán túl nem vezetett jelentősen nagyobb átalakuláshoz (**12. táblázat**, 5. sor). Az imidazol (**3h**) feleslegének alkalmazása előnyös, de a 3, 5 és 10 ekvivalens reagens-mennyiséggel kapott eredmények között már kicsi a különbség (**12. táblázat**, 4., 6. és 7. sorok). A hőmérséklet csökkentése (**12. táblázat**, 8-9. sorok) és növelése (**12. táblázat**, 10. sorok) kedvezőtlenül befolyásolta a reakciók kimenetelét. A magasabb hőmérséklet negatív hatását pirazol (**9a**) és akrilátok aza-Michael-addíciója során is megfigyelték [346]. A szakirodalmi példa szerint termodinamikai egyensúly áll a jelenség hátterében.

Katalizátormentes körülmények között a [bmim][BF₄] (**2d**) ionfolyadék jelenlétében szintén alacsony az elért hozam (**12. táblázat**, 11. sor). A **2d** ionfolyadék a bmim kation C2 hidrogénatomja és a Michael akceptor oxigénatomja közötti hidrogénkötésnek köszönhetően gyorsíthatja a reakciót (26. egyenlet), de önmagában itt nem alkalmas katalizátor. A **10b** és **2d** vegyületek együttes alkalmazása azonban növelte a termékképződés mértékét (**12. táblázat**, 13. sor). Ez alapján a két vegyület szinergikus hatását feltételezhetjük (**67. ábra**). A **2d** ionfolyadék másodlagos kölcsönhatás kialakításán keresztül megnöveli az **1b** szteroid elektrofil erejét. Mindeközben a **10b** guanidin bázis deprotonálja az *N*-heterociklust, ezzel növelve annak nukleofil erejét.

12. táblázat A 16-DHP (**1b**) és imidazol (**3h**) reakciójának konverzió értékei és hozamai különböző oldószerek és katalizátorok jelenlétében^a

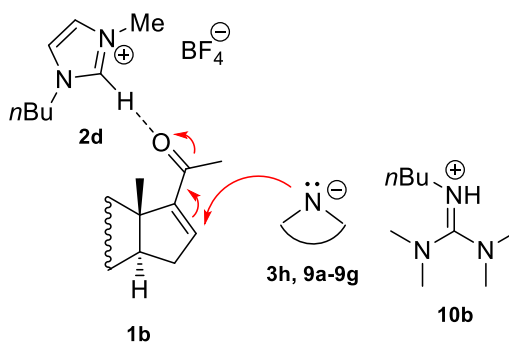
Sorszám	Oldószer	Katalizátor	Reakcióidő (óra)	Hőmérséklet (°C)	1b:3h arány	konverzió (%) ^b
1	DCE	-	8	65	1:3	25
2	<i>n</i> Bu-TMG (10b)		8	65	1:1	34
3	<i>n</i> Bu-TMG (10b)		3	65	1:3	59
4	<i>n</i> Bu-TMG (10b)		8	65	1:3	67 (59) ^c
5	<i>n</i> Bu-TMG (10b)		25	65	1:3	68
6	<i>n</i> Bu-TMG (10b)		8	65	1:5	69
7	<i>n</i> Bu-TMG(10b)		8	65	1:10	72
8	<i>n</i> Bu-TMG (10b)		8	25	1:5	52
9	<i>n</i> Bu-TMG (10b)		8	45	1:5	65
10	<i>n</i> Bu-TMG (10b)		8	85	1:5	50
11	[bmim][BF ₄] (2d)	-	8	65	1:5	26 (18) ^c
12	[bmim][BF ₄] (2d)	<i>n</i> Bu-TMG ^d (10b)	8	65	1:1	37
13	[bmim][BF ₄] (2d)	<i>n</i> Bu-TMG ^d (10b)	8	65	1:5	>99 (96) ^c
14	[bmim][BF ₄] (2d)	<i>t</i> Bu-TMG ^d (10c)	8	65	1:5	(73) ^c
15	[bmim][BF ₄] (2d)	TBD ^d (10d)	8	65	1:5	(67) ^c
16	[bmim][BF ₄] (2d)	DABCO ^d (10e)	8	65	1:5	0 ^c

^a Reakciókörülmények: 0,1 mmol szteroid (**1b**) 1,5 mmol oldószerben, Ar atmoszféra (4.3.3. fejezet B módszer)

^b GC konverzió *n*-hexadékan belső standard alkalmazásával

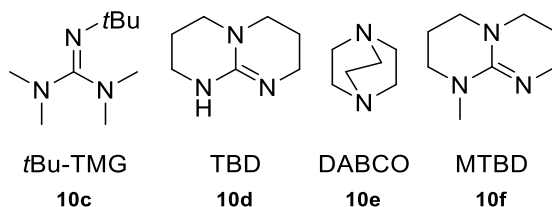
^c Oszlopkromatográfiai tisztítás utáni hozam, ((mmol izolált **5h** termék)/(mmol **1b**) × 100

^d 0,75 mmol bázis (**10b-10e**) (4.3.3. fejezet C módszer)



67. ábra A [bmim][BF₄] (**2d**) és az *n*Bu-TMG (**10b**) szinergikus hatásának szemléltetése

További guanidin bázisok (**10c**, **10d**) (**68. ábra**) jelenlétében alacsonyabb termékképződést tapasztaltam (**12. táblázat**, 14-15. sor). Az 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán (DABCO, **10e**) (**68. ábra**) alkalmazásakor nem történt aza-Michael-addíció (**12. táblázat**, 16. sor).



68. ábra A **10c-10f** bázisok szerkezete

A **12. táblázat** eredményeit is figyelembe véve a 3.1.2. fejezetben leírtakhoz hasonlóan az aza-Michael adduktumok előállítását 65 °C-on, 8 órás reakcióban, argon atmoszféra alatt terveztem. A [bmim][BF₄] (**2d**) és az *n*Bu-TMG (**10b**) egyidejű felhasználása mellett az ötszörös reagensfelesleg alkalmazása mellett döntöttem. A guanidin bázisok és a [bmim][BF₄] (**2d**) szükséges mennyiségét a reverzibilis rendszerek optimalizálásakor már megállapítottam (3.2.2. fejezet).

3.2.4.1. Az *N*-heterociklus (**3h**, **9a-9g**)/*n*Bu-

TMG(**10b**)/[bmim][BF₄](**2d**)/CO₂ rendszerek alkalmazása

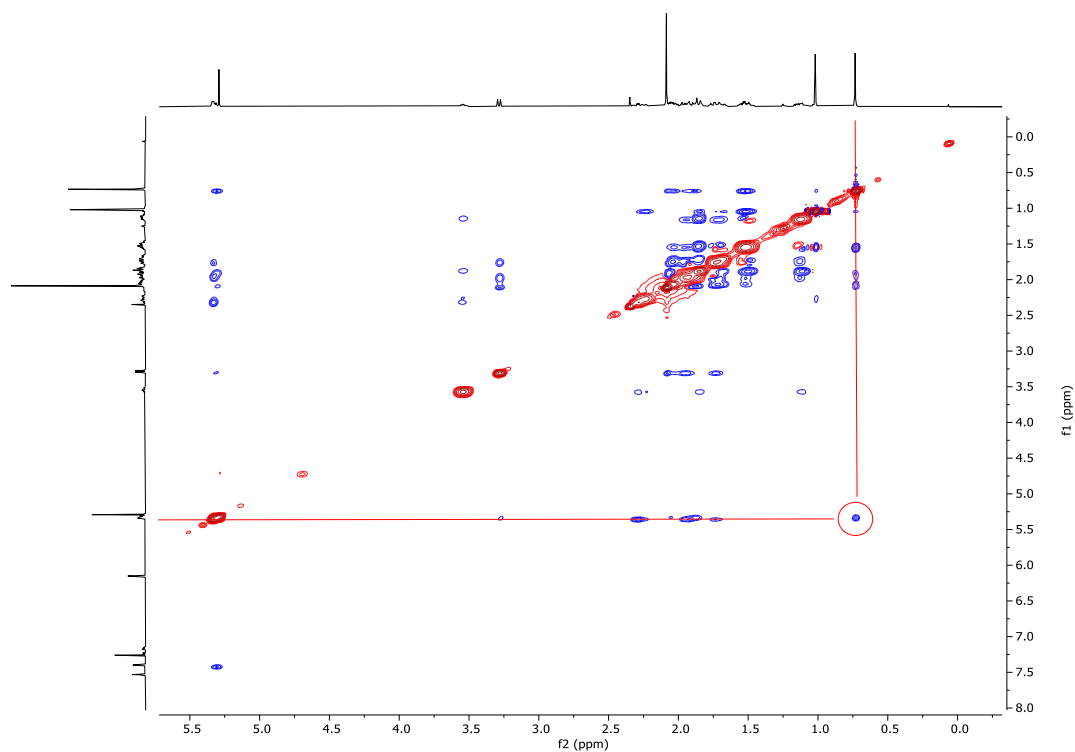
A reverzibilis rendszerek sikeres oda-vissza alakítását követően megkíséréltem alkalmazásukat a 16-DHP (**1b**) szteroid aza-Michael-addíciós reakcióiban.

Első lépésként egy Schlenk-edénybe bemértem **1b** szteroidot, 5 ekvivalens imidazol (**3h**) reagenst, *n*Bu-TMG-t (**10b**) és [bmim][BF₄] -ot (**2d**). A két utóbbi anyag mennyiségét a kioldódási kísérletek alapján állítottam be (**3h/10b/2d**=1/1,5/3). A reakcióelegyet 65 °C-on 8 órán át kevertem argon atmoszféra alatt. Az **54. ábrán** látható folyamat lejátszódását követően a reakcióelegyen 2 órán keresztül CO₂ gázt buborékolttam át. Az ionos komponensek (**55. ábra**) kialakulását követően az **5h** terméket 3×1,5 ml EtOAc oldószerrel extraháltam. A harmadik extrakciós kört követően a gázkromatográfiás vizsgálat során *n*Bu-TMG (**10b**) kimosódást tapasztaltam. A kimosódás elkerülése érdekében a következő kísérletekben 3×1,5 ml toluol:EtOAc 3:2 arányú keverékét alkalmaztam az **5h** adduktum elválasztásához. Ezen felül minden extrakciót követően további 15 perc CO₂-átbuborékolatással stabilizáltam a reverzibilis ionfolyadékokat.

A további gáz-, illetve vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok alapján összesen 3 extrakciós körben sikerült az **5h** terméket maradéktalanul kiextrahálni az ionfolyadék komponenseinek kimosódása nélkül. A vékonyréteg lemezeken megjelenő foltok alapján melléktermék képződését nem tapasztaltam. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottam, az így kapott hozam 96%-nak adódott. Az **5h** termék szerkezetét IR, HRMS mérésekkel, ^1H - valamint ^{13}C -NMR spektrumok segítségével igazoltam. A kapott eredmények egyezést mutattak a már korábban is előállított vegyület analitikai adataival (3.1.2.3. fejezet).

Azonos körülmények közt további hét *N*-heterociklus (**9a-9g**) jelenlétében is vizsgáltam a Michael-addíciót (**13. táblázat**). A báziserősség hatásának vizsgálata érdekében néhány esetben a **10b** vegyületen kívül további katalizátorok (**10c-10f**) alkalmazására is kísérletet tettem (**68. ábra**). A **11a-11g** termékek előállításakor melléktermékek képződésére utaló jelet nem figyeltem meg.

Az előállított vegyületek szerkezetét oszlopkromatográfiás tisztítás után minden esetben ^1H -, ^{13}C -NMR, IR és HRMS mérésekkel igazoltam. A **11a** vegyület 16-H β -térállását, illetve a 16-os helyen lévő szubsztituens α -helyzetét a **69. ábrán** látható NOESY spektrum alapján igazoltam a korábbi termékekhez hasonló módon.



69. ábra A **11a** termék NOESY spektruma

13. táblázat Az előállított vegyületek hozamai^a

Sorszám	Nukleofil reagens	N paraméter (nukleofilitás) ^d	Az anion N paramétere ^d	Bázis	Termék	Hozam (%) ^e
1	imidazol (3h) (15.07) ^b	11.58 (DMSO) 11.47 (MeCN)	21.09 (DMSO)	10b (-)	5h	96
2				10c (25,3) ^c		73
3				10d (26,0) ^c		67
4				10e (18,3) ^c		-
5	pirazol (9a) (9.1) ^b	-	-	10b (-)	11a	76
6				10c (25,3) ^c		62
7				10e (18,3) ^c		22
8	1,2,4-triazol (9b)	-	-	10b (-)	11b	87
9				10e (18,3) ^c		65
10	1,2,3-triazol (9c) (8.0) ^b	-	-	10b (-)	11c	70
11	benzimidazol (9d) (13.54) ^b	10.50 (DMSO)	19.13 (DMSO)	10b (-)	11d	91
12	indazol (9e) (7.61) ^b	-	-	10b (-)	11e	88
13				10f (25,5) ^c		79
14	indol (9f)	-	-	10b (-)	11f	55
15				10f (25,5) ^c		55
16	1,2,3-benzotriazol (9g) (6.89) ^b	7.69 (MeCN)	16.29 (DMSO)	10b (-)	-	-
17				10c (25,3) ^c		-
18				10e (18,3) ^c		-

^a 0,1 mmol **1b**, 0,75 mmol **10b-10f**, 1,5 mmol **2d**, szteroid (**1b**) /nukleofil (**3h, 9a-9g**) = 1/5; 65 °C, 8 óra, Ar atmoszféra (4.3.3. fejezet, A módszer)

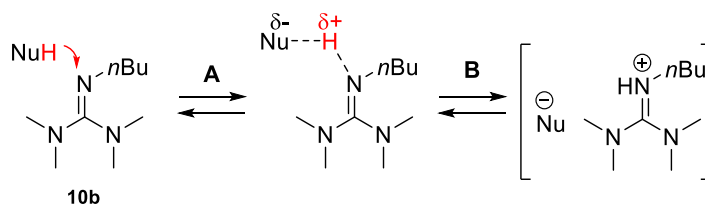
^b pK_a (MeCN oldószerben) [347]

^c pK_a (MeCN oldószerben) [288] [347]

^d [337]

^e (mmol izolált termék (**5h, 11a-11g**))/(mmol **1b**) × 100).

A heterociklusos reagensek reakciókészségében jelentős eltéréseket tapasztaltam. A 3.1. fejezetben ismertettem az aza-Michael-addíció lehetséges mechanizmusait. Az *N*-heterociklusos vegyületek esetén a **10b** bázis jelenlétében a **70. ábrán** látható egyensúlyi folyamat játszódik le. Az egyensúlyt befolyásolja a **3h, 9a-9g** és az alkalmazott bázis pK_a értéke. A **3h, 9a-9g** vegyületek semleges állapotú reagensként és deprotonálás után anionként is részt vehetnek az aza-Michael-addíciós reakciókban.



70. ábra Az *N*-heterociklusos vegyületek és a **10b** bázis között lejátszódó egyensúlyi folyamat

A nagy bázicitású **3h**, valamint **9d** vegyületek esetén 90% fölötti hozamokat sikerült elérni (13. táblázat, 1. és 11. sor). A kevésbé bázikus **9a-9c** és **9e** nukleofil reagensként való alkalmazása esetén valamivel alacsonyabb hozammal állítottam elő a termékeket (**11a-11c**, **11e**). Azonban, ahogy azt az 3.1.2 fejezetben is láthattuk, az aminok reakciókészsége nem mindig van összhangban azok bázicitásával, az aminok nukleofilitására vonatkozó adatok pedig korlátozottak. Továbbá több mechanizmus egyidejű lejátszódását is feltételezhetjük, melyekben az amin bázicitásán és nukleofilitásán túl, a belőle képződő anion nukleofilerőségének és stabilitásának is fontos szerepe lehet. Ezekkel a folyamatokkal magyarázható például az indazol (**9e**, $pK_a=7.61$) nagyobb reakciókészsége az 1,2,3-triazolhoz (**9c**, $pK_a=8.0$) képest (13. táblázat 10. és 12. sor). Az 1,2,3-benzotriazol (**9g**) teljes inaktivitása (13. táblázat, 16. sor) is erre vezethető vissza. A többi reagenshez képest alacsonyabb pK_a értéke mellett a belőle képződő delokalizált anion is gyenge nukleofil reagensnek tekinthető a többi heterociklusból származtatható anionhoz képest.

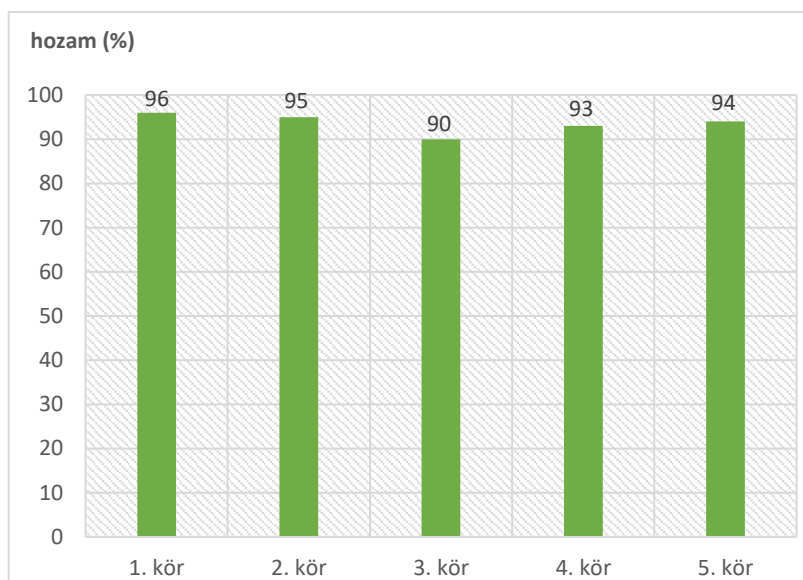
A **10b-10f** bázisok katalitikus hatásának összehasonlításakor megfigyelhetjük, hogy mind az alacsonyabb pK_a értékű DABCO (**10e**), mind a magasabb pK_a értékű *t*Bu-TMG (**10c**), TBD (**10d**) és MTBD (**10f**) alkalmazása során kevesebb terméket sikerült izolálni. Az *n*Bu-TMG (**10b**) pK_a értékére vonatkozóan irodalmi forrást nem találtam. Azonban feltételezhetjük, hogy ez az érték a TMG (**10a**) ($pK_a=23,3$ (ACN)) és a *t*Bu-TMG (**10c**) ($pK_a=25,3$ (ACN)) pK_a értékei közé esik [288,347].

3.2.4.2. A reverzibilis rendszerek újrafelhasználása

Az aza-Michael-addíciós reakciók lejátszódását követően a Schlenk-edényben maradt ionfolyadékot vákuumban 1 óra alatt, 60 °C-os hőmérsékleten visszaalakítottam. Ezt követően vizsgáltam a reverzibilis rendszerek újrafelhasználhatóságát.

Elsőként az imidazol(**3h**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/[bmim][BF₄](**2d**)/CO₂ rendszer visszaforgathatóságát ellenőriztem. A molekuláris állapotú **3h** heterociklus, **10b** bázis,

valamint a **2d** ionfolyadék elegyébe bemértem a 16-DHP-t (**1b**), és 1 ekvivalens **3h** heterociklust az előző körben elreagált mennyiség pótlására. A 8 órás addíciós reakciót megismételtem, majd a CO₂-gáz hozzáadásával kialakítottam az ionfolyadékokat. Az **5h** terméket extraháltam, majd oszlopkromatográfiás tisztítását követően megállapítottam a 2. kör hozamát, amely 95%-nak adódott. Ebben az esetben is vékonyrétegekromatográfiával és gázkromatográfiával vizsgáltam az egyes extraktumokat, melyek továbbra sem tartalmaztak ionfolyadék komponenseket. A leírt módszert alkalmazva összesen öt egymást követő kísérletben vizsgáltam az **1b** szteroid átalakulását. Az ionfolyadék komponenseinek kimosódását nem tapasztaltam. Az oszlopkromatográfiás elválasztást követően mért hozamokat a **71. ábra** tartalmazza. Mindezek alapján az imidazol(**3h**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/[bmim][BF₄](**2d**)/CO₂-rendszer a kiváló átalakulás biztosítása mellett újrafelhasználhatónak bizonyult a rendszer katalitikus aktivitásának csökkenése nélkül.



$$\text{Hozam (\%)} = \left(\frac{\text{mmol izolált } \mathbf{5h} \text{ termék}}{\text{mmol } \mathbf{1b}} \right) \times 100$$

Reakciókörülmények: 65 °C, 8 óra, 0,1 mmol **1b**, 0,5 mmol **3h**, 0,75 mmol **10b**, 1,5 mmol **2d**

71. ábra Az **5h** addíciós termék hozama a bázis és reagens-felesleg visszaforgatásakor

A kísérleteket **9a** és **9b** reagensek jelenlétében megismételve szintén öt körön keresztül újrafelhasználhatónak bizonyult a pirazol(**9a**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/[bmim][BF₄](**2d**)/CO₂- és az 1,2,4-triazol(**9b**)/*n*Bu-TMG(**10b**)/[bmim][BF₄](**2d**)/CO₂-rendszer (**14. táblázat**, 1-10. sorok). A **10c-10g** vegyületek esetén két egymást követő kísérlettel igazoltam a reverzibilis rendszerek újrafelhasználhatóságát. A **9c** és **9d** vegyületek alkalmazásakor a visszaforgatásakor közel

azonos hozamokat sikerült elérni (**14. táblázat**, 11-14. sorok). Az indazol (**9e**) valamint indol (**9f**) alapú reverzibilis ionfolyadékok azonban nem bizonyultak kellően stabilnak.

14. táblázat *A 11a-11f* termékek hozama az egymást követő reakcióciklusokban

Sorszám	Nukleofil reagens	Bázis	Kísérlet	Termék	Hozam (%) ^c
1	pirazol (9a)	10b	1 ^a	11a	76
2			2 ^b		80
3			3 ^b		77
4			4 ^b		75
5			5 ^b		68
6	1,2,4-triazol (9b)	10b	1 ^a	11b	87
7			2 ^b		82
8			3 ^b		81
9			4 ^b		78
10			5 ^b		82
11	1,2,3-triazol (9c)	10b	1 ^a	11c	70
12			2 ^b		68
13	benzimidazol (9d)	10b	1 ^a	11d	91
14			2 ^b		97
15	indazol (9e)	10b	1 ^a	11e	88
16			2 ^b		21
17		10f	1 ^a		79
18			2 ^b		75
19	indol (9f)	10b	1 ^a	11f	55
20			2 ^b		18
21		10f	1 ^a		55
22			2 ^b		51

^a 0,1 mmol **1b**, 0,75 mmol bázis (**10b**, **10f**), 1,5 mmol **2d**, szteroid (**1b**) /nukleofil (**9a-9f**) = 1/5; 65 °C, 8 óra, Ar atmoszféra (4.3.3. A módszer)

^b az ionfolyadék visszaalakítás után 0,1 mmol **1b** és 0,1 mmol nukleofil (**9a-9f**) hozzáadásával, 65 °C, 8 óra, Ar atmoszféra (4.3.3. A módszer)

^c (mmol izolált termék (**11a-11f**))/(mmol **1b**) × 100).

A **11e** és **11f** termékek extrakciója alatt jelentős *N*-heterociklus (**9e**, **9f**) és **10b** guanidin kimosódást tapasztaltam. Ennek következtében a visszaforgatásnál jelentősen lecsökkent az aza-Michael adduktumok (**9e**, **9f**) hozama (**14. táblázat**, 16. és 20. sorok). A kísérleteket a nagyobb bázicitású MTBD (**10f**) (**68. ábra**) guanidinnel megismételve azonban stabilabb ionfolyadékokat sikerült kialakítani CO₂ jelenlétében (**14. táblázat**, 17-18. és 21-22. sorok). A **11e** és **11f** termékek

extrakciója az ionfolyadék komponenseinek kimosódása nélkül megvalósítható volt, illetve a reverzibilis rendszer újra felhasználható volt a 2. reakcióciklusban (**14. táblázat**, 18. és 22. sorok).

4. Metodikai rész

4.1. Felhasznált anyagok és előállításuk

Az aza-, illetve tio-Michael-addíció nukleofil reagensei, a **10a** és **10c-10e** bázisok, valamint a **2a**, **2b** és **10b** vegyületek előállításához szükséges vegyszerek a *Sigma-Aldrich* termékei voltak.

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

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

16-DHP (1b) előállítása [331]

1 mmol (356 mg) 16-DPA-hoz 2 mmol (112 mg) szilárd kálium-hidroxidot mértem be egy gömblombikba. Ezután 30 ml *tert*-butilalkoholt majd 5 ml vizet adtam hozzá. A reakcióelegyet 82 °C-on forraltam 2 órán keresztül. Vékonyrétegekromatográfia segítségével ellenőriztem a kiindulási anyag átalakulását. A reakció végeztével a termékről az alkoholt automata rotációs vákuumbepárló segítségével távolítottam el. A desztillációs maradékhoz 15 ml vizet és 15 ml diklórmetánt adtam, majd a vizes fázist 3×10 ml diklórmetánnal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, majd az oldószert vákuumban eltávolítottam. A kapott terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként szilikagélt, eluensként toluol/EtOAc 1:1 arányú keverékét használtam. A 91%-os hozammal előállított terméket GC-MS segítségével azonosítottam. A terméket felhasználásig hűtőben tároltam.

[HDBU][OAc] (2a) előállítása [315,316]

Egy gömblombikba 56 ml (0,37 mol) DBU-hoz 5 °C-on (jeges hűtés közben) cseppenként 21,3 ml (0,37 mmol) ecetsavat adagoltam. Ezután a reakcióelegyet 24 órán át kevertem szobahőmérsékleten. A keletkezett ionfolyadékot 3×5 ml toluol oldószerral mostam, vákuumban 24 órán át 60 °C-on szárítottam, majd argon atmoszféra alatt tároltam.

[HDBU][Lac] (2b) előállítása [315,316]

Egy gömblombikba 56 ml (0,37 mol) DBU-hoz 5 °C-on (jeges hűtés közben) cseppenként 31,3 ml (0,37 mol) 90%-os L-(+)-tejsavat adagoltam. Ezután a reakcióelegyet 24 órán át kevertem szobahőmérsékleten. A keletkezett ionfolyadékot 3×5 ml toluol oldószerral

mostam, vákuumban 24 órán át 60 °C-on szárítottam, majd argon atmoszféra alatt tároltam.

TEAA (2f) előállítása [317]

A TEAA (2f) előállításához 1 mol ecetsavhoz bemértem 1 mol trietil-amint. Az elegyet 70 °C-on 1 órán át, majd 80 °C-on további 2 órán keresztül kevertem. Az ionfolyadékot 2×25 ml dietil-éterrel mostam. Szárítást követően az ionfolyadékot argon alatt tároltam.

2-HEAF (2g) előállítása [332]

A 2-HEAF (2g) ionfolyadékot 2-amino-etanol és hangyasav 1:1 arányú keverékéből állítottam elő. Kezdetben az amino-alkoholhoz jeges hűtés közben cseppenként hozzáadagoltam a hangyasavat. Ezt követően szobahőmérsékleten kevertem az elegyet 24 órán keresztül. A keletkezett ionfolyadékot 3×5 ml toluol oldószerrel mostam, vákuumban 24 órán át 60 °C-on szárítottam, majd argon atmoszféra alatt tároltam.

***n*Bu-TMG (10b) előállítása [345]**

Golyós hűtővel, adagolótölcsérrel, hőmérővel ellátott 500 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértem 0,1 mol (12 ml) 1,1,3,3-tetrametilkarbamidot. A kiindulási vegyületet feloldottam 80 ml vízmentes 1,2-diklóretánban, majd a reakcióelegyet jeges fürdőbe helyezve cseppenként hozzáadagoltam a 0,225 mol (19 ml) oxalil-klorid és 40 ml 1,2-diklóretán oldatát. A hőmérsékletet az adagolás ideje alatt 0 °C alatt tartottam. Az oxalil-klorid hozzáadása után az elegyet 5 órán át 60 °C-on forraltam. A reakció végén sárgás-barna folyadékot kaptam, melyet vákuumban bepároltam. Az így kapott szilárd intermediert 150 ml vízmentes acetonitrilben feloldottam, majd 0 °C-ra hűtöttem. Ezután hűtés közben hozzáadtam 0,3 mol (29,6 ml) *n*-butil-amint 19 ml acetonitrilben oldva. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd ezt követően 1 órán keresztül forraltam 92 °C-on. Az idő lejártá után az oldószert ledesztilláltam, majd az elegyet 120 ml 20 m/m%-os nátrium-hidroxid oldattal mostam. A vizes fázist 3-szor 50 ml dietiléterrel extraháltam, majd az extraktumot nátrium-szulfáttal szárítottam. Az oldószert ezt követően rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottam, majd a kapott terméket vákuumdesztillációval tisztítottam. A szintézis során végig inert atmoszférában (Ar) dolgoztam, mert a felhasznált reagensek egy része és maga a termék is víz, illetve oxigén hatására bomlik. A 80%-os hozammal előállított **10b** vegyület tisztaságát gázkromatográfiás méréssel határoztam meg, szerkezetét GC-MS és ¹H-NMR mérésekkel igazoltam.

4.2. Analitikai vizsgálatok és készülékek

A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtem nyomon (Kieselgel 60 F254 (Sigma-Aldrich)). A szabad szemmel nem látható foltok előhívására UV-lámpát, valamint kénsavas előhívást alkalmaztam.

Az $^1\text{H-NMR}$ (400- és 500 MHz), $^{13}\text{C-NMR}$ (100,62- és 125,78 MHz) és a 2D NMR spektrumokat CDCl_3 oldószerben, Bruker Avance készüléken készítették.

A HRMS spektrumok Q-TOF Premier tömegspektrométeren készültek (Waters Corporation, Milford, MA, USA), pozitív electrospray ionizációs módban.

Az IR spektrumokat Thermo Nicolet Avatar 330 FT-IR spektrofotométer segítségével készítettem. A vizsgálati mintát KBr pasztillák formájában készítettem elő.

Az **1b**, **5n**, **10b** vegyületek GC-MS elemzéséhez Shimadzu GCMSQP2010 SE típusú készüléket alkalmaztam.

Az **5d** termék röntgendiffrakciós mérését szobahőmérsékleten, Gemini diffraktométerrel (Oxford Diffraction Ltd) végezték. A kristályszerkezet meghatározása SHELXL-97 és PLATON programok segítségével történt.

4.3. Kísérletek kivitelezése

4.3.1. Szteránvázis vegyületek aza-Michael-addíciója bázikus ionfolyadékok jelenlétében

A módszer (5a-5e, 5g, 5i-5p)

A reakciókat keskeny, csappal ellátott Schlenk-csövekben kiviteleztem. Kiindulási vegyületként 16-DHP-t (**1b**) használtam. A reakciók során 0,7 mmol ionfolyadékhoz (**2a**) 0,1 mmol **1a** szteroidot és 1 mmol reagenst (**3a-3e**, **3g**, **3i-3p**) mértem be. A reakciókat néhány esetben 0,1 mmol (**3a**), 0,2 mmol (**3a**) és 0,5 mmol (**3a**, **3h**) reagens felhasználásával is megismételtem. A folyadék halmazállapotú reagens hozzáadása előtt a készüléket argon atmoszféra alá helyeztem, majd azt argon áramban mértem be. Az alkalmazott hőmérséklet $65\text{ }^\circ\text{C}$ volt, a reakcióidő pedig 8 óra. Az **5a**, **5b** adduktumok előállítását 15 órás reakcióban is megkíséreltem 0,5 mmol reagens (**3a**, **3b**) alkalmazása mellett. Az **5b**, **5d**, **5e**, **5f** és **5i** termékek szintézisét tízszeres reagensfelesleg (**3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3i**) bemérésével, 15 órás reakcióban is megismételtem. A reakciók lejártával először extrahálással elválasztottam a kiindulási és keletkezett szteroidokat az ionfolyadéktól. Extrahálószerként dietil-étert alkalmaztam. Az extrahálást $5 \times 1,5$ ml oldószerrel

végeztem. A kapott terméket vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam. Állófázisként szilikagélt használtam, eluensként toluol/etil-acetát különböző arányú keverékét alkalmaztam. Az előhívás előtt UV-fényforrás alatt is megvizsgáltam a vékonyréteget. Ezután kénsavas előhívóval tettem láthatóvá a foltokat.

Az ionfolyadékról (**2a**) a maradék oldószert vákuumban melegítve eltávolítottam, majd argon atmoszféra alatt tartottam az esetleges további felhasználásig.

A tiszta termékeket (**5a-5e**, **5g**, **5i-5p**) oszlopkromatográfiával választottam el. A termékek szerkezetét GC-MS, IR-, ¹H-NMR és ¹³C-NMR spektroszkópiával igazoltam. Az **5a** vegyület C16- és C17 csoportjainak térállását HSQC és ROESY mérésekkel támasztottam alá. Az **5d** termék szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálattal is sikerült igazolni.

B módszer (5f, 5h, 5m)

Az A-módszerrel azonos módon a 16-DHP-t (**1b**) (0,1mmol) a **2a** ionfolyadék jelenlétében reagáltattam a **3f**, **3h**, **3m** reagensekkel 65 °C-on. Az **5f** termék előállításához tízszeres aminfelesleg (**3f**) és 15 órás reakcióidő alkalmazásával történt. A **5h** terméket 8 órás reakcióban, 0,5 mmol **3h** reagens felhasználásával állítottam elő. Az **5m** adduktum szintéziséhez 1 mmol **3m** vegyületet és 8 órás reakcióidőt alkalmaztam. Az **5g**, **5h** és **5m** termékek extrakcióját nem lehetett megvalósítani. A hozamok megállapítása érdekében a reakcióelegyet DCM-ban feloldottam, vízzel extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottam, szűrtem majd bepárooltam. A tiszta termékeket (**5f**, **5h**, **5m**) oszlopkromatográfiával választottam el. A termékek szerkezetét GC-MS, IR-, ¹H-NMR és ¹³C-NMR spektroszkópiával igazoltam.

C módszer (5f, 5g, 5h, 5m)

Az A-módszerrel azonos módon a 16-DHP-t (**1b**) (0,1mmol) a **2b** ionfolyadék jelenlétében reagáltattam a **3g**, **3h**, **3m** reagensekkel 65 °C-on. Az **5f** termék előállításához tízszeres aminfelesleg (**3f**) és 15 órás reakcióidő alkalmazásával történt. Az **5g** és **5h** termékeket 8 órás reakcióban, 0,5 mmol reagens (**3g**, **3h**) felhasználásával állítottam elő. Az **5m** adduktum szintéziséhez 1 mmol **3m** vegyületet és 8 órás reakcióidőt alkalmaztam.

A feldolgozási és tisztítási folyamatokat az A-módszer leírása tartalmazza.

D módszer (5a, 5d)

Egy Schlenk-edénybe bemértem 0,1 mmol **1b** szteroidot és 1 mmol (**3a**, **3d**) reagenst. Az elegyet 65 °C-on, 8 órán keresztül kevertem. A tiszta terméket (**5a**, **5d**) oszlopkromatográfiával választottam el.

4.3.2. Szteránvázás vegyületek tio-Michael-addíciója bázikus ionfolyadékok jelenlétében

A módszer (7a-7g)

A reakciókat keskeny, csappal ellátott Schlenk-csővekben kiviteleztem. Kiindulási vegyületeként 16-DPA-t (**1a**) használtam. A reakciók során 0,7 mmol ionfolyadékhoz (**2a**) 0,1 mmol **1a** szteroidot és 0,1 mmol reagenst (**6a-6h**) mértem be. A **7b**, **7c**, **7e**, **7g**, **7h** termékek előállításánál a reakciókat megismételtem 0,5 mmol reagens (**6b**, **6c**, **6e**, **6g**, **6h**) felhasználásával is. A folyadék halmazállapotú reagens hozzáadása előtt a készüléket argon atmoszféra alá helyeztem, majd azt argon áramban mértem hozzá. Az alkalmazott hőmérséklet 65 °C volt, a reakcióidő pedig 8 óra. Az **7a**, **7d** adduktumok előállítását 4 órás reakcióban is megkíséréltem 0,5 mmol reagens (**6a**, **6d**) alkalmazása mellett. A reakciók lejártával először extrahálással elválasztottam a kiindulási és keletkezett szteroidokat az ionfolyadéktól. Extrahálószerként dietil-étert alkalmaztam. Az extrahálást 5×1,5 ml oldószerrel végeztem. A kapott terméket vékonyréteg-kromatográfiával vizsgáltam. Állófázisként szilikagél lemezt használtam, eluensként toluol/etil-acetát különböző arányú keverékét alkalmaztam. Az előhívás előtt UV-fényforrás alatt is megvizsgáltam a vékonyréteget. Ezután kénsavval tettem láthatóvá a foltokat.

Az ionfolyadékról (**2d**) a maradék oldószert vákuumban, melegítve eltávolítottam, majd argon atmoszféra alatt tartottam az esetleges további felhasználásig.

A tiszta termékeket (**7a-7g**) oszlopkromatográfiával választottam el. A termékek szerkezetét GC-MS, IR-, ¹H-NMR és ¹³C-NMR spektroszkópiával, valamint a **7a** adduktum esetén NOESY mérésekkel igazoltam.

B módszer (7c)

Az A-módszerrel azonos módon a 16-DPA-t (**1a**) 65 °C-on, 8 óra alatt 0,5 mmol 4-metil-tiofenollal (**6c**) reagáltattam a **2g** ionfolyadék, egy további esetben pedig *n*Bu-TMG (**10a**) jelenlétében.

A feldolgozási és tisztítási folyamatokat az A-módszer leírása tartalmazza. A **10a** vegyület alkalmazása esetén az oszlopkromatográfiás tisztítást nem előzte meg extrakció.

C módszer (7a)

Egy Schlenk-edénybe bemértem 0,1 mmol **1b** szteroidot. A folyadék halmazállapotú reagens (**6a**) hozzáadása előtt a készüléket argon atmoszféra alá helyeztem, majd a 0,5

mmol **6a** vegyületet argon áramban mértem be. Az elegyet 65 °C-on, 8 órán keresztül kevertem. A tiszta terméket (**7a**) oszlopkromatográfiával választottam el.

D módszer (7h)

Egy Schlenk-edénybe bemértem 0,1 mmol **1b** szteroidot és 0,5 mmol **6h** reagenst. A reaktánsokat 0,5ml/mmol mennyiségű *t*BuOH-ban oldottam, majd 0,2 mmol KOH-ot adtam az elegyhez. A 8 órás 65 °C-os reakciót követően az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam. A **7h** terméket tartalmazó szilárd maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam.

E módszer (8a-8h)

A reakciókat keskeny, csappal ellátott Schlenk-csövekben kiviteleztem. Kiindulási vegyületként 16-DHP-t (**1b**) használtam.

A reakciók során 0,7 mmol ionfolyadékhoz (**2d**) 0,1 mmol **1a** szteroidot és 0,1 mmol reagenst (**6a-6h**) mértem be. A **8b**, **8c**, **8g** és **8h** termékek előállításánál a reakciókat megismételtem 0,5 mmol reagens (**6b**, **6c**, **6g**, **6h**) felhasználásával is.

A folyadék halmazállapotú reagens hozzáadása előtt a készüléket argon atmoszféra alá helyeztem, majd azt argon áramban mértem be hozzá. Az elegyet 65 °C-on, 8 órán keresztül kevertem.

A reakcióidő lejártával a feldolgozási és a tisztítási folyamat az A-módszerrel megegyező volt. A tiszta termékeket (**7a-7g**) oszlopkromatográfiával választottam el. A termékek szerkezetét GC-MS, IR-, ¹H-NMR és ¹³C-NMR spektroszkópiával igazoltam.

4.3.3. Szteránvázás vegyületek aza-Michael-addíciója reverzibilis ionfolyadékok jelenlétében

A módszer (5h, 11a-11g)

Keskeny, csappal ellátott 10 ml -es Schlenk-edénybe bemértem 0,1 mmol (31,4 mg) 16-DHP-t (**1b**), majd hozzáadtam 0,75 mmol (128,25 mg) bázist (**10a-10b**, **10f**), 1,5 mmol (339 mg) [bmim][BF₄]-ot (**2d**), végül 0,5 mmol *N*-heterociklust (**3h**, **9a-9g**). Az elegyet 65 °C-on 8 órán át kevertem. A bemérések és az aza-Michael-addíció inert atmoszféra (Ar) alkalmazása mellett valósult meg. A reakcióidő lejártával 2 órán keresztül széndioxidot buborékolttam át az elegyen. A kialakult ionfolyadékot 3×1,5 ml toluol:EtOAc 3:2 arányú keverékével extraháltam. Az extrakciót vékonyréteg- és gázkromatográfiás módszerekkel követtem nyomon. A terméket oszlopkromatográfiával különítettem el a kiindulási anyagoktól. Állófázisként szilikagélt, eluensként toluol/etil-acetát 1:1

térfogatarányú elegyét használtam. A termékek szerkezetét GC-MS, IR-, ¹H-NMR és ¹³C-NMR spektroszkópiával, valamint NOESY mérésekkel igazoltam. Az ionfolyadékot vákuumban (40 Hgmm) 60 °C-on 1 óra alatt alakítottam vissza. A molekuláris komponensek újrafelhasználása előtt ismételten bemértem az elegyhez 0,1 mmol (31,4 mg) 16-DHP-t (**1b**), illetve 0,1 mmol *N*-heterociklust (**3h**, **9a-9g**). Ezt követően a teljes folyamatot megismételtem.

B módszer (5h)

Az A-módszerrel azonos módon a 16-DHP (**1b**) kiindulási szteroidot 1,5 mmol (339 mg) [bmim][BF₄] (**2d**) vagy 1,5 mmol *n*Bu-TMG (**10b**) jelenlétében 0,1-1 mmol **3h** aminnal reagáltattam a 65 °C-os 8 órás reakcióban. A kísérleteket 65 °C-on, **1b**: **3h** 1:3 arány alkalmazása mellett 3 és 25 órás reakciókban is megismételtem 1,5 mmol **10b** jelenlétében. További három esetben az **1b** szteroidot 0,5 mmol **3h** vegyülettel 1, 5 mmol **10b** jelenlétében reagáltattam 8 órán keresztül, 25, 45, valamint 85 °C-on.

A reakcióidő lejártával a nyersterméket 3×1,5 ml toluol:EtOAc 3:2 arányú keverékével extraháltam, majd oszlopkromatográfiával tisztítottam.

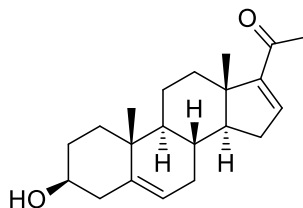
C módszer (5h)

Az A-módszerrel azonos módon a 16-DHP (**1b**) kiindulási szteroidot 1,5 mmol (339 mg) [bmim][BF₄] (**2d**) és 0,75 mmol **10b-10e** bázis jelenlétében 0,5 mmol **3h** aminnal reagáltattam a 65 °C-os 8 órás reakcióban. Egy további esetben a kísérletet az **1b** és **3h** vegyületek 1:1 arányának alkalmazása mellett is megismételtem.

A reakcióidő lejártával a nyersterméket 3×1,5 ml toluol:EtOAc 3:2 arányú keverékével extraháltam, majd oszlopkromatográfiával tisztítottam.

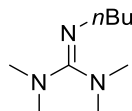
4.4. Előállított vegyületek analitikai adatai

3 β -Hidroxipregna-5,16-dién-20-on (1b) [331]



MS m/z (rel.int %): 314 (M^+)/49; 299/25; 281/25; 229/21; 159/25; 145/28; 107/26; 105/33; 93/22; 91/39; 79/25; 43/100.

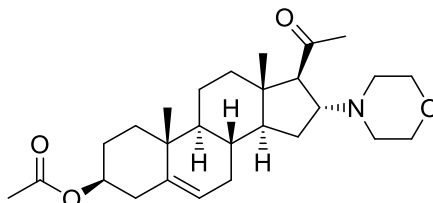
2-*n*-Butil-1,1,3,3-tetrametilguanidin (10b) [345]



^1H NMR (400,13 MHz, DMSO): δ = 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,65 (s, 6H); 2,62 (s, 6H); 1,30-1,39 (m, 2H); 1,20-1,30 (m, 2H); 0,80 (t, J =7,3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100.62 MHz, DMSO): δ = 158,84; 48,66; 39,66; 39,17; 38,66; 38,66; 35,14; 20,57; 14,27. MS m/z (rel. int. %): 171 [M] $^+$ /10; 142 (4); 127 (12); 115 (9); 100 (8); 85 (64); 71 (100); 69 (14); 44 (12); 41 (10).

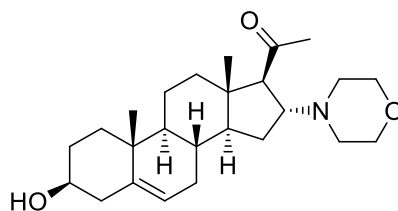
4.4.1. Aza-Michael-addíció termékei bázikus ionfolyadékok jelenlétében

16 α -morfolino-3 β -acetoxipregna-5-én-20-on (4a) [80]



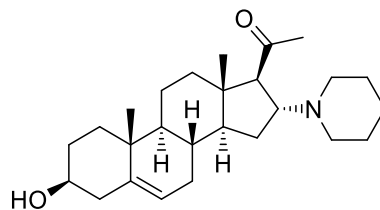
MS m/z (rel.int %): 443 (M^+)/20; 428/17; 169/41; 152/42; 126/100; 113/14; 86/10; 100/35; 43/28.

16 α -3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (5a)



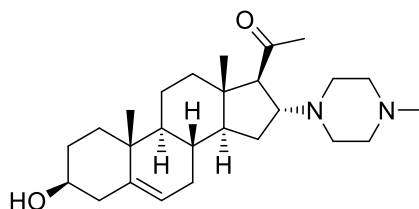
$R_f = 0,34$ (toluol/MeOH 4:1). $^1\text{H NMR}$ (500,15 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,32\text{-}5,39$ (m, 1H, 6-H); 3,63-3,75 (m, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3,49-3,63 (m, 2H, 16-H, 3-H); 2,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, 17-H); 1,03-2,54 (m, 22H, váz protonok, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, OH); 2,20 (s, 3H, COCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,67 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125,78 MHz, CDCl_3): $\delta = 208,1$; 140,8; 121,1; 71,6; 66,9 (2C); 65,6; 64,9; 55,1 (2C); 51,4; 49,9; 44,7; 42,2; 38,9; 37,2; 36,5; 31,8; 31,7; 31,6 (2C); 29,1; 20,8; 19,4; 14,5. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3387$, 2941, 2853, 1700, 1115, 1069, 735. HRMS: m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,3008; mért 402,3000.

16 α -(piperidin-1-il)-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5b)



$R_f = 0,33$ (toluol/MeOH 4:1). $^1\text{H NMR}$ (500,15 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,33\text{-}5,38$ (m, 1H, 6-H); 3,48-3,58 (m, 2H, 16-H, 3-H); 2,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, 17-H); 1,02-2,45 (m, 28H, vázprotonok, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$, OH); 2,20 (s, 3H, COCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,67 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125,78 MHz, CDCl_3): $\delta = 208,5$; 140,8; 121,3; 71,6; 65,4 (2C); 55,0 (2C); 52,2; 49,9; 44,7; 42,3; 38,9; 37,2; 36,5; 31,9; 31,7; 31,6; 31,5; 30,1; 26,1 (2C); 24,5; 20,8; 19,4; 14,6. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3390$, 2932, 2852, 1702, 1062, 801. HRMS: m/z számított $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,3216; mért 402,3210.

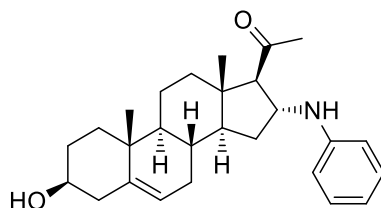
16 α -(4-metilpiperazin-1-il)-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5c)



$R_f = 0,33$ (toluol/MeOH 4:1). $^1\text{H NMR}$ (500,15 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,33\text{-}5,38$ (m, 1H, 6-H); 3,65-3,72 (m, 1H, 16-H); 3,50-3,58 (m, 1H, 3-H); 2,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, 17-H); 1,03-

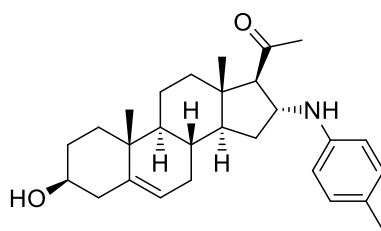
2,67 (m, 26H, vázprotonok, N(CH₂)₂, OH); 2,28 (s, 3H, N-CH₃); 2,20 (s, 3H, COCH₃); 1,02 (s, 3H, 19-H₃); 0,68 (s, 3H, 18-H₃). ¹³C NMR (125,78 MHz, CDCl₃): δ= 208,3; 140,8; 121,2; 71,6; 64,7; 64,4; 55,2 (2C); 54,9 (2C); 50,1; 49,8; 45,7; 44,8; 42,2; 38,8; 37,2; 36,5; 31,8; 31,7; 31,6 (2C); 29,3; 20,8; 19,4; 14,5. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν= 3413, 2947, 2808, 1686, 1054, 792. HRMS: m/z számított C₂₆H₄₃N₂O₂ [M+H]⁺ 415,3325; mért 415,3324.

16α-(Fenilamino)-3β-hidroxi-pregn-5-én-20-on (5d)



R_f= 0,38 (toluol/MeOH 4:1). ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃): δ= 7,10-7,17 (m, 2H, 3',5'-H); 6,65-6,71 (m, 1H, 4'-H); 6,53-6,60 (m, 2H, 2',6'-H); 5,29-5,33 (m, 1H, 6-H); 4,38-4,49 (m, 1H, 16-H); 3,45-3,57 (m, 1H, 3-H); 2,42 (d, J= 7,5 Hz, 1H, 17-H); 1,01-2,33 (m, 19H, vázprotonok, NH, OH); 2,14 (s, 3H, COCH₃); 1,00 (s, 3H, 19-H₃); 0,72 (s, 3H, 18-H₃). ¹³C NMR (125,78 MHz, CDCl₃): δ= 207,7; 147,5; 140,8; 129,2 (2C); 121,2; 117,7; 113,9 (2C); 72,8; 71,6; 55,1; 53,3; 50,0; 44,6; 42,2; 39,0; 37,2; 36,5; 33,9; 31,9; 31,7; 31,6; 31,5; 20,8; 19,4; 14,3. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν= 3522, 3342, 2913, 2844, 1703, 1602, 1042, 751. HRMS: m/z számított C₂₇H₃₈NO₂ [M+H]⁺ 408,2903; mért 408,2903.

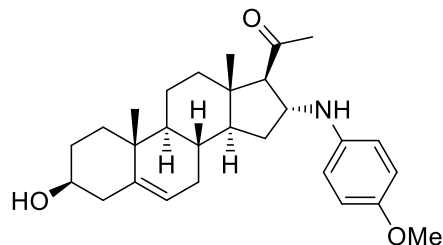
16α-(4-tolilamino)-3β-hidroxi-pregn-5-én-20-on (5e)



R_f= 0,38 (toluol/MeOH 4:1). ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃): δ= 6,95 (d, J= 8,1 Hz, 2H, 3',5'-H); 6,50 (d, J= 8,4 Hz, 2H, 2',6'-H); 5,30 (d, J= 5,1 Hz, 1H, 6-H); 4,35-4,44 (m, 1H, 16-H); 3,43-3,56 (m, 1H, 3-H); 2,40 (d, J= 7,5 Hz, 1H, 17-H); 1,01-2,34 (m, 19H, vázprotonok, NH, OH); 2,20 (s, 3H, 4'-H₃); 2,13 (s, 3H, COCH₃); 0,99 (s, 3H, 19-H₃); 0,71 (s, 3H, 18-H₃). ¹³C NMR (125,78 MHz, CDCl₃): δ= 207,8; 145,2; 140,8; 129,7 (2C); 127,0; 121,2; 114,2 (2C); 72,7; 71,6; 55,1; 53,6; 50,0; 44,5; 42,2; 39,0; 37,2; 36,5; 33,8; 31,9; 31,7; 31,6; 31,5; 20,8; 20,4; 19,4; 14,3. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν= 3393, 3233, 2927,

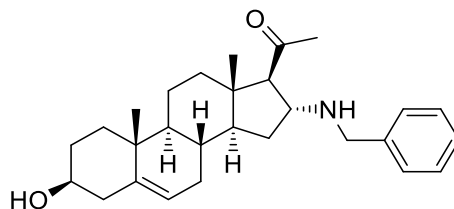
2859, 1683, 1519, 1052, 811. HRMS: m/z számított $C_{28}H_{40}NO_2$ $[M+H]^+$ 422,3059; mért 422,3055.

16 α -(4-metoxifenil)amino-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5f)



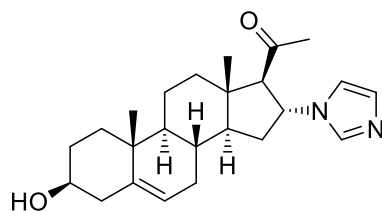
$R_f = 0,36$ (toluol/MeOH 4:1). 1H NMR (500,15 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,78$ (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, 3',5'-H); 6,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, 2',6'-H); 5,33-5,37 (m, 1H, 6-H); 4,37-4,45 (m, 1H, 16-H); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 3,50-3,60 (m, 1H, 3-H); 2,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 17-H); 1,05-2,40 (m, 19H, vázprotonok, NH, OH); 2,16 (s, 3H, $COCH_3$); 1,03 (s, 3H, 19- H_3); 0,75 (s, 3H, 18- H_3). ^{13}C NMR (125,78 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 207,9$; 152,5; 141,7; 140,8; 121,2; 115,5 (2C); 114,9 (2C); 72,7; 71,6; 55,8; 55,1; 54,3; 50,0; 44,5; 42,2; 39,0; 37,2; 36,5; 33,7; 32,0; 31,7; 31,6; 31,5; 20,8; 19,4; 14,3. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3479$, 3324, 2927, 2848, 1692, 1515, 1248, 1038, 820. HRMS: m/z számított $C_{28}H_{40}NO_3$ $[M+H]^+$ 438,3008; mért 438,3014.

16 α -(benzilamino)-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5g) [80]



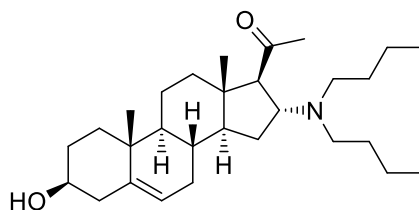
$R_f = 0,35$ (toluol/MeOH 4:1). 1H NMR (500,15 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,39$ -7,28 (m, 5H, 2'-5'-H); 5,40-5,35 (m, 1H, 6-H); 4,34-4,26 (m, 1H, 16-H); 3,73 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H, N- CH_2); 3,61 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H, N- CH_2); 3,51-3,58 (m, 1H, 3-H); 2,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 17-H); 1,00-2,38 (m, 19H, vázprotonok, NH, OH); 2,16 (s, 3H, $COCH_3$); 0,69 (s, 3H, 19- H_3); 0,60 (s, 3H, 18- H_3). ^{13}C NMR (125,78 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 208,66$; 140,77; 128,74; 128,44; 128,18; 127,75; 127,57; 127,04; 121,28; 72,36; 71,63; 57,70; 54,72; 52,98; 49,92; 44,86; 42,24; 38,88; 37,17; 36,54; 32,86; 31,80; 31,59; 29,69; 21,42; 20,83; 19,38; 14,42.

16 α -(1*H*-Imidazol-1-il)-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5h)



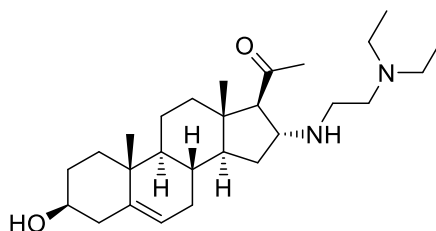
R_f = 0,35 (toluol/MeOH/EtOAc 3:1:3). ^1H NMR (400,13 MHz, CDCl_3): δ = 7,49 (s, 1H, 2'-H); 7,01 (s, 1H, 4'-H); 6,88 (s, 1H, 5'-H); 5,31-5,36 (m, 1H, 6-H); 5,20-5,27 (m, 1H, 16-H); 3,47-3,58 (m, 1H, 3-H); 2,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H, 17-H); 1,01-2,39 (m, 18H, vázprotonok, OH); 2,07 (s, 3H, COCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,71 (s, 3H, 18- H_3). ^{13}C NMR (125,78 MHz, CDCl_3): δ = 205,8; 141,0; 136,3; 129,9; 120,7; 116,7; 73,1; 71,5; 56,5; 55,6; 49,8; 45,2; 42,2; 38,7; 37,2; 36,5; 33,5; 31,7; 31,6; 31,5 (2C); 20,7; 19,4; 13,9. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3403, 2929, 2848, 1704, 1503, 809. HRMS: m/z számított $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,2699; mért 383,2697.

16 α -(dibutilamino)-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5i)



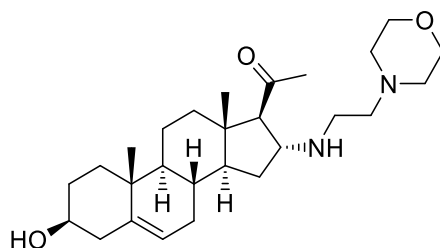
R_f = 0,49 (toluol/MeOH 4:1). ^1H NMR (400,13 MHz, CDCl_3): δ = 5,29-5,35 (m, 1H, 6-H); 3,85-3,97 (m, 1H, 16-H); 3,44-3,55 (m, 1H, 3-H); 2,51-2,64 (m, 1H, 17-H); 0,99-2,37 (m, 30H, vázprotonok, $\text{N}((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)_2$, OH); 2,13 (s, 3H, COCH_3); 0,98 (s, 3H, 19- H_3); 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 6H, $\text{N}((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)_2$); 0,64 (s, 3H, 18- H_3). ^{13}C NMR (125,78 MHz, CDCl_3): δ = 208,4; 140,7; 121,3; 71,6; 70,9; 57,2; 54,5; 49,7; 49,5; 45,3; 44,9; 44,6; 42,2; 38,7; 37,2; 37,1; 36,5; 32,2; 31,8; 31,6 (2C); 31,5; 30,0; 28,5; 27,0; 23,4; 20,8; 19,4; 14,3. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3439, 2930, 2851, 1638, 1414, 805. HRMS: m/z számított $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444,3842; mért 444,3829.

16 α -(2-(Diethylamino)-etil)amino]-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5k)



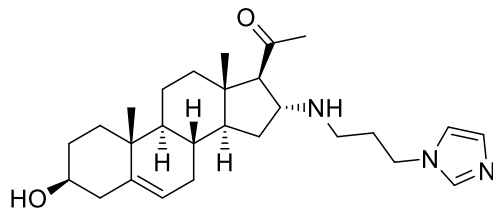
$R_f = 0,27$ (MeOH/kloroform 6:1). $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,29\text{--}5,33$ (m, 1H, 6-H); 3,66–3,73 (m, 1H, 16-H); 3,44–3,55 (m, 1H, 3-H); 2,37–2,57 (m, 9H, 17-H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 0,96–2,31 (m, 19H, vázprotonok, NH, OH); 2,14 (s, 3H, COCH_3); 0,97 (s, 3H, 19- H_3); 0,63 (s, 3H, 18- H_3); 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (125,78 MHz, CDCl_3): $\delta = 208,2$; 140,3; 120,8; 71,7; 71,1; 57,3; 54,1; 52,0; 49,4; 46,3 (2C); 45,8; 44,5; 41,8; 38,4; 36,7; 36,0; 32,6; 31,5; 31,1 (2C); 31,0; 20,4; 18,9; 14,0; 11,1 (2C). IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3391$, 3293, 2933, 2849, 1702, 1065. HRMS: m/z számított $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,3638; mért 431,3638.

16 α -[(2-(Morfolinoetil)amino)-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5l)



$R_f = 0,34$ (MeOH/kloroform 6:1). $^1\text{H NMR}$ (500,15 MHz, CDCl_3): $\delta = 5,33\text{--}5,39$ (m, 1H, 6-H); 3,67–3,78 (m, 5H, 16-H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3,49–3,58 (m, 1H, 3-H); 2,63–2,74 (m, 1H, 17-H); 1,01–2,63 (m, 27H, vázprotonok, $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, NH, OH); 2,19 (s, 3H, COCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,68 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125,78 MHz, CDCl_3): $\delta = 208,4$; 140,8; 121,2; 71,7; 71,5; 67,0 (2C); 57,7; 54,6; 53,5 (2C); 53,3; 49,8; 44,9; 44,7; 42,3; 38,8; 37,2; 36,5; 32,4; 31,7; 31,6 (2C); 31,5; 20,8; 19,4; 14,3. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3392$, 3301, 2934, 2853, 1701, 1117. HRMS: m/z számított $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,3430; mért 445,3416.

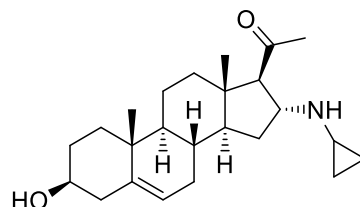
16 α -[(3-(1H-Imidazol-1-il)-propil)amino]- 3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5m)



$R_f = 0,38$ (MeOH/kloroform 6:1). $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,46$ (s, 1H, 2'-H); 7,02 (s, 1H, 4'-H); 6,88 (s, 1H, 5'-H); 5,29–5,33 (m, 1H, 6-H); 3,89–4,04 (m, 2H, N- CH_2); 3,65–3,74 (m, 1H, 16-H); 3,44–3,56 (m, 1H, 3-H); 0,97–2,57 (m, 24H, vázprotonok, 17-H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$, OH); 2,11 (s, 3H, COCH_3); 0,97 (s, 3H, 19- H_3); 0,62 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125,78 MHz, CDCl_3): $\delta = 208,0$; 140,4; 136,7; 128,8; 120,6; 118,4; 71,7; 71,0;

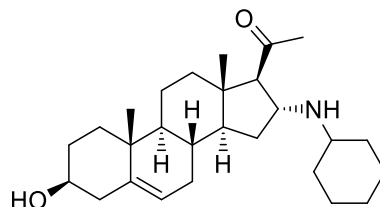
56,7; 54,3; 49,4; 44,3; 44,2 (2C); 41,7; 38,4; 36,7; 36,0; 32,1; 31,3; 31,1 (3C); 30,5; 20,3; 18,9; 13,8. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν = 3420, 2925, 2848, 1708, 1507, 727. HRMS: m/z számított C₂₇H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 440,3277; mért 440,3273.

16 α -(ciklopropilamino)- 3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5n)



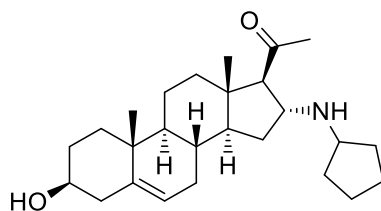
R_f= 0,39 (MeOH/kloroform 6:1). ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃): δ = 5,28-5,34 (m, 1H, 6-H); 3,84-3,95 (m, 1H, 16-H); 3,44-3,57 (m, 1H, 3-H); 2,42 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H, 17-H); 0,97-2,34 (m, 20H, vázprotonok, NH-CH, OH); 2,15 (s, 3H, COCH₃); 0,97 (s, 3H, 19-H₃); 0,64 (s, 3H, 18-H₃); 0,24-0,44 (m, 4H, NH-CH(CH₂)₂). ¹³C NMR (125,78 MHz, CDCl₃): δ = 208,0; 140,3; 120,8; 71,5; 71,1; 57,7; 54,3; 49,4; 44,5; 41,7; 38,4; 36,7; 36,0; 32,7; 31,5; 31,1 (3C); 29,4; 20,3; 18,9; 14,0; 6,4; 5,4. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν = 3401, 3305, 3081, 2933, 2850, 1702, 1355, 1059, 754. MS (*m/z*/rel. int.): 371 (M)⁺/40, 356/21, 342/20, 328/36, 281/21, 207/21, 139/100, 124/24, 105/22, 96/38, 58/28, 43/49. Elemanalízis (%) C₂₄H₃₇NO₂ (371,56) számított: C 77,58; H 10,04; N 3,77; mért: C 77,69; H 10,12; N 3,66.

16 α -(ciklohexilamino)-3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5o)



R_f= 0,46 (toluol/MeOH 4:1). ¹H NMR (500,15 MHz, CDCl₃): δ = 5,33-5,39 (m, 1H, 6-H); 3,89-4,01 (m, 1H, 16-H); 3,49-3,61 (m, 1H, 3-H); 2,48 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H, 17-H); 1,03-2,41 (m, 30H, vázprotonok, cHex, NH, OH); 2,19 (s, 3H, COCH₃); 1,02 (s, 3H, 19-H₃); 0,67 (s, 3H, 18-H₃). ¹³C NMR (125,78 MHz, CDCl₃): δ = 208,3; 140,7; 121,3; 72,2; 71,6; 55,6; 54,6; 54,2; 49,9; 44,6; 42,2; 38,8; 37,2; 36,5; 33,5; 33,2; 33,1; 31,8; 31,6 (2C); 31,5; 26,0; 25,2; 25,1; 20,8; 19,4; 14,3. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν = 3392, 3289, 2928, 2852, 1695, 1063, 735. HRMS: m/z számított C₂₇H₄₄NO₂ [M+H]⁺ 414,3372; mért 414,3369.

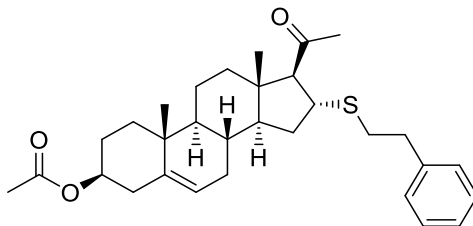
16 α -(Ciklopentilamino)- 3 β -hidroxipregn-5-én-20-on (5p)



R_f = 0,38 (kloroform/MeOH 1:1). $^1\text{H NMR}$ (500,15 MHz, CDCl_3): δ = 5,32-5,38 (m, 1H, 6-H); 3,95-4,02 (m, 1H, 16-H); 3,50-3,59 (m, 1H, 3-H); 3,07-3,14 (m, 1H, NH-CH); 2,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H, 17-H); 1,02-2,35 (m, 27H, vázprotonok, cPr, NH, OH); 2,19 (s, 3H, COCH_3); 1,02 (s, 3H, 19- H_3); 0,65 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125,78 MHz, CDCl_3): δ = 207,3; 140,7; 121,2; 71,6; 69,8; 58,1; 55,7; 54,4; 49,8; 44,7; 42,2; 38,6; 37,2; 36,5; 31,6 (2C); 31,5 (2C); 31,4; 31,3; 31,1; 24,1; 24,0; 20,8; 19,4; 14,2. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3583, 3403, 2961, 2905, 1695, 1533, 1058, 657. HRMS: m/z számított $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,3216; mért 400,3205.

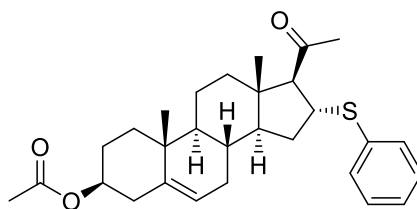
4.4.2. A tio-Michael-addíció termékei

16 α -[(Feniletil)szulfanil]-3 β -acetoxipregn-5-én-20-on (7a)



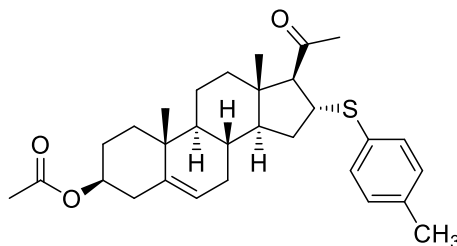
R_f = 0,64 (toluol /EtOAc 5:1); Op. 140-142 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): δ = 7,26-7,32 (m, 2H, 2', 6'-H); 7,17-7,23 (m, 3H, 3', 4', 5'-H); 5,34-5,40 (m, 1H, 6-H); 4,55-4,66 (m, 1H, 3-H); 3,72-3,90 (m, 1H, 16-H); 2,87 (t, J = 7,8 Hz, 2H, SCH_2); 2,65-2,78 (m, 2H, ArCH_2); 2,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H, 17-H); 1,03-2,39 (m, 17H, vázprotonok); 2,16 (s, 3H, COCH_3); 2,03 (s, 3H, COCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,65 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): δ = 207,5; 170,7; 140,8; 139,8; 128,65; 128,64 (2C); 128,58 (2C); 122,3; 73,9; 72,4; 55,0; 49,8; 45,6; 40,8; 38,9; 38,2; 37,1; 36,7; 36,2; 34,8; 34,1; 32,0; 31,7; 31,5; 27,8; 21,6; 21,0; 19,4; 14,1. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3023, 2970-2830, 1729, 1697, 1601, 1251, 1029, 699. HRMS: m/z számított $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495,2933; mért 495,2936.

16 α -Fenilszulfanil-3 β -acetoxipregna-5-én-20-on (7b) [83]



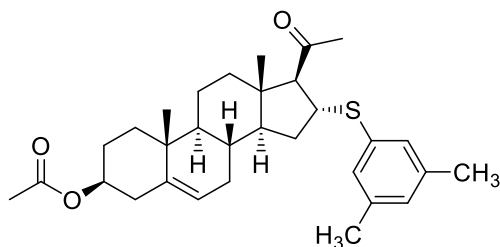
$R_f=0,74$ (toluol /EtOAc 5:1); Op. 152-154 °C (irodalmi 151-154 °C). $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=7,32-7,37$ (m, 2H, 2', 6'-H); 7,23-7,29 (m, 2H, 3', 5'-H); 7,17-7,23 (m, 1H, 4'-H); 5,33-5,38 (m, 1H, 6-H); 4,56-4,64 (m, 1H, 3-H); 4,17-4,24 (m, 1H, 16-H); 2,61 (d, $J= 8,1$ Hz, 1H, 17-H); 1,00-2,37 (m, 17H, vázprotonok); 2,03 (s, 3H, COCH_3); 2,02 (s, 3H, COCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,66 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,0$; 170,7; 139,7; 136,2; 131,0 (2C); 128,9 (2C); 126,7; 122,3; 73,9; 71,1; 55,0; 49,8; 45,5; 43,7; 39,0; 38,2; 37,1; 36,7; 34,8; 31,9; 31,7; 31,4; 27,8; 21,6; 21,0; 19,4; 14,2. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3047$, 2965-2813, 1727, 1706, 1581, 1244, 1035, 696. HRMS: m/z számított $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489,2439; mért 489,2439.

16 α -[(4-Tolil)szulfanil]-3 β -acetoxipregna-5-én-20-on (7c)



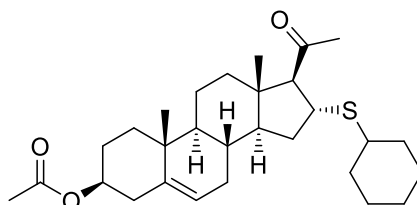
$R_f=0,71$ (toluol /EtOAc 5:1); Op. 138-140 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=7,24-7,29$ (m, 2H, 2', 6'-H); 7,05-7,10 (m, 2H, 3', 5'-H); 5,32-5,37 (m, 1H, 6-H); 4,56-4,65 (m, 1H, 3-H); 4,10-4,18 (m, 1H, 16-H); 2,60 (d, $J= 8,1$ Hz, 1H, 17-H); 1,03-2,39 (m, 17H, vázprotonok); 2,31 (s, 3H, 4'- H_3); 2,03 (s, 3H, COCH_3); 2,00 (s, 3H, COCH_3); 1,00 (s, 3H, 19- H_3); 0,64 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,1$; 170,7; 139,7; 137,0; 131,9 (2C); 129,7 (2C); 128,7; 122,3; 73,9; 71,2; 54,9; 49,8; 45,5; 44,3; 38,9; 38,2; 37,1; 36,7; 34,6; 31,9; 31,7; 31,4; 27,8; 21,6; 21,2; 21,0; 19,4; 14,2. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3036$, 2962-2851, 1732, 1727, 1597, 1245, 1036, 809. HRMS: m/z számított $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,2776; mért 481,2770.

16 α -[(3,5-Dimetilfenil)sulfanil]-3 β -acetoxipregna-5-én-20-on (7d)



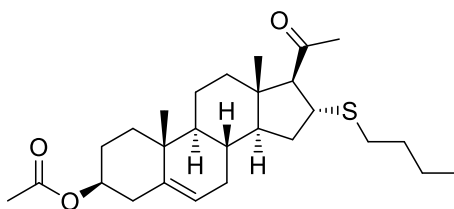
$R_f=0,68$ (toluol /EtOAc 5:1); Op. 132-133 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=6,97-6,94$ (m, 2H, 2',6'-H); 6,81-6,84 (m, 1H, 4'-H); 5,33-5,38 (m, 1H, 6-H); 4,56-4,65 (m, 1H, 3-H); 4,15-4,22 (m, 1H, 16-H); 2,59 (d, $J= 8,1$ Hz, 1H, 17-H); 1,02-2,38 (m, 17H, vázprotonok); 2,27 (s, 6H, 3'-H, 5'-H); 2,03 (s, 6H, COCH_3 , OCOCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,67 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,0$; 170,7; 139,7; 138,5; 135,8; 128,41 (2C); 128,40 (2C); 122,3; 73,9; 71,0; 54,9; 49,8; 45,5; 43,5; 39,0; 38,2; 37,1; 36,7; 34,9; 31,9; 31,7; 31,4; 27,8; 21,6; 21,3 (2C); 21,0; 19,4; 14,2. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=2976-2821$, 1727, 2853, 1710, 1598, 1250, 1030, 688. HRMS: m/z számított $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 517,2752; mért 517,2751.

16 α -(Ciklohexilszulfanil)-3 β -acetoxipregna-5-én-20-on (7e) [83]



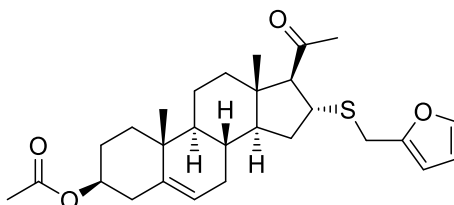
$R_f=0,73$ (toluol /EtOAc 5:1); Op. 124-126 °C (irodalmi 124-126 °C [348]). $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=5,33-5,39$ (m, 1H, 6-H); 4,54-4,65 (m, 1H, 3-H); 3,70-3,82 (m, 1H, 16-H); 2,55- 2,62 (m, 1H, S-CH); 2,51 (d, $J= 8,5$ Hz, 1H, 17-H); 1,03-2,42 (m, 28H, vázprotonok, cHex); 2,15 (s, 3H, COCH_3); 2,02 (s, 3H, COCH_3); 1,00 (s, 3H, 19- H_3); 0,63 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,4$; 170,6; 139,7; 122,3; 73,9; 72,1; 54,9; 49,8; 45,2; 44,4; 39,3; 38,8; 38,1; 37,0; 36,7; 36,1; 34,8; 33,8; 32,1; 31,7; 31,5; 27,8; 26,3; 26,2; 25,9; 21,5; 21,0; 19,4; 13,9. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=2987-2819$, 1733, 1700, 1243, 1031. HRMS: m/z számított $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 495,2909; mért 495,2908.

16 α -Butilszulfanil-3 β -acetoxipregna-5-én-20-on (7f)



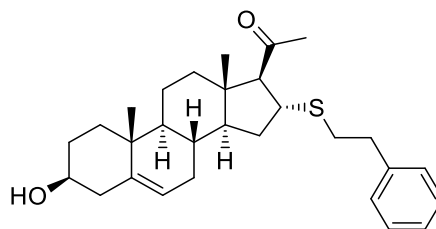
$R_f=0,61$ (toluol /EtOAc 5:1); Op. 160-162 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=5,34-5,40$ (m, 1H, 6-H); 4,55-4,66 (m, 1H, 3-H); 3,68-3,77 (m, 1H, 16-H); 2,54 (d, $J= 8,3$ Hz, 1H, 17- H); 1,02-2,36 (m, 21H, vázprotonok, $\text{S}((\text{CH}_2)_2)$); 2,46 (t, $J= 7,3$ Hz, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)$); 2,16 (s, 3H, COCH_3); 2,03 (s, 3H, COCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,90 (t, $J=7,3$, 3H, $\text{S}((\text{CH}_2)_3)\underline{\text{CH}_3}$); 0,64 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,5$; 170,6; 139,7; 122,3; 73,9; 72,3; 55,0; 49,8; 45,5; 40,9; 38,9; 38,2; 37,1; 36,7; 34,9; 32,3; 32,1; 31,8; 31,7; 31,5; 27,8; 22,2; 21,6; 21,0; 19,4; 14,1; 13,8. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=2932-2853$, 1731, 1701, 1244, 1033. HRMS: m/z számított $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447,2933; mért 447,2930.

16 α -((Furán-2-ilmetil)szulfanil)- 3 β -acetoxipregna-5-én-20-on (7g)



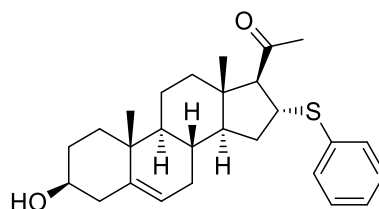
$R_f=0,69$ (toluol /EtOAc 5:1); Op. 88-90 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=7,34$ (dd, $J= 0,8$ Hz, 1,9 Hz, 1H, 5'-H); 6,3 (dd, $J= 1,9$ Hz, 3,2 Hz, 1H, 3'-H); 6,19 (dd, $J= 0,8$ Hz, 3,2 Hz, 1H, 4'-H); 5,32-5,39 (m, 1H, 6-H); 4,55-4,65 (m, 1H, 3-H); 3,72-3,79 (m, 1H, 16-H); 3,70 (s, 2H, SCH_2), 2,53 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H, 17-H); 1,01-2,36 (m, 17H, vázprotonok); 2,11 (s, 3H, COCH_3); 2,02 (s, 3H, COCH_3); 1,00 (s, 3H, 19- H_3); 0,62 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,3$; 170,6; 151,8; 142,1; 139,7; 122,2; 110,6; 107,5; 73,9; 71,8; 55,0; 49,8; 45,4; 41,3; 38,8; 38,1; 37,0; 36,7; 34,6; 31,9; 31,6; 31,5; 29,3; 27,8; 21,5; 20,9; 19,4; 14,0. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3431$, 3391, 2958- 2819, 1728, 1706, 1260, 1032. HRMS: m/z számított $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 493,2389; mért 493,2394.

16 α -[(Feniletil)szulfanil]-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (8a)



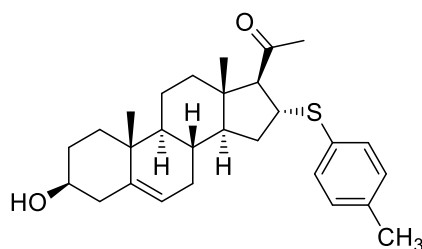
$R_f=0,55$ (toluol /MeOH 8:1); Op. 105-107 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=7,26-7,32$ (m, 2H, 2',-6'-H); 7,16-7,25 (m, 3H, 3', 4',5'-H); 5,32-5,37 (m, 1H, 6-H); 3,72-3,99 (m, 1H, 3-H); 3,47-3,59 (m, 1H, 16-H); 2,87 (t, $J=7,9$ Hz, 2H, SCH_2); 2,62-2,79 (m, 2H, ArCH_2); 2,56 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, 17-H); 1,01-2,37 (m, 18H, vázprotonok, OH); 2,16 (s, 3H, COCH_3); 1,00 (s, 3H, 19- H_3); 0,65 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,5$; 140,8; 140,8; 128,7; 128,63; 128,57; 126,5; 126,4; 121,3; 72,5; 71,8; 55,1; 49,9; 45,6; 42,3; 40,8; 38,9; 37,3; 36,6; 36,2; 34,8; 34,1; 32,0; 31,7; 31,68; 31,6; 21,1; 19,5; 14,1. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3350$, 3056-3023, 2928-2819, 1706, 1597, 1047, 1234, 697. HRMS: m/z számított $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453,2827; mért 453,2836.

16 α -Fenilszulfanil-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (8b)



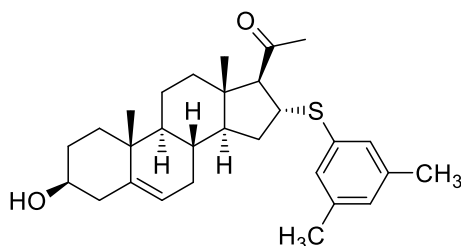
$R_f=0,59$ (toluol /MeOH 6:1); Op. 128-130 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=7,32-7,38$ (m, 2H, 2', 6'-H); 7,23-7,29 (m, 2H, 3', 5'-H); 7,17-7,22 (m, 1H, 4'-H); 5,31-5,35 (m, 1H, 6-H); 4,18-4,25 (m, 1H, 3-H); 3,48-3,58 (m, 1H, 16-H); 2,61 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, 17-H); 1,01-2,36 (m, 18H, vázprotonok, OH); 2,03 (s, 3H, COCH_3); 1,00 (s, 3H, 19- H_3); 0,66 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,0$; 140,8; 136,3; 130,9 (2C); 129,0 (2C); 126,7; 121,3; 71,8; 71,1; 55,0; 49,9; 45,5; 43,7; 42,3; 39,0; 37,3; 36,6; 34,8; 31,9; 31,71; 31,69; 31,5; 21,1; 19,5; 14,2. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3459$, 3072- 3043, 2965-2850, 1702, 1580, 1233, 1042, 691. HRMS: m/z számított $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 447,2334; mért 447,2339; Elemanalízis (%) $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{S}$ számított: C 76,37; H 8,54; mért: C 76,52; H 8,45.

16 α -[(4-Tolil)szulfanil]-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (8c)



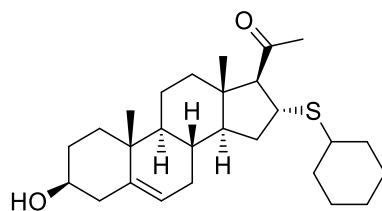
$R_f=0,49$ (toluol /MeOH 6:1); Op. 119-121 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=7,24$ - $7,28$ (m, 2H, 2',6'-H); $7,06$ - $7,10$ (m, 2H, 3', 5'-H); $5,30$ - $5,35$ (m, 1H, 6-H); $4,10$ - $4,19$ (m, 1H, 3-H); $3,47$ - $3,58$ (m, 1H, 16-H); $2,60$ (d, $J=8,1$ Hz, 1H, 17-H); $1,01$ - $2,35$ (m, 18H, vázprotonok, OH); $2,31$ (s, 3H, 4'-H₃); $2,01$ (s, 3H, COCH₃); $0,99$ (s, 3H, 19-H₃); $0,65$ (s, 3H, 18-H₃). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,7$; 141,5; 137,7; 133,0; 132,5(2C); 130,4(2C); 122,0; 72,4; 71,9; 55,7; 50,6; 46,2; 45,0; 43,0; 39,7; 38,0; 37,3; 35,3; 32,5; 32,37; 32,38; 32,2; 21,9; 21,7; 20,2; 14,9. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3453$, 3015, 2962-2850, 1701, 1662, 1234, 1049, 801. HRMS: m/z számított $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439,2671; mért 439,2668. Elemanalízis (%) $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{S}$ számított: C 76,66; H 8,73; mért: C 76,81; H 8,67.

16 α -[(3,5-Dimetilfenil)szulfanil]-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (8d)



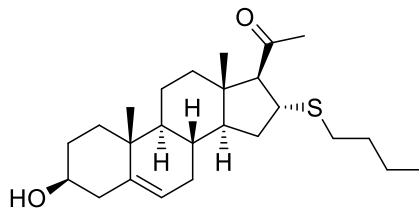
$R_f=0,48$ (toluol /MeOH 12:1); Op. 108-111 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=6,9$ - $6,96$ (m, 2H, 2',6'-H); $6,81$ - $6,83$ (m, 1H, 4'-H); $5,31$ - $5,35$ (m, 1H, 6-H); $4,15$ - $4,22$ (m, 1H, 3-H); $3,48$ - $3,58$ (m, 1H, 16-H); $2,59$ (d, $J=8,1$ Hz, 1H, 17-H); $1,01$ - $2,37$ (m, 18H, vázprotonok, OH); $2,27$ (s, 6H, 3',5'-H₃); $2,04$ (s, 3H, COCH₃); $1,00$ (s, 3H, 19-H₃); $0,67$ (s, 3H, 18-H₃). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,1$; 140,8; 138,5; 135,8; 128,4 (2C); 128,3 (2C); 121,4; 71,8; 71,0; 55,0; 49,9; 45,5; 43,5; 42,3; 39,0; 37,3; 36,6; 34,9; 31,9; 31,72; 31,68; 31,5; 21,3 (2C); 21,1; 19,5; 14,2. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3384$, 3023, 2929-2851, 1706, 1599, 1234, 1046, 678. HRMS: m/z számított $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475,2647; mért 475,2665. Elemanalízis (%) $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}$ számított: C 76,94; H 8,91; mért: C 77,05; H 8,82.

16 α -(Ciklohexilszulfanil)-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (8e)



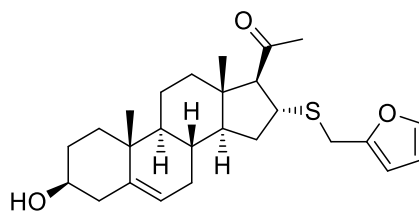
$R_f=0,54$ (toluol /MeOH 6:1); Op. 138-140 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=5,34$ - $5,36$ (m, 1H, 6-H); $3,73$ - $3,81$ (m, 1H, 3-H); $3,49$ - $3,59$ (m, 1H, 16-H); $2,55$ - $2,63$ (m, 1H, S(CH)); $2,51$ (d, $J=8,5$ Hz, 1H, 17-H); $1,01$ - $2,36$ (m, 29H, vázprotonok, cHex, OH); $2,15$ (s, 3H, COCH_3); $1,00$ (s, 3H, 19- H_3); $0,64$ (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,5$; $140,8$; $121,4$; $72,2$; $71,8$; $55,1$; $49,9$; $45,3$; $44,5$; $42,3$; $39,4$; $38,9$; $37,3$; $36,6$; $36,2$; $34,2$; $33,8$; $32,2$; $31,71$; $31,70$; $31,6$; $26,3$; $26,2$; $26,0$; $21,1$; $19,5$; $14,0$. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3262$, 2928 - 2848 , 1706 , 1231 , 1060 . HRMS: m/z számított $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $453,2803$; mért $453,2808$. Elemanalízis (%) $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{S}$ számított: C 75,30; H 9,83; mért: C 75,11; H 9,72.

16 α -Butilszulfanil-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (8f)



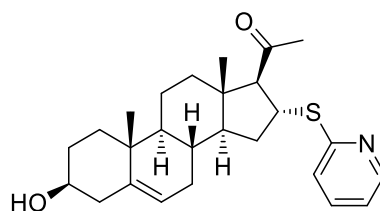
$R_f=0,42$ (toluol /MeOH 6:1); Op. 142-144 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=5,32$ - $5,37$ (m, 1H, 6-H); $3,68$ - $3,76$ (m, 1H, 3-H); $3,47$ - $3,58$ (m, 1H, 16-H); $2,54$ (d, $J=8,4$ Hz, 1H, 17-H); $1,01$ - $2,36$ (m, 22H, vázprotonok, S((CH_2) $_2$)); $2,46$ (t, $J=7,3$ Hz, 2H, S(CH_2)); $2,16$ (s, 3H, COCH_3); $1,00$ (s, 3H, 19- H_3); $0,90$ (t, $J=7,3$, 3H, S((CH_2) $_3$) $\underline{\text{CH}_3}$); $0,64$ (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,5$; $140,9$; $121,4$; $72,4$; $71,8$; $55,1$; $49,9$; $45,5$; $42,4$; $40,9$; $38,9$; $37,3$; $36,7$; $35,0$; $32,3$; $32,0$; $31,8$; $31,73$; $31,72$; $31,6$; $22,3$; $21,1$; $19,5$; $14,1$; $13,8$. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3393$, 2932 - 2851 , 1699 , 1234 , 1046 . HRMS: m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $405,2827$; mért $405,2829$. Elemanalízis (%) $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}$ számított: C 74,21; H 9,96; mért: C 74,36; H 10,05.

16 α -(piridin-2-il)szulfanil-3 β -hidroxipregna-5-en-20-one (8g)



$R_f=0,44$ (toluol /MeOH 8:1); Op. 85-87 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=7,35$ (dd, $J=0,8$ Hz, 1,9 Hz, 1H, 2'-H); 6,31 (dd, $J=1,9$ Hz, 3,2 Hz, 1H, 3'-H); 6,20 (dd, $J=0,8$ Hz, 3,2 Hz, 1H, 4'-H); 5,30-5,36 (m, 1H, 6-H); 3,73-3,80 (m, 1H, 3-H); 3,71 (s, 2H, SCH_2), 3,48-3,60 (m, 1H, 16-H); 2,53 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, 17-H); 1,01-2,36 (m, 18H, vázprotonok, OH); 2,12 (s, 3H, COCH_3); 0,99 (s, 3H, 19- H_3); 0,62 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=207,3$; 151,8; 142,1; 140,8; 121,3; 110,6; 107,5; 71,8; 71,7; 55,0; 49,9; 45,5; 42,3; 41,3; 38,9; 37,3; 36,6; 34,6; 31,9; 31,64; 31,62; 31,5; 29,3; 21,0; 19,5; 14,0. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3433$, 2962-2847, 1703, 1237, 1058. HRMS: m/z számított $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,2463; mért 429,2471. Elemanalízis (%) $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}$ számított: C 72,86; H 8,47; mért: C 73,11; H 8,75.

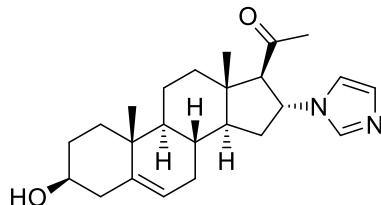
16 α -(Piridin-2-il)szulfanil-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (8h)



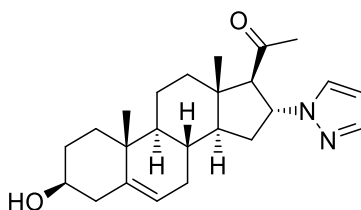
$R_f=0,42$ (hexán /EtOAc 1:1); Op. 140-142 °C. $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, CDCl_3): $\delta=8,38$ -8,42 (m, 1H, 6'-H); 7,43-7,50 (m, 1H, 4'-H); 7,12-7,16 (m, 1H, 3'-H); 6,94-6,99 (m, 1H, 5'-H); 5,30-5,37 (m, 1H, 6-H); 4,49-4,57 (m, 1H, 3-H); 3,46-3,60 (m, 1H, 16-H); 2,70 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, 17-H); 0,80-2,35 (m, 18H, vázprotonok); 2,16 (s, 3H, COCH_3); 1,01 (s, 3H, 19- H_3); 0,73 (s, 3H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3): $\delta=206,8$; 140,8; 160,0; 149,6; 136,1; 122,2; 121,4; 119,6; 70,2; 70,0; 55,1; 50,0; 45,3; 42,4; 41,0; 39,1; 37,3; 36,7; 35,8; 31,9; 31,75; 31,73; 31,5; 21,1; 19,5; 14,2. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=3395$, 3060, 2860-2966, 1705, 1651, 1576, 1232, 1040, 713. HRMS: m/z számított $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426,2467; mért 426,2462. Elemanalízis (%) $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{S}$ számított: C 73,37; H 8,29; N 3,29; mért: C 73,65; H 8,45; N 3,01.

4.4.3. Aza-Michael-addíció termékei reverzibilis ionfolyadékok jelenlétében

16 α -(1*H*-Imidazol-1-il)-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (5h) (3.4.1. fejezet)



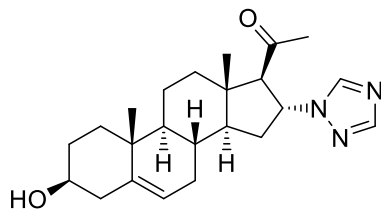
16 α -(1*H*-Pirazol-1-il)-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (11a)



R_f = 0,50 (toluol/EtOAc, 1:1); Op. 148-150 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,49 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H, 5'-H), 7,38-7,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H, 3'-H), 6,15 (d, *J* = 1,1 Hz, 1,8 Hz, 1 H, 4'-H), 5,24-5,34 (m, 2 H, 6-H, 16-H), 3,48-3,59 (m, 1 H, 3-H), 3,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H, 17-H), 1,05-2,34 (m, 18 H, vázprotonok, OH), 2,07 (s, 3 H, COCH₃), 1,00 (s, 3 H, 19-H₃), 0,71 (s, 3 H, 18-H₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 207,3; 140,8; 140,0; 130,0; 121,2; 104,8; 71,6; 70,7; 60,1; 55,3; 49,7; 45,0; 42,3; 38,4; 37,3; 36,6; 33,0; 31,7; 31,58; 31,56; 31,5; 20,9; 19,5; 14,2. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν = 3450, 2926, 2851, 2359, 2342, 1697, 1541, 1236, 1049, 962. HRMS: *m/z* számított C₂₄H₃₄N₂O₂Na [M+Na]⁺ 405,2518; mért 405,2515.

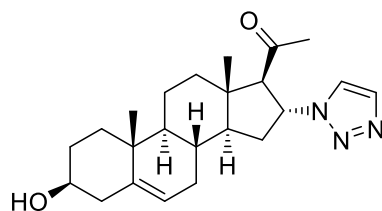
16 α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-3 β -hidroxipregna-5-én-20-on (11b)



R_f = 0,30 (toluol/MeOH, 1:1); Op. 97-100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 (s, 1 H, 5'-H), 7,89 (s, 1 H, 3'-H), 5,42 (ddd, *J* = 2,7 Hz, 8,0 Hz, 9,7 Hz, 1 H, 16-H), 5,28-5,35 (m, 1 H, 6-H), 3,48-3,59 (m, 1 H, 3-H), 3,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H, 17-H), 1,03-2,33 (m, 18

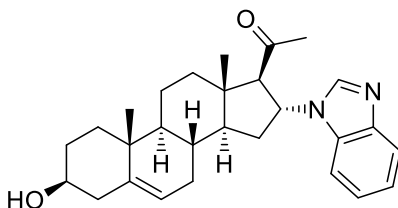
H, vázprotonok, OH), 2,09 (s, 3 H, COCH₃), 1,00 (s, 3 H, 19-H₃), 0,72 (s, 3 H, 18-H₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 206,5; 152,4; 143,3; 140,9; 121,1; 71,6; 70,7; 57,9; 55,4; 49,7; 45,1; 42,2; 38,4; 37,3; 36,6; 32,6; 31,63; 31,57; 31,5; 31,3; 20,9; 19,5; 14,1. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν= 3456, 2932, 2855, 2359, 2342, 1701, 1541, 1275, 1049, 910. HRMS: m/z számított C₂₃H₃₃N₃O₂Na [M+Na]⁺ 406,2470; mért 406,2470.

16α-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)-3β-hidroxi-pregna-5-én-20-on (11c)



R_f= 0,45 (toluol/MeOH, 3:1); Op. 144-146 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,55 (s, 2 H, 4'-H, 5'-H), 5,70 (ddd, J=2,6 Hz, 8,1 Hz, 10,2 Hz, 1 H, 16-H), 5,31-5,36 (m, 1 H, 6-H), 3,48-3,58 (m, 1 H, 3-H), 3,39 (d, J=8,1 Hz, 1 H, 17-H), 1,05-2,34 (m, 18 H, vázprotonok, OH), 2,15 (s, 3 H, COCH₃), 1,02 (s, 3 H, 19-H₃), 0,77 (s, 3 H, 18-H₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 206,4; 140,9; 134,1 (2C); 121,2; 71,7; 70,1; 63,8; 55,1; 49,9; 45,1; 42,3; 38,6; 37,3; 36,6; 33,1; 31,7; 31,62; 31,60 (2C); 20,9; 19,5; 14,3. IR (KBr, (cm⁻¹)): ν= 3456, 2953, 2850, 2358, 2342, 1705, 1539, 1234, 1043, 962. HRMS: m/z számított C₂₃H₃₃N₃O₂Na [M+Na]⁺ 406,2470; mért 406,2467.

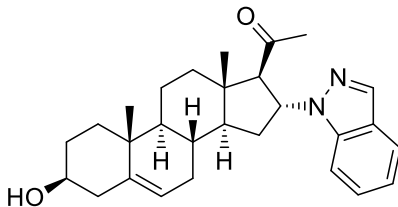
16α-(1H-Benzimidazol-1-il)-3β-hidroxi-pregna-5-én-20-on (11d)



R_f= 0,45 (toluol/MeOH, 3:1); Op. 127-129 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,06 (s, 1 H, 2'-H), 7,76-7,81 (m, 1 H, Ar-H), 7,48-7,54 (m, 1 H, Ar-H), 7,25-7,30 (m, 2 H, Ar-H), 5,58 (ddd, J=3,7 Hz, 8,6 Hz, 12,1 Hz, 1 H, 16-H), 5,32-5,38 (m, 1 H, 6-H), 3,51-3,61 (m, 1 H, 3-H), 3,07 (d, J=8,6 Hz, 1 H, 17-H), 0,87-2,48 (m, 18 H, vázprotonok, OH), 2,06 (s, 3 H, COCH₃), 1,05 (s, 3 H, H₃19-H₃), 0,80 (s, 3 H, 18-H₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 206,2; 143,6; 142,1; 141,2; 132,9; 123,2; 122,5; 120,8; 120,4; 110,7; 71,7; 70,8; 56,8; 54,8; 49,9; 45,5; 42,3; 38,8; 37,3; 36,7; 32,3; 31,81; 31,77; 31,65 (2C); 20,9;

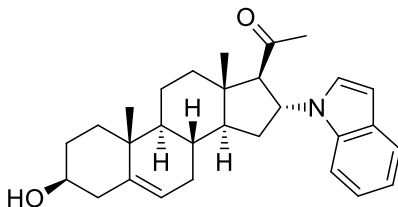
19,5; 14,0. (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3453, 2926, 2851, 2359, 2332, 1715, 1541, 1233, 1049, 800$.
HRMS: m/z számított $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433,2855; mért 433,2843 .

16 α -(1*H*-Indazol-1-il)-3 β -hidroxi-pregna-5-én-20-on (11e)



$R_f = 0,47$ (toluol/EtOAc, 1:1); Op. 201-203 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,00$ (s, 1 H, 3'-H), 7,65-7,67 (m, 1 H, Ar-H), 7,59-7,61 (m, 1 H, Ar-H), 7,33-7,39 (m, 1 H, Ar-H), 7,07-7,13 (m, 1 H, Ar-H), 5,75 (ddd, $J = 2,4$ Hz, 7,9 Hz, 9,8 Hz, 1 H, 16-H), 5,31-5,37 (m, 1 H, 6-H), 3,50-3,61 (m, 1 H, 3-H), 3,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H, 17-H), 0,86-2,40 (m, 18 H, vázprotonok, OH), 2,06 (s, 3 H, COCH_3), 1,04 (s, 3 H, 19- H_3), 0,82 (s, 3 H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 207,6; 140,8; 139,9; 133,7; 126,3; 123,8; 121,4; 120,8; 120,7; 109,9; 71,8; 70,6; 56,4; 55, 6; 49,8; 45,2; 42,4; 38,6; 37,4; 36,7; 33,3; 31,8; 31,70$ (2C); 31,6; 21,0; 19,5; 14,4. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3455, 2926, 2851, 2357, 2342, 1701, 1541, 1223, 1049, 906$. HRMS: m/z számított $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 455,2674; mért 455,2676.

16 α -(1*H*-Indol-1-il)-3 β -hidroxi-pregna-5-én-20-on (11f)

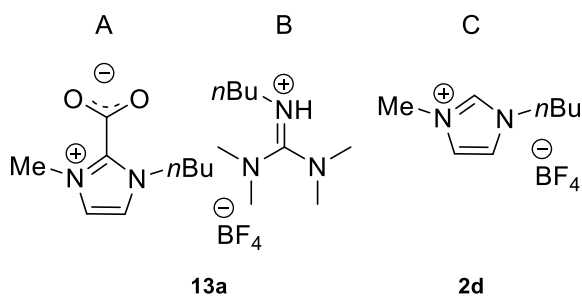


$R_f = 0,51$ (toluol/MeOH, 3:1); Op. 183-185 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,57$ -7,59 (m, 1 H, Ar-H), 7,50-7,52 (m, 1 H, Ar-H), 7,17-7,21 (m, 1 H, Ar-H), 7,15-7,16 (m, 1 H, Ar-H), 7,05-7,09 (m, 1 H, Ar-H), 6,50-6,51 (m, 1 H, Ar-H), 5,60 (ddd, $J = 5,0$ Hz, 8,2 Hz, 13,3 Hz, 1 H, 16-H), 5,34-5,40 (m, 1 H, 6-H), 3,51-3,61 (m, 1 H, 3-H), 3,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, 17-H), 1,09-2,39 (m, 18 H, vázprotonok, OH), 2,03 (s, 3 H, COCH_3), 1,05 (s, 3 H, 19- H_3), 0,81 (s, 3 H, 18- H_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 206,7; 140,8; 135,6; 128,3; 124,5; 121,4; 120,8; 120,6; 119,2; 110,1; 102,0; 71,5; 71,3; 56,4; 54,6; 49,7; 45,0; 42,0; 38,6; 37,0; 36,4; 33,0; 31,7; 31,6; 31,5; 31,4; 20,6; 19,2; 14,00$. IR (KBr, cm^{-1}):

$\nu = 3461, 2912, 2852, 2359, 2342, 1691, 1541, 1229, 1060, 1010$. HRMS: m/z számított $C_{29}H_{37}NO_2Na [M+Na]^+$ 454,2722; mért 454,2719.

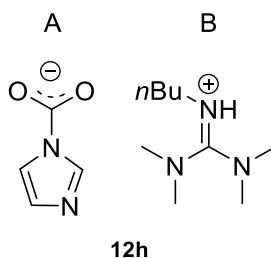
4.4.4. Reverzibilis ionfolyadékok

1-Butil-3-metilimidazólium-2-karboxilát, 1,1,3,3-tetrametil-2-butilguanidinium-tetrafluoro-borát (13a) és 1-butil-3-metilimidazólium-tetrafluoro-borát (2d) elegy



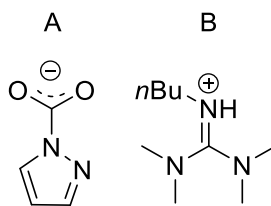
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 223 K): $\delta = 12,29$ (s, 1 H, NH^+); 9,16 (s, 1 H, (C) Ar-H); 7,42 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H, (A, C) Ar-H); 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H, (A, C) Ar-H); 4,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H, (A, C) N- CH_2); 3,91 (s, 6H, (A, C) N- CH_3); 3,08 (m, 2H, (B) N- CH_2); 3,05 (s, 3H, N-(CH_3) $_2$); 2,91 (s, 6H, N-(CH_3) $_2$); 2,85 (s, 3H, N-(CH_3) $_2$); 1,73-1,80 (m, 4H, (A, C) CH_2); 1,53-1,60 (m, 2H, (B) CH_2); 1,18-1,30 (m, 6H, (A, C) CH_2 , (B) CH_2); 0,78-0,88 (m, 9H, (A, C) CH_3 , (B) CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 223 K): $\delta = 161,3$; 161,0; 156,0; 136,3 (C); 123,6 (C); 123,5; 121,99 (C); 121,95; 49,5; 45,0; 39,9; 39,8 (2C); 39,4; 36,09 (C); 36,07; 32,0; 31,6; 19,9; 19,3; 13,9; 13,6.

1,1,3,3-Tetrametil-2-butilguanidinium-imidazol-1-karboxilát (12h)



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,64$ (s, 1 H, (A) Ar-H); 7,01 (s, 1 H, (A) Ar-H); 7,00 (s, 1 H, (A) Ar-H); 3,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, (B) N- CH_2); 2,81 (s, 12H, N-(CH_3) $_2$); 1,52-1,60 (m, 2H, (B) CH_2); 1,18-1,1,27 (m, 2H, (A) CH_2); 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, (B) CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 161,7$; 160,9; 138,0 (2C); 135,8; 45,4; 39,7 (2C); 39,6 (2C); 31,9; 20,1; 13,9.

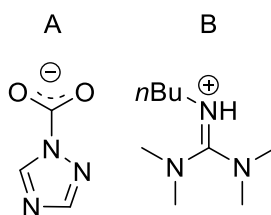
1,1,3,3-Tetrametil-2-butilguanidinium-pirazol-1-karboxilát (12a)



12a

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55 (d, J = 1,93 Hz, 2H, (A) Ar-H); 6,19 (t, J = 1,93 Hz, 1 H, (A) Ar-H); 3,01 (t, J = 7,1 Hz, 2H, (B) N- CH_2); 2,82 (s, 12H, N-(CH_3) $_2$); 1,49-1,57 (m, 2H, (B) CH_2); 1,15-1,24 (m, 2H, (A) CH_2); 1,18-1,30 (m, 2H, (B) CH_2); 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H, (B) CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 161,5; 161,0; 129,0; 128,2; 103,9; 45,1; 39,7 (4C); 31,7; 20,0; 13,9.

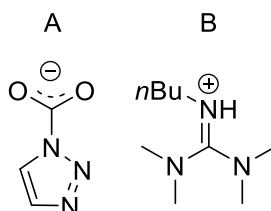
1,1,3,3-Tetrametil-2-butilguanidinium-1,2,4-triazol-1-karboxilát (12b)



12b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 12,18 (s, 1 H, (B) N- H^+); 8,13 (s, 2 H, (A) Ar-H); 3,00 (m, 5H, (B) N- CH_2 , (B) N- CH_3); 2,82 (s, 6H, N-(CH_3) $_2$); 2,76 (s, 3H, N- CH_3); 1,46-1,57 (m, 2H, (B) CH_2); 1,11-1,26 (m, 2H, (A) CH_2); 0,77 (t, J = 7,1 Hz, 3H, (B) CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 161,8; 161,0; 147,0 (2C); 45,0; 39,8; 39,8 (2C); 39,5; 31,5; 19,9; 13,8.

1,1,3,3-Tetrametil-2-butilguanidinium-1,2,3-triazol-1-karboxilát (12c)

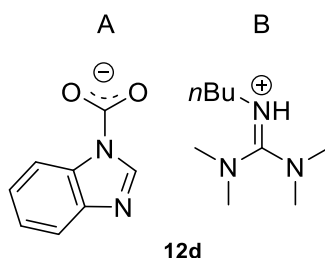


12c

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10,72 (s, 1 H, (B) N- H^+); 7,7 (s, 2 H, (A) Ar-H); 3,10 (m, 5H, (B) N- CH_2 , (B) N- CH_3); 2,88 (s, 6H, N-(CH_3) $_2$); 2,82 (s, 3H, N- CH_3); 1,57-1,64

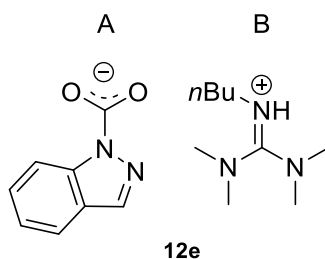
(m, 2H, (B) CH₂); 1,19-1,28 (m, 2H, (A) CH₂); 0,82 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, (B) CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 161,6; 161,2; 128,2 (2C); 45,1; 39,9; 39,8; 39,8 (2C); 31,6; 21,6; 20,0; 13,9.

1,1,3,3-Tetrametil-2-butylguanidinium-benzimidazol-1-karboxilát (12d)



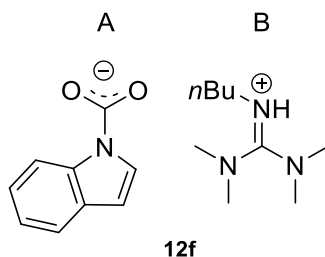
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,15 (s, 1 H, (A) Ar-H); 7,71-7,79 (m, 2 H, (A) Ar-H); 7,29-7,32 (m, 2 H, (A) Ar-H); 3,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, (B) N-CH₂); 2,74 (s, 12H, N-(CH₃)₂); 1,52-1,66 (m, 2H, (B) CH₂); 1,19-1,32 (m, 2H, (A) CH₂); 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, (B) CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 161,6; 160,7; 143,9; 121,8 (2C); 121,3 (2C); 115,0(2C); 45,6; 39,5 (2C); 39,5 (2C); 32,0; 20,0; 13,9.

1,1,3,3-Tetrametil-2-butylguanidinium-indazol-1-karboxilát (12e)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,96 (s, 1 H, (A) Ar-H); 7,65-7,74 (m, 2 H, (A) Ar-H); 7,23-7,25 (m, 1 H, (A) Ar-H); 7,17-7,19 (m, 1 H, (A) Ar-H); 2,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, (B) N-CH₂); 2,73 (s, 12H, N-(CH₃)₂); 1,49-1,56 (m, 2H, (B) CH₂); 1,11-1,22 (m, 2H, (A) CH₂); 0,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, (B) CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 161,6; 160,9; 139,9; 132,7; 125,2; 122,4; 120,1; 120,0; 111,3; 45,2; 39,6 (2C); 38,6 (2C); 31,7; 20,0; 13,8.

1,1,3,3-Tetrametil-2-butilguanidinium-indol-1-karboxilát (12f)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 11,40 (s, 1 H, (B) N-H⁺); 7,49-7,58 (m, 2 H, (A) Ar-H); 7,16-7,21 (m, 1 H, (A) Ar-H); 7,09-7,05 (m, 1 H, (A) Ar-H); 6,98-7,02 (m, 1 H, (A) Ar-H); 6,40-6,41 (m, 1 H, (A) Ar-H); 2,96 (t, J = 7,3 Hz, 2H, (B) N-CH₂); 2,64 (s, 12H, N-(CH₃)₂); 1,51-1,58 (m, 2H, (B) CH₂); 1,14-1,25 (m, 2H, (A) CH₂); 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H, (B) CH₃). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 161,5; 160,8; 135,8; 127,4; 125,2; 120,7; 119,9; 118,6; 112,0; 100,4; 45,1; 39,5; 39,5; 31,7; 20,0; 13,9.

ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám során szteroidok aza- és tio-Michael-addíciós származékait állítottam elő különböző ionfolyadék katalizátorok és/vagy oldószerek alkalmazásával. A reakciók során pregnánvázas szteroidokat különböző alifás, aromás és *N*-heterociklusos vegyületekkel reagáltattam. A biológiailag aktív adduktumok előállítása mellett további célom volt a katalizátorok újrafelhasználása.

A kísérleti munkám első két fázisában bázikus ionfolyadékok mint oldószerek és katalizátorok jelenlétében állítottam elő a 16-aza-, és a 16-tio szteroidszármazékokat. A reakciókörülmények optimalizálása során meghatároztam a megfelelő szubsztrátum/reagens arányt, az ideális hőmérsékletet és reakcióidőt. Az addíciós folyamatot ionfolyadék jelenlétében és annak hiányában egyaránt vizsgáltam, ezzel alátámasztva annak kedvező hatását a reakciókészségre. Extrahálást és oszlopkromatográfias tisztítást követően a kapott termékeket jó hozammal sikerült előállítanom. Az alkalmazott ionfolyadék összesen öt körön keresztül újrafelhasználhatónak bizonyult. Az elért eredmények és a szakirodalmi példák alapján kísérletet tettem az aminok és tiolok reakciókészségének értelmezésére szerkezetük, valamint p*K*_a értékük függvényében. A biológiai hatásvizsgálatok során a 16-aza szteroidszármazékok mérsékelt C_{17,20}-liáz enzim aktivitást mutattak. A 16-tio szteroidszármazékok toxicitását MDA-MB-231 és MCF-7 sejtvonalakon tesztelték. A vegyületek általában csak magas koncentrációban (≥50 μM) befolyásolták szignifikánsan a sejteket.

A munkám harmadik fázisában további 16-*N*-heterociklusos szteroidokat állítottam elő, [bmim][BF₄] ionfolyadék, valamint guanidin bázis katalizátorok jelenlétében. Az aza-Michael-addíció lejátszódását követően olyan feldolgozási folyamat kidolgozását tűztem ki célul, amelynek során az alkalmazott reagensfelesleg, a [bmim][BF₄] (**2d**), valamint a guanidin katalizátor további reakcióciklusokban újrafelhasználhatóvá válik. Ennek érdekében CO₂ gáz hozzáadásával a fent említett vegyületekből reverzibilis ionfolyadékok kialakítását valósítottam meg. Első lépésként meghatároztam az ideális ionfolyadék összetételt és az oda-vissza alakítás körülményeit. A reverzibilis rendszerek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR spektrumok segítségével igazoltam. Az aza-Michael-addíciók lejátszódását és az ionos vegyületek maradéktalan kialakítását követően a termékeket extrakcióval sikeresen elválasztottam a reakcióelegytől.

Oszlopkromatográfiás tisztítást követően a képződő szteroidszármazékokat jó hozammal izoláltam. Az elvégzett kiegészítő kísérletek alátámasztják a [bmim][BF₄] (**2d**) és az *n*Bu-TMG (**10b**) szinergikus hatását. Az elért eredményeket további bázisok katalitikus aktivitásával is összehasonlítottam. A reverzibilis ionfolyadékok újrafelhasználását a visszaalakítást követően összesen 2-5 körön keresztül sikerült megvalósítanom a komponensek kimosódása nélkül *n*Bu-TMG (**10b**) valamint MTBD (**10f**) bázisok alkalmazásakor.

Az előállított 37 szteroidszármazék közül 33 új vegyület. A termékek szerkezetének igazolása ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS és IR mérési módszerekkel történt. A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását az **5a** vegyület esetében HSQC- és ROESY-, míg a **7a** és a **11a** adduktumok esetén NOESY spektrumok segítségével határoztam meg. Az **5d** vegyület pontos kristályszerkezetét röntgendiffrakciós méréssel is sikerült igazolni. Különböző ionfolyadékok alkalmazásával csökkentettem a szteroidszármazékok előállításához szükséges vegyszerigényt.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Bruckner, Gy.; *Szerves Kémia, II. kötet*, Tankönyvkiadó Budapest, **1981**.
- [2] Zeelen, F. J.; *Medicinal chemistry of steroids*, Elsevier; Amsterdam, **1990**.
- [3] Trager, F. J.; *Steroidhormone*, Springer, Berlin, **1977**.
- [4] Shaikh, S.; Verma, H.; Yadav, N.; Jauhari, M.; Bullangowda, J.; *ISRN Anesthesiol.* **2012**, *2012*, 1–11.
- [5] Biellmann, J.-F.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2019–2034.
- [6] Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products, A Biosynthetic Approach*, Wiley, **2009**.
- [7] Molnár, P.; *Karotinoidok és szteroidok*, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, **2012**.
- [8] Williams, D. M.; *Respir. Care* **2018**, *63*, 655–670.
- [9] Akwa, Y.; Young, J.; Kabbadj, K.; Sancho, M. J.; Zucman, D.; Vourc'h, C.; Jung-Testas, I.; Hu, Z. Y.; Le Goascogne, C.; Jo, D. H.; Corpéchet, C.; Simon, P.; Baulieu, E. E.; Robel, P.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1991**, *40*, 71–81.
- [10] Flood, J. F.; Morley, J. E.; Roberts, E.; *P. Natl. Acad. Sci.*, **1992**, *89*, 1567–1571.
- [11] Melchior, C.; *Pharmacol. Biochem. Be.* **1996**, *53*, 51–56.
- [12] Naylor, J. C.; Kilts, J. D.; Shampine, L. J.; Parke, G. J.; Wagner, H. R.; Szabo, S. T.; Smith, K. D.; Allen, T. B.; Telford-Marx, E. G.; Dunn, C. E.; Cuffe, B. T.; O'Loughlin, S. H.; Marx, C. E.; *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e200287.
- [13] Brown, E. S.; Park, J.; Marx, C. E.; Hynan, L. S.; Gardner, C.; Davila, D.; Nakamura, A.; Sunderajan, P.; Lo, A.; Holmes, T.; *Neuropsychopharmacol.* **2014**, *39*, 2867–2873.
- [14] Cai, H.; Zhou, X.; Dougherty, G. G.; Reddy, R. D.; Haas, G. L.; Montrose, D. M.; Keshavan, M.; Yao, J. K.; *Psychoneuroendocrino.* **2018**, *90*, 43–51.
- [15] Giatti, S.; Rigolio, R.; Diviccaro, S.; Falvo, E.; Caruso, D.; Garcia-Segura, L. M.; Cavaletti, G.; Melcangi, R. C.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2020**, *199*, 105596.
- [16] Reddy, D. S.; Neurosteroids, *Prog. Brain. Res.* **2010**, *186*, 113–137.
- [17] Vallée, M.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2016**, *160*, 78–87.
- [18] Weng, J.-H.; Chung, B.; *Steroids* **2016**, *111*, 54–59.
- [19] Wang, A.; Luo, X.; Wang, Y.; Meng, X.; Lu, Z.; Yang, Y.; *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 12460–12481.

- [20] Farhan, A. M.; Alshamusi, Q. K.; Jebur, M. H.; *J. Phys. Conf. Ser.* **2021**, *1853*, 012057.
- [21] Stulov, S. V.; Misharin, A. Yu.; *Chem. Heterocyc. Compd.* **2013**, *48*, 1431–1472.
- [22] Ibrahim-Ouali, M.; Dumur, F.; *Arkivoc* **2019**, *i*, 304–339.
- [23] Brito, V.; Alves, G.; Almeida, P.; Silvestre, S.; *Molecules* **2021**, *26*, 2032.
- [24] Iqbal, A.; Siddiqui, T.; *Steroids* **2021**, *170*, 108827.
- [25] Angela Brodie, V. N.; *Novel C-17-heteroaryl steroidal CYP17 inhibitors/antiandrogens, in vitro biological activities, pharmacokinetics and antitumor activity*, US 2018/0036320 A1, **2018**.
- [26] Angela Brodie, V. N.; *Novel C-17-heteroaryl steroidal CYP17 inhibitors/antiandrogens, in vitro biological activities, pharmacokinetics and antitumor activity*, US 010098896 B2, **2018**.
- [27] Banday, A. H.; Iqbal Zargar, M.; Ganaie, B. A.; *Steroids* **2011**, *76*, 1358–1362.
- [28] Leonessa, F.; Kim, J.-H.; Ghiorghis, A.; Kulawiec, R. J.; Hammer, C.; Talebian, A.; Clarke, R.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 390–398.
- [29] Comin, M. J.; Maier, M. S.; Roccatagliata, A. J.; Pujol, C. A.; Damonte, E. B.; *Steroids* **1999**, *64*, 335–340.
- [30] Shen, Y.; Burgoyne, D. L.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3908–3910.
- [31] Ali, A.; Asif, M.; Khanam, H.; Mashrai, A.; Sherwani, M. A.; Owais, M.; Shamsuzzaman, S.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 75964–75984.
- [32] Asif, M.; Ali, A.; Zafar, A.; Farhan, M.; Khanam, H.; Hadi, S. M.; Shamsuzzaman; *J. Photochem. Photobiol. B* **2017**, *166*, 104–115.
- [33] Ali, A.; Asif, M.; Alam, P.; Jane Alam, M.; Asif Sherwani, Mohd.; Hasan Khan, R.; Ahmad, S.; Shamsuzzaman; *Bioorg. Chem.* **2017**, *73*, 83–99.
- [34] Gomtsyan, A.; *Chem. Heterocyc. Compd.* **2012**, *48*, 7–10.
- [35] Lewis, D. F. V.; Jacobs, M. N.; Dickins, M.; *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 530–537.
- [36] Ibrahim-Ouali, M.; Santelli, M.; *Steroids* **2006**, *71*, 1025–1044.
- [37] Birudukota, N.; Mudgal, M. M.; Shanbhag, V.; *Steroids* **2019**, *152*, 108505.
- [38] Elattar, K. M.; El-Mekabaty, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, *58*, 389–414.
- [39] Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, G.; Zupkó, I.; Frank, É.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1396–1402.

- [40] Frank, É.; Mucsi, Z.; Zupkó, I.; Réthy, B.; Falkay, G.; Schneider, G.; Wölfling, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3894–3904.
- [41] Haidar, S.; Hartmann, R. W.; *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2002**, *335*, 526–534.
- [42] Salvador, J. A. R.; Pinto, R. M. A.; Silvestre, S. M.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 199–222.
- [43] Haidar, S.; Ehmer, P. B.; Barassin, S.; Batzl-Hartmann, C.; Hartmann, R. W.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *84*, 555–562.
- [44] Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H.; *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2077–2087.
- [45] Clement, O. O.; Freeman, C. M.; Hartmann, R. W.; Handratta, V. D.; Vasaitis, T. S.; Brodie, A. M. H.; Njar, V. C. O.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2345–2351.
- [46] Thomas, E.; Thankan, R. S.; Purushottamachar, P.; Guo, J.; Parise, R. A.; Beumer, J. H.; Njar, V. C. O.; *Steroids* **2023**, *192*, 109184.
- [47] Purushottamachar, P.; Thomas, E.; Thankan, R. S.; Rudchenko, V.; Huang, G.; Njar, V. C. O.; *Steroids* **2022**, *185*, 109062.
- [48] Xiang, W.; Han, X.; Zhao, L.; Wang, S.; *Recent advances in targeting the androgen receptor with protacs*, in: *2022 Medicinal Chemistry Reviews* (Eds.: Rudolph, J.; Bronson, J. J) **2022**, *57*, 295–317.
- [49] Potter, G. A.; Barrie, S. E.; Jarman, M.; Rowlands, M. G.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2463–2471.
- [50] Gerard Andrew Potter, I. R. H.; *Synthesis of 17-(3-pyridyl) steroids*, WO1995009178 A1, **1995**.
- [51] Wróbel, T. M.; Jørgensen, F. S.; Pandey, A. V.; Grudzińska, A.; Sharma, K.; Yakubu, J.; Björkling, F.; *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 6542–6566.
- [52] Ben Powell; *Combinational drug anticancer therapies*, WO 2022/040512 A1, **2022**.
- [53] Maura Murphy, P.; Nemeth, H.; Bosch, H. W.; Callahan, M.; Bhamidipati, S.; Coleman, J.; Hill, C.; Norret, M.; *Abiraterone acetate formulation and methods of use*, WO 2016/044701 A12016, **2016**.
- [54] Silva-Ortiz, A. V.; Bratoeff, E.; Ramírez-Apan, M. T.; García-Becerra, R.; Ordaz-Rosado, D.; Noyola-Martínez, N.; Castillo-Bocanegra, R.; Barrera, D.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2016**, *159*, 8–18.
- [55] Silva-Ortiz, A. V.; Bratoeff, E.; Ramírez-Apan, T.; Heuze, Y.; Soriano, J.; Moreno, I.; Bravo, M.; Bautista, L.; Cabeza, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1600–1607.

- [56] Njar, V. C. O.; Kato, K.; Nnane, I. P.; Grigoryev, D. N.; Long, B. J.; Brodie, A. M. H.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 902–912.
- [57] Banday, A. H.; Mir, B. P.; Lone, I. H.; Suri, K. A.; Kumar, H. M. S.; *Steroids* **2010**, *75*, 805–809.
- [58] Banday, A. H.; Shameem, S. A.; Jeelani, S.; *Steroids* **2014**, *92*, 13–19.
- [59] Iványi, Z.; Wölfling, J.; Görbe, T.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, G.; *Steroids* **2010**, *75*, 450–456.
- [60] Iványi, Z.; Szabó, N.; Wölfling, J.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider, G.; *Steroids* **2012**, *77*, 1152–1159.
- [61] Kovács, D.; Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Schelz, Z.; Zupkó, I.; Frank, É.; *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 284–295.
- [62] Mohareb, R. M.; Al-Omran, F.; *Steroids* **2012**, *77*, 1551–1559.
- [63] Li, J.; Zhao, X.; Li, L.; Yuan, Z.; Tan, F.; Shi, B.; Zhang, J.; *Steroids* **2016**, *107*, 45–54.
- [64] Iqbal Choudhary, M.; Shahab Alam, M.; Atta-ur-Rahman; Yousuf, S.; Wu, Y.-C.; Lin, A.-S.; Shaheen, F.; *Steroids* **2011**, *76*, 1554–1559.
- [65] Banday, A. H.; Shameem, S. A.; Gupta, B. D.; Kumar, H. M. S.; *Steroids* **2010**, *75*, 801–804.
- [66] Haidar, S.; Ehmer, P. B.; Hartmann, R. W.; *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2001**, *334*, 373–374.
- [67] Banday, A. H.; Giri, A. K.; Parveen, R.; Bashir, N.; *Steroids* **2014**, *87*, 93–98.
- [68] Banday, A. H.; Singh, S.; Alam, M. S.; Reddy, D. M.; Gupta, B. D.; Sampath Kumar, H. M.; *Steroids* **2008**, *73*, 370–374.
- [69] Banday, A. H.; Akram, S. M. M.; Shameem, S. A.; *Steroids* **2014**, *84*, 64–69.
- [70] Mótyán, G.; Mérai, L.; Kiss, M. A.; Schelz, Z.; Sinka, I.; Zupkó, I.; Frank, É.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2589–2596.
- [71] Kovács, D.; Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Minorics, R.; Zupkó, I.; Frank, É.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *98*, 13–29.
- [72] Vitellozzi, L.; McAllister, G.; Genski, T.; Taylor, R.; *Synthesis* **2015**, *48*, 48–56.
- [73] Kolo, A. M.; İpek, E.; Çapan, İ.; Servi, S.; *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 492–497.
- [74] Cui, J.; Liu, L.; Zhao, D.; Gan, C.; Huang, X.; Xiao, Q.; Qi, B.; Yang, L.; Huang, Y.; *Steroids* **2015**, *95*, 32–38.

- [75] Elmegeed, G. A.; Yahya, S. M. M.; Abd-Elhalim, M. M.; Mohamed, M. S.; Mohareb, R. M.; Elsayed, G. H.; *Steroids* **2016**, *115*, 80–89.
- [76] Sanjib Gogoi, Boruah, R. C.; Saikia, P.; Addlagatta, A.; Saddanapur, V.; *16 α -Heteroaryl pregnenolone acetate and a process for preparation thereof*, WO2015170336, **2015**.
- [77] Hu, H.; Rao, Z.; Xu, J.; Zhu, Q.; Altenbach, H.-J.; Chen, H.; Zhou, D.; Xiao, Y.; Ke, X.; Guo, H.; Wu, Z.; Liu, P.; Hu, X.; *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 332–347.
- [78] Yu, B.; Shi, X.-J.; Qi, P.-P.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *141*, 121–134.
- [79] Kádár, Z.; Kovács, D.; Frank, É.; Schneider, G.; Huber, J.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J.; *Molecules* **2011**, *16*, 4786–4806.
- [80] Kumar, M.; Rawat, P.; Khan, M. F.; Rawat, A. K.; Srivastava, A. K.; Maurya, R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2011**, *21*, 2232–2237.
- [81] Barnett, A.; *Int. J. Clin. Pract.* **2006**, *60*, 1454–1470.
- [82] Belelli, D.; Lambert, J. J.; *Nat. Rev. Neurosci.* **2005**, *6*, 565–575.
- [83] Sharples, D.; Spengler, G.; Molnár, J.; Antal, Z.; Molnár, A.; Kiss, J. T.; Szabó, J. A.; Hilgeroth, A.; Gallo, S.; Mahamoud, A.; Barbe, J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 195–202.
- [84] Bloom, B. M.; Laubach, G. D.; *Sulfur containing steroid compositions*, US2878157A, **1956**.
- [85] Norton, P. P.; Joseph, P.; Burkhart, C.; Gates, A.; *Methods and compositions using 16-unsaturated C17-heterocyclic steroids useful as C17,20-lyase inhibitors*, US005977094A, **1999**.
- [86] Burkhart, J. P.; Gates, C. A.; Laughlin, M. E.; Resvick, R. J.; Peet, N. P.; *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1411–1420.
- [87] El-Sayed, N. N. E.; Abdelaziz, M. A.; Wardakhan, W. W.; Mohareb, R. M.; *Steroids* **2016**, *107*, 98–111.
- [88] Mohareb, R. M.; Elmegeed, G. A.; Baiuomy, A. R.; Eskander, E. F.; William, M. G.; *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2011**, *344*, 595–604.
- [89] Ke, S.; Li, N.; Ke, T.; Shi, L.; Zhang, Z.; Fang, W.; Zhang, Y.-N.; Wang, K.; Zhou, R.; Wan, Z.; Yang, Z.; Zhang, G.; Wei, Y.; *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 2589–2605.

- [90] Al-Masoudi, N. A.; Ali, D. S.; Saeed, B.; Hartmann, R. W.; Engel, M.; Rashid, S.; Saeed, A.; *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2014**, *347*, 896–907.
- [91] Nising, C. F.; Bräse, S.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988–999.
- [92] Karodia, N.; Liu, X.; Ludley, P.; Pletsas, D.; Stevenson, G.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11039–11043.
- [93] Peyrton, J.; Avérous, L.; *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 4872–4884.
- [94] Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Etxebarria, J.; Reyes, E.; Ruiz, N.; *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 513–538.
- [95] Tokoroyama, T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2009–2016.
- [96] Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349–356.
- [97] Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058–11076.
- [98] Thiyagarajan, S.; Krishnakumar, V.; Gunanathan, C.; *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 518–523.
- [99] Vicario, J.; Badía, D.; Carrillo, L.; *Synthesis* **2007**, 2065–2092.
- [100] Asha Gurjar; *Michael addition of some amines experimental and theoretical investigation*, Dissertáció, The IIS University, Jaipur, **2017**.
- [101] Sun, Y.; Liu, H.; Cheng, L.; Zhu, S.; Cai, C.; Yang, T.; Yang, L.; Ding, P.; *Polym. Int.* **2018**, *67*, 25–31.
- [102] Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M.; Lenzen, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 29–49.
- [103] Palacios, F.; Alonso, C.; de los Santos, J. M.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 899–932.
- [104] Rulev, A. Y.; *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 197–218.
- [105] Posner, T.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 646–657.
- [106] Hoyle, C. E.; Bowman, C. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540–1573.
- [107] Nair, D. P.; Podgórski, M.; Chatani, S.; Gong, T.; Xi, W.; Fenoli, C. R.; Bowman, C. N.; *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 724–744.
- [108] Allen, C. F. H.; Fournier, J. O.; Humphlett, W. J.; *Can J Chem* **1964**, *42*, 2616–2620.
- [109] Heintz, W.; Sokoloff, N.; Latschinoff, P.; *Ber. Dtsch. chem. Ges.*, **1874**, *7*, 1518–1520.
- [110] Guin, S.; Saha, H. K.; Patel, A. K.; Gudimella, S. K.; Biswas, S.; Samanta, S.; *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131338.

- [111] Torán, R.; Vila, C.; Sanz-Marco, A.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Blay, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 627–630.
- [112] Roy, D.; Panda, G.; *Synthesis* **2019**, 51, 4434–4442.
- [113] Hao, J.; Forsyth, C. J.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1–2.
- [114] Escolano, M.; Gaviña, D.; Torres, J.; Díaz-Oltra, S.; del Pozo, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 2923–2939.
- [115] Little, R. D.; Masjedizadeh, M. R.; Wallquist, O.; Mcloughlin, J. I.; *Org. React.* **1995**, 47, 315–552.
- [116] Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C.; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 7430–7453.
- [117] Tehri, P.; Peddinti, R. K.; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3964–3970.
- [118] Srinivasulu, V.; Khanfar, M.; Omar, H. A.; ElAwady, R.; Sieburth, S. M.; Sebastian, A.; Zaher, D. M.; Al-Marzooq, F.; Hersi, F.; Al-Tel, T. H.; *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 14476–14486.
- [119] Shi, W.; Mao, B.; Xu, J.; Wang, Q.; Wang, W.; Wu, Y.; Li, X.; Guo, H.; *Org. Lett.* **2020**, 22, 2675–2680.
- [120] Dong, Y.; Luo, L.; Hua, C.; He, Z.; Chen, Y.; Shi, Z.; Li, Z.; He, B.; *Chem. Biodivers.* **2023**, 20, e202300100.
- [121] Gulati, S.; John, S. E.; Shankaraiah, N.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, 17, 819–865.
- [122] Noordzij, G. J.; Wilsens, C. H. R. M.; *Front. Chem.* **2019**, 7, 729.
- [123] Nguyen, T.; Nguyen, T.; Cao, T.; Dinh, T.; Nguyen, H.; Bui, T.; Pham, V.; Mac, D.; *Synlett* **2016**, (28), 429–432.
- [124] Hagiwara, H.; *Nat. Prod. Commun.* **2021**, 16, 1–14.
- [125] Xi, W.; Wang, C.; Kloxin, C. J.; Bowman, C. N.; *ACS Macro Lett.* **2012**, 1, 811–814.
- [126] Singh, R.; Goswami, T.; *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 225–236.
- [127] Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E.; *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487–531.
- [128] Hou, H.-L.; Qiu, F.-L.; Ying, A.-G.; Xu, S.-L.; *Chin. J. Chem.* **2015**, 26, 377–381.
- [129] Yadav, R. N.; Garcia, L.; Banik, B. K.; *Curr. Organocatal.* **2019**, 5, 201–204.
- [130] Wadhwa, P.; Kharbanda, A.; Sharma, A.; *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 634–661.
- [131] Wang, C.; Qi, C.; *Tetrahedron* **2013**, 69, 5348–5354.
- [132] Katharina Kodolitsch, F. G. C. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 2973–2978.

- [133] Desmet, G. B.; Sabbe, Maarten. K.; D'hooge, Dagmar. R.; Espeel, P.; Celasun, S.; Marin, G. B.; Du Prez, F. E.; Reyniers, M.-F.; *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 1341–1352.
- [134] Bláha, M.; Trhlíková, O.; Podešva, J.; Abbrent, S.; Steinhart, M.; Dybal, J.; Dušková-Smrčková, M.; *Tetrahedron* **2018**, *74*, 58–67.
- [135] Desmet, G. B.; D'hooge, D. R.; Omurtag, P. S.; Espeel, P.; Marin, G. B.; Du Prez, F. E.; Reyniers, M.-F.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12291–12302.
- [136] Bosica, G.; Debono, A. J.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6607–6612.
- [137] Enders, D.; Lüttgen, K.; Narine, A.; *Synthesis* **2007**, *7*, 959–980.
- [138] Krishna, P. R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9657–9672.
- [139] Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2141–2144.
- [140] Wabnitz, T. C.; Yu, J.; Spencer, J. B.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484–493.
- [141] Malkar, R. S.; Jadhav, A. L.; Yadav, G. D.; *Mol. Catal.* **2020**, *485*, 110814.
- [142] Thiyagarajan, S.; Krishnakumar, V.; Gunanathan, C.; *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 518–523.
- [143] Gmach, J.; Joachimiak, Ł.; Błażewska, K.; *Synthesis* **2016**, *48*, 2681–2704.
- [144] D'hooghe, M.; Tehrani, K. A.; Buyck, C.; Kimpe, N. De; *Arkivoc* **2009**, *iii*, 93–101.
- [145] Jangid, D. K.; *Curr. Green Chem.* **2020**, *7*, 146–162.
- [146] Yeom, C.-E.; Kim, M. J.; Kim, B. M.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 904–909.
- [147] Kumar, A.; Akanksha; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11086–11092.
- [148] Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O.; *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049–10293.
- [149] List, B.; *Chem. Commun.* **2006**, *8*, 819–824.
- [150] List, B.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.
- [151] Moghaddam, F. M.; Mohammadi, M.; Hosseinnia, A.; *Synthetic Commun.* **2000**, *30*, 643–650.
- [152] Khatik, G. L.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2433–2436.
- [153] Ranu, B. C.; Banerjee, S.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141–143.
- [154] Naidu, B. N.; Li, W.; Sorenson, M. E.; Connolly, T. P.; Wichtowski, J. A.; Zhang, Y.; Kim, O. K.; Matiskella, J. D.; Lam, K. S.; Bronson, J. J.; Ueda, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1059–1063.
- [155] Kang, Q.; Zhang, Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6715–6720.

- [156] Li, Y.; Wang, Y.; Du, G.; Zhang, H.; Yang, H.; He, L.; *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 327–332.
- [157] Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y.; *Synlett* **2005**, (4), 603–606.
- [158] Li, H.; Wang, J.; Zu, L.; Wang, W.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2585–2589.
- [159] Li, H.; Zu, L.; Wang, J.; Wang, W.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3145–3148.
- [160] Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329.
- [161] Kobayashi, N.; Iwai, K.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1823–1828.
- [162] Zielinska-Błajet, M.; Kowalczyk, R.; Skarżewski, J.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5235–5240.
- [163] McDaid, P.; Chen, Y.; Deng, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 338–340.
- [164] Perdicchia, D.; Jørgensen, K. A.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3565–3568.
- [165] Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Sridhar, R.; Rao, K. R.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2125–2127.
- [166] Wang, J.; Zu, L.; Li, H.; Xie, H.; Wang, W.; *Synthesis* **2007**, *2007*, 2576–2580.
- [167] Pettersen, D.; Piana, F.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Sgarzani, V.; Ricci, A.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7805–7808.
- [168] Ma, Z.; Liu, Y.; Huo, L.; Gao, X.; Tao, J.; *Tetrahedron-Asymmetr.* **2012**, *23*, 443–448.
- [169] Pu, X.-W.; Peng, F.-Z.; Zhang, H.-B.; Shao, Z.-H.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3655–3661.
- [170] Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4563–4566.
- [171] Kawatsura, M.; Hartwig, J. F.; *Organometallics* **2001**, *20*, 1960–1964.
- [172] Kang, T.; Hou, L.; Ruan, S.; Cao, W.; Liu, X.; Feng, X.; *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3869.
- [173] Chen, X.; She, J.; Shang, Z.; Wu, J.; Zhang, P.; *Synthesis* **2008**, *24*, 3931–3936.
- [174] Reddy, B. M.; Patil, M. K.; Reddy, B. T.; *Catal. Lett.* **2008**, *126*, 413–418.
- [175] Gai, X.; Grigg, R.; Köppen, I.; Marchbank, J.; Sridharan, V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7445–7448.
- [176] Darbem, M. P.; Oliveira, A. R.; Winck, C. R.; Rinaldi, A. W.; Domingues, N. L. C.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5179–5181.

- [177] Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Jagtap, S. R.; Bhanage, B. M.; *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1189–1195.
- [178] Fadini, L.; Togni, A.; *Chem. Commun.* **2003**, *1*, 30–31.
- [179] Xu, L.-W.; Li, J.-W.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Hu, X.-X.; *Synlett* **2003**, (15), 2425–2427.
- [180] Garg, S. K.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1721–1724.
- [181] Loh, T.-P.; Wei, L.-L.; *Synlett* **1998**, (9), 975–976.
- [182] Srivastava, N.; Banik, B. K.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109–2114.
- [183] Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafuri, H.; Bolourtchian, M.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2*, 43–46.
- [184] Azizi, N.; Saidi, M. R.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 383–387.
- [185] Zhan, Z.-P.; Yang, R.-F.; Lang, K.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3859–3862.
- [186] Reboule, I.; Gil, R.; Collin, J.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7761–7764.
- [187] Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K.; *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 827–830.
- [188] Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S.; *Synlett* **2006**, (10), 1549–1553.
- [189] Duan, Z.; Xuan, X.; Li, T.; Yang, C.; Wu, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5433–5436.
- [190] Li, W.-J.; Lin, X.-F.; Wang, J.; Li, G.-L.; Wang, Y.-G.; *Synlett* **2005**, (13), 2003–2006.
- [191] Saidi, M. R.; Pourshojaei, Y.; Aryanasab, F.; *Synthetic Commun.* **2009**, *39*, 1109–1119.
- [192] Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Petrini, M.; Sambri, L.; Torregiani, E.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9052–9055.
- [193] Mukherjee, C.; Misra, A. K.; *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 54–59.
- [194] Singh, S. P.; Kumar, T. V.; Chandrasekharam, M.; Giribabu, L.; Reddy, P. Y.; *Synthetic Commun.* **2009**, *39*, 3982–3989.
- [195] Nath, J.; Chaudhuri, M. K.; *Catal. Lett.* **2009**, *133*, 388–393.
- [196] Wang, Y.; Yuan, Y.-Q.; Guo, S.-R.; *Molecules* **2009**, *14*, 4779–4789.
- [197] Meng, J.; Chang, F.; Su, Y.; Liu, R.; Cheng, T.; Liu, G.; *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8693–8701.
- [198] Basu, B.; Das, P.; Hossain, I.; *Synlett* **2004**, (14), 2630–2632.

- [199] You, L.; Feng, S.; An, R.; Wang, X.; Bai, D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5147–5149.
- [200] Sharma, N.; Sharma, U. K.; Van der Eycken, E. V.; *Microwave-Assisted Organic Synthesis: Overview of Recent Applications*, in: *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry* (Eds.: Zhang, W.; Cue, B. W.), Wiley, **2018**, pp. 441–468.
- [201] Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225–9283.
- [202] Díaz-Ortiz, Á.; Prieto, P.; de la Hoz, A.; *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 85–97.
- [203] Kall, A.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K.; *Synthetic Commun.* **2010**, *40*, 1730–1735.
- [204] Polshettiwar, V.; Varma, R. S.; *Accounts Chem. Res.* **2008**, *41*, 629–639.
- [205] Patel, T.; Gaikwad, R.; Jain, K.; Ganesh, R.; Bobde, Y.; Ghosh, B.; Das, K.; Gayen, S.; *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 4478–4482.
- [206] Al-Qubati, M.; Ghabbour, H. A.; Soliman, S. M.; Al-Majid, A. M.; Barakat, A.; Sultan, M. A.; *Crystals (Basel)* **2020**, *10*, 643.
- [207] Polshettiwar, V.; Varma, R. S.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1091–1097.
- [208] Polshettiwar, V.; Varma, R. S.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8735–8738.
- [209] Das, P.; Devi, N.; Puzari, A.; *J. Indian Chem. Soc.* **2022**, *99*, 100411.
- [210] Rao, H. S. P.; Jothilingam, S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *117*, 323–328.
- [211] Rafael Martínez-Palou; *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, *51*, 252–264.
- [212] Leadbeater, N. E.; Torenius, H. M.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3145–3148.
- [213] Liu, S.; Bilal, M.; Rizwan, K.; Gul, I.; Rasheed, T.; Iqbal, H. M. N.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2021**, *190*, 396–408.
- [214] Garrabou, X.; Macdonald, D. S.; Wicky, B. I. M.; Hilvert, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5288–5291.
- [215] Kazlauskas, R. J.; Bornscheuer, U. T.; 7.22 *Enzyme Catalytic Promiscuity: Expanding the Catalytic Action of Enzymes to New Reactions*, in: *Comprehensive Chirality* (Eds.: Yamamoto, H.; Carreira, E. M.), Elsevier, **2012**, pp. 465–480.
- [216] Dutt, S.; Goel, V.; Garg, N.; Choudhury, D.; Mallick, D.; Tyagi, V.; *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 858–866.
- [217] Dhake, K. P.; Tambade, P. J.; Singhal, R. S.; Bhanage, B. M.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4455–4458.

- [218] Gisbertz, S.; Pieber, B.; *ChemPhotoChem.* **2020**, *4*, 456–475.
- [219] Sun, C.-C.; Xu, K.; Zeng, C.-C.; *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 2255–2261.
- [220] Beheshti, S.; Morsali, A.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37036–37040.
- [221] Dewan, M.; De, A.; Mozumdar, S.; *Inorg. Chem. Commun.* **2015**, *53*, 92–96.
- [222] Bharathiraja, G.; Sakthivel, S.; Sengoden, M.; Punniyamurthy, T.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4996–4999.
- [223] Borah, K. J.; Phukan, M.; Borah, R.; *Synthetic Commun.* **2010**, *40*, 2830–2836.
- [224] Bahman Tamami, A. F. M. T.; *Iran. Polym. J.* **2006**, *15*, 799–807.
- [225] Verma, S.; Mungse, H. P.; Kumar, N.; Choudhary, S.; Jain, S. L.; Sain, B.; Khatri, O. P.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12673–12675.
- [226] Shaikh, N. S.; Deshpande, V. H.; Bedekar, A. V.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9045–9048.
- [227] Esteves, A. P.; Silva, M. E.; Rodrigues, L. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Hrdina, R.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9040–9043.
- [228] Seroka, B.; Łotowski, Z.; Wojtkielewicz, A.; Bazydło, P.; Dudź, E.; Hryniewicka, A.; Morzycki, J. W.; *Steroids* **2019**, *147*, 19–27.
- [229] Gogoi, S.; Shekarrao, K.; Duarah, A.; Bora, T. C.; Gogoi, S.; Boruah, R. C.; *Steroids* **2012**, *77*, 1438–1445.
- [230] Saikia, P.; Gogoi, S.; Boruah, R. C.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2106–2109.
- [231] Tabatabaeian, K.; Mamaghani, M.; Mahmoodi, N.; Khorshidi, A.; *Synthetic Commun.* **2010**, *40*, 1677–1684.
- [232] Yu, B.; Shi, X.-J.; Zheng, Y.-F.; Fang, Y.; Zhang, E.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 323–330.
- [233] Huang, L.-H.; Zheng, Y.-F.; Song, C.-J.; Wang, Y.-G.; Xie, Zhi-Yu; Lai, Y.-W.; Lu, Y.-Z.; Liu, H.-M.; *Steroids* **2014**, *77*, 367–374.
- [234] Walden, P.; *Bull. Acad. Imper. Sci.* **1914**, *8*, 405–422.
- [235] Forsyth, S. A.; Pringle, J. M.; MacFarlane, D. R.; *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 113–119.
- [236] Wilkes, J. S.; *Green Chem.* **2002**, *4*, 73–80.
- [237] Welton, T.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2084.
- [238] Wilkes, J.; *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *214*, 11–17.
- [239] Vekariya, R. L.; *J. Mol. Liq.* **2017**, *227*, 44–60.
- [240] Amarasekara, A. S.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6133–6183.

- [241] Hajipour, A. R.; Rafiee, F.; *J. Iran. Chem. Soc.* **2009**, *6*, 647–678.
- [242] Ding, J.; Armstrong, D. W.; *Chirality* **2005**, *17*, 281–292.
- [243] Galiński, M.; Lewandowski, A.; Stępnia, I.; *Electrochim. Acta.* **2006**, *51*, 5567–5580.
- [244] Greaves, T. L.; Drummond, C. J.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 206–237.
- [245] Skoda-Földes, R.; *Molecules* **2014**, *19*, 8840–8884.
- [246] Santos, E.; Albo, J.; Irabien, A.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 40008–40018.
- [247] Wang, Y.-L.; Li, B.; Sarman, S.; Mocci, F.; Lu, Z.-Y.; Yuan, J.; Laaksonen, A.; Fayer, M. D.; *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 5798–5877.
- [248] Singh, S. K.; Savoy, A. W.; *J. Mol. Liq.* **2020**, *297*, 112038.
- [249] Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D.; *Appl. Catal. A-Gen.* **2010**, *373*, 1–56.
- [250] Frade, R. F. M.; Rosatella, A. A.; Marques, C. S.; Branco, L. C.; Kulkarni, P. S.; Mateus, N. M. M.; Afonso, C. A. M.; Duarte, C. M. M.; *Green Chem.* **2009**, *11*, 1660–1665.
- [251] Chen, Y.; Mu, T.; *Green Chem. Eng.* **2021**, *2*, 174–186.
- [252] Bartlewicz, O.; Dąbek, I.; Szymańska, A.; Maciejewski, H.; *Catalysts* **2020**, *10*, 1227.
- [253] Fehér, C.; Papp, M.; Urbán, B.; Skoda-Földes, R.; *Catalytic Applications of Supported Ionic Liquid Phases*, in: *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topics* (Eds.: Pályi, Gy.; Kurdi, R.; Zucchi, C.) Academic Press, **2017**, pp. 317–336.
- [254] Urbán, B.; Skoda-Földes, R.; *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 302–306.
- [255] Giernoth, R.; *Homogeneous Catalysis in Ionic Liquids*, in: *In situ NMR Methods in Catalysis* (Eds.: Bargon, J., Kuhn, L.T) Berlin, Springer Berlin Heidelberg, **2007**, pp. 1–23.
- [256] Blasucci, V. M.; Hart, R.; Pollet, P.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A.; *Fluid Phase Equilib.* **2010**, *294*, 1–6.
- [257] Jessop, P. G.; Subramaniam, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2666–2694.
- [258] Herrero, M.; Mendiola, J. A.; Ibáñez, E.; *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2017**, *5*, 24–30.

- [259] Flieger, J.; Feder-Kubis, J.; Tatarczak-Michalewska, M.; *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 4253.
- [260] Yu, S.; Lindeman, S.; Tran, C. D.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2576–2591.
- [261] Singh, A.; Kumar Chopra, H.; *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 488–510.
- [262] Alves, M. S.; Neto, L. C. F.; Scheid, C.; Merib, J.; *J. Sep. Sci.* **2022**, *45*, 258–281.
- [263] He, W. W.; Qu, G. F.; Zhao, Q.; Li, X. F.; *Key. Eng. Mater.* **2017**, *727*, 98–105.
- [264] Fehrmann, R.; Riisager, A.; Haumann, M.; *Supported Ionic Liquids*, Wiley, **2014**.
- [265] Hulsbosch, J.; De Vos, D. E.; Binnemans, K.; Ameloot, R.; *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 2917–2931.
- [266] Zhang, Z.; Zhao, R.; Wang, S.; Meng, J.; *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2023**, *11*, 1117944.
- [267] Tzani, A.; Karadendrou, M.-A.; Kalafateli, S.; Kakokefalou, V.; Detsi, A.; *Crystals (Basel)* **2022**, *12*, 1776.
- [268] Thomazeau, C.; Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Luts, S.; Gilbert, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5264–5265.
- [269] Cui, X.; Zhang, S.; Shi, F.; Zhang, Q.; Ma, X.; Lu, L.; Deng, Y.; *ChemSusChem* **2010**, *3*, 1043–1047.
- [270] Rizzo, C.; D’Anna, F.; Noto, R.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 58477–58484.
- [271] McNeice, P.; Marr, P. C.; Marr, A. C.; *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 726–741.
- [272] Raiguel, S.; Dehaen, W.; Binnemans, K.; *Green Chem.* **2020**, *22*, 5225–5252.
- [273] Jessop, P. G.; Heldebrant, D. J.; Li, X.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; *Nature* **2005**, *436*, 1102.
- [274] Ispán, D.; Varga, B.; Balogh, S.; Zsirka, B.; Gömöry, Á.; Skoda-Földes, R.; *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 5705–5710.
- [275] Ispán, D.; Szánti-Pintér, E.; Papp, M.; Wouters, J.; Tumanov, N.; Zsirka, B.; Gömöry, Á.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3236–3244.
- [276] Mohammad Fauzi, A. H.; Amin, N. A. S.; **2012**, *16*, 5770–5786.
- [277] Kamimura, A.; Yanagisawa, K.; Kaneko, N.; Kawamoto, T.; Fujii, K.; *ACS Omega* **2022**, *7*, 48540–48554.
- [278] Kamimura, A.; Shiramatsu, Y.; Murata, K.; Kawamoto, T.; *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 1079–1081.

- [279] Blasucci, V.; Dilek, C.; Huttenhower, H.; John, E.; Llopis-Mestre, V.; Pollet, P.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; *Chem. Commun.* **2009**, 116–118.
- [280] Pollet, P.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; *Chem. Sci.* **2011**, 2, 609–614.
- [281] Anugwom, I.; Mäki-Arvela, P.; Virtanen, P.; Damlin, P.; Sjöholm, R.; Mikkola, J.-P.; *RSC Adv.* **2011**, 1, 452–457.
- [282] Li, D.; Li, C.; *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2023**, 11, 5335–5344.
- [283] Li, F.; Bai, Y.; Zeng, S.; Liang, X.; Wang, H.; Huo, F.; Zhang, X.; *Int. J. Greenhouse Gas Control* **2019**, 90, 102801.
- [284] Lei, X.; Xu, Y.; Zhu, L.; Wang, X.; *RSC Adv.* **2014**, 4, 7052–7057.
- [285] Zeng, S.; Zhang, X.; Bai, L.; Zhang, X.; Wang, H.; Wang, J.; Bao, D.; Li, M.; Liu, X.; Zhang, S.; *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9625–9673.
- [286] Pereira, F. S.; deAzevedo, E. R.; da Silva, E. F.; Bonagamba, T. J.; da Silva Agostíni, D. L.; Magalhães, A.; Job, A. E.; Pérez González, E. R.; *Tetrahedron* **2008**, 64, 10097–10106.
- [287] Wang, C.; Luo, H.; Luo, X.; Li, H.; Dai, S.; *Green. Chem.* **2010**, 12, 2019–2023.
- [288] Heldebrant, D. J.; Yonker, C. R.; Jessop, P. G.; Phan, L.; *Energy Environ. Sci.* **2008**, 1, 487–493.
- [289] Yang, Z.-Z.; Zhao, Y.-N.; He, L.-N.; *RSC Adv.* **2011**, 1, 545–567.
- [290] An, X.; Wang, P.; Ma, X.; Du, X.; Hao, X.; Yang, Z.; Guan, G.; *Carbon Resour. Convers.* **2023**, 6, 85–97.
- [291] Wu, Y.; Xu, J.; Mumford, K.; Stevens, G. W.; Fei, W.; Wang, Y.; *Green. Chem. Eng.* **2020**, 1, 16–32.
- [292] Hart, R.; Pollet, P.; Hahne, D. J.; John, E.; Llopis-Mestre, V.; Blasucci, V.; Huttenhower, H.; Leitner, W.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; *Tetrahedron* **2010**, 66, 1082–1090.
- [293] Yang, Y.; Xie, H.; Liu, E.; *Green Chem.* **2014**, 16, 3018–3023.
- [294] Ispán, D.; Küzdő, Á.; Fonyó, M.; Gömöry, Á.; Tumanov, N.; Wouters, J.; Mahó, S.; Lendvay, G.; Skoda-Földes, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300560.
- [295] Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2000**.
- [296] Wei, D.; Ivaska, A.; *Anal. Chim. Acta.* **2008**, 607, 126–135.
- [297] Gao, T.; Itliong, J.; Kumar, S. P.; Hjorth, Z.; Nakamura, I.; *J. Polym. Sci.* **2021**, 59, 2434–2457.

- [298] Pârvulescu, V. I.; Hardacre, C.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615–2665.
- [299] Singh, A.; Kaur, N.; Kumar Chopra, H.; *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2019**, *49*, 553–569.
- [300] Clark, K. D.; Nacham, O.; Purslow, J. A.; Pierson, S. A.; Anderson, J. L.; *Anal. Chim. Acta.* **2016**, *934*, 9–21.
- [301] Zhang, W.; Jiang, H.; Chang, Z.; Wu, W.; Wu, G.; Wu, R.; Li, J.; *J. Mater. Sci.* **2020**, *55*, 13543–13558.
- [302] Domínguez de María, P.; *Ionic Liquids, Switchable Solvents, and Eutectic Mixtures*, in: *The Application of Green Solvents in Separation Processes* (Eds.: Pena-Pereira, F.; Tobiszewski, M.), Elsevier, **2017**, pp. 139–154.
- [303] Abdelhamid, H. N.; *Ionic liquids for nanomaterials recycling*, in: *Nanomaterials Recycling* (Eds.: Rai, M.; Nguyen, T. A.), Elsevier, **2022**, pp. 269–287.
- [304] Curreri, A. M.; Mitragotri, S.; Tanner, E. E. L.; *Adv. Sci.* **2021**, *8*, 2004819.
- [305] Liu, C.; Chen, B.; Shi, W.; Huang, W.; Qian, H.; *Mol. Pharm.* **2022**, *19*, 1033–1046.
- [306] Pei, Y.; Zhang, Y.; Ma, J.; Fan, M.; Zhang, S.; Wang, J.; *Mater. Today Nano* **2022**, *17*, 100159.
- [307] Lee, J. W.; Shin, J. Y.; Chun, Y. S.; Jang, H. Bin; Song, C. E.; Lee, S.; *Accounts Chem. Res.* **2010**, *43*, 985–994.
- [308] Ratti, R.; *Adv. Chem.* **2014**, *2014*, 1–16.
- [309] Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015–2050.
- [310] Li, Z.; Sun, J.; Xu, Q.; Yin, J.; *ChemCatChem* **2021**, *13*, 1848–1866.
- [311] Chen, Y.; Mu, T.; *Green Chem.* **2019**, *21*, 2544–2574.
- [312] Steinrück, H.-P.; Wasserscheid, P.; *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 380–397.
- [313] Buettner, C. S.; Cognigni, A.; Schröder, C.; Bica-Schröder, K.; *J. Mol. Liq.* **2022**, *347*, 118160.
- [314] Banerjee, B.; *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 8362–8376.
- [315] Ying, A.-G.; Liu, L.; Wu, G.-F.; Chen, G.; Chen, X.-Z.; Ye, W.-D.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1653–1657.
- [316] Ying, A.-G.; Wang, L.-M.; Deng, H.-X.; Chen, J.-H.; Chen, X.-Z.; Ye, W.-D.; *Arkivoc* **2009**, *xi*, 288–298.
- [317] Verma, A. K.; Attri, P.; Chopra, V.; Tiwari, R. K.; Chandra, R.; *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1041–1047.

- [318] Ying, A.; Li, Z.; Yang, J.; Liu, S.; Xu, S.; Yan, H.; Wu, C.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6510–6516.
- [319] Yang, L.; Xu, L.-W.; Zhou, W.; Li, L.; Xia, C.-G.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7723–7726.
- [320] Xu, J.; Wu, Q.; Zhang, Q.; Zhang, F.; Lin, X.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1798–1802.
- [321] Kantam, M. L.; Neeraja, V.; Kavita, B.; Neelima, B.; Chaudhuri, M. K.; Hussain, S.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 763–766.
- [322] Chelghoum, M.; Bahnous, M.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Belfaitah, A.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4059–4061.
- [323] Liu, X.; Lu, M.; Lu, T.; Gu, G.; *J. Chin. Chem. Soc-Taip.* **2010**, *57*, 1221–1226.
- [324] Sarkar, A.; Roy, S. R.; Chakraborti, A. K.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4538–4540.
- [325] Sharma, Y. O.; Degani, M. S.; *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, *277*, 215–220.
- [326] Ranu, B. C.; Banerjee, S.; Jana, R.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 776–782.
- [327] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7098–7100.
- [328] Mečiarová, M.; Toma, Š.; Kotrusz, P.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1420–1424.
- [329] Han, F.; Yang, L.; Li, Z.; Xia, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 346–354.
- [330] Kumar, A.; Ahmad, I.; Sudershan Rao, M.; *J. Sulphur Chem.* **2009**, *30*, 570–577.
- [331] Shingate, B. B.; Hazra, B. G.; Salunke, D. B.; Pore, V. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3681–3689.
- [332] Bicak, N.; *J. Mol. Liq.* **2005**, *116*, 15–18.
- [333] Rajendran, N.; Kamaraj, K.; Janakiraman, S.; Saral, M.; Dixneuf, P. H.; Bheeter, C. B.; *RSC Adv.* **2023**, *13*, 14958.
- [334] Lv, Y.; Guo, Y.; Luo, X.; Li, H.; *Sci. China Chem.* **2012**, *55*, 1688–1694.
- [335] Berton, P.; Kelley, S. P.; Wang, H.; Rogers, R. D.; *J. Mol. Liq.* **2018**, *269*, 126–131.
- [336] https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/pka_data/pka-compilation-williams.pdf.
- [337] <https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank2/>.
- [338] “MarvinSketch,” <http://www.chemaxon.com>. <http://www.chemaxon.com>.
- [339] Kiss, Á.; *Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása ketoszteroidok aza-Michael-adds reakciójában*, Diplomadolgozat, Pannon Egyetem, Veszprém, **2018**.

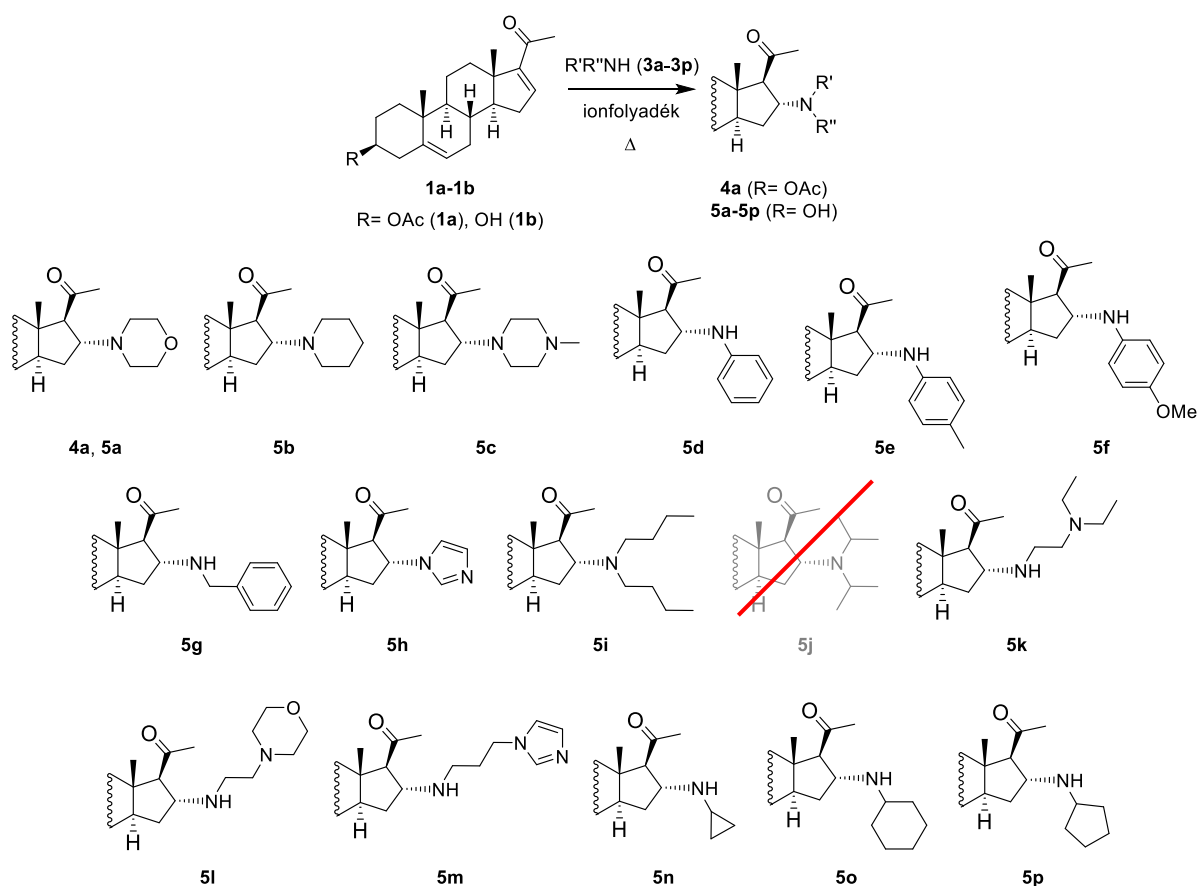
- [340] Müller, E.; Péczely, G.; Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Kokotos, G.; Bellis, E.; Kollár, L.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 797–802.
- [341] Horváth, A.; Frigyes, D.; Mahó, S.; Berente, Z.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; *Synthesis (Stuttg)* **2009**, *2009*, 4037–4041.
- [342] Horváth, A.; Skoda-Földes, R.; Mahó, S.; Berente, Z.; Kollár, L.; *Steroids* **2006**, *71*, 706–711.
- [343] Mannisto, J. K.; Pavlovic, L.; Tiainen, T.; Nieger, M.; Sahari, A.; Hopmann, K. H.; Repo, T.; *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 6877–6886.
- [344] Nicholls, R.; Kaufhold, S.; Nguyen, B. N.; *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 3458–3462.
- [345] Jessop, P. G.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Heldebrant, D. J.; *Switchable solvents and methods of use thereof*, US8513464B2, **2008**.
- [346] Gupta, A.; Condakes, M. L.; *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17523–17527.
- [347] Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I.; *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 6735–6748.
- [348] Muthukumar, J.; Chidambaram, R.; Sukumaran, S.; *J. Food Sci. Technol.* **2021**, *58*, 2453–2466.

A doktori (PhD) értékezés tézisei

1. Pregnánvázas szteroidok és különböző szerkezetű aminok aza-Michael-addíciós reakciójában bázikus ionfolyadékok jelenlétében 16 16 α -amino-pregnenolonszármazékot állítottam elő, melyek közül 14 új vegyület. Az **1b** szteroid reakcióiban melléktermék keletkezését nem tapasztaltam, míg az **1a** kiindulási vegyület acetilcsoportja a reakció körülményei között részben lehasad, ez termékelegy keletkezéséhez vezet.

A termékek szerkezetének igazolása $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS és IR mérési módszerekkel történt. A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását az **5a** vegyület esetében HSQC- és ROESY spektrumok segítségével határoztam meg. Az **5d** vegyület pontos kristályszerkezetét röntgendiffrakciós méréssel is sikerült igazolni.

A biológiai hatásvizsgálatok során a 16-aza szteroidszármazékok mérsékelt C_{17,20}-liáz enzim aktivitást mutattak.



2. Az aza-Michael-addíció vizsgálata során a következő megállapításokat tettem:

a) A [HDBU][OAc] (**2a**) hozzáadása nélkül elért alacsonyabb hozammal bizonyítottam a báziskatalizátor szükségességét.

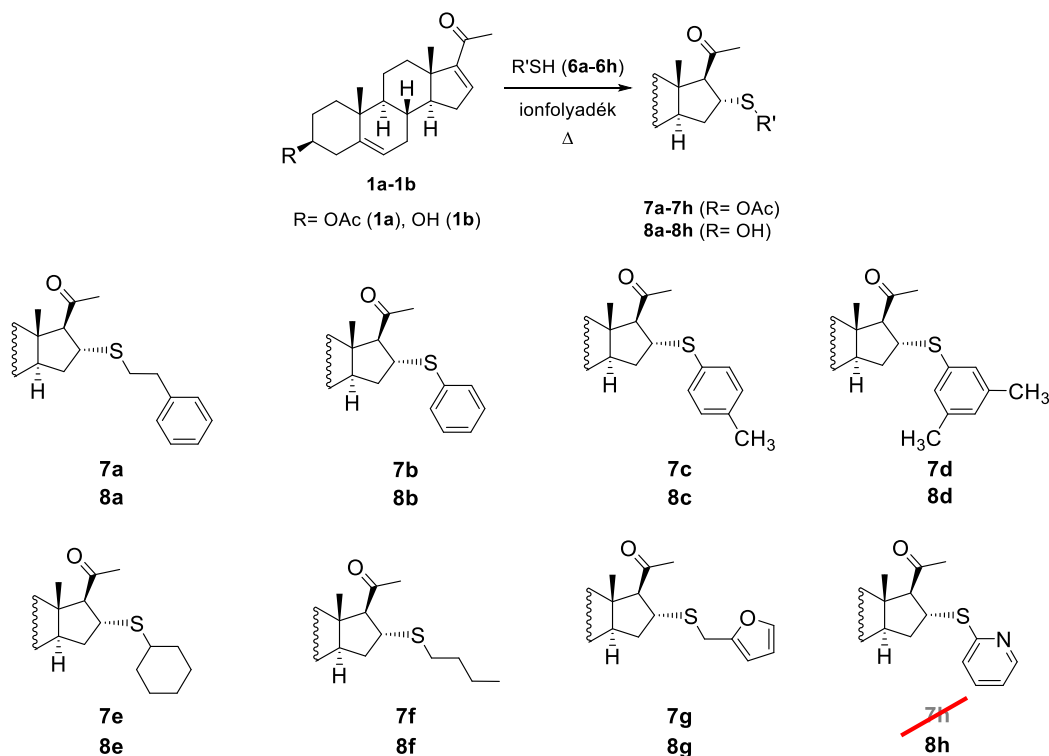
b) A [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék katalizátor és oldószer összesen öt körön keresztül újrafelhasználhatónak bizonyult az **1b** és **3a** reakciójában.

c) A [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadék közel azonos katalitikus aktivitást mutatott a **2a** ionfolyadékhoz képest. Az **5f**, **5g**, **5h** és **5m** termékek maradéktalan extrakcióját csak a [HDBU][Lac] (**2b**) ionfolyadék jelenlétében sikerült megvalósítani.

3. Az **1a** és **1b** kiindulási szteroidok felhasználásával bázikus ionfolyadék jelenlétében tio-Michael-addíciós reakcióban 15 tioéterszármazékot állítottam elő, melyek közül 13 új vegyület.

A termékek szerkezetének igazolása ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS és IR mérési módszerekkel történt. A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását a **7a** adduktum esetén NOESY spektrumok segítségével határoztam meg.

A 16-tio szteroidszármazékok toxicitását MDA-MB-231 és MCF-7 sejtvonalakon tesztelték. A vegyületek általában csak nagy koncentrációban (≥50 μM) befolyásolták szignifikánsan a sejteket.



4. A tio-Michael-addíció vizsgálata során a következő megállapításokat tettem:

a) A [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék katalitikus hatását bizonyítottam.

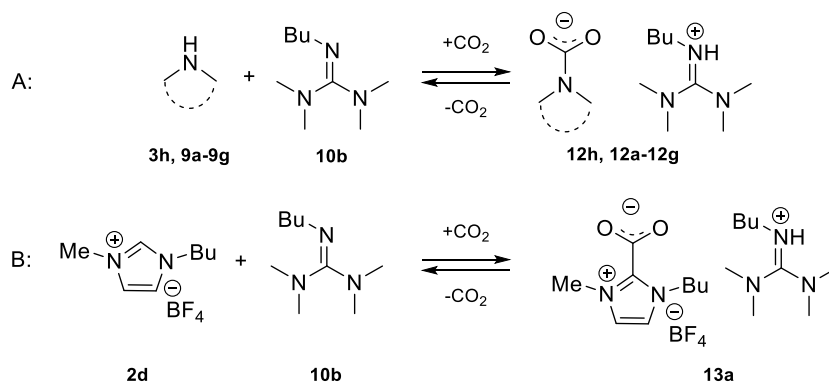
b) A [HDBU][OAc] (**2a**) ionfolyadék oldószer és katalizátor visszaforgathatóságát összesen öt körön keresztül sikerült megvalósítani.

c) A tio-Michael-addíció körülményei közt az **1a** kiindulási szteroid acetilsoportjának hasadását nem tapasztaltam. A **8a** termék előállítására két reakcióúton is kísérletet tettem. Az összesített hozamok alapján határoztam meg a kedvezőbb szintézisutat.

c) A 2-HEAF (**2g**) ionfolyadék jelenlétében nem történt tio-Michael-addíció. A TEAA (**2f**) összetételének bizonytalansága miatt annak alkalmazását elvettem.

5. Az aza-Michael-addícióban képződő 16 α -azolil szteroidok könnyebb elkülönítése és a katalizátor visszaforgatásának megoldása érdekében egy olyan változtatható polaritású rendszert dolgoztam ki, mely egyben a reagens-felesleg újrafelhasználását is megoldja.

Meghatároztam az *N*-heterociklus + guanidin bázis és bázis + ionfolyadék reverzibilis rendszerek oda-vissza alakításának körülményeit. Oldhatósági vizsgálatokkal kiválasztottam a megfelelő extrahálószeret. A TMG (**10a**) katalizátor alkalmazását a CO₂ hatására lejátszódó mellékreakció következtében elvettem. A CO₂ reverzibilis kemiszorpcióját az A és B reakciókban ¹H- és ¹³C-NMR spektrumok segítségével igazoltam.



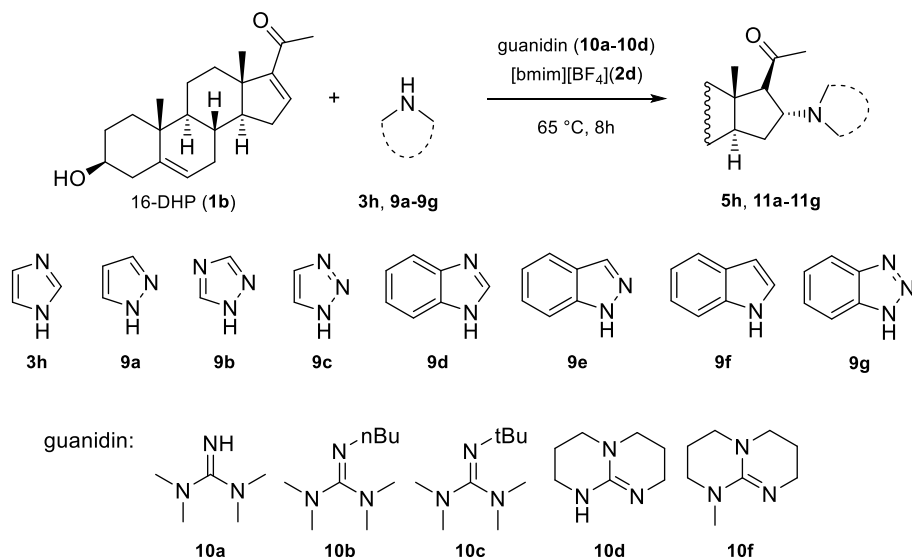
6. Az **1b** kiindulási szteroid és különböző *N*-heterociklusos vegyületek (**3h**, **9a-9g**) aza-Michael-addíciójában guanidin bázis (**10b**, **10d**) katalizátorok és [bmim][BF₄] (**2d**) ionfolyadék jelenlétében 7 16 α -azolyl-pregnenonolonszármazékot állítottam elő. A **9g** reagens jelenlétében az **1b** átalakulását nem tapasztaltam.

A termékek szerkezetének igazolása ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS és IR mérési módszerekkel történt. A C-17 és C-16 helyen lévő szubsztituensek térállását a **11a** adduktum esetén NOESY spektrumok segítségével határoztam meg.

7. Az aza-Michael-addícióban bizonyítottam az *n*Bu-TMG (**10b**) és a [bmim][BF₄] (**2d**) szinergikus hatását. További báziskatalizátorok alacsonyabb aktivitást mutattak azonos reakciókörülmények között.

Az addíció lejátszódása után a CO₂ kemiszorpcióját követően az **5h**, **11a-11f** termékeket extrakcióval elválasztottam, majd a **12h**, **12a-12f** ionfolyadékokat melegítéssel, vákuum segítségével hoztam újra molekuláris állapotba. A reverzibilis ionfolyadékok újrafelhasználását a visszaalakítást követően összesen 2-5 körön keresztül sikerült megvalósítanom a komponensek kimosódása nélkül a **3h**, **9a-9d** reagensek esetében.

Az indazol (**9e**) és indol (**9f**) vegyületek addíciós termékeinek (**11e**, **11f**) extrakciója során jelentős reagens és katalizátor kimosódást tapasztaltam. A **10b** bázist MTBD (**10f**) vegyületre cserélve sikerült a reverzibilis rendszer újrafelhasználását megvalósítani.

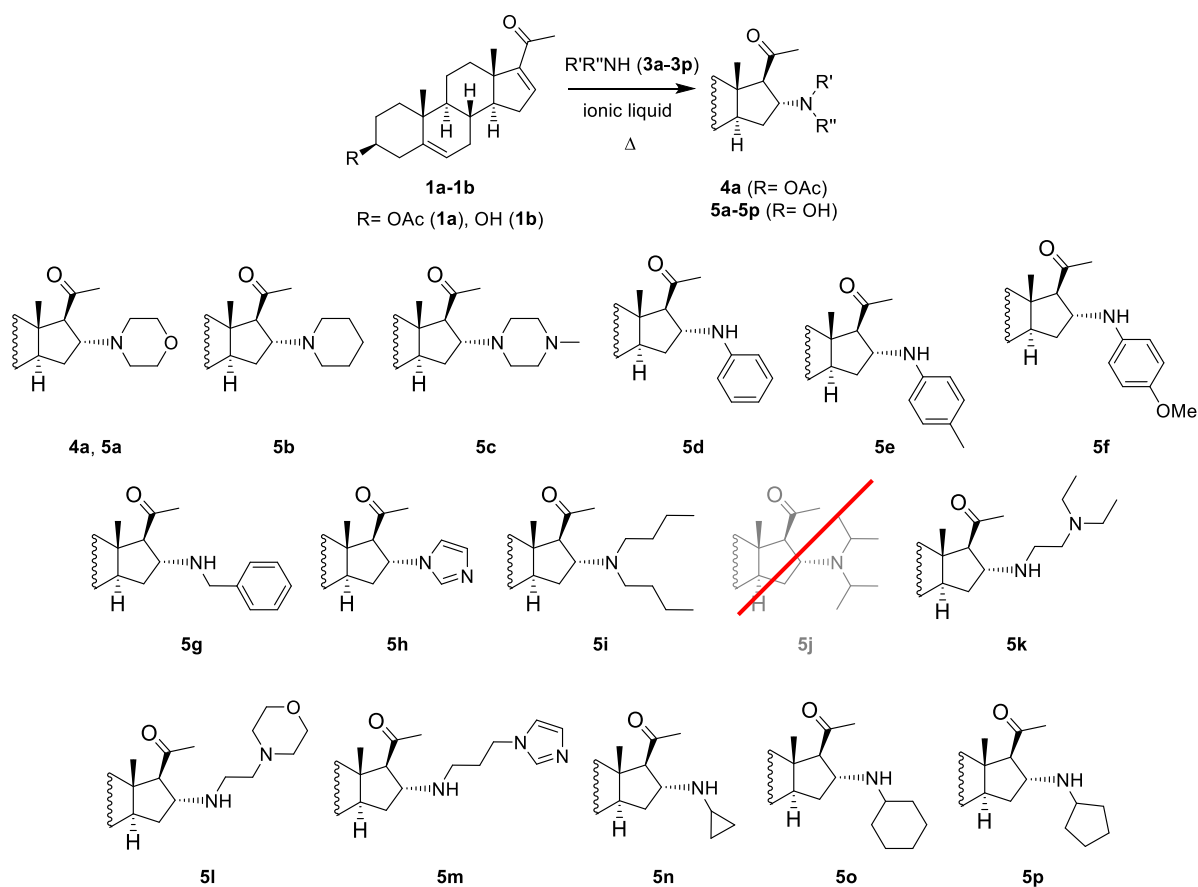


Thesis of the PhD

1. 16α -Amino-pregnenolone derivatives were produced by the aza-Michael addition reaction of different amines on 3β -hydroxypregna-5,16-dien-20-one (**1b**) in the presence of basic ionic liquids. Among the 16 compounds synthesized, 14 steroids were novel compounds. No by-products were formed in the reactions of steroid **1b**, while the acetyl group of the the 3β -acetoxy derivatives **1a** was partially cleaved under the reaction conditions, leading to the formation of a product mixture.

The products were characterized by different spectroscopic methods (^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, and IR). The stereochemistry of compound **5a** was determined based on HSQC and ROESY spectra. The 16α position of the amino group was also confirmed by X-ray diffraction measurements of compound **5d**.

The products were investigated for the inhibition of in vitro $\text{C}_{17,20}$ -lyase activity and were found to display moderate inhibitory effect.



2. Based on the results of the aza-Michael additions, the following conclusions can be drawn:

a) The lower yield achieved in the absence of [HDBU][OAc] (**2a**) demonstrates the necessity of a base catalyst.

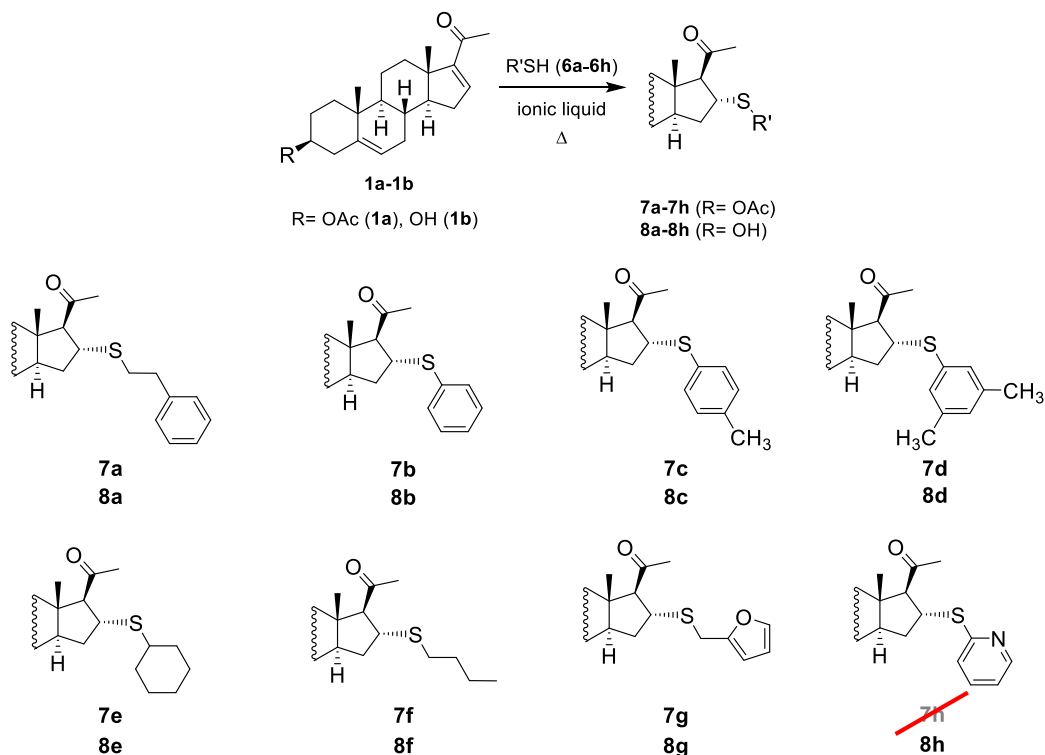
b) [HDBU][OAc] (**2a**) was proved to be a reusable catalyst and solvent through five cycles in the reaction of **1b** and **3a**.

c) [HDBU][Lac] (**2b**) showed nearly identical catalytic activity compared to **2a**. Successful extraction of products **5f**, **5g**, **5h**, and **5m** could only be achieved when [HDBU][Lac] (**2b**) was used as the solvent and catalyst.

3. In thio-Michael addition reactions of **1a** and **1b** steroids, 15 thioether derivatives were produced in the presence of basic ionic liquids, resulting in 14 new compounds beside the two known derivatives.

The structures of products were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, and IR spectroscopy. The α configuration of the 16-thioether functionality was proved with the help of NOESY spectra in the case of **7a**.

The toxicity of the 16 α -thio steroid derivatives was tested on MDA-MB-231 and MCF-7 cell lines. Generally, the compounds affected the cells significantly only at high concentrations (≥ 50 μM).

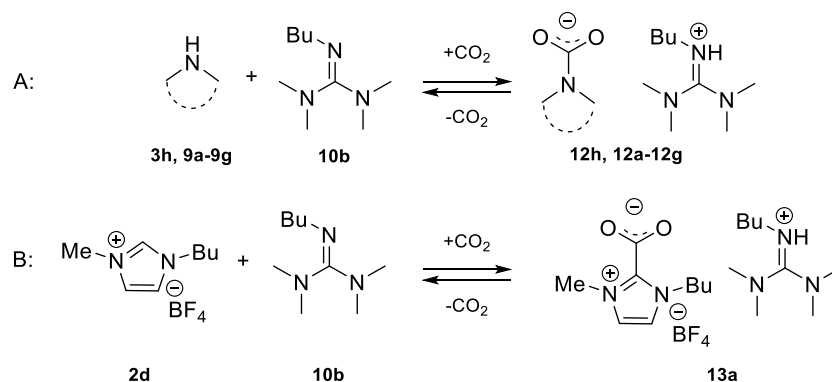


4. Based on the results of the thio-Michael additions, the following conclusions can be made:

- a) The catalytic effect of [HDBU][OAc] (**2a**) was proved.
- b) An efficient recycling of [HDBU][OAc] (**2a**) as solvent and catalyst was achieved through five cycles.
- c) Under thio-Michael addition conditions, no cleavage of the acetyl group of the starting steroid **1a** occurred. The production of **8a** was realized through two reaction pathways. The favorable synthetic route was determined based on the overall isolated yields.
- d) No thio-Michael addition occurred in the presence of 2-HEAF (**2g**) ionic liquid. Due to uncertainty in the composition of TEAA (**2f**), its catalytic activity was not tested.

5. To facilitate the separation of 16 α -azolyl steroids formed in the aza-Michael addition and to solve the catalyst recycling problem, a switchable polarity system was developed, which also enabled the reuse of the excess of the reagents.

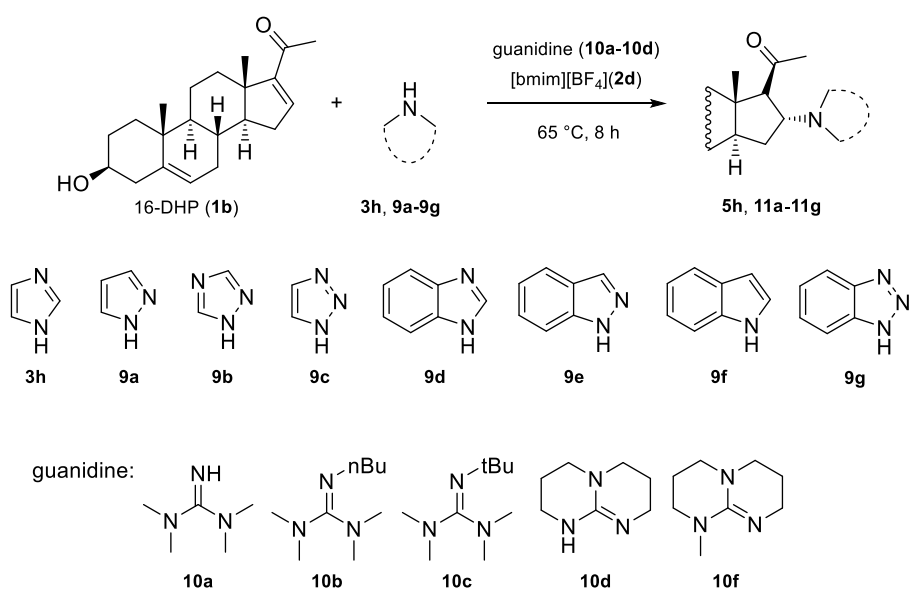
The conditions for reversible transformation of *N*-heterocycle + guanidine base and base + ionic liquid systems were determined. Solubility tests were conducted to select the appropriate solvent for extraction. The use of TMG (**10a**) catalyst failed due to side reactions occurring under the influence of CO₂. The reversible chemisorption of CO₂ in reactions A and B was confirmed using ¹H- and ¹³C NMR spectra.



6. The production of seven 16 α -azolyl-pregnenolone derivatives was achieved in the aza-Michael addition of steroidal substrate **1b** and various *N*-heterocyclic compounds (**3h**, **9a-9g**) in the presence of guanidine bases (**10b**, **10d**) as catalysts and [bmim][BF₄] (**2d**) as solvent. No conversion of the substrate could be detected with **9g** as the reaction partner. The products were characterized using ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS, and IR spectroscopy. The configuration of positions C-17 and C-16 in adduct **11a** was determined using NOESY spectra.

7. The synergistic effect of *n*Bu-TMG (**10b**) and [bmim][BF₄] (**2d**) in the aza-Michael addition was proved. Other base catalysts showed lower activity under identical reaction conditions.

After CO₂ chemisorption, products **5h**, **11a-11f** were separated by extraction. Then, ionic liquids **12h**, **12a-12f** were heated under vacuum to switch them back to the molecular state. The reuse of reversible ionic liquids was achieved over 2-5 cycles without a loss of their components during the extraction of the products except for the reactions of indazole (**9e**) and indole (**9f**). In the latter reactions significant leaching of reagent and catalyst was detected. Replacement of **10b** by MTBD (**10f**) resulted in a reusable reversible system.



A disszertáció alapját képező tudományos közlemények és előadások/poszterek

Közlemények:

1. Eszter Szánti-Pintér, **Lilla Maksó**, Ágnes Gömöry, Johan Wouters, Bianka Edina Herman, Mihály Szécsi, Gábor Mikle, László Kollár, Rita Skoda-Földes, *Steroids*, **2017**, *123*, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.05.006>
IF: 2,58 (2017)
2. **Lilla Maksó**, Krisztina Kovács, Kitti Andreidesz, Ágnes Gömöry, Sándor Mahó, Rita Skoda-Földes; *ChemistrySelect*, **2022**, *7*, e202200967. <https://doi.org/10.1002/slct.202200967> IF: 2,23 (2022)
3. **Lilla Maksó**, Boglárka Szele, Dávid Ispán, Ágnes Gömöry, Sándor Mahó, Rita Skoda-Földes, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2024**, *22*, 2465-2473. <https://doi.org/10.1039/D3OB02073H> IF: 3,2 (2024)

Előadások/poszterek:

Lilla Maksó, Rita Skoda-Földes, Synthesis of pregnenolone derivatives via ionic liquid-catalyzed aza-Michael and thio-Michael addition, 6th International Conference on New Trends in Chemistry, Kyrenia (Ciprus), 2020 október 16-18. (poszter, online)

Lilla Maksó, Rita Skoda-Földes, Synthesis of 16 α -substituted pregnenolone derivatives via ionic liquid-catalyzed aza-Michael and thio-Michael addition, Symposium on Synthesis and Catalysis, Évora (Portugália), 2021.aug.31-szept.3. (poszter, online)

Lilla Maksó, Rita Skoda-Földes, Synthesis of pregnenolone derivatives via ionic liquid-catalyzed aza-Michael and thio-Michael addition, XXXVIII. Biennial Meeting - Spanish Royal Society of Chemistry (RSEQ), Granada (Spanyolország), 2022. június 27-30. (poszter)

A disszertáció témájához nem kapcsolódó további közlemények:

1. Anita Horváth, Kristóf Bolla, Alexandra Wachtler, **Lilla Maksó**, Máté Papp, Sándor Mahó Zsófia Dubrovay, János Kóti, Rita Skoda-Földes, *ACS Omega*, **2021**, 6, 26846–26856. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02470>
2. Nagy Enikő, **Maksó Lilla**, Ispán Dávid, Hancsók Jenő, Skoda-Földes Rita, *MKF-Kémiai Közlemények (1997-)*, **2021**, 127(3-4), 103-109. <http://doi.org/10.24100/MKF.2021.03-4.103>