

Ph.D. értekezés tézisei

FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV 17-EXO- HETEROCIKLUSOS SZTEROIDOK SZINTÉZISE

Kovács Dóra

Témavezetők:

Dr. habil. Frank Éva

Prof. Dr. Wölfling János



Kémia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2015

1. Bevezetés és célkitűzések

A szteroidok az élő szervezetekben megtalálható, élettani szempontból jelentős szerepet játszó természetes szénvegyületek fontos képviselői. Az utóbbi évtizedekben a heterociklust is tartalmazó szteroidok előállítását nagy figyelem övezi, mivel ezen hibridmolekulák számos képviselője szerteágazó biológiai hatással rendelkezik. Számtalan változatos szerkezetű, különböző heterociklussal módosított származékról bizonyították, hogy az egészséges sejtosztódást érintetlenül hagyva, egyes rákos sejtekkel szemben jelentős antiproliferatív hatással rendelkeznek, illetve bizonyos enzimek specifikus inhibitoraiként a hormonfüggő megbetegedések (például jóindulatú prosztata megnagyobbodás, prosztatatarák) hatékony kezelésére alkalmazhatók.

Az irodalmi előzmények ismeretében doktori munkám célja a szakirodalomban még nem ismert, várhatóan biológiailag aktív 17-*exo*-heterociklusos szteroidok szintézise volt. Tervezett módosításaink során az öttagú, több heteroatomot tartalmazó aromás gyűrűket az ösztránvázas mesztranol 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciójával (1,3-DC), illetve a pregnánvázas pregnenolon-acetát (PA) és pregnadienolon-acetát (PDA) esetén a metilketon oldallánc módosításával nyert értékes szünterek különböző átalakításaival kívántuk kialakítani. Az egyes reakciók körülményeinek optimalizálása, a reagensek és szubsztrátumok minőségének és mennyiségének termékhozamokat befolyásoló hatásának tanulmányozása mellett célunk volt az előállított vegyületek szerkezetének igazolása. Szándékaink között szerepelt a szintetizált vegyületek kétirányú farmakológiai (*in vitro* sejtosztódásgátlási és a C_{17,20}-liáz enzimgátlási) vizsgálatra bocsájtása is.

2. Vizsgálati módszerek

A szintetikus munka során a reakciók többségét millimólos mennyiségben hajtottuk végre, és lejátszódásukat vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az előállított vegyületek tisztítása túlnyomásos oszlopkromatográfiával történt. Az egyes termékek szerkezetét nagyműszeres analitikai módszerek (¹H- és ¹³C-NMR, ESI-MS, illetve bizonyos esetekben NOESY) segítségével határoztuk meg.

3. Új tudományos eredmények*

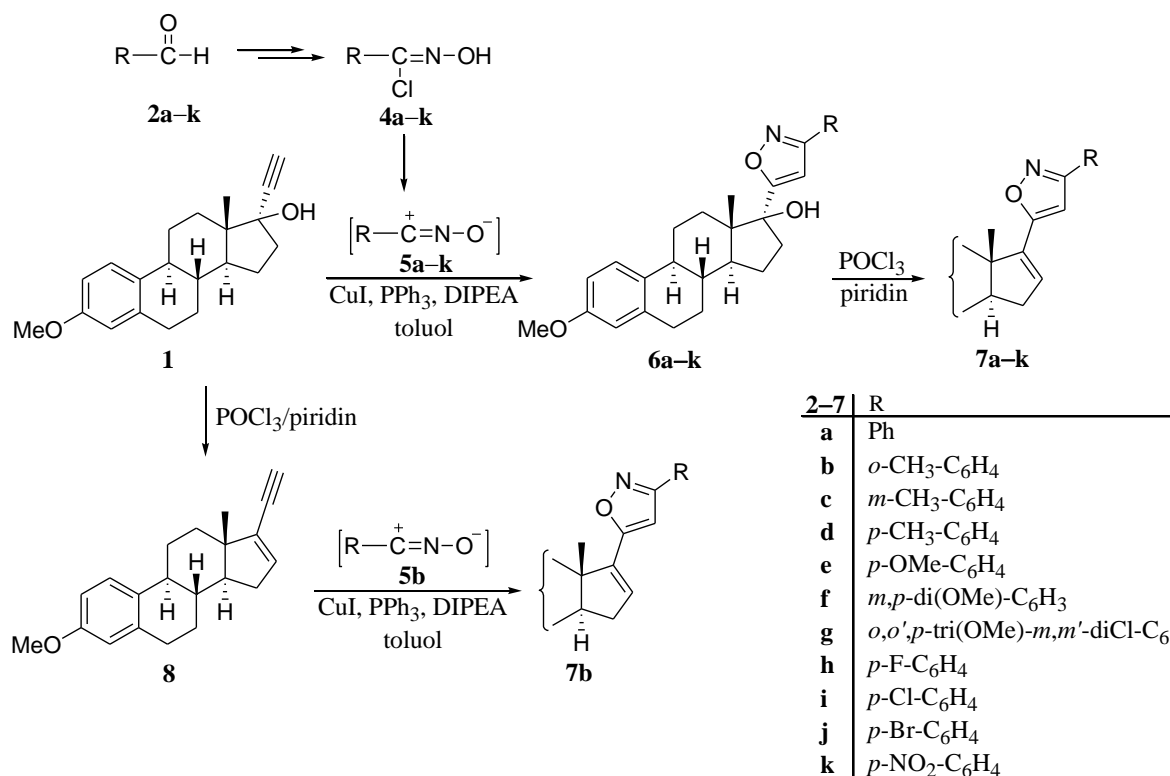
3.1. Azt tapasztaltuk, hogy a mesztranol (**1**) és különböző aromás nitril-oxidok (**5a–k**) réz(I)-katalizált 1,3-DC-ja az általunk optimalizált körülmények között jó, illetve kiváló hozammal szolgáltatotta a megfelelő ösztránvázas 17 β -hidroxi-17 α -izoxazolokat (**6a–k**) (1. ábra). Megállapítottuk, hogy a heteroaromás termékek (**6a–k**) hozamát az 1,3-dipólusok (**5a–k**) aromás gyűrűjén lévő szubsztituensek elektronikus tulajdonságai mellett a bázisként alkalmazott *N,N*-diizopropil-etilamin (DIPEA) adagolásának módja is nagymértékben befolyásolta.

3.2. Megfigyeltük, hogy a 2,4,6-trimetoxibenzaldehyd-oxim (**3g**) halogénezése *N*-klórszukcinimiddel (NCS-del) az aromás gyűrű *bisz*-klórozódását eredményezte, amit az elektronküldő metoxicsoportok additív *orto*-irányító hatásával magyaráztunk.

3.3. Azt találtuk, hogy a **6a–k** POCl₃ és piridin jelenlétében végzett E2-típusú eliminációs reakciója melléktermék-képződés nélkül jó, illetve kiváló hozammal szolgáltatotta a Δ^{16} -17-izoxazolil-származékokat (**7a–k**).

3.4. Megállapítást nyert, hogy a mesztranol (**1**) dehidratációjával nyert **8** 1,3-DC-ja nem kemoszelektív, így a Δ^{16} -analogonok (**7a–k**) szintézisének legalkalmasabb módja a heterogyűrű kiépítését követően végrehajtott vízelimináció.

* A vegyületszámolás megegyezik a disszertációban alkalmazottal

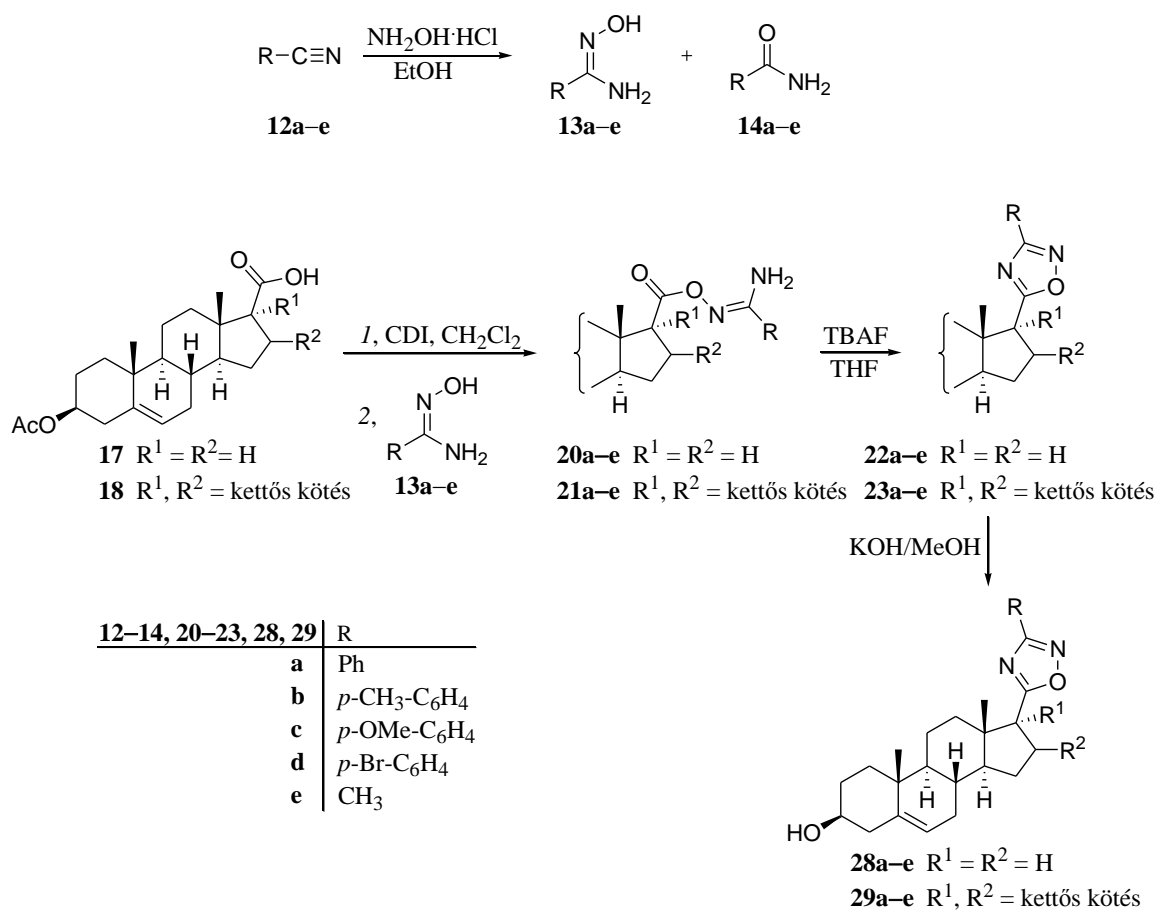


1. ábra

3.5. Az androsztánvázis 1,2,4-oxadiazolil-származékok (**22a-e** és **23a-e**) kétlépéses szintéziséhez szükséges amidoxim (**13a-e**) reagensek előállításánál során (2. ábra) megfigyeltük, hogy a melléktermékként kis mennyiségben keletkező karbonsavamidok (**14a-e**) jelenléte a későbbi átalakításokat nem befolyásolta. Az addíciós reakciót hagyományos forralás mellett mikrohullámú (MW) besugárzás mellett végrehajtva azt tapasztaltuk, hogy a jelentősen lecsökkent reakcióidő mellett a kemoszelektivitás nem változott.

3.6. A PA-ból (**15**) és a PDA-ból (**16**) nyert 3 β -acetoxi-17-karbonsavakból (**17** és **18**) két lépésben 17-(1',2',4')-oxadiazolil-származékokat (**22a-e** és **23a-e**) állítottunk elő. A reakciókörülmények optimalizálásakor az 1,1'-karbonildiimidazollal (CDI-vel) végrehajtott kapcsolási reakció során legmegfelelőbb oldószernek a diklórmetánt találtuk, illetve megfigyeltük, hogy az aktivált karbonsav már enyhe melegítés (< 30 °C) hatására is elbomlott. A következő nukleofil acil szubsztitúciós lépés mind a telített, mind a Δ^{16} -sorban a megfelelő *O*-acilezett amidoximokat (**20a-e** és **21a-e**) szolgáltatva, melyek katalitikus mennyiségű tetrabutylammónium-fluorid (TBAF) jelenlétében végrehajtott ciklokondenzációja a megfelelő heteroaromás termékekhez (**22a-e** és **23a-e**) vezetett.

A reakciósor befejezéséként a szteroid-heterociklusok (**22a–e** és **23a–e**) bázikus közegű dezacetilezésével a 3β-hidroxiszármazékokhoz (**28a–e** és **29a–e**) jutottunk.

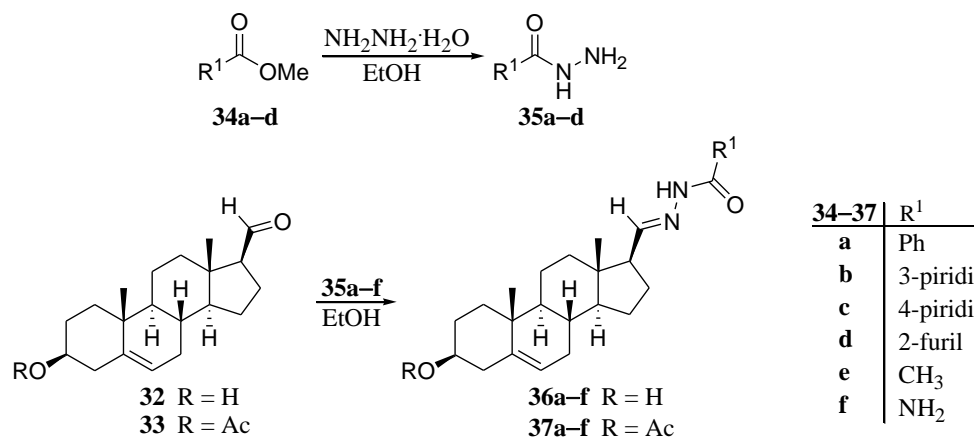


2. ábra

3.7. A következőkben reagensként alkalmazott karbonsavhidrazidok egy részét (**35a–d**) MW-besugárzás mellett metil-benzoát (**34a**), valamint heteroaromás észterek (**34b–d**) és hidrazin-hidrát nukleofil acil szubsztitúciós reakciójával nyertük (3. ábra).

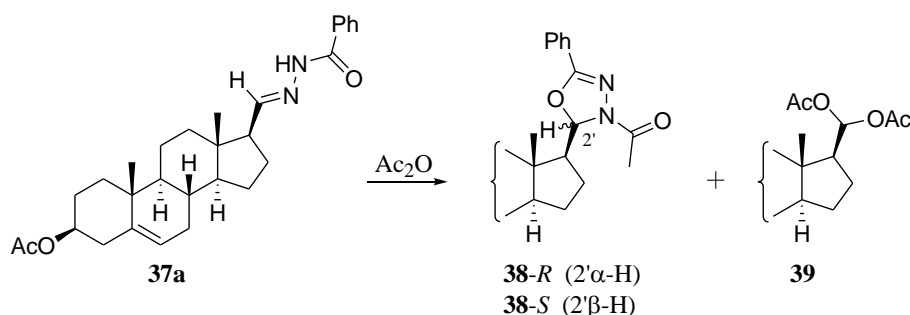
3.8. Megfigyeltük, hogy a PA-ból (**15**) előállított szteroid-karbaldhidek (**32** és **33**) és acil-hidrazinok (**35a–e**), valamint szemikarbazid-hidroklorid (**35f**) kondenzációs reakciója során a termikusan indukált kísérletekhez képest a MW alkalmazása az egyes hozamokat csekély mértékben befolyásolta (minimális hozamnövekedést észleltünk), a reakcióidő azonban jelentősen csökkent. A 3β-acetoxiszármazékok (**37a–f**) esetén némileg alacsonyabb hozamok adódtak, amit a kiindulási anyag (**33**) etanolban való igen csekély oldhatóságára vezettünk vissza. Az aril-, heteroaril- és aminoszármazékok (**36a–d**, **36f**, **37a–d**, **37f**) viszonylag stabilis vegyületeknek, míg a metilezett analogonok (**36e** és **37e**) igen

bomlékonyak bizonyultak, így utóbbiak az oszlopkromatográfiás tisztítást követően azonnal továbbalakításra kerültek.



3. ábra

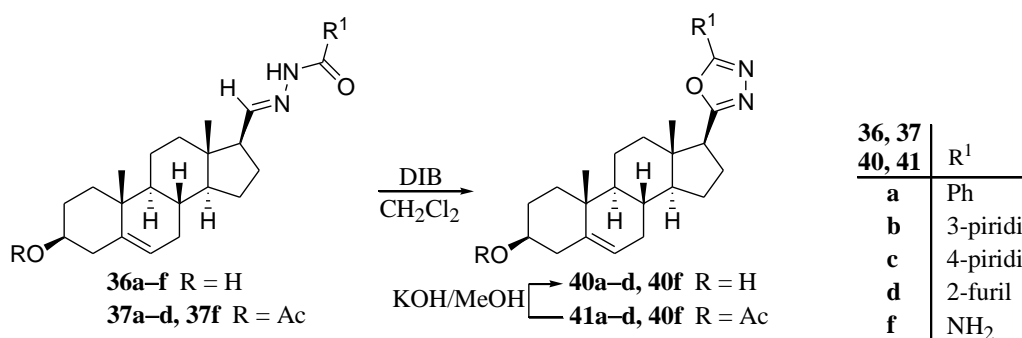
3.9. A hidrazonok (**36a–f** és **37a–f**) intramolekuláris gyűrűzárási reakcióit vizsgálva először a *N'*-(3β-acetoxiandroszt-5-én-17β-il-metilidén)benzhydrazidot (**37a**) az oldószerként és reagensként is szolgáló Ac₂O-del reagáltattuk, és az 3-acil-1,3,4-oxadiazolin epimereket (**38-R** és **38-S**) közel 1:1 arányban, közepes összhozammal nyertük (4. ábra). A jelentős mennyiségű diacetát melléktermék (**39**) keletkezését azzal magyaráztuk, hogy az alkalmazott reakciókörülmények között a **37a** visszaalakult a 3β-acetoxi-karbaldehiddé (**33**), majd ezt követően a 17-es formilcsoport az Ac₂O-del addíciós reakcióba lépett. A 3-acil-1,3,4-oxadiazolin epimerek (**38-R** és **38-S**) C-2' kiralitáscentrumának konfigurációját a vegyületek ¹H-NMR spektrumainak kiértékelésével határoztuk meg.



4. ábra

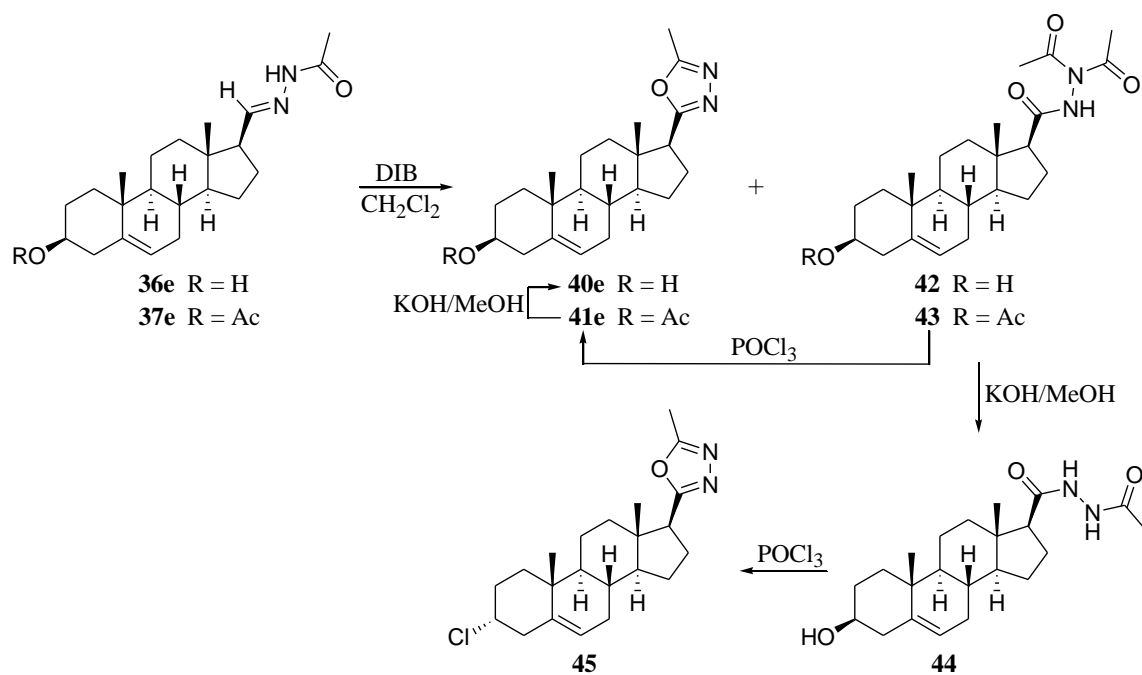
3.10. Az *N*-acilhidrazonok (**36a–f** és **37a–f**) ciklizációja során oxidálószerként egy hipervalens jódvegyületet [diacetoxi-jódbenzol (DIB)] alkalmaztunk (5. ábra). Megfigyeltük, hogy a szobahőmérsékleten diklórmétánban elvégzett kísérletek során az alkalmazott

oldószerben jobban oldódó 3 β -acetátok (**37a–d**, **37f**) nagyobb hozammal szolgáltatták a heteroaromás termékeket (**41a–d**, **41f**), mint a kisebb oldhatóságú 3 β -hidroxiszármazékok (**36a–d**). A legpolárisabb aminokarbohidrazidot (**36f**) ezzel a módszerrel nem sikerült a megfelelő aminosubsztituált terméké (**40f**) alakítani, azonban a **41a–d** és **41f** vegyületek lúgos közegű dezacetilezésével az összes vegyület 3 β -hidroxi analogonját (**40a–d**, **40f**) elő tudtuk állítani.



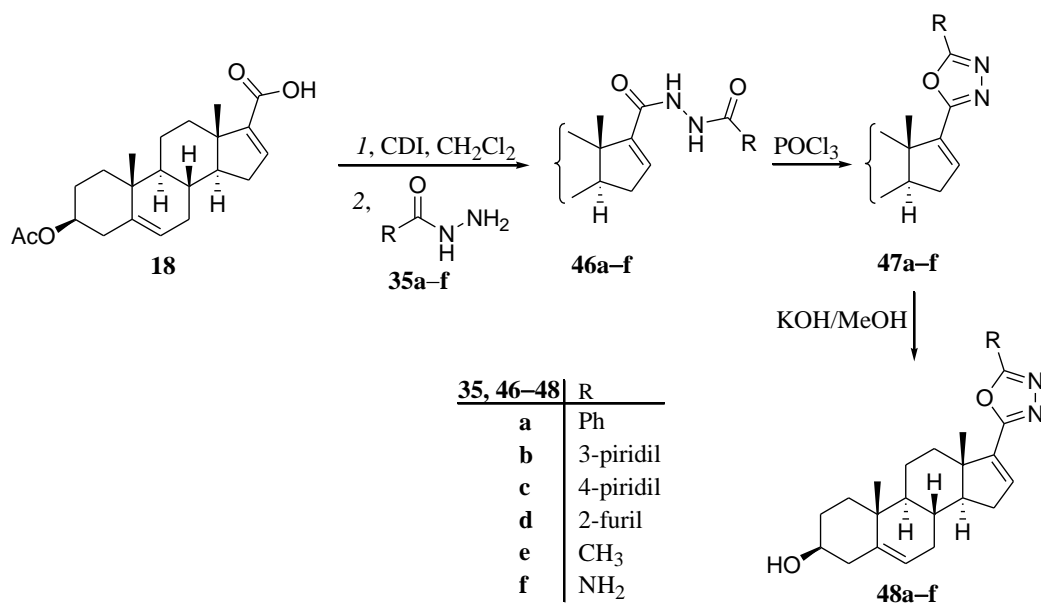
5. ábra

3.11. Meglepő módon, a **36e** és **37e** acetilhidrazonok oxidatív gyűrűzárása két különböző termékhez vezetett: a várt heteroaromás **40e** és **41e** mellett megközelítőleg 1:3 arányban nyílt láncú *N,N*-diacetilvegyületek (**42** és **43**) keletkezését is tapasztaltuk (6. ábra). A **41e** vegyületet a nyílt láncú **43** és POCl₃ reakciójával, míg a **40e**-t a heteroaromás analogon (**41e**) dezacetilezésével is előállítottuk. Megállapítottuk, hogy az *N,N*-diacetilvegyületek (**42** és **43**) bázikus közegű dezacetilezése során kiváló hozammal az *N*-acetil-3 β -hidroxian-droszt-5-én-17 β -karbohidrazid (**44**) képződött, melynek ciklodehidratációja POCl₃ jelenlétében a **45**-ös vegyületet szolgáltatta. Az 1,3,4-oxadiazolgyűrű kialakulásával párhuzamosan ebben az esetben a 3-as helyzetű hidroxilcsoport inverzióval klóratomra cserélődött ki.



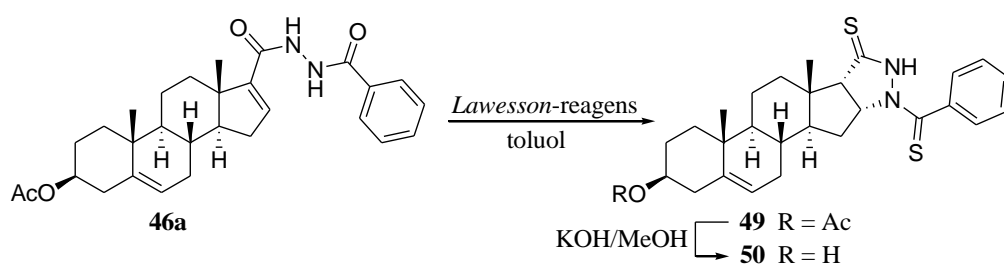
6. ábra

3.12. A korábban optimalizált reakciókörülmények mellett a 3β-acetoxi-androszta-5,16-dién-17-karbonsavat (**18**) CDI-vel kapsoltuk, majd acilhidrazinokkal (**35a–e**) és szemikarbazid-hidrokloriddal (**35f**) alakítottuk tovább (7. ábra). A *N,N'*-diszubsztituált hidrazinok (**46a–f**) POCl₃-dal végrehajtott intramolekuláris ciklodehidratációja jó hozammal vezetett a megfelelő 1,3,4-oxadiazolil-származékokhoz (**47a–f**). A reakciósor befejező lépésében a kálium-hidroxid metanolos oldatával történt dezacetilezés kiváló hozammal szolgáltatta a 3β-OH analogonokat (**48a–f**).



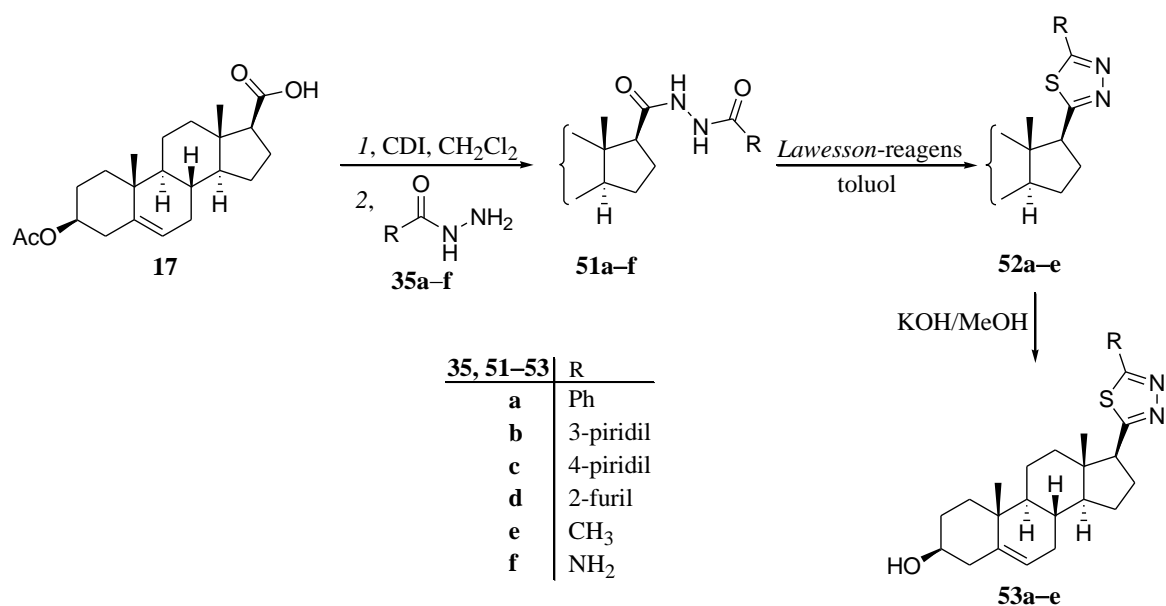
7. ábra

3.13. A 17-*exo*-heterociklusos androsztánvázis vegyületek szintézisét kéntartalmú analogonok előállítására is kiterjesztettük, és a Δ^{16} -sorban végzett modellreakció során a **46a** és a *Lawesson*-reagens reakcióját vizsgáltuk (8. ábra). Főtermékként a C=C kötésre történő intramolekuláris 1,4-addícióval képződő, D-gyűrűhöz kondenzált pirazolidin-3-tiont (**49**) azonosítottuk, melyet lúgos közegű dezacetilezéssel alakítottunk tovább. A **49** NOESY-spektruma alapján a heterociklus 16 α ,17 α -*cisz*-helyzetben kapcsolódik a D-gyűrűhöz, és a **49**, valamint a dezacetilezett analogon (**50**) NMR és MS vizsgálata alátámasztotta, hogy az *O*→*S* csere csak a nitrogénatomokhoz kapcsolódó két karbonilcsoporton következett be, a 3-as helyzetű észtercsoporton (**49**) nem történt változás.



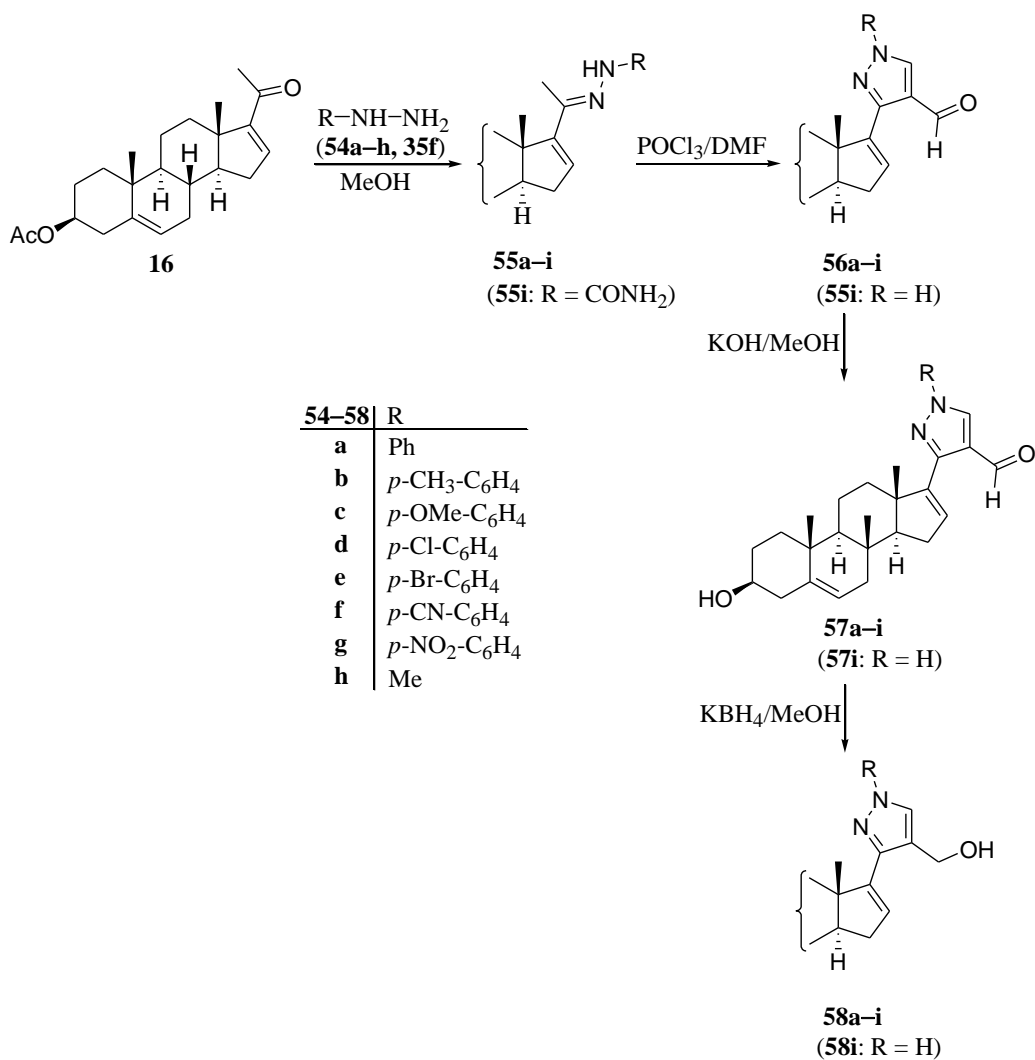
8. ábra

3.14. A 16,17-telített sorban nyert *N,N'*-diacilhidrazinok (**51a–e**) és a *Lawesson*-reagens reakciója a megfelelő 17 β -1',3',4'-tiadiazolokat (**52a–e**) szolgáltatta, azonban az aminoszubsztituált származékot (**52f**) nem sikerült előállítani (9. ábra). Bár a kéntartalmú reagenst feleslegben alkalmaztuk, néhány esetben a megfelelő 17 β -1',3',4'-oxadiazolok kismértékű keletkezését is megfigyeltük. A 3 β -acetátok (**52a–e**) lúgos közegű dezacetilezésével az **53a–e** vegyületeket állítottuk elő.



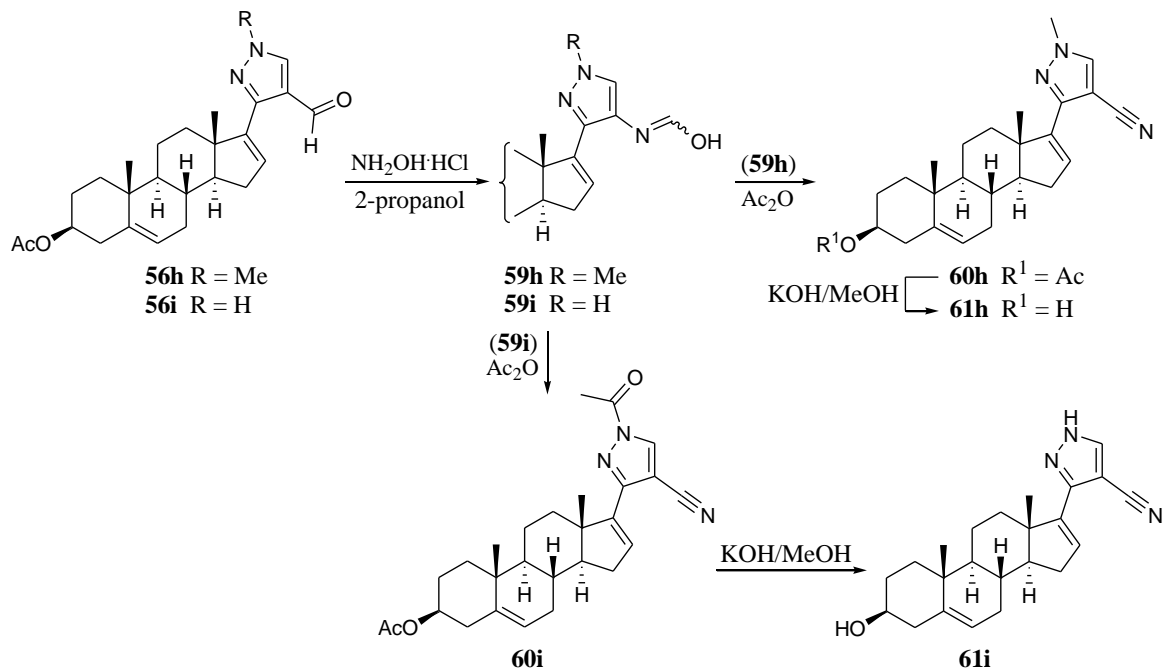
9. ábra

3.15. A kísérleti munka befejező részében a PDA-ból (**16**) nyert hidrazonokat (**55a-h**) és szemikarbazont (**55i**) *Vilsmeier-Haack* reagens jelenlétében alakítottuk át a megfelelő Δ^{16} -4'-formilpirazolil származékokká (**56a-i**) (10. ábra). Az *N*-metil-szubsztituált származékot (**56h**) a tisztítást követően alacsony hozammal nyertük, amit egyrészt a hidrazonképzést kísérő egyéb mellékreakciókra, másrészt a metilhidrazon (**55h**) nagyfokú instabilitására vezettünk vissza. A szemikarbazon (**55i**) *Vilsmeier-Haack* reakciója a szakirodalmi példáknak megfelelően az 1'-aminokarbonil-4'-formilpirazol származék helyett az 1'-helyzetben szubsztituálatlan 4'-formilpirazolt (**56i**) eredményezte. A 4'-formilpirazolokat (**56a-i**) a következő lépésben lúgos közegű dezacetilezéssel (**57a-i**), majd KBH_4 -es redukcióval alakítottuk tovább a megfelelő 3 β -hidroxi-4'-hidroximetil-pirazolil származékokká (**58a-i**).



10. ábra

3.16. Az **56h** és **56i** aldoximképzése során megközelítőleg 1:1 arányban képződött *E*- és *Z*-izomerek (**59h** és **59i**) 4'-cianopirazollá (**60h** és **60i**) alakítása során megfigyeltük, hogy ha a heterogyűrű 1'-nitrogénje nem tartalmaz szubsztituenst (**59i**), akkor a 4'-helyzetű cianocsoport kialakításával egyidejűleg a heterogyűrű *N*-acilezése is megtörténik (11. ábra). A 4'-cianopirazolok (**60h** és **60i**) 3β-hidroxiszármazékait (**61h** és **61i**) lúgos közegű dezacetilezéssel állítottuk elő, és tapasztalataink alapján a **60i** esetében először pillanatszerűen az *N*-dezacetileződés történt meg, majd ezt követte a 3β-acetát hidrolízise.



11. ábra

3.17. A szintetizált vegyületek *in vitro* sejtosztódásgátlási vizsgálatait együttműködő partnerünknel, a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében végezték el. A mérések különböző humán adherens ráksejtvonalakon történtek, és több származék is kiemelkedő antiproliferatív hatással rendelkezett.

3.18. Az abirateronnal és a galeteronnal szerkezeti rokonságban álló androsztánvázás 3 β -hidroxi-17-*exo*-heterociklusos származékok C_{17,20}-liáz enzimgátlási vizsgálatai a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumával való kooperáció keretében valósultak meg, és néhány vegyület hatásos enzim inhibitoroknak bizonyult.

4. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kovács, D.;** Kádár, Z.; Mótyán, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Frank, É.
Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel 17-isoxazoles in the estrone series
Steroids **2012**, *77*, 1075–1085.
IF: 2,803
2. **Kovács, D.;** Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Kovács, I.; Zupkó, I.; Frank, É.
An efficient approach to novel 17-5'-(1',2',4')-oxadiazolyl androstenes *via* the cyclodehydration of cytotoxic *O*-steroidacylamidoximes, and an evaluation of their inhibitory action on 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase
Eur. J. Med. Chem. **2013**, *70*, 649–660.
IF: 3,432
3. **Kovács, D.;** Mótyán, G.; Wölfling, J.; Kovács, I.; Zupkó, I.; Frank, É.
A facile access to novel steroidal 17-2'-(1',3',4')-oxadiazoles, and an evaluation of their cytotoxic activities *in vitro*
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2014**, *24*, 1265–1268.
IF: 2,420
4. **Kovács, D.;** Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Minorics, R.; Zupkó, I.; Frank, É.
Efficient access to novel androsteno-17-(1',3',4')-oxadiazoles and 17 β -(1',3',4')-thiadiazoles *via* *N*-substituted hydrazone and *N,N'*-disubstituted hydrazine intermediates, and their pharmacological evaluation *in vitro*
Eur. J. Med. Chem. **2015**, *98*, 13–29.
IF: 3,447*

Összesített IF: 12,102*

5. A doktori értekezés alapjául szolgáló előadások és poszterek

Előadások:

1. **Kovács, D.;** Márton, J.; Baji, Á.; Mótyán, G.; Wölfling, J.; Frank, É.
Androsztánvázás 17-oxa-, és 17-tiadiazolok szintézise
2013. november 12., *MTA Szteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottsági ülése*, Budapest
2. **Kovács, D.;** Frank, É.; Wölfling, J.; Zupkó, I.
Synthesis and *in vitro* pharmacological studies of novel 17 β -1',3',4'-thiadiazoles in the androstane series
2015. július 3–5., *5th Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network*, Krakó (Lengyelország)

Poszterek:

1. **Kovács, D.;** Kádár, Z.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Frank, É.
Efficient approach to novel 17-isoxazolyl steroids by Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition
2012. június 26–29., *13th Tetrahedron Symposium*, Amszterdam (Hollandia) (P–1.42)
2. **Kovács, D.;** Mótyán, G.; Baji, Á.; Schneider, Gy.; Frank, É.
1,2,4-oxadiazolgyűrűvel módosított androsztánvázás vegyületek szintézise
2013. június 26–28., *Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló (P–31)
3. **Kovács, D.;** Mótyán, G.; Baji, Á.; Schneider, Gy.; Frank, É.
Efficient approach to steroidal 1,2,4-oxadiazoles in the androstane series
2013. június 30.–július 4., *VIIIth Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Lublin (Lengyelország) (P–23)
4. **Kovács, D.;** Frank, É.; Wölfling, J.
Efficient synthetic pathway to novel steroidal 1,3,4-oxadiazole derivatives
2013. szeptember 27–29., *3rd Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network*, Santa Margherita di Pula, Cagliari (Olaszország) (PO–11)
5. **Kovács, D.;** Frank, É.; Wölfling, J.
Synthesis of steroidal 17-pyrazolyl derivatives using Vilsmeier-Haack reaction
2014. szeptember 7–10., *22nd Conference on Isoprenoids*, Prága (Csehország)
Chemické Listy 108, pg. s133.
6. **Kovács, D.;** Frank, É.; Wölfling, J.; Zupkó, I.
Efficient synthesis and *in vitro* pharmacological studies of novel 17-pyrazolyl derivatives in the androstane series
2015. június 7–10., *IXth Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Athén (Görögország) (P–54)

7. **Kovács, D.;** Frank, É.; Wölfling, J.; Zupkó, I.
Synthesis and *in vitro* cytotoxic effects of novel steroidal 1,3,4-oxadiazoles
2015. június 16–19., 13th *Tetrahedron Symposium*, Berlin (Németország) (P2.061)

6. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó közlemények:

1. Kádár, Z.; **Kovács, D.**; Frank, É.; Schneider, Gy.; Huber, J.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J.
Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of novel androst-5-ene triazolyl and tetrazolyl derivatives
Molecules **2011**, *16*, 4786–4806.
IF: 2,386
2. Horváth, P.; Kósa, P. J.; Wölfling, J.; Balla, B.; **Kovács, D.**; Mátyus, P.; Horváth, E.; Speer, G.; Takács, I.; Nagy, Zs.; Lakatos, P.
D-hormon és CYP24A1-gátlás: Új megközelítés a colorectalis daganatok kezelésében
Magy. Belorv. Arch. **2011**, *64*, 266–272.
IF: –
3. Kósa, P. J.; Horváth, P.; Wölfling, J.; **Kovács, D.**; Balla, B.; Mátyus, P.; Horváth, E.; Speer, G.; Takács, I.; Nagy, Zs.; Horváth, H.; Lakatos, P.
CYP24A1 inhibition facilitates the anti-tumor effect of vitamin D3 on colorectal cancer cells
World J. Gastroenterol. **2013**, *19*, 2621–2628.
IF: 2,433
4. Frank, É.; **Kovács, D.**; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Bartók, T.; Zupkó, I.
Synthesis of novel steroidal 16-spiroisoxazolines by 1,3-dipolar cycloaddition, and an evaluation of their antiproliferative activities *in vitro*
Mol. Div. **2014**, *18*, 521–534.
IF: 1,896
5. Mótyán, G.; Kádár, Z.; **Kovács, D.**; Wölfling, J.; Frank, É.
Regio- and stereoselective access to novel ring-condensed steroidal isoxazolines
Steroids **2014**, *87*, 76–85.
IF: 2,639

Összesített IF: 9,354

7. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó poszterek:

1. Kádár, Z.; **Kovács, D.**; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Frank, É.
Synthesis of novel 15 β -triazolyl-5 α -androstane derivatives as potent antiproliferative agents
2012. június 26–29., *13th Tetrahedron Symposium*, Amszterdam (Hollandia) (P–1.41)
2. Mótyán G.; **Kovács D.**; Wölfling J.; Frank, É.
Androsztánvázás 16-spiro-izoxazolinek szintézise és szerkezetvizsgálata
2013. június 26–28., *Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló (P–44)
3. Mótyán G.; **Kovács D.**; Wölfling J.; Frank, É.
Synthesis and structure determination of steroidal 16-spiroisoxazolines
2013. június 30.–július 4., *VIIIth Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Lublin (Lengyelország) (P–34)
4. **Kovács, D.**; Mótyán, G.; Wölfling, J.; Frank, É.
Synthesis, characterization and biological effects of 16-spiro-isoxazolines in the androstane series
2014. június 20–22., *4th Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network*, Hradec Králové (Csehország) (P–12)
5. **Kovács, D.**; Mótyán, G.; Baji, Á.; Frank, É.; Wölfling, J.
Efficient approach to novel ring-condensed steroidal isoxazolines by 1,3-dipolar cycloaddition
2014. június 29.–július 4., *20th International Conference on Organic Synthesis*, Budapest (P–51)

Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott nyilatkozom, hogy a Jelölt téziseit ismerem, és az adott publikáción alapuló, adott tézispontban foglalt tudományos eredményeket tudományos fokozat megszerzéséhez nem használtam fel, és tudomásul veszem, hogy azokat ilyen célból a jövőben sem használhatom fel.

Szeged, 2015. augusztus 31.

.....
Dr. Frank Éva

(3.1–3.14., 3.17., 3.18. tézispontok, 1–4. közlemény)

.....
Prof. Dr. Wölfling János

(3.1–3.14., 3.17., 3.18. tézispontok, 1–4. közlemény)

.....
Dr. Zupkó István

(3.1–3.14., 3.17., 3.18. tézispontok, 1–4. közlemény)

.....
Prof. Dr. Schneider Gyula

(3.1–3.4. tézispontok, 1. közlemény)

.....
Dr. Szécsi Mihály

(3.5–3.8., 3.10–3.14., 3.17., 3.18. tézispontok, 2. és 4. közlemény)