

Ph.D. értekezés tézisei

SZTERÁNVÁZHOZ KONDENZÁLT ÖTTAGÚ HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE

Mótyán Gergő

Témavezető:

Dr. Frank Éva

egyetemi docens



Kémia Doktori Iskola

Szerves Kémiai Tanszék
Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2017

1. Bevezetés és célkitűzések

Az élő szervezetek működésében résztvevő molekulatípusok közül az egyik legfontosabb csoportot a szteroidok alkotják, hiszen nélkülözhetetlen szerepet töltenek be a biológiai folyamatok szabályozásában. Napjainkban a szteránvázis vegyületekkel folytatott kutatások egyik fő irányvonala olyan félszintetikus szteroidok előállítása, amelyek biológiai támadáspontja eltérő a hormonhatásért felelős receptoroktól. Az utóbbi évek kutatási eredményei azt igazolták, hogy számos szintetikus szteroid szerepet játszik az összetett sejtjelátviteli mechanizmusokban, és egyes heterociklusos származékok közvetlenül és szelektív módon képesek a ráksejtekre hatni, melynek eredményeként a tumor burjánzása megakadályozható, míg az egészséges sejtosztódás érintetlen marad.

Szintetikus és farmakológiai előzmények alapján célul tűztük ki új, várhatóan biológiailag aktív, szteránvázhoz kondenzált öttagú heterociklusos vegyületek előállítását, mely során az androsztánváz A- és D-gyűrűjéhez, és a pregnánváz D-gyűrűjéhez kondenzált izoxazolinok, illetve az androsztánváz A- és D-gyűrűjéhez, továbbá az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált pirazolinok régió- és sztereoszelektív szintézisét kívántuk megvalósítani. Munkánk során az egyes reakciók körülményeinek optimalizálása, és a termékhozamok növelése érdekében bizonyos esetekben a mikrohullámú (MW) fűtési technika alkalmazása is célunk volt. Emellett a termékek kromatográfiás tisztítását követően, azok térszerkezetének igazolását is terveztük különböző NMR spektroszkópiai módszerek és MS segítségével. A szintetizált heterociklusok *in vitro* sejtosztódás gátlási vizsgálatainak elvégzését különböző humán nőgyógyászati ráksejtvonalakon együttműködés keretében kívántuk megvalósítani.

2. Vizsgálati módszerek

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

3. Új tudományos eredmények *

3.1. Kutatómunkánk során azt tapasztaltuk, hogy 17β -acetoxi- 5α -androszt-1-én-3-onból (**5**), 3β -acetoxi- 5α -androszt-15-én-17-onból, illetve pregnadienolon-acetátból (**9**, PDA) kiindulva különböző aromás nitril-oxidok (**4a–g**) intermolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddíciójával az általunk optimalizált körülmények között kiváló, illetve közepes hozamokkal az 5α -androsztánváz A- és D-gyűrűjéhez $1\alpha,2\alpha$ - és $15\beta,16\beta$ -helyzetben (**6a–g**, **8a–e**), továbbá a pregnánváz D-gyűrűjéhez $16\alpha,17\alpha$ -helyzetben kondenzált izoxazolinokhoz juthatunk (**10a–e**) (1. ábra). Megállapítottuk, hogy a termékek hozamát az 1,3-dipólusok (**4a–g**) aromás gyűrűjén lévő szubsztituensek elektronikus tulajdonságai mellett a bázisként alkalmazott *N,N*-diizopropil-etilamin (DIPEA) adagolásának módja is nagymértékben befolyásolta.

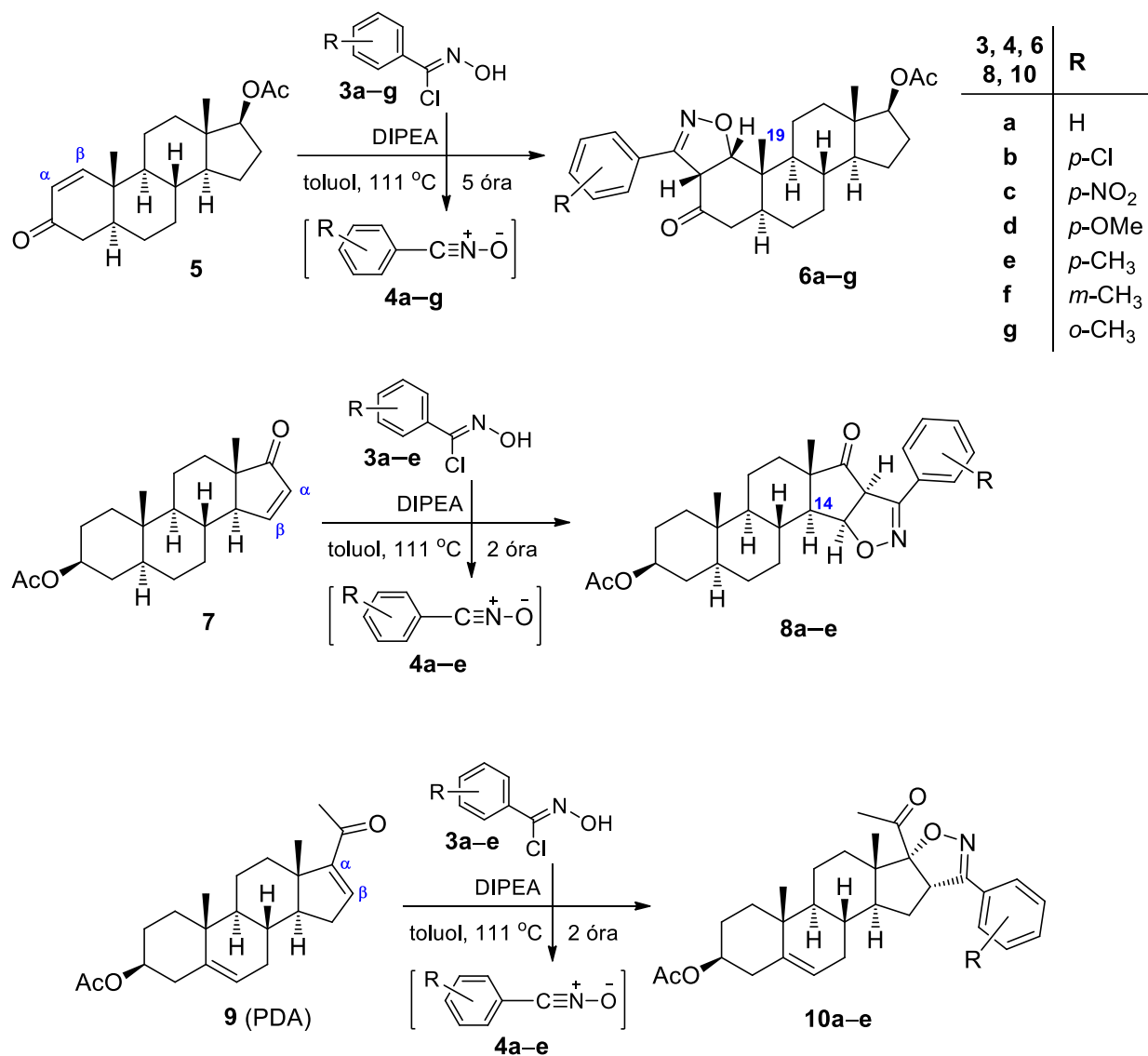
3.2. Az A-gyűrűhöz 1,2-helyzetben kondenzált izoxazolinok szintézise során a metil-szubsztituált cikloadduktumok (**6e**, **6f**, **6g**) közül az *o*-metil származék (**6f**) esetén tapasztaltuk a legnagyobb termékhozamot, mely alátámasztotta, hogy a szubsztituenseknek nem csupán az elektronikus, de a szterikus hatásai is befolyásolják a furoxán képződést.

3.3. Megfigyeltük, hogy a hattagú A-gyűrűs szteroid dipolarofil (**5**), szemben az öttagú D-gyűrűs változatokhoz képest (**7** és **9**) kisebb reaktivitással bírt, az utóbbi rendszerek kisebb konformációs flexibilitása miatt. A kapott eredményeink megfelelnek a ciklohexén/ciklopentén vonatkozásában is megfigyelt irodalmi kísérleti tapasztalatoknak.

3.4. Az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciók sztereo- és régiószelektíven szolgáltatják az előállítani kívánt kondenzált 2-izoxazolinokat (**6a–g**, **8a–e**, **10a–e**). Valamennyi termék szerkezetét oszlopkromatográfiás tisztítást követően ^1H - és ^{13}C -NMR, és egyes esetekben 2D-NMR mérések segítségével igazoltuk.

* A vegyületszámozás megegyezik a disszertációban alkalmazottal

3.5. Az A-gyűrűhöz 1 α ,2 α -helyzetben kapcsolódó izoxazolin származékok (**6a–g**) esetén a régiószelektivitást azzal magyaráztuk, hogy a nitril-oxidok (**4a–g**) addíciója az **5**-ös vegyület kettős kötésére a jobban hozzáférhető térrész felől következik be. A sztereoselektivitás a 19-es anguláris metilcsoport β -térállásának köszönhető, amely a dipólusnak csak az ellenkező α térfélről történő belépését teszi lehetővé.



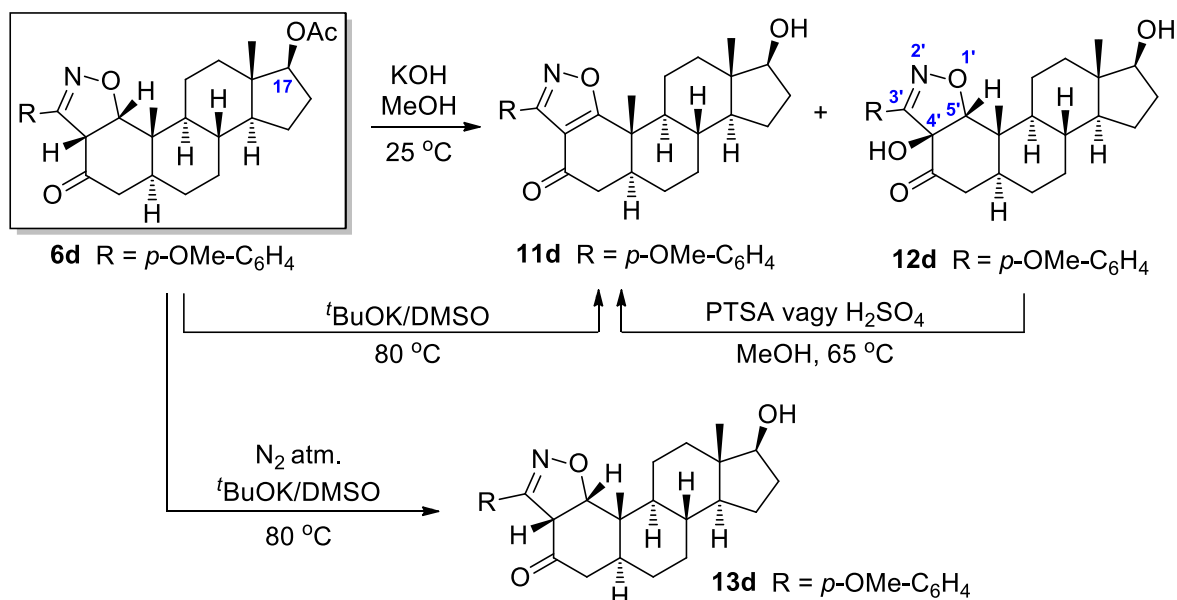
1. ábra

3.6. Az 5 α -androsztánváz D-gyűrűjének 15 β ,16 β -helyzetéhez kapcsolódó izoxazolin származékok (**8a–e**) esetében a régiószelektivitást szintén sztérikus okokkal magyaráztuk. Az aromás nitril-oxidok (**4a–e**) negatív O-pólusa csak a keton funkciós csoporthoz képest β -helyzetben lévő 15-ös szénatomot támadhatja, így a beépülő aromás gyűrű a szteránváztól térben távol kerül és kényelmesen elfér. A reakció sztereoszelektivitása is sztérikus okokra vezethető vissza, ugyanis az 1,3-dipólusok (**4a–e**) α,α -*cisz* addíciója a reakciócentrumhoz közeli, 14-es helyzetű hidrogén α térállása miatt nem lenne kedvező. Az izoxazolin gyűrű kapcsolódásának β,β -*cisz* konfigurációját NOESY méréssel bizonyítottuk.

3.7. Megállapítottuk, hogy a pregnánváz D-gyűrűjéhez 16 α ,17 α -helyzetben kapcsolódó izoxazolin származékok szintézisei szintén nagyfokú régió- és sztereoszelektivitást mutattak. Az aromás nitril-oxid (**4a–e**) dipolarofilre (**9**) történő támadása a jobban hozzáférhető térrész felől következik be. Ellenkező esetben a dipólus nagy térkitöltésű arilcsoportja, valamint a szteránváz és a metilketon oldallánc között sztérikus taszítás lépne fel. Azt találtuk, hogy az eddigiekkel ellentétben (**6a–g**, **8a–e**) ebben az esetben (**10a–e**) az 1,3-dipólus–LUMO és a dipolarofil–HOMO kölcsönhatások dominálnak. A gyűrűzárások sztereoszelektív jellege a 18-as anguláris metilcsoport β -térállásának köszönhető, amely a dipólusnak csak az ellenkező térfélről történő belépését teszi lehetővé. A pontos térszerkezetet 2D-NMR mérésekkel bizonyítottuk.

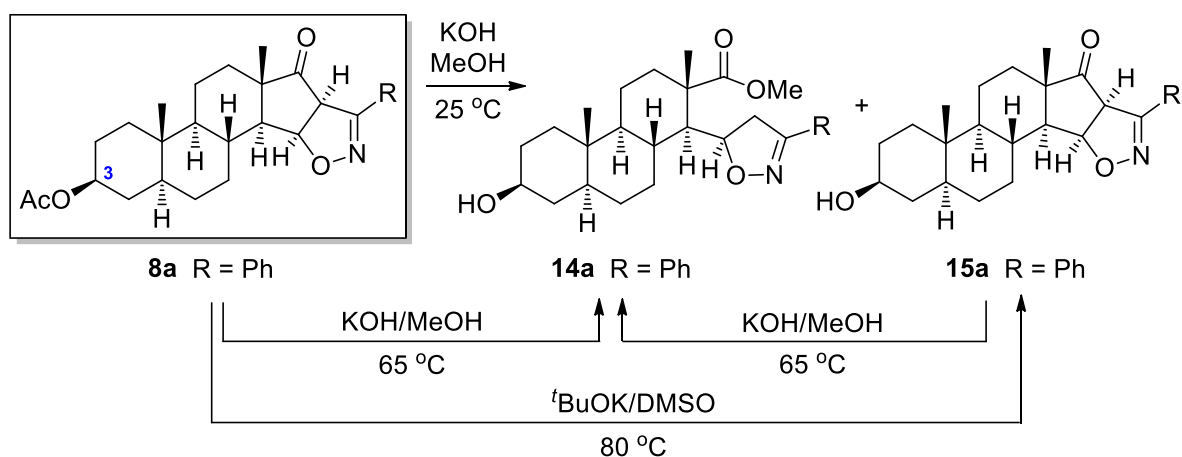
3.8. Az A-gyűrűhöz 1 α ,2 α -helyzetben kapcsolódó izoxazolin származékok (**6a–g**) esetén a lúgos közegű dezacetilezési reakciók esetén nem várt termékek képződését tapasztaltuk (2. ábra). A **6d** vegyület lúgos közegű metanolízise egy heteroaromás izoxazol (**11d**) és egy 4'-hidroxi-2'-izoxazolin (**12d**) 4:1 arányú elegyéhez vezetett. A kapott két vegyületet (**11d** és **12d**) oszlopkromatográfiával sikeresen elválasztottuk egymástól és szerkezetüket NMR spektroszkópiái és tömegspektrometriai mérésekkel igazoltuk. Az izoxazol termék (**11d**) keletkezését a **6d** dezacetileződését kísérő autooxidációval magyaráztuk. A **12d** képződését azzal értelmeztük, hogy a **6d** bázis hatására képződő enolát formája oxidálódik. A KOH/MeOH rendszer helyett a ^tBuOK/DMSO reakciókörülményt alkalmazva a **12d** képződését azonban nem tapasztaltuk. A ^tBuOK és DMSO kombinációnál levegő jelenlétében **11d**-t, míg inert nitrogén atmoszférát alkalmazva az eredetileg előállítani kívánt **13d** terméket kaptuk.

A lúgos körülmények között keletkező 4'-hidroxi-2'-izoxazolin származék (**12d**) *p*-toluolszulfonsavas (PTSA) vagy kénsavas metanolban történő forralása eliminációs reakcióban a heteroaromás izoxazolhoz vezetett (**11d**).



2. ábra

3.9. A 5 α -androsztánváz D-gyűrűjéhez 15 β ,16 β -helyzetben kondenzált izoxazolinok (**8a–e**) lúgos közegű dezacetilezése is mellékreakciókhoz vezetett (3. ábra). A **8a** 3-hidroxi származéka (**15a**) mellett egy D-*szeko*-észter (**14a**) keletkezését is tapasztaltuk. Magasabb hőmérsékleten (65 °C) ez utóbbi termék képződése vált kizárólagossá. Megállapítottuk, hogy a folyamat, melynek során a **8a** D-gyűrűje a 16-os és 17-es szénatomok között felnyílik, egy retro-*Dieckmann* szerű fragmentáció, és javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára. A nukleofil ágenst szolgáltató metanolt *tert*-butilalkohol oldószerre cserélve, a kevésbé nukleofil, nagy térigényű *tert*-butoxid anion helyett a KOH hidroxidionjának nukleofil támadása révén egy D-*szeko*-karbonsavhoz (**16a**) jutottunk. Megállapítottuk, hogy a D-gyűrű felnyílása közvetve bizonyítja, hogy az 1,3-dipoláris cikloaddíció során a nitril-oxid (**4a**) O-atomja valóban a 15-ös szénatomhoz kapcsolódik, hiszen a másik régióizomer esetén ilyen jellegű fragmentáció nem lehetséges. A megfelelő 3 β -OH analogon (**15a**) előállítását **8a**-ból végül egy alternatív módszerrel, ^tBuOK/DMSO alkalmazásával végeztük.



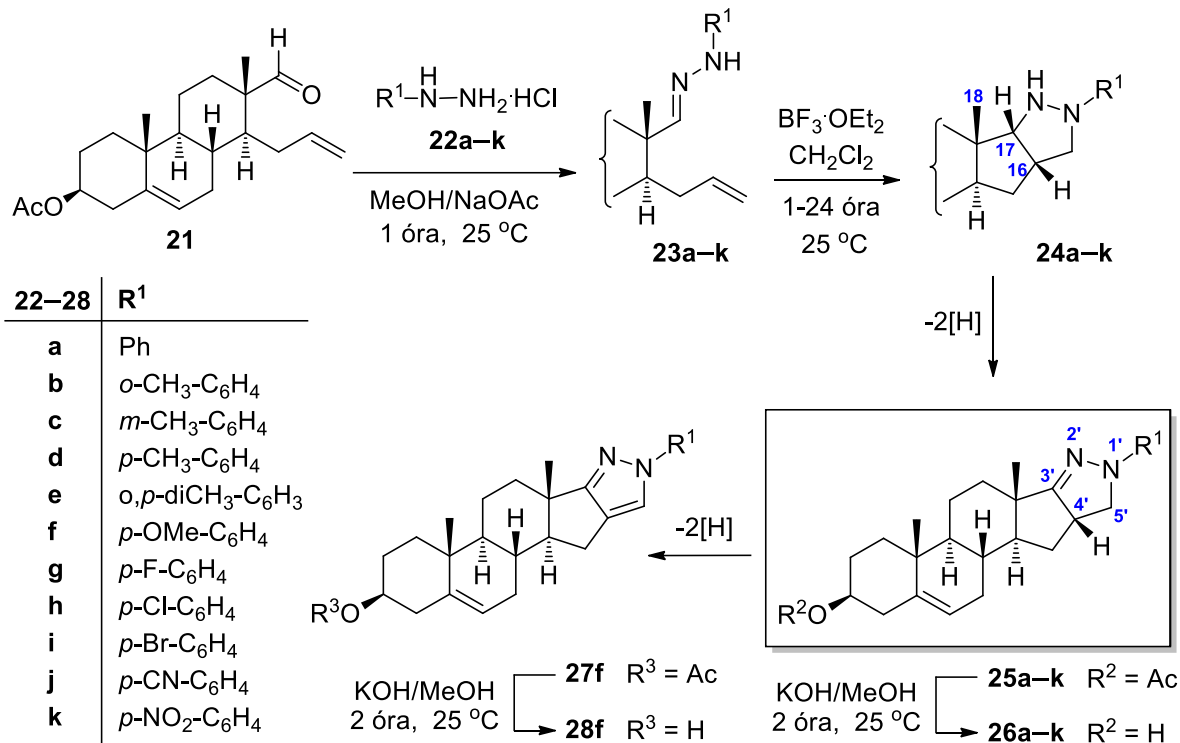
3. ábra

3.10. Megállapítást nyert, hogy a **6d**, illetve **8a** izoxazolinok lúgos közegben tapasztalt eltérő viselkedése – feltehetően a flexibilis A-gyűrűhöz képest – a D-gyűrű feszültebb jellegének és zsúfoltabb környezetének tulajdonítható. A pregnánváz D-gyűrűjéhez 16 α ,17 α -helyzetben kondenzált izoxazolinok lúgos metanolízise esetén melléktermékek keletkezését nem tapasztaltuk. A kapott régióizomer (**10a–e**) esetében a retro-*Dieckmann* reakcióval nem kell számolni.

3.11 Intramolekuláris *Lewis*-sav katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciókkal androsztánváz D-gyűrűjéhez 16 α ,17-helyzetben kondenzált 2'-pirazolinok sztereoselektív szintézisét valósítottunk meg (4. ábra). A kutatócsoportunk korábbi preparatív tapasztalatai alapján, előállítottuk a tervezett szintézisút első szakaszában kulcsfontosságú szintont (**21**), amelyen a későbbiekben megfelelő térbeli közelségben dipólus és dipolarofil molekularészeket építhettünk ki. A D-gyűrű felnyílásával járó *Grob*-fragmentációt MW fűtési technika alkalmazásával kivitelezve a D-*szeke*-androsztén aldehid hozamát 77%-ról 92%-ra tudtuk növelni, miközben a szükséges reakcióidő 3 órától mindössze 1 percre csökkent.

3.12. A szteroid-hidrazonok (**23a–k**) képzéséhez a fenilhidrazinnak (**22a**), illetve különböző elektronvonzó és elektronküldő funkciós csoportokkal rendelkező származékainak hidroklorid sóit (**22b–k**) használtuk. A lehetséges *E/Z* izoméria jelenségét nem figyeltünk meg, a

vegyületek (**23a–k**) minden esetben egyetlen foltként jelentkeztek a VRK lapokon, valamint az NMR mérésekből sem lehetett a geometriai izomerek keverékére következtetni. Így korábbi tapasztalataink alapján a sztrérikusan kedvezőbb *E* izomer keletkezését feltételeztük.



4. ábra

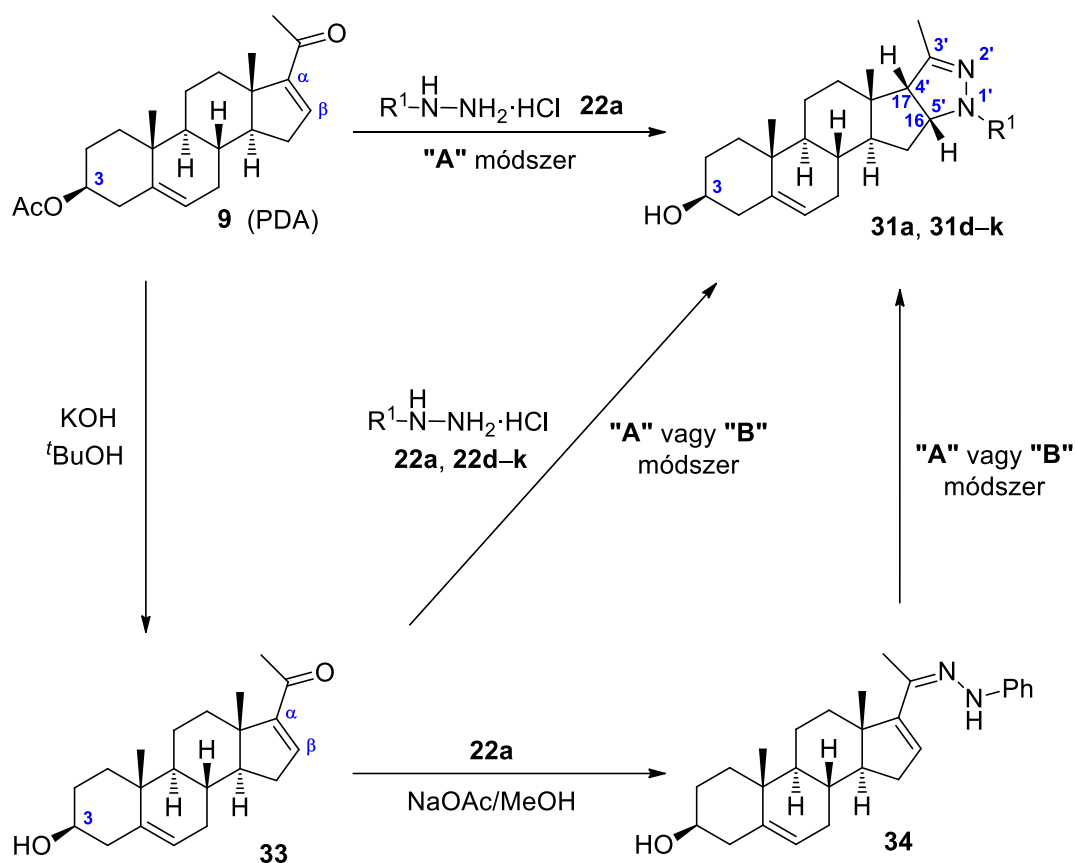
3.13. Megfigyeltük, hogy a fenilhidrazonok (**23a–k**) stabilitását, az intramolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddícióban való reakciókészségét és a keletkező D-gyűrűhöz kondenzált pirazolidin közttermékek (**24a–k**) 2'-pirazolinná (**25a–k**), illetve pirazollá (**27f**) történő oxidációra való hajlamát az aromás molekularész szubsztituenseinek elektronküldő, illetve elektronvonzó jellege egyaránt befolyásolta. A **23b** és **23e** hidrazonok esetében az aromás gyűrűkön található *orto*-CH₃ csoportok nem voltak befolyással a gyűrűzárási reakciókra.

3.14. Az elektronküldő szubsztituenseket tartalmazó hidrazonokkal (**23b–e**) kivitelezett reakciók kiváló termelésekkel szolgáltatták a kívánt termékeket (**25b–e**), ugyanakkor az elektronvonzó csoporttal rendelkező származékok (**23g–k**) gyűrűzárása 24 órás reakcióidő után is csak mérsékelt hozamokkal szolgáltatta a várt pirazolinokat (**25g–k**).

3.15. Megállapítottuk, hogy a szteránváz 1,3-dipólus molekuláriszhez való közelsége sztérikusan befolyásolja az egyébként sztereoszelektíven végbemenő gyűrűzárást. A reakció 16 α ,17 α -*cisz*-pirazolidineket (**24a–k**) eredményező sztereoszelektív jellege a közeli β -helyzetű anguláris metilcsoport sztérikus kontrolljának eredménye. A pirazolidinekből képződő pirazolinok (**25a–k**) az androsztánváz 16-os szénatomján minden esetben β térállású hidrogénatomot tartalmaztak.

3.16. Az androsztánváz és az ösztránváz D-gyűrűjéhez 16 α ,17 α -helyzetben kondenzált pirazolinok (**31a**, **31d–k**) hatékony, sztereoszelektív szintézisét valósítottuk meg (5. ábra). A modellreakciók kiindulási anyagaként a PDA (**9**) szolgált; az átalakításokat EtOH-ban, fenilhidrazin-hidroklorid sójával (**22a**), PTSA jelenlétében végeztük. A reakció követése során azt tapasztaltuk, hogy a **9**-es telítetlen keton 6 órás forralást követően teljesen átalakult. A tisztított termék NMR szerkezetvizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a sav hatására nemcsak a ciklizáció, de a 3 β -helyzetű észter dezacetileződése is végbement, így későbbi ciklizálásokhoz **9** helyett annak 3 β -OH analogonját, pregnadienolont (**33**) alkalmaztuk. A **33**-as származék fenilhidrazin-hidrokloriddal (**22a**) bekövetkező gyűrűzárása hagyományos melegítéssel 5 órás reakcióidő mellett szolgáltatta a célterméket (**31a**), míg az ismételt reakció MW-besugárzással, 100 °C-on, 20 perc alatt vezetett a megfelelő pirazolinhoz (**31a**). A PTSA helyett egyéb erős savak (H₂SO₄, trifluorecetsav) szintén alkalmasnak bizonyultak a gyűrűzárás kivitelezéséhez.

3.17. Annak eldöntésére, hogy a pirazolin 1,2-addícióval vagy 1,4-konjugált addícióval keletkezik-e, elkészítettük az **33**-as vegyület fenilhidrazonját (**34**). A **33** és a **22a** gyűrűzárási reakcióját konvencionális melegítéssel megismételve azt tapasztaltuk, hogy a fenilhidrazon (**34**), mint egyedüli köztitermék megjelent a reakcióelegyben. Az 1,2-addíciós mechanizmus további bizonyítékként szolgált, hogy az izolált fenilhidrazon (**34**) EtOH-ban, PTSA jelenlétében szintén a 16 α ,17 α -helyzetben kondenzált pirazolint (**31a**) eredményezte.



"A" módszer: PTSA (1 ekv.), EtOH, forralás, 78 °C

"B" módszer: PTSA (1 ekv.), EtOH, MW, 100 °C

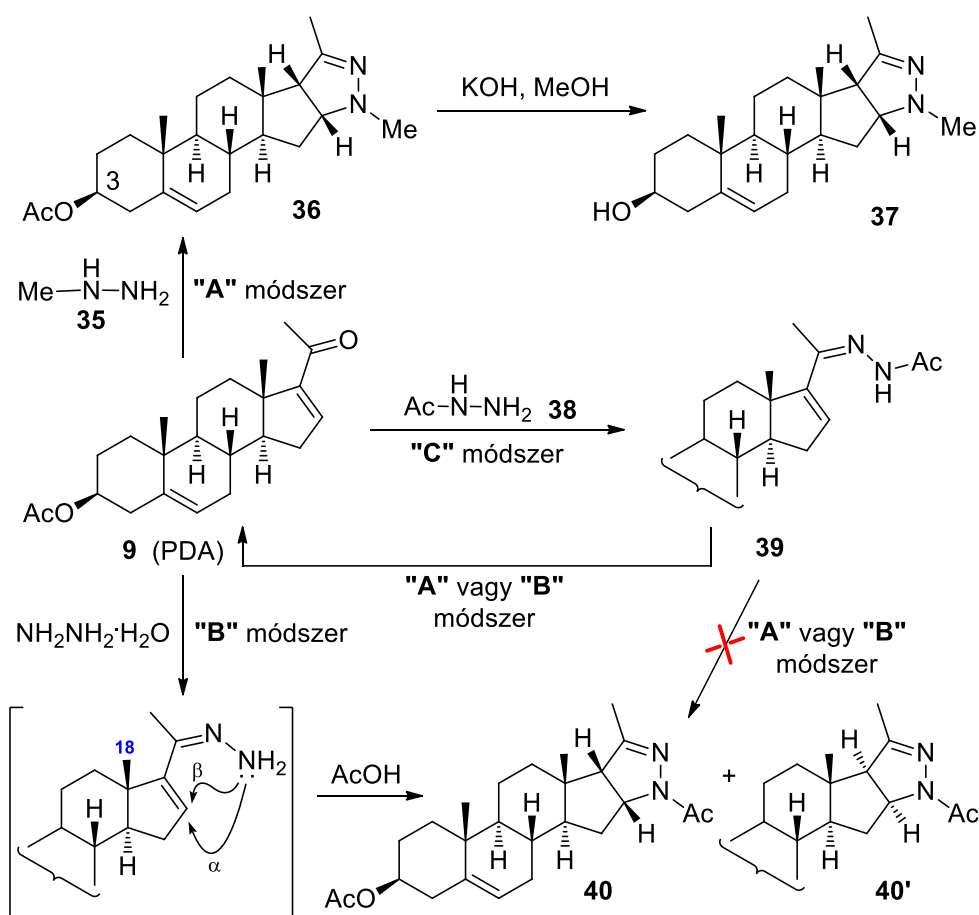
5. ábra

22, 31	R ¹
a	Ph
d	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄
e	<i>o,p</i> -diCH ₃ -C ₆ H ₃
f	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄
g	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄
h	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄
i	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄
j	<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄
k	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄

3.18. A továbbiakban a **22a** mellett különböző arilhidrazinok (**22d–k**) felhasználásával is sikeresen elvégeztük a gyűrűzárási reakciókat. Az átalakítások sztereoszelektív módon a szteránváz D-gyűrűjéhez 16 α ,17 α -helyzetben kondenzált 2'-pirazolinokat szolgáltatottak.

A kívánt termékek (**31a** és **31d–k**) a monoszubsztituált hidrazinok aromás gyűrűjéhez kapcsolódó szubsztituensek elektronküldő, illetve elektronvonzó jellegétől függetlenül, jó hozammal képződtek. A heterogyűrű 16 α ,17 α - kapcsolódását NOESY mérésel támasztottuk alá. Megállapítottuk, hogy a hidrazonok amino-nitrogénjének intramolekuláris támadása a 16-os helyzetbe csak a 18-as anguláris metilcsoporttal ellentétes α térfélről következhet be.

3.19. Az aromás hidrazinok (**22a** és **22d–k**) jelenlétében elvégzett átalakítások mellett metilhidrazinnal (**35**) is megismételtük a gyűrűzárási kísérleteket, amely során az előzőekben alkalmazott MW fűtési technika alkalmazása esetén csak csekély termékképződést tapasztaltunk (6. ábra). A kívánt termék (**37**) előállítására a megoldást egy kerülő módszer jelentette, így kidolgoztunk egy PDA-ból (**9**) kiinduló szintézist, amely során ecetsavban, PTSA jelenlétében, 150 °C-on, MW-reaktorban már 2 perces besugárzási időt követően a megfelelő 2'-pirazolin 3 β -acetátjához (**36**) jutottunk. A kívánt 3 β -OH analogont (**37**) bázikus közegű metanolízissel nyertük. A gyűrűzárást szubsztituátlan hidrazinnal elvégezve a két lehetséges *N*-acetilezett *cis*-z-termék (**40** + **40'**) 1:2 arányú keverékét kaptuk, melyek elválasztása oszlopkromatográfiával nem volt lehetséges. A termékeloszlást és a szerkezeteket a vegyületkeverék NMR adataiból határoztuk meg.



"A" módszer: PTSA (1 ekv.), AcOH, MW 150 °C, 2 perc

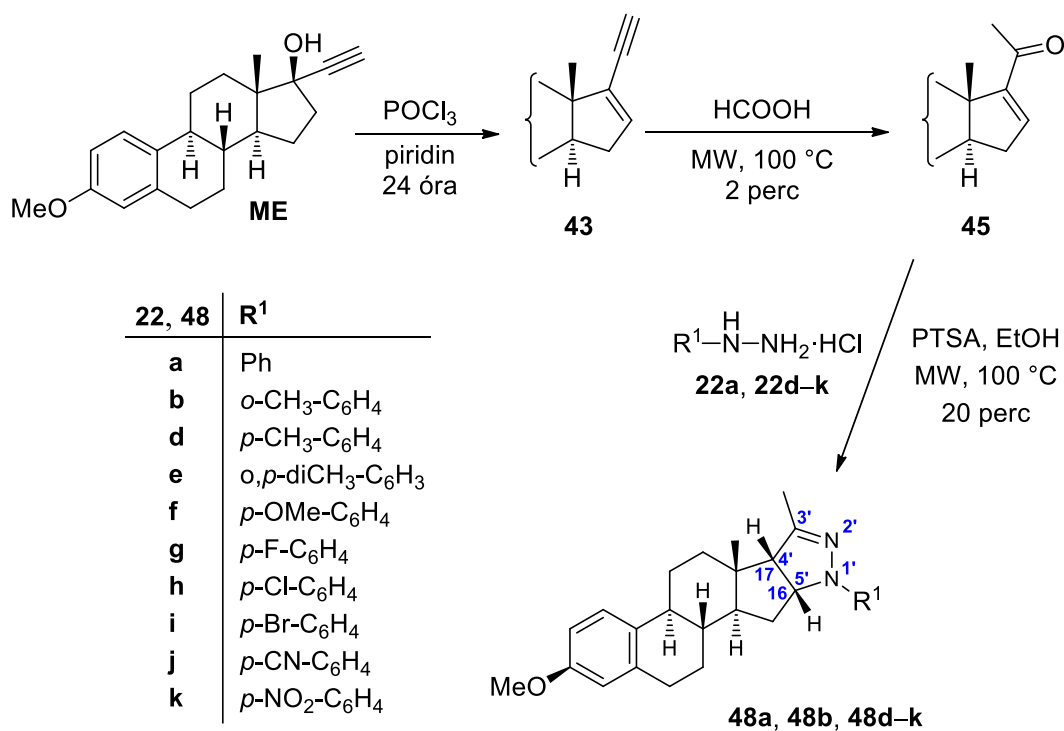
"B" módszer: AcOH: MW, 150 °C, 2 perc vagy hagyományos fűtés, 118 °C, 4 óra

"C" módszer: AcOH (katalitikus mennyiségű), MeOH, 65 °C, 5 óra

6. ábra

3.20. Kísérletink során bebizonyítottuk, hogy a szubsztituenst nem tartalmazó hidrazin használata esetén a gyűrűzárás megelőzi az ecetsav oldószer hatására bekövetkező *N*-acetileződést. Ezt azzal támasztottuk alá, hogy az előállított és izolált **39**-es acetilhidrazon ecetsavas közegű ciklizálása több reakciókörülményt kipróbálva sem játszódtott le, köszönhetően az amid-nitrogén gyenge nukleofil karakterének. Összességében megállapítottuk, hogy a gyűrűzárások sztérikus okokból kizárólag szubsztituált hidrazinszármazékok alkalmazása esetén sztereoszelektívek, és javaslatot tettünk a folyamat mechanizmusára.

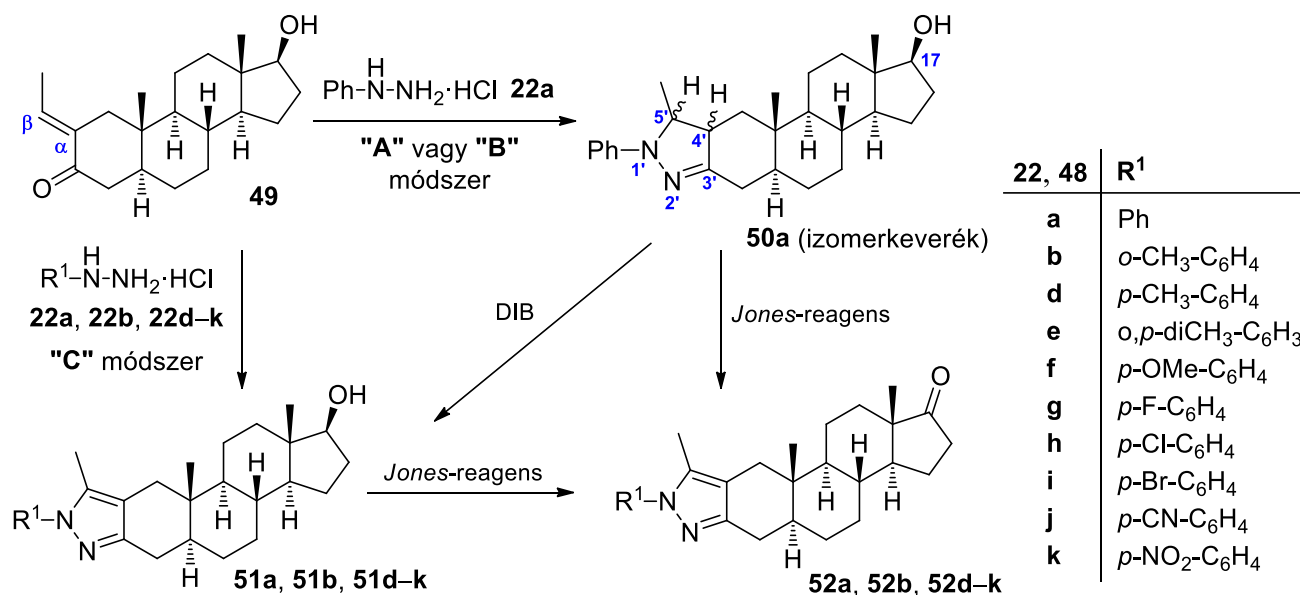
3.21. A 16 α ,17 α -helyzetben kondenzált pirazolinokhoz vezető reakciókat kiterjesztettük ösztránvázas származékokra is (**48a**, **48b** és **48d–k**). Mesztranolból (**ME**) két lépésben α,β -telítetlen ketont állítottunk elő (**45**), amelyből különböző aromás hidrazinok (**22a**, **22b**, **22d–k**) jelenlétében kiváló hozamú, nagyfokú sztereoszelektivitást mutató gyűrűzárási reakciókat sikerült végrehajtunk (7. ábra).



7. ábra

3.22. Az A-gyűrűhöz kondenzált pirazolin származékok szintézisére irányuló kísérleteink első lépésében a DHT A-gyűrűjén egy exociklusos kettős kötést tartalmazó α,β -enon molekularészt alakítottunk ki (**49**). Ezt követően a **49**-es α,β -telítetlen ketonnal és fenilhidrazin-hidrokloriddal (**22a**) előzetes gyűrűzárási kísérleteket végeztünk, amelynek eredményeként egy pirazolin izomerkeverék (**50a**) keletkezését tapasztaltuk (8. ábra). A hagyományos fűtési módszerrel végzett reakció és a MW-szintézis között csupán a szükséges reakcióidőkben mutatkoztak különbségek, a hozamokban és a szelektivitásban nem tapasztaltunk eltérést. A **50a** izomereket oszlopkromatográfiával nem tudtuk elválasztani egymástól, ugyanakkor a tisztítás során a pirazolinok mellett a heterogyűrű oxidációjából adódó pirazol származék képződését is megfigyeltük. Mivel a pirazolinok (**50a**) nem voltak stabilisak, ezért a sztereoszelektív szintézisükre nem tettünk további kísérletet.

3.23. A pirazolin izomerkeverék (**50a**) teljes oxidációja érdekében egy oxidatív gyűrűzárási reakcióban, végül elemi jód jelenléte mellett, MW-reaktorban, 2 perces reakcióidővel az 5 α -androsztánváz A-gyűrűjéhez 2,3-helyzetben kondenzált aromás pirazolokat (**51a**, **51b**, **51d–k**) nyertünk, tisztítást követően kiváló hozamokkal. A 17-keto vegyületek (**52a**, **52b**, **52d–k**) szintézisét Jones-oxidációval valósítottuk meg.



"A" módszer: PTSA (0,5 ekv.), EtOH, forralás hagyományos fűtessel, 78 °C, 1 óra

"B" módszer: PTSA (0,5 ekv.), EtOH, MW, 100 °C, 2 perc

"C" módszer: I₂ (0,5 ekv.), EtOH, MW, 100 °C, 2 perc

8. ábra

3.24. Az újonnan szintetizált szteránvázis heterociklusos vegyületek farmakológiai vizsgálatra kerültek, és *in vitro* sejtosztódás gátló hatásukat együttműködő partnerünknel, a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében határozták meg. A mérések különböző nőgyógyászati ráksejtvonalakon történtek, és néhány származék kiemelkedő antiproliferatív hatást mutatott. A vegyületek egy részének hatásvizsgálata jelenleg is folyamatban van.

4. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Gergő Mótyán**, Zalán Kádár, Dóra Kovács, János Wölfling, Éva Frank
Regio- and stereoselective access to novel ring-condensed steroidal isoxazolines
Steroids, **2014**, 87, 76–85.
IF=2,639
2. **Gergő Mótyán**, István Zupkó, Renáta Minorics, Gyula Schneider, János Wölfling, Éva Frank
Lewis acid-induced intramolecular access to novel steroidal ring D-condensed arylpyrazolines exerting *in vitro* cell-growth-inhibitory effects
Molecular Diversity, **2015**, 19, 511–527.
IF=2,080
3. **Gergő Mótyán**, Ferenc Kovács, János Wölfling, András Gyovai, István Zupkó, Éva Frank
Microwave-assisted stereoselective approach to novel steroidal ring D-fused 2-pyrazolines and an evaluation of their cell-growth inhibitory effects *in vitro*
Steroids, **2016**, 112, 36–46.
IF=2,282
4. **Gergő Mótyán**, Ádám Baji, István Zupkó, Éva Frank
Regio- and stereoselective synthesis of pregnane-fused isoxazolines by nitril-oxide/alkene 1,3-dipolar cycloaddition and an evaluation of their cell-growth inhibitory effect *in vitro*
Journal of Molecular Structure, **2016**, 1110, 143–149.
IF=1,753

Összesített IF: 8,754

5. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

1. Dóra Kovács, Zalán Kádár, **Gergő Mótyán**, Gyula Schneider, János Wölfling, István Zupkó, Éva Frank
Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel 17-isoxazoles in the estrone series
Steroids, **2012**, 77, 1075–1085.
IF=2,803
2. Ágnes Berényi, Renáta Minorics, Zoltán Iványi, Imre Ocsóvszki, Eszter Ducza, Hubert Thole, Josef Messinger, János Wölfling, **Gergő Mótyán**, Erzsébet Mernyák, Éva Frank Gyula Schneider, István Zupkó
Synthesis and investigation of the anticancer effects of estrone-16-oxime ethers *in vitro*
Steroids, **2013**, 78, 69–78.
IF=2,716
3. Dóra Kovács, **Gergő Mótyán**, János Wölfling, Ida Kovács, István Zupkó, Éva Frank
A facile access to novel steroidal 17-2'-(1',3',4')-oxadiazoles, and an evaluation of their cytotoxic activities *in vitro*
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2014**, 24, 1265–1268.
IF=2,420
4. Ádám Baji, Ferenc Kovács, **Gergő Mótyán**, Gyula Schneider, János Wölfling, Izabella Sinka, István Zupkó, Imre Ocsóvszki, Éva Frank
Investigation of pH and substituent effects on the distribution ratio of novel steroidal ring D- and A-fused arylpyrazole regioisomers and evaluation of their cell-growth inhibitory effects *in vitro*
Steroids, **2017**, 126, 35–49.
IF₍₂₀₁₆₎=2,282

Összesített IF: 10,221

6. A doktori értekezés alapjául szolgáló előadások és poszterek

1. **Gergő Mótyán**, Réka Kiss-Faludy, János Wölfling, Éva Frank; Sterane-fused pyrazoles: An efficient microwave-assisted synthesis on ring A, *10th Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Dubrovnik, Horvátország, 2017. jún. 25–28. (Poszter prezentáció)
2. **Gergő Mótyán**, Ferenc Kovács, János Wölfling, Éva Frank: Application of microwave irradiation for the stereoselective synthesis of androstene-fused 2-pyrazolines, *16th Tetrahedron Symposium - Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry*, Berlin, Németország, 2015. jún. 16–19. (Poszter prezentáció)
3. **Gergő Mótyán**, Dóra Kovács, Éva Frank: Regio- And Stereoselective Synthesis Of Ring-Condensed Steroidal Isoxazolines By 1,3-Dipolar Cycloaddition, *9th Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Athén, Görögország, 2015. jún. 7–10. (Poszter prezentáció)
4. **Gergő Mótyán**: Androsztánvázhoz kondenzált pirazolin és izoxazolin származékok szintézise, *MTA Szteroid és Terpenoidkémiai Munkabizottság és a MTA Szegedi Akadémiai Bizottság Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottság közös rendezvénye*, Szeged, Magyarország, 2015. okt. 12. (Előadás)
5. **Gergő Mótyán**, Dóra Kovács, Éva Frank: Stereoselective synthesis of androstene-fused pyrazoline derivatives by microwave irradiation, *22th Conference on Isoprenoids*, Prága, Csehország, 2014. szept. 7–10. (Poszter prezentáció)
Chem. Listy **2014**, 108, 138. ISSN 0009-2770, **IF=0,272**
6. **Gergő Mótyán**: Az androsztánváz D-gyűrűjéhez kondenzált pirazolinok szintézise, *MTA Szteroid és Terpenoidkémiai Munkabizottság és a MTA Szegedi Akadémiai Bizottság Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottság közös rendezvénye*, Szeged, Magyarország, 2014. okt. 31. (Előadás)
7. **Gergő Mótyán**, Dóra Kovács, Ferenc Kovács, Gyula Schneider, Éva Frank: Stereoselective synthesis of new androstene-fused arylpyrazolines as potent antiproliferative agents, *20th International Conference on Organic Chemistry*, Budapest, Magyarország, 2014. jún. 29. – júl. 4. (Poszter prezentáció)
8. **Gergő Mótyán**, Dóra Kovács, Gyula Schneider, Éva Frank: Efficient approach to novel androstene-fused arylpyrazolines as potent antiproliferant agents, *4th Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network*, Hradec Králové, Csehország, 2014. jún. 20–22. (Poszter prezentáció)

9. **Gergő Mótyán:** Synthesis of androstene-fused arylpyrazolines, *33rd Edition of European School of Medicinal Chemistry - ESMEC 2013*, Urbino, Olaszország, 2013. jún. 7–12. (Poszter prezentáció)

7. A doktori értekezéshez nem kapcsolódó előadások és poszterek

1. Éva Frank, Ádám Baji, **Gergő Mótyán**, István Zupkó: Synthesis of ring A-fused pyrazole regioisomers in the androstane series and an evaluation of their cell-growth inhibitory effects *in vitro*, *10th Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Dubrovnik, Horvátország, 2017. jún. 25–28. (Poszter prezentáció)
2. Barnabás Molnár, **Gergő Mótyán**, Ádám Baji, Éva Frank: Pirazolin- és triazolgyűrűvel módosított ösztron származékok előállítása mikrohullámú aktiválással, *MKE Vegyészkonferencia*; Hajdúszoboszló, Magyarország, 2017. jún. 19–21. (Poszter prezentáció)
3. Ádám Baji, **Gergő Mótyán**, Éva Frank: Pirazolgyűrűvel módosított androsztánvázis vegyületek mikrohullámú szintézise, *MKE 2. Nemzeti Konferencia*, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2015. aug. 31. – szept. 2. (Poszter prezentáció)
4. Dóra Kovács, **Gergő Mótyán**, Ádám Baji, Éva Frank, János Wölfling: Efficient approach to novel ring-condensed steroidal isoxazolines by 1,3-dipolar cycloaddition, *20th International Conference on Organic Chemistry*, Budapest, Magyarország, 2014. jún. 29. – júl. 4. (Poszter prezentáció)
5. Dóra Kovács, **Gergő Mótyán**, János Wölfling, Éva Frank: Synthesis, characterization and biological effects of 16-spiro-izoxazolines in the androstane series, *4th Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network*, Hradec Králové, Csehország, 2014. jún. 20–22. (Poszter prezentáció)
6. **Gergő Mótyán**, Dóra Kovács, János Wölfling, Éva Frank: Synthesis and structure determination of steroidal 16-spiroizoxazolines, *VIIIth Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Lublin, Lengyelország, 2013. jún. 30. – júl. 4. (Poszter prezentáció)
7. Dóra Kovács, **Gergő Mótyán**, Ádám Baji, Gyula Schneider, Éva Frank: Efficient approach to steroidal 1,2,4-oxadiazoles in androstane series, *VIIIth Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Lublin, Lengyelország, 2013. jún. 30. – júl. 4. (Poszter prezentáció)

8. **Gergő Mótyán**, Dóra Kovács, János Wölfling, Éva Frank: Androsztánvázis 16-spiro-izoxazolinek szintézise és szerkezetvizsgálata, *MKE Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2013. jún. 26–28. (Poszter prezentáció)
9. Dóra Kovács, **Gergő Mótyán**, Ádám Baji, Gyula Schneider, Éva Frank: 1,2,4-Oxadiazolgyűrűvel módosított androsztánvázis vegyületek szintézise, *MKE Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2013. jún. 26–28. (Poszter prezentáció)
10. **Gergő Mótyán**: Triazol gyűrűt tartalmazó dehidroepiandroszteron származékok szintézise 1,3-dipoláris cikloaddícióval, *XXXI. Országos Tudományos Diákköri Konferencia*, Eger, Magyarország, 2013. ápr. 4–6. (Előadás)
11. **Gergő Mótyán**, Kádár Zalán, Éva Frank, Judit Huber, Gyula Schneider, János Wölfling: Nem várt átrendeződések azidoszteroidok 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói során, *XXXV. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, Magyarország, 2012. okt. 29–31. (Előadás)
12. **Gergő Mótyán**: Triazol gyűrűt tartalmazó dehidroepiandroszteron származékok szintézise 1,3-dipoláris cikloaddícióval, *Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány és a SZAB Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottságának 12. tudományos előadóülése*, Szeged, Magyarország, 2012. máj. 8. (Előadás)
13. **Gergő Mótyán**, Zalán Kádár, Judit Huber, Éva Frank, Gyula Schneider, János Wölfling: Új típusú, triazol gyűrűt tartalmazó dehidroepiandroszteron származékok előállítása 1,3-dipoláris cikloaddícióval, *XXXIV. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, Magyarország, 2011. nov. 2–4. (Előadás)
14. János Wölfling, Gyula Schneider, Éva Frank, Zalán Kádár, Zoltán Iványi, Dóra Kovács, **Gergő Mótyán**, István Zupkó: Triazolil-szteroidok – új, potenciális gyógyszerhatóanyagok, *A Magyar Tudomány Ünnepe*, Szeged, Magyarország, 2010. nov. 15. (Előadás)
15. **Gergő Mótyán**, Zalán Kádár, Gyula Schneider, Éva Frank, János Wölfling: Új típusú, triazol gyűrűt tartalmazó dehidroepiandroszteron származékok előállítása 1,3-dipoláris cikloaddícióval, *MKE Vegyészkonferencia és 53. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés*, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2010. jún. 30. – júl. 2. (Poszter prezentáció)