

SZTEROID HIBRIDEK SZTEREOSZELEKTÍV SZINTÉZISE

Doktori (PhD) értekezés

Kiss Anita

Témavezető:

Prof. Dr. Wölfling János

tanszékvezető egyetemi tanár



Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Kémia Doktori Iskola

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2018

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1.
2. Elméleti rész	4.
2.1. Szteroid hibridek	4.
2.2. Az <i>epi</i> -öszttron	13.
3. Célkitűzés	21.
4. Kísérleti eredmények tárgyalása	22.
4.1. A 17-triazolil-androszt-5-én epimerek előállítása	22.
4.2. A sztereoizomer 3-metoxi- és 3-benziloxi-16- <i>N</i> -triazolilmetil-öszttron származékok előállítása	28.
4.3. A 16 β -helyzetű linkerrel kapcsolt hibridek előállítása	36.
4.4. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi- 13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién izomerek sztereoszelektív szintézise	44.
4.5. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi- 13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién izomerek két lépésben történő előállítása transzfer hidrogénezéssel királis Ru-katalizátorok alkalmazásával	51.
4.6. Farmakológiai vizsgálatok	55.
5. Általános kísérleti rész	62.
6. Részletes kísérleti rész	63.
6.1. A 4.1.-es fejezetben szereplő vegyületek előállítása	63.
6.2. A 4.2.-es fejezetben szereplő vegyületek előállítása	65.
6.3. A 4.3.-as fejezetben szereplő vegyületek előállítása	66.
6.4. A 4.4.-es fejezetben szereplő vegyületek előállítása	69.
6.5. A 4.5.-ös fejezetben szereplő vegyületek előállítása	73.
7. Összefoglalás	75.
8. Summary	77.
9. Irodalomjegyzék	79.
10. Köszönetnyilvánítás	87.
11. Mellékletek	88.

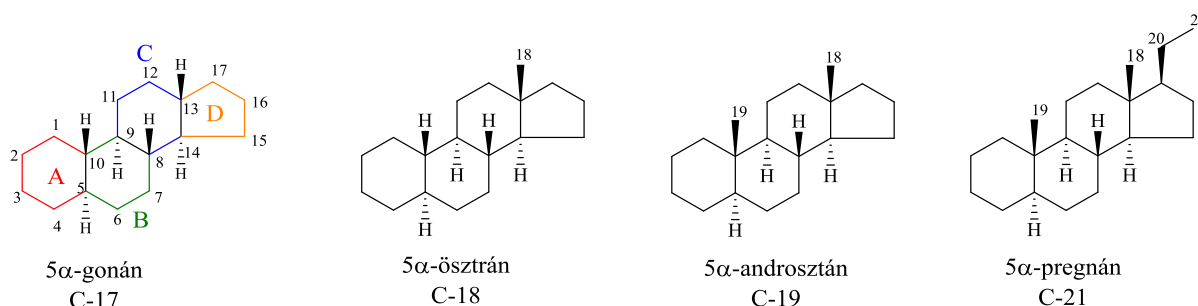
Rövidítések jegyzéke

17 β -HSD	17 β -Hidroxiszteroid-dehidrogenáz
CuAAC	Réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció
DCC	<i>N,N</i> -diciklohexil-karbodiimid
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer. (Torzításmentes erősítésen alapuló polarizáció átviteli kétdimenziós NMR spektroszkópiai mérési technika.)
DIPEA	<i>N,N</i> -Diizopropil-etilamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimetil-formamid
DMSO	Dimetil-szulfoxid
DOX	Doxorubicin
EDCI	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorid
GDM	Geldenamicin
HBTU	2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilkarbamid-hexafluoroszféat
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation. (Két nem közvetlenül kötésben lévő, különböző típusú magok közötti kölcsönhatáson alapuló kétdimenziós NMR spektroszkópiai mérési technika.)
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence. (Két közvetlenül kötésben lévő, különböző típusú magok közötti kölcsönhatáson alapuló kétdimenziós NMR spektroszkópiai mérési technika.)
MTT	3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-difeniltetrazolium-bromid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, mágneses magrezonancia (spektroszkópia)
NBS	<i>N</i> -bróm-szukcinimid
py	Piridin
rt	Szobahőmérséklet
ss	Solvent system (oldószer rendszer)
TEA	Trietil-amin
THF	Tetrahidrofuran
TsCl	<i>p</i> -Toluolszulfonsav-klorid
Ts-DPEN	<i>N</i> -(<i>p</i> -toluolszulfonil)-1,2-difeniletilén-1,2-diamin
TsOH	<i>p</i> -Toluolszulfonsav

1. Bevezetés

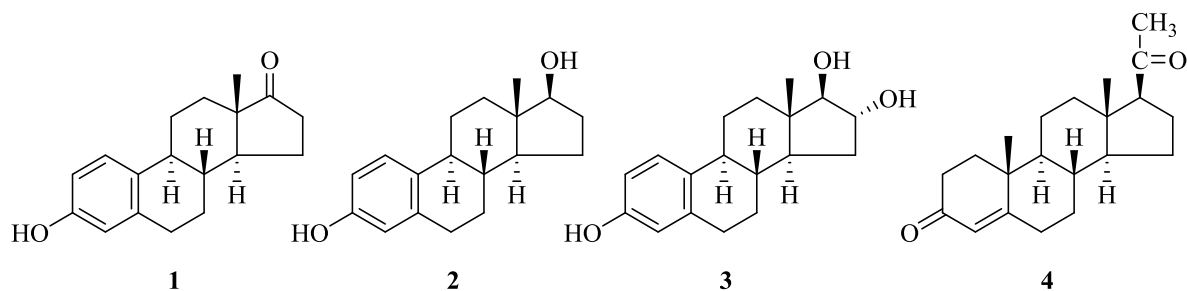
A szteroidok a legtöbb élő szervezetben csaknem mindenütt előforduló, biológiai szempontból fontos természetes szénvegyületek. A vegyületcsoport első ismert tagját, a koleszterint természetes forrásból 1815-ben kristályos formában izolálták. Az 1900-as évek elején sikerült a koleszterin és a rokon szerkezetű epesavak szerkezetét igazolni. Kitűnt, hogy a korábban azonosnak hitt vegyületek különböznek ugyan egymástól, közös jellemzőjük ugyanakkor, hogy mindegyik vegyülettípus tartalmaz egy négygyűrűs, aliciklusos részt. A szteroidok általános szerkezete egy tetraciklusos polikondenzált vázzal (1,2-ciklopentanoperhidrofenantrén, gonán) (1. ábra) jellemezhető.

A vegyületcsoport tagjai biológiai hatásuk szerint a következő csoportokba oszthatók: szteroid alkoholok, epesavak, szívre ható glikozidok, szteroidszaponinok, nemi hormonok, mellékvesekéreg-hormonok, metamorfózis-hormonok, D-vitamin hormonok és szteroidalkaloidok. Az élő szervezetben a szteroidok alapvető biológiai folyamatokat szabályoznak.



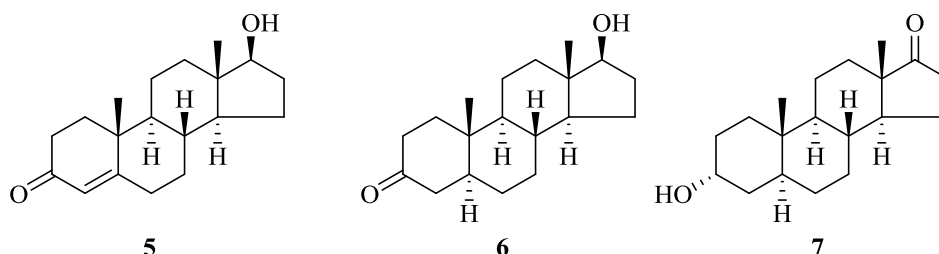
1. ábra. *Néhány szteroid alapváz szerkezeti képlete*

A nemi hormonok a kulcsfontosságúak a reprodukzív folyamatok szabályozásában. A női szervezetben ösztrogének [ösztрон (1), ösztradiol (2), ösztriol (3)] és gesztagének [progeszteron (4)] termelődnek (2. ábra).



2. ábra. *Az ösztрон (1), az ösztradiol (2), az ösztriol (3) és a progeszteron (4) szerkezeti képlete*

Az ösztrogének A-gyűrűje aromás kötésrendszerű, a C- és D-gyűrű anellációja *transz*, a B-gyűrű általában félszék, a C-gyűrű pedig szék konformációt vesz fel. A természetes ösztron 13-as szénatomjához kapcsolódó 18-as metilcsoport β -térhelyzetű, a vegyület ösztrogénhatással rendelkezik. A hormonhatás csaknem megszűnik, amennyiben a 18-as metilcsoport α -térállású. Ez a vegyület a 13α -ösztron, vagy *epi*-ösztron [1, 2].



3. ábra. A tesztoszteron (5), az 5 α -dihidrotesztoszteron (6) és az androszteron (7) szerkezeti képlete

A hím nemi hormonok az androgének [tesztoszteron (5), 5 α -dihidrotesztoszteron (6), androszteron (7)] (3. ábra). Az ösztrogének és az androgének a másodlagos nemi jelleg kialakításában, továbbá az androgének az izomszövet növelésében és a fehérjeszintézisben vesznek részt (anabolikumok). A pregnánvázas progeszteron a terhesség fenntartásában és a menstruációs ciklus szabályozásában játszik szerepet.

A szteránvázas alapvegyületek szerkezetének bizonyítása napjainkra lezárult.

A félszintetikus és a szintetikus szteroidok előállítása, biológiai hatásuk vizsgálata a modern gyógyszerkutatás egyik meghatározó ágává nőtte ki magát az utóbbi évtizedek során [3]. A nemi hormonok gyógyászatban való alkalmazása széles körben elterjedt. Az ösztrogének és a progesztogének fogamzásgátló készítményekben, az androgének pedig hormonhiányos tünetek kezelésére alkalmasak. A szteroidok szerepe fontos az asztma [4–6] és az arthritis gyógyításában [7–10], különböző bőrbetegségek [11–13] és autoimmun megbetegedések [14, 15] kezelésében, valamint a rákterápiában [16–21]. A szteránvázas vegyületek terápiás alkalmazása a hormonfüggő megbetegedések kezelésére egyre inkább elterjedt, mivel bizonyos enzimek specifikus inhibitoraiként működnek [22–26].

A szteránváz 3-as vagy 17-es helyzetében lévő funkciós csoportok határozzák meg a hormon-receptorhoz való kötődést, így napjainkban a kutatók főleg e szénatomokon történő szerkezetmódosításra törekednek. Emellett a szomszédos szénatomokra (C-2, C-4, C-16, C-21) történő új funkciós csoport beépítése is nagymértékben megváltoztathatja a vegyületek farmakológiai tulajdonságait. A célreceptorokhoz történő kötődés gátlására több lehetőség is

kínálkozik. Ezek egyike olyan molekulák előállítását jelenti, melyek a hatékony kötődést biztosító szerkezeti elemeket nem tartalmazzák [27]. További cél lehet a meglévő funkciók csoportok átalakítása [28], illetve a vegyület egyes szénatomjai konfigurációjának [29], valamint a vázat alkotó gyűrűk tagszámának megváltoztatása [30, 31], nem utolsósorban pedig a heterociklusos származékok előállítása [32–34].

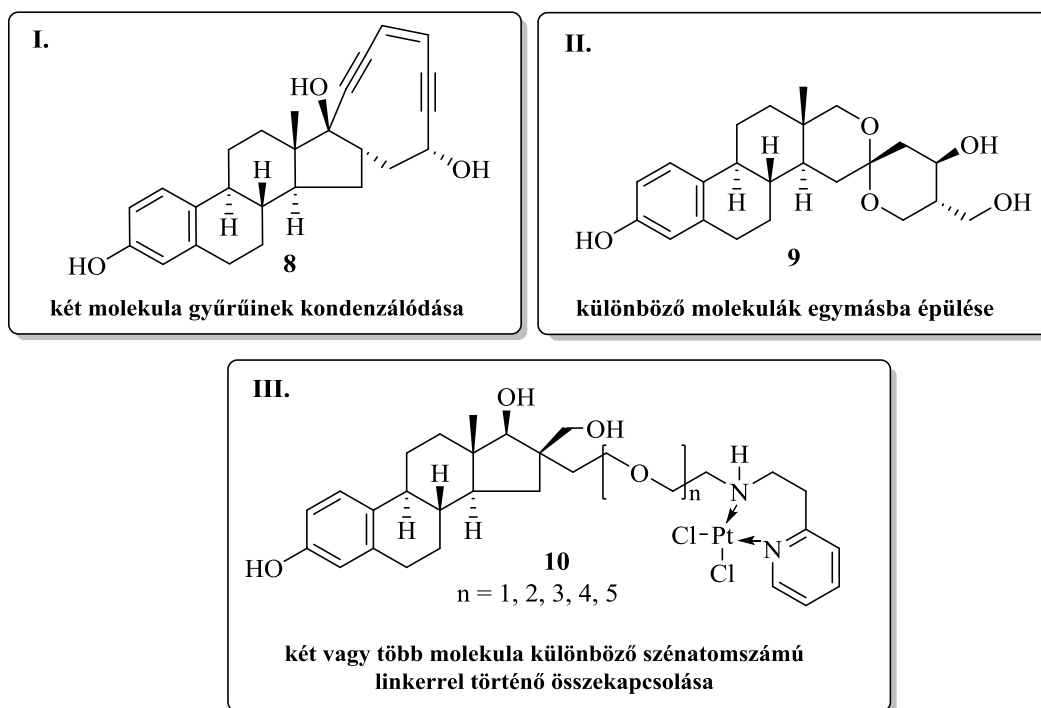
Az utóbbi évek során gyógyászati szempontból kiemelkedő jelentőségűvé vált a szteroid hibridek előállítása. A különböző természetes vegyületek, vagy természetes és szintetikus vegyületek kombinálásával új hibrid vegyületeket hozhatunk létre, amely módszer a gyógyszerkutatás lehetőségeinek eszköztárát szinte kimeríthetlenné teszi.

Bizonyított, hogy az ösztront befogadni képes daganatok gyógyítására alkalmas citosztatikumok erősebb antiproliferatív hatást érnek el, ha azok ösztromolekulához kapcsolódnak. A hatás érvényesülésének feltétele, hogy a szteroid és a másik molekula, vagy akár több molekula kovalens kötéssel kapcsolódjék. Ugyanakkor lehetnek közös molekularészeik, gyűrűik kondenzálódhatnak, illetve a kapcsolódás történhet oly módon is, hogy az egyik molekula a másik szubsztituensének tekinthető. Ez utóbbiakat konjugátumoknak nevezzük, amelyek között számos farmakológiailag jelentős vegyület ismert [35]. Farmakológiai szempontból az egyik legígéretesebb kapcsolódási mód, amikor a molekulákat különböző hosszúságú, kovalens kötésű linkerekkel összekötjük. Ezáltal olyan hibrideket hozhatunk létre, melyek tulajdonságai jelentősen eltérhetnek a kiindulási származékokétól [36].

2. Elméleti rész

2.1. Sztteroid hibridek

A szerves kémiai kutatások egyik fő célja, hogy új típusú, farmakológiailag aktív vegyületeket fejlesszenek ki. Addig, amíg a természetes sztteroidok száma véges, a sztteroid molekularészt tartalmazó hibridek kialakítása szinte korlátlan lehetőséget biztosít. Két vagy akár több természetes és/vagy szintetikus vegyület összekapcsolásával számos, változatos szerkezetű új származékot állíthatunk elő [36, 37]. Kapcsolódásuk kovalens kötéssel történik. A biológiailag aktív hibrid molekulák kialakításának három lehetősége ismert az irodalomban: **I.** két különböző molekula gyűrűinek kondenzálása (**8**) [38, 39], **II.** különböző molekulák egymásba épülése (**9**) [40, 41], **III.** két vagy több molekula különböző szénatomszámú linkerrel történő összekapcsolása (**10**) [42] (4. ábra).

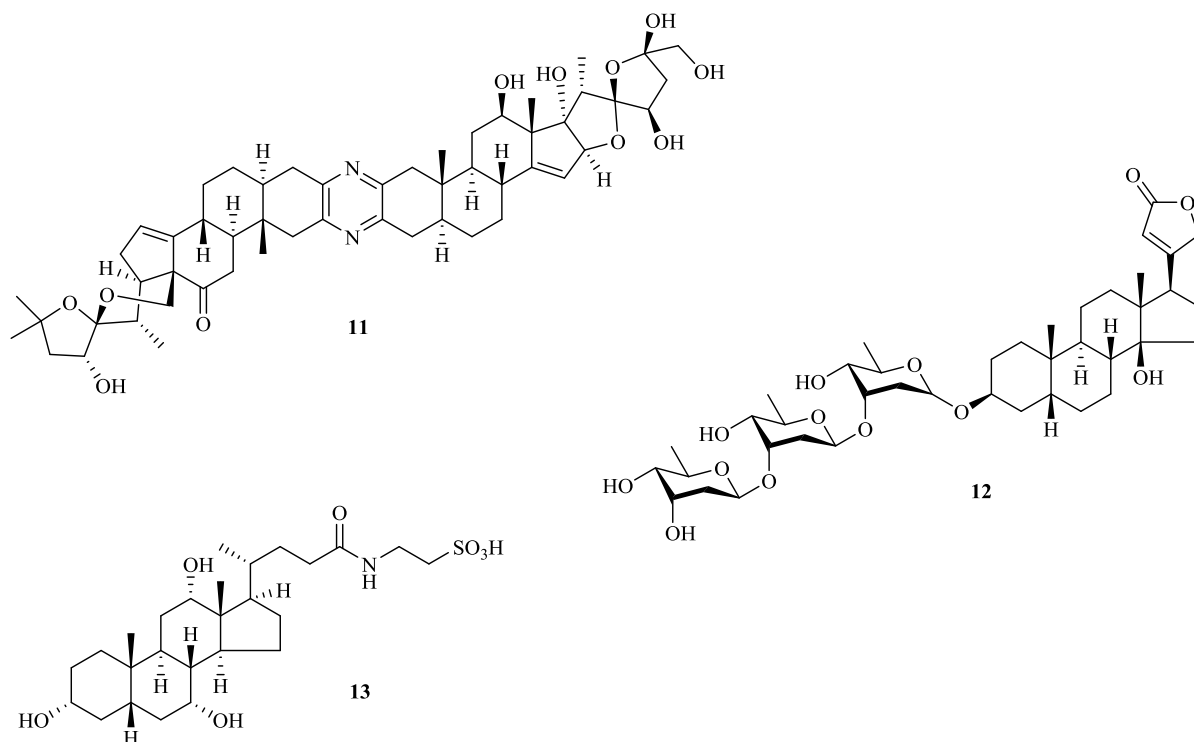


4. ábra. Példák sztteroid hibrid molekularendszerekre

A természetben számos szteránvázis hibrid vegyület fordul elő. A *Cephalodiscus gilchristi* nevű tengeri féregből izolálták a cefalosztatin 1-et [43], mely az **I.** típusnak felel meg. A cefalosztatin egy szteránvázis dimer, melyben a két szteránváz egy pirazin heterocikluson keresztül kapcsolódik egymáshoz, a két D-gyűrűhöz pedig egymástól kissé

eltérő szerkezetű spirociklusok kondenzálódnak (5. ábra, **11**). Erős citosztatikus hatással rendelkezik, azonban a monomerek biológiai hatása jelentősen eltér a hibridétől.

A gyűszűvirág fajok közül a piros gyűszűvirág (*Digitalis purpurea*) és a gyapjas gyűszűvirág (*Digitalis lanata*), valamint a gyöngyvirág (*Convallaria majalis*) vizes kivonatát évszázadok óta alkalmazták a népi gyógyászatban. Hatóanyagaik a szívizomzat működését serkentik, kardiótóniás hatást fejtenek ki. A szteránvázhoz (genin) 3-as helyzetben szénhidrát alegységek kapcsolódnak. A genin rész kardenolid vázas. A szénhidrát rész leggyakrabban glükóz vagy a természetben kevésbé gyakori monoszacharidok (D-cimaróz, D-digitoxóz) lehetnek. Napjainkban közel 100 természetben is előforduló szívre ható glikozid ismert. Alkalmazásukat korlátozza, hogy a terápiás ablakuk nagyon szűk, túladagolásuk szívbénuláshoz vezethet. Legismertebb képviselőjük a digitoxin, amelyben a kardenolidváz 3-as szénatomjához egy triszacharid egység kapcsolódik, mely digitoxózokból áll (5. ábra, **12**). Ugyancsak ehhez a típushoz tartoznak az emberi és állati szervezetben megtalálható ún. páros epesavak, melyekben az epesavak glicinnel vagy taurinnal savamidot képeznek (5. ábra, **13**).

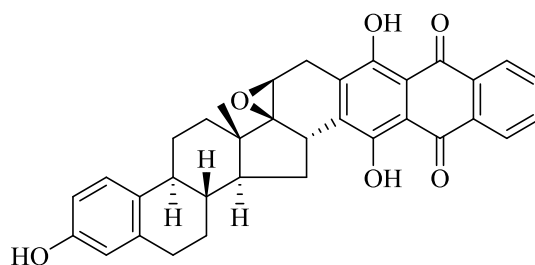


5. ábra. A cefalosztatin I (**11**), a digitoxin (**12**) és a kólsav-taurin páros epesav (**13**) szerkezete

Mindezek alapján tehát nem meglepő, hogy a szteránváz ilyen irányú módosítása, a változatos szerkezetű szintetikus szteroid konjugátumok és hibridek [44] szintézise

napjainkban fontos szerepet tölt be a gyógyszerkutatásban [45, 46], szerteágazó és figyelemre méltó biológiai tulajdonságaik miatt.

Számos, nem természetes eredetű molekula kondenzálható a szteránvázhoz, erre például az antrakinon is lehetőséget kínál. Az ilyen típusú hibrid vegyületek erős biológiai aktivitásúak, daganatellenes hatást fejtenek ki az emberi szervezetben. Egyik képviselőjük az ösztrarubicin (6. ábra, **14**), amely az ösztronnak az antrakinonnal alkotott hibridje. Nyolclépéses szintézisútjának kulcslépése a triciklusos epoxi-tetronnak *Diels-Alder* reakcióval való kapcsolása a szteroidhoz [47].



14

6. ábra. Az ösztrarubicin

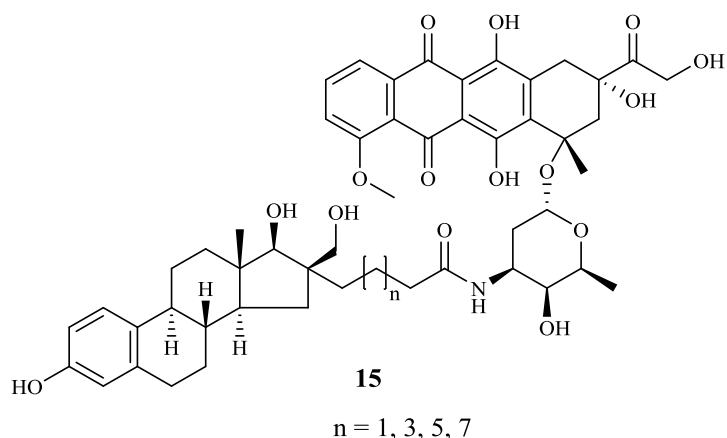
Az irodalomban ismert, hogy az emlőrák sejtekben az ösztrogén receptorok mennyisége/száma túlreprezentált, továbbá az éndiinek potenciális kettősgyök-prekursoraként erős citotoxikus hatást mutatnak. Ezek alapján valósították meg az ösztramiceinek szintézisét [39, 48], melyekben az ösztradiol alapváz D-gyűrűjéhez egy többszörösen telítetlen éndiin E-gyűrű kondenzálódik (4. ábra, **8**).

A **II.** típushoz tartozik az ösztronnak a talaromicinnel alkotott hibridje. A (–)-talaromicin a természetben előforduló mikotoxin. Az SZTE Szerves Kémiai Tanszék Szteroidkémiai Kutatócsoportjában korábban ösztron-talaromicin hibrideket állítottak elő [40, 41] (4. ábra, **9**). A szintézis kiindulási vegyülete egy D-szekoszteroid volt, amely lehetőséget adott az *O*-benzoil-diformil-acetáttal kivitelezhető intermolekulás *Diels-Alder* reakcióra, amely az átalakítás kulcslépése volt. A származékok közül a leghatékonyabb, az ösztron-(talaromicin B) hibrid a ciklofoszfamiddal összemérhető IC_{50} értéket mutatott humán tüdőrák sejteken (A 549).

Bizonyított, hogy a sejtmembránon áthatolni képes szteroid a hozzá kapcsolt biológiailag aktív alegységgel kiterjesztheti az alapvegyület citosztatikus hatását.

A **III.** típusú vegyületek kialakítására korábban már történt kísérlet, ebbe a csoportba sorolható például a doxorubicin-, daunorubicin-, antraciklin-ösztron hibridek.

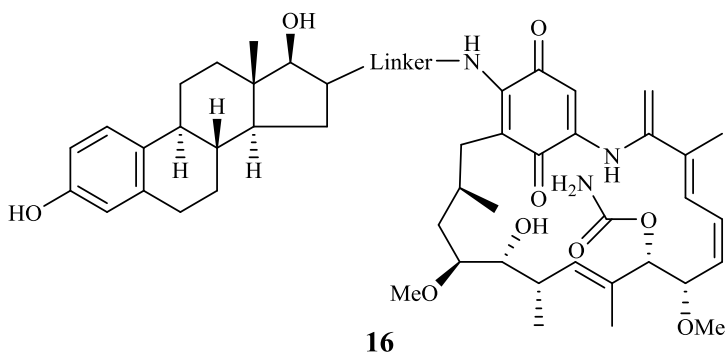
Az antiproliferatív hatásvizsgálatok során ez a vegyülettípus nem mutatott bízható eredményt, feltehetően amiatt, mert a szteránváz C-3-as és C-17-es helyzetű szénatomján végezték a változtatásokat. Később bebizonyosodott, hogy miután a C-3-as és a C-17-es helyzetben lévő funkciók lépnek kölcsönhatásba az ösztrogén receptorral, ezért ezeken a helyeken nem célszerű változtatást végezni. Ezt alátámasztja, hogy *Saha* és munkatársai [49] az ösztradiol C-16-os szénatomján α -térállásban olyan linkert alakítottak ki, mely karboxilcsoportban végződött, amely lehetőséget kínált a doxorubicin (DOX) aminocsoportjával egy savamid kötés létrehozására (7. ábra, **15**).



7. ábra. Az ösztradiol-DOX hibrid

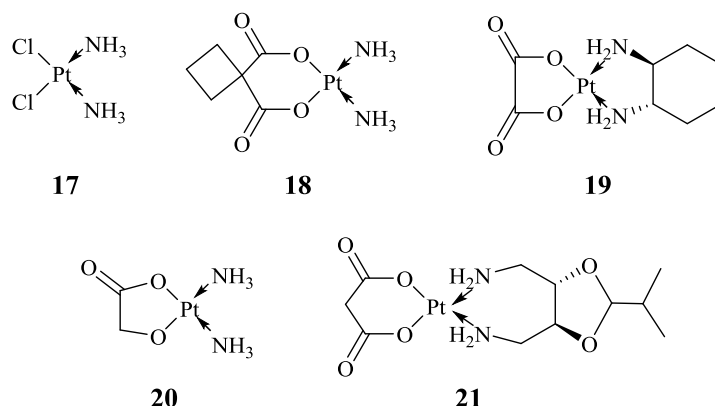
A vegyületek antiproliferatív hatásának vizsgálata során azt a szerkezet-hatás összefüggést tapasztalták, hogy ez esetben a rövid (<5) szénláncú linker az előnyös.

A geldanamycin (GDM) egy olyan antibiotikum, amelyet a *Streptomyces hygroscopicus* baktériumtörzsből izoláltak. Ösztradiollal képzett konjugátuma (8. ábra, **16**) mind a mai napig gyakran alkalmazott hatóanyag a rákterápiában. Antitumor hatása főként emlőrák esetén érvényesül [50].



8. ábra. Az ösztradiol-GDM hibrid

Napjainkban a rákterápiában alkalmazott citosztatikus hatású készítmények egyik leghatásosabb képviselői a Pt(II) központi fémiont tartalmazó vegyületek (9. ábra). Ilyenek például a ciszplatin (**17**), a carboplatin (**18**), az oxaliplatin (**19**), a nedaplatin (**20**) és a heptaplatin (**21**).

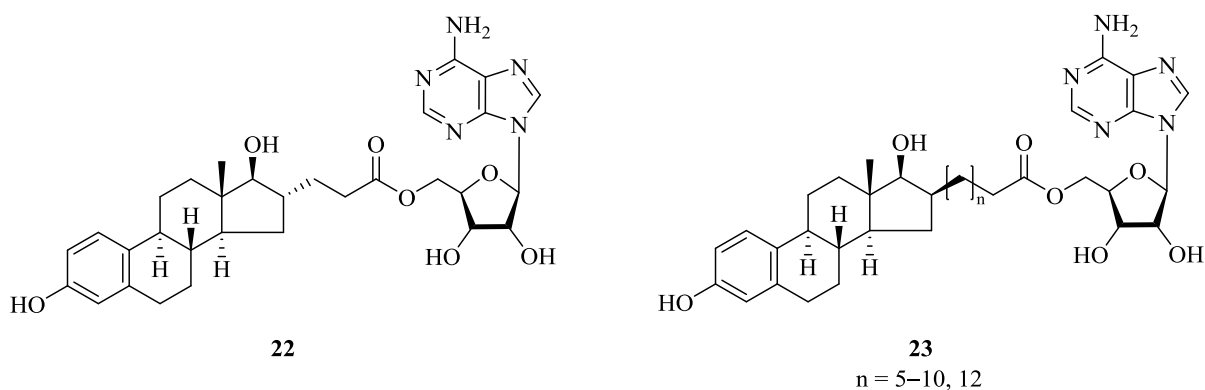


9. ábra. A rákterápiában alkalmazott Pt(II)-tartalmú vegyületek szerkezete

E vegyületek a DNS-hez kötődve fejtik ki hatásukat. Számos törekvés történt az elmúlt években, hogy különböző szterán-, főként ösztéránvázis vegyületeket Pt(II)-iont tartalmazó citosztatikumokkal kombináljanak. Az ilyen típusú vegyületek kimagasló hatást mutattak hormonfüggő megbetegedések (emlőrák) gyógyításában. *Gagnon* és munkatársai [51] olyan linkerrel összekötött Pt(II)-ösztriol hibrideket állítottak elő, melyek nagymértékben gátolták a petefészek és méhnyakrák sejtek proliferációját. A linker azt a célt szolgálja, hogy a platinát kötő piridil szerkezeti egység könnyebben hozzáférhessen a DNS-hez. *Provencher-Mandeville* és munkatársai [42] hasonló szerkezetű, viszont a 17 β -ösztriolhoz 16 α -helyzetben különböző szénatomszámú alkoxi-linkeren keresztül kapcsolták a platinavegyületet (4. ábra, **10**). A szénlánc tagszámának változtatása az oldhatóságra gyakorlatilag nincs hatással, viszont az MTT vizsgálatok során azt a szerkezet-hatás összefüggést tapasztalták az MCF-7 és az MDA-MB-231 emlőrákos sejtek esetén, hogy a linker hosszabbításával nőtt a citotoxikus hatás. Ezek alapján számos, változatos szerkezetű ösztérán- és androsztéránvázis platinatartalmú vegyületet állítottak elő [52–65], melyek közül a legtöbb jelentős antiproliferatív hatással rendelkezik.

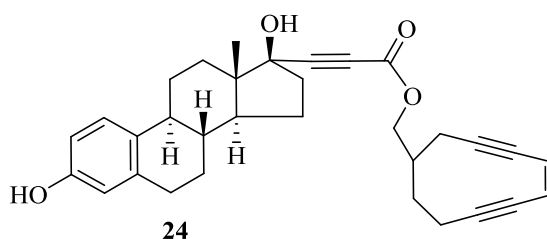
Poirier és munkatársai az ösztradiol 16-os szénatomjához α - és β -térállásban is [66, 67], több szénatomszámú linkeren keresztül adenzin egységet kapcsoltak (10. ábra, **22**, **23**). Az így előállított vegyületek a 17 β -HSD (17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz) enzim – mely az emberi szervezetben az ösztradiol-ösztéron átalakulást katalizálja – alkalmas inhibitorának

bizonyultak. Az ösztradiol-ösztрон átalakulás a szervezetben meghatározó mitogén folyamat, ezért fontos a 17 β -HSD enzim aktivitásának csökkentése, mely által az ösztradiol koncentrációja csökken a rákos sejtekben.



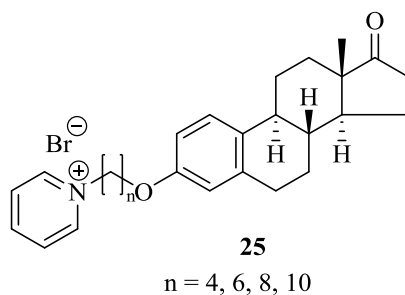
10. ábra. Ösztрон-adenozin konjugátumok

Olyan szteroid-éindiin szintézisét is megvalósították [68], amelyben az ösztradiol 17-es szénatomjához észter szerkezetű linkerén keresztül kapcsolódik az éindiin alegység (11. ábra, **24**), nem pedig közvetlenül a vázhoz kondenzálva [38, 39] (4. ábra, **8**).



11. ábra. Az ösztránvázhoz linkerén keresztül kapcsolódó éindiin

Schönecker és munkatársai [69] olyan ösztрон-(ω -piridíniumalkil)-étereket szintetizáltak (12. ábra, **25**), melyek figyelemreméltó antiproliferatív és antibakteriális hatással rendelkeznek. A szerkezetmódosítás az A-gyűrű C-3 helyén történt. A linker hosszának növelésével az antibakteriális hatás erősödését tapasztalták.

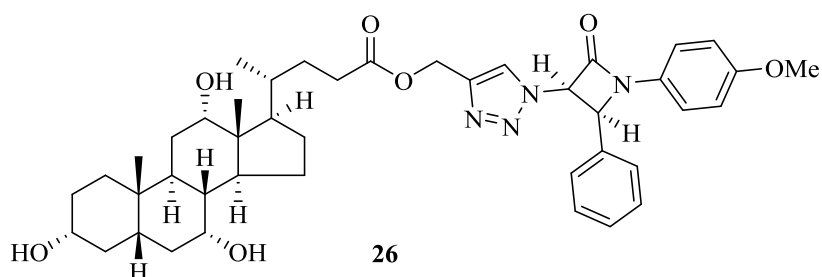


12. ábra. Az ösztрон-(ω -piridíniumalkil)-éterek szerkezete

Az irodalomban számos olyan szteránvázás hibrid vegyület előállítására került sor, melyek esetében a vivőmolekula androsztán- [70, 71], pregnán- [72, 73], kolán- [74–77] vagy kolesztánvázás [78–80].

Az utóbbi húsz évben a különböző triazol származékok a tudományos érdeklődés középpontjába kerültek, annak köszönhetően, hogy előállításukat egyszerűsítette a click kémia elterjedése, valamint bebizonyosodott, hogy szerteágazó biológiai hatással rendelkeznek. Az előállított változatos szerkezetű triazolok antibakteriális [81], anti-HIV [82], allergia ellenes [83] és/vagy citosztatikus [84] hatással rendelkeznek. Az utóbbi tíz évben továbbá, egyre több példa jelent meg az irodalomban a szteránvázhoz közvetlenül kapcsolódó triazol származékok előállítására és vizsgálatára [85–90]. Ugyanakkor a kutatók nem törekedtek a triazolt hordozó szénatom konfigurációjának megváltoztatására, ezáltal sem a különböző sztereoizomerek közötti különbség farmakológiai szempontból való vizsgálatára, sem pedig a különböző szénatomszámú linkerrel a vázhoz kapcsolt triazolil-származékok előállítására és vizsgálatára sincs példa.

Aher és munkatársai [91] kólsav és dezoxikólsav dimereket állítottak elő [2+3] cikloaddícióval a C-3, C-11 és C-24 helyzetben linkerként triazolgyűrűt alkalmazva. Figyelemreméltó gombaellenes és antibakteriális hatással rendelkeznek a kólsavhoz egy aciloxi-triazolil linkert tartalmazó szteroid- β -laktám hibrid vegyületek is [92] (13. ábra, **26**).

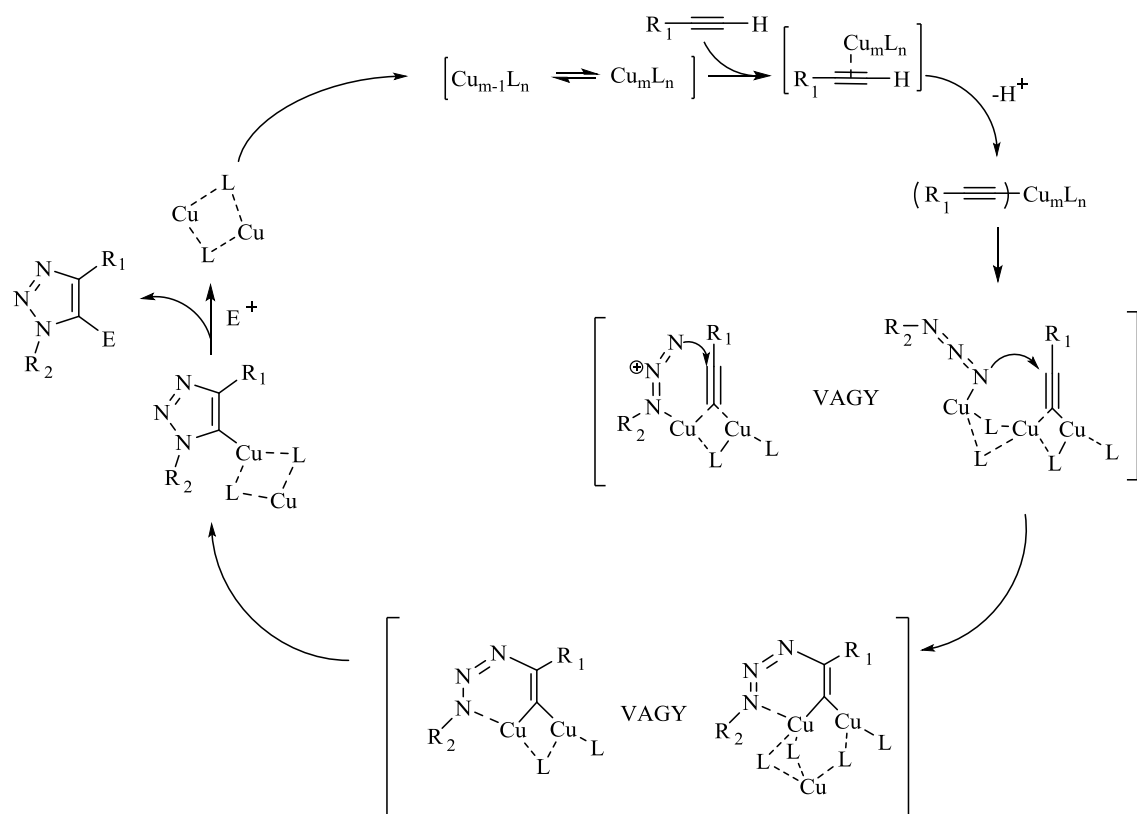


13. ábra. A kólsav- β -laktám hibrid szerkezete

A triazolok előállításának legegyszerűbb módja az 1,3-dipoláris cikloaddíció. A reakcióban, jellegét tekintve egy dipolarofil és egy 1,3-dipólus jellegű molekula reagál egymással. A dipolarofilek általában szén-szén, szén-nitrogén, kettős vagy hármas kötéssel rendelkeznek, illetve karbonil származékok is lehetnek. Az 1,3-dipólusok preparatív kémiai tárháza pedig szinte kimeríthetetlen, szerkezetüket tekintve két csoportba oszthatók; az allil és a propargil-allenil típusúakra. Az 1,3-dipólusok előállítása *in situ* módon történik a reakció során. A triazolok előállítása szempontjából az azid-alkin [3+2] cikloaddíció a legfontosabb. A jelenség már régóta ismert az irodalomban [93].

A folyamat értelmezését *Huisgen* adta meg [94]. Az azid komponens a dipólus, mely a propargil-allenil típusba sorolható, a terminális vagy láncközi alkin pedig a dipolarofil. A reakció során két regioizomer, az 1,4- és az 1,5-diszubsztituált triazol keletkezik közel azonos mennyiségben. A termékelegy képződésének magyarázata, hogy a két regioizomer képződésének aktiválási energiái közel azonos nagyságúak [95]. A triazol funkció jelenléte számos szempontból előnyös a molekula tulajdonságait tekintve. Elektronszerkezete hasonlít az aminocsoportéra, melyet a természetben is előforduló, erős biológiai hatással rendelkező vegyületek is gyakran hordoznak; oxidációval, redukcióval és hidrolízissel szemben viszonylag érzéketlen. A triazolgyűrű a meglehetősen nagy dipólusmomentuma miatt H-híd kötés kialakítására képes, mely elősegíti a receptorkötődést az élő szervezet vizes közegében [96], az N-2 és N-3 nitrogénatom akceptorként, valamint a gyűrű egyetlen hidrogénje a C-5-ös atomon donorként viselkedhet.

Az említett kedvező tulajdonságok alapján a kutatók a reakció regioszelektivitásának növelését tűzték ki célul. 2002-ben *Sharpless* és *Meldal* megoldották az 1,4-diszubsztituált triazolil vegyületek előállításának a regioszelektivitását a Cu(I)-katalizált azid-alkin (CuAAC) 1,3-dipoláris cikloaddícióval [97–99]. Kitűnt, hogy a Cu(I)-ion által katalizált folyamat 10^7 -szer gyorsabban megy végbe, mint a klasszikus reakciókörülmények között. Így alacsonyabb hőmérsékleten, akár már szobahőmérsékleten is lezajlik az átalakulás, mind szerves, mind vizes közegben. A reakció sebességnövekedésének indoklására még ma sincs elfogadott magyarázat. Ugyanakkor bizonyított, hogy a katalitikus körfolyamat nem a periciklusos reakciónál megszokott koncertáló mechanizmussal megy végbe, hanem többlépéses folyamattal magyarázható [100] (14. ábra).

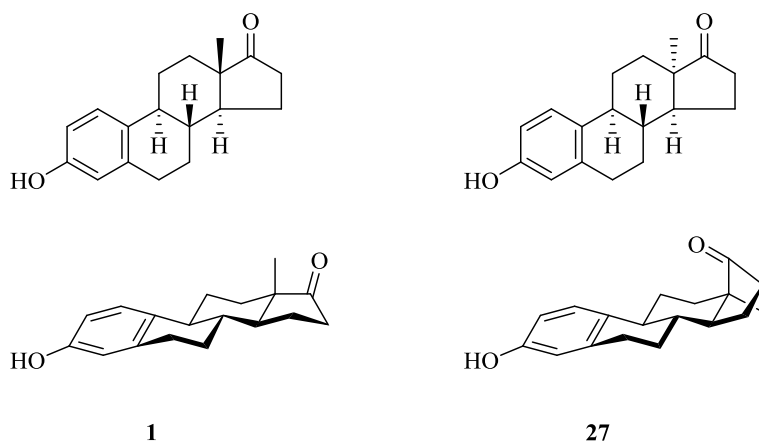


14. ábra. A CuAAC feltételezett reakciómechanizmusa

A szerves [101–103] és vizes [96, 104] közegben végrehajtott click reakciók körülményeinek optimalizálásáról 2002 óta számos közlemény jelent meg. A triazolil-származékok előnyös biológiai tulajdonságaik alapján, valamint előállításuk egyszerűbbé válása és a reakciókörülmények optimalizálása óta a tudományos érdeklődés középpontjába kerültek.

2.2. Az *epi*-öszttron

Kevés példa található az irodalomban az *epi*-öszttron (13 α -öszttron, **27**) származékok előállítására és vizsgálatára. Ennek oka, hogy viselkedésük kémiai szempontból jelentősen eltér a természetes sorbéli öszttron (**1**) vegyületekhez képest. Nem csak kémiai, de farmakológiai szempontból is jelentős különbség van a származékaik között. Amíg a természetes öszttron (**1**) jelentős ösztrogénhatással rendelkezik, addig az *epi*-öszttron (**27**) esetében ez a hormonhatás csaknem teljesen megszűnik [100]. Ahogy a bevezetésben tárgyaltuk, a természetes és az *epi*-öszttron (**27**) gyűrűinek konformációja merőben eltérnek egymástól [1, 2] (15. ábra). Az *epi*-öszttron (**27**) α -térállású anguláris metilcsoportja *pseudo-axiális* helyzetben van, a D-gyűrű *pseudorotációt* szenvedhet, így elméletileg a C-gyűrű két stabil konformációt is felvehet; székes, illetve csavart kád [1] konformációt. Mindezek alátámasztják, hogy a két vegyület között nem csak kémiai, hanem farmakológiai szempontból is lényeges különbség van. Az *epi*-váz konformációs tulajdonsága tehát a citotoxicitásra is hatással van, ennek alapján pedig felmerül az igény az előző fejezetben tárgyalt hibrid vegyületek *epi*-sorbéli rokonvegyületeinek szintézisére és vizsgálatára.



15. ábra. Az öszttron (**1**) és az *epi*-öszttron (**27**) szerkezete és gyűrűik konformációi

Bár az 1940-es években *Butenandt* és munkatársai [105] figyelték meg először egy, az öszttron fotokémiai izomerizációja során fellépő termék képződését – melyet ők *lumi*-öszttronnak neveztek –, csak az 1990-es években sikerült egy egylépéses, könnyen kivitelezhető izomerizációs módszert kifejleszteni az öszttránváz C-18-as, β -helyzetben lévő metilcsoportját hordozó 13-as szénatomjának epimerizálására.

1962-ben *Wherli* és munkatársai [106] 17-oxo-szteroidok fotokémiai reakcióit vizsgálták, így izomerizálták sikeresen szintén a 13-as szénatomot a 3 β -acetoxi-17-oxo- Δ^5 -androsztán esetében.

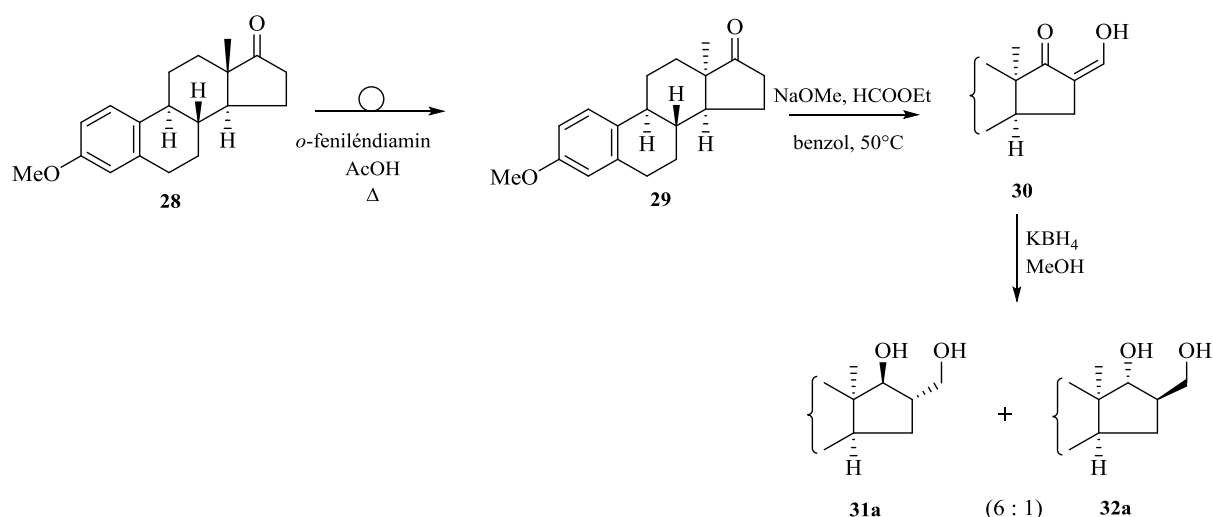
Egy évtizeddel később, már klasszikus kémiai módszerrel is sikeresen végrehajtották az epimerizációt [107]. A 17-hidroxiimin-szteroidokat piridinnel kezelve, jégecetben forralva 13-*epi*-énimid és 13-*epi*-énamid keverékét kapták 1:1 arányban, melyeket oszlopkromatográfiás módszerrel választottak szét. Savas hidrolízis után pedig 17-oxo-13-*epi* származékot kaptak.

A módszer 1992-ben került továbbfejlesztésre [108]. A módszer szerint az acetoxiiminoszteroidokat ecetsav-anhidrid/oktán elegyben forralva, nikkel por jelenlétében is lezajlik az izomerizáció.

A napjainkban alkalmazott módszert *Yaramenko* és *Khvat* [109] fejlesztette ki androsztánvázis vegyületeken. Jégecetben való forralással, *o*-feniléndiamin jelenlétében sikeresen izomerizálták a 13-as szénatomot. A reakció lejártszódása feltételezhetően ion-gyök képződéssel járó mechanizmusú, ezt támasztja alá, hogy a reakcióelegy kezdetben színtelen, majd mélykék színűvé változik, valamint az UV-spektrumban egy jellegzetes abszorpciós sáv is megjelenik. A pontos mechanizmus még napjainkban sem tisztázott.

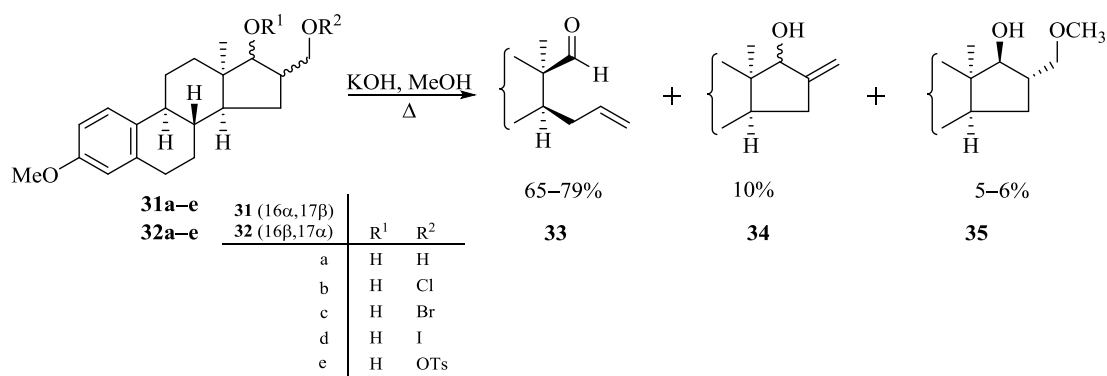
A tématerület a kutatók körében még így sem vált népszerűvé, mert az *epi*-származékok D-gyűrűjének flexibilitása miatt a vegyületek kémiai viselkedésekevessé kiszámítható, így viszonylag kevés közlemény látott napvilágot az utóbbi 20 évben.

Az SZTE Szerves Kémiai Tanszékének Szteroidkémiai Kutatócsoportjában nagy hagyományra tekint vissza a 13-*epi*-öszttron származékainak előállítása és vizsgálata. *Mernyák* és munkatársai D-gyűrűben módosított *epi*-öszttron származékokat állítottak elő [110]. Első lépésben a 3-metoxiöszttront (**28**) *Yaramenko* és *Khvat* [109] módszerét alkalmazva 3-metoxi-13 α -öszttront (**29**) kaptak. A származékok előállítására *Claisen*-kondenzációval szintetizálták a 3-metoxi-16-hidroximetilidén-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ont (**30**), melynek KBH₄-es redukciójával két *transz* diasztereomer (**31a**, **32a**) képződését tapasztalták, 6:1 arányban. A fő izomer a 16 α ,17 β -diol (**31a**) volt (16. ábra).



16. ábra. A két *transz* 3-metoxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13 α -ösztira-1,3,5(10)-trién (**31a**, **32a**) izomer sztereoszelektív előállítása

További szinten ekvivalensek előállítására az izolált *transz*-diolokból (**31a**, **32a**) 1,3-halohidrin származékokat (**31b–e**, **32b–e**) állítottak elő [111, 112], melyek bázikus közegben történő metanolízisével a D-gyűrű *Grob*-szerinti fragmentációja következett be, amely D-szekosztteroidhoz (**33**) vezetett (17. ábra).



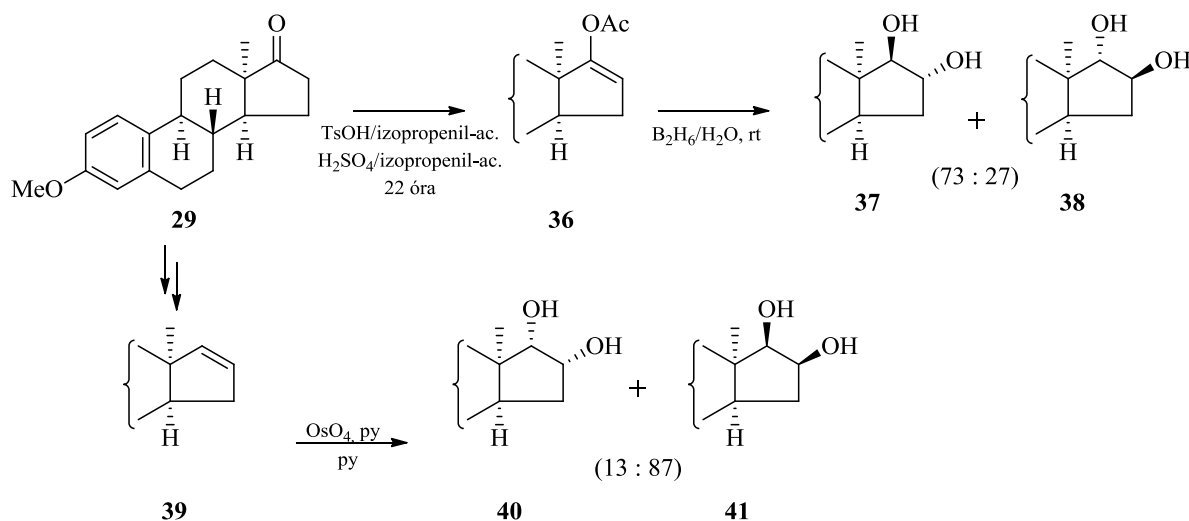
17. ábra. A 3-metoxi-16-halometil-17-hidroxi-13 α -ösztira-1,3,5(10)-trién vegyületek bázikus közegű metanolízisével kapott D-szekoaldehid előállítása

A fragmentációs folyamatot eliminációs átalakulás kísérte, melléktermékként 3-metoxi-16-metilidén-17 β -hidroxi-13 α -ösztira-1,3,5(10)-triént eredményezve (**34**), valamint kis mennyiségben a 16-metoximetil származék (**35**) képződését is megfigyelték (17. ábra). Fragmentáció akkor következik be, amikor egy nukleofug csoport megfelelően távol helyezkedik el az alkalikus közegben kialakuló alkoholátcsoporttól, így a várt gyűrűzárási reakció nem kedvezményezett. A folyamatot gyakran kíséri szubsztitúciós vagy eliminációs

reakció [113]. A fragmentált végtermék, a D-szekoaldehid (**33**) szintetikus szempontból igen fontos, számos további átalakítás során kiindulási szüntónként szolgál.

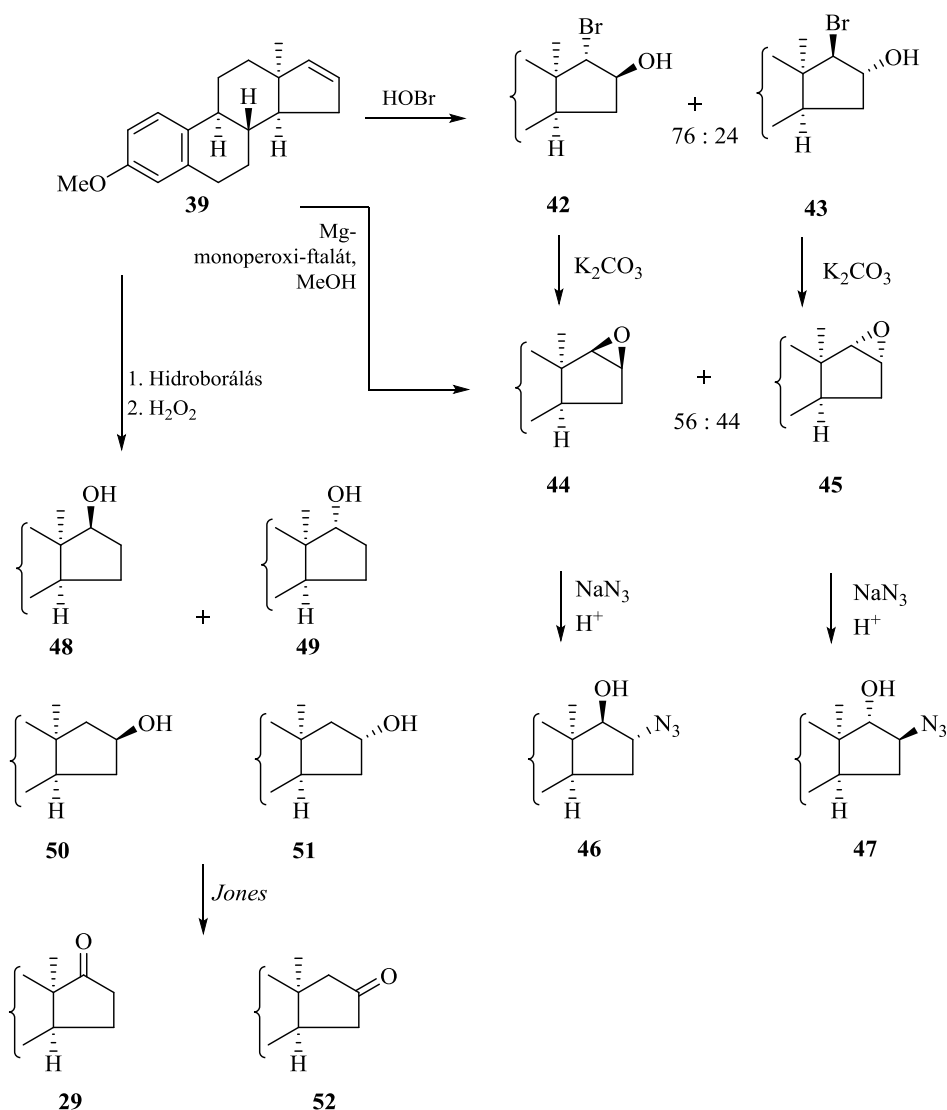
A δ -alkenil-D-szekoaldehid, -D-szekoalkohol és -D-szekokarbonsav nem csak a természetes és az *epi*-ösztion sorban, hanem további szteránvázis vegyület esetében is fontos kiindulási anyaga az intramolekulás gyűrűzárási reakcióknak, melyekkel bővített tagszámú D-gyűrűt, D-homo származékokat lehet előállítani [114]. A vizsgálatok bebizonyították, hogy a bővített tagszámú D-gyűrűvel rendelkező ösztionvázis vegyületek ösztrogén hatása gyengébb, mint a természetes sorbeli ösztionvegyületeké, viszont erős citosztatikus hatással rendelkezhetnek [115]. Ez indokolta a Tanszékünkön végzett számos kísérletet a természetes és „*epi*-vázú” D-homoösztion származékok előállítására és vizsgálatára [116–121].

A két *transz* 16-hidroximetil-17-hidroxiösztion származék előállításával [110] szinte egyidőben Schönecker és munkatársai egy olyan sztereoselektív szintézissort dolgoztak ki, mellyel az ösztion-3-metil-éter sorban a 16,17-diolok mind a négy lehetséges diasztereomerének előállítása lehetségessé vált [122] (18. ábra). Kiindulási anyaguk a 13 α -ösztion-3-metil-éter (**29**) volt, Nambara módszerét [123] alkalmazva megkapták az enolacetátot (**36**), melynek hidroborálása a *transz*-16,17-diolokhoz (**37**, **38**) vezetett. A 16 α ,17 β -diol (**37**) és a 16 β ,17 α - (**38**) 73:27 arányban képződött. A *cisz*-diolok előállításának érdekében a 13 α -ösztion-3-metil-éter (**29**) D-gyűrűjében több lépésben kialakítottak egy Δ^{16} kettős kötést (**39**), melynek OsO₄-dal történő oxidálása vezetett a két *cisz*-diasztereomer (**40**, **41**) képződéséhez. A 16 α ,17 α - (**40**) és a 16 β ,17 β -diol (**41**) aránya az oszlopkromatográfiás elválasztás után 13:87-nek adódott.



18. ábra. A 3-metoxi-13 α -ösztion-1,3,5(10)-trién-16,17-diolok lehetséges négy izomerének előállítása

Ugyanebben az évben hasonló módon állítottak elő Tanszékünkön [124] D-gyűrűben szubsztituált alkoholokat Δ^{16} kettős kötésre történő addícióval és epoxidálással (19. ábra).



19. ábra. A 3-metoxi-13 α -ösztro-1,3,5(10),16-tetraén (**39**) Δ^{16} kettős kötésére történő addíciós reakciói

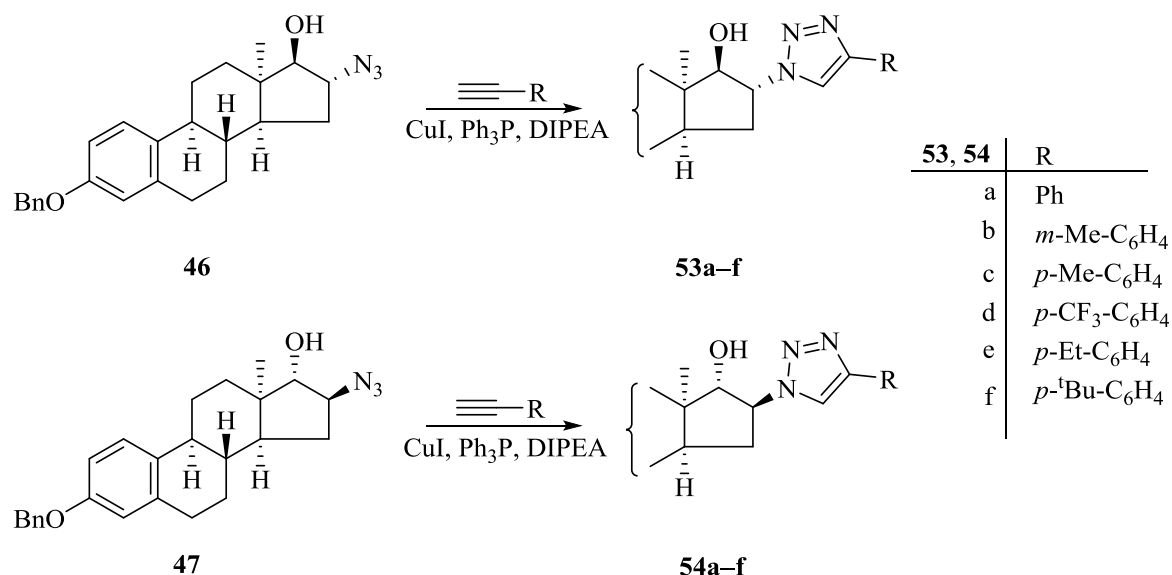
A brómadaddíció során a HOBr-at *in situ* N-bróm-szukcinimid/H₂O reakciójában nyerték DMSO-ban reagáltatva a szteroid olefinnel. A keletkező két *transz*-brómhidrín (**42**, **43**) aránya 76:24 (16 β ,17 α : 16 α ,17 β) volt. Ez a reakció bizonyítja, hogy az elektrofil bromid támadása az α -oldal felől történik. A következő lépésben a keletkezett brómhidrineket (**42**, **43**) epoxid gyűrűvé zárták, K₂CO₃ segítségével. Ebben az esetben a β -epoxid (**44**) a fő termék az α -epoxid (**45**) képződése mellett. Abban az esetben, ha a kiindulási olefint (**39**) magnézium-monoperoxi-ftaláttal reagáltatták metanolos közegben, direkt az epoxidokhoz (**44**, **45**) jutottak. Az átalakítás szelektivitási szempontból nem túl előnyös, mivel a β -epoxid (**44**)

és az α -epoxid (**45**) 56:44 arányban képződik. Ezután hidrogén-azid nukleofil támadásával felnyitották az epoxid gyűrűt, mely hatékonyabb módszernek bizonyult, mint a direkt brómhidrinre történő addíció. A hidroborálás esetén pedig azt találták, hogy a képződő alkoholok (**48–51**) sztereokémiája erősen függ a hidroboráló szer anyagi minőségétől. Valamint azt is megfigyelték, hogy az általuk alkalmazott különböző nukleofilek támadása a molekula mely oldalán valószínűsíthető. Az OsO_4 és a 9-borabiciklo-[3,3,1]-nonán (9-BBN) 90%-ban β -oldali támadó, a HOBr azonban közel 80%-ban az α -oldalról támad.

A természetes öszttron sorba tartozó vegyületek farmakológiai hatása meglehetősen sokrétű, lehetnek szulfatáz inhibitorok [125, 126], aromataáz inhibitorok [127] vagy HSD gátlók [128–132]. A szerkezet módosításával pedig lehetőség van újabb öszttron-alapú, esetlegesen antitumor hatású gyógyszerjelölt molekulák előállítására. Felmerült a kérdés, hogy hasonló szerkezetű anyagok *epi*-öszttron váz esetében hogyan viselkednének farmakológiai szempontból.

A korábban már előállított két *transz* azidoalkohol (**46**, **47**) azidocsoportja pedig kiváló lehetőséget kínált N-tartalmú heterociklusok kialakítására az *epi*-öszttron vázon. A click reakció kísérleti körülményei között a vázhoz közvetlenül kapcsolódó, 16α - és 16β -triazolil származékaikat (**53a–f** és **54a–f**) állítottak elő *epi*-öszttron-3-benzil-éter sorban [133] (20. ábra).

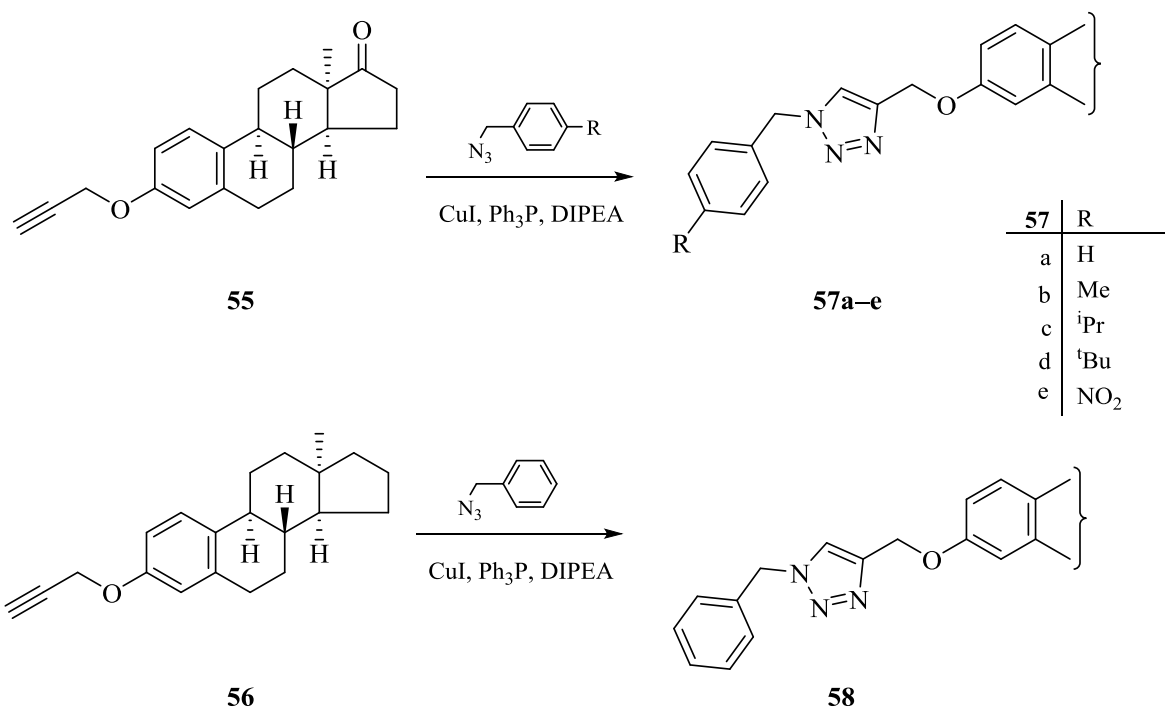
Az előállított vegyületek antiproliferatív hatását HeLa (méhnyakrák), A2780 (petefészekrák), A431 (bőrlaphámrák) és négyféle emlőrák (MCF-7, T47D, MDA-MB-231, MDA-MB-361), valamint fibroblaszt sejtek (MRC-5) esetében vizsgálták. Az eredmények azt mutatták, hogy azon 16β - és 17α -triazolil izomerek IC_{50} értéke, melyek *p*-helyzetben alkilfunkciót hordoznak, összemérhető a ciszplatin referencia vegyületével. Az előállított vegyületek mindegyike hormonálisan inaktívnak bizonyult.



20. ábra. A *trans*-16-triazolil-13 α -ösztán vázas diasztereomerek (**53a–f** és **54a–f**) előállítása

Az *epi*-ösztán váz 3-as helyzetében is építettek ki különbözően szubsztituált triazolgyűrűket [134]. Ebben az esetben azonban a szteroid volt a dipolarofil, tehát a C-3-as helyzetű oxigénen a nemrégiben kidolgozott módszerrel [135, 136] kialakítottak egy terminális alkin funkciót (**55**, **56**), majd ezt változatos szerkezetű aromás azidokkal kapcsolták össze click reakcióval (21. ábra).

Az előállított vegyületek (**57a–e**, **58**) antiproliferatív hatását 4 humán ráksejtvonalon vizsgálták (HeLa, MCF-7, A431, A2780) *in vitro* körülmények között. A diasztereomer 16-triazolil származékok szelektívnek bizonyultak HeLa ráksejtek esetében, az összes vegyület szubmikromólos tartományba eső IC₅₀ értékkel rendelkezik. Összehasonlítva a korábban előállított [133] 16 α - és 16 β -triazolil származékok (**53a–f** és **54a–f**) IC₅₀ értékeivel, megállapíthatjuk, hogy 3-as helyzetben kialakított triazol származékok esetében egy nagyságrenddel nő a citosztatikus aktivitás. Előállítottak olyan származékot (**58**) is, amellyel a D-gyűrű szubsztituenseinek hatását kívánták vizsgálni. A kísérletek igazolták, hogy 17-keto vagy OH-funkció mindenképp szükséges az antiproliferatív hatás kifejtéséhez.



21. ábra. A 3-as helyzetben szubsztituált 13 α -ösztrán származékok (57a-e) előállítása

3. Célkitűzés

Az irodalom tanulmányozása után merült fel a gondolat, hogy szükség lenne egy átfogó vizsgálatra arra vonatkozóan, hogy a hibrid vegyületek farmakológiai hatását hogyan befolyásolja a linker anyagi minősége, annak hossza, valamint sztereokémiai tulajdonságai.

Elsőként olyan sztereoizomer androsztánvázak vegyületek előállítását tűztük ki célul, amelyek esetében két lehetséges izomer létezhet, ahol a heterociklus közvetlenül a szteránvázhhoz kapcsolódik.

Ezek után, olyan több sztereocentrumot tartalmazó ösztránvázak kiindulási vegyületek előállítására törekedtünk, amelyek lehetőséget adnak arra, hogy a heterociklust egyetlen szénatommal kössük a vázhoz, ezáltal a különböző sztereoizomerek összehasonlító farmakológiai hatásának vizsgálata után szerkezet-hatás összefüggéseket vonhassunk le.

Továbbá felkeltette az érdeklődésünket, hogy az antiproliferatív hatás hogyan változik, ha több szénatom hosszúságú linkerrel kapcsoljuk össze a szteránvázat és a másik, lehetőleg biológiailag aktív egységet.

Felmerült az igény, hogy vizsgálatainkat kiterjesszük az *epi*-ösztron sorra is, hiszen az irodalmi összefoglalóból kitűnik, hogy ezidáig ilyen irányú törekvés nem történt, pedig az eddigi eredmények alátámasztják a téma indokoltságát. Célunk volt, hogy az előállított hibrid vegyületek előállítását *epi*-ösztrán alapvázak származékokkal megismételjük.

A hibrid vegyületek előállításánál az alkalmazott szintetikus módszer meghatározza az újonnan beépülő szubsztituens helyét és térhelyzetét. Ugyanakkor eddig nem történtek kísérletek a különböző sztereoizomer hibrid molekulák közti farmakológiai hatás különbségének vizsgálatára. Nem történt összehasonlító kísérlet mindeddig, amely azt vizsgálta volna, hogy az adott sztereoizomer hibridek egyéb szubsztituensei (például az ösztránváz esetében a 3-as helyzetben lévő funkciós csoport jellege) hogyan befolyásolják a biológiai aktivitást.

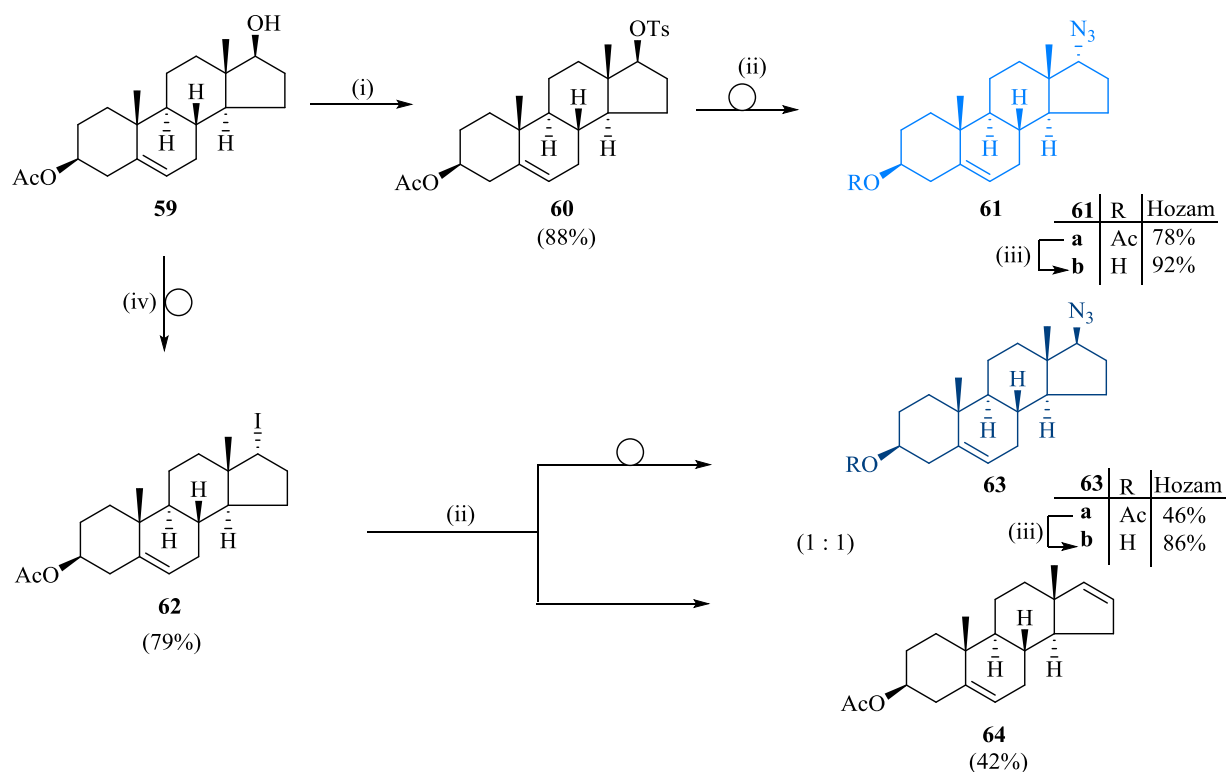
4. Kísérleti eredmények tárgyalása

4.1. A 17-triazolil-androszt-5-én epimerek (65a–o és 66a–o) előállítása [145]

A C-17 exo-heterociklusos vegyületek alkalmazása a rákterápiában már nem újkeletű. A vegyületcsoport legjelentősebb képviselője az abirateron és a galateron [137, 138]. Kutatócsoportunkban már számos heterociklust tartalmazó androsztánvázis vegyület előállítása és biológiai hatásának vizsgálata megtörtént [139–144]. A biztató kísérleti és farmakológiai eredmények miatt, olyan 1,4-diszubsztituált-1,2,3-triazolil származékokat állítottunk elő, amelyek esetében a heterociklus közvetlenül kapcsolódik a C-17 atomhoz [145]. Lehetőségünk adódott két epimer kiindulási anyag click reakcióban való alkalmazására a triazolil-származékok előállításakor, így a két vegyületsor farmakológiai hatásának összehasonlítására.

A triazolok előállításához kiindulási anyagként a 3 β -hidroxi-17 α - és a 3 β -hidroxi-17 β -azidoandroszt-5-ént (**61b**, **63b**) választottuk. A kiindulási vegyületek előállításának módja meghatározza a beépülő azidocsoport helyét és térhelyzetét a szteránvázon. Előállításukat a 3 β -acetoxi-17 β -hidroxi-androszt-5-én (**59**) vegyületből végeztük (22. ábra). Első lépésben *p*-toluolszulfonil-kloriddal, piridines közegben észteresítettük, majd az így kapott a 3 β -acetoxi-17 β -*p*-toluolszulfonil-androszt-5-ént (**60**) *N,N*-dimetil-formamidban (DMF) NaN₃-dal reagáltatva *Walden* inverzióval jutottunk a 3 β -acetoxi-17 α -azidoandroszt-5-én (**61a**) vegyülethez [146]. *Zemplén* szerinti dezacetilezéssel pedig megkaptuk a triazolok előállításához szükséges 3 β -hidroxi-17 α -azidoandroszt-5-ént (**61b**).

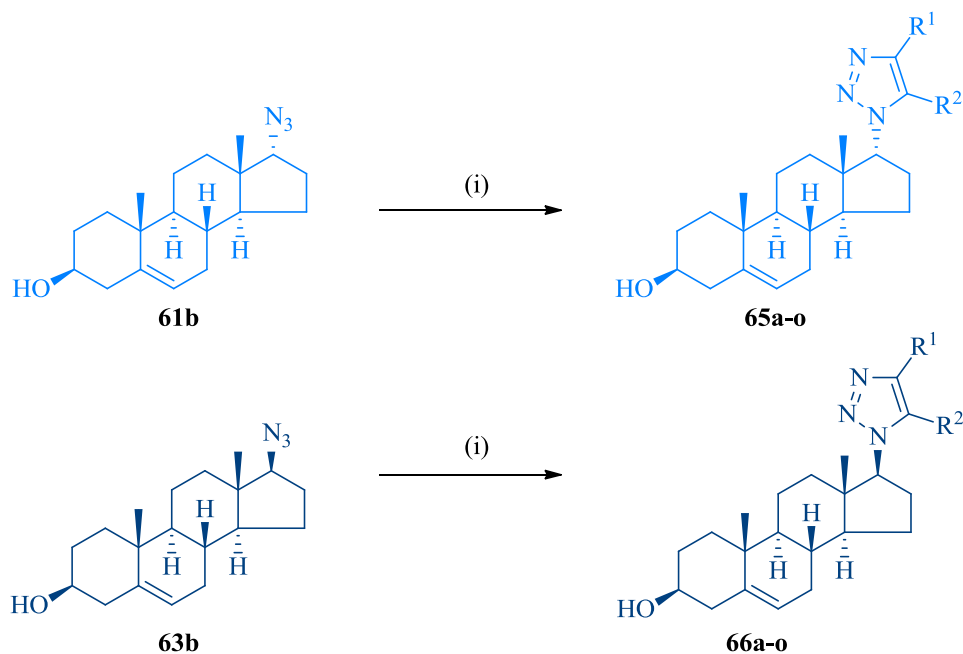
A 3 β -acetoxi-17 β -hidroxi-androszt-5-én (**59**) jódozása az *Appel* reakció kísérleti körülményei között, *Walden* inverzióval szolgáltatva a 3 β -acetoxi-17 α -jód-androszt-5-én (**62**) vegyületet. A 17 α -jód azidocsoportra történő cseréjével kaptuk a 3 β -acetoxi-17 β -azidoandroszt-5-ént (**63a**). Ennek dezacetilezése vezetett a 3 β -hidroxi-17 β -azidoandroszt-5-én (**63b**) származékhoz. A cserélődési folyamatot jelentős elimináció kísérte, így a 3 β -acetoxiandroszt-5,16-dién (**64**) képződött. Az eliminációs termék megjelenése nem meglepő, hiszen az azid támadása a β -oldal felől kell, hogy történjék, így a β -helyzetben lévő anguláris metilcsoport nagymértékű térgátló hatása érvényesül.



22. ábra. A 3β-hidroxi-17α- és a 3β-hidroxi-17β-azidoandroszt-5-én izomerek (**61b**, **63b**) sztereoszelektív szintézise

Reakciókörülmények: (i) TsCl (1,5 ekv.), piridin, rt, 24 óra; (ii) NaN₃ (4,0 ekv.), DMF, 100 °C, 48 óra; (iii) NaOMe (0,5 ekv.), MeOH, 24 óra; (iv) Ph₃P (4,0 ekv.), imidazol (4,0 ekv.), I₂ (4,0 ekv.), toluol, 80 °C, 2 óra.

Az előállított 3β-hidroxi-17α-azidoandroszt-5-ént (**61b**) és a 3β-hidroxi-17β-azidoandroszt-5-ént (**63b**) dipólusként reagáltattuk a Cu(I) katalizálta azid-alkin cikloaddíciós reakcióban, különböző alifás és aromás terminális alkin funkciót hordozó dipolarofilekkel. Az alkin kiválasztásánál törekedtünk a változatosságra, így különböző módon szubsztituált fenilacetilénekkel, kisebb térkitöltésű cikloalkil-acetilénekkel, 2-piridilacetilénnel, fenil-propargil-éterrel és propargil-benzoátokkal hajtottuk végre a click reakciót. A reakciókat diklórmetánban végeztük, katalizátorként Cu(I)I-ot használtunk TEA (triethyl-amin) jelenlétében. Az átalakulások 24 óra alatt a diklórmetán forráspontján váltak teljessé (23. ábra). A click reakciók hozama nagyban függött az alkalmazott alkin szerkezetétől.



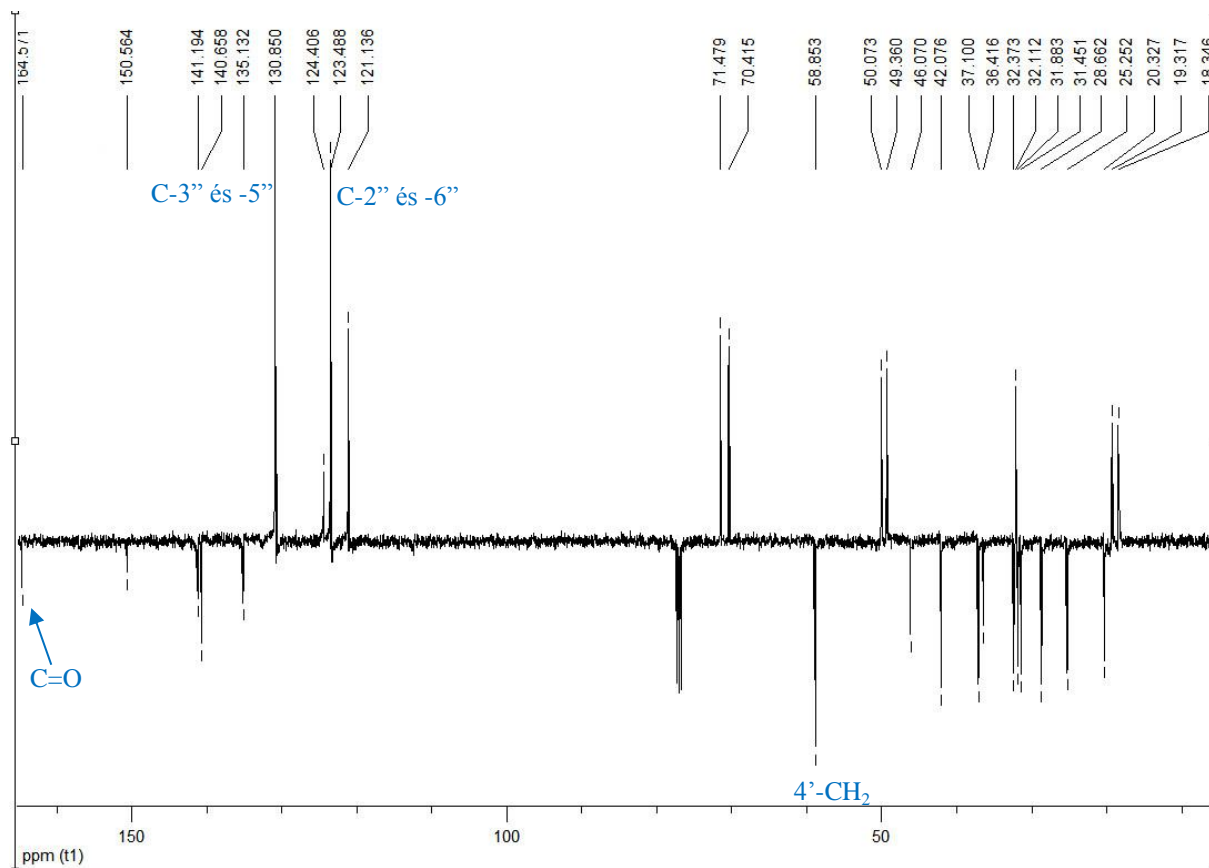
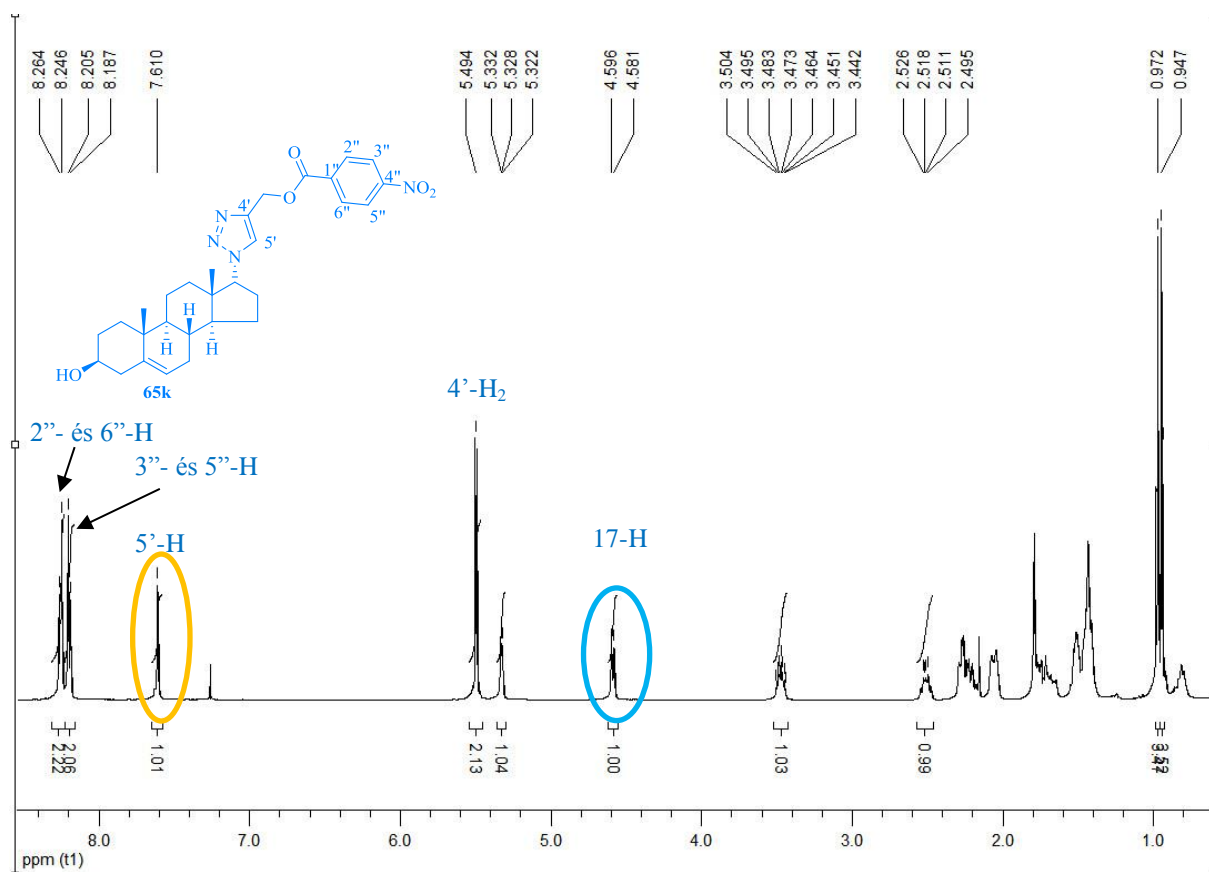
65, 66	R ¹	R ²
a		H
b		H
c		H
d		H
e		H
f		H
g		H
h		H
i		H
j		H
k		H
l		H
<hr/>		
61b, 63b	(ii) m	I
	n	I
	(iii) o	OH

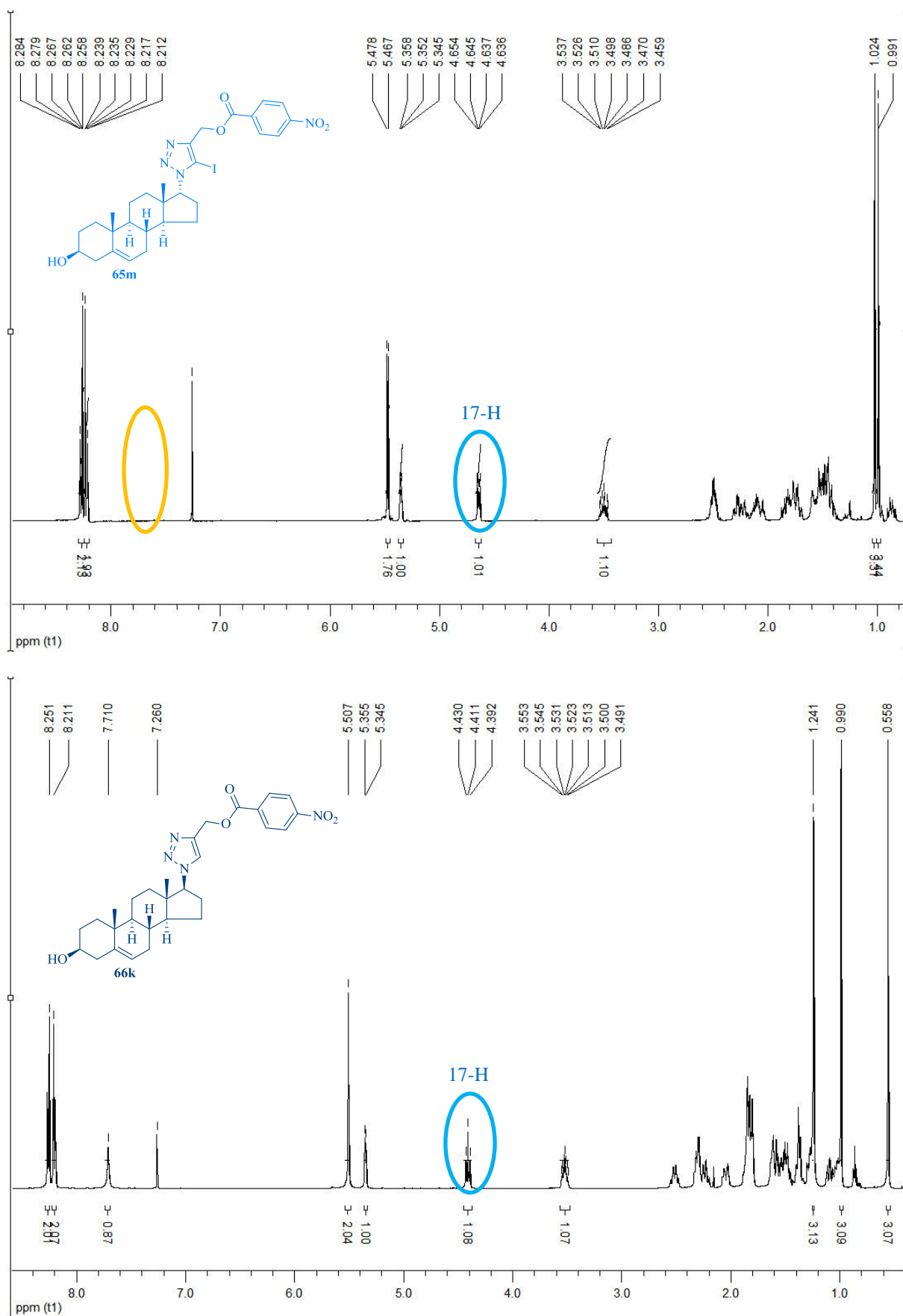
65	Hozam	66	Hozam
a	56%	a	68%
b	45%	b	77%
c	38%	c	67%
d	96%	d	45%
e	45%	e	71%
f	71%	f	59%
g	64%	g	79%
h	76%	h	79%
i	81%	i	48%
j	88%	j	51%
k	62%	k	72%
l	94%	l	86%
m	49%	m	72%
n	57%	n	53%
o	69%	o	76%

23. ábra. A 3β-hidroxi-17-triazolilandroszt-5-én származékok (**65a-o**, **66a-o**) előállítása
 Reakciókörülmények: (i) TEA (2,0 ekv.), CuI (0,1 ekv.), megfelelő alkin (2,0 ekv.), CH₂Cl₂, 40 °C, 24 óra; (ii) ICl (1,5 ekv.), CuI (0,1 ekv.), megfelelő alkin (2,0 ekv.), CH₂Cl₂, 40 °C, 24 óra; (iii) Ac₂O, KoAc (8,0 ekv.), 140 °C, 4 óra.

A 4'-benzoiloximetil-triazolok (**65i–k** és **66i–k**) bázikus közegben végzett hidrolízise a polárisabb 4'-hidroximetil-triazolil származékokhoz vezet (**65l**, **66l**). Korábbi tapasztalataink alapján [147] a CuAAC melléktermékeként kis mennyiségben keletkezhet a triazolgyűrű C-5' szénatomján jódozott termék is. 10 Ekvivalens CuI és TEA bázis alkalmazásával, 1,5 ekvivalens ICl jelenlétében, az 5'-jód-triazol képződése 49–72%-ra nő. Így ezzel a módszerrel előállítottuk a 4'-*p*-nitrobenzoiloximetil-5'-jód és a 4'-ciklopropil-5'-jód származékokat (**65m–n** és **66m–n**) is. A 4'-ciklopropil-5'-jód (**65n**, **66n**) származékok esetében ecetsav-anhidrid/KOAc közegben I→AcO cserét végeztünk, melyeket bázikus hidrolízissel a 4'-ciklopropil-5'-hidroxi származékokká (**65o**, **66o**) alakítottuk át.

Az előállított vegyületek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR mérésekkel bizonyítottuk. A kiindulási azid-származékok (**61b**, **63b**) proton spektrumaiban szerkezetigazoló tény – a szteránváz jellegzetes jelei mellett – az, hogy a 17α-azid származék (**61b**) esetében ~ 3,5 ppm-nél dublettként jelentkezik a C-17-es *tercier* szénatom egyetlen protonjának, csatolási állandója 6,5 Hz értékkel. A 17β-azid (**63b**) esetében ~ 3,3 ppm-nél látszódik ugyanezen proton és 8,5 Hz-es csatolási állandóval hasad fel tripletté. A jellegzetes felhasadást a *szekunder* C-16-os atom két protonja okozza, és a felhasadás minden epimer triazolil-származék esetében hasonló módon (17α-származékok esetén néhol dupla dublettként) jelenik meg. A **65k** jelű vegyület esetén a szubsztituált heterociklus beépülését bizonyítja a proton spektrum aromás régiójában látható *p*-szubsztituált benzoilgyűrű két szimmetrikus, páronként 2-2 integrálértékű dublettje ~ 8,1–8,3 ppm között (24. ábra). A 4'-metilénecsoport két integrálértékű szingulettje pedig 5,49 ppm-nél jelenik meg. A triazolgyűrű kialakulásának bizonyítéka a gyűrű egyetlen 5'-protonja, 7,61 ppm-nél látható. A C-17-es atomon lévő proton pedig a 17α-szubsztituált vegyületekre jellemzően ~ 4,6 ppm-nél dublettként jelentkezik. További szerkezetigazoló tény a **65k** vegyület szén spektrumának az aromás tartományában, ~ 120–130 ppm közötti két dupla intenzitású jel megléte, mely a *p*-szubsztituált benzoilgyűrűhöz tartozik. Valamint a 164,6 ppm-nél lévő jel, mely a karboxilcsoport *tercier* szénatomjának felel meg. Ugyanezen vegyület 5'-jódozott származéka (**65m**) esetében a **65k** vegyület spektrumán látható 5'-H jele eltűnt, ez is valószínűsíti a jódatom beépülését (24. ábra). A 3β-hidroxi-17β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]-androszt-5-én (**66k**) mind ¹H- és ¹³C-NMR spektruma nagy hasonlóságot mutat a **65k** jelű vegyületéhez, a különbség a C-17-es atom protonjának kémiai eltolódásában és jelalakjában mutatkozik, így a 17β-származékokra jellemzően triplettként jelenik meg, 0,1 ppm-mel alacsonyabb kémiai eltolódás értéknél (24. ábra).



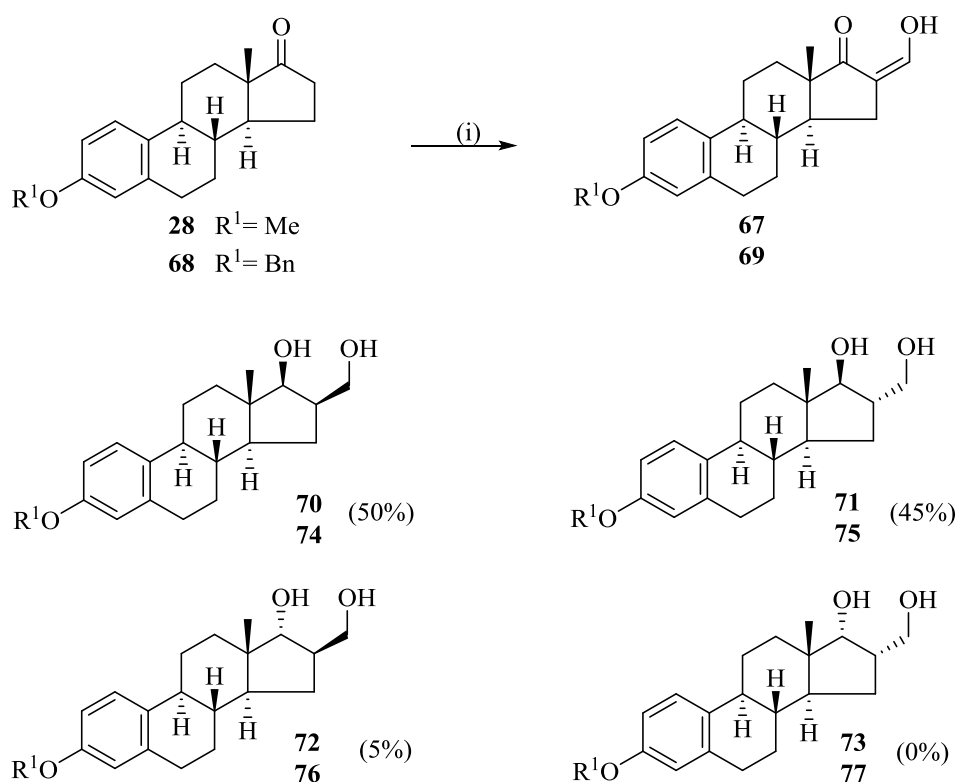


24. ábra. A **65k** jelű vegyület ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumai, valamint a **65m** és a **66k** jelű vegyületek ^1H -NMR spektrumai

4.2. A sztereoizomer 3-metoxi- és 3-benziloxi-16-*N*-triazolilmetil-öszttron származékok (100–107) előállítása

Kísérleteink megtervezésénél kettős célt tűztünk ki. Egyrészt annak vizsgálatát, hogy a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién szüntön ekvivalensekből képzett sztereoizomer hibrid vegyületek rendelkeznek-e kedvező antiproliferatív hatással. Másrészt annak felderítését, hogy a sztereoizomerek között milyen farmakológiai eltérés mutatkozik.

Az SZTE Szerves Kémiai Tanszékének Szteroidkémiai Kutatócsoportjában korábban már elvégezték a természetes sorbéli 16-hidroximetil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol [31], 3-metoxi- [148] és 3-benziloxi [31] lehetséges négy sztereoizomerének előállítását (25. ábra) és vizsgálatát [149].

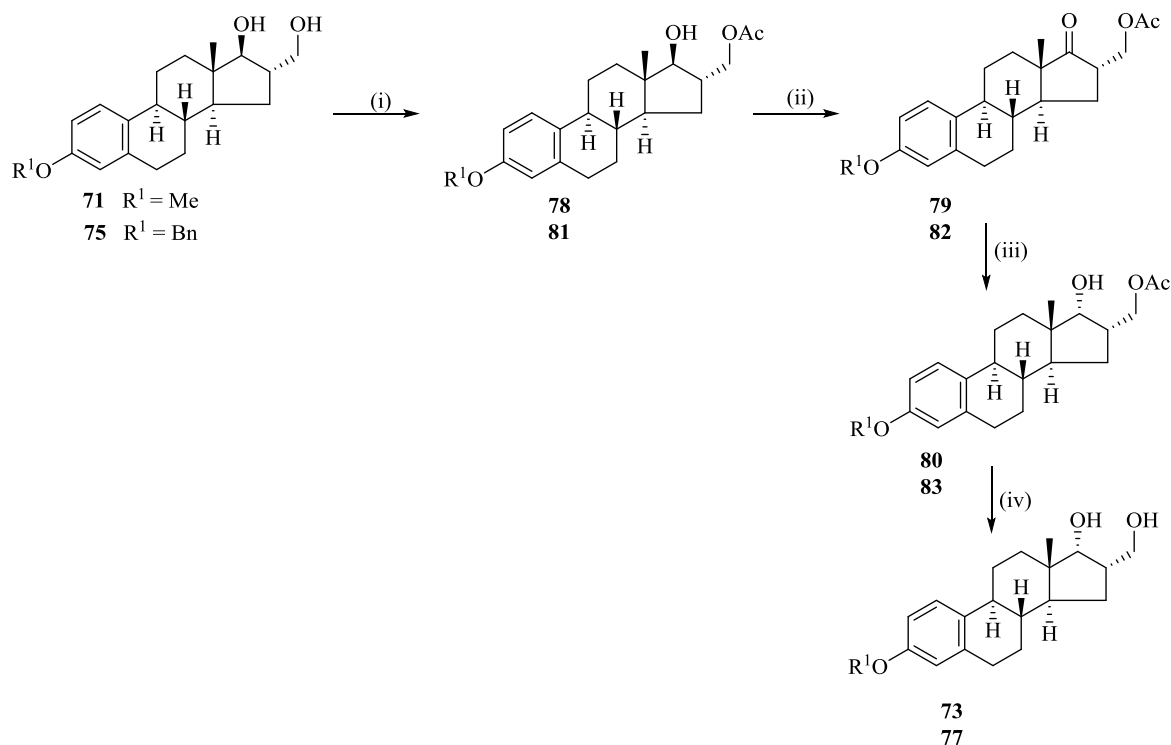


25. ábra. A 16-hidroximetil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-3-éterek előállítása

Reakciókörülmények: (i) NaOMe (0,2 ekv.), etil-formiát (3,0 ekv.) toluol, rt, 2 óra, 50 °C, 4 óra; (ii) KBH₄ (3,0 ekv.), etanol, 0 °C, 24 óra.

A 3-metoxi- (28) és a 3-benziloxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (68) Claisen-kondenzációjával, NaOMe jelenlétében, etil-formiáttal nyerhető a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetilidén-17-hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (67 és 69). A vegyületek két prokirális centrummal rendelkeznek, így a KBH₄-del kivitelezett redukciójuk elméletileg a négy

lehetséges sztereoizomer diol képződéséhez vezethet. Az alkalmazott kísérleti körülmények között mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi sorban három izomer keletkezése tapasztalható 50:45:5 arányban (**70**, **71**, **72** és **74**, **75**, **76**) (25. ábra). A negyedik, a 16 α ,17 α -izomer (**73**, **77**) előállítása kerülőúton volt megvalósítható (26. ábra).



26. ábra. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16 α -hidroximetil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (**73**, **77**) előállítása

Reakciókörülmények: (i) piridin, ecetsav-anhidrid (1,0 ekv.), 0 °C, 3 óra; (ii) Jones-reagens, aceton, 0 °C, 15 perc; (iii) LiAlH₄ (5,0 ekv.), ^tBuOH (15,0 ekv.), dietil-éter, 0 °C, 1 óra vagy CeCl₃ (1,1 ekv.), metanol, NaBH₄ (1,1 ekv.), rt, 25 perc; (iv) NaOMe (100,0 ekv.), MeOH, rt, 24 óra.

Kiindulási anyagként a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16 α -hidroximetil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-triént (**71**, **75**) alkalmaztuk. A *primer* OH-csoport szelektív acetilezésével, 0 °C hőmérsékleten, ecetsav-anhidriddel a 16 α -acetoxi-származék (**78**, **81**) képződik. A C-17-es szénatom hidroxilcsoportjának Jones-oxidációja a 17-keto vegyületeket (**79**, **82**) szolgáltatja. A 17-keto származékokat (**79**, **82**) *in situ* előállított lítium-tri-*terc*-butoxi-alumínium-hidriddel, dietil-éter oldószerben redukálva a 16 α -acetoximetil-17 α -hidroxil és a 16 α -acetoximetil-17 β -hidroxil vegyületeket (**80**, **83**) kaptuk, kromatográfias elválasztásuk után 4:1 arányban. A képződő termékek *Zemplén* szerinti dezacetilezése a kívánt 16 α -hidroximetil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (**73**, **77**) végtermékhez vezet, mind a 3-metoxi- és a 3-benziloxi sorban.

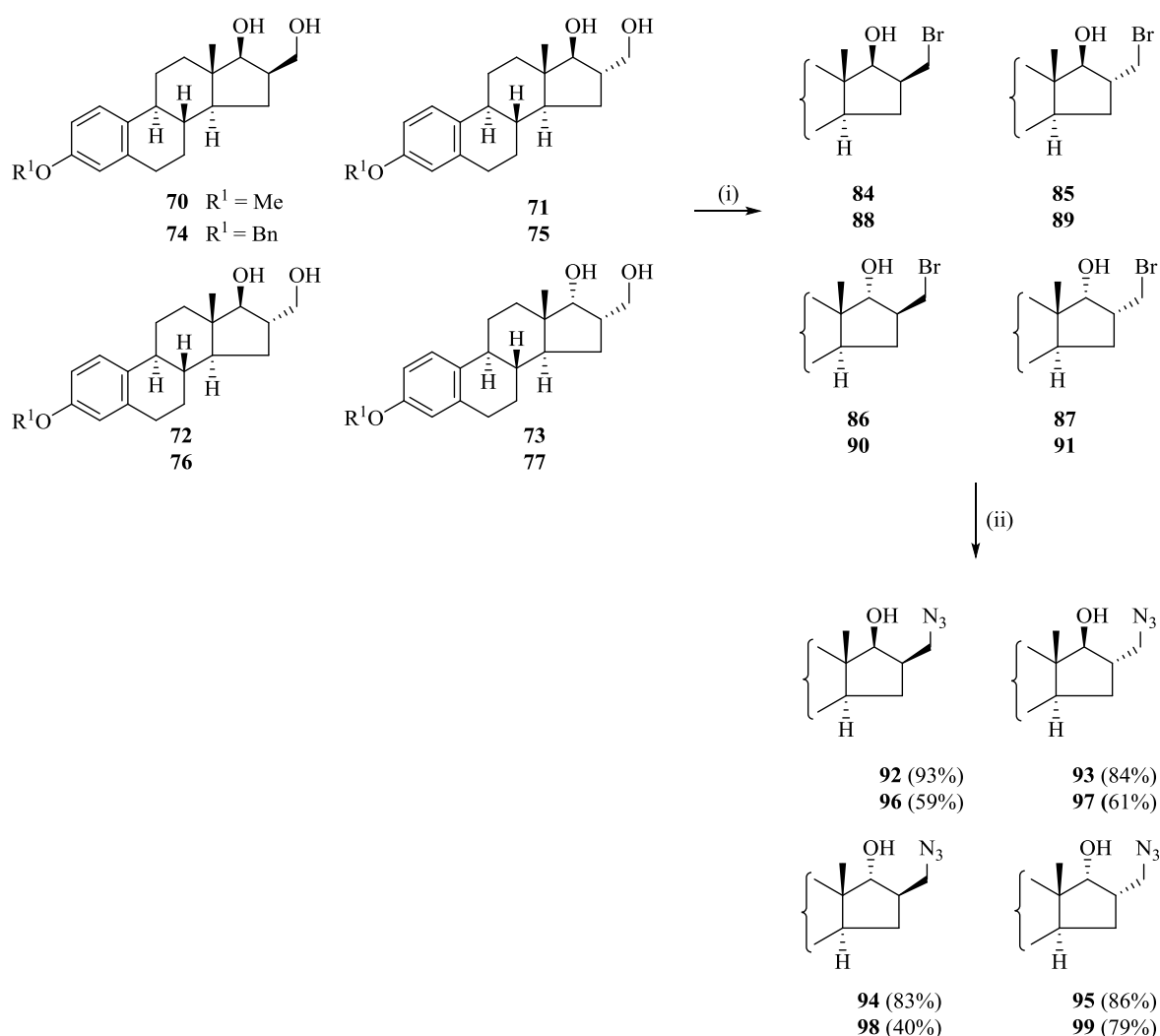
A laboratóriumi tapasztalatok azt mutatták, hogy a lítium-tri-*terc*-butoxi-alumínium-hidrides redukció csak kis mennyiségekkel volt hatékonyan kivitelezhető, ezért a redukcióra, a 16 α ,17 α -diolok előállítására új módszert alkalmaztunk, mely nagyobb mennyiségekkel is egyszerűen kivitelezhetővé vált.

Az átalakításra használt kiindulási anyagokat egyszerűbb módon izoláltuk. A redukciós keverék toluolos oldatát 2,2-dietoxi-propánnal és katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsavval rövid ideig tartó forralás után a megfelelő acetonidokká alakítottuk. A *cisz* vegyület, 16 β ,17 β -izomer gyűrűs acetoniddá alakult, azonban a *transz* izomerek változatlanul diol formában maradtak. Tapasztalatunk szerint, a *transz* izomerek acetonos oldatából a 16 α ,17 β -izomer kristályos formában kivált, a 16 β ,17 α -izomer pedig oldatban maradt. A kikristályosodott 16 α ,17 β -izomer szelektív acetilezésével, majd az azt követő Jones-oxidációjával a 16 α -acetoximetil-ösztrea-1,3,5(10)-trién-17-on vegyületeket (**79**, **82**) kaptuk, mind a 3-metoxi- és 3-benziloxi sorban.

A C-17-es keton redukciójára új redukciós körülményeket alkalmaztunk. Az irodalomban ismert, hogy a szteránváz C-17-ketonok redukciója komplex fémhidridekkel általában 17 β -térhelyzetű hidroxil funkció kialakulásával valósul meg. A nagyfokú szelektivitás oka a C-18-as β -helyzetű metilcsoport szterikus gátlása [150]. Olyan módszert kellett találnunk, amely esetében a reakció a 17 α -OH funkció képződése felé irányítható.

Luche az 1970-es években megfigyelte, hogy a klasszikus komplex fémhidriddel történő redukciók lejátszódása lantanoida-sók jelenlétében megváltozik [151]. 1981-ben *Gemal* és *Luche* írta le, hogy merev vázas ketonokból kiindulva, ekvimoláris mennyiségű CeCl₃ jelenlétében *axiális* térhelyzetű hidroxilcsoport képződik [152]. Az átalakulás úgy értelmezhető, hogy a cériumion komplexálódik a karbonilcsoporttal, az így kialakuló komplex, a hidridion a szterikusan kedvező, β -oldal felőli támadását teszi kedvezményezetté. Így a 16 α -acetoximetil-17-keto-származékok (**79**, **82**) NaBH₄-del történő redukciója CeCl₃-jelenlétében, az ösztéránváz D-gyűrűjén kialakuló *pszeudo-axiális*, 17 α -térhelyzetű hidroxilcsoportot eredményezi. Az eredeti közlemény szerint a *pszeudo-ekvatoriális* termék nem képződött a megadott körülmények között, bár az általunk elvégzett kísérletek esetében mindig tapasztaltunk kis mennyiségben keletkező epimer 17 β -hidroxil-vegyületet is. Munkánk során a 17 α -OH funkció kialakításához minden esetben a *Luche* redukciót alkalmaztuk ezután, mely a kívánt 3-metoxi- és 3-benziloxi-16 α -hidroximetilén-17 α -hidroxiosztrea-1,3,5(10)-triént szolgáltatva (**73**, **76**).

Ezek után, kezünkben a teljes izomersorozattal, a C-16-os hidroximetil-csoport átalakítása vált szükségessé. Így az *Appel* reakció [153] kísérleti körülményei között, a 16-hidroximetilén-17-hidroxi származékokat (**70–73** és **74–77**), valamint Ph_3P -t, imidazolt, CBr_4 -ot vízmentes CH_2Cl_2 -ban oldva azok 16-brómmetil származékaivá (**84–87** és **88–91**) alakítottuk. Ez az átalakítás a *primer* OH-csoport halogénatomra történő cseréjére alkalmas. A reakció szelektivitását növeli a C-16-os *primer* hidroxilcsoportra tekintve a C-17-es *szekunder* OH-csoporton a C-18-as β -térállású anguláris metilcsoport térgátló hatása. Az így előállított brómhidrin származékok (**84–87** és **88–91**) *N,N*-dimetil-formamidban oldva, NaN_3 -dal nukleofil szubsztitúciós reakcióban $\text{Br} \rightarrow \text{N}_3$ cserével adták a CuAAC reakciók kiindulásául szolgáló azidometil származékokat (**92–95** és **96–99**) (27. ábra).

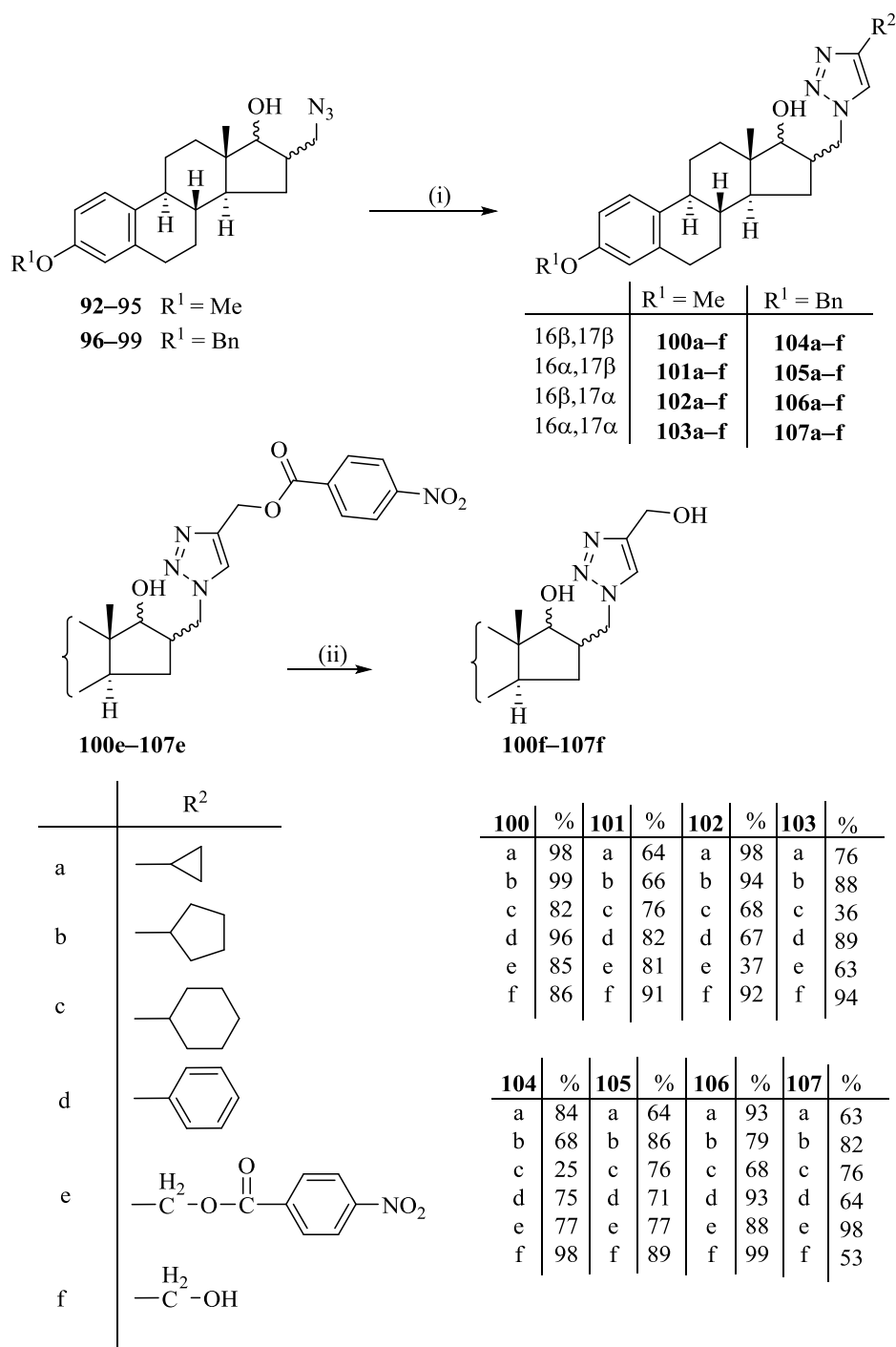


27. ábra. A 16-azidometil (**92–95** és **96–99**) származékok előállítása

Reakciókörülmények: (i) CBr_4 (1,5 ekv.), Ph_3P (1,5 ekv.), CH_2Cl_2 , rt, 6 óra; (ii) NaN_3 (4,0 ekv.), DMF, 100 °C, 48 óra.

A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-azidometil-17-hidroxiösztro-1,3,5(10)-trién lehetséges négy-négy sztereoizomerét előállítva (**92–95** és **96–99**) lehetőségünk volt az azid-alkin

cikloaddíciós reakciók elvégzésére. Az átalakításokat vízmentes CH_2Cl_2 oldószerben, Cu(I)I jelenlétében, különböző cikloalifás és aromás alkinekkel végeztük (28. ábra).



28. ábra. A sztereoizomer 3-metoxi- és 3-benziloxi-16-triazolilmetil-ösztron származékok (**100–107**) előállítása

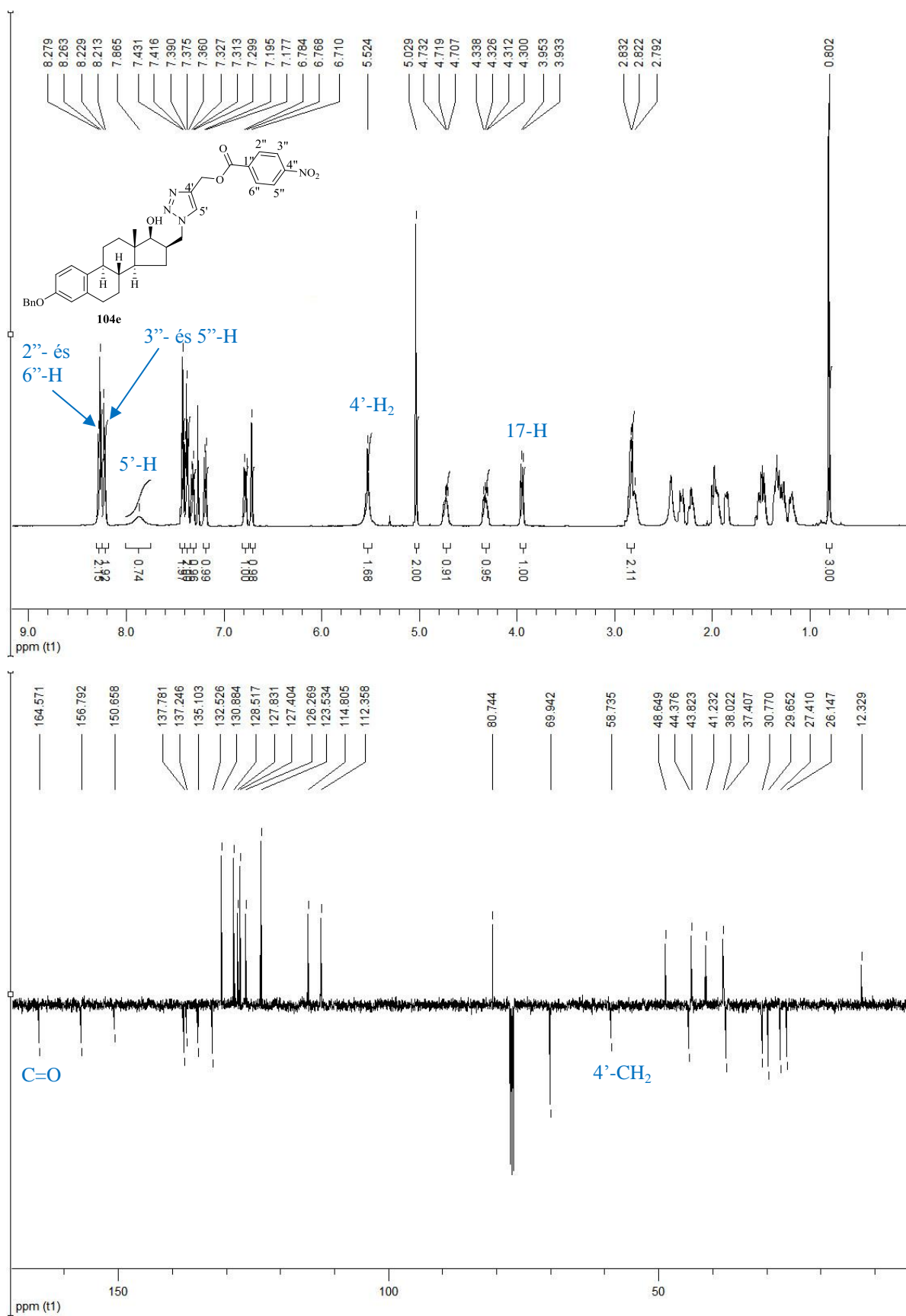
Reakciókörülmények: (i) TEA (2,0 ekv.), CuI (0,1 ekv.), megfelelő alkin (2,0 ekv.), CH_2Cl_2 , 40 °C, 24 óra; (ii) NaOMe (15,0 ekv.), MeOH , rt, 24 óra.

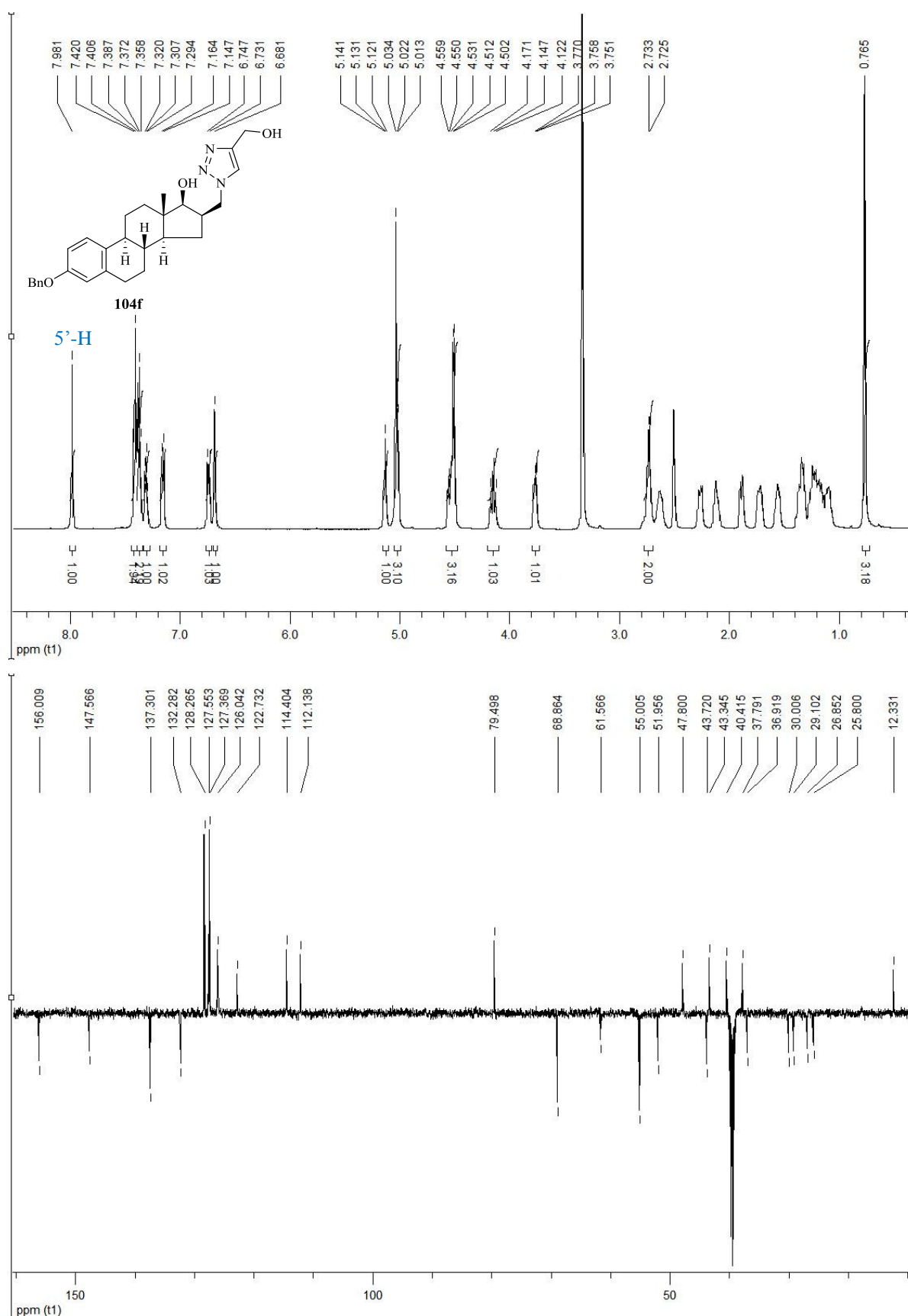
Korábbi tapasztalataink alapján a triazolgyűrűhöz kapcsolódó hidroximetil-csoport jelenléte erősen befolyásolja a vegyület farmakológiai hatását [145]. Ezért a 4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-triazolil származékokat (**100e–107e**) metanolban, NaOMe jelenlétében hidrolizálva előállítottuk a 4'-hidroximetil-triazolil-származékokat (**100f–107f**) is (28. ábra).

Vegyületeink oldhatóságának javítása érdekében csaknem az összes triazolil-származék (**100e–107e**) 17-acetátját is előállítottuk. Az előállított vegyületek szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR mérésekkel igazoltuk. Az NMR spektrumokat mind a 17-hidroxi, mind a 17-acetát származékokból is felvettük. Minden vegyület esetében megjelentek a spektrumokon a szteránváz jellegzetes jelei, megfelelő helyen, a ^{13}C -spektrumok esetén pedig megfelelő előjellel. A különböző izomerek spektrumai szinte megegyeznek, azonban az izomerek között jellegzetes eltérés mutatkozott a ^1H -spektrumokon, a C-17-es atom egyetlen protonjának és a C-16-os CH_2 -csoport ($16\alpha\text{-H}_2$) jelalakjában, illetve csatolási állandóikban. Mind a 3-metoxi- és 3-benziloxi-össztrán sorban előállított vegyületek (**92–99**, **100–107**) esetében a proton spektrumokon a 17-H jelének csatolásában, a *Karplus* szabálynak megfelelő tendenciát figyeltük meg:

$$\begin{array}{ccccccc}
 J_{16\alpha\text{H},17\alpha\text{H}} & > & J_{16\beta\text{H},17\alpha\text{H}} & > & J_{16\beta\text{H},17\beta\text{H}} & > & J_{16\alpha\text{H},17\beta\text{H}} \\
 \sim 9,5 \text{ Hz} & & \sim 7,0 \text{ Hz} & & \sim 5,0 \text{ Hz} & & \sim 0\text{--}1 \text{ Hz} \\
 (\mathbf{92}, \mathbf{96}, \mathbf{100}, \mathbf{104}) & & (\mathbf{93}, \mathbf{97}, \mathbf{101}, \mathbf{105}) & & (\mathbf{95}, \mathbf{99}, \mathbf{103}, \mathbf{107}) & & (\mathbf{94}, \mathbf{98}, \mathbf{102}, \mathbf{106})
 \end{array}$$

A **104e** jelű vegyület esetén a triazolgyűrű kialakulására szerkezetigazoló tény a protonspektrumban a $\sim 7,9$ ppm-nél széles szingulettként jelentkező 5'-H jele, mely a triazolgyűrű egyetlen protonja. Továbbá az $\sim 5,5$ ppm-nél látható két integrálértékű jel, mely a triazolgyűrűhöz kapcsolódó CH_2 -csoport jelenlétét támasztja alá, valamint *p*-szubsztituált benzoil-gyűrű szimmetrikus, egyenként két integrálértékű dublettje az aromás régióban is igazolja a vegyület szerkezetét. A 17-H jele pedig $\sim 3,9$ ppm-nél dublettként látható, a $16\beta,17\beta$ -vegyületekre jellemző, 10,0 Hz-es csatolási állandóval. Ugyanezen vegyület szén spektrumán pedig a molekula egyetlen karbonilcsoportja 164,6 ppm-nél látható. A szén spektrum aromás régiójában találhatók mind a benzil- és a benzoil-gyűrűhöz tartozó szénatomok jelei, valamint 58,7 ppm-nél a 4'- CH_2 csoport jele a megfelelő előjellel. Az ebből a vegyületből, hidrolízissel előállított **104f** jelű származék proton spektrumán szerkezetigazoló erejű a $\sim 7,9$ ppm-nél látható szingulett, mely a triazol-gyűrű egyetlen protonja, valamint a kiindulási anyag spektrumához képest a benzoilgyűrű jeleinek hiánya. A hidrolízis lejátszódására az is bizonyíték, hogy a szén spektrumon is csak a benzilcsoport jelei látszódnak, valamint eltűnt a karboxilcsoport *kvaterner* szénatomjának jele is (29. ábra).





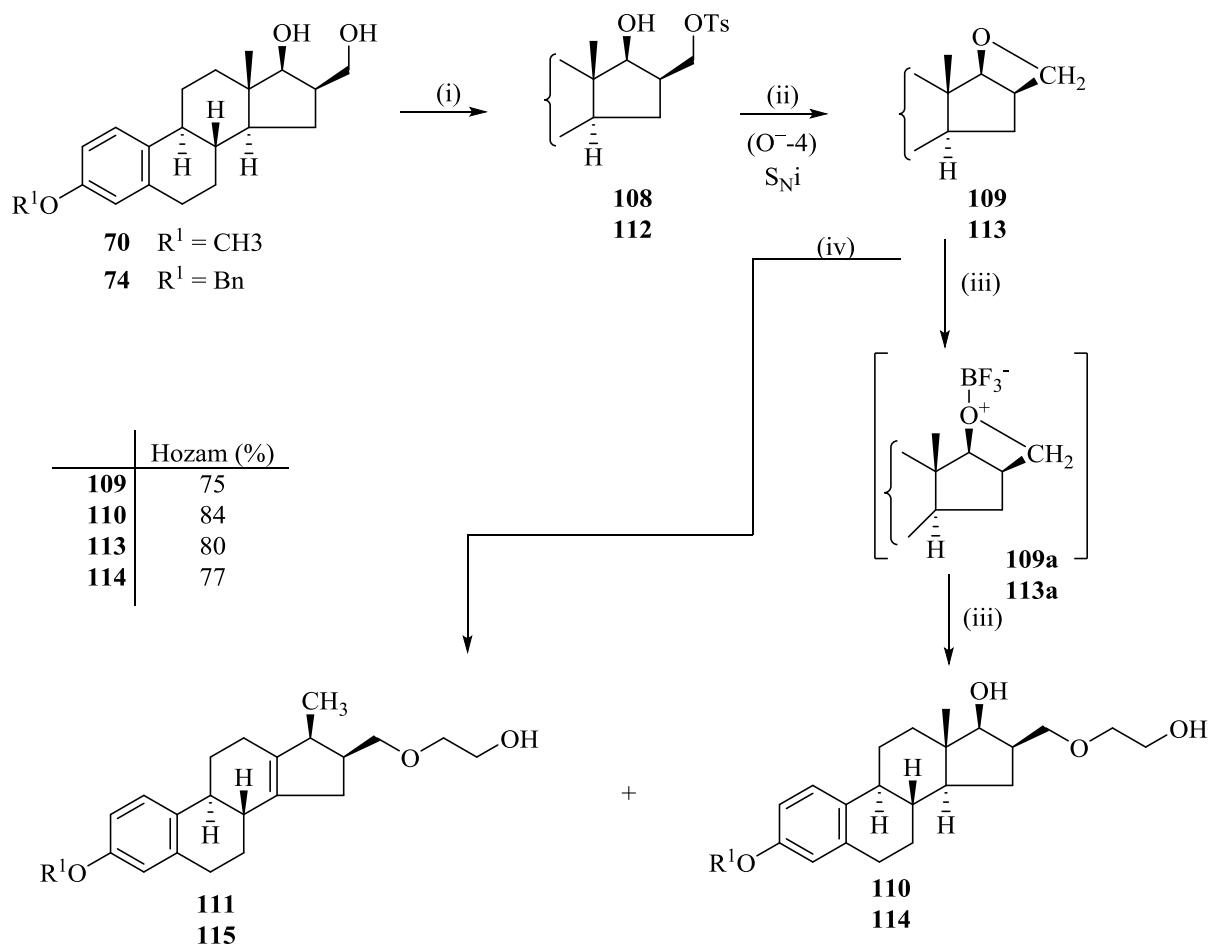
29. ábra. A 104e és a 104f jelű vegyület ^1H - és ^{13}C -NMR spektruma

4.3. A 16 β -helyzetű linkerrel kapcsolt hibridek (117–131) előállítása

Az SZTE Szerves Kémiai Tanszékének Szteroidkémiai Kutatócsoportjában a normál sorbeli 16-hidroximetil-ösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-ol, -3-metil- [148] és -3-benziléter [31] lehetséges négy sztereoizomerének előállítása és farmakológiai vizsgálata megtörtént [149]. A hibrid vegyületek kialakításánál azt a célt tartottuk szem előtt, hogy az előállításuknál kiindulási anyagként alkalmazott alapmolekula önmaga is kedvező antiproliferatív hatással rendelkezzen. Így a korábbi vizsgálatok alapján választásunk a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxiosztro-1,3,5(10)-trién vegyületekre (**70**, **74**) esett.

A linker kialakításához első lépésként a 3-metoxi- és 3-benziloxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxiosztro-1,3,5(10)-trién (**70**, **74**) *primer* hidroxilcsoportjait *p*-toluolszulfonil-kloriddal, piridines közegben, 0 °C hőmérsékleten szelektíven észteresítettük, így kaptuk a 16 β -*p*-toluolszulfonilmetil származékokat (**108**, **112**) (30. ábra). A monotozilátok (**108**, **112**) NaOMe jelenlétében, metanolban forralva rövid idő alatt 16 β ,17 β -epoximetilén termékekké (**109**, **113**) alakultak. Az intramolekulás reakció szomszédcsoporthézagképzéssel lezáruló folyamat [154]. A reakció a *Winstein* által megadott (G-n) általános szimbólumrendszer szerint (O⁻4) képlettel jellemezhető, ahol a „G” jelenti az atomot, vagy atomcsoportot, amely a szokatlan intramolekulás folyamatban részt vesz, az „n” pedig a kialakuló gyűrű tagszámát jelöli (**109a**, **113a**).

A folyamat során képződő D-gyűrűhöz kondenzált oxetán (**109**, **113**) alkalmas szüntön ekvivalens a különböző tagszámú linkerek kiépítésére. Előállításukat az a felismerés segítette elő, hogy a gyűrűs éter *Lewis*-sav jelenlétében, így BF₃·OEt₂-rel oxónium-komplexet (**109a**, **113a**) képez, mely szolvolitikus reakcióban az α,ω -diolokkal, például etilén-glikollal, 1,3-propándiollal vagy 1,4-butándiollal támadva a gyűrű felnyílásához vezet. Így 16 β -térhelyzetű tetszőleges szénatomszámú alkiloxi-linkerek (**110**, **114**) képződnek. Amennyiben az átalakítást *Brønsted*-savval végezzük, akkor az oxónium-komplex (**109a**, **113a**) felnyílása *Wagner-Meerwein* átrendeződéssel a 16 β -(2'-oxa)- ω -hidroxialkil-17 β -metilösztro-1,3,5(10),13(14)-tetraén-3-étereket (**111**, **115**) eredményezi (30. ábra).



30. ábra. A szüntön ekvivalens 3-metoxi- és 3-benziloxi-17 β ,16 β -epoximetilén-ösztro-1,3,5(10)-triének (**109**, **113**) előállítása és a linkerképzés

Reakciókörülmények: (i) *p*-TsCl (1,5 ekv.), piridin, 0 °C, 24 óra; (ii) NaOMe (4,0 ekv.), MeOH, 65 °C, 2 óra; (iii) CH₂Cl₂, etilén-glikol, BF₃·OEt₂ (0,1 ekv.), rt, 24 óra; (iv) CH₂Cl₂, etilén-glikol, H₂SO₄ (0,1 ekv.), rt, 24 óra.

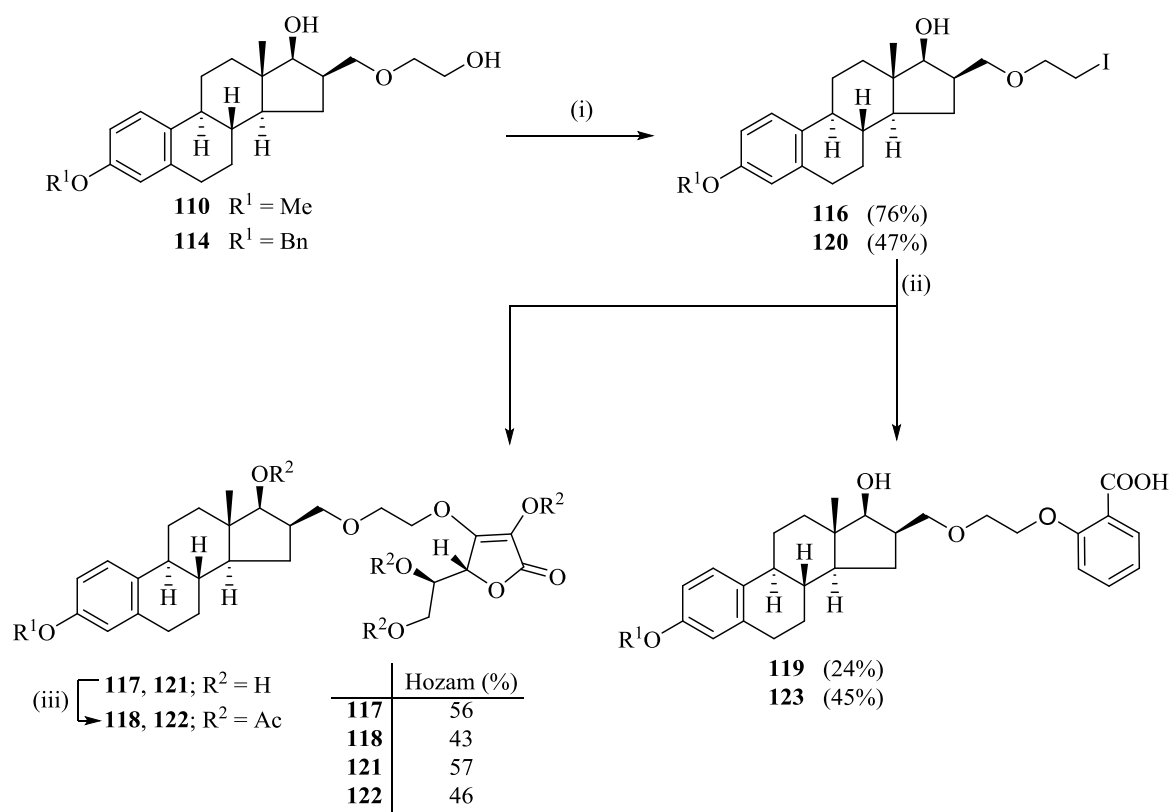
A hibrid vegyületek szintézisútjának megtervezésénél hangsúlyt helyeztünk arra, hogy a szteránvázhoz kapcsolt egység, lehetőleg önmaga is rendelkezze farmakológiai hatással. Olyan alegységet kívántunk kapcsolni, amely jelentősen befolyásolhatja a kialakított hibrid vegyületek antiproliferatív hatását.

Választásunk első sorban az L-aszkorbinsavra (2-dezoxi-2-keto-L-gulonsav- γ -lakton) esett. Az aszkorbinsav biológiai hatása közismert. Szerkezetéből adódóan erős redukálószerként viselkedik, megköti az aktív oxigén részecskéket és a szabad gyököket. Az utóbbi 40 évben pedig bebizonyosodott, hogy citosztatikus hatással is rendelkezik. Számos *in vitro* és *in vivo* farmakológiai vizsgálat alátámasztja, hogy az aszkorbinsav és származékai jelentős mértékben gátolják a daganatos sejtek proliferációját [155–159].

Így az etilén-glikollal kialakított ω -hidroxialkil származékokat (**110**, **114**) az Appel reakció kísérleti körülményei között, jóddal, Ph₃P és imidazol jelenlétében reagáltatva a

láncevégi hidroxilcsoportot jódra cseréltük (31. ábra, **116**, **120**). Az előállított ω -jódkil vegyületek (**116**, **120**) alkilezőszerként viselkednek, így ezeket a származékok (**116**, **120**) DMSO-ban oldva, NaHCO_3 jelenlétében, 60°C hőmérsékleten képesek az aszkorbinsav 3-as hidroxilcsoportját szelektíven alkilezni. melynek eredményeként jó termeléssel kaptuk a **117** és **121** származékokat. Az előállított hibridek oxidációra érzékenynek bizonyultak, ezért tisztításukat a vegyületek tetraacetát formájával (**118**, **122**) végeztük.

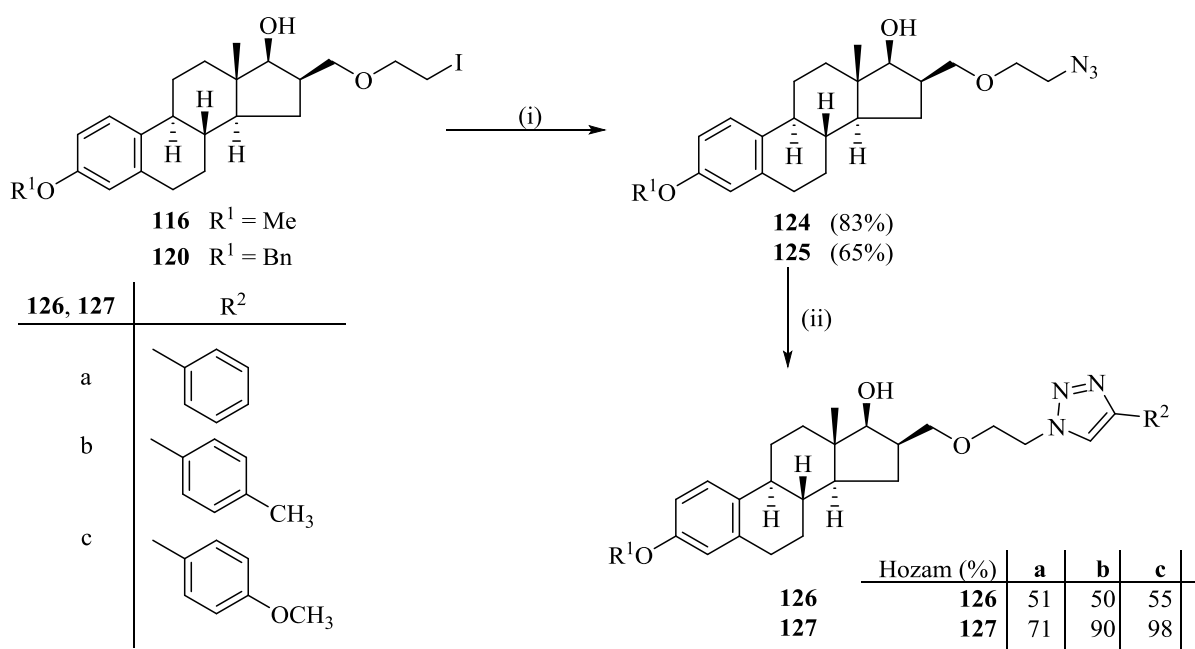
Az aszkorbinsav mellett a szalicilsav is jelentős biológiai hatással rendelkezik. Hasonló módon végeztük el az alkilezését (31. ábra, **119**, **123**).



31. ábra. Az aszkorbinsav és a szalicilsav alkilezése szteránvázas jódkil (**116**, **120**) vegyületekkel

Reakciókörülmények: (i) I_2 (1,5 ekv.), Ph_3P (1,5 ekv.), CH_2Cl_2 , rt, 24 óra; (ii) NaHCO_3 (3,0 ekv.), L-aszkorbinsav vagy szalicilsav (2,5 ekv.), DMSO, 60°C , 6 óra; (iii) ecetsav-anhidrid, piridin, 24 óra.

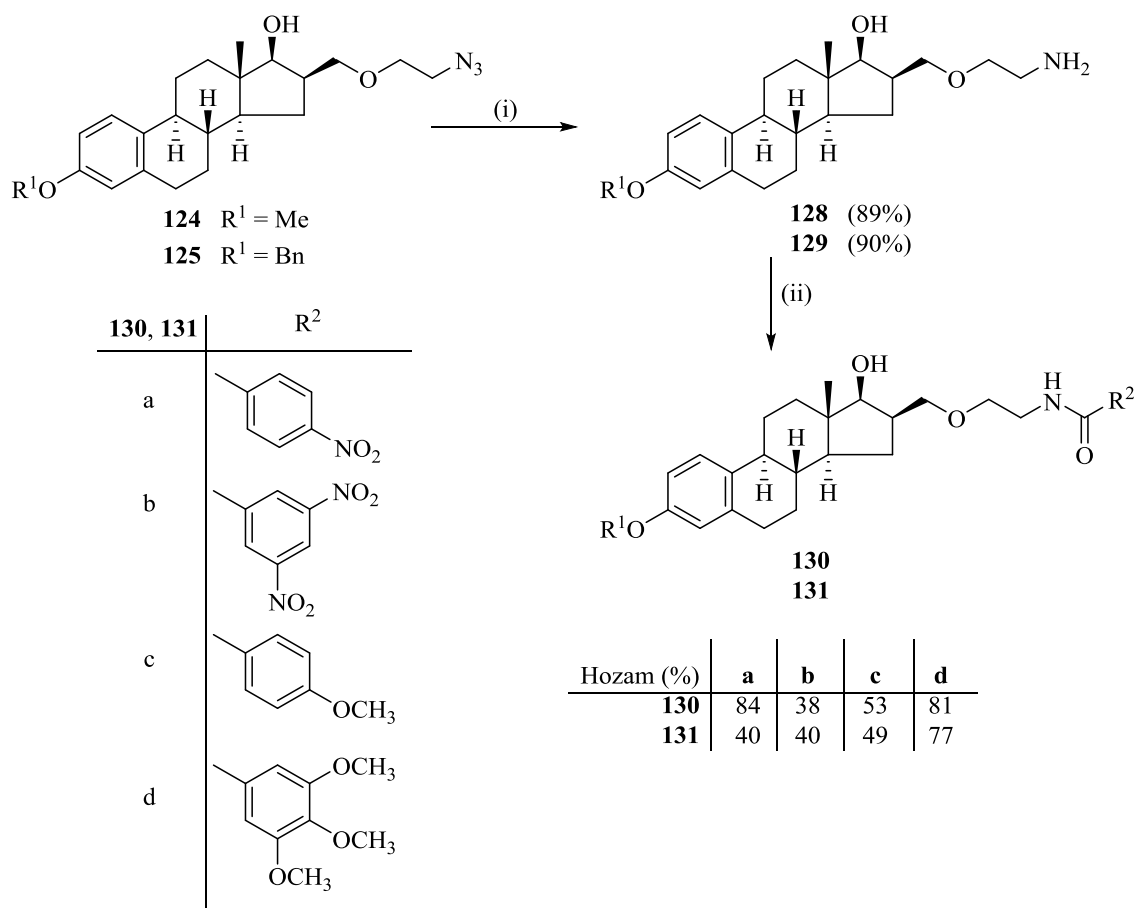
További lehetőségként adódott a meglévő ω -jódkil vegyületek (**116**, **120**) nukleofil szubsztitúciós reakciója, amikor ezeket a vegyületek DMF-ban oldva, NaN_3 -dal a terminális jódatomot azidocsoportra cseréltük (**124**, **125**). Ez adott lehetőséget a láncevégi diszubsztituált 1,2,3-triazolok (**126a–c** és **127a–c**) előállítására a CuAAC körülményei között (32. ábra). A triazolil-származékokat (**126a–c** és **127a–c**) kromatográfiás tisztítás után jó hozammal izoláltuk.



32. ábra. A click reakcióval előállított diszubsztituált 1,2,3-triazolil származékok

Reakciókörülmények: (i) NaN_3 (4,0 ekv.), DMF, 100 °C, 5 óra; (ii) TEA (2,0 ekv.), CuI (0,1 ekv.), megfelelő alkin (2,0 ekv.), CH_2Cl_2 , 40 °C, 24 óra.

A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16 β -azidoetiloximetil-17 β -hidrox-iöszttra-1,3,5(10)-trién (**124**, **125**) terminális azidocsoportjainak redukciója hidrazin-hidráttal, Raney-Ni katalizátor jelenlétében etanolos közegben a megfelelő ω -aminoalkil származékokat (**128**, **129**) eredményezte, anélkül, hogy a molekula többi része károsodott volna. Az így előállított aminovegyületeket (**128**, **129**) változatos módon szubsztituált aromás karbonsavakkal és a DCC (diciklohexil-karbodiimid) kapcsolóreagens különböző származékaival, EDCI-vel [1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorid], valamint más kapcsolóreagensekkel {HOBT [1-hidrox-i-benzotriazol] és HBTU [2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilkarbamid-hexafluorofoszfát]} savamid kötést tartalmazó hibrid vegyületekké alakítottuk (33. ábra, **130a–d** és **131a–d**). A termékeket kromatográfiás tisztítás után közepes hozammal nyertük. A karbonsavak kiválasztásában döntő szerepe volt, hogy a korábban már előállított hasonló szerkezetű szteránvázis savamid konjugátumok milyen szerkezet-hatás összefüggést mutattak a sejtproliferáció gátlási vizsgálatok során.

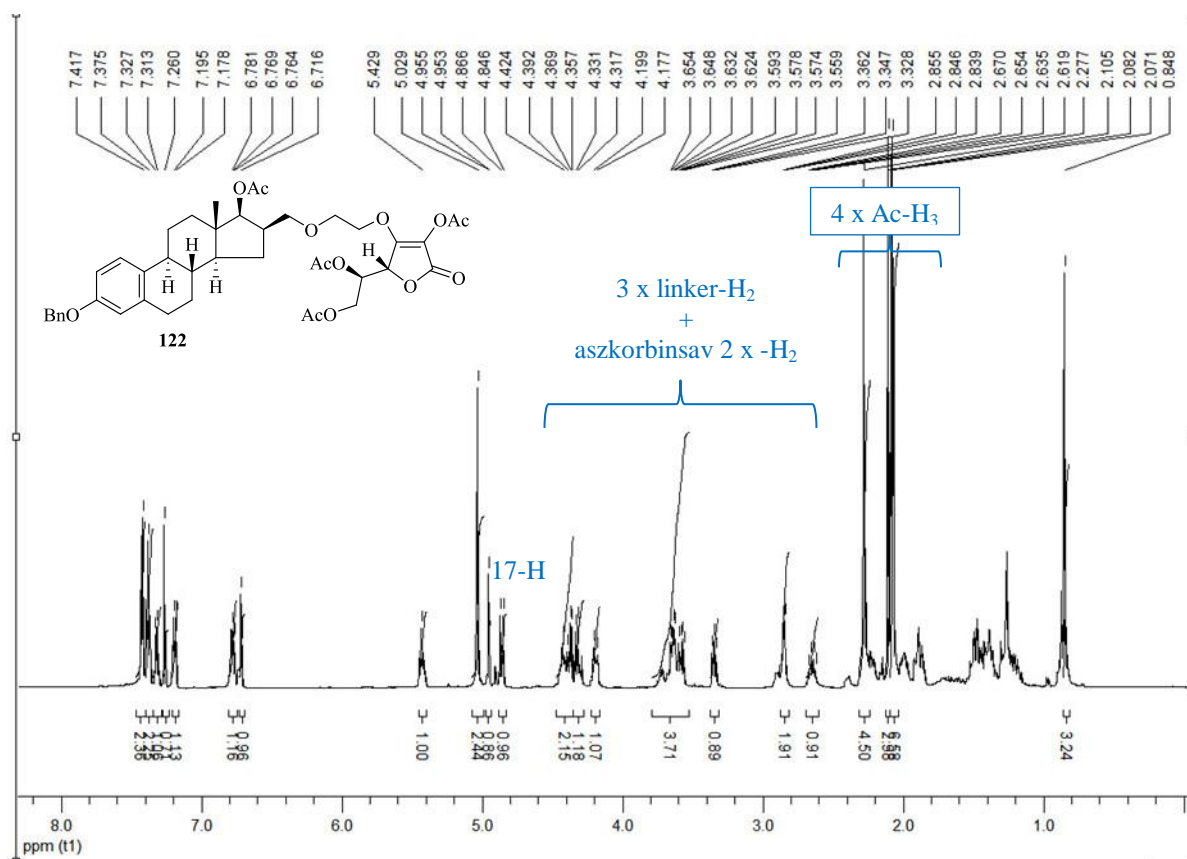


33. ábra. A savamid kötést tartalmazó hibrid vegyületek előállítása

Reakciókörülmények: (a) $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (0,3 ekv.), Raney-Ni (0,4 ekv.), etanol, 0 °C, 30 perc; (b) megfelelő karbonsav (1,0 ekv.), DMF, HOBT (1,1 ekv.), HBTU (1,1 ekv.), DIPEA (0,7 ekv.), rt, 3 óra.

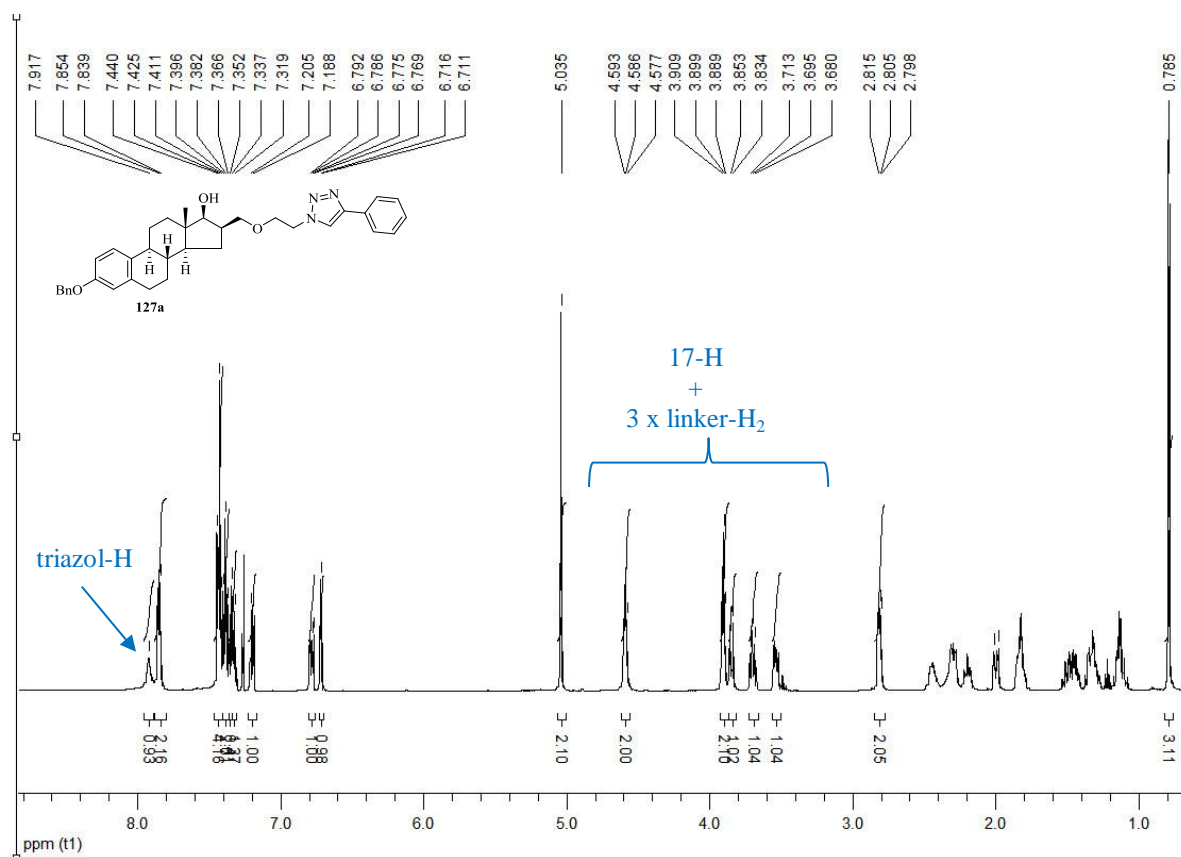
Az összes előállított vegyület szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokkal igazoltuk. Minden előállított vegyület esetében a C-17-es szénatom protonja a $16\beta, 17\beta$ -vegyületekre jellemzően, 9,5–10,0 Hz-es csatolási állandóval dublettként jelenik meg.

A **122** jelű tetraacetát származék szerkezetét bizonyítja a ^1H -spektrumán 2,0–2,3 ppm között a 4 db acetylsoport metiljeinek jele (34. ábra). A 2,6–4,6 ppm tartományba eső átfedő multiplettek a linkerhez, valamint az aszkorbinsav 2 db metilénsoportjához tartoznak. A 17-H dublettje ~ 4,9 ppm-nél látható, 10,0 Hz-es csatolási állandóval.



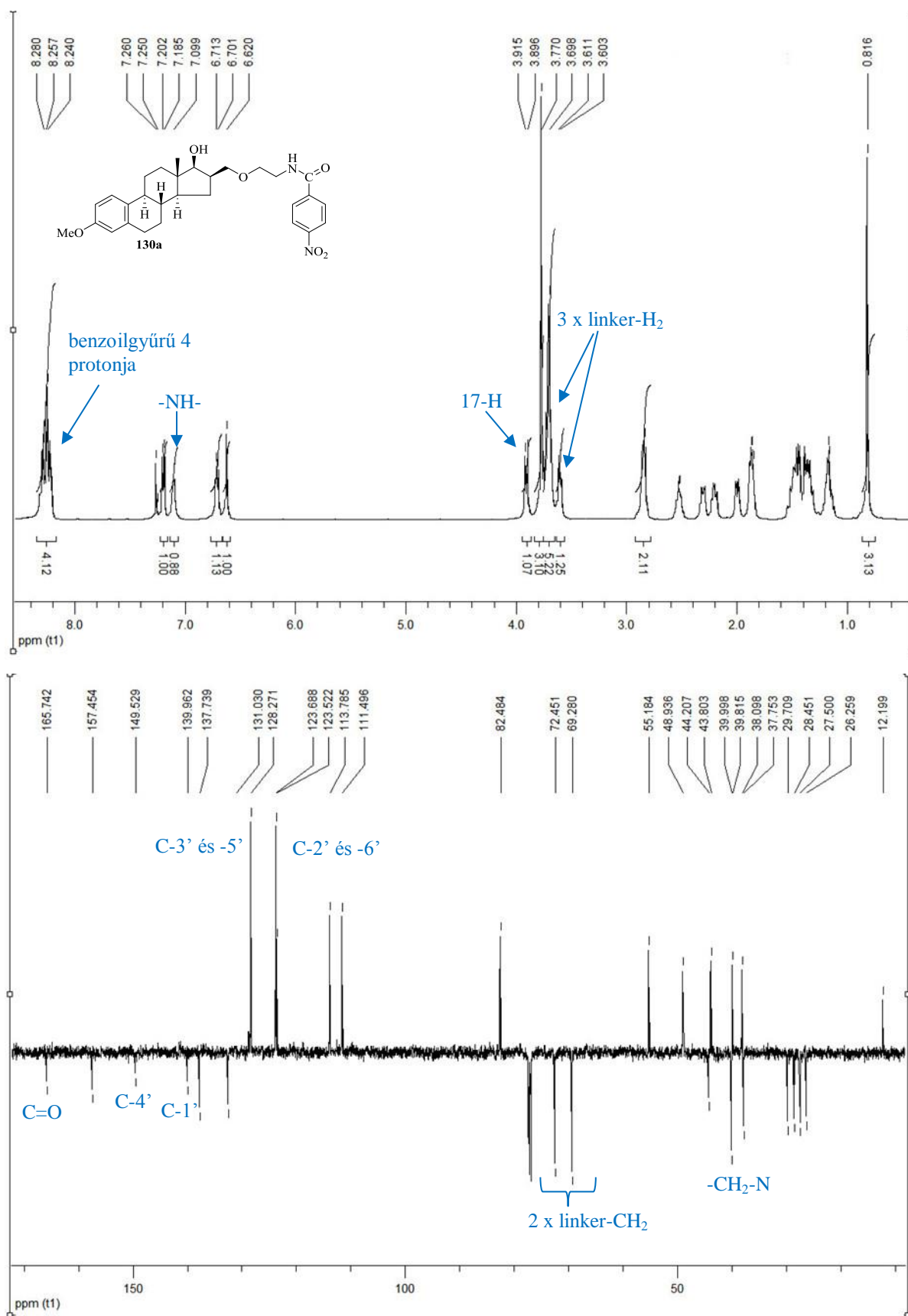
34. ábra. A **122** jelű tetraacetát származék ^1H -NMR spektruma

A **127a** jelű triazolil-származék esetében a proton spektrumon szerkezetigazoló tény a 7,92 ppm-nél megjelenő széles szingulett, mely a triazolgyűrű egyetlen protonjának jele (35. ábra). Az aromás régióban átfedő multiplettekként jelentkeznek 14 db proton jele, melyből egy a triazolgyűrű protonja, 8 db a szteránvázhoz tartozik, a másik 5 db pedig a triazolhoz 4-es helyzetben kapcsolódó fenilcsoportéhoz. A linker jelenlétét bizonyítja a 3,7–4,6 ppm tartományban megjelenő 6 proton jele, valamint középük ékelődve a 17-H dublettje, 9,5 Hz csatolási állandóval.



35. ábra. A **127a** jelű triazolil-származék ^1H -NMR spektruma

Az ω -aminoalkil származékok (**128**, **129**) szerkezeteinek igazolása érdekében, elkészítettük azok *N*-acetátjait (**128'**, **129'**), hogy a vegyületek oldhatóságán javítsunk. A **130a** jelű savamid származék szerkezetét igazolja a proton spektrumon a savamid kötés NH-csoportjának széles szingulettje $\sim 7,1$ ppm-nél (36. ábra). A $\sim 8,2$ ppm-nél látható, 4 integrálértékű multipliett jel a *p*-szubsztitált benzoilgyűrűhöz tartozik. A linker 6 db protonjának jele a spektrum középső régiójában látható, $\sim 3,6$ ppm-nél átfedő multipliettként. A 17-es szénatom protonja pedig dublettként látható, 3,91 ppm értéknél, 9,5 Hz-es csatolási állandóval. A savamid kötés létrejöttét a szén spektrumon 165,7 ppm-nél látható negatív előjelű *kvaterner* szénatom jele is alátámasztja, mely a karboxilcsoporthoz tartozik. A spektrumon megjelennek a *kvaterner* szénatomok jele között a fenilgyűrű C-1 és C-4 szénatomjai is, 140,0 valamint 149,5 ppm-nél. Az aromás régióban páronként látható a fenilgyűrű C-2' és -6' és a C-3' és -5' *tercier* szénjelek. A linker 3 db CH_2 -csoportjának jelei közül kettő $\sim 70,0$ ppm érték körül jelentkezik, az N- CH_2 pedig $\sim 40,0$ ppm-nél. A **130d** jelű származék esetében szintén az oldékonyság javítása miatt, a szerkezetmeghatározás annak 17-O-acetát formájából történt.



36. ábra. A 130a jelű savamid származék ¹H- és ¹³C-NMR spektruma

4.4. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién izomerek (31a, 32a, 134b, 135b és 138a, 139a, 142b, 143b) sztereoselektív szintézise [160]

Napjainkban a nőket érintő emlőrák a leggyakrabban diagnosztizált daganatos megbetegedés [161]. A hormonfüggő emlőrák kialakulását nagyban meghatározza a szervezetben lévő ösztrogén mennyisége, kezelésére antiösztrogén hatású terápiás szereket alkalmaznak. Az irodalomból ismert, hogy amíg a természetes ösztroon erős ösztrogénhatású, addig az epimer párja, a 13 α -ösztroon antiösztrogén hatással rendelkezik [2, 46]. Az *epi*-ösztroon D-gyűrűjén kialakítható hidrofíl funkciós csoportok befolyásolják a vegyület farmakológiai hatását.

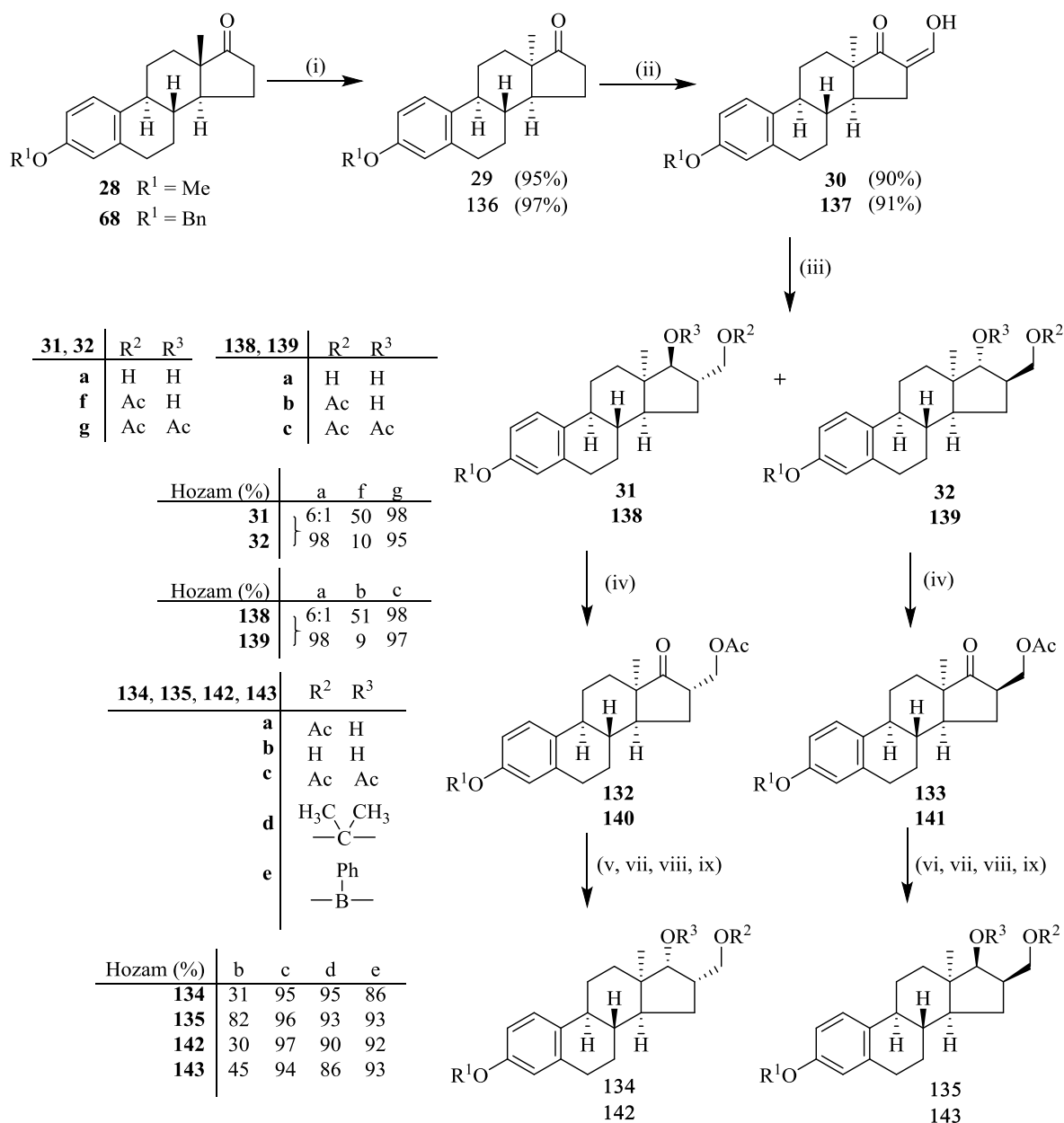
A 2.2.-es fejezetben tárgyaltak szerint a 3-metoxi-16-hidroximetilidén-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (30) KBH₄-es redukciója etanolban két *transz*-diol (31a, 32a) képződését eredményezi 6:1 arányban (16. ábra). Miután a formil vegyületek két prokirális centrummal rendelkeznek, elméletileg négy sztereoizomer keletkezhet [110]. Olyan szintézisút kidolgozása volt feladatunk, amellyel a *cisz*-diolok előállítása lehetségessé válik, mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién sorban. Így lehetőség kínálkozott egy átfogó farmakológiai vizsgálatra, melynek során összehasonlítható volt a kétféle váz, valamint a C-16-os és a C-17-es helyzetben lévő funkciós csoportok térállásának hatása a daganatos sejtek proliferációjára.

Elsőként a *transz* 16-hidroximetil-17-hidroxi vegyületepárok (31a, 32a és 138a, 139a) elválasztását oldottuk meg a 3-metoxi- és a 3-benziloxi sorban. Elválasztásuk azok 16-acetoximetil-17-hidroxi (31f, 32f és 138b, 139b) formájában volt csak lehetséges. Az elválasztást követően a vegyületek Jones oxidációja a megfelelő 16 α -acetoximetil-17-keto (132, 140), illetve a 16 β -acetoximetil-17-keto (133, 141) vegyületepárokhoz vezetett, mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi sorban (37. ábra).

A C-17-es ketocsoport redukcióját 17 α -térállású hidroxilcsoporttá kétféle, az irodalomban már ismert módszerrel is megkíséreltük.

Első módszerként a 16 α -acetoximetil-17-kezonok (132, 140) *Luche* típusú, CeCl₃ jelenlétében végzett sztereoselektív redukciója a 17 α -hidroxil funkciót tartalmazó izomerekhez (134a, 142a) vezetett, azonban minden esetben képződött a 17 β -OH vegyület is (31f, 138b) kis mennyiségben. Az átalakítás kivitelezése nehézkes a szteroid-acetát rossz oldékonysága miatt metanolban. A másik módszer szerint a 16 α -acetoximetil-17-kezon (132, 140) vegyületek redukcióját *in situ* képzett Li(O^tBu)₃AlH-del (lítium-tri-*terc*-butoxi-alumínium-hidrid), dietil-éteres oldatban kivitelezttük. Az utóbbi reakció nagy körülményt

igényel, azonban ez bizonyult szelektívebbnek. A 16 α -acetoxi-csoport *Zemplén* szerinti dezacetilezése szolgáltatta a 16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi vegyületeket (37. ábra, **134b**, **142b**).



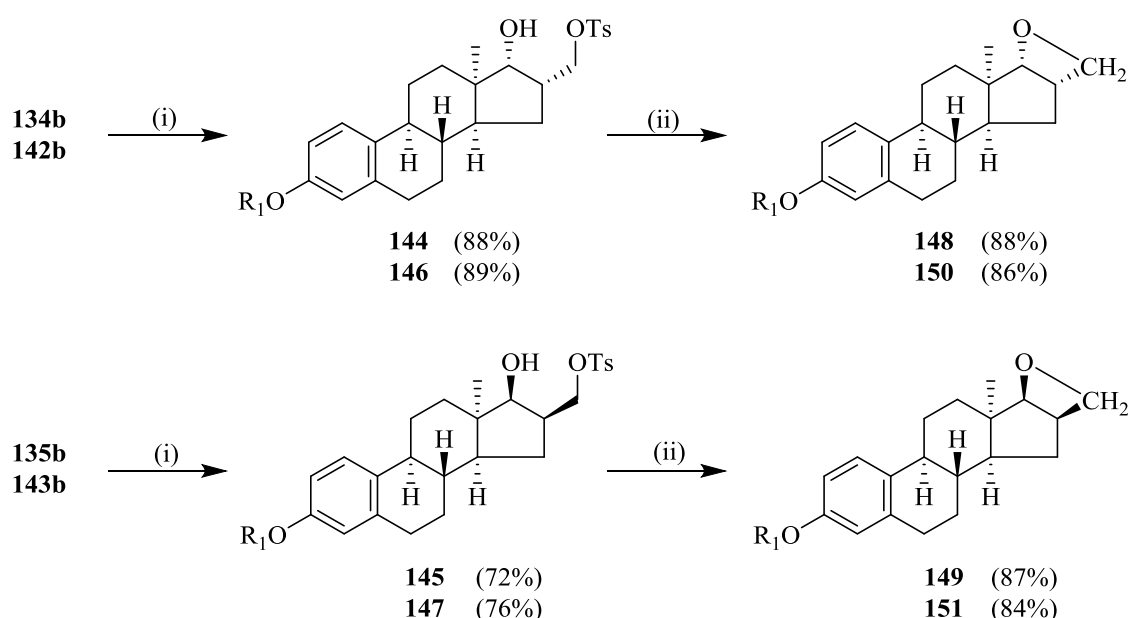
37. ábra. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13 α -ösztion-1,3,5(10)-trién izomerek sztereoszелеktív szintézise

Reakciókörülmények: (i) *o*-feniléndiamin (1,5 ekv.), AcOH, 110 °C, 3 óra; (ii) NaOMe (0,002 ekv.), HCOOEt (0,015 ekv.), toluol, 50 °C, 6 óra; (iii) Ac₂O (1,0 ekv.), piridin, 0 °C, 5 óra; (iv) Jones-reagens, aceton, 0 °C, 15 perc; (v) LiAlH₄ (5,0 ekv.), ^tBuOH (15,0 ekv.), dietil-éter, 0 °C, 3 óra vagy CeCl₃ (1,1 ekv.), metanol, NaBH₄ (1,1 ekv.), rt, 25 perc; (vi) NaBH₄ (10,0 ekv.), metanol, rt, 24 óra; (vii) NaOMe, MeOH, rt, 24 óra; (viii) TsOH (katalitikus menny.), aceton, 56 °C, 1 óra; (ix) PhB(OH)₂ (1,0 ekv.), etanol, rt, 15 perc.

A 16 β -acetoximetil-17-keton származékok (**133**, **141**) metanolban végzett NaBH₄-es redukciója, majd a redukciót kísérő hidrolízis eredményezte a másik, *cisz* funkciós csoportokat tartalmazó 16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi vegyületeket (37. ábra, **135b**, **143b**).

A *cisz* izomerek kémiai szerkezetigazolására a megfelelő diolt (**134b**, **135b** és **142b**, **143b**) acetonban oldva, katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében előállítottuk azok acetonidjait (**134d**, **135d** és **142d**, **143d**). A gyűrű zárása *transz*-térhelyzetű diolok esetén nem mehet végbe [31]. A *cisz*-izomerek (**134b**, **135b** és **142b**, **143b**) fenilbórsavval, etanolos közegben a megfelelő gyűrűs fenilbórsav-észterekké alakultak (**134e**, **135e** és **142e**, **143e**) kiváló termeléssel.

A természetes ösztrom sorban végzett vizsgálatok alapján a 16 β ,17 β - (**135b**, **143b**) és a 16 α ,17 α -diolok (**134b**, **142b**) *primer* hidroxilcsoportjait szelektíven tozileztük, majd az így előállított 1,3-tozilhidrinek (**144–147**) bázikus körülmények között a szteránvázhoz kondenzált gyűrűs éterekké (**148–151**) alakultak, melyek kiindulási anyagai lehetnek különböző linkerrel kapcsolt hibrid vegyületeknek (38. ábra).



38. ábra. A *D*-gyűrűhöz kondenzált gyűrűs éterek (**148–151**) előállítása

Reakciókörülmények: (i) *p*-TsCl (1,5 ekv.), piridin, 0 °C, 24 óra; (ii) KOH (4,0 ekv.), MeOH, 65 °C, 2 óra.

Az előállított vegyületek pontos térszerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR és kétdimenziós NMR (HSQC, HMBC) mérésekkel igazoltuk. A szintetizált *cisz*- és *transz*-diolok esetében az NMR spektrumok felvétele azok 16,17-diacetátjaiból (**31g**, **32g**, **134c**, **135c** és **138c**, **139c**, **142c**, **143c**) sokkal informatívabbnak bizonyult. A szteránváz jellegzetes jelei minden esetben a megszokott helyen jelentkeztek. A 3-metoxi és a 3-benziloxi sorban előállított vegyületek

NMR spektrumai hasonlóak. A kémiai változtatás a D-gyűrűt érintette, így a spektrumok is csak e tekintetben térnek el egymástól.

A C-16-os és C-17-es konfigurációérzékeny szénatomok kémiai eltolódása, valamint a csatolási állandók jellegzetes információt hordoznak az adott szénatom konfigurációját illetően. Azt a következtetést vontuk le a vizsgált proton spektrumokból, hogy a C-17-es *tercier* szénatom egyetlen protonjának jele minden esetben dublettként jelenik meg, azonban csatolási állandóik a térhelyzet, tehát a diéderes szög függvényében változnak a *Karplus* szabálynak megfelelően. Azon vegyületek esetében, ahol a C-17-es acetoxicsoport β -térállású, a 17-H csatolási állandója 5,0 Hz, ahol pedig α -térállású, ott 9,0 Hz. Ez a megállapítás mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi sorra érvényes. Tehát a proton spektrumokon a 17-H jelének csatolásában a következő tendenciát figyeltük meg:

$$\begin{array}{ccccccc}
 J_{16\alpha H, 17\alpha H} & = & J_{16\beta H, 17\alpha H} & < & J_{16\alpha H, 17\beta H} & = & J_{16\beta H, 17\beta H} \\
 \sim 5,0 \text{ Hz} & & \sim 5,0 \text{ Hz} & & \sim 9,0 \text{ Hz} & & \sim 9,0 \text{ Hz} \\
 (135c, 143c) & & (31g, 138c) & & (32g, 139c) & & (134c, 142c)
 \end{array}$$

Továbbá a C-16-os acetoximetilén-csoport két metilén-protonjának a jele is jellegzetesen hasad fel. A *cisz*-diacetátoknál minden esetben két integrálértékű dupla dublettként jelenik meg a C-16a CH₂-jének két protonja. A *transz* vegyületek esetében eltérő, a 16 α ,17 β -diacetátoknál dublettként, a 16 β ,17 α -vegyületeknél pedig triplettként jelentkezik a spektrumokon.

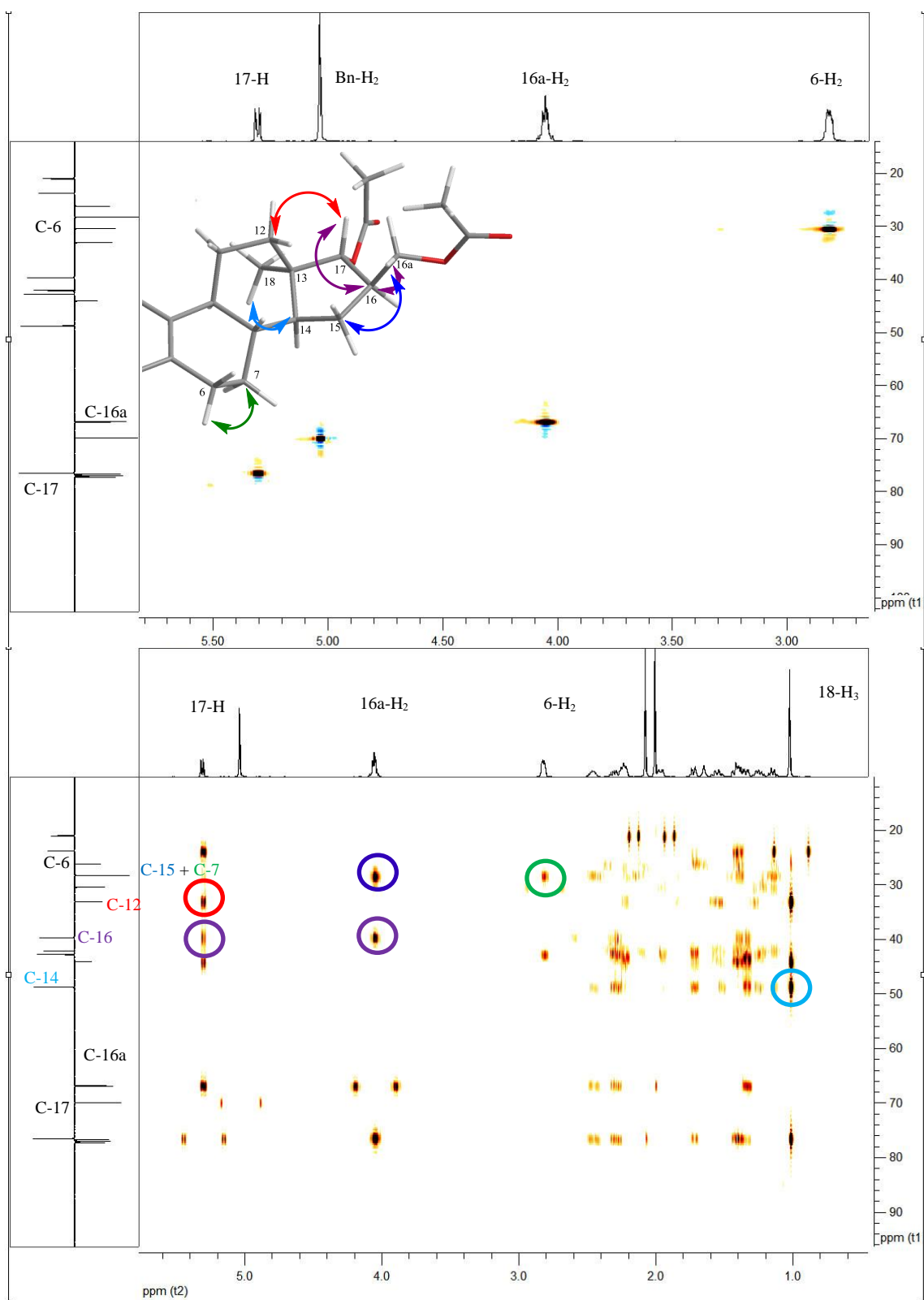
A 16,17-diacetátok konfigurációérzékeny szénatomjai (C-12, -13, -14, -15, -16, -16a, -17, -18) kémiai eltolódásainak megfigyelése a szénspektrumokon is egyedi sajátosságokat mutat. A C-12, -14, -15, -16 atomok jeleit a DEPT-NMR spektrumokon nem tudtuk teljes biztonsággal azonosítani, azonban a HSQC- és a HMBC-NMR spektrumok értékeléséből meg tudtuk határozni őket.

A 3-benziloxi-16 β -acetoximetil-17 α -acetoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (**139c**) HSQC spektrumából C-17, -16a és a -6 atomok voltak biztonsággal meghatározhatók, ezek alapján ugyanezen vegyület HMBC spektrumából a többi konfigurációérzékeny szénatom jelét is azonosítottuk. A C-16a atom két protonjának triplettje keresztcsúcsot ad a C-16 és a C-15 atomokkal. A C-17-es proton keresztcsúcsot ad még egy szén jellel abból a jelcsoportból, mely megfelel a térben közel lévő C-12-es atomnak. Az alifás régióban negatív előjellel jelentkező négy jelből tehát hármat azonosítottunk, az egyik közülük dupla intenzitású, így két szénatomnak felel meg. A protonspektrumon látható 6-H₂ jel pedig keresztcsúcsot ad a

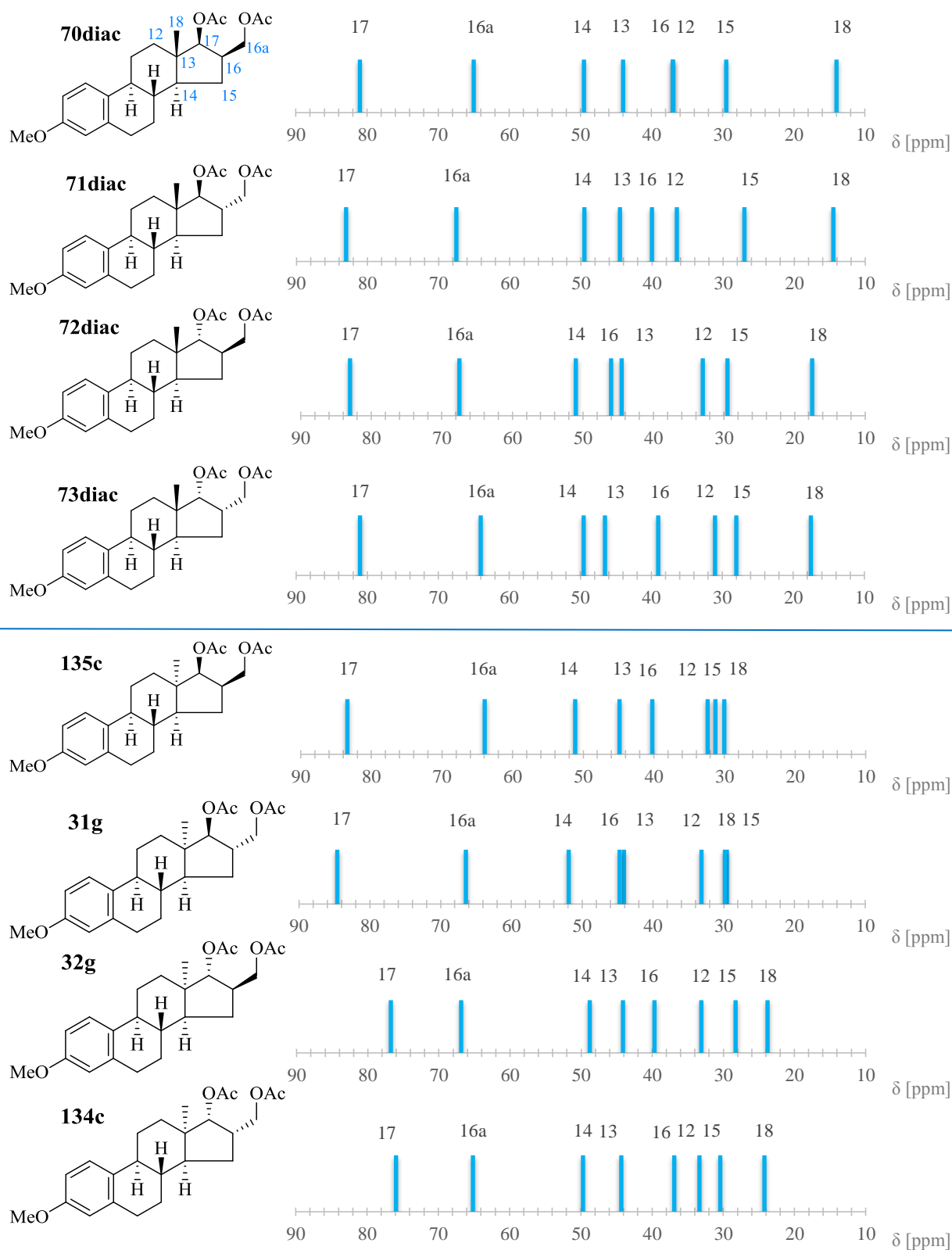
már azonosított C-15-ös dupla intenzitású jellel, tehát ez esetben együtt látható a C-7-es atommal. Az egyetlen azonosíthatatlan jel a szóban forgó csoportból pedig kizárólag a C-11 atom lehet. A C-14-es atomot pedig a térben közel lévő 18-H_3 protonokkal adott keresztcsatolásából határoztuk meg (39. ábra).

Ezek alapján mind a 8 diacetát származék esetében azonosítottuk a konfigurációérzékeny szénatomok jeleit. A 3-metoxi-öszttron [162] és a 3-metoxi- 13α -öszttron származékok szénatomjainak kémiai eltolódásait a C-16-os és C-17-es atomok konfigurációjának függvényében a 40. ábrán ábrázoltuk.

Jellegzetes tendenciát figyeltünk meg a sztereocentrumokhoz képest α -, β - és γ -helyzetben lévő szénatomok kémiai eltolódás értékeinek változásában, így a C-13-as, C-15-ös, C-16-os, C-16a, C-17-es és a C-18-as atomok kémiai eltolódása ugyanazon módon változik mind a 3-metoxi- és a 3-benziloxi sorban, a természetes öszttron sorban tapasztaltaktól merőben eltérően.



39. ábra. A 139c jelű vegyület HSQC- és HMBC-NMR spektruma



40. ábra. A konfigurációérzékeny szénatomok kémiai eltolódása a C-16-os és C-17-es szénatomok konfigurációjának függvényében a természetes [162] és az *epi*-ösztron sorban

4.5. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién izomerek két lépésben történő előállítása transzfer hidrogénezéssel, királis Ru-katalizátorok alkalmazásával [163]

A szteroidok klasszikus szintetikus módszerrel végrehajtott módosítása sokszor meglehetősen bonyolult, több lépéses szintézisűt végrehajtását, különböző védőcsoportok kiépítését és hasítását igénylik, valamint az egyes lépések közötti tisztítási eljárások is időigényesek [164]. A 2.2.-es fejezetben (15. oldal, 16. ábra) láttuk, hogy a 3-metoxi-16-hidroximetilidén-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién klasszikus redukciója két *transz* térállású 16-hidroximetil-17-hidroxi izomerekhez (**31a**, **32a**) vezetett 6:1 arányban. A 4.4.-es fejezetben (44. oldal) beszámoltunk egy előállítási módszerről, amely során a két *transz* izomer átalakításával a megfelelő két *cisz* izomert (**134**, **135**) is előállítottuk.

A Noyori-típusú Ru atommal komplexálódott (1*S*,2*S*)- és (1*R*,2*R*)-*N*-(*p*-toluolszulfonil)-1,2-difeniletilén-1,2-diamin ligandumok alkalmas katalizátornak bizonyultak az α,β -telítetlen karbonilvegyületek regioszelektív transzfer hidrogénezésére [165], melynek eredményeként diasztereomer alkoholok képződnek [166–171].

Így egy, az előző alfejezetben tárgyalt szintézisnél sokkal hatékonyabb módszert fejlesztettünk ki, melynek segítségével a transzfer hidrogénezést követő redukcióval a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién lehetséges négy-négy izomerének (**31a**, **32a**, **134b**, **135b** és **138a**, **139a**, **142b**, **143b**) előállítása valósult meg két lépésben.

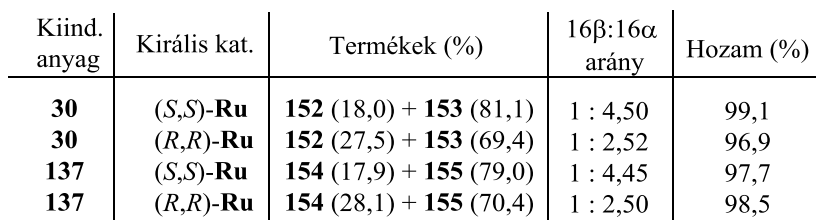
A 3-metoxi- vagy a 3-benziloxi-16-hidroximetilidén-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (**30**, **137**) transzfer hidrogénezése, Ru(*S,S*-Ts-DPEN)(*p*-cimol)Cl [(*S,S*)-**Ru**] vagy az enantiomere, a Ru(*R,R*-Ts-DPEN)(*p*-cimol)Cl [(*R,R*)-**Ru**] jelenlétében, DMF oldószerben a 3-metoxi-, illetve a 3-benziloxi-16-hidroximetil-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on termékeket (**152–155**) szolgáltatja.

A reakcióelegyben a katalizátorokat *in situ* szolgáltatja a [RuCl(η^6 -*p*-cimol)]₂, a megfelelő ligandummal reagáltatva, vagyis az (1*S*,2*S*)- vagy az (1*R*,2*R*)-*N*-(*p*-toluolszulfonil)-1,2-difeniletilén-1,2-diaminnal (Ts-DPEN) egy óra alatt, a hidrogén donorként résztvevő hangyasav/TEA (5:2, n/n) eleggyel. Ezután a megfelelő hidroximetilidén vegyületet a reakcióelegyhez adva, annak feltisztulása, kb. 6 óra után kaptuk a 3-metoxi- vagy a 3-benziloxi-16 β -hidroximetil-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**152** és **154**), valamint a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16 α -hidroximetil-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**153** és **155**)

Chemical reaction scheme showing the reduction of compound **30** to a mixture of diastereomers **152** and **153** using reagent (i).

Compound **30** (labeled **137**) is a steroid with a 20-oxo-20-ene side chain. The reaction yields a mixture of two diastereomers:

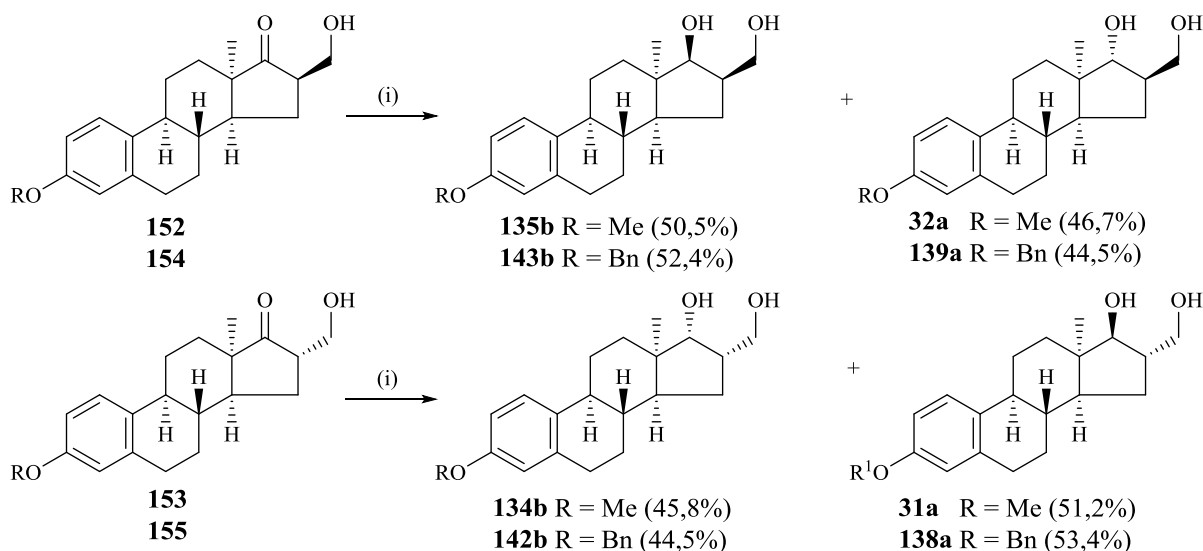
- 152** (labeled **154**): The product where the ketone at C-20 has been reduced to a secondary alcohol with a wedged configuration.
- 153** (labeled **155**): The product where the ketone at C-20 has been reduced to a secondary alcohol with a dashed configuration.



Reakciókörülmények: (i) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})_2]$ (0,001 ekv.), (*S,S*)-**Ru** vagy (*R,R*)-**Ru** (0,021 ekv.), HCOOH/TEA (1 cm^3), 1 óra, megfelelő hidroximetilidén-szteroid, DMF, 25 °C, 6 óra.

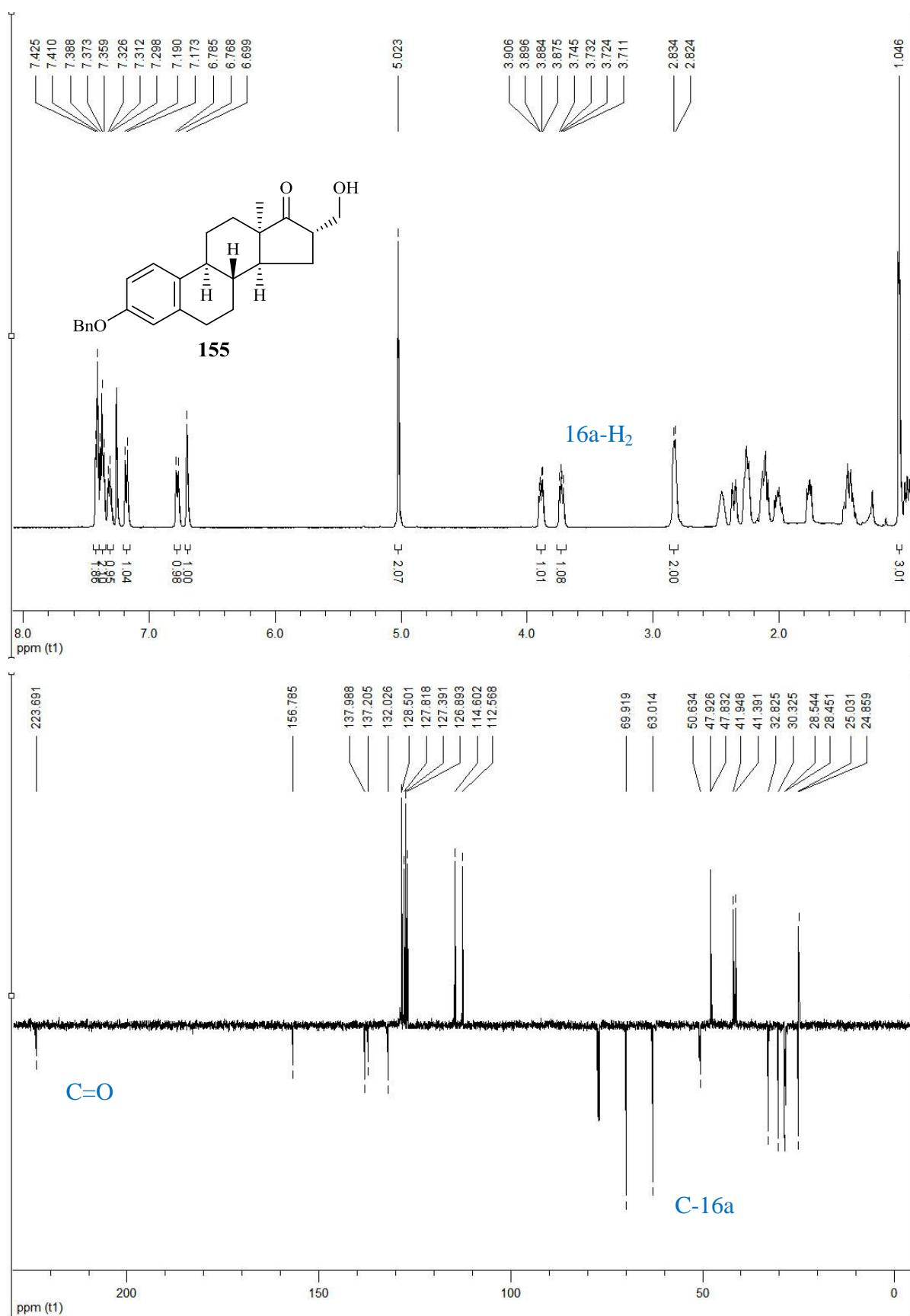
Így a 16 β -hidroximetil-17-keton (**152**, **154**) származékokat metanolban oldottuk, majd *Luche* típusú redukcióval, CeCl₃ jelenlétében, NaBH₄-del redukáltuk a vegyületeket. A vékonyréteg-kromatogramok, mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi-sor esetében azt mutatták, hogy a 16 β ,17 β - (**135b**, **143b**) és a 16 β ,17 α -sztereoizomer (**32a**, **139a**) közel azonos arányban képződött a reakció során.

52



42. ábra. A diasztereomer 3-metoxi- és a -3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién (**31a**, **32a**, **134b**, **135b** és **138a**, **139a**, **142a**, **143b**) vegyületek előállítása
Reakciókörülmények: (i) CeCl_3 (1,1 ekv.), metanol, NaBH_4 (1,1 ekv.), rt, 25 perc.

A katalitikus módszerrel kapott vegyületek szintézisével lehetőség nyílt a klasszikus szintetikus módon előállított származékok NMR-spektrumainak összehasonlítására. Az azonos molekulák spektrumai teljes egyezést mutattak. Az eddig még nem karakterizált 3-benziloxi-16 α -hidroximetil-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (**155**) szerkezetét bizonyítja a ^1H -spektrumon (43. ábra) a 3,7–3,9 ppm érték közötti dupla dublett jel, melynek csatolásai 10,0 Hz és 5,0 Hz. Ez a jel megfelel a C-16a atom két protonjának. A vegyület ^{13}C -NMR spektrumán a 17-keto funkció kvaterner szénatomjának jele 223,7 ppm-nél látható. Valamint 63,0 ppm-nél a C-16 atom CH_2 -szénatomjának jele is jól elkülönülve jelenik meg a spektrum alifás régiójában.



43. ábra. A 155 jelű vegyület ^1H - és ^{13}C -NMR spektruma

4.6. Farmakológiai vizsgálatok

4.6.1. A 17α -hidroxiláz/ $C_{17,20}$ -liáz enzim gátlási vizsgálatok eredményei az androsztánvázas epimerek körében

Az előállított 3β -hidroxi-17-exo-heterociklusos androsztán epimer származékok (**61b**, **63b**, **65a–o**, **66a–o**) *in vitro* enzimgátlási tulajdonságait együttműködés keretében a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumában vizsgálták. A fejezetben részletezett adatok egy másik doktori disszertáció keretein belül kerülnek a teljesség igényével közlésre, így az itt összefoglaltak a doktori munkám során elvégzett kutatás tendencia jellegű törvényszerűségeinek bemutatására szolgálnak.

A rákterápiában alkalmazott 17-exo-heterociklusos származékok, például az abirateron, valamint az ehhez hasonló szerkezetű vegyületek korábban már hatékonynak mutatkoztak a 17α -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz enzim ($P450_{17\alpha}$) gátlásában. Ez az enzim fontos szerepet játszik az androgének bioszintézisében, már a folyamat kezdeti szakaszában képes lelassítani azt. Éppen ezért, az androgénfüggő daganatos megbetegedések (pl. a prosztaták) kezelésére alkalmas gyógyszerjelölt molekulák (antiandrogének) lehetnek az olyan vegyületek, melyek a $P450_{17\alpha}$ enzim hatékony inhibitorainak bizonyulnak. A vizsgálatok során az enzimet patkányhere-homogenizátumból izolálták és a 17α -hidroxiprogesztéron \rightarrow androszt-4-én-3,17-dion átalakulást radiosubsztátum technikával mérték.

Azok a vegyületek, amelyek a 3β -hidroxiandroszt-5-én vázon 17β -triazolil-gyűrűt hordoznak (**66a–o**), nem bizonyultak kiemelkedő inhibitoroknak [145]. Az előállított vegyületek közül 17α -triazolil származékok (**65a–o**) erősebb inhibitoroként viselkedtek a 17β -triazolil-származékoknál (**66a–o**). Ez a tény ellentmond egy korábban elvégzett vizsgálat eredményeinek, mely során hasonló szerkezetű, azonban ösztánvázas 17 -triazolil epimereket állítottak elő [173]. Abban az esetben a 17β -sor vegyületei jelentősebb inhibíciót váltottak ki, mint a 17α -sorbeli epimerek. A 17α -triazolil származékok (**65a–o**) közül a legerősebb hatással a **65o** és a **65i** jelű vegyületek rendelkeznek. Ezek a hatások azonban a referencia vegyületekként alkalmazott abirateronnal vagy ketokonazzal nem összemérhetőek. Megfigyeltük a 17α -sorban, hogy az inhibíciós készség csökken a triazol-heterociklushoz kapcsolódó gyűrűk szénatomszámának növekedésével. A ciklopropil-származék (**65d**) esetében az 5'-jódatom beépítésével (**65n**) csökkent a vegyület

hatása, azonban a I \rightarrow OH-csoportra történő cseréjével (**65o**) az inhibitorhatás fokozódott a kiindulási anyaguként szolgáló ciklopropil (**65d**) származékhoz képest.

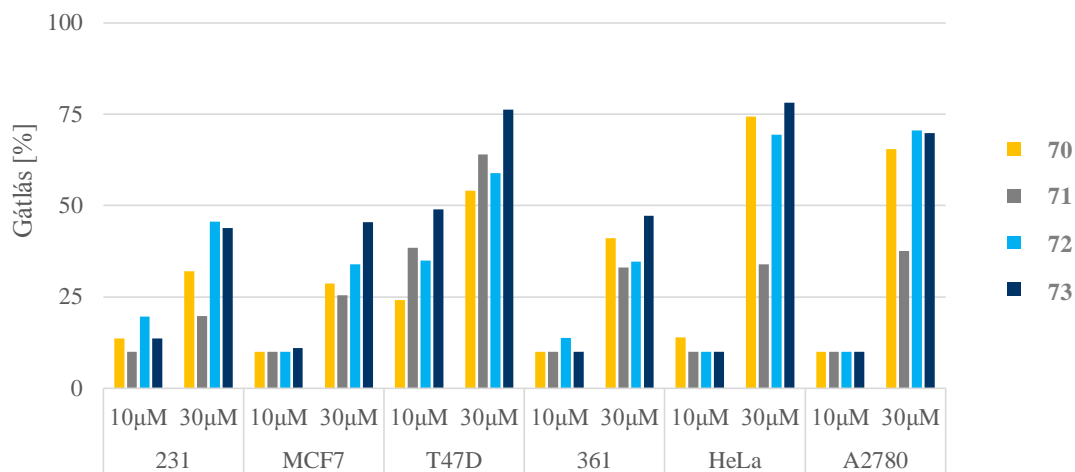
A kiindulási 3 β -hidroxi-17 α - és a 3 β -hidroxi-17 β -azidoandroszt-5-én (**61b**, **63b**) vizsgálata során azonban azt tapasztaltuk, hogy ez esetben épp a 3 β -hidroxi-17 β -azidoandroszt-5-én bizonyult sokkal erősebb inhibitornak, mint a 17 α -epimer párja. A **63b** jelű vegyület hatása összemérhető a referencia vegyületként alkalmazott ketokonazol hatásával.

4.6.2. Az *in vitro* sejtsztódásgátlási vizsgálatok eredményei

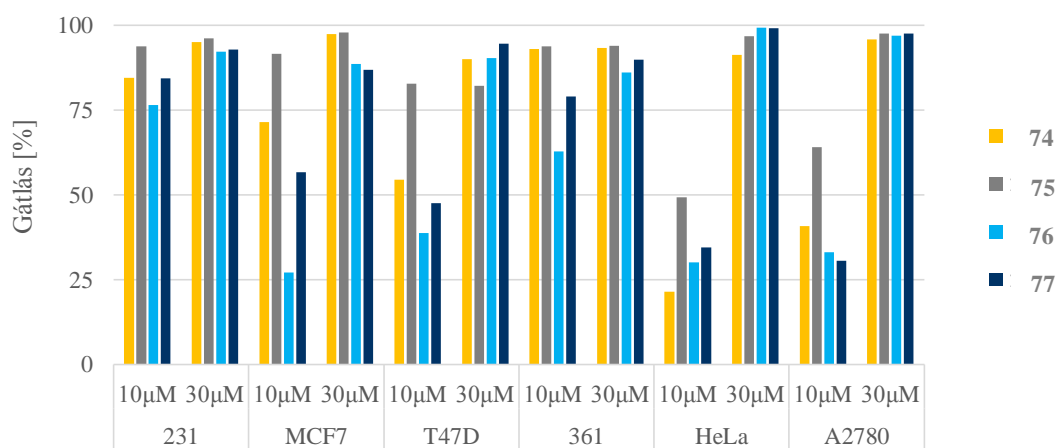
Vegyületeink *in vitro* sejtsztódásgátlási tulajdonságait a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében vizsgálták az MTT assay módszerével [174]. A méréseket 10 μM és 30 μM koncentrációban végezték különböző humán adherens ráksejtvonalakon: A2780 (petefészekrák), MCF-7 (ösztrogén-receptor pozitív emlőrák), T47D (ösztrogén-receptor és progeszteron-receptor pozitív emlőrák), MDA-MB-231 (ösztrogén-receptor negatív emlőrák), HeLa és SiHa (méhnyakrák) ráksejtvonalakon. A fejezetben részletezett adatok egy másik doktori disszertáció keretein belül kerülnek a teljesség igényével közlésre, így az itt összefoglaltak a doktori munkám során elvégzett kutatás tendencia jellegű törvényszerűségeinek bemutatására szolgál.

A metilén-linkerrel a szteránvázhhoz kapcsolt 3-metoxi- és 3-benziloxi-16-*N*-triazolilmetil-ösztroon származékokat (**100–107**) 4 nőgyógyászati ráksejtvonalon tesztelték (MCF-7, MDA-MB-231, HeLa, SiHa). Az eredmények alapján általánosan megállapítható, hogy valamennyi 3-benziloxi-származék (**104–107**) sokkal markánsabb citosztatikus hatást fejtett ki mind a négy ráksejtvonalon egyaránt, mint a 3-metoxi-származékok (**100–103**). Továbbá a különböző sztereoizomerek összehasonlításakor kiderült, hogy mind a 3-metoxi-, mind a 3-benziloxi-ösztroon esetében a 16 β ,17 β -triazolil származékok (**100a–f** és **104a–f**) gátolják a leghatékonyabban a rákos sejtek proliferációját. A szubsztituensek hatását megfigyelve is jellegzetes szerkezet-hatás összefüggésre vonatkozó következtetéseket vonhatunk le. Megállapítható, hogy a 3-benziloxi-16-(4'-fenil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17-hidroxiösztro-1,3,5(10)-trién mind a négy sztereoizomere (**104d–107d**) már 10 μM -os koncentrációban is markánsan fejt ki hatását az MDA-MB-231 ráksejtvonalon. A négy izomer módosulat közül a 16 β ,17 β -származék (**104d**) bizonyult a legaktívabbnak, ugyanakkor 90% feletti proliferáció gátlást okoz a 16 α ,17 β -származék (**105d**), már 10 μM koncentrációban is. Az előállított cikloalifás származékok esetében a vizsgálatok eredményei azt mutatták – a 3 β -hidroxiandroszt-5-én vázon 17 β -triazolil-gyűrűt hordozó vegyületekkel (**65a–o**, **66a–o**) párhuzamban –, hogy a farmakológiai hatás csökken a triazolgyűrűhöz kapcsolódó cikloalifás gyűrű szénatomszámának növekedésével. Így a cikloalifás származékok közül a leghatékonyabbnak a ciklopropil-származékok bizonyultak. A 4'-hidroximetil-triazolil-származékok (**100f–107f**) pedig minden ráksejtvonal esetében hatékonyabban gátolták azok proliferációját, mint a kiindulási anyagukként alkalmazott 4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-triazolil származékok (**100e–107e**).

Ugyanekkor megtörtént a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién lehetséges 4-4 sztereoizomerének (70–77) farmakológiai vizsgálata is (44. ábra).



A 3-metoxi-16-hidroximetil-17-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién izomerek



A 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién izomerek

44. ábra. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxiösztra-1,3,5(10)-trién sztereoizomerek (70–77) antiproliferatív hatása

Az eredmények ismeretében a 16 β ,17 β -diolokat választottuk szüntön ekvivalensként a 16 β -helyzetben linkerrel kapcsolt hibrid vegyületek előállítására. A hibrid vegyületeket 4 ráksejtvonalon tesztelték: A2780, MCF-7, MDA-MB-231, SiHa.

A hatástani vizsgálatok azt az eredményt mutatták, hogy míg a kiindulási diolok jelentősen gátolják a rákos sejtek proliferációját, addig a hibrid vegyületek kiindulási anyagként szolgáló gyűrűs éterek esetében ez a hatás csökkent. Amint az oxetángyűrű

felnyitása megtörtént és kialakult a 16 β -alkoxi-linker, a vegyületek citosztatikus hatása is markánsabb lett.

Az aszkorbinsav (**118**, **122**) és szalicilsav (**119**, **123**) egységgel rendelkező hibrid származékok közül, mindkét esetben azok 3-benziloxi- változatai (**122**, **123**) bizonyultak erősebb citosztatikumnak.

A triazolil származékok (**126a–c** és **127a–c**) közül kiemelkedő hatást mutatattak a fenilcsoporttal szubsztituált vegyületek (**126a**, **127a**). Ez esetben is a 3-benzil-éter származék (**127a**) fejtett ki erősebb antiproliferatív hatást. Azonban a vegyület 3-metil-éter párja (**126a**) MCF-7 emlőrák sejtvonalon szelektívnek mutatkozott, a referencia vegyületként alkalmazott ciszplatinnal összemérhető IC₅₀ értékkel.

Az előállított linkerrel kapcsolt hibrid vegyületek közül a legerősebb citosztatikus hatást a savamid származékok (**130a–d** és **131a–d**) fejtették ki, szinte mindegyik vegyület jelentős antiproliferatív hatással rendelkezik, valamint MCF-7 emlőrák sejtvonalra szelektívnek bizonyultak. Kiemelkedő hatást mutatott a 3,5-dinitro származék mind a 3-metoxi- és mind a 3-benziloxi-sorban (**130b** és **131b**). E vegyületcsoport esetében azonban a 3-metil-éter származékok gátolták jobban a rákos sejtek proliferációját. Így a **130a** jelű vegyület A2780 petefészekrák sejtvonalon 3,8 μ M-os IC₅₀ értékkel rendelkezik, mely összemérhető a ciszplatin IC₅₀ értékével.

Az leghatásosabb vegyületek IC₅₀ értékeit a 1. táblázat foglalja össze.

1. Táblázat

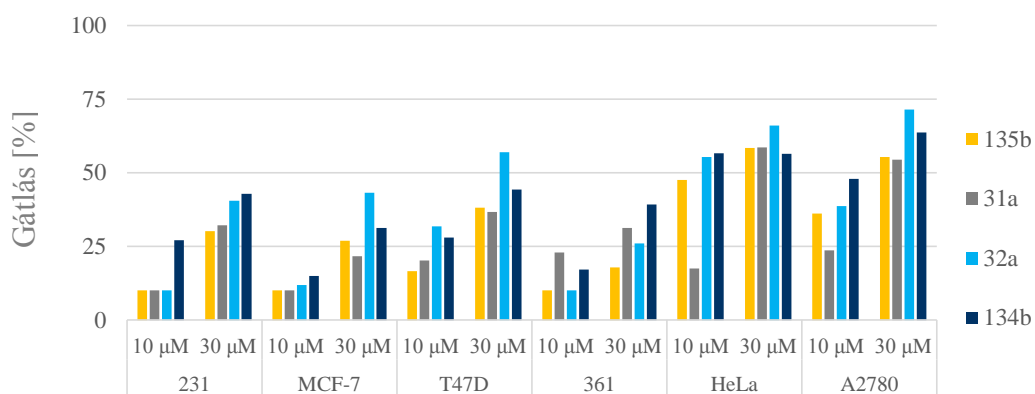
A leghatásosabb savamid származékok számított IC₅₀ értékei (μ M)

IC ₅₀ (μ M)	A2780	MCF-7	MDA-MB-231	SiHa
114	6,8	7,1	4,7	12,2
120	20,8	> 30	> 30	> 30
125	10,0	13,4	15,7	22,7
126a	13,6	10,5	> 30	> 30
127a	10,7	16,9	13,2	20,0
127b	11,4	13,1	18,5	28,7
128	3,4	4,6	2,8	5,2
129	1,3	2,6	1,3	2
130a	3,8	7,3	8,1	> 30
130b	4,4	7,1	7,7	10,8
130d	15,0	10,9	> 30	> 30
131b	4,8	5,2	6,0	9,7
131c	8,0	7,7	16,5	19,5
ciszplatin	1,30	5,78	19,13	7,84

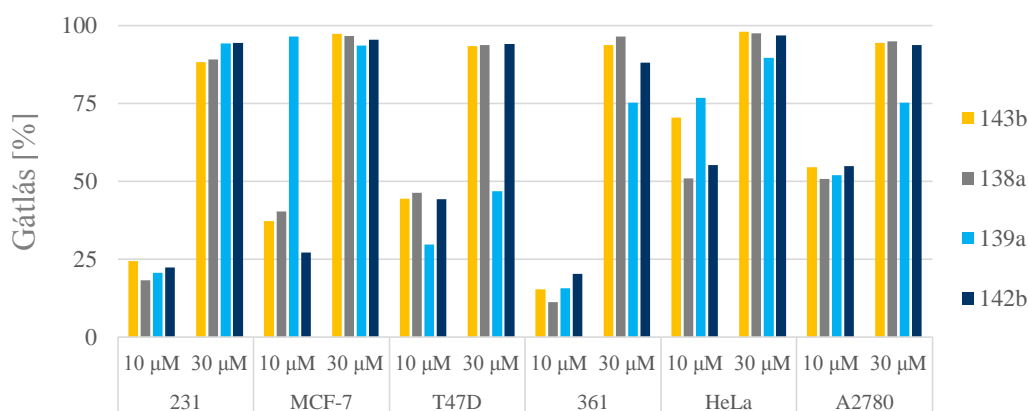
A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién izomerek (**31a**, **32a**, **134b**, **135b** és **138a**, **139a**, **142a**, **143b**) antiproliferatív hatásának vizsgálata is megtörtént HeLa, A2780, MDA-MB-231, MDA-MB-361, MCF-7, T47D

ráksejtvonalakon (**45. ábra**). A vegyületek hatása nagyban függött a szteránváz C-3-as atomján lévő funkciós csoport anyagi minőségétől, valamint a C-16-os és C-17-es szubsztituensek térállásától.

A 3-metil-éter származékok (**31a**, **32a**, **134b**, **135b**) nem befolyásolták nagymértékben az emlőrákos sejtek proliferációját. Ugyanakkor ezek a vegyületek hatásosnak mutatkoztak HeLa és A2780 sejtvonalakon. A 17α -hidroxi-származékok (**32a**, **134b**) IC_{50} értékei HeLa ráksejtvonalon a szubmikromólos koncentrációtartományba esnek. A 3-metil-éter származékok közül a legkevésbé aktívnek a $16\alpha,17\beta$ -származék (**31a**) bizonyult. Ez a tendencia megegyezik azzal, amit *Poirier* és munkatársai korábban tapasztaltak a 13-*epi*-3,17-ösztadiol sorban [46].



A 3-metoxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13α-ösztira-1,3,5(10)-trién izomerek



A 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13α-ösztira-1,3,5(10)-trién izomerek

45. ábra. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13α-ösztira-1,3,5(10)-trién sztereoizomerek (**31a**, **32a**, **134b**, **135b** és **138a**, **139a**, **142b**, **143b**) antiproliferatív hatása

Ezzel szemben a 3-benziloxi származékok (**138a**, **139a**, **142a**, **143b**) erősebben gátolták a rákos sejtek proliferációját [175]. A négy izomer közül a 3-benziloxi-16 β -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién fejtette ki a legmarkánsabb antiproliferatív hatást emlőrák sejtvonalak esetében. Ennek ellenére mindegyik izomer aktívnak mutatkozott HeLa és A2780 sejtvonalak esetében is. A vizsgálatok alapján a 16 β ,17 α -izomer szelektív a HeLa és az A2780 ráksejt vonalakra. A két legaktívabb vegyületet (**138a** és **143b**) fibroblaszt sejteken (MRC-5) is tesztelték. A 16 β ,17 β -származék tumorszelektívnek bizonyult.

5. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon mértük, korrekció nélkül.

A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokat Bruker DRX 500, valamint Bruker Ascend 500 készülékkel vettük fel, 500 MHz, illetve 125 MHz frekvenciás besugárzással. Belső standardként a CDCl_3 (^1H -NMR: $\delta=7,26$ ppm, ^{13}C -NMR: $\delta=77,0$ ppm) vagy a DMSO-d_6 (^1H -NMR: $\delta=2,50$ ppm, ^{13}C -NMR: $\delta=39,43$ ppm) megfelelő jeleit alkalmaztuk. A mérések során alkalmazott egyéb deuterált oldószereket a Mellékletben a megfelelő adatoknál tüntettük fel. Az előállított vegyületek ^1H - és ^{13}C -NMR adatait a Melléklet tartalmazza.

A vegyületek fajlagos forgatóképességének meghatározásához POLAMAT-A típusú polarimétert alkalmaztunk (Carl Zeiss, Jena). A méréseket CHCl_3 -ban ($c=1$) végeztük, az értékeket 10^{-1} fok $\times \text{cm}^2 \times \text{g}^{-1}$ mértékegységben adtuk meg.

Az elemanalízis meghatározására Perkin Elmer CHN 2400 készüléket használtunk. A szén és hidrogén analízisek során nyert adatok mért és számított értékei a hibahatáron belül megegyeztek egymással.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük. A vékonyréteg-lapok Kieselgel 60 F254 (MERCK) típusúak és 0,2 mm vastagságúak voltak. A foltok detektálása 254 illetve 365 nm-es hullámhosszúságú UV-fény alatt történt. A foltok előhívását foszformolibdénsav ($\text{P}_2\text{O}_5 \times 24 \text{ MoO}_3 \times \text{H}_2\text{O}$) lefűjőreagenssel, valamint 10 perces 100–120 °C-on történő melegítéssel végeztük.

A retenciós faktor (R_f) értékeket diizopropil-éter (ss A); aceton:touol:hexán (30:35:35, v/v%) (ss B) elegyében és metanol/etil-acetát (5:95 v/v%) (ss C) oldószerben határoztuk meg.

A reakciótermékek tisztítását oszlopkromatográfiával végeztük. Az állófázis Kieselgel 60 (40–63 μm szemcseméretű, MERCK) típusú szilikagél volt.

Az előállított vegyületek fizikai adatait a 11.-es Melléklet tartalmazza.

6. Részletes kísérleti rész

6.1. A 4.1.-es fejezetben szereplő vegyületek előállítása

6.1.1. 3β -Acetoxi-17 β -*p*-toluolszulfonil-androszt-5-én (60)

A 3β -acetoxi-17 β -hidroxiandroszt-5-ént (**59**; 16,6 g, 50,0 mmol) 100 ml piridinben feloldjuk, majd jéghűtés mellett piridin (50 ml) és *p*-toluolszulfonil-klorid (14,3 g, 75,0 mmol) oldatát csepegtetjük az elegyhez, keverés közben. Az átalakulás 24 óra elteltével teljes. A reakcióelegyet cc. H₂SO₄ (500 ml) és jég (500 g) elegyére öntjük. A kivált kristályokat szűrjük, savmentesre mossuk, majd szárítjuk. Aceton-víz elegyből átkristályosítjuk. Áttetsző kristályos termék.

6.1.2. 3β -Acetoxi-17 α -azidoandroszt-5-én (61a)

A 3β -acetoxi-17 β -*p*-toluolszulfonil-androszt-5-ént (**60**; 9,73 g, 20,0 mmol) DMF-ban (150 ml) oldjuk és NaN₃-ot (5,20 g, 80,0 mmol) adunk az elegyhez keverés közben. A hőmérsékletet 100 °C-on tartjuk. Az átalakulás 48 óra alatt válik teljessé. A reakcióelegyet vízzel (600 ml) elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A nyersterméket CH₂Cl₂-ban felvesszük, és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk CH₂Cl₂/hexán (1:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

6.1.3. 3β -Hidroxi-17 α -azidoandroszt-5-én (61b)

A 3β -acetoxi-17 α -azidoandroszt-5-én (**61a**; 3,57 g, 10,0 mmol) metanolos oldatához (100 ml) NaOMe-ot (108 mg, 2,00 mmol) adunk, majd 24 óráig állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet vízre (300 ml) öntjük. A kivált fehér csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk, majd aceton-víz elegyből átkristályosítjuk. Apró fehér kristályos termék.

6.1.4. 3β -Acetoxi-17 α -jód-androszt-5-én (62)

A 3β -acetoxi-17 β -hidroxiandroszt-5-ént (**59**; 5,00 g, 15,0 mmol), Ph₃P-t (15,8 g, 60,2 mmol) és imidazolt (4,10 g, 60,2 mmol) toluolban (250 ml) oldunk fel, majd apró részletekben elemi jódot (15,3 g, 60,2 mmol) adunk az elegyhez, 80 °C hőmérsékleten keverjük 2 órán keresztül. Ezután az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletűre hűlni, és telített Na₂SO₃-oldattal (150 ml) addig keverjük, míg a reakcióelegy teljesen homogén nem lesz. Majd EtOAc-tal (100 ml) elhígítjuk és a szerves fázist telített NaHCO₃-oldattal (2 x 100 ml), valamint telített NaCl-oldattal (100 ml) mossuk. A szerves fázist bepároljuk, és oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

6.1.5. *3 β -Acetoxi-17 β -azidoandroszt-5-én (63a) és 3 β -acetoxiandroszta-5,16-dién (64)*

A 3 β -acetoxi-17 α -jód-androszt-5-én (**62**; 4,42 g, 10,0 mmol) vegyületet DMF-ban (150 ml) oldjuk, és keverés közben NaN₃-ot (5,00 g, 75,0 mmol) adunk az elegyhez. A hőmérsékleten 60 °C-on tartjuk. Az átalakulás 32 óra alatt válik teljessé. A reakcióelegyet jégre (500 g) öntjük, majd a képződő emulziót CH₂Cl₂-nal (3 x 150 ml) extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, majd Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A termékelegyet oszlopkromatográfiás módszerrel elválasztjuk. Az elúciót CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) eleggyel végezve, először a majd lassan kristályosodó 3 β -acetoxi-androszta-5,16-diént (**64**) (olajos kristályok) mossuk le az oszlopról, ezután az elúciót folytatva a 3 β -acetoxi-17 β -azidoandroszt-5-én (**63a**) (fehér szilárd termék) vegyületet kapjuk.

6.1.6. *3 β -Hidroxi-17 β -azidoandroszt-5-én (63b)*

A 3 β -acetoxi-17 β -azidoandroszt-5-én (**63a**; 7,15 g, 20,0 mmol) metanolos oldatához (200 ml) NaOMe-ot (270 mg, 5,00 mmol) adunk, majd 24 óráig állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet vízre (300 ml) öntjük. A kivált fehér csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk, majd aceton-hexán elegyből átkristályosítjuk. Apró áttetsző kristályos termék.

6.1.7. *A 17 α - és 17 β -triazolil származékok (65a–k, 66a–k) előállítása click reakcióval (általános szintézismódszer)*

A 3 β -hidroxi-17 α -azidoandroszt-5-ént (**61b**; 316 mg, 1,00 mmol), illetve a 3 β -hidroxi-17 β -azidoandroszt-5-ént (**63b**; 316 mg, 1,00 mmol) CH₂Cl₂-ban (20 ml) oldjuk, majd CuI-ot (19,0 mg, 0,10 mmol), TEA-t (0,20 ml, 2,00 mmol) és a megfelelő terminális alkint (2,00 mmol) hozzáadjuk a szteroid oldatához. A reakcióelegyet 24 óráig keverjük, 40 °C hőmérsékleten. Majd vízzel (30 ml) elhígítjuk és CH₂Cl₂-nal (2 x 30 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyerstermékeket kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként EtOAc/CH₂Cl₂ különböző arányú elegyeit alkalmazzuk.

6.1.7.1. *A 4'-hidroximetil-triazolil származékok (65l, 66l) előállítása (általános szintézismódszer)*

A 3 β -hidroxi-17 α -[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'*H*-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (**65k**), illetve a 3 β -hidroxi-17 β -[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'*H*-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (**66k**) (520 mg, 1,00 mmol) vegyület metanolos oldatához (10 ml) NaOMe-ot (27,0 mg, 0,50 mmol) adunk, majd 24 óráig állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet vízre (300

ml) öntjük. A kivált fehér csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk, majd EtOAc/hexán (1:1 v/v) elegyből átkristályosítjuk.

6.1.7.2. Az 5'-jódtriazolil származékok előállítása (65m–n és 66m–n) (általános szintézismódszer)

A 3 β -hidroxi-17 α -azidoandroszt-5-ént (**61b**; 316 mg, 1,00 mmol), illetve a 3 β -hidroxi-17 β -azidoandroszt-5-ént (**63b**; 316 mg, 1 mmol) CH₂Cl₂-ban (20 ml) oldjuk, majd TEA-t (0,20 ml, 2,00 mmol), a megfelelő terminális alkint (2,00 mmol), ICl-ot (196 mg, 1,50 mmol) és végül CuI-ot (190 mg, 10 mmol) adunk a szteroid oldatához. A heterogén reakcióelegyet 24 óráig keverjük N₂-atmoszféra alatt. Majd 1%-os Na₂S₂O₃-oldattal (30 ml) elhígítjuk és CH₂Cl₂-nal (2 x 30 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyerste mékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) elegyét alkalmazzuk.

6.1.7.3. Az 5'-hidroxi-triazolil származékok előállítása (65o, 66o) (általános szintézismódszer)

A 3 β -hidroxi-17 α -(4'-ciklopropil-5'-jód-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-ént (**65n**; 127 mg, 0,25 mmol), illetve a 3 β -hidroxi-17 β -(4'-ciklopropil-5'-jód-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-ént (**66n**; 127 mg, 0,25 mmol), valamint KOAc-ot (196 mg, 2,00 mmol) Ac₂O-ben (3 ml) oldunk fel, és 4 óráig tartó forralással tesszük teljessé az átalakítást. Ezután vízzel (100 ml) elhígítjuk az elegyet, majd CH₂Cl₂-nal extraháljuk (2 x 30 ml). A CH₂Cl₂-os fázist telített NaHCO₃-oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A képződött sárga olajszerű anyagot KOH (56,0 mg, 1,00 mmol) tartalmú metanolban (15 ml) oldottuk, és 2 órán át forraltuk. A kivált anyagot szűrtük és acetón-víz elegyből átkristályosítottuk.

6.2. A 4.2.-es fejezetben szereplő vegyületek előállítása

6.2.1. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-azidometil-17-hidroxiösztro-1,3,5(10)-trién sztereoizomerek (92–99) előállítása (általános szintézismódszer)

A 3-metoxi- (**84–87**; 3,80 g, 10,0 mmol), illetve a 3-benziloxi-16-brómmetil-17-hidroxiösztro-1,3,5(10)-trién (**88–91**; 4,57 g, 10,0 mmol) megfelelő izomer módosulatát DMF-ban (100 ml) oldjuk, és keverés közben NaN₃-ot (2,6 g, 40,0 mmol) adunk az elegyhez. A hőmérsékletet 100 °C-on tartjuk. Az átalakulás 24 óra alatt válik teljessé. A reakcióelegyet

vízre (400 ml) öntjük, majd a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel, eluensként hexán/CH₂Cl₂ különböző arányú elegyeit alkalmazva vagy átkristályosítással tisztítjuk.

6.2.2. A sztereoizomer 3-metoxi- és 3-benziloxi-16-triazolilmetil-öszttron származékok (100–107) előállítása (általános szintézismódszer)

A 3-metoxi-16-azidometil- (**92–95**; 342 mg, 1,00 mmol), illetve a 3-benziloxi-16-azidometil-17-hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (**92–99**; 420 mg, 1,00 mmol) megfelelő izomerét CH₂Cl₂-ban (20 ml) oldjuk, majd CuI-ot (19,0 mg, 0,10 mmol), TEA-t (0,20 ml, 2,00 mmol) és a megfelelő terminális alkint (2,00 mmol) adunk hozzá a szteroid oldatához. A reakcióelegyet 24 óráig keverjük, 40 °C hőmérsékleten. Majd vízzel (30 ml) elhígítjuk és CH₂Cl₂-nal (2 x 30 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyerstermékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként EtOAc/CH₂Cl₂ különböző arányú elegyeit alkalmazzuk.

6.2.2.1. A 4'-hidroximetil származékok (100f–107f) előállítása (általános szintézismódszer)

A **100e**, **101e**, **102e**, **103e** (315 mg, 1 mmol), illetve a **104e**, **105e**, **106e**, **107e** (420 mg, 1 mmol) jelű vegyületek megfelelő izomerének metanolos oldatához (10 ml) NaOMe-ot (27 mg, 0,5 mmol) adunk, majd 24 óráig állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet vízre (300 ml) öntjük. A kivált fehér csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk, majd aceton/hexán elegyből, illetve metanolból átkristályosítjuk.

6.2.2.2. A 17-acetátok előállítása (100'–107') (általános szintézismódszer)

A megfelelő triazolil-származékot (**100–107**; 100 mg) piridinben (2 ml) oldjuk fel, és ecetsav-anhidridet (2 ml) adunk hozzá, forráspontig melegítjük, majd állni hagyjuk. 24 óra múlva az átalakulás teljes. A reakcióelegyet vízzel elhígítjuk (100 ml), majd a kivált csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk.

6.3. A 4.3.-as fejezetben szereplő vegyületek előállítása

6.3.1. A gyűrűs éterek (109, 113) előállítása

A megfelelő 3-metoxi-16β-*p*-toluolszulfonilmetil-17-hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (**108**; 15,0 g, 50,0 mmol), illetve a 3-benziloxi-16β-*p*-toluolszulfonilmetil-17-hidroxiöszttra-1,3,5(10)-

trién (**112**; 18,8 g, 50,0 mmol) metanolos oldatához (400 ml) metanolban oldott (100 ml) KOH-ot (10,8 g, 200 mmol) adunk. A reakcióelegyet 65 °C hőmérsékleten keverjük. Az átalakulás 2 óra elteltével teljes. Az elegyet jégre öntjük (500 g), és 10%-os HCl-oldattal pH=4 kémhatásúra állítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk. A nyersterméket aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből átkristályosítjuk.

6.3.2. *Az ω -hidroxialkil szteroidok (**110**, **114**) előállítása*

A megfelelő gyűrűs étert (**109**; 14,4 g, 40,0 mmol, illetve **113**; 17,5 g, 40,0 mmol) CH₂Cl₂-ban (50 ml) oldjuk, etilén-glikol (50 ml) hozzáadása után kétfázisú rendszer képződik, majd erőteljes keverés közben cseppenként BF₃·OEt₂ (0,3 ml) komplexet adunk az elegyhez. Az átalakítás 24 óra múlva teljes. Ezután telített NaHCO₃-oldattal óvatosan semlegesítjük az elegyet, majd vízre (600 ml) öntjük, és toluol/EtOAc (1:1 v/v) eleggyel extraháljuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, EtOAc/CH₂Cl₂ különböző térfogatarányú elegyeivel.

6.3.3. *A jódarkil vegyületek (**116**, **120**) előállítása Appel reakcióval*

A megfelelő ω -hidroxialkil vegyületet (**110**; 12,6 g, 35,0 mmol, illetve **114**; 15,3 g, 35,0 mmol) vízmentes CH₂Cl₂-ban oldjuk (250 ml), majd Ph₃P-t (13,7 g, 52,5 mmol), imidazolt (3,56 g, 52,5 mmol) és elemi jódot (6,1 g, 52,5 mmol) adunk hozzá. Az opálos reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük, 24 óra múltán az átalakulás teljes. A reakcióelegyet vízzel, 1%-os HCl-oldattal, majd telített NaHCO₃-oldattal mossuk, bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, CH₂Cl₂/hexán és EtOAc/CH₂Cl₂ különböző arányú elegyeivel.

6.3.4. *Az aszkorbinsav, illetve a szalicilsav egységet tartalmazó hibrid vegyületek (**117**, **121**, **119**, **123**) előállítása (általános szintézismódszer)*

A megfelelő jódarkil vegyületet (**116**; 470 mg, 1,00 mmol, illetve **120**; 547 mg, 1,00 mmol) DMSO-ban (8 ml) oldjuk, és szilárd NaHCO₃-ot (242 mg, 3,00 mmol), valamint L-aszkorbinsavat (440 mg, 2,50 mmol), illetve szalicilsavat (345 mg, 2,50 mmol) adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten keverjük. Az átalakítást 6 óra elteltével leállítjuk. Az elegyet vízzel (100 ml) elhígítjuk és NH₄Cl-oldattal telítjük, így jól szűrhető csapadék válik ki, melyet szűrés, mosás után szárítunk.

6.3.5. *Az aszkorbinsav egységet tartalmazó hibrid vegyületek (117, 121) acetilezése (általános szintézismódszer)*

Az előző lépésben kapott összes terméket (**117**, **121**) piridinben (2 ml) oldjuk és ecetsav-anhidridet (2 ml) adunk hozzá, forráspontig melegítjük, majd állni hagyjuk. 24 óra múltán az átalakulás teljes. A reakcióelegyet vízzel elhígítjuk (100 ml), 10%-os HCl-oldattal (5 ml) átsavanyítjuk (pH=3), majd a kivált csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiás módszerrel, CH₂Cl₂ eluenssel történik.

6.3.6. *Az ω-azidoalkil vegyületek (124, 125) előállítása*

A megfelelő jódalkil vegyületet (**116**; 3,30 g, 7,00 mmol vagy **120**; 3,30 g, 6,00 mmol) DMF-ban (50 ml) oldjuk, és keverés közben NaN₃-ot (1,82 g, 28,0 mmol vagy 1,56 g, 24,0 mmol) adunk az elegyhez. A hőmérsékleten 100 °C-on tartjuk. Az átalakulás 5 óra alatt válik teljessé. A reakcióelegyet vízre (500 ml) öntjük, majd a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk.

6.3.7. *A linkerrel kapcsolt 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolil-származékok (126a–c és 127a–c) előállítása (általános szintézismódszer)*

A megfelelő ω-azidoalkil vegyületet (**124**; 386 mg, 1,00 mmol vagy **125**; 462 mg, 1,00 mmol) CH₂Cl₂-ban (20 ml) oldjuk, majd CuI-ot (19,0 mg, 0,10 mmol), TEA-t (0,20 ml, 2,00 mmol) és a megfelelő terminális alkint (2,00 mmol) hozzáadjuk a szteroid oldatához. A reakcióelegyet 24 óráig keverjük, 40 °C hőmérsékleten. Majd vízzel (30 ml) elhígítjuk és CH₂Cl₂-nal (2 x 30 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként EtOAc/CH₂Cl₂ különböző arányú elegyeit alkalmazzuk.

6.3.8. *Az ω-aminoalkil származékok (128, 129) előállítása redukcióval*

A megfelelő ω-azidoalkil származékot (**124**; 1,93 g, 5,00 mmol vagy **125**; 2,30 g, 5,00 mmol) etanolban oldunk (100 ml) és hidrazin-hidrátot (98%, 5 ml), valamint jég-hűtés közben Raney-Ni-t (1 g) adunk az elegyhez. A teljes átalakulást követően a nikkelt kiszűrjük az elegyből, a szűrletet vízzel elhígítjuk (500 ml) és a kivált csapadékot szűrjük, mossuk, szárítjuk.

6.3.9. A savamid-származékok (**130a–d** és **131a–d**) előállítása (általános szintézismódszer)

A megfelelő karbonsav származékot (1,00 mmol) DMF-ban oldjuk (5 ml), és HOBt-t (135 mg, 1,10 mmol), HBTU-t (379 mg, 1,10 mmol), valamint DIPEA-t (0,172 ml) adunk az oldathoz. A reagensok elegyét 15 percig keverjük, ezután hozzáadjuk a megfelelő ω -aminoalkil származékot (**128**; 360 mg, 1,00 mmol, illetve **129**; 436 mg, 1,00 mmol). Az átalakítás 3 óra után válik teljessé. Ezt követően a reakcióelegyet vízre öntjük (100 ml), és szilárd NH_4Cl hozzáadásával telítjük. A képződött emulziót EtOAc/toluol (1:1 v/v) eleggyel extraháljuk (3 x 100 ml). A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként EtOAc/ CH_2Cl_2 különböző arányú elegyeit alkalmazzuk.

6.4. A 4.4.-es fejezetben szereplő vegyületek előállítása

6.4.1. Epimerizáció, a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-13 α -ösztroon (**29**, **136**) előállítása [110]

A megfelelő 3-metoxi-, illetve a 3-benziloxi-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on vegyület (**28**; 25,0 g, 87,9 mmol, illetve **68**; 25,0 g, 70,0 mmol) és *o*-feniléndiamin (13,5 g, 125 mmol, illetve 20,0 g, 183 mmol) ecetsavas oldatát (250 ml) annak forráspontján (118 °C), 6 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd óvatosan jégre öntjük. A szeparálódó csapadékot leszűrjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. A csapadékot CH_2Cl_2 -ban oldjuk, vízzel mossuk (3 x 250 ml), Na_2SO_4 -on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyersterméket metanolban (200 ml) oldjuk, és ecetsavban (20 ml) oldott Girard-P reagenst (18,8 g, 100 mmol) adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Fehér kristályok válnak ki a rendszerből, ezt követően a heterogén elegyet híg Na_2CO_3 -oldattal semlegesítjük. A kivált kristályokat szűrjük, CH_2Cl_2 -ban oldjuk (250 ml), és vízzel mossuk (3 x 250 ml), a szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítjuk, bepároljuk.

6.4.2. Formilezés, a 16-hidroximetilidén-származékok (**30**, **137**) előállítása

Az előző lépésben előállított megfelelő *epi*-ösztroon származékot (**29**; 25,0 g, 88,0 mmol, illetve **136**; 28,0 g, 77,7 mmol) vízmentes toluolban oldjuk (200 ml, illetve 100 ml), és NaOMe-ot (9,50 g, 0,18 mmol, illetve 10,6 g, 0,20 mmol) adunk hozzá, majd frissen desztillált etil-formiátot (100 ml, 1,30 mmol) csepegtetünk az elegyhez. A hőmérsékletet a 6 órás keverés közben 50 °C-on tartjuk, majd a heterogén elegyet szobahőmérsékletűre hűtve a következő napig állni hagyjuk. Ezután vízzel (1000 ml) elhígítjuk, majd cc. HCl (25 ml) és

jég (100 g) elegyére öntjük. A kivált fehér csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk, és szárítjuk. A nyersterméket aceton/hexán vagy CH_2Cl_2 /hexán (1:1 v/v) elegyből átkristályosítjuk.

6.4.3. A 16-hidroximetilidén származékok (**30**, **137**) redukciója

A megfelelő 16-formil származékot (**30**; 15,0 g, 48,0 mmol, illetve **137**; 9,00 g, 23,2 mmol) metanolban (300 ml) szuszpendáljuk és szobahőmérsékleten, apró részletekben KBH_4 -et (13,0 g, 240 mmol, illetve 6,20 g, 116 mmol) adagolunk hozzá. Az átalakulás 6 óra alatt válik teljessé. Ezután a reakcióelegyet jégre öntjük (1000 g, illetve 750 g) és 10%-os HCl-oldattal óvatosan pH=3 kémhatására savanyítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk, szárítjuk. A keletkező *transz*-izomerpárok, a 3-metoxi-16 α -hidroximetil-17 β -hidrox-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (**31a**) és a 3-metoxi-16 β -hidroximetil-17 α -hidrox-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (**32a**) aránya 6:1-nek adódott az oszlopkromatográfiás tisztítás után [110]. A 3-benziloxi-16 α -hidroximetil-17 β -hidrox-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (**138a**) és a 3-benziloxi-16 β -hidroximetil-17 α -hidrox-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (**139a**) esetében is ugyanez az arány figyelhető meg [117].

6.4.4. A *transz*-diolok (**31a**+**32a** és **138a**+**139a**) szelektív acetilezése és elválasztása

A megfelelő *transz*-diolok keverékét (**31a**+**32a**; 10,0 g, 31,6 mmol, illetve **138a**+**139a**; 10,0 g, 25,5 mmol) piridinben (40 ml) oldjuk, majd só-jég eleggyel hűtve az oldatot, piridinnel (60 ml, illetve 55 ml) hígított Ac_2O -et (3,10 ml, 32,0 mmol, illetve 2,60 ml, 26,8 mmol) csepegtetünk az oldathoz. Ezután szobahőmérsékletre felmelegedve, rendszeres vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés mellett keverjük. A reakciót 5 óra elteltével leállítjuk, majd cc. H_2SO_4 (40 ml) és jég elegyére öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk és CH_2Cl_2 -ban (60 ml) oldjuk. Az oldatot vízzel mossuk (3 x 60 ml), Na_2SO_4 -on szárítjuk, bepároljuk. A termékelegy elválasztását oszlopkromatográfiás módszerrel végezzük. Először CH_2Cl_2 /hexán (25:75 v/v%) elegyét alkalmazzuk, hogy a reakció során keletkező diacetátokat (**31g**, **32g** és **138c**, **139c**) izoláljuk. Az elúciót CH_2Cl_2 -nal, majd CH_2Cl_2 /EtOAc (95:5 v/v%) eleggyel folytatva sikeresen elválaszthatóak a *transz*-monoacetátok (**31f**, **32f** és **138b**, **139b**). Az elsőként izolált *transz*-diacetátok (**31g**, **32g** és **138c**, **139c**) bázikus közegű hidrolízisével kapott diol-keverék (**31a**+**32a** és **138a**+**139a**) pedig újra felhasználható a reakció megismétlésekor.

6.4.5. Az elválasztott transz-monoacetátok (**31f**, **32f** és **138b**, **139b**) Jones-oxidációja

A megfelelő 3-metoxi- vagy 3-benziloxi-monoacetát származékot (**31f**, **32f**; 2,00 g, 5,60 mmol, illetve **138b**, **139b**; 3,00 g, 8,40 mmol) acetonban (50 ml, illetve 80 ml) oldjuk, és jéghűtés közben csepegtetjük hozzá a Jones-reagenst (2 ml, illetve 3 ml). Az átalakulás 15 perc elteltével teljes. A reakcióelegyet jégre öntjük (300 g). A 16 α -acetoximetil-17-keto származékok (**132**, **140**) esetében a kivált szilárd csapadékot szűrjük, vízzel savmentesre mossuk, majd szárítjuk, valamint aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből történő átkristályosítással kristályos végterméket kapunk. A 16 β -acetoximetil-17-keto származékok (**133**, **141**) esetében a kivált olajos csapadékról a vizet dekantáljuk, a nyersterméket CH₂Cl₂-ban (150 ml) oldjuk, és vízzel mossuk (3 x 100 ml). A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk, olajos végtermék, mind a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-sorban is.

6.4.6. A 17 α -hidroxiszármazékok (**134a**, **142a**) előállítása

A LiAlH₄-et (1,20 g, 32,0 mmol, illetve 850 mg, 22,5 mmol) vízmentes dietil-éterben (100 ml, illetve 70 ml) oldjuk, majd a ^tBuOH-t (9,00 ml, 96,0 mmol, illetve 6,30 ml, 67,5 mmol) csepegtetünk óvatosan hozzá a redukálószer oldatához, melyet só-jég eleggyel hűtünk. Ezután cseppenként adagoljuk a megfelelő 16 α -acetoxi-17-keto vegyület (**132**; 2,30 g, 6,40 mmol, illetve **140**; 2,30 g, 4,50 mmol) oldatát. A 3-metoxi-sorban (**132**) tiszta dietil-étert (100 ml) alkalmazunk, a 3-benziléter sorban (**140**) azonban oldékonysági problémák miatt, dietil-éter/THF (35 ml/15 ml) elegyét alkalmazzuk. A reakcióelegyet gyakori vékonyréteg kromatográfiás ellenőrzés mellett 3 órán át keverjük, ezután a reagenst víz (75 ml, illetve 50 ml) óvatos csepegtetésével elbontjuk, majd az elegy kémhatását 10%-os HCl-oldattal pH=5-re állítjuk. A kétfázisú rendszert elválasztjuk, a vizes fázist dietil-éterrel (3 x 100 ml) extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres fázist ezt követően vízzel mossuk (3 x 100 ml), majd szárítjuk, és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk. A 3-metoxiszármazék (**134a**) esetében CH₂Cl₂/EtOAc (99:1 v/v%), a 3-benziloxiszármazék (**142a**) esetében pedig CH₂Cl₂/EtOAc (95:5 v/v%) elegyét alkalmazzuk eluensként.

6.4.7. A 17 β -hidroxiszármazékok (**135a**, **143a**) előállítása

A megfelelő 16 β -acetoxi-17-keto származékot (**133**; 1,78 g, 5,00 mmol, illetve **141**; 2,20 g, 5,00 mmol) metanolban (50 ml) oldjuk és szobahőmérsékleten NaBH₄-et (570 mg, 15,0 mmol) adagolunk hozzá kis mennyiségekben. A reakcióelegyet ezután 12 órán át állni hagyjuk, majd vízzel (500 ml) elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A nyersterméket aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből átkristályosítjuk.

6.4.8. *A 16-acetoximetil-17-hidroxi származékok (134a, 135a és 142a, 143a) Zemplén szerinti dezacetilezése*

A megfelelő 16-acetoximetil-17-hidroxi származékot (**134a**, **135a** és **142a**, **143a**; 1 mmol) metanolban oldjuk (50 ml), és NaOMe (100 mg) jelenlétében forráspontig melegítjük, majd 24 órán át állni hagyjuk. Az elegyet vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd szárítjuk.

6.4.9. *Az acetonidképzés (134d, 135d és 142d, 143d) (általános szintézismódszer)*

A megfelelő 16a,17-diolt (**134b**, **135b** és **142b**, **143b**; 1,00 mmol) acetonban (3 ml) oldjuk, és katalitikus mennyiségű *p*-TsOH-t adunk hozzá, majd 56 °C hőmérsékleten forraljuk. Az átalakulás 1 óra elteltével teljes. Ezután a reakcióelegyet morfolinnal semlegesítjük, CH₂Cl₂-nal elhígítjuk (50 ml), és vízzel mossuk (3 x 50 ml). A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket metanolból átkristályosítjuk.

6.4.10. *A fenilbórsav-észter képzés (134e, 135e és 142e, 143e) (általános szintézismódszer)*

A megfelelő 16a,17-diolt (**134b**, **135b** és **142b**, **143b**; 0,30 mmol) etanolban (5 ml) oldjuk, és keverés közben fenilbórsavat (45,0 mg, 0,30 mmol) adunk az elegyhez. 15 perc elteltével a reakcióelegy heterogénné válik, a kivált csapadékot szűrjük, szárítjuk.

6.4.11. *A 16-p-toluolszulfonilmetil származékok (144, 145 és 146, 147) előállítása (általános szintézismódszer)*

A megfelelő 16a,17-diolt (**134b**, **135b** és **142b**, **143b**; 1,00 mmol) vízmentes piridinben (10 ml) oldjuk, és jégűtés közben cseppenként a szteroidot tartalmazó elegyhez adjuk a *p*-TsCl (285 mg, 1,50 mmol) piridines (5 ml) oldatát. Ezután a reakcióelegyet 24 órán át állni hagyjuk, majd cc. H₂SO₄ (5 ml) és jég (100 g) elegyére öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk. A nyersterméket aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből átkristályosítjuk.

6.4.12. *A gyűrűs éterek (148, 149 és 150, 151) előállítása (általános szintézismódszer)*

Az előző lépésben előállított megfelelő 16-*p*-toluolszulfonilmetil-17-hidroxi-vegyületet (**144**, **145** és **146**, **147**; 1,00 mmol) metanolban (15 ml) oldjuk, és NaOMe (162 mg, 3,00 mmol) jelenlétében 65 °C hőmérsékleten forraljuk. Az átalakítás 2 óra elteltével teljes. A reakcióelegyet ezután vízzel (200 ml) elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel

semlegesre mossuk és szárítjuk. A nyerterméket aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből átkristályosítjuk.

6.4.13. A diacetátok (135c, 31g, 32g, 134c és 143c, 138c, 139c, 142c) előállítása (általános szintézismódszer)

A megfelelő 16a,17-diol izomert (**135b**, **31a**, **32a**, **134b**; 150 mg, 0,47 mmol, illetve **143b**, **138a**, **139a**, **142b**; 150 mg, 0,38 mmol) piridinben (2 ml) oldjuk fel, és ecetsav-anhidridet (2 ml) adunk hozzá, forráspontig melegítjük, majd állni hagyjuk. 12 óra elteltével az átalakulás teljes. A reakcióelegyet vízzel elhígítjuk (100 ml), a kivált olajos csapadékot CH₂Cl₂-nal (3 x 15 ml) extraháljuk. A szerves fázist 10%-os NaHCO₃-tal oldattal és vízzel mossuk, majd Na₂SO₄-on szárítjuk, és bepároljuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) elegyet alkalmazunk.

6.5. A 4.5.-ös fejezetben szereplő vegyületek előállítása

6.5.1. A 3-metoxi-16-hidroximetilidén-13α-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (30) és a 3-benziloxi-16-hidroximetilidén-13α-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (137) transzfer hidrogénezése (általános szintézismódszer)

A [RuCl₂(η⁶-*para*-cimol)]₂-t (3,80 mg, 0,0062 mmol) és az (1*S*,2*S*)-, illetve az (1*R*,2*R*)-*N*-(*para*-tozil)-1,2-difeniletilén-1,2-diamint (4,50 mg, 0,0124 mmol) összemérve HCOOH/TEA (5/2, n/n; 1 cm³) elegyben 1 óráig keverjük, így kapjuk az aktív (*S,S*)-**Ru** vagy (*R,R*)-**Ru** katalizátorokat. Ezután a sárga homogén oldathoz a megfelelő 16-hidroximetilidén-17-keto vegyület (**30**; 1,88 g, 6,00 mmol, illetve **137**; 2,33 g, 6,00 mmol) DMF-os (5 ml) oldatát adjuk. A heterogén rendszert szobahőmérsékleten, levegő kizárása nélkül, 6 órán át keverjük. A kezdeti heterogén rendszer az átalakulás előrehaladtával feltisztul. Ezután az elegyet CH₂Cl₂-nal elhígítjuk, telített NaCl-oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A képződő izomerpárok elválasztását oszlopkromatográfiás módszerrel végeztük, eluensként CH₂Cl₂/hexán különböző arányú elegyeit alkalmazva.

6.5.2. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16β-hidroximetil-13α-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (152 és 154), valamint a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16α-hidroximetil-13α-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (153 és 155) redukciója (általános szintézismódszer)

A megfelelő 16-hidroximetil-17-keto származékot (**152**, **153** és **154**, **155**; 1 mmol) metanolban (25 ml) oldjuk, és vízmentes CeCl₃-ot (217 mg, 1,10 mmol) adunk hozzá. Az

elegyet szobahőmérsékleten keverjük a Ce(III)-só beoldódásáig, ezután apró részletekben NaBH_4 -et (37,8 mg, 1,10 mmol) adunk hozzá. Az átalakulás 20–25 perc elteltével teljes. A reakcióelegyet 5%-os HCl-oldattal semlegesítjük, majd EtOAc-tal (2 x 25 ml) extraháljuk. A szerves fázist telített NaHCO_3 -oldattal, majd vízzel mossuk, aztán Na_2SO_4 -on szárítjuk és bepároljuk. A termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk.

6.5.3. Az acetonidok (**134d**, **135d** és **142d**, **143d**) előállítása

A megfelelő 16a,17-diolt (**134b**, **135b** és **142b**, **143b**) acetonban (3 ml) oldjuk. és katalitikus mennyiségű *p*-TsOH-t adunk hozzá, majd 56 °C hőmérsékleten forraljuk. Az átalakulás 30 perc elteltével teljes. Ezután a reakcióelegyet morfolinnal semlegesítjük, CH_2Cl_2 -nal elhígítjuk (10 ml), és vízzel mossuk (3 x 50 ml). A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket metanolból átkristályosítjuk.

7. Összefoglalás

Doktori munkám a célkitűzéseknek megfelelően valósult meg. Az előállított 211, az irodalomban eddig nem ismert, változatos szerkezetű vegyület birtokában lehetőséget kaptunk egy átfogó vizsgálatra, mely választ adott arra a kérdésre, hogy a gyógyszerkutatásban fontos szerepet játszó szteránvázas hibrid vegyületek farmakológiai hatását hogyan befolyásolja a szteroid alapváz, illetve a linker anyagi minősége.

Munkánk során elsőként azt vizsgáltuk, hogy a szteroid, mint vivőmolekula, és a hozzá kapcsolódó szintetikus szubsztituens térhelyzete hogyan befolyásolja a 17β -HSD enzim aktivitását. Vivőmolekulaként az 3β -hidroxiandroszt-5-én-17-ont választottuk. A D-gyűrűben a 17α - és a 17β -térhelyzetű azidocsoport kialakításával megvalósítható volt az 1,3-dipoláris cikloaddíció körülményei között előállítható sztereoizomer 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolil-származékok szintézise. Ebben az esetben a triazolgyűrű a szteránváz C-17-es atomjához közvetlenül kapcsolódik. Az előállított 17-triazolil-származékok csak a C-17-es atom konfigurációjában különböztek egymástól, az általuk kifejtett farmakológiai hatás azonban merőben eltért.

A továbbiakban olyan modellvegyületeket választottunk kísérleteinkhez, melyekben a triazolgyűrű egy CH_2 -linkeren keresztül kapcsolódik a szteránvázhhoz. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetilidén-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on két prokirális centrummal rendelkezik, így redukciójukkor elméletileg mindegyikből 4 sztereoizomer 16 α ,17-diol képződhet. A természetes ösztroon sorbeli vegyületek esetében a 16 α ,17 α -izomer nem képződött ilyen reakciókörülmények között, ezért előállítását kerülő úton valósítottuk meg. Ezt követően a meglévő sztereoizomer diolokból előállítottuk a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-azidometil-17-hidroxiosztro-1,3,5(10)-trién származékokat, melyeket réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddícióval a megfelelő triazolil-származékokká alakítottuk. Így összesen nyolc izomerből felépített hibrid molekulasorozat állt rendelkezésünkre. Az előállított vegyületek antiproliferatív hatásának vizsgálatával meghatározó szerkezet-hatás összefüggések megállapítására került sor.

A vizsgálatok alapján választottuk ki a 16 β -hidroximetil-17-hidroximetil modellvegyületet, mind a 3-metoxi-, mind pedig a 3-benziloxi-sorban. A két szteroid alapvázon 16 β -helyzetű hidroximetil-17-hidroximetil oldalláncot alakítottunk ki, melynek terminális csoportja alkalmas lehetőséget biztosított különféle természetes és szintetikus vegyületekkel történő

kapcsolására. Az előállított vegyületek közül számos származék kedvező antiproliferatív hatással rendelkezik.

A biztató farmakológiai eredmények alapján vizsgálatainkat az *epi*-öszttron sorra is kiterjesztettük. A vegyületek előállítását indokoltta tette, hogy míg a természetes öszttron-származékok erős hormonhatással rendelkeznek, addig az *epi*-öszttron származékai esetében ez a nem kívánt mellékhatás elmarad. Így egy olyan klasszikus szintetikus módszert dolgoztuk ki, mellyel lehetőségünk volt a 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxi-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién lehetséges 4-4 sztereoizomerének előállítására. A szintézisút több reakciólépést, számos védőcsoport kialakítását és hasítását igényelte, amely az előállítást nehezékké tette.

Így törekedtünk a 13-*epi* sorban egy olyan szintézismódszer kidolgozására, mellyel kevesebb lépésben, hatékonyabban előállíthatjuk a kívánt 13-*epi*-öszttron sztereoizomereket. A 3-metoxi- és a 3-benziloxi-16-hidroximetilidén-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-on vegyületek ruténium komplexszel végzett transzfer hidrogénezésével, az alkalmazott komplextől függően különböző arányban jutottunk a 16-hidroximetil-17-keto epimerekhez. Ezeknek a *Luche* típusú redukciója csaknem azonos mennyiségben szolgáltatja a lehetséges négy diasztereomert mind a 3-metoxi, mind a 3-benziloxi sorban. A kétlépéses folyamat jelentősen leegyszerűsítette a korábban alkalmazott klasszikus szintetikus eljárást.

8. Summary

During my PhD work all our experimental goals have been achieved. The synthesized 211 novel steroidal compounds with diverse structures gave the opportunity for a comprehensive investigation by find answers for the following questions: how the pharmacological effects depend on the sterane skeleton of the hybrid compounds and how the pharmacological activity is influenced by the chemical nature of the linker.

During our work, first we explored the correlation between the activity of the 17 β -HSD enzyme and the stereochemical properties of the synthetic unit attached to 3 β -hydroxyandrost-5-en-17-one the carrier molecule. We set out to prepare 1,4-disubstituted-1,2,3-triazolyl derivatives. For this purpose, an azide group was introduced to the C-17 atom of ring D in both the in α - and β -position, that is the triazole ring was directly connected to the C-17 atom of the sterane core. The synthesized 17-triazolyl derivatives differed only in the configuration of the C-17 carbon, however, their pharmacological activities were entirely different.

As a continuation of our research we selected a model compound where the triazole ring could be attached via a methylene linker. Both the 3-methoxy- and 3-benzyloxy-16-hydroxymethylidene-estra-1,3,5(10)-trien-17-one derivatives bear two prochiral centers, and their simultaneous transformation by reduction permits the formation of four 16 α ,17-diol isomers each. Under the reaction conditions applied, the 16 α ,17 α -isomer was not formed in the 13 β -estrone series. Fortunately, we could find another synthetic route to complete the isomer series of these diols. In the next step, the stereoisomeric diols were transformed to the corresponding 3-methoxy- and 3-benzyloxy-16-azidomethyl-17-hydroxyestra-1,3,5(10)-trienes. Then the product azide compounds were converted to their triazolyl derivatives by Cu(I)-catalysed azide-alkyne cycloaddition. As a result, a series of hybrid compounds containing eight stereoisomeric estrane cores were available. The investigation on the antiproliferative activity of the synthesized compounds revealed significant structure–activity relationships.

On the basis of our previous studies, we decided to choose the 16 β -hydroxymethyl-17-hydroxy isomers both in the 3-methoxy and the 3-benzyloxy estrane series as starting materials for our further synthetic purposes. We created a hydroxyl-ethoxymethyl side chain in the 16 β -position of both estrane cores. Their terminal functional groups were readily

available to couple with naturally-occurring or synthetic compounds. Favorable antiproliferative effects were displayed by the newly-synthesized hybrid compounds.

In the next stage of our work, we planned to expand our studies to the 13α -estrane series on the basis of our promising preliminary studies in the 13β -estrane series. The reason to synthesize these compounds has been justified by the fact that while natural estrane derivatives exert strong estrogenic effect, 13α -estrane derivatives do not exhibit this disadvantageous side-effect. Thus, we worked out a straightforward synthetic route to obtain the four possible stereoisomers each of the 3-methoxy- and the 3-benzyloxy-16-hydroxymethyl-17-hydroxy- 13α -estra-1,3,5(10)-trienes. However, the synthetic pathway involved several steps including building and removing protecting groups, which made the process laborious.

Consequently, our next purpose was to develop a synthetic method, which is more efficient with fewer synthetic steps to prepare the desired $13\text{-}epi$ -estrane stereoisomers. Transfer hydrogenation of 3-methoxy- and 3-benzyloxy-16-hydroxymethylidene- 13α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ones by ruthenium complexes furnished the desired two pairs of the 16-hydroxymethyl-17-keto compounds. The ratio of the 16-hydroxymethyl-17-keto epimers strongly depended on the catalyst used. Further reduction by the *Luche* method yielded the corresponding four possible diastereomeric diols both in the 3-methoxy and 3-benzyloxy series. In contrast to the previous method, this simple, two-step hydrogenation/reduction protocol afforded all four possible isomers in almost equal amounts.

9. Irodalomjegyzék

1. Nambara, T.; Kudo, T.; Hosoda, H.; Itaka, Y.; Kikutani, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 320–325.
2. Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487–5497.
3. Zeelen, F. J. *Princ. Med. Biol.* **1997**, *8*, 427–463.
4. Van der Velden, V. H. *Mediators Inflamm.* **1998**, *7*, 229–237.
5. Guyre, P. M.; Girard, M. T.; Morganelli, P. M.; Manganiello, P. D. *J. Steroid Biochem.* **1998**, *30*, 89–93.
6. Barnes, P. J.; Pedersen, S. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1993**, *148*, S1–S26.
7. Jüni, P.; Hari, R.; Rutjes, A. W. S.; Fischer, R.; Sillelta, M. G.; Reichenbach, S.; da Costa, B. R. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
8. Lambert, R. G.; Hutchings, E. J.; Grace, M. G.; Jhangri, G. S.; Conner-Spady, B.; Maksymowych, W. P. *Arthritis Rheum.* **2017**, *56*, 2278–2287.
9. Hollander, J. L.; Brown, Jr. E. M.; Jessar, R. A.; Brown, C. Y. *J. Am. Med. Assoc.* **1951**, *147*, 1629–1635.
10. McCabe, P. S.; Maricar, N.; Parkes, M. J.; Felson, D. T.; O'Neill, T. W. *Osteoarthr. Cartil.* **2016**, *21*, 1509–1517.
11. Stoughton, R. B. *J. Am. Med. Assoc.* **1959**, *170*, 1311–1315.
12. Lee, M.; Marks, R. *Aust. Prescr.* **1998**, *21*, 9–11.
13. Ijaz, S.; Akhtur, N.; Khan, M. S.; Hameed, A.; Irfan, M.; Arshad, M. A.; Ali, S.; Asrar, M. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *103*, 1643–1651.
14. Ureshino, H.; Miyahara, M. *Am. J. Med.* **2017**, *130*, 393–394.
15. Frew, J. W.; Murell, D. F. *Dermatol. Clin.* **2011**, *29*, 535–544.
16. Njar, V. C. O.; Broodie, A. M. H. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2077–2087.
17. Vasaitis, T. S.; Bruno, R. D.; Njar, V. C. O. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *125*, 23–31.
18. Tantawy, M. A.; Nafie, M. S.; Elmegeed, G. A.; Ali, I. A. I. *Bioorg. Chem.* **2017**, *73*, 128–146.
19. Mijatovic, T.; Van Quaquebeke, E.; Delest, B.; Debeir, O.; Darro, F.; Kiss, R. *BBA-Rev. Cancer* **2007**, *1776*, 32–57.
20. Pietras, R. J.; Weinberg, O. K. *Evid.-Based Compl. Alt. Med.* **2005**, *2*, 49–57.
21. Panjehpour, M.; Overhold, B. F.; Haydek, J. M.; Lee, S. G. *Am. J. Gastroenterol.* **2000**, *95*, 2177–2184.
22. Vasitis, T. S.; Njar, V. C. O. *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 667–680.
23. Salvador, J. A. R.; Pinto, R. M. A.; Silvestre, S. M. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 199–222.

24. Frank, É.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Steroids* **2011**, *76*, 1141–1148.
25. Parsons, T. K.; Pratt, R. N.; Tang, L.; Wu, Y. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2017**, doi: S0303-7207(18)30195-3.
26. Africander, D.; Storbeck, K.-H. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2017**, *466*, 86–97.
27. Anstead, G. M.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Steroids* **1997**, *62*, 268–303.
28. Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487–5497.
29. Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Herbst-Irmer, R.; Kubas, M.; Wölfling, J. *Steroids* **2006**, *71*, 558–564.
30. Wölfling, J.; Frank, É.; Mernyák, E.; Bunkóczi, G.; Seijo, J. A. C.; Schneider, Gy. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6851–6861.
31. Tapolcsányi, P.; Wölfling, J.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2002**, *67*, 671–678.
32. Singh, R.; Panda, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2853–2884.
33. Stulov, S. V.; Misharin, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1431–1472.
34. Schneider, Gy.; Wölfling, J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1381–1403.
35. Salunke, D. B.; Hazra, B. G.; Pore, V. S. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 813–847.
36. Wölfling, J. *Magy. Kém. Foly.* **2006**, *112*, 97–104.
37. Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 3996–4028.
38. Wang, J.; De Clercq, P. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1749–1752.
39. Meert, C.; Wang, J.; De Clercq, P. *J. Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2179–2182.
40. Tietze, L. F.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Nöbel, T.; Wulff, C.; Schuberth, I.; Rübeling, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2469–2470.
41. Tietze, L. F.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Fecher, A.; Nöbel, T.; Peterson, S.; Schubert, I.; Wulff, C. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3755–3760.
42. Provencher-Mandeville, J.; Debnath, G.; Mandal, S. K.; Leblanc, V.; Parent, S.; Asselin, É.; Bérubé, G. *Steroids* **2011**, *76*, 94–103.
43. Pettit, G. R.; Inoue, Y.; Herald, D. L.; Arm, C.; Dufresne, C.; Christie, N. D.; Schmidt, J. M.; Doubek, D. L.; Krupa, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006–2007.
44. Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 887–899.
45. Salvador, J. A. R.; Carvalho, J. F. S.; Neves, M. A. C.; Silvestre, S. M.; Leitão, A. J. Silva, M. M. C.; Sá e Melo, M. L. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 324–373.
46. Ayan, D.; Roy, J.; Maltais, R.; Poirier, D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *127*, 324–330.
47. De Riccardis, F.; Meo, D.; Izzo, I.; Di Filippo, M.; Casapullo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1965–1970.
48. Wang, J.; De Clercq, P. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1749–1752.

49. Saha, P.; Fortin, S.; Leblanc, V.; Parent, S.; Asselin, É.; Bérubé, G. *Steroids* **2012**, *77*, 1113–1122.
50. Kuduk, S. D.; Zheng, F. F.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N.; Sanishefsky, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1233–1238.
51. Gagnon, V.; St-Germain, M.-É.; Descôteaux, C.; Provencher-Mandeville, J.; Parent, S.; Mandal, S. K.; Asselin, E.; Bérubé, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5919–5924.
52. Descôteaux, C.; Leblanc, V.; Bleanger, G.; Parent, S.; Asselin, É.; Bérubé, G. *Steroids* **2008**, *73*, 1077–1089.
53. Descôteaux, C.; Provencher-Mandeville, J.; Mathieu, I.; Perron, V.; Mandal, S. K.; Asselin, É.; Bérubé, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3927–3931.
54. Perron, V.; Rabouin, D.; Asselin, É.; Parent, S.; Gaudreault, R. C.; Bérubé, G. *Bioorg. Chem.* **2005**, *33*, 1–15.
55. Saha, P.; Descôteaux, C.; Brasseur, K.; Fortin, S.; Leblanc, V.; Parent, S. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 385–390.
56. Fernandez, G.; Rubio-Arroyo, M. F.; Rubio-Poo, C.; de la Pena, A. *Monatsch. Chem.* **1983**, *114*, 535–540.
57. Gerogiadis, M. P.; Haroutounian, S. A.; Chondros, K. P.; *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *138*, 249–252.
58. Kidani, Y.; Suzuki, K.; Noji, M.; Tashiro, T. *Biomed. Pharmacother.* **1989**, *43*, 261–264.
59. Ehrenstorfer-Schäfers, E.-M.; Steiner, N.; Altman, J.; Beck, W. *Z. Naturforsch.* **1990**, *45b*, 817–827.
60. Altman, J.; Castrillo, T.; Beck, W.; Berdnhardt, G.; Schönenberger, H. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4085–4088.
61. Spyriounis, D. M.; Demopoulos, V. J.; Kourounakis, P. N.; Kouretas, D.; Kartsaris, A.; Antonoglou, O. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 301–305.
62. Schobert, R.; Bernhardt, G.; Biersack, G.; Bollwein, S.; Fallahi, M.; Grotemeier, A.; Hammond, G. I. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 333–342.
63. Murugkar, A.; Unnikrishan, B.; Padhye, S.; Bhonde, R.; Teat, S.; Triantafillon, E.; Sinn, E. *Met. Drugs* **1999**, *6*, 177–182.
64. Jackson, A.; Davis, J.; Pitcher, R. J.; Rodger, A.; Hannon, M. *J. Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3964–3974.
65. Hannon, M. J.; Green, P. S.; Fischer, D. M.; Derrick, P. J.; Beck, J. L.; Watt, S. J.; Ralph, S. F.; Sheil, M. M.; Barker, P. R.; Alcock, N. W.; Price, R. J.; Sanders, K. J.; Pitcher, R.; Davis, J.; Rodger, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8000–8013.
66. Qui, W.; Campbell, R. L.; Gangloff, A.; Dupuis, P.; Boivin, R. P.; Tremblay, M. R.; Poirier, D.; Lin, S.-X. *FASEB J.* **2002**, *16*, 1829–1831.

67. Gagnon, V.; St-Germain, M.-É.; Descôteaux, C.; Provencher-Mandeville, J.; Parent, S.; Mandal, S. K.; Asselin, E.; Bérubé, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5919–5924.
68. Jones, G. B.; Hynd, G.; Wright, J. M.; Purohit, A.; Plourde, G. W.; Huber, R. S.; Mathews, J. E.; Li, A.; Kilgore, M. W.; Bubley, G. J.; Yancisin, M.; Brown, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3688–3696.
69. Lange, C.; Hozlhey, N.; Schönecker, B.; Beckert, R.; Mölmann, U.; Dahse, H.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3357–3362.
70. Maltais, R.; Luu-The, V.; Poirier, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3101–3111.
71. Papageorgiou, A.; Nikolaropoulos, S. S.; Arsenou, E. S.; Karaberis, E.; Mourelatos, D.; Kotsis, A.; Chrysogelou, E. *Chemotherapy* **1999**, *45*, 61–67.
72. Sadownik, A. Deng, G.; Janout, V.; Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6138–6139.
73. Kolb, V. M.; Hua, D. H.; Duax, W. L. J.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3003–3010.
74. Tamminen, J.; Kolehmainen, E. *Molecules* **2001**, *6*, 21–46.
75. Takahashi, M.; Maeda, Y.; Tashiro, H.; Akazawa, F.; Okajima, M.; Yoshioika, S.; Matsugu, Y.; Toyota, K.; Masaoka, Y.; *Scand. J. Gastroenterol.* **1991**, *26*, 577–588.
76. F. Kiss, Zs.; Wölfling, J.; Csáti, S.; Nagy, F.; Wittmann, T.; Schneider, Gy.; Lonovics, J. *Eur. J. Gastroenterol. Hepat.* **1997**, *9*, 679–682.
77. F. Kiss, Zs.; Wölfling, J.; Csáti, S.; Nagy, F.; Lonovics, J.; Schneider, Gy. *Orv. Hetil.* **1997**, *138*, 1255–1258.
78. Jiang, S.; Wu, Y.-L.; Yao, Z.-J. *Chinese J. Chem.* **2002**, *20*, 1392–1400.
79. De Riccardis, F. Izzo, I.; Di Filippo, M. Sodani, G.; D’Acquisto, F.; Carnuccio, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10871–10882.
80. Masters, J. J.; Jung, D. K.; Danishefsky, S. J.; Synder, L. B.; Kyo Park T.; Isaacs, R. C.; Alaimo, C. A.; Young, W. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 452–455.
81. Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953–970.
82. Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquari, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185–4194.
83. Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2262–2267.
84. Siemsem, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2632–2657.
85. Banday, A. H.; Shameem, S. A.; Gupra, B. D.; Kumar, H. M. S. *Steroids* **2010**, *75*, 801–804.
86. Frank, É.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Steroids* **2011**, *76*, 1141–1148.
87. Kádár, Z.; Kovács, D.; Frank, É.; Schneider, Gy.; Huber, J.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J. *Molecules* **2011**, *16*, 4786–4806.

88. Cerny, I.; Pouzar, V.; Lapcik, O.; Hampl, R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 1931–1939.
89. Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, Gy.; Zupkó, I.; Frank, É. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1396–1402.
90. Kádár, Z.; Baji, Á.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J.; Frank, É.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8051–8057.
91. Aher, N. G.; Pore, V. S. *Synlett* **2005**, *14*, 2155–2158.
92. Vantmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S. Shirazi, F.; Chavan, P. S.; Deshpande, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2043–2047.
93. Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94–95.
94. Huisgen, R. *Angew Chem. In. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–632.
95. Chassing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S-S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883–886.
96. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.
97. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Folin, V. V.; Sharpless, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2596–2599.
98. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
99. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2004–2021.
100. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
101. Dondoni, A.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7546–7557.
102. Liang, C. H.; Yaou, S.; Chiu, Y. H.; Leung, P. Y.; Robert, N.; Seddon, J.; Sears, P.; Hwang, C. K.; Ichikawa, Y.; Romero, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1307–1310.
103. Malkoch, M.; Thibault, R. J.; Drockenmuller, E.; Messerschmidt, M.; Voit, B.; Russel, T. P.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14942–14949.
104. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223–4225.
105. Butenandt, A.; Wolff, A.; Karlson, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 1308–1312.
106. Wherli, H.; Schaffner, K. *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 385–389.
107. Boar, R. B.; Jetuah, F. K.; McGhie, J. F.; Robinson, M. S.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1977**, 2163–2165.
108. Boivin, J.; Schiano, A.-M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7849–7852.
109. Yaramenko, F. G.; Khvat, A. V. *Mendeleev Commun.* **1994**, *122*, 187–188.
110. Mernyák, E.; Wölfling, J.; Bunkóczi, G.; Luo, L.; Schneider, T. R.; Schneider, Gy. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 1141–1148.
111. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Forgó, P.; Schneider, Gy. *Steroids* **2003**, *68*, 451–458.
112. Frank, É.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Schneider, Gy. *Synlett* **2002**, *11*, 1803–1806.
113. Vincze, I.; Somlai, C.; Schneider, G.; Dombi, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 973–978.

114. Ananchenko, S. N.; Limanov, V. Y.; Rzheznikov, V. N.; Torgov I. V. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1355–1367.
115. Minorics, R.; Bózsity, N.; Wölfling J.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Márki, Á.; Falkay, G.; Ocsosvzski, I.; Zupkó, I. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2012**, *132*, 168–174.
116. Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Hervst-Irmer, R.; Kubas, M.; Wölfling J. *Steroids* **2006**, *71*, 558–564.
117. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2003**, *68*, 277–288.
118. Mernyák, E.; Fiser, G.; Szabó, J.; Bodnár, B.; Schneider, Gy.; Kovács, I.; Ocsosvzski, I.; Zupkó, I.; Wölfling, J. *Steroids* **2014**, *89*, 47–55.
119. Mernyák, E.; Szabó, J.; Huber, J.; Schneider, Gy.; Minorics, R.; Bózsity, N.; Zupkó, I.; Varga, M.; Bikádi, Zs.; Hazai, E.; Wölfling J. *Steroids* **2014**, *87*, 128–136.
120. Minorics, R.; Bózsity, N.; Wölfling, J.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Márki, Á.; Falkay, G.; Ocsosvzski, I.; Zupkó, I. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2012**, *132*, 168–175.
121. Huber, J.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.; Ocsosvzski, I.; Varga, M.; Zupkó, I.; Mernyák, E. *Steroids* **2015**, *102*, 76–84.
122. Schwarz, S.; Schönecker, B.; Fritsche, K.; Poser, A.; Lange, C.; Günther, W.; Göttke, S.; Görls, H.; Bäsler S. *Steroids* **2003**, *68*, 113–123.
123. Nambara, T.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 2156–2162.
124. Mernyák, E.; Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Görls, H.; Wölfling, J.; Schneider, Gy. *Steroids* **2003**, *68*, 289–295.
125. Billich, A.; Nussbaumer, P.; Lehr, P. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2000**, *73*, 225–235.
126. Ishida, H.; Nakata, T.; Suzuki, M.; Shiotsu, Y.; Tanaka, H.; Sato, N.; Terasaki, Y.; Takebayashi, M.; Anazawa, H.; Murata, C.; Li, P. K.; Kuwabara, T.; Akinaga, S. *Breast Cancer Res. Treat.* **2007**, *106*, 215–217.
127. Numazawa, M.; Ando, M.; Watari, Y.; Tominaga, T.; Hayata, Y.; Yoshimura, A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *96*, 51–58.
128. Husen, B.; Huhtinen, K.; Saloniemi, T.; Messinger, J.; Thole, H. H.; Poutanen, M. *Endocrinology* **2006**, *147*, 5333–5339.
129. Deluka, D.; Moller, G.; Rosinus, A.; Elger, W.; Hillisch, A.; Adamski, J. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2006**, *248*, 218–224.
130. Allan, G. M.; Bubert, C.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H. J.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2006**, *248*, 204–207.
131. Poirier, D.; Chang, H. J.; Azzi, A.; Boivin, R. P.; Lin, S. X. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2006**, *248*, 236–238.
132. Moller, G.; Deluca, D.; Gege, C.; Rosinus, A.; Kowalik, D.; Peters, O.; Driescher, P.; Elger, W.; Adamski, J.; Hillisch, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6740–6744.

133. Mernyák, E.; Kovács, I.; Minorics, R.; Sere, P.; Czégány, D.; Sinka, I.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.; Újfaludi, Zs.; Boros, I.; Ocsovszki, I.; Varga, M.; Zupkó, I. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2015**, *150*, 123–134.
134. Szabó, J.; Pataki, Z.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.; Bózsity, N.; Minorics, R.; Zupkó, I.; Mernyák, E. *Steroids* **2016**, *113*, 14–21.
135. Skorobogaty, M. V.; Pchelintseva, A. A.; Petrunina, L. A.; Stepanova, A. I.; Andronova, L. V.; Galegov, G. A.; Malakhov, A. D.; Korshun, V. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1279–1287.
136. Jurašek, M.; Dzubak, P.; Sedlak, D.; Dvozakova, H.; Hajduch, M.; Bartunek, P.; Drašar, P. *Steroids* **2013**, *78*, 356–361.
137. Potter, G. A.; Manie, S. E.; Jarman, M.; Rowlands, M. G. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2463–2471.
138. Handratta, D.; Vasisits, T. S.; Njar, V. G.; Gediya, L. K.; Kataria, R.; Chopra, P.; Newman Jr., D.; Farquhar, R.; Guo, Z.; Qui, Y.; Brodie, A. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2972–2984.
139. Ondré, D.; Wölfling, J.; Iványi, Z.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J. *Steroids* **2008**, *73*, 1375–1384.
140. Ondré, D.; Wölfling, J.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider, Gy. *Steroids* **2009**, *74*, 1025–1032.
141. Iványi, Z.; Wölfling, J.; Görbe, T.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, Gy. *Steroids* **2010**, *75*, 450–456.
142. Iványi, Z.; Szabó, N.; Huber, J.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, Gy. *Steroids* **2012**, *77*, 566–574.
143. Iványi, Z.; Szabó, N.; Wölfling, J.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider, Gy. *Steroids* **2012**, *77*, 1152–1159.
144. Szabó, N.; Iványi, Z.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Mernyák, E.; Huber, J.; Wölfling, J.; Minorics, R.; Zupkó, I. Schneider, Gy. *Steroids* **2015**, *98*, 143–152.
145. Kiss, A.; Herman, B. E.; Görbe, T.; Mernyák, E.; Molnár, B.; Wölfling, J.; Szécsi, M.; Schneider, Gy. *Steroids* **2018**, *135*, 79–91.
146. Frank, É.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Steroids* **2011**, *76*, 1141–1148.
147. Schneider, Gy.; Görbe, T.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sohár, P.; Minorics, R.; Zupkó, I. *Steroids* **2015**, *98*, 153–165.
148. Schneider, G.; Vass, A.; Vincze, I.; Sohár, P. *Liebigs. Ann. Chem.* **1988**, 263–273.
149. Schneider, G.; Hackler, L.; Sohár, P. *Liebigs. Ann. Chem.* **1988**, 679–683.
150. Schaub, R. E.; Kissman, H. M.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2775–2779.
151. Luche, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.
152. Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
153. Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.

154. Schneider, Gy.; Bottka, S.; Hackler, L.; Wölfling, J.; Sohár, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 263–267.
155. Bordignon, B.; Chiron, J.; Fontés, M. *Cancer Lett.* **2013**, 338, 317–327.
156. Chen, Q.; Graham Espey, M.; Krishna, M. C.; Mitchell, J. B.; Corpe, C. P.; Buettner, G. R.; Shacter, E.; Levine, M. *PNAS* **2005**, 102, 13604–13609.
157. Hoffer, L. J.; Levine, M.; Assouline, S.; Melnychuk, D.; Padayatty, S. J.; Rosadiuk, K.; Rousseau, C.; Robitaille, L.; Miller Jr., W. H. *Ann. Oncol.* **2008**, 19, 1969–1974.
158. Roomi, M. W.; House, D.; Eckert-Maksić, M.; Maksić, Z. B.; Tsao, C. S. *Cancer Lett.* **1998**, 122, 93–99.
159. Maramag, C.; Menon, M.; Balaji, K. C.; Reddy, P. G.; Laxmanan, S. *Prostate.* **1997**, 32, 188–195.
160. Kiss, A.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Sinka, I.; Zupkó, I.; Schneider, Gy. *Steroids* **2018**, 134, 67–77.
161. Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mather, C.; Rebelo, M.; Perkin, D. M.; Forman, D.; Bray, F. *Int. J. Cancer* **2014**, 136, E359–E386.
162. Schneider, Gy.; Weiszné-Vincze, I.; Engelhardt, G. *Kémiai Közlemények* **1976**, 46, 365–374.
163. Kiss, A.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Szöllösi, Gy.; Schneider, Gy. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* **2018**, 125, 47–53.
164. Schneider, G.; Wölfling, J.; Hackler, L.; Meskó, E.; Dombi, G. *Synthesis* **1985**, 194–197.
165. Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 6621–6686.
166. Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521–2522.
167. Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738–8739.
168. Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97–102.
169. Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 226–236.
170. Doi, T.; Fukuyama, T.; Horiguchi, J.; Okamura, T.; Ryu, I. *Synlett* **2006**, 721–724.
171. Naskar, S.; Bhattacharjee, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 465–467.
172. Biggerstaff, W. R.; Gallager, T. F. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1220–1222.
173. Schneider, G.; Görbe, T.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sohár, P.; Minorics, R.; Zupkó, I. *Steroids* **2015**, 98, 153–165.
174. Mosmann, T. J. *Immunol. Methods* **1983**, 65, 55–63.
175. Sinka, I.; Kiss, A.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.; Ocsovszki, I.; Kuo, C.-Y.; Wang, H.-C.; Zupkó, I. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, 123, 362–370.

10. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban Wölfling János, tanszékvezető egyetemi tanárnak, témavezetőmnek szeretném megköszönni, hogy nyolc évvel ezelőtt, az alapképzés második évétől lehetővé tette számomra a kutatómunkám végzését a Szteroidkémiail Kutatócsoportban. Köszönöm az eltelt évek alatt átadott szakmai tapasztalatot, tanácsot és támogatást, valamint a doktori disszertációm alapos áttanulmányozását és értékes észrevételeit.

Ugyanakkor hálás köszönettel tartozom Schneider Gyula *professor emeritusnak*, akire a Szteroidkémiail Kutatócsoportban eltöltött éveim kezdetétől fogva szintén témavezetőmként tekintettem. Köszönöm a számos elméleti és gyakorlati tanácsot, amit a közös és sokszor vidám hangulatú laboratóriumi munkánk során kaptam, valamint a személyes beszélgetéseink alkalmával ajánlott irodalmi műveket, melyekkel nem volt olyan unalmas az egész nap tartó kromatografálás. Köszönet türelmességéért és a tudományos közlemények, illetve a disszertációm elkészítésében nyújtott nagy segítségéért.

Köszönet illeti dr. Zupkó Istvánt és a SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet munkatársait, valamint dr. Szécsi Mihályt és Herman Biankát (SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriuma), hogy lehetővé tették az előállított vegyületek farmakológiai vizsgálatát.

Hálával tartozom dr. Frank Éva, egyetemi docensnek, valamint dr. Mótyán Gergő, dr. Baji Ádám és dr. Kovács Dóra korábbi PhD hallgatónak, hogy a felmerülő laboratóriumi problémák esetén mindig segítőkészek voltak, és köszönöm a számos közös, felejthetetlen élményt, amit nem csak a Tanszéken, de a konferenciák során együtt szereztünk.

Köszönöm dr. Mernyák Erzsébet egyetemi adjunktusnak, hogy szakmai és személyes gondjaimmal bármikor fordulhattam hozzá.

Köszönöm Mahó Sándornak, a Richter Gedeon Nyrt. Szteroid Szintetikus Laboratórium vezetőjének és Kiss Márton Attila, MSc hallgatónak a disszertációm alapos áttanulmányozását és hasznos javaslatait.

A Richter Gedeon Talentum Alapítványának köszönöm a doktori tanulmányaim során nyújtott anyagi támogatását. A kutatás részben az NKFI K 113150 és az EFOP-3.6.2-16-2017-00007 azonosító számú pályázati projektek támogatásával valósult meg.

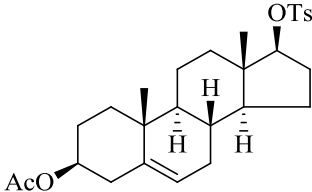
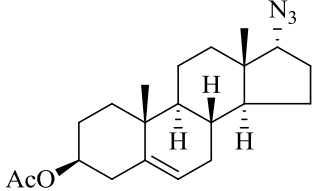
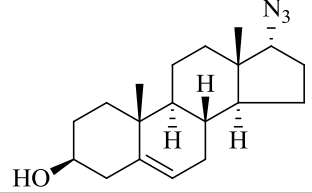
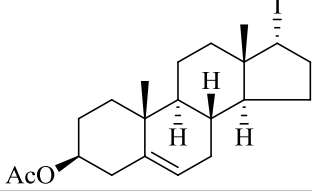
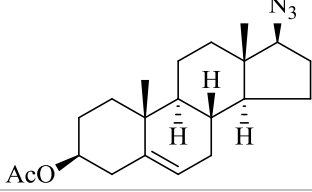
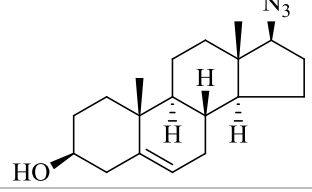
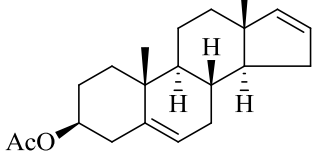
Köszönet illeti a megjelent közleményeink valamennyi társszerzőjét körültekintő és lelkiismeretes munkájukért.

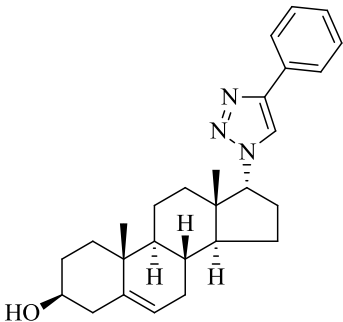
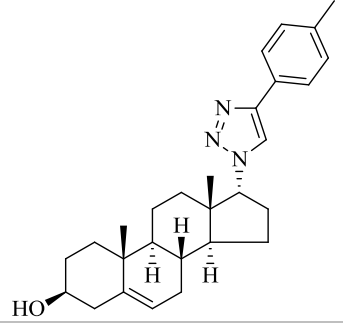
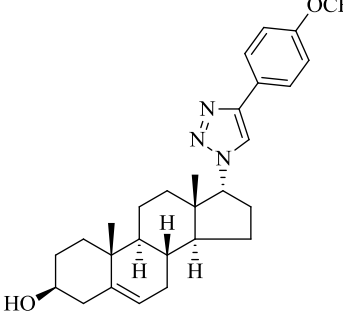
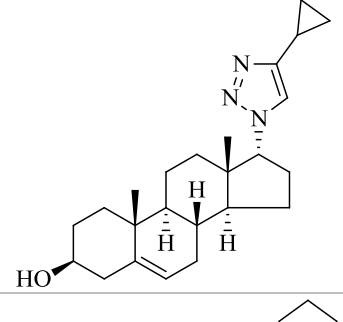
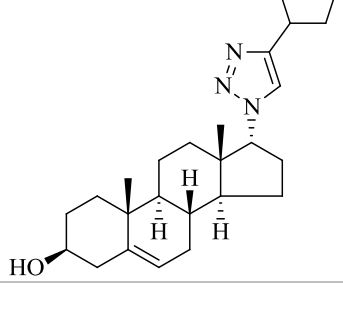
Köszönöm a támogatást barátaimnak, PhD hallgató társaimnak, akik az egyetemi éveim alatt még a legszomorúbb napokon is felvidítottak.

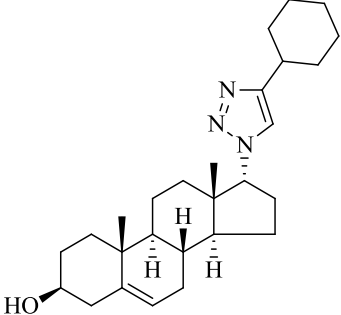
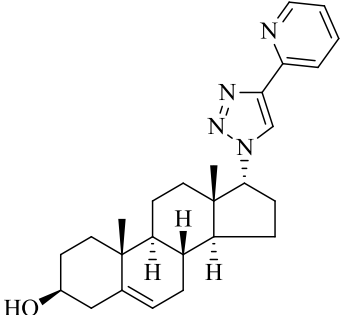
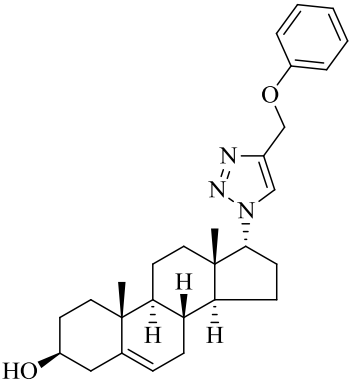
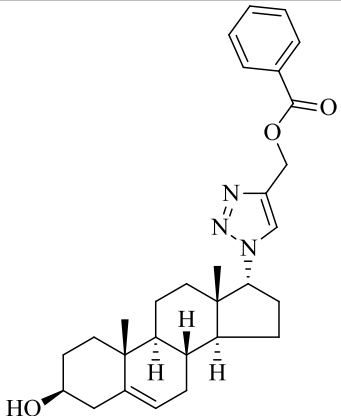
Nem utolsó sorban, pedig hálásan köszönöm Szüleimnek a megnyugtató családi légkört, melyet mindvégig biztosítottak. Támogatásuk, bizalmuk és társaságuk még a legnehezebb időszakokon is segített átlendülni. Nélkülük disszertációm nem készülhetett volna el.

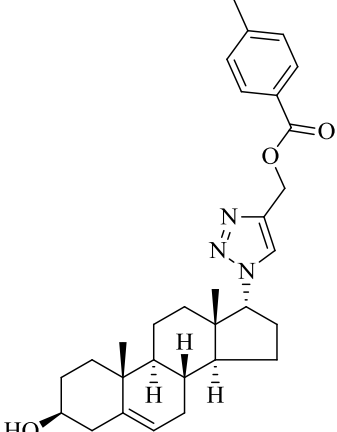
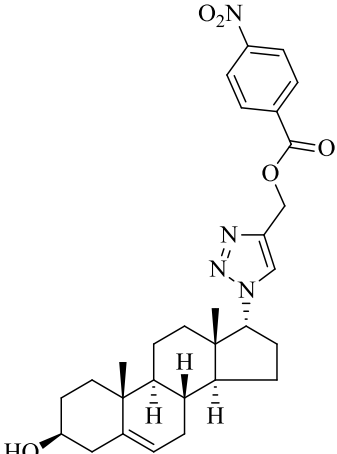
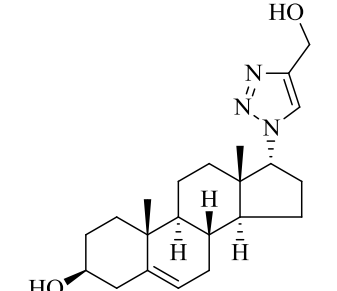
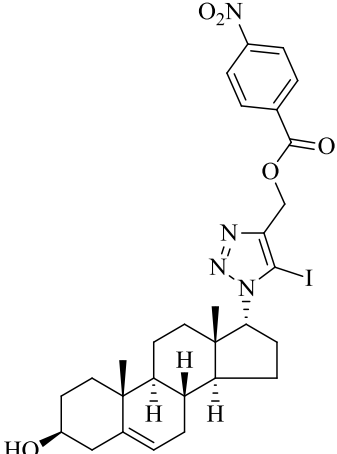
11. Mellékletek

11.1. A 4.1.-es fejezetben szereplő vegyületek fizikai adatai

Szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet, molekulatömeg (g/mol)	Hozam (%)	Op.: (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	R_f
60		$C_{28}H_{38}O_5S$ 486,66	88	165–166	–70	0,80 (ss A)
61a		$C_{21}H_{31}N_3O$ 357,49	78	153–155	–113	0,85 (ss A)
61b		$C_{19}H_{29}N_3O$ 315,46	92	132–134	–118	0,65 (ss B)
62		$C_{21}H_{31}IO_2$ 442,37	79	162–164	–138	0,80 (ss A)
63a		$C_{21}H_{31}N_3O$ 357,49	46	143–145	–68	0,75 (ss A)
63b		$C_{19}H_{29}N_3O$ 315,46	86	78–80	–67	0,60 (ss B)
64		$C_{21}H_{30}O_2$ 314,46	42	olaj	–92	0,85 (ss A)

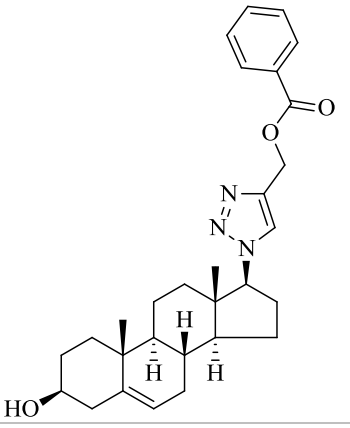
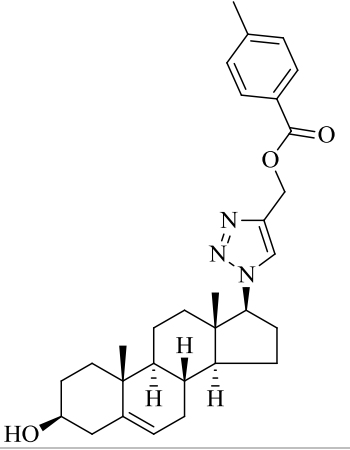
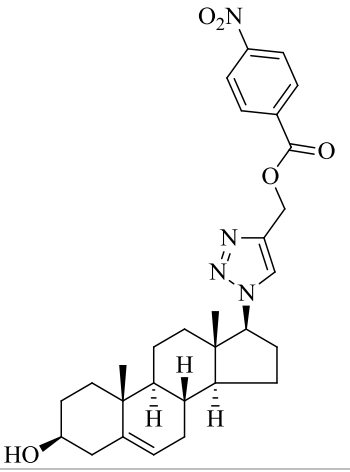
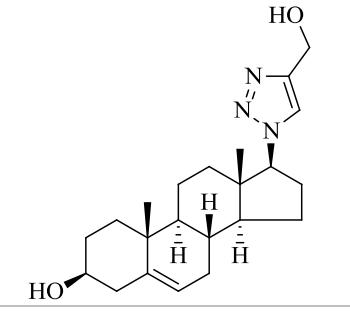
65a		$C_{27}H_{35}N_3O$ 417,59	56	234–236	–73	0,45 (ss B)
65b		$C_{28}H_{37}N_3O$ 431,61	45	258–261	–75	0,45 (ss B)
65c		$C_{28}H_{37}N_3O_2$ 447,61	38	246–248	–74	0,50 (ss B)
65d		$C_{24}H_{35}N_3O$ 381,55	96	197–200	–70	0,55 (ss B)
65e		$C_{26}H_{39}N_3O$ 409,61	45	108–110	–68	0,53 (ss B)

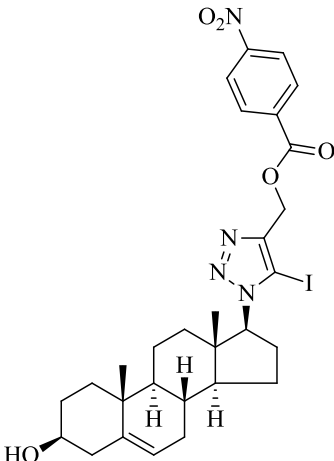
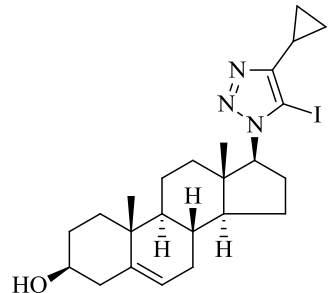
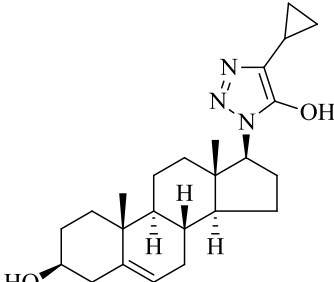
65f		$C_{27}H_{41}N_3O$ 423,63	71	127–129	–65	0,50 (ss B)
65g		$C_{26}H_{34}N_4O$ 418,57	64	211–213	–88	0,30 (ss B)
65h		$C_{28}H_{37}N_3O_2$ 447,61	76	173–175	–54	0,50 (ss B)
65i		$C_{29}H_{37}N_3O_3$ 475,62	81	222–223	–56	0,45 (ss B)

65j		$C_{30}H_{39}N_3O_3$ 489,65	88	250–252	–55	0,48 (ss B)
65k		$C_{29}H_{36}N_4O_5$ 520,62	62	201–202	–63	0,45 (ss B)
65l		$C_{22}H_{33}N_3O_2$ 371,52	94	217–219	–38	0,20 (ss B)
65m		$C_{29}H_{35}IN_4O_5$ 646,52	49	278–281	+81	0,60 (ss B)

65n		$C_{24}H_{34}IN_3O$ 507,45	57	176–179	+43	0,55 (ss B)
65o		$C_{24}H_{35}N_3O_2$ 397,55	69	193–195	–40	0,15 (ss B)
66a		$C_{27}H_{35}N_3O$ 417,59	68	280–283	–40	0,40 (ss B)
66b		$C_{28}H_{37}N_3O$ 431,61	77	293–295	–42	0,45 (ss B)
66c		$C_{28}H_{37}N_3O_2$ 447,61	67	260–262	–30	0,40 (ss B)

66d		$C_{24}H_{35}N_3O$ 381,55	45	242–244	–36	0,48 (ss B)
66e		$C_{26}H_{39}N_3O$ 409,61	71	275–277	–48	0,45 (ss B)
66f		$C_{27}H_{41}N_3O$ 423,63	59	296–297	–49	0,40 (ss B)
66g		$C_{26}H_{34}N_4O$ 418,57	79	254–256	–34	0,35 (ss B)
66h		$C_{28}H_{37}N_3O_2$ 447,61	79	198–201	–46	0,48 (ss B)

66i		$C_{29}H_{37}N_3O_3$ 475,62	48	203–206	–50	0,40 (ss B)
66j		$C_{30}H_{39}N_3O_3$ 489,65	51	212–215	–48	0,45 (ss B)
66k		$C_{29}H_{36}N_4O_5$ 520,62	72	198–199	–43	0,42 (ss B)
66l		$C_{22}H_{33}N_3O_2$ 371,52	86	244–245	–18	0,18 (ss B)

66m		$C_{29}H_{35}IN_4O_5$ 646,52	72	198–200	+89	0,55 (ss B)
66n		$C_{24}H_{34}IN_3O$ 507,45	53	210–213	+63	0,52 (ss B)
66o		$C_{24}H_{35}N_3O_2$ 397,55	76	178–180	–31	0,12 (ss B)

3β-Acetoxy-17β-p-toluolszulfonil-androszt-5-én (60)

Előállítása a 6.1.1.-es fejezetben leírt módszer szerint.

1H NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 0.80 és 0.99 (s, 3H, 18- H_3 és s, 3H, 19- H_3), 2.01 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.44 (s, 3H, Ts- CH_3), 4.24 (t, 1H, J = 8.0 Hz, 17-H), 4.57 (m, 1H, 3-H), 5.33 (d, 1H, J = 4.5 Hz, 6-H), 7.32 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.77 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2'- és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 11.6 (C-18), 19.3 (C-19), 20.3, 21.4, 21.6, 23.3, 27.6, 31.2, 31.6, 35.9, 36.6 (C-3), 36.9, 38.0, 42.8 (C-13), 49.8, 50.2, 73.7 (Ac- CH_3), 89.9 (C-17), 121.9 (C-6), 127.8 (C-2' és C-6'), 129.6 (C-3' és C-5'), 134.2 (C-4'), 139.8, 144.3 (C-1'), 170.4 (C=O).

3β-Acetoxy-17α-azidoandroszt-5-én (61a)

Előállítása a 6.1.2.-es fejezetben leírt módszer szerint.

1H NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 0.75 és 1.01 (s, 3H, 18- H_3 és s, 3H, 19- H_3), 2.02 (s, 3H, Ac- H_3), 3.52 (d, 1H, J = 6.5 Hz, 17-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.37 (d, 1H, J = 4.5 Hz, 6-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 17.4 (Ac- CH_3), 19.3 (C-18), 20.5, 21.4 (C-19), 24.7, 27.7, 28.6, 32.0, 32.1 (C-8), 32.4, 36.6, 37.0, 38.0, 45.7 (C-13), 49.6 (C-9), 49.8 (C-14), 71.4 (C-17), 73.8 (C-3), 122.3 (C-6), 139.6 (C-5), 170.5 (C=O).

3β-Hidroxi-17α-azidoandroszt-5-én (61b)

Előállítása a 6.1.3.-as fejezetben leírt módszer szerint.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.77 és 1.01 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.51 (m, 2H, 3-H és -OH), 5.35 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, 6-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.4 (C-18), 19.4 (C-19), 20.7, 24.8, 28.7, 31.6, 31.7, 32.1, 32.3, 32.6, 36.6, 37.3, 42.3, 45.8, 49.9, 50.0, 71.6 (C-17), 71.7 (C-3), 121.4 (C-6), 140.8 (C-5).

3β-Acetoxi-17α-jódoandroszt-5-én (62)

Előállítása a 6.1.4.-es fejezetben leírt módszer szerint.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 és 1.02 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 2.30 (s, 3H, Ac-H₃), 2.79 (m, 1H, 6-H), 4.36 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, 17-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.39 (s, 1H, 6-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 15.5 (C-18), 19.4 (C-19), 21.4 (Ac-CH₃), 21.8, 25.2, 27.7, 31.9, 32.5, 36.6, 36.8, 37.0, 38.1, 40.6, 45.1, 47.7, 49.4 (C-2), 73.8 (C-3), 122.3 (C-6), 139.6 (C-5), 170.4 (Ac-C=O).

3β-Acetoxi-17β-azidoandroszt-5-én (63a)

Előállítása a 6.1.5.-ös fejezetben leírt módszer szerint.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.76 és 1.02 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.32 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, 17-H), 4.59 (m, 1H, 3-H), 5.36 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 6-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.1 (Ac-CH₃), 19.3 (C-18), 20.5, 21.4 (C-19), 23.6, 26.9, 27.7, 31.5, 31.9 (C-8), 36.6, 37.0, 38.0, 44.2 (C-13), 49.9 (C-9), 52.3 (C-14), 71.2 (C-17), 73.8 (C-3), 122.1 (C-6), 139.7 (C-5), 170.5 (C=O).

3β-Hidroxi-17β-azidoandroszt-5-én (63b)

Előállítása a 6.1.6.-os fejezetben leírt módszer szerint.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.76 és 1.00 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.31 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 3.50 (m, 1H, 3-H), 5.34 (s, 1H, 6-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.6, 23.6, 26.9, 31.5, 31.6, 32.0, 37.1, 37.2, 42.1, 42.2, 44.2, 50.0, 52.4, 71.2 (C-17), 71.6 (C-3), 121.1 (C-6), 140.9 (C-5).

3β-Acetoxiandroszta-5,16-dién (64)

Előállítása a 6.1.5.-ös fejezetben leírt módszer szerint.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.78 és 1.06 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 2.03 (s, 3H, Ac-H₃), 2.33 (m, 2H, 15-H₂), 4.61 (m, 1H, 3-H), 5.39 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 5.70 (m, 1H, 16-H), 5.84 (dd, 1H, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 17-H). ¹³C NMR (δ, ppm CDCl₃): 16.8 (Ac-CH₃), 19.2 (C-18), 21.4 (C-19), 27.7, 30.4 (C-8), 31.7, 32.1, 35.8, 36.9, 26.9, 38.1, 45.3 (C-13), 50.8 (C-9), 56.1 (C-14), 73.9 (C-3), 122.5 (C-6), 129.3 (C-16), 139.9 (C-5), 143.8 (C-17), 170.5 (C=O).

3β-Hidroxi-17α-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65a)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.97 és 0.98 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.47 (m, 1H, 3-H), 4.63 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 5.33 (s, 1H, 6-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, 4''-H), 7.41 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, 3''- és 5''-H), 7.68 (s, 1H, 5'-H), 7.83 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, 2''-H és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.4, 25.3,

28.6, 31.5, 31.9, 32.2, 32.4, 36.4, 37.1, 42.1, 46.1, 49.4, 50.2, 70.4 (C-17), 71.5 (C-3), 119.8 (C-5'), 121.1 (C-6), 125.6 és 128.8 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 128.0 (C-4''), 130.6 (C-1''), 140.7 (C-5), 146.8 (C-4').

3β-Hidroxi-17α-[4'-(4''-tolil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (65b)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, 4-tolilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Áttetsző kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.99 és 1.03 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 2.40 (s, 3H, 4''-H₃), 3.49 (m, 1H, 3-H), 4.74 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, 17-H), 5.35 (s, 1H, 6-H), 7.27 és 7.84 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3''- és 5''-H, és d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2''-H és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.5, 21.3 (4''-CH₃), 25.6, 29.1, 31.5, 31.8, 32.1, 32.5, 36.4, 37.1, 42.1, 46.8, 49.2, 49.7, 69.8 (C-17), 71.5 (C-3), 78.9 (C-4'), 121.5 (C-6), 127.5 és 129.1 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.5 (C-1''), 138.3 (C-4''), 140.5 (C-5), 187.7 (C-5'').

3β-Hidroxi-17α-[4'-(4''-metoxifenil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (65c)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, 4-metoxi-fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.97 és 0.99 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.47 (m, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, 4''-OCH₃), 4.61 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 5.34 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, 6-H), 6.95 (d, 2H, 8.2 Hz, 3''- és 5''-H₂), 7.58 (s, 1H, 5'-H), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2''-H és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.5 (C-18), 19.5 (C-19), 20.5, 25.4, 28.8, 31.7, 32.1, 32.3 (4'-OCH₃), 32.6, 36.6, 37.3, 42.3, 46.3, 49.6, 50.3, 55.5, 70.4 (C-17), 114.3 (C-2''- és -6''), 119.0 (C-5'), 121.3 (C-6), 123.6 (C-1''), 127.05 (C-3'' és -5''), 140.8 (C-5), 146.9 (C-4''), 159.6 (C-4').

3β-Hidroxi-17α-(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65d)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.98 és 0.99 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.49 (m, 1H, 3-H), 4.57 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 17-H), 5.33 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, 6-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7.3, 7.4, 7.8, 18.5 (C-18), 19.5 (C-19), 20.6, 22.0, 25.7, 29.1, 29.8, 31.7, 32.0, 32.2, 32.6, 36.6, 37.3, 42.4, 46.9, 49.3, 49.8, 69.7 (C-17), 71.7 (C-3), 121.7 (C-6), 140.6 (C-5).

3β-Hidroxi-17α-(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65e)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.93 és 0.98 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.15 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, 1'-H), 3.48 (m, 1H, 3-H), 4.52 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 17-H), 5.34-5.33 (m, 1H, 6-H), 7.13 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.5 (C-18), 19.5 (C-19), 20.6, 22.8, 25.3, 25.5, 28.8, 31.7, 32.1, 32.4, 32.5, 33.4, 33.4, 36.6, 36.9, 37.3, 42.3, 46.2, 49.6, 50.3, 70.1 (C-17), 71.7 (C-3), 120.0 (C-5'), 121.3 (C-6), 140.9 (C-5), 151.9 (C-4').

3β-Hidroxi-17α-(4'-ciklohexil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65f)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.92 és 0.98 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 2.73 (m, 1H, 1''-H), 3.48 (m, 1H, 3-H), 4.52 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 5.33 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, 5-H), 7.12 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.5 (C-18), 19.5 (C-19), 20.5, 25.5, 26.2, 26.2, 26.3, 28.7, 31.7, 32.1, 32.3, 32.5, 33.2, 33.2, 35.4, 36.6, 37.3, 42.3, 46.2, 49.6, 50.3, 70.1 (C-17), 71.7 (C-3), 119.6 (C-5'), 121.3 (C-6), 140.9 (C-5), 152.9 (C-4').

3β-Hidroxi-17α-[4'-(2''-piridil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (65g)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, 2-etinil-piridinnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.97 és 1.10 (s, 6H, 18- és 19-H₃), 3.46 (m, 1H, 3-H), 4.71–4.70 (m, 1H, 17-H), 5.31–5.32 (m, 1H, 6-H), 7.22–7.20 (m, 1H, 5''-H), 7.76 (m, 1H, 4''-H), 8.09 (s, 1H, 5'-H), 8.19 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, 3''-H), 8.55–8.56 (m, 1H, 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.0 (C-18), 19.0 (C-19), 20.0, 24.9, 28.4, 31.1, 31.49, 31.8, 32.1, 36.1, 36.7, 41.8, 45.7, 49.0, 49.9, 70.0 (C-17), 71.1 (C-3), 120.0, 120.8 (C-6), 121.3 (C-1'), 122.4, 136.6, 140.3 (C-5), 147.1 (C-1''), 148.9 (C-3''), 150.1 (C-4').

3β-Hidroxi-17α-(4'-fenoximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65h)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenil-propargil-éterrel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (15:85 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.91 és 0.95 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.46 (m, 1H, 3-H), 4.55 (d, 1H, 17-H), 5.18 (s, 2H, 4'-H₂), 5.31 (t, 1H, 6-H), 6.93 (m, 3H, 2''-H, 4''-H és 6''-H), 7.24 (t, 2H, 3''-, 5''-H), 7.50 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.3 (C-18), 19.3 (C-19), 20.4, 25.3, 28.6, 31.5, 32.2, 32.4, 36.4, 37.1, 42.2, 46.1, 49.3, 50.0, 62.2, 70.3 (C-17), 71.5 (C-3), 114.9 (C-2'' és -6''), 121.2 (C-6 és C-4''), 122.8 (C-5'), 129.4 (C-3'' és -5''), 140.7 (C-5), 143.4 (C-4'), 158.1 (C-1'').

3β-Hidroxi-17α-(4'-benzoiloximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65i)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-benzoáttal (0,20 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.90 és 0.92 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.21 (m, 1H, 3-H), 4.61 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, -OH), 4.62 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 5.26 (s, 1H, 6-H), 5.39 (s, 2H, 4'-H₂), 7.51 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.66 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.95 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''-H és 6''-H), 8.24 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 17.7 (C-18), 19.1 (C-19), 19.9, 24.9, 28.0, 31.3, 31.5, 31.6, 31.9, 36.0, 36.8, 42.1, 45.4, 49.3, 49.6, 58.0 (4'-CH₂), 69.0 (C-17), 69.9 (C-3), 120.2 (C-6), 125.2 (C-5'), 128.7 (C-2'' és -6''), 129.1 (C-3'' és -5''), 129.3 (C-1''), 133.4 (C-4''), 141.1 (C-4'), 141.1 (C-5), 165.4 (C=O).

3β-Hidroxi-17α-[4'-(4''-toliloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (65j)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-metil-benzoáttal (0,20 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.90 és 0.92 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 2.37 (s, 3H, 4''-H₃), 4.60 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 3-H), 4.69 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 17-H), 5.27 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, 6-H), 5.36 (s, 2H, 4'-H₂), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3''- és 5''-H), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H), 8.22 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 17.7 (C-18), 19.1 (C-19), 19.9, 24.9, 28.0, 31.3, 31.5, 31.6, 31.9, 36.0, 36.8, 42.1, 45.4, 49.3, 49.6, 58.0, 69.0,

(C-17), 69.9 (C-3), 120.1 (C-6), 125.2 (C-5'), 128.7 és 129.1 (C-4, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.5 (C-1''), 141.0 (C-5), 141.1 (C-4'), 165.4 (C=O).

3β-Hidroxi-17α-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (65k)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Halványsárga kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.95 és 0.97 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.47 (m, 1H, 3-H), 4.59 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 6-H), 5.49 (s, 2H, 4'-H₂), 7.61 (s, 1H, 5'-H), 8.20 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 3''- és 5''-H), 8.26 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C-NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.3, 25.3, 28.7, 31.5, 31.9, 32.1 (C-8), 32.4, 36.4, 37.1, 42.1, 46.1 (C-13), 49.4 (C-9), 50.1 (C-14), 58.9 (4'-CH₂), 70.4, (C-17), 71.5 (C-3), 121.1 (C-6), 123.5 (C-2'' és C-6''), 124.4 (C-5'), 130.9 (C-3'' és C-5''), 135.1 (C-1'), 140.7 (C-5), 141.2 (C-4'), 150.6 (C-4''), 164.6 (C=O).

3β-Hidroxi-17α-(4'-hidroximetil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65l)

Előállítása a 6.7.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.89 és 0.93 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 4.49 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, 4'-CH₂), 5.14 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 5.27 (s, 1H, 6-H), 7.92 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 17.8 (C-18), 19.1 (C-19), 19.9, 24.9, 28.0, 31.3, 31.5, 31.6 (C-8), 31.9, 36.0, 36.8, 42.1, 45.3, 49.3 (C-9), 49.6 (C-14), 55.0 (4'-CH₂), 68.8 (C-17), 69.9 (C-3), 120.2 (C-6), 123.0 (C-5'), 141.1 (C-4'), 147.1 (C-5).

3β-Hidroxi-17α-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-5'-jód-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (65m)

Előállítása a 6.1.7.2.-as fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (204 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Halványsárga kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.99 és 1.02 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.50 (m, 1H, 3-H), 4.64 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 17-H), 5.35 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, 6-H), 5.47 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, 4'-H₂), 8.22 (d, 2H, *J* = 11.0 Hz, 3''-H és 5''-H), 8.27 (d, 2H, *J* = 11.0 Hz, 2''-H és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.4 (C-18), 19.4 (C-19), 20.5, 25.6, 29.1, 31.5, 31.8, 32.1, 32.5, 36.4, 37.1, 42.2 (C-13), 46.9, 49.2 (C-9), 49.7 (C-14), 59.1 (4'-CH₂), 70.3 (C-17), 71.6 (C-3), 121.4 (C-5'), 121.5 (C-6), 123.5 (C-2'' és C-6''), 11.0 (C-3'' és C-5''), 135.1 (C-1'), 140.5 (C-5), 145.1 (C-4'), 150.6 (C-4''), 164.3 (C=O).

3β-Hidroxi-17α-(4'-ciklopropil-5'-jód-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65n)

Előállítása a 6.1.7.2.-as fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.92 és 0.98 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.50 (m, 1H, 3-H), 4.51 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 17-H), 5.33 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 6-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7.2 és 7.7 (C-2'' és C-3''), 18.4 (C-18), 19.3 (C-19), 20.4, 25.3, 28.6, 31.5, 31.9, 32.1, 32.3, 36.5, 37.1, 42.2, 46.0 (C-13), 49.4 (C-14), 50.1, 70.0 (C-17), 71.5 (C-3), 121.5 (C-6), 140.4 (C-5), 149.2 (C-4'), 180.5 (C-5').

3β-Hidroxi-17α-(4'-ciklopropil-5'-hidroxi-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (65o)

Előállítása a 6.1.7.3.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.87 és 0.92 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 2.33 (m, 1H, 3-H), 4.04 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 4.28 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 6-H), 5.27 (s, 1H, 5'-OH). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 5.0 (C-18), 6.2,

6.6, 10.0 (C-19), 17.9, 19.1 (C-8), 19.9, 25.1, 27.1, 31.3, 31.6 (C-9), 36.0, 36.8, 42.1 (C-13), 45.3 (C-5'), 49.3 (C-14), 49.4 (C-1''), 50.8, 61.6, 63.6 (C-17), 69.9 (C-3), 120.2 (C-6), 141.1 (C-4'), 172.5 (C-5).

3β-Hidroxi-17β-(4'-fenil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66a)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.95 és 1.24 (s, 3H, 18-H₃ és 19-H₃), 4.52 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 4.61 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, 3-H), 5.31 (dd, 1H, *J* = 4.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 6-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.44 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''-H és 5''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 12.5 (C-18), 19.6 (C-19), 21.0, 23.8, 26.1, 31.4, 31.7, 32.4, 36.9, 37.2, 37.6, 42.1 (C-13), 44.7, 50.4, (C-9), 53.5 (C-14), 71.2 (C-17), 71.4 (C-3), 120.0 (C-6), 121.2 (C-5'), 126.0 (C-2'' és C-6''), 128.6, 129.2 (C-3'' és C-5''), 130.6, 141.4, (C-5), 147.4 (C-4').

3β-Hidroxi-17β-[4'-(4''-tolil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (66b)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, 4-tolilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (99:1 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.51 és 0.94 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 4.49 (s, 1H, 17-H), 4.53 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 3-H), 5.30 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, 6-H₂), 7.24 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.75 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz, 2''-H és 6''-H), 8.59 (s, 1H, 5'-H).

3β-Hidroxi-17β-[4'-(4''-metoxifenil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (66c)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, 4-metoxi-fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.62 és 1.01 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.53 (m, 1H, 3-H), 3.84 (-OCH₃), 4.43 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.38 (s, 1H, 6-H), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.67 (s, 1H, 5'-H), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''-H és 5''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.7, 23.5, 25.9, 31.5, 31.6, 32.0, 36.9, 37.2, 42.2, 44.3, 50.1, 53.2, 55.3, 63.3, 65.2, 70.2, 71.6 (C-3), 114.2 (2C, C-2'' és C-6''), 118.3 (C-5') 121.0 (C-6), 126.9 (2C, C-3'' és C-5''), 140.9 (C-5), 149.0, 159.6.

3β-Hidroxi-17β-(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66d)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Áttetsző kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.55 és 1.00 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.52 (m, 1H, 3-H), 4.32 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.35 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 7.23 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.6 (C-18), 7.8 (C-2'' és C-3''), 11.4 (C-19), 19.4 (C-8), 20.6, 23.4, 25.8, 29.7, 31.5, 31.6, 32.0 (C-9), 36.3, 36.9, 37.2, 42.2, 44.2 (C-13), 50.0 (C-14), 53.1 (C-1''), 70.5 (C-17), 71.6 (C-3), 119.3 (C-6), 121.0 (C-4'), 141.0 (C-5), 149.2 (C-5').

3β-Hidroxi-17β-(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66e)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.53 és 0.98 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.50 (m, 1H, 3-H), 4.33 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.34 (s, 1H, 6-H), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H), 7.67 (s, 1H, 5'-H), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz,

3''- és 5''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.9 (C-18), 19.3 (C-19), 20.6, 23.4, 25.1, 25.8, 31.4 (C-13), 32.0, 33.1, 33.2, 36.5, 36.7, 36.8, 37.2, 42.0, 44.1, 50.0, 53.1, 70.4 (C-17), 71.4 (C-3), 119.1 (C-5'), 121.0 (C-6), 141.0 (C-5), 151.8 (C-4').

3β-Hidroxi-17β-(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66f)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.55 (s, 3H, 18-H₃), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 1.84 (m, 8H, 2''-, 3''-, 5''- és 6''-H₂), 3.40 (m, 1H, 3-H), 4.45 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.34 (dd, 1H, *J* = 3.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 6-H), 7.71 (s, 1H, 4'-H).

3β-Hidroxi-17β-[4'-(2''-piridil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (66g)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, 2-etinil-piridinnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.00 és 1.24 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H 19-H₃), 3.53 (m, 1H, 3-H), 4.46 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.36 (s, 1H, 6-H), 7.21 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz, 5''-H), 7.77 (m, 1H, 4''-H), 8.18 (s, 1H, 5'-H), 8.20 (s, 1H, 3''-H), 8.57 (d, 1H *J* = 4.1 Hz, 5''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.6, 23.5, 25.9, 29.7, 31.5, 31.6, 32.0, 36.9, 37.2, 42.2, 44.3 (C-13), 50.0, 53.2, 70.7 (C-17), 71.6 (C-3), 120.2, 121.0 (C-6), 121.4 (C-5'), 122.7, 131.9, 141.0 (C-5), 147.4 (C-1''), 149.3 (C-3''), 150.5 (C-4').

3β-Hidroxi-17β-(4'-fenoximetil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66h)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenil-propargil-éterrel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.56 és 1.00 (s, 1H, 18-H₃ és s, 1H, 19-H₃, és q, *J* = 11.0 Hz, 1''-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 4.39 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.21 (s, 1H, 4'-H₂), 3.53 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 6-H), 5.45 (s, 1H, 4'-H₂) 6.97 (átfedő multiplettek 3H, 3''-, 4''- és 5''-H), 7.29 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.60 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.6, 23.5, 25.9, 31.4, 31.5, 32.0, 36.5, 36.8, 37.2, 42.2, 44.2, 50.0, 53.1, 62.2 (4'-CH₂), 70.6, 71.6 (C-3), 114.8 (2C, C-2'' és C-6'') 121.0 (C-6), 121.2, 122.1, 1129.5 (2C, C-3'' és C-5''), 141.0 (C-5), 143.4, 158.2.

3β-Hidroxi-17β-(4'-benzoiloximetil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66i)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-benzoáttal (0,20 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃) 0.55 és 0.99 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.52 (m, 1H, 3-H), 4.40 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.35 (s, 1H, 6-H), 5.47 (s, 2H, 4'-H₂), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.69 (s, 1H, 5'-H), 8.03 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''-H és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃) 12.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.6, 23.4, 25.9, 29.7, 31.4, 31.5, 32.0, 36.5, 36.8, 37.2, 42.1, 44.2, 50.0, 53.1, 58.2, 70.6 (C-17), 71.5 (C-3), 121.0 (C-6), 123.5 (C-5'), 128.3 és 129.7 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 133.1 (C-4''), 140.9, 142.0, 166.5 (C=O).

3β-Hidroxi-17β-[4'-(4''-toliloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (66j)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-metil-benzoáttal (0,20 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.55 és 0.99 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 2.39 (s, 3H, -OCH₃), 3.53 (m, 1H, 3-H), 4.39 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.35 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 6-H), 5.45 (s, 2H, 4'-H₂), 7.21 és 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3''-H és 5''-H és d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''- és 6''-H), 7.67 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.6, 21.6 (4''-OCH₃), 23.4, 25.9, 31.4, 31.5, 32.0, 36.5, 36.8, 37.2, 42.2, 44.2, 50.0, 53.1, 58.0 (4'-CH₂), 70.6 (C-17), 71.6 (C-3), 121.0 (C-6), 123.4 (C-5'), 127.1 (C-1''), 129.0 és 129.7 (4C, C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 140.1 (C-5'), 141.2 (C-4'), 143.8 (C-1''), 166.5 (C=O).

3β-Hidroxi-17β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (66k)

Előállítása a 6.1.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Halványsárga kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.56 és 0.99 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.52 (m, 1H, 3-H), 4.41 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 5.35 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 5.51 (s, 2H, 4'-H₂), 7.71 (s, 1H, 5'-H), 8.20 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 3''-H és 5''-H), 8.26 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2''-H és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.0 (C-18), 19.4 (C-18), 20.6, 23.4, 25.9, 29.6, 31.4, 31.5, 32.0 (C-8), 36.8, 37.2, 42.2, 44.3 (C-13), 50.0 (C-9), 53.1 (C-14), 58.8 (4'-CH₂), 70.7 (C-17), 71.5 (C-3), 120.9 (C-6), 123.5 (C-2'' és C-6''), 123.7 (C-5'), 130.9 (C-3'' és C-5''), 135.2 (C-1''), 141.0 (C-5), 141.2 (C-4'), 150.6 (C-4''), 164.6 (C=O).

3β-Hidroxi-17β-(4'-hidroximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66l)

Előállítása a 6.1.7.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.47 és 0.94 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 4.51 (s, 2H, 4'-H₂), 4.61 (s, 1H, 3-H), 5.14 (s, 1H, 17-H), 5.29 (s, 1H, 6-H), 7.98 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 11.7 (C-18), 19.1 (C-19), 20.1, 23.0, 25.1, 30.9, 31.3, 31.5 (C-8), 36.1, 36.2, 36.9, 42.1, 43.5, 49.6 (C-9), 52.2 (C-14), 55.0 (4'-CH₂), 69.3 (C-17), 69.9 (C-3), 120.1 (C-6), 122.1 (C-5'), 141.3 (C-4'), 147.1 (C-5).

3β-Hidroxi-17β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-5'-jód-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]androszt-5-én (66m)

Előállítása a 6.1.7.13.-as fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (204 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.77 és 1.01 (s, 3H, 18-H₃ és s, 3H, 19-H₃), 3.53 (m, 1H, 3-H), 4.49 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 5.38 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 6-H), 5.49 (dd, 1H, *J* = 20.0 Hz, *J* = 13.0 Hz, 4'-H₂), 8.24 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3''-H és 5''-H), 8.28 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 14.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.8, 22.7, 23.6, 27.1, 29.4 (C-8), 31.5, 31.6, 31.9, 32.0, 36.6 (C-9), 37.2, 38.2, 42.2, 45.6, (C-13), 50.0 (C-14), 53.7 (C-17), 59.1 (4'-CH₂), 71.6 (C-3), 121.1 (C-6), 123.5 (C-2'' és C-6''), 131.0 (C-3'' és C-5''), 135.1 (C-1'), 140.9 (C-5), 164.4 (C=O).

3β-Hidroxi-17β-(4'-ciklopropil-5'-jód-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66n)

Előállítása a 6.1.7.13.-as fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.70 és 0.98 (s, 3H, 18- H_3 és s, 3H, 19- H_3), 3.51 (m, 1H, 3-H), 4.40 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, 17-H), 5.34 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 6-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 7.24, 7.26, 7.63 7.63, 12.7 (C-18), 19.4 (C-19), 20.8, 23.5, 26.9, 29.7, 31.5, 32.0 (C-9), 37.2, 38.2, 42.2, 45.4 (C-13), 50.0 (C-14), 53.7 (C-1''), 70.0 (C-17), 71.6 (C-3), 114.0 (C-5'), 121.1 (C-6), 140.9 (C-4'), 151.7 (C-5).

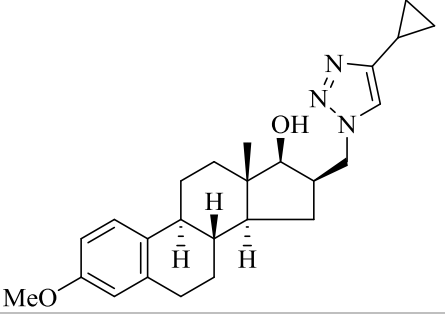
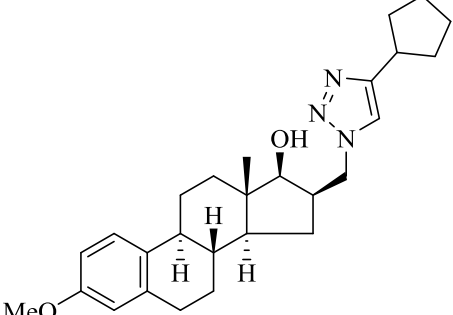
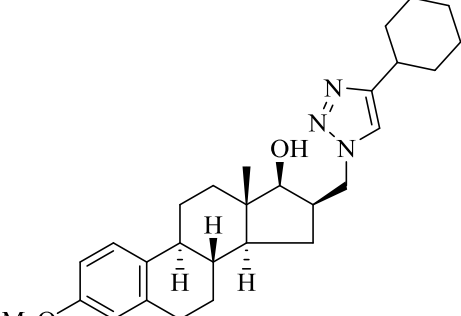
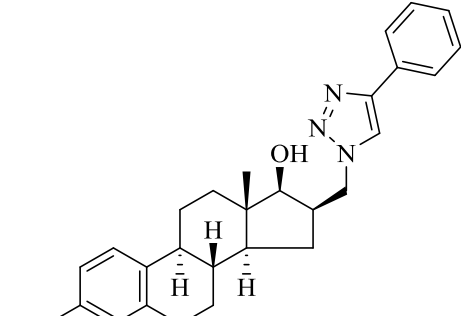
3 β -Hidroxi-17 β -(4'-ciklopropil-5'-hidroxi-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)androszt-5-én (66o)

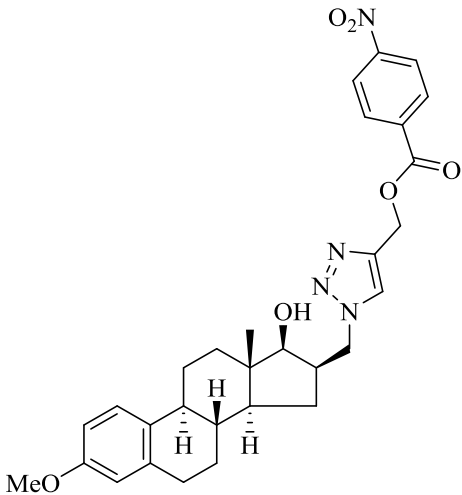
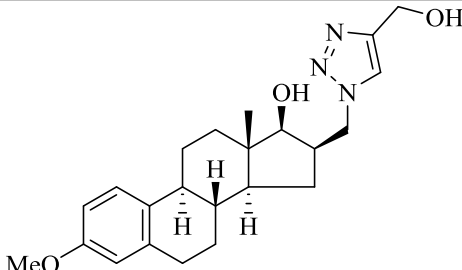
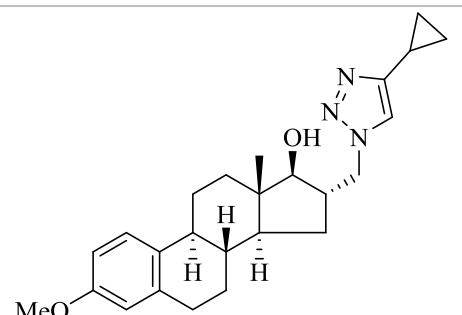
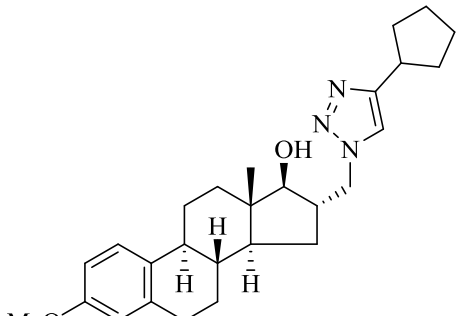
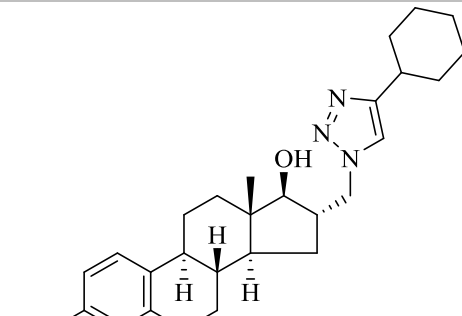
Előállítása a 6.1.7.14.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

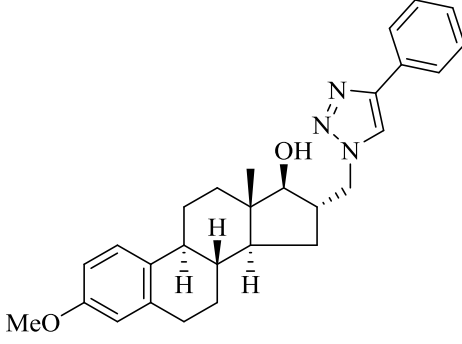
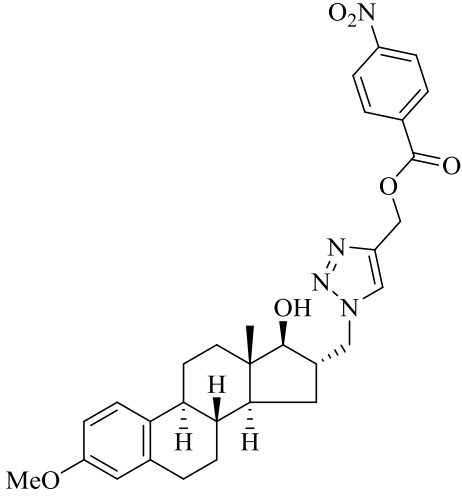
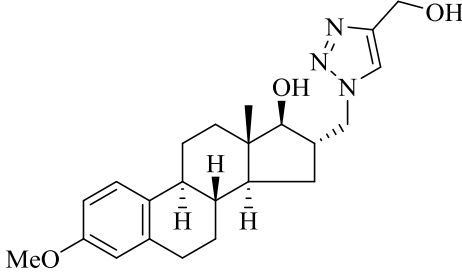
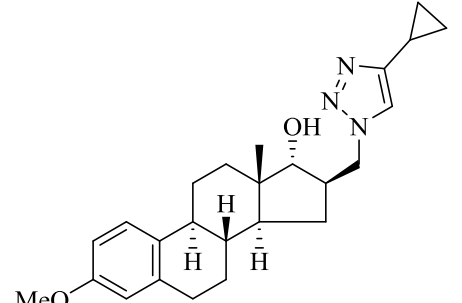
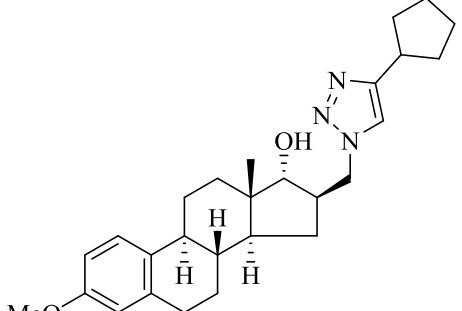
^1H NMR (δ , ppm, DMSO-d_6): 0.56 és 0.97 (s, 3H, 18- H_3 és s, 3H, 19- H_3), 1.98 (s, 4H, 2''- H_2 és 3''- H_2), 2.62 (dd, 1H, $J = 21.5$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 3-H), 4.18 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, 17-H), 4.45 (m, 1H, 6-H), 5.37 (s, 1H, 5'-OH). ^{13}C NMR (δ , ppm, DMSO-d_6): 5.0 (C-18), 6.1 és 6.5 (C-2'' és C-3''), 12.2 (C-19), 18.9 (C-8), 20.1, 23.0, 24.3, 27.2, 30.9, 31.4 (C-9), 31.6, 36.4, 36.7, 37.6, 43.8, 49.3 (C-14), 52.4 (C-1''), 61.5 (C-5'), 64.7 (C-17), 73.0 (C-3), 121.8 (C-6), 139.5 (C-4'), 169.6 (C-5).

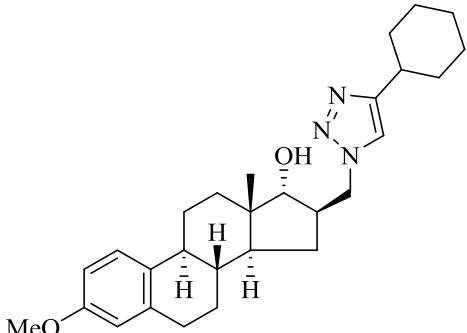
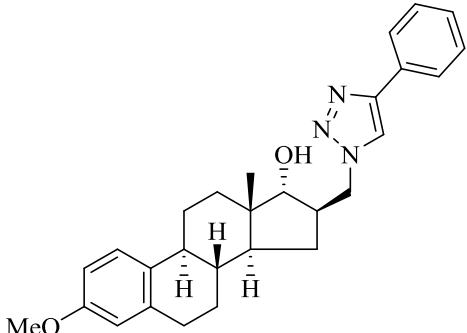
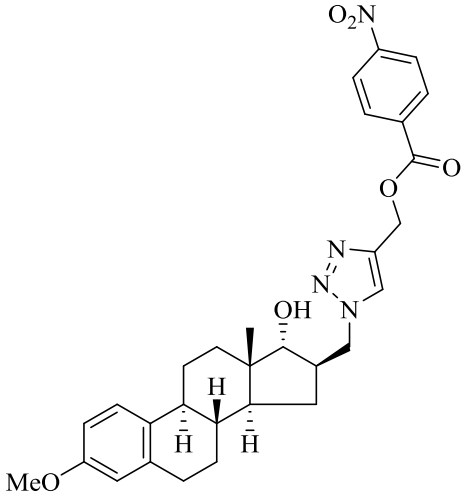
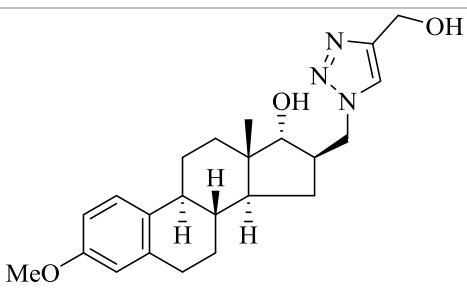
11.2. A 4.2.-es fejezetben szereplő vegyületek fizikai adatai

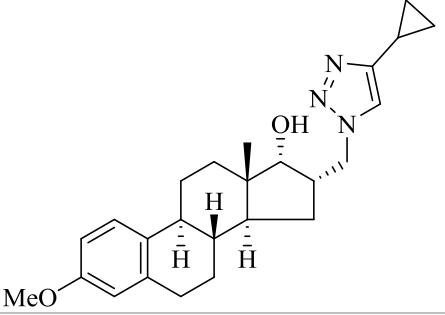
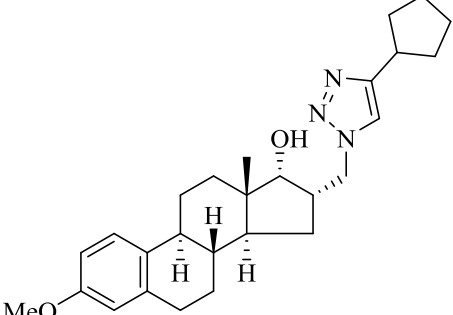
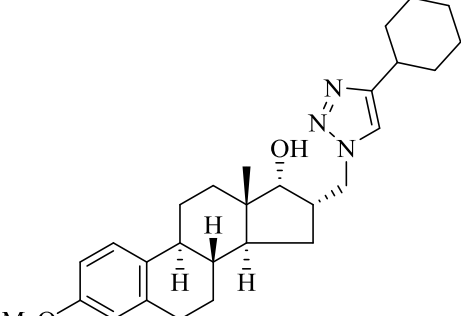
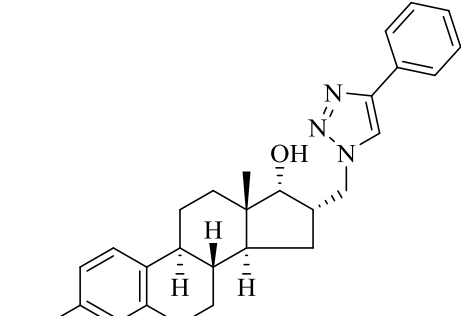
Szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet, molekulatömeg (g/mol)	Hozam (%)	Op.: (°)	R_f
92		$C_{20}H_{27}N_3O_2$ 341,45	93	134–135	0,65 (ss A)
93			84	85–86	0,62 (ss A)
94			83	96–98	0,60 (ss A)
95			86	118–120	0,65 (ss A)
96		$C_{26}H_{31}N_3O_2$ 417,54	59	115–117	0,45 (ss A)
97			61	75–77	0,40 (ss A)
98			40	134–136	0,38 (ss A)
99			79	90–92	0,45 (ss A)

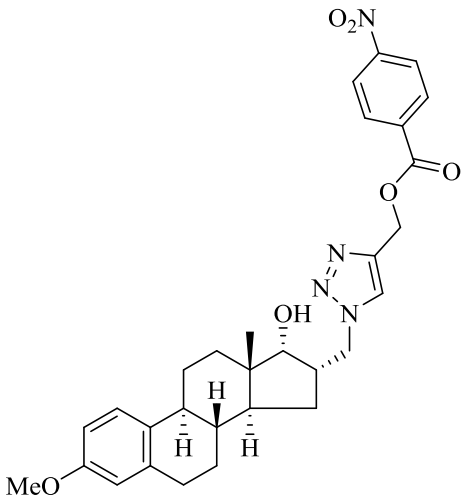
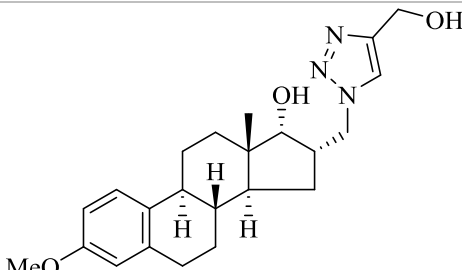
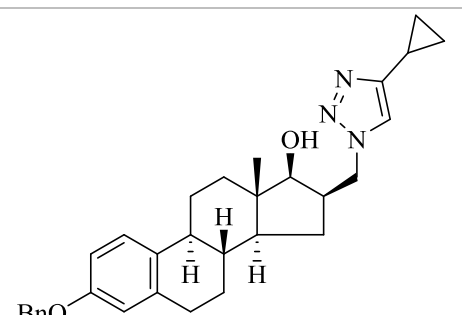
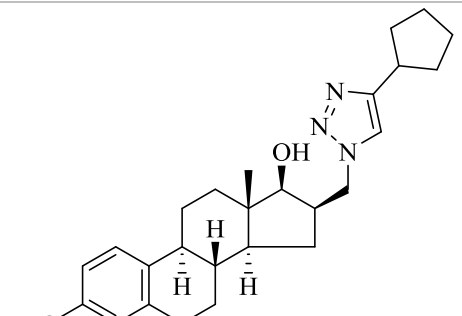
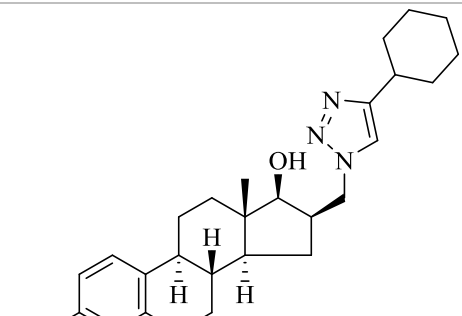
100a		$C_{25}H_{33}N_3O_2$ 407,56	98	189–191	0,44 (ss B)
100b		$C_{27}H_{37}N_3O_2$ 435,61	99	191–192	0,46 (ss B)
100c		$C_{28}H_{39}N_3O_2$ 449,64	82	189–190	0,40 (ss B)
100d		$C_{28}H_{33}N_3O_2$ 443,59	96	232–234	0,35 (ss B)

100e		$C_{30}H_{34}N_4O_6$ 546,62	85	134–135,5	0,30 (ss B)
100f		$C_{23}H_{31}N_3O_3$ 397,52	86	135–137	0,25 (ss B)
101a		$C_{25}H_{33}N_3O_2$ 407,55	64	67–69	0,35 (ss B)
101b		$C_{27}H_{37}N_3O_2$ 435,60	66	121–122	0,32 (ss B)
101c		$C_{28}H_{41}N_3O_2$ 449,63	76	80–82	0,34 (ss B)

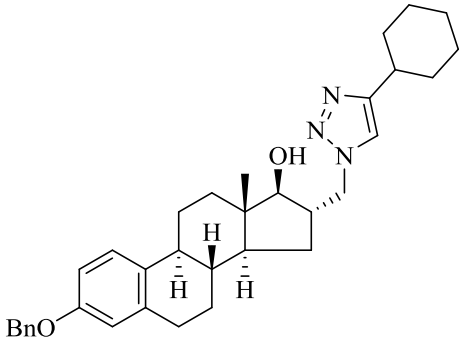
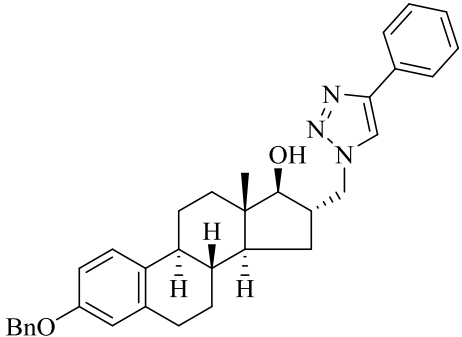
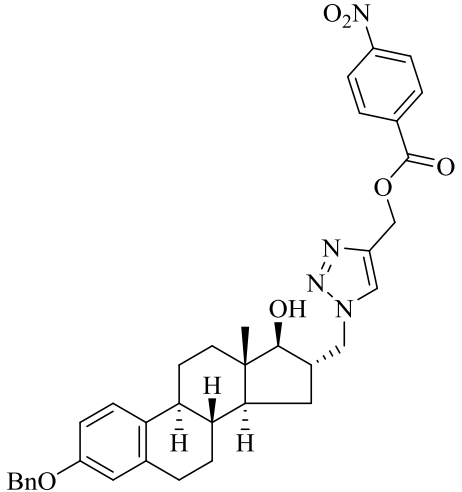
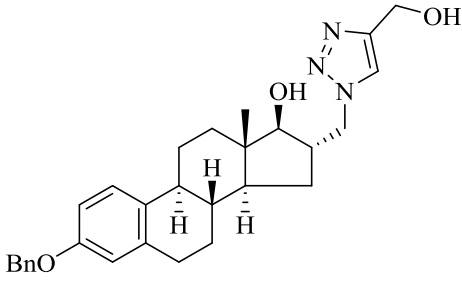
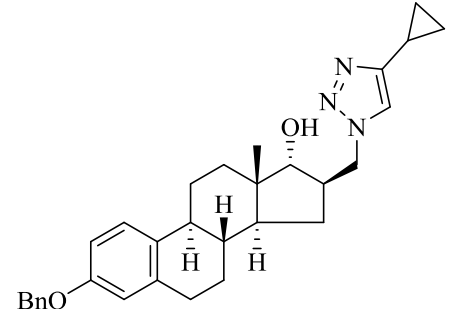
101d		$C_{28}H_{33}N_3O_2$ 443,58	82	204–205	0,38 (ss B)
101e		$C_{30}H_{34}N_4O_6$ 546,61	81	86–88	0,28 (ss B)
101f		$C_{23}H_{31}N_3O_3$ 397,51	91	98–100	0,28 (ss B)
102a		$C_{25}H_{33}N_3O_2$ 407,55	98	65–66	0,32 (ss B)
102b		$C_{27}H_{37}N_3O_2$ 435,60	94	67–68	0,36 (ss B)

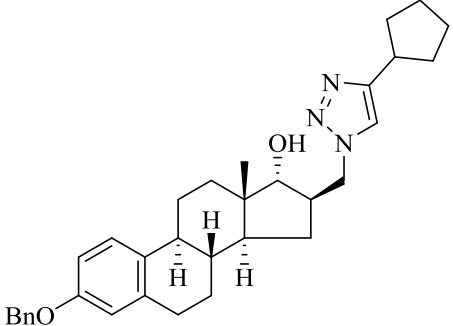
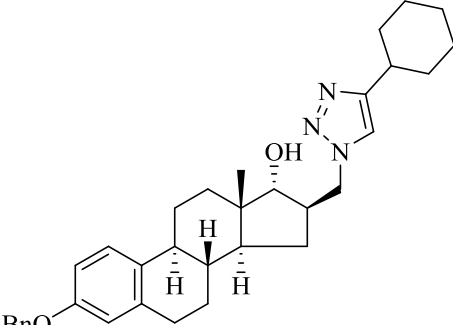
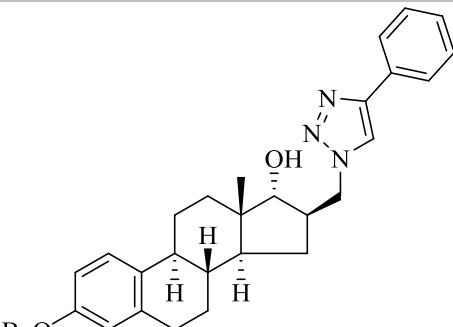
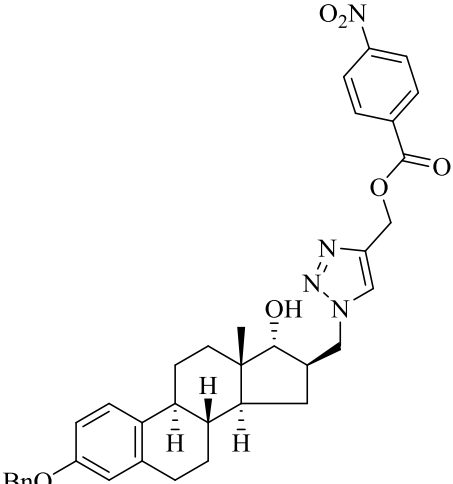
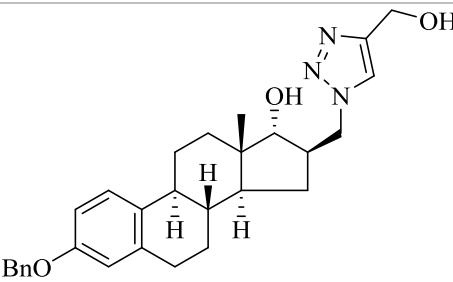
102c		$C_{28}H_{41}N_3O_2$ 449,63	68	90 (szubl.)	0,37 (ss B)
102d		$C_{28}H_{33}N_3O_2$ 443,58	67	173–174	0,34 (ss B)
102e		$C_{30}H_{34}N_4O_6$ 546,61	37	62–63	0,38 (ss B)
102f		$C_{23}H_{31}N_3O_3$ 397,51	92	olaj	0,26 (ss B)

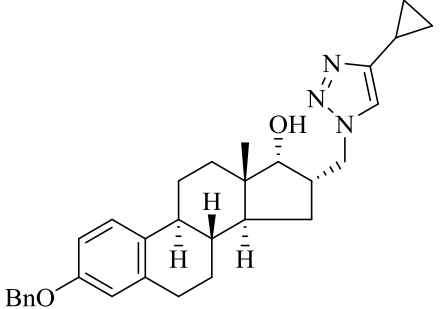
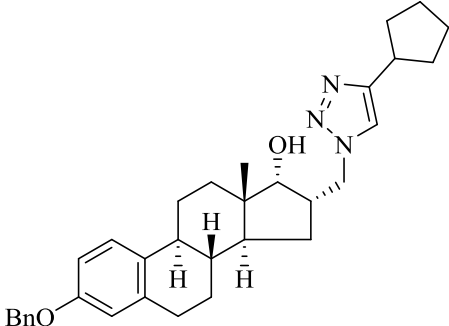
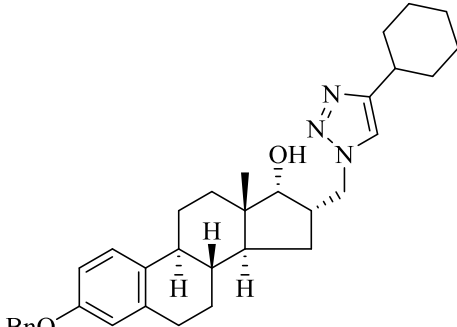
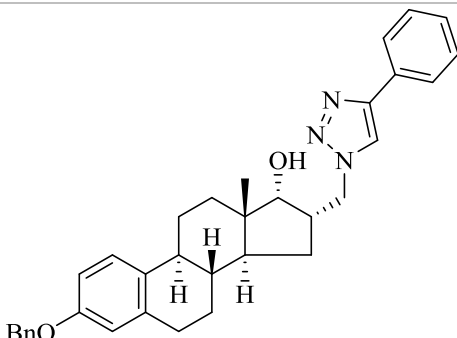
103a		$C_{25}H_{33}N_3O_2$ 407,55	76	165–166	0,40 (ss B)
103b		$C_{27}H_{37}N_3O_2$ 435,60	88	171–173	0,42 (ss B)
103c		$C_{28}H_{41}N_3O_2$ 449,63	36	208–210	0,42 (ss B)
103d		$C_{28}H_{33}N_3O_2$ 443,58	89	189,5–191	0,46 (ss B)

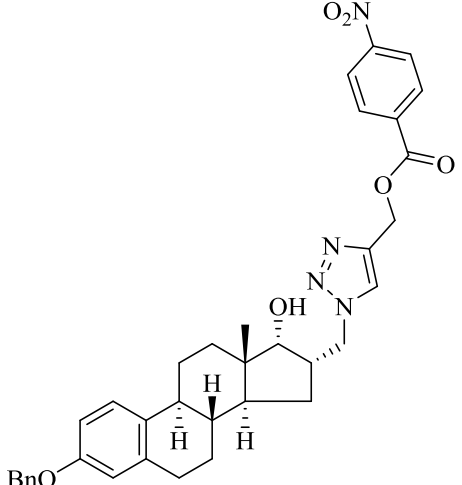
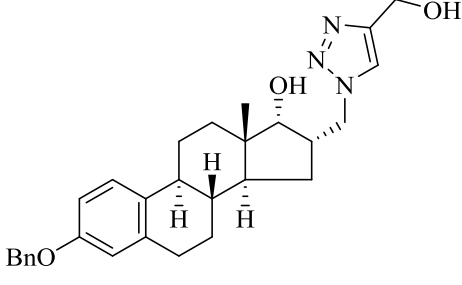
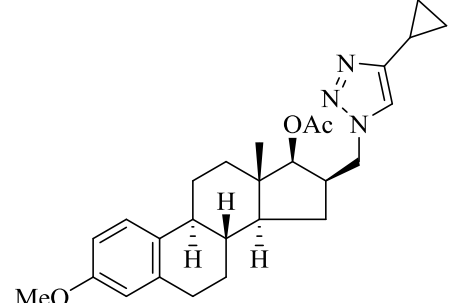
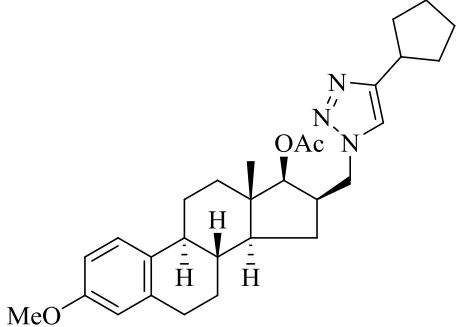
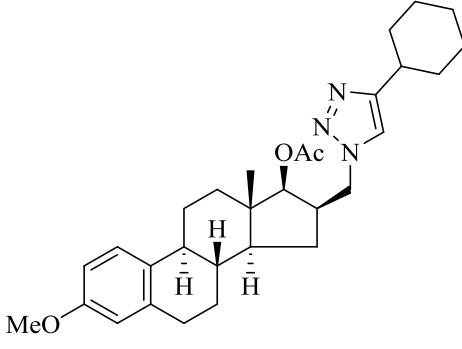
103e		$C_{30}H_{34}N_4O_6$ 546,61	63	64 (szubl.)	0,45 (ss B)
103f		$C_{23}H_{31}N_3O_3$ 397,51	94	149–150	0,25 (ss B)
104a		$C_{31}H_{37}N_3O_2$ 483,64	84	278–280	0,35 (ss B)
104b		$C_{33}H_{41}N_3O_2$ 511,70	68	288–290	0,38 (ss B)
104c		$C_{34}H_{43}N_3O_2$ 525,72	25	214–216	0,38 (ss B)

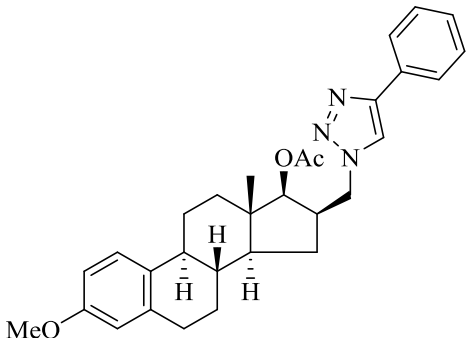
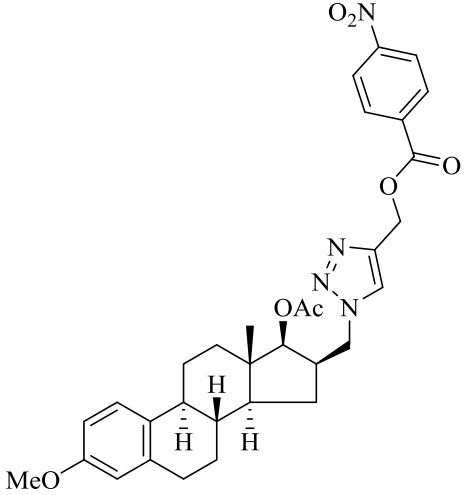
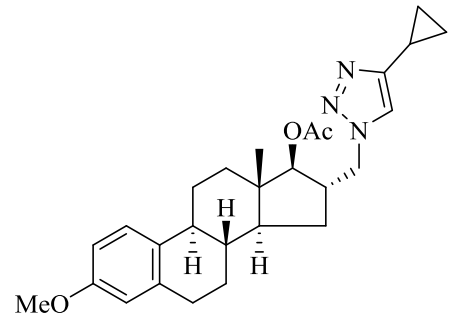
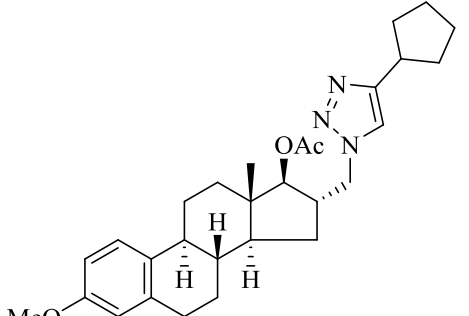
104d		$C_{34}H_{37}N_3O_2$ 519,68	75	202–204	0,45 (ss B)
104e		$C_{36}H_{38}N_4O_6$ 622,71	77	187–189	0,45 (ss B)
104f		$C_{29}H_{35}N_3O_3$ 473,61	98	283–285	0,25 (ss B)
105a		$C_{31}H_{37}N_3O_2$ 483,64	64	191–193	0,35 (ss B)
105b		$C_{33}H_{41}N_3O_2$ 511,70	86	268–270	0,36 (ss B)

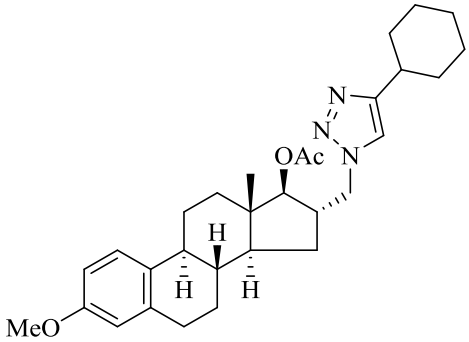
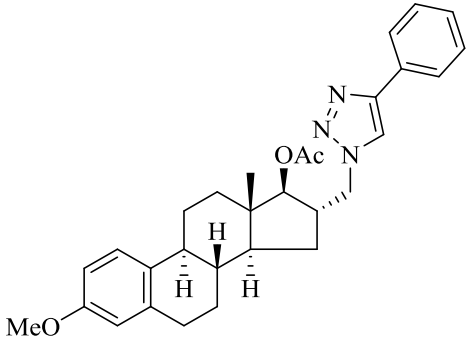
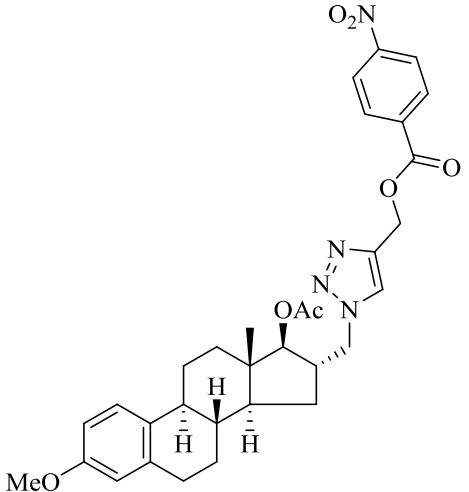
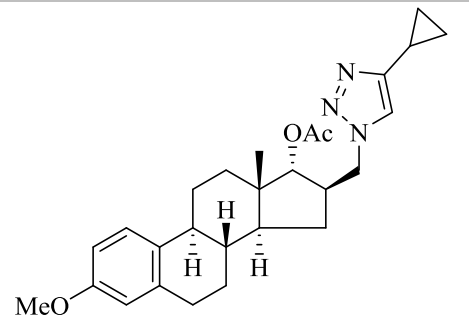
105c		$C_{34}H_{43}N_3O_2$ 525,72	76	261–263	0,34 (ss B)
105d		$C_{34}H_{37}N_3O_2$ 519,68	71	132–134	0,38 (ss B)
105e		$C_{36}H_{38}N_4O_6$ 622,71	77	94–96	0,40 (ss B)
105f		$C_{29}H_{35}N_3O_3$ 473,61	89	152–154	0,20 (ss B)
106a		$C_{31}H_{37}N_3O_2$ 483,64	93	199–201	0,38 (ss B)

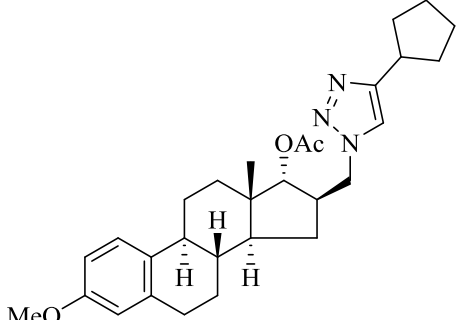
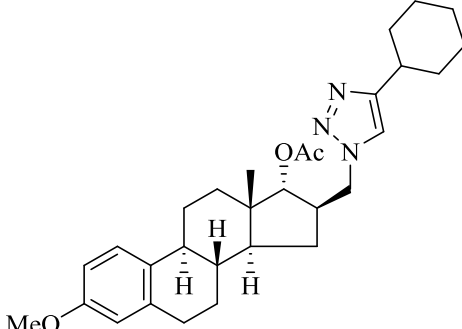
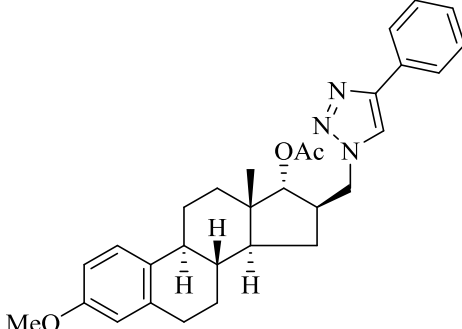
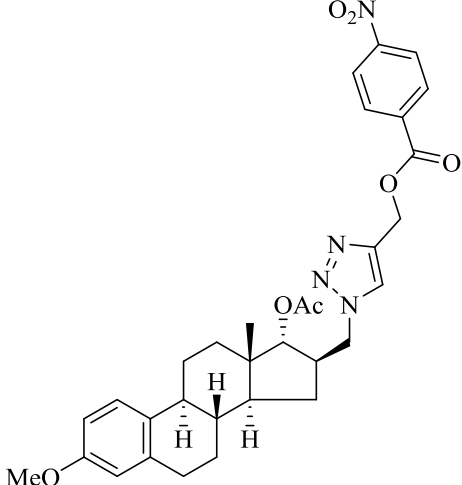
106b		$C_{33}H_{41}N_3O_2$ 511,70	79	220–222	0,40 (ss B)
106c		$C_{34}H_{43}N_3O_2$ 525,72	68	243–245	0,38 (ss B)
106d		$C_{34}H_{37}N_3O_2$ 519,68	93	202–204	0,45 (ss B)
106e		$C_{36}H_{38}N_4O_6$ 622,71	88	177–179	0,48 (ss B)
106f		$C_{29}H_{35}N_3O_3$ 473,61	99	172–174	0,25 (ss B)

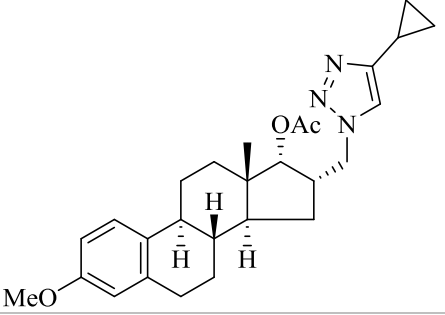
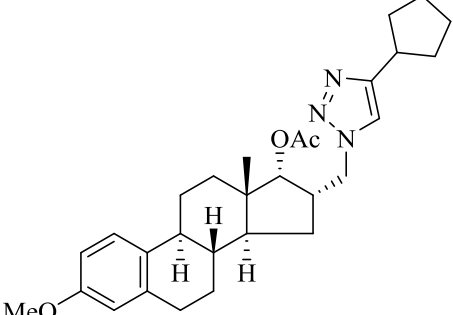
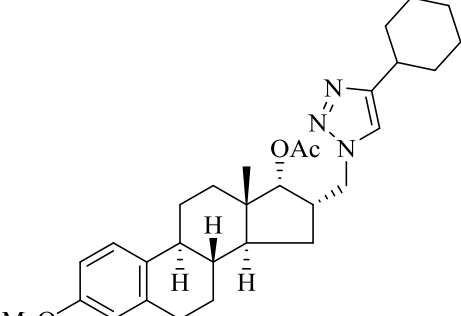
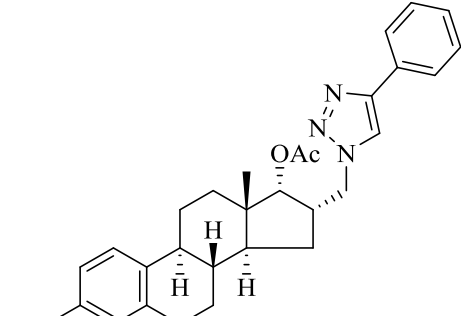
107a		$C_{31}H_{37}N_3O_2$ 483,64	63	143–144	0,40 (ss B)
107b		$C_{33}H_{41}N_3O_2$ 511,70	82	197–199	0,42 (ss B)
107c		$C_{34}H_{43}N_3O_2$ 525,72	76	223–225	0,44 (ss B)
107d		$C_{34}H_{37}N_3O_2$ 519,68	64	205–206	0,46 (ss B)

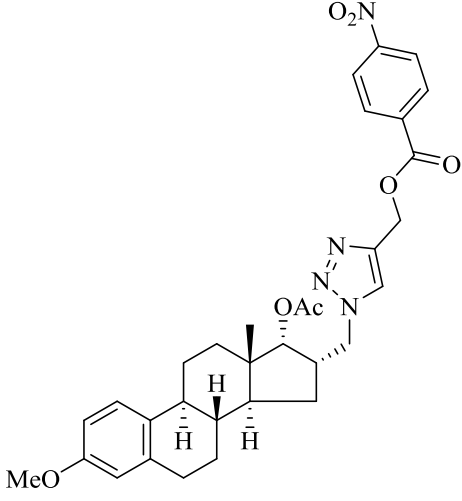
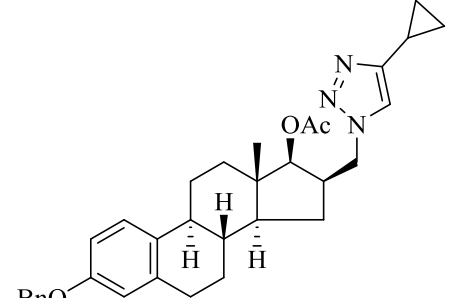
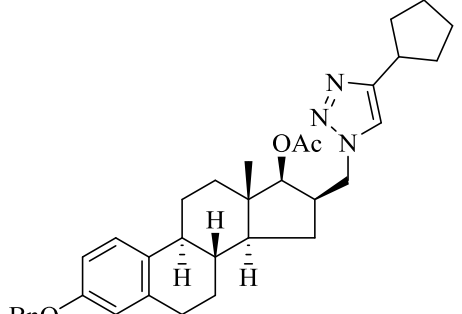
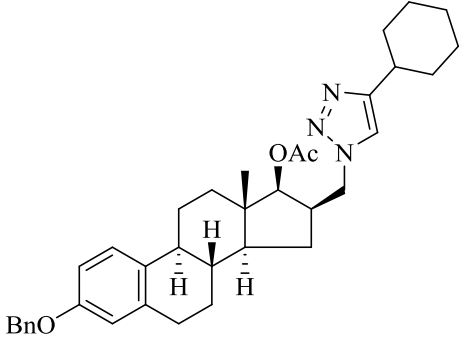
107e		$C_{36}H_{38}N_4O_6$ 622,71	98	75–77	0,45 (ss B)
107f		$C_{29}H_{35}N_3O_3$ 473,61	53	86–88	0,25 (ss B)
100'a		$C_{27}H_{35}N_3O_3$ 449,60	98	149–150	0,53 (ss B)
100'b		$C_{29}H_{39}N_3O_3$ 477,65	42	111–112	0,55 (ss B)
100'c		$C_{30}H_{41}N_3O_3$ 491,68	77	68–70	0,49 (ss B)

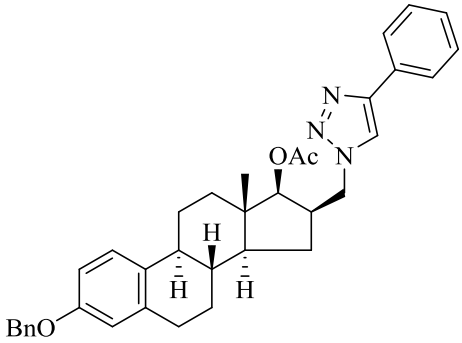
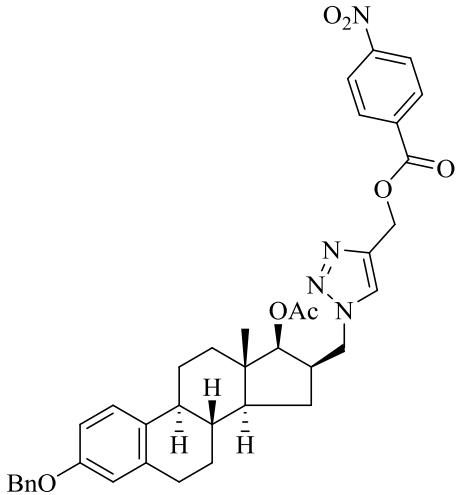
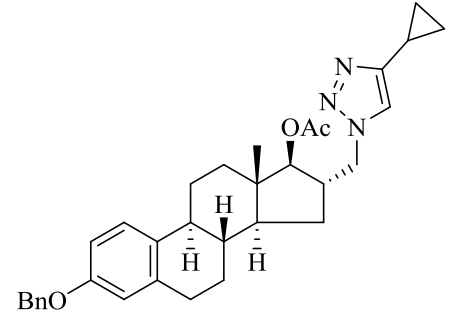
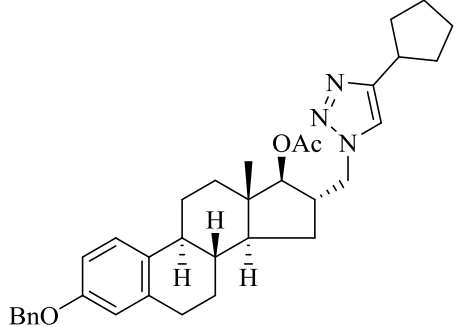
100'd		$C_{30}H_{35}N_3O_3$ 485,63	76	175–176	0,44 (ss B)
100'e		$C_{32}H_{36}N_4O_7$ 588,66	60	144–146	0,36 (ss B)
101'a		$C_{27}H_{35}N_3O_3$ 449,59	97	61–62	0,41 (ss B)
101'b		$C_{29}H_{39}N_3O_3$ 477,64	98	121–122	0,38 (ss B)

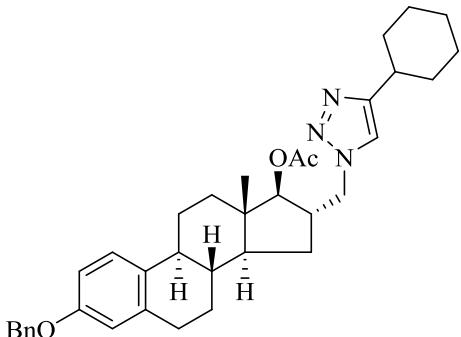
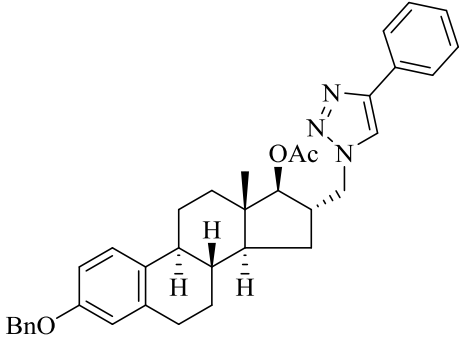
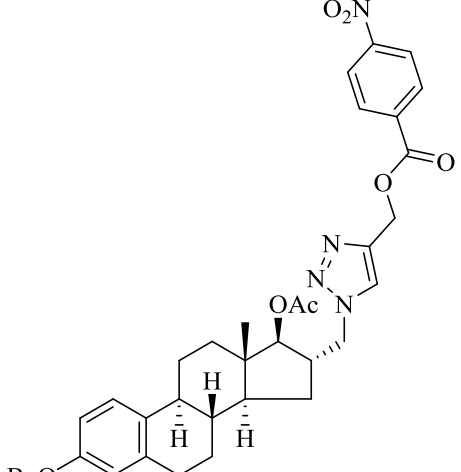
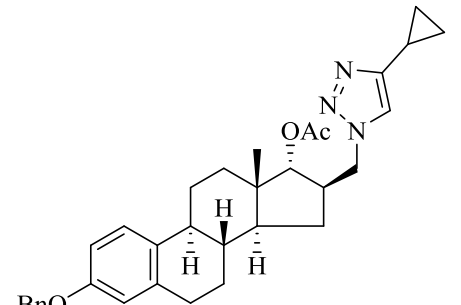
101'c		$C_{30}H_{41}N_3O_3$ 491,66	94	140–142	0,39 (ss B)
101'd		$C_{30}H_{35}N_3O_3$ 485,62	80	150–152	0,43 (ss B)
101'e		$C_{32}H_{36}N_4O_7$ 588,65	68	81–83	0,36 (ss B)
102'a		$C_{27}H_{35}N_3O_3$ 449,59	84	olaj	0,37 (ss B)

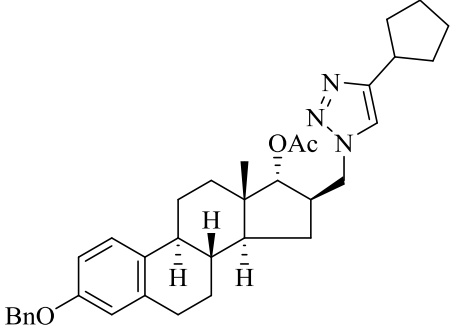
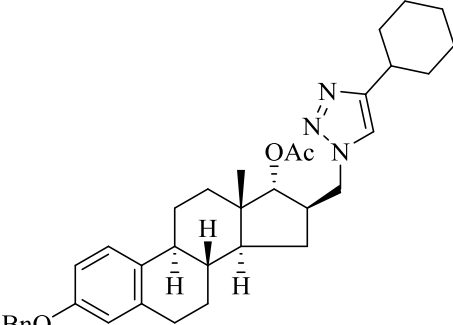
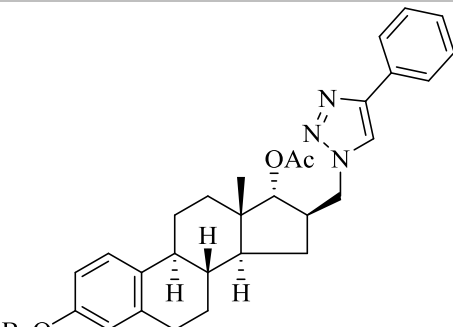
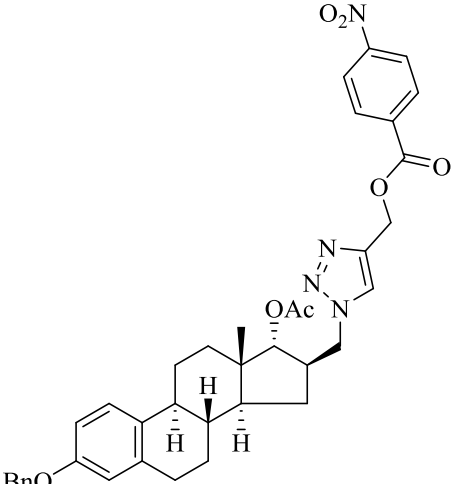
102'b		$C_{29}H_{39}N_3O_3$ 477,64	61	olaj	0,41 (ss B)
102'c		$C_{30}H_{41}N_3O_3$ 491,66	72	70–72	0,42 (ss B)
102'd		$C_{30}H_{35}N_3O_3$ 485,62	80	90–91	0,39 (ss B)
102'e		$C_{32}H_{36}N_4O_7$ 588,65	84	172–173	0,44 (ss B)

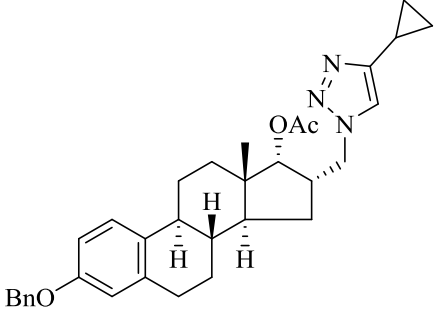
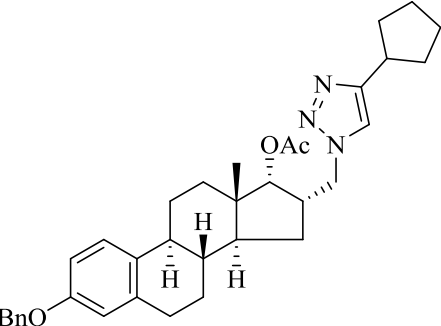
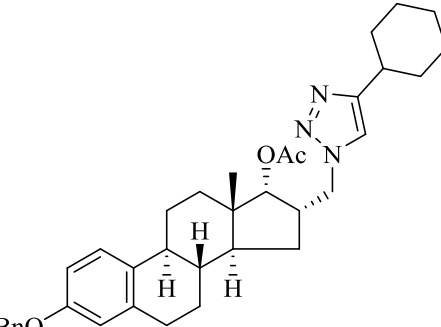
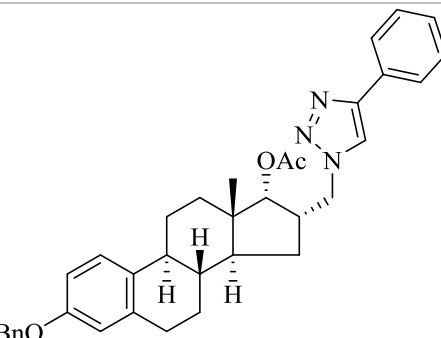
103'a		$C_{27}H_{35}N_3O_3$ 449,59	72	88–89	0,44 (ss B)
103'b		$C_{29}H_{39}N_3O_3$ 477,64	76	123–125	0,47 (ss B)
103'c		$C_{30}H_{41}N_3O_3$ 491,66	80	125–126	0,48 (ss B)
103'd		$C_{30}H_{35}N_3O_3$ 485,62	80	175–177	0,51 (ss B)

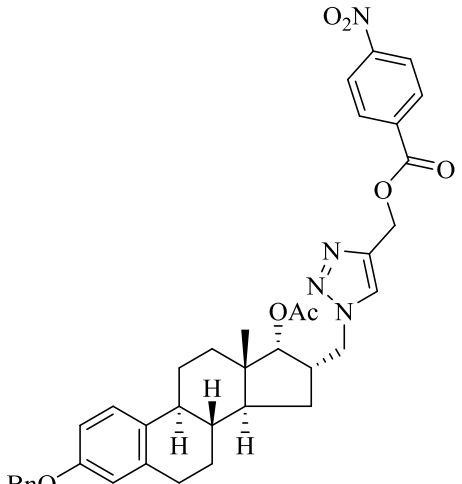
103'e		$C_{32}H_{36}N_4O_7$ 588,65	76	84–86	0,50 (ss B)
104'a		$C_{33}H_{39}N_3O_3$ 526,68	86	60–64	0,41 (ss B)
104'b		$C_{35}H_{43}N_3O_3$ 553,73	50	139–141	0,43 (ss B)
104'c		$C_{36}H_{45}N_3O_3$ 567,76	59	167–169	0,43 (ss B)

104'd		$C_{36}H_{39}N_3O_3$ 561,71	86	173–175	0,50 (ss B)
104'e		$C_{38}H_{40}N_4O_7$ 664,75	73	135–137	0,50 (ss B)
105'a		$C_{33}H_{39}N_3O_3$ 526,68	73	157–159	0,39 (ss B)
105'b		$C_{35}H_{43}N_3O_3$ 553,73	97	230–232	0,40 (ss B)

105'c		$C_{36}H_{45}N_3O_3$ 567,76	62	229–231	0,39 (ss B)
105'd		$C_{36}H_{39}N_3O_3$ 561,71	53	84–86	0,44 (ss B)
105'e		$C_{38}H_{40}N_4O_7$ 664,75	60	83–86	0,45 (ss B)
106'a		$C_{33}H_{39}N_3O_3$ 526,68	47	62–64	0,43 (ss B)

106'b		$C_{35}H_{43}N_3O_3$ 553,73	58	52–54	0,44 (ss B)
106'c		$C_{36}H_{45}N_3O_3$ 567,76	67	olaj	0,43 (ss B)
106'd		$C_{36}H_{39}N_3O_3$ 561,71	47	75–80	0,50 (ss B)
106'e		$C_{38}H_{40}N_4O_7$ 664,75	72	77–79	0,53 (ss B)

107'a		$C_{33}H_{39}N_3O_3$ 526,68	52	158–159	0,44 (ss B)
107'b		$C_{35}H_{43}N_3O_3$ 553,73	71	63–65	0,47 (ss B)
107'c		$C_{36}H_{45}N_3O_3$ 567,76	67	161–163	0,49 (ss B)
107'd		$C_{36}H_{39}N_3O_3$ 561,71	68	76–77	0,52 (ss B)

107'e		$C_{38}H_{40}N_4O_7$ 664,75	98	75–77	0,51 (ss B)
-------	---	--------------------------------	----	-------	----------------

3-Metoxi-16β-azidometil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (92)

Előállítás a 6.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék. $[\alpha]_D^{20} = +80$

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 2.87 (m, 2H, 6-H₂), 3.32 (dd, 1H, *J* = 12.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 16a-H₂), 3.61 (dd, 1H, *J* = 12.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 16a-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 3.87 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 6.64 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.2 (C-18), 26.3, 27.5, 29.7, 30.4, 37.7, 38.2, 40.2, 44.0, 44.3 (C-13), 49.0, 53.4 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 81.5 (C-17), 111.6 (C-2), 113.9 (C-4), 126.2 (C-1), 132.5 (C-10), 137.9 (C-5), 157.7 (C-3).

3-Metoxi-16α-azidometil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (93)

Előállítás a 6.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék. $[\alpha]_D^{20} = +48$

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.43 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 3.48 (dd, 2H, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 16a-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 6.63 (s, 1H, 4-H), 6.72 (dd, 1H, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.8 (C-18), 26.1, 27.2, 28.0, 29.7, 36.6, 38.5, 43.6, 43.9, 44.2 (C-13), 48.5, 55.2 (3-OMe), 55.6 (C-16a), 85.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3).

3-Metoxi-16β-azidometil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (94)

Előállítás a 6.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék. $[\alpha]_D^{20} = +68$

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.43 (dd, 2H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 16a-H₂), 3.61 (s, 1H, 17-H), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 6.64 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.7 (C-18), 25.9, 27.9, 29.8, 30.3, 31.9, 38.6, 43.3, 45.0 (C-13), 48.9, 55.2 (3-OMe), 55.6 (C-16a), 83.0 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.4 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3).

3-Metoxi-16 α -azidometil-17 α -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (95)

Előállítása a 6.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék. $[\alpha]_D^{20} = +34$

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 2.87 (m, 2H, 6-H₂), 3.35 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 16a-H₂), 3.53 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 16a-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 3.84 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 17-H), 6.63 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 17.3 (C-18), 26.1, 28.0, 29.2, 31.3, 39.1, 40.5, 43.6, 46.4 (C-13), 47.0, 52.4 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 79.9 (C-17), 111.6 (C-2), 114.0 (C-4), 126.3 (C-1), 132.7 (C-10), 137.9 (C-5), 157.6 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -azidometil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (96)

Előállítása a 6.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.33 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 16a-H₂), 3.60 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 16a-H₂), 3.87 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, 17-H), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 6.73 (s, 1H, 4-H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.39 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.44 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.2 (C-18), 26.2, 27.5, 29.7, 30.3, 37.6, 38.1, 40.1, 43.9, 44.2 (C-13), 48.8 (C-16), 53.3 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 81.5 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.3 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.8 (C-3).

3-Benziloxi-16 α -azidometil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (97)

Előállítása a 6.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.44 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, 17-H), 3.48 (m, 2H, 16a-H₂), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 6.73 (s, 1H, 4-H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.39 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.44 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 11.8 (C-18), 26.1, 27.2, 27.9, 29.7, 36.6, 38.5, 43.6, 43.9, 44.2 (C-13), 48.6 (C-16), 55.6 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 85.1 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.8 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -azidometil-17 α -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (98)

Előállítása a 6.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.43 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 17-H), 3.48 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, 16a-H₂), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 6.73 (s, 1H, 4-H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-H), 7.33 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.39 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.44 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 11.8 (C-18), 26.1, 27.2, 28.0, 29.7, 36.6, 38.4, 43.5, 43.9, 44.1 (C-13), 48.5 (C-16), 55.6 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 85.1 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-16 α -azidometil-17 α -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (99)

Előállítása a 6.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.71 (m, 2H, 6-H₂), 3.35 (dd, 1H, J = 12.0 Hz, J = 6.5 Hz, 16a-H₂), 3.52 (dd, 1H, J = 12.0 Hz, J = 6.5 Hz, 16a-H₂), 3.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz, 17-H), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 6.73 (s, 1H, 4-H), 6.79 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.33 (t, 1H, J = 7.5 Hz, 4'-H), 7.39 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.44 (d, 2H, J = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 17.2 (C-18), 26.0, 27.9, 29.0, 29.7, 31.2, 38.9, 40.4, 43.5, 46.3 (C-13), 46.8 (C-16), 52.2 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 79.7 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.8 (C-10), 137.3 (C-1'), 138.0 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Metoxi-16 β -(4'-ciklopropil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (100a)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 0.83 (s, 2H, ciklopropil-H₂), 0.94 (s, 2H, ciklopropil-H₂), 2.72 (d, 1H, J = 7.0 Hz, 1''-H), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.93 (d, 1H, J = 9.5 Hz, 17-H), 4.21 (dd, 1H, J = 13.0 Hz, J = 6.0 Hz, 16a-H₂), 4.62 (t, 1H, J = 8.0 Hz, 16a-H₂), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.29 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 6.7 (C-1''), 7.68 (C-2'' és -3''), 12.3 (C-18), 26.2, 27.4, 29.7, 30.8, 37.5, 38.0, 41.4, 43.8, 44.3 (C-16a), 48.7, 51.7 (C-13), 55.2 (3-OMe), 80.7 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3).

3-Metoxi-16 β -(4'-ciklopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (100b)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.19 (s, 1H, 1''-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.94 (d, 1H, J = 9.5 Hz, 17-H), 4.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 16a-H₂), 4.65 (s, 1H, 16a-H₂), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.34 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.3 (C-18), 25.1 (C-3'' és -4''), 26.2, 27.4, 29.7 (C-2'' és -5''), 30.8, 33.2, 36.7, 37.5, 38.0, 42.4 (C-16a), 43.8, 44.3 (C-13), 48.7, 51.8, 55.2 (3-OMe), 62.1 (C-16), 80.7 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 126.3 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 β -(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (100c)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.94 (d, 1H, J = 9.5 Hz, 17-H), 4.24 (m, 1H, 16a-H₂), 4.65 (m, 1H, 16a-H₂), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.3 (C-18), 26.0, 26.1 (C-2'' és -6''), 26.2, 27.4, 29.7, 30.8, 33.0, 37.5, 38.0, 41.4 (C-1''), 43.8, 44.3 (C-13), 48.3, 55.2 (3-OMe), 62.1, 80.7 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 126.3 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16β-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-hidroxiösztetra-1,3,5(10)-trién (100d)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.73 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (s, 3H, 3-OMe), 3.79 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 4.20 (t, 1H, *J* = 13.5 Hz, 16a-H₂), 4.63 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 16a-H₂), 6.59 (s, 1H, 4-H), 6.67 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.44 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.85 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 8.60 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.4 (C-18), 25.8, 26.9, 29.1, 30.0, 36.9, 37.8, 40.4, 43.3, 43.7 (C-13), 47.8, 52.3 (C-16a), 54.8 (3-OMe), 79.5 (C-17), 111.4 (C-2), 113.3 (C-4), 121.5 (C-5'), 124.5 (C-2'' és -6''), 126.0 (C-1), 127.6 (C-4''), 127.8 (C-3'' és -5''), 130.9 (C-1''), 132.0 (C-10), 137.3 (C-5), 146.0 (C-4'), 156.9 (C-3).

3-Metoxi-16β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17β-hidroxiösztetra-1,3,5(10)-trién (100e)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v) eleggyel. Halványsárga szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.73 (s, 3H, 18-H₃), 2.70 (m, 2H, 6-H₂), 3.66 (s, 3H, 3-OMe), 4.18 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.5 Hz, 16a-H₂), 4.58 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 16a-H₂), 5.02 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 17-H), 5.44 (s, 2H, 4'-H₂), 6.55 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4-H), 6.63 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.12 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 8.16 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.31 (t, 3H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.3 (C-18), 25.8, 26.9, 29.1, 30.0, 36.9, 37.8, 40.4, 43.3, 43.7 (C-13), 47.8, 52.2 (C-16a), 54.7 (3-OMe), 58.7 (4'-CH₂), 79.5 (C-17), 111.3 (C-2), 113.3 (C-4), 123.8 (C-2'' és -6''), 125.1 (C-5'), 126.0 (C-1), 130.6 (C-3'' és -5''), 131.9 (C-10), 134.7 (C-1''), 137.2 (C-5), 141.0 (C-4''), 150.2 (C-4'), 156.9 (C-3), 163.9 (C=O).

3-metoxi-16β-(4'-hidroximetil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-hidroxiösztetra-1,3,5(10)-trién (100f)

Előállítás a 6.2.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás EtOAc/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 2.71 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (s, 3H, 3-OMe), 3.76 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 17-H), 4.14 (t, 1H, *J* = 12.5 Hz, 16a-H₂), 4.49 (m, 3H, 4'-H₂ és 16a-H₂), 5.03 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, 17-OH), 5.15 (brs, 1H, CH₂-OH), 6.59 (s, 1H, 4-H), 6.66 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.99 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 12.4 (C-18), 25.9, 26.9, 29.2, 30.0, 36.9, 37.9, 40.5, 43.4, 43.8 (C-13), 47.8, 52.0 (C-16a), 54.8 (3-OMe), 55.0 (4'-CH₂), 79.5 (C-17), 111.4 (C-2), 113.4 (C-4), 122.8 (C-5'), 126.1 (C-1), 132.0 (C-10), 137.3 (C-5), 147.6 (C-4'), 157.0 (C-3).

3-Metoxi-16α-(4'-ciklopropil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-hidroxiösztetra-1,3,5(10)-trién (101a)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.82 (m, 5H, 18-H₃ és ciklopropil-H₂), 0.95 (m, 2H, ciklopropil-H₂), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.53 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.35 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 16a-H₂), 4.44 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 16a-H₂), 6.62 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.7 (C-1''), 7.7 (C-2'' és -3''), 11.8 (C-18), 26.1, 27.2, 28.2, 29.7,

36.6, 38.4, 43.9, 44.3, 44.3 (C-16a), 48.3, 54.5 (C-13), 62.1 (3-OMe), 85.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 α -(4'-ciklopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (101b)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:2 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 1.68 (s, 4H, 3''- és 4''-H₂), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.19 (m, 1H, 1''-H), 3.56 (d, 1H, J = 7.0 Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.43 (m, 2H, 16a-H₂), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.35 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 11.9 (C-18), 25.1 (C-3'' és -4''), 26.1, 27.2, 28.3, 29.7 (C-2'' és -5''), 33.2, 36.6, 38.4, 43.9, 44.2, 44.3 (C-13), 48.4, 55.2 (3-OMe), 62.1 (C-16a), 85.3 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3).

3-Metoxi-16 α -(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (101c)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.55 (s, 1H, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.46 (s, 2H, 16a-H₂), 6.62 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 11.9 (C-18), 26.0 és 26.1 (C-2'' és -6'', C-3'' és -5''), 27.2, 28.3, 29.7, 36.6, 38.4, 43.9, 44.3 (C-13), 48.4, 55.2 (3-OMe), 62.1 (C-1''), 62.1 (C-16a), 85.2 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 α -(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (101d)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 0.73 (s, 3H, 18-H₃), 2.73 (m, 2H, 6-H₂), 3.67 (s, 3H, 3-OMe), 4.36 (t, 1H, J = 13.5 Hz, 16a-H₂), 4.54 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 4.0 Hz, 16a-H₂), 4.91 (d, 1H, J = 4.0 Hz, 17-H), 6.58 (s, 1H, 4-H), 6.67 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.15 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 4''-H), 7.44 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 3''- és 5''-H), 7.86 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2''- és 6''-H), 8.61 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 11.8 (C-18), 25.8, 26.7, 27.3, 29.1, 36.3, 38.1, 43.4, 43.5, 43.8, 47.5, 53.5 (C-13), 54.8 (3-OMe), 83.1 (C-17), 111.4 (C-2), 113.3 (C-4), 121.4 (C-5'), 125.0 (C-2'' és -6''), 126.0 (C-1), 127.6 (C-4''), 128.8 (C-3'' és -5''), 130.8 (C-1'), 132.0 (C-10), 137.3 (C-5), 146.1 (C-4'), 156.9 (C-3).

3-Metoxi-16 α -(4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (101e)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (2:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Sárga szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 0.69 (s, 3H, 18-H₃), 2.68 (m, 2H, 6-H₂), 3.57 (s, 3H, 3-OMe), 4.38 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 9.0 Hz, 16a-H₂), 4.52 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 4.5 Hz, 16a-H₂), 4.86 (d, 1H, J = 4.5 Hz, 17-H), 5.46 (s, 2H, 4'-H₂), 6.55 (d, 1H, J = 1.5 Hz, 4-H), 6.63 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.10 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 8.16 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.28 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H), 8.31 (s, 1H, 5'-H). ¹³C

NMR (δ , ppm, DMSO- d_6): 11.7 (C-18), 25.7, 26.6, 27.1, 29.0, 36.4, 38.0, 43.3, 43.4 (C-13), 43.7, 47.7, 53.1 (C-16a), 54.7 (3-OMe), 58.6 (4''-CH₂), 82.8 (C-17), 111.3 (C-2), 113.3 (C-4), 123.8 (C-2'' és -6''), 125.2 (C-5'), 125.9 (C-1), 130.6 (C-3'' és -5''), 131.8 (C-10), 134.7 (C-1'), 137.2 (C-5), 141.1 (C-4''), 150.2 (C-4'), 156.9 (C-3), 163.9 (C=O).

3-Metoxi-16 α -(4'-hidroximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (101f)

Előállítása a 6.2.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás EtOAc/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.81 (s, 3H, 18-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.50 (d, 1H, J = 7.0 Hz, 17-H), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.42 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 16a-H₂), 4.71 (s, 2H, 4'-H₂), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.69 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.68 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 11.9 (C-18), 26.1, 27.2, 28.2, 29.6, 36.5, 38.4, 43.8, 44.0, 44.4 (C-13), 48.2, 54.6 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 56.0 (4'-CH₂), 85.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 β -(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (102a)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (2:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 0.85 (s, 2H, ciklopropil-H₂), 0.96 (s, 2H, ciklopropil-H₂), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.65 (s, 1H, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.37 (dd, 1H, J = 13.0 Hz, J = 7.5 Hz, 16a-H₂), 4.45 (t, 1H, J = 13.0 Hz, 16a-H₂), 6.62 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 6.8 (C-1''), 7.8, 17.9 (C-18), 26.0, 28.0, 29.7, 29.8, 29.8, 30.4, 31.9, 38.6, 43.4, 45.2 (C-16a), 48.9, 49.1, 54.5 (C-13), 55.2 (3-OMe), 82.6 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.5 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3).

3-Metoxi-16 β -(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (102b)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) eleggyel. Halványsárga olajos kristályok.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (s, 1H, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.44 (d, 2H, J = 15.0 Hz, 16a-H₂), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.20 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 17.9 (C-18), 25.1 (C-3'' és -4''), 25.9, 26.1, 27.2, 28.0, 29.7, 30.4, 31.8, 36.6 (C-16a), 38.5, 43.3, 43.8, 45.1 (C-13), 48.9, 55.2 (3-OCH₃), 62.1 (C-1''), 82.6 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 113.8 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.8 (C-5), 137.8 (C-4'), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 β -(4'-ciklohexil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (102c)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/ CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.67 (d, 1H, J = 1.0 Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.43 (m, 2H, 16a-H₂), 6.62 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.20 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.35 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 17.9 (C-18), 25.9, 26.0, 26.1 (C-2'' és -6''), 28.0, 29.7, 30.4, 31.8, 33.0, 35.2 (C-1''), 36.6, 38.5, 43.3, 45.1 (C-13), 48.9, 49.1, 54.3 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 82.6 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 153.7 (C-4'), 157.7 (C-3).

3-Metoxi-16β-(4'-fenil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (102d)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.71 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 17-H), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 4.46 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 16a-H₂), 4.55 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 16a-H₂), 6.63 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.27 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.83 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.87 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.9 (C-18), 25.9, 27.9, 29.7, 30.4, 31.8, 38.5, 43.3, 45.1, (C-13), 48.8, 49.1, 54.5 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 82.5 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 119.6 (C-5'), 125.7 (C-2'' és -6''), 126.3 (C-1), 128.1 (C-4''), 128.8 (C-3'' és -5''), 130.5 (C-1'), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 147.8 (C-4'), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (102e)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Sárga olajos kristályok.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 2.74 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (s, 3H, 3-OMe), 4.41 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 8.5 Hz, 16a-H₂), 4.56 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 8.5 Hz, 16a-H₂), 4.63 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 17-H), 6.58 (s, 1H, 4-H), 6.66 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 8.19 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.34 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 17.5 (C-18), 25.6, 27.5, 29.6, 31.8, 38.2, 43.0, 44.5, 47.9 (C-13), 48.2, 49.1, 53.6 (C-16a), 54.8 (3-OMe), 58.7 (4'-CH₂), 80.8 (C-17), 111.3 (C-2), 113.3 (C-4), 123.8 (C-1), 126.1 (C-5'), 130.6 (C-2'' és -6''), 131.9 (C-3'' és -5''), 133.0 (C-10), 134.7 (C-1'), 137.3 (C-5), 141.4 (C-4''), 150.2 (C-4'), 156.9 (C-3), 163.9 (C=O).

3-Metoxi-16β-(4'-hidroximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (102f)

Előállítás a 6.2.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Olajos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.78 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.65 (s, 1H, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.46 (m, 2H, 16a-H₂), 4.78 (s, 2H, 4'-H₂), 6.62 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.9 (C-18), 25.9, 27.9, 29.7, 30.3, 31.8, 38.5, 43.3, 45.2 (C-13), 48.8, 49.2, 54.6 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 56.1 (4'-CH₂), 82.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 123.5 (C-5'), 126.3 (C-1), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16α-(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (103a)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (2:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.74 (s, 3H, 18-H₃), 0.85 és 0.96 (2 x m, 4H, 2''- és 3''-H₂), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.63 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.28 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 16a-H₂), 4.59 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz, 16a-H₂), 6.63 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.34 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.6 (C-1'), 7.7 és 7.8 (C-2'' és -3''), 17.1 (C-18), 26.0, 28.0, 28.9, 29.8, 31.2, 38.9, 42.3, 46.3 (C-16a), 47.0, 50.5 (C-13), 55.2 (3-OMe), 78.8 (C-17), 111.4 (C-2), 113.7 (C-4), 120.6 (C-5'), 126.3 (C-1), 132.5 (C-10), 137.9 (C-5), 149.8 (C-4'), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 α -(4'-ciklopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (103b)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) eleggyel. Halványsárga kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 1.25 (s, 8H, 2''-, 3''-, 4''- és 5''-H₂), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.18 (m, 1H, 1''-H), 3.64 (d, 1H, J = 5.0 Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.29 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 5.5 Hz, 16a-H₂), 4.62 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 11.5 Hz, 16a-H₂), 6.63 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.36 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 17.2 (C-18), 25.1 (C-3'' és -4''), 26.0, 28.0, 29.0, 29.7, 29.9, 31.2, 33.2, 36.7, 38.9, 42.4, 43.5, 46.3 (C-13), 47.0 (C-1''), 50.5 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 78.8 (C-17), 111.4 (C-2), 113.8 (C-4), 120.6 (C-5'), 126.3 (C-1), 132.6 (C-10), 137.9 (C-5), 152.3 (C-4'), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 α -(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (103c)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/ CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Sárga kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 1.26 (s, 8H, 2''-, 3''-, 5''- és 6''-H₂), 2.88 (m, 2H, 6-H₂), 2.90 (m, 2H, 4''-H₂), 3.64 (d, 1H, J = 5.0 Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.29 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 5.0 Hz, 16a-H₂), 4.62 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 11.0 Hz, 16a-H₂), 6.63 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.34 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 17.2 (C-18), 26.0 és 26.1 (C-2'', -3'', -5'' és -6''), 28.0, 29.0, 29.7, 29.8, 31.2, 33.0, 25.2, 38.9, 42.4, 43.5, 46.3 (C-13), 47.0 (C-1''), 50.5 (C-16a), 55.0 (3-OMe), 78.8 (C-17), 111.4 (C-2), 113.8 (C-4), 120.2 (C-5'), 126.3 (C-1), 132.6 (C-10), 137.9 (C-5), 153.3 (C-4'), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 α -(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (103d)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (2:3 v/v) eleggyel és CH₂Cl₂-nal. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (d, 1H, J = 5.0 Hz, 17-H), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 4.41 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 6.0 Hz, 16a-H₂), 4.69 (dd, 1H, J = 14.5 Hz, J = 10.5 Hz, 16a-H₂), 6.64 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.83 (d, 2H, J = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.88 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 17.1 (C-18), 26.0, 28.0, 29.8, 31.2, 38.9, 42.3, 43.5, 46.4 (C-13), 47.0, 50.7, 55.2 (3-OMe), 78.8 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 120.6 (C-5'), 125.6 (C-2'' és -6''), 126.3 (C-1), 128.1 (C-4''), 128.8 (C-3'' és -5''), 130.5 (C-1''), 132.5 (C-10), 137.9 (C-5), 147.3 (C-4'), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 α -[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17 α -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (103e)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) eleggyel. Sárga kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.66 (d, 1H, J = 4.5 Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.40 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 5.5 Hz, 16a-H₂), 4.66 (t, 1H, J = 13.5 Hz, 16a-H₂), 5.53 (s, 2H, 4'-H₂), 6.62 (t, 1H, J = 2.0 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.85 (s, 1H, 5'-H), 8.22 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 3''- és 5''-H), 8.72 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ , ppm,

CDCl₃): 17.1 (C-18), 22.7, 25.9, 28.0, 29.0, 29.8, 31.2, 38.9, 42.0, 43.5, 46.4 (C-13), 47.0 (4'-CH₂), 55.2 (3-OMe), 78.8 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 114.0 (C-1'), 123.5 (C-2'' és -6''), 126.3 (C-5'), 130.9 (C-3'' és -5''), 135.0 (C-10), 137.8 (C-5), 141.5 (C-4'), 150.6 (C-4'), 157.5 (C-3), 164.6 (C=O).

3-Metoxi-16α-(4'-hidroximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (103f)

Előállítás a 6.2.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.74 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.62 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.39 (m, 1H, 16a-H₂), 4.64 (m, 1H, 16a-H₂), 6.63 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.77 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.9 (C-18), 26.0, 28.0, 28.9, 31.3, 31.9, 33.8 (C-13), 38.9, 41.9, 43.5, 46.4 (4'-CH₂), 46.9, 51.0 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 78.6 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 123.4 (C-5'), 126.3 (C-1), 132.5 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1-il)metil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (104a)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilén (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 0.86 és 0.97 (2 x m, 2 x 2H, 2''- és 3''-H₂), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 17-H), 4.21 (m, 1H, 16a-H₂), 4.64 (m, 1H, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 7.8 (C-2'' és -3''), 12.3 (C-18), 26.2, 27.4, 29.7, 30.8, 37.5, 38.0, 41.4, 43.9, 44.3 (C-13), 48.7 (C-16), 67.8 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 80.7 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.8 (C-3).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1-il)metil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (104b)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilén (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.75 (s, 1H, 1''-H), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.94 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 4.24 (m, 1H, 16-H₂), 4.67 (m, 1H, 16-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.3 (C-18), 25.1 (C-3'' és -4''), 26.2, 27.5, 29.7, 30.8, 34.3 (C-2'' és -5''), 37.5, 38.0, 41.4, 43.9, 44.3 (C-13), 48.7 (C-16), 62.1 (16a-CH₂), 69.9 (Bn-CH₂), 80.7 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.8 (C-3).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklohexil-1'H-1',2',3'-triazol-1-il)metil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (104c)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilén (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.79 (m, 4H, 3''- és 5''-H₂), 3.94 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 17-H), 4.25 (m, 1H, 16a-H₂), 4.67 (m, 1H, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H,

$J = 7$ Hz, 2'- és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 12.3 (C-18), 26.0 (C-4''), 26.1 (C-3'' és -5''), 26.2, 27.5, 29.7, 30.8 (C-2'' és -6''), 33.0 (C-1''), 37.5, 38.0, 41.4, 43.9, 44.3 (C-13), 48.7 (C-16), 62.1 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 80.7 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 157.8 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -(4'-fenil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (104d)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH_2Cl_2 /hexán (2:3 v/v) és EtOAc/ CH_2Cl_2 (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, C_6D_6): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 2.69 (m, 2H, 6-H₂), 3.43 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, 17-H), 3.77 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a-H₂), 4.29 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a-H₂), 4.83 (s, 2H, Bn-H₂), 6.79 (s, 1H, 4-H), 6.87 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-H), 7.02 (s, 1H, 1-H), 7.08 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.26 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.32 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H), 8.01 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2''- és 6''-H).

3-Benziloxi-16 β -[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (104e)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH_2Cl_2 /hexán (1:3 v/v) és EtOAc/ CH_2Cl_2 (1:99 v/v%) eleggyel. Sárga kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.94 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, 17-H), 4.32 (dd, 1H, $J = 13.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 16a-H₂), 4.72 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 5.52 (s, 2H, 4'-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H), 8.22 (d, 2H, $J = 8$ Hz, 3''- és 5''-H), 8.27 (d, 2H, $J = 8$ Hz, 2''- és 6''-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 12.3 (C-18), 26.2, 27.4, 29.7, 30.8, 37.4, 38.0, 41.2, 43.8, 44.4 (C-13), 48.7 (C-16), 55.5 (C-16a), 58.7 (linker-CH₂), 69.9 (Bn-CH₂), 80.7 (C-17), 112.4 (C-2), 114.8 (C-4), 123.5 (C-2' és -6'), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3'' és -5''), 130.9 (C-3' és -5'), 132.5 (C-10), 135.1 (C-1''), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 150.7 (C-4''), 156.8 (C-3), 164.6 (C=O).

3-Benziloxi-16 β -(4'-hidroximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (104f)

Előállítása a 6.2.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 0.77 (s, 3H, 18-H₃), 3.77 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 16a-H₂), 4.15 (t, 1H, $J = 12.5$ Hz, 16a-H₂), 5.12 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, 17-H), 6.68 (s, 1H, 4-H), 6.74 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.31 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'- és 6'-H), 7.98 (s, 1H, triazol-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 12.3 (C-18), 25.8, 26.9, 29.1, 30.0, 36.9, 37.8, 40.4, 43.4, 43.7 (C-13), 47.8 (C-16a), 55.0 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-CH₂), 79.5 (C-17), 112.1 (C-2), 114.4 (C-4), 122.7 (triazol-CH), 126.0 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-3' és -5'), 132.3 (C-10), 137.3 (C-5), 147.6 (triazol-C), 156.0 (C-3).

3-Benziloxi-16 α -(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (105a)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH_2Cl_2 /hexán (3:1 v/v) és EtOAc/ CH_2Cl_2 (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.54 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 4.35 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 16a-H₂), 4.44 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H és triazol-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.6 (C-1''), 7.8 (C-2'' és -3''), 11.8 (C-18), 26.1, 27.2, 28.2, 29.7, 36.6, 38.4, 43.9, 44.3, 44.3 (C-13), 48.3 (C-16), 54.5 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 85.2 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 120.0 (triazol-CH), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.6 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 150.2 (triazol-C), 156.8 (C-3).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-hidroxiösztro-1,3,5(10)-trién (105b)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilén (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.19 (s, 1H, 1''-H), 3.46 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 17-H), 4.42 (dd, 2H, *J* = 22.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 16-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, 3'-, 5'-H és triazol-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.9 (C-18), 25.1 (C-3'' és -4''), 26.1, 27.2, 28.3, 29.7, 33.2 (C-2'' és -5''), 36.6 (2C, C-1''), 36.7, 38.4, 43.9, 44.3 (C-13), 48.4 (C-16), 54.5 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 85.2 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-3' és -5'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-2' és -6'), 132.6 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-hidroxiösztro-1,3,5(10)-trién (105c)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilén (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂-nal és EtOAc/CH₂Cl₂ (15:85 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.55 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 17-H), 4.43 (m, 2H, 16-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H és triazol-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.9 (C-18), 25.9 (C-4''), 26.1 (C-3'' és -5''), 27.2, 28.3, 29.7 (C-2'' és -6''), 32.9, 33.0, 36.6, 38.4, 43.9, 44.2, 44.3 (C-13), 48.4 (C-16), 54.5 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 85.2 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.6 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-16α-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-hidroxiösztro-1,3,5(10)-trién (105d)

Előállítás a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilén (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.58 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 4.46 (dd, 2H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 16a-H₂), 4.55 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.30-7.86 (m, 11H, 2'-, 6'-, 3'-, 5'-, 4'-, 2''-, 6''-, 3''-, 5''-, 4''- és triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.8 (C-18), 26.1, 27.2, 28.2, 29.6, 36.5, 38.4, 43.9, 44.3, 48.3 (C-16), 54.6 (C-16a), 62.1, 69.9 (Bn-CH₂), 85.2 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 123.8 (triazol-CH), 125.7 (C-2' és -6'), 126.3 (C-1'), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.8 (C-4'), 128.2 (C-4), 128.5 (C-3'' és -5''), 128.8 (C-3' és -5'), 130.4 (C-10), 132.6 (C-1''), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.8 (C-3).

3-Benziloxi-16 α -[4'-(4''-nitr-benzoiloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (105e)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂-nal és EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Sárga szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 0.70 (s, 3H, 18-H₃), 3.33 (m, 2H, 6-H₂), 4.38 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 9.0 Hz, 16a-H₂), 4.52 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 5.0 Hz, 16a-H₂), 4.86 (d, 1H, J = 5 Hz, 17-H), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 5.47 (s, 2H, linker-H₂), 6.64 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 2-H), 7.10 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 8.16 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 3''- és 5''-H), 8.28 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 2''- és 6''-H), 8.32 (s, 1H, triazol-H). ¹³C NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 11.7 (C-18), 25.7, 26.6, 27.1, 29.0, 30.6, 36.4, 37.9, 43.4, 43.4 (C-13), 43.7 (C-16), 53.1 (C-16a), 58.6 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-CH₂), 82.8 (C-17), 112.1 (C-2), 114.3 (C-4), 123.7 (C-2' és -6'), 125.1 (triazol-CH), 125.9 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.5 (C-4'), 128.3 (C-3'' és -5''), 130.6 (C-3' és -5'), 132.1 (C-10), 134.7 (C-1'), 137.2 (C-1'), 137.3 (C-5), 141.1 (triazol-C), 150.1 (C-4''), 155.9 (C-3), 163.9 (C=O).

3-Benziloxi-16 α -(4'-hidroximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (105f)

Előállítása a 6.2.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás EtOAc/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 0.71 (s, 3H, 18-H₃), 2.73 (m, 2H, 6H₂), 3.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 17-H), 4.28 (dd, 2H, J = 13.0 Hz, J = 10.0 Hz, 16a-H₂), 4.47 (dd, 1H, J = 13.0 Hz, J = 4.5 Hz, 16a-H₂), 4.51 (s, 2H, Bn-H₂), 4.87 (s, 1H, linker-H₂), 5.03 (s, 2H, triazol-H₂), 5.15 (s, 1H, linker-H₂), 6.68 (s, 1H, 4-H), 6.74 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.15 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 7.97 (s, 1H, triazol-H). ¹³C NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 11.8 (C-18), 25.8, 26.7, 27.3, 29.1, 36.4, 38.1, 43.4, 43.5 (C-13), 43.9, 47.5 (C-16), 53.1 (C-16a), 54.9 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-CH₂), 83.0 (C-17), 112.1 (C-2), 114.4 (C-4), 122.7 (triazol-CH), 126.0 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-3' és -5'), 132.3 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.4 (C-5), 147.6 (triazol-C), 156.0 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (106a)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.77 (s, 3H, 18-H₃), 0.87 és 0.98 (2 x s, 2 x 2H, 2''- és 3''-H₂), 2.05 (s, 1H, 1''-H), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.66 (s, 1H, 17-H), 4.42 (m, 2H, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.43 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 6.7 (C-1''), 7.7 (C-2'' és -3''), 17.9 (C-18), 25.9, 27.9, 29.7, 30.4, 31.8, 38.5, 43.3, 45.1 (C-13), 48.9, 49.1 (C-16), 62.1 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 82.6 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -hidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién (106b)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂-nal és EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.20 (s, 1H, 1''-H), 3.67 (s, 1H, 17-H), 4.43 (m, 2H, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H, triazol-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 18.0 (C-18), 25.1 (C-3'' és -5''), 25.9, 28.0, 29.7, 30.4, 31.8 (C-2'' és -6''), 33.2, 36.7, 38.5, 43.3, 45.1 (C-13), 48.9 (C-16), 49.1 (C-1''), 54.3 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 82.6 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 119.7 (triazol-CH), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 142.7 (triazol-C), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (106c)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂-nal és EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (s, 1H, 17-H), 4.44 (m, 2H, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H, triazol-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.9 (C-18), 25.9 (C-4''), 26.0, 26.1 (C-3'' és -5''), 27.9, 29.7, 30.4, 31.8 (C-2'' és -6''), 32.1, 32.9 (C-1''), 38.5, 43.3, 45.1 (C-13), 48.9, 49.1 (C-16), 62.1 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 82.5 (C-17), 112.3 (C-2), 114.7 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-16β-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (106d)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.72 (s, 1H, 17-H), 4.48 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 16a-H₂), 4.56 (t, 1H, *J* = 13.5 Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 4H, *J* = 3.5 Hz, 2'- és 6'-H, 3''- és 5''-H), 7.84 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.88 (s, 1H, triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.9 (C-18), 25.9, 27.9, 29.7, 30.4, 31.8, 38.5, 43.3, 45.2 (C-13), 48.9, 49.1 (C-16), 54.6 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 82.6 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 119.6 (triazol-CH), 125.7 (C-2' és -6'), 126.3 (C-1'), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.8 (C-4'), 128.2 (C-4''), 128.5 (C-3'' és -5''), 128.8 (C-3' és -5'), 130.5 (C-10), 132.64 (C-1''), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 147.7 (triazol-C); 156.8 (C-3).

3-Benziloxi-16β-[4'-(4''-nitrobenzoximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (106e)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 és 5:95 v/v%) eleggyel. Sárga kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.65 (s, 3H, 18-H₃), 2.73 (m, 2H, 6-H₂), 4.40 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 8.5 Hz, 16a-H₂), 4.56 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 16a-H₂), 4.63 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 5.47 (s, 2H, triazol-H₂), 6.68 (s, 1H, 4-H), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 8.18 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.33 (d, 3H, *J* = 6 Hz, 2''- és 6''-H, triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 17.5 (C-18), 25.6, 27.5, 29.2, 29.6, 31.8, 38.2, 42.9, 44.5 (C-13), 48.2, 49.1 (C-16), 53.6 (C-16a), 58.7 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-

CH₂), 80.8 (C-17), 112.1 (C-2), 114.4 (C-4), 123.8 (C-2' és C-6'), 125.0 (triazol-CH), 126.1 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-3'' és -5''), 130.6 (C-3' és -5'), 132.3 (C-10), 134.7 (C-1'), 137.3 (C-5 és C-1'), 141.1 (triazol-C), 150.2 (C-4''), 160.0 (C-3), 163.9 (C=O).

3-Benziloxi-16β-(4'-hidroximetil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (106f)

Előállítása a 6.2.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.67 (s, 3H, 18-H₃), 2.74 (m, 2H, 6-H₂), 3.43 (s, 1H, 17-H), 4.34 (m, 1H, 16a-H₂), 4.50 (m, 3H, 16a-H₂ és Bn-H₂), 4.61 (brs, 1H, OH), 5.04 (s, 2H, triazol-H₂), 5.16 (brs, 1H, OH), 6.69 (s, 1H, 4-H), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 8.00 (s, 1H, triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 17.5 (C-18), 25.6, 27.5, 29.2, 29.6, 31.9, 38.2, 43.0, 44.5 (C-13), 48.2, 49.1 (C-16), 53.5 (C-16a), 55.0 (linker-CH₂), 61.6, 68.9 (Bn-CH₂), 80.8 (C-17), 112.2 (C-2), 114.4 (C-4), 122.6 (triazol-CH), 126.6 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.3 (C-5 és C-1'), 147.6 (triazol-C), 156.0 (C-3).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (107a)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopropilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.74 (s, 3H, 18-H₃), 0.87 és 0.97 (2 x s, 2 x 2H, 2''- és 3''-H₂), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.63 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 4.26 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 16a-H₂), 4.60 (t, 1H, *J* = 13.5 Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H, triazol-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.5 (C-1''), 7.9 (2C, C-2'' és -3''), 17.1 (C-18), 26.0, 27.9, 28.9, 29.8, 31.2, 38.9, 42.3, 43.5, 46.3 (C-16a), 47.0 (C-16), 50.7 (C-13), 69.9 (Bn-CH₂), 78.7 (C-17), 112.2 (C-2), 114.8 (C-4), 120.8 (triazol-CH), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.4 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.5 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.9 (C-5), 149.6 (triazol-C), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (107b)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklopentilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.20 (s, 1H, 1''-H), 3.66 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 4.29 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 16a-H₂), 4.62 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, 16a-H₂), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.3 (C-18), 25.2 (2C), 26.1, 28.0, 29.1, 29.8 (2C), 31.3, 33.2, 36.8 (C-1''), 39.0, 42.4, 43.6, 46.4 (C-16a), 47.2 (C-16), 50.6 (C-13), 70.1 (Bn-CH₂), 79.0 (C-17), 112.4 (C-2), 115.0 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 133.0 (C-10), 137.5 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.9 (C-3).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklohexil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (107c)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, ciklohexilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 2.84 (m, 3H, 6-H₂ és 1''-H), 3.64 (s, 1H, 17-H), 4.37 (m, 1H, 16a-H₂), 4.69 (m, 1H, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4-H), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H).

3-Benziloxi-16α-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (107d)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 2.87 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 4.41 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 16a-H₂), 4.69 (t, 1H, *J* = 13.5 Hz, 16a-H₂), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 6.73 (s, 1H, 4-H), 6.79 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 1-H), 7.38 (m, 8H, 2'-, 3'-, 4'-, 5'- és 6'-H, 3'', 4''- és 5''-H), 7.84 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.89 (s, 1H, triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.1 (C-18), 26.0, 27.9, 29.8, 31.2, 38.9, 42.2, 43.5, 46.4 (C-13), 47.0 (C-16), 50.8 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 78.8 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 120.7 (triazol-CH), 125.7 (C-2' és -6'), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.8 (C-4'), 128.3 (C-4''), 128.5 (C-3'' és -5''), 128.9 (C-3' és -5'), 130.2 (C-10), 132.8 (C-1'), 137.3 (C-1''), 137.9 (C-5), 147.1 (triazol-C), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-16α-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (107e)

Előállítása a 6.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint, propargil-4-nitro-benzoáttal (411 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (3:1 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v%) eleggyel. Sárga szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.66 (s, 3H, 18-H₃), 2.71 (m, 2H, 6-H₂), 3.57 (s, 1H, 16-H), 4.29 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 16a-H₂), 4.47 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 16a-H₂), 4.85 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 5.44 (s, 2H, Bn-H₂), 6.65 (s, 1H, 4-H), 6.72 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.35 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.40 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H), 8.17 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.28 (s, 1H, triazol-H), 8.31 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 16.9 (C-18), 25.6, 27.5, 28.4, 29.2, 31.1, 38.5, 39.8, 39.9, 43.2, 45.9 (C-16a), 46.2 (C-16), 53.4 (C-13), 58.7 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-CH₂), 78.0 (C-17), 112.1 (C-2), 114.4 (C-4), 123.8 (C-2'' és -6''), 125.0 (triazol-CH), 126.1 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.5 (C-4'), 128.3 (C-3' és -5'), 130.6 (C-3'' és -5''), 132.3 (C-10), 134.7 (C-1'), 137.3 (C-5), 141.0 (C-1''), 150.2 (triazol-C), 156.0 (C-3), 163.9 (C=O).

3-Benziloxi-16α-(4'-hidroximetil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (107f)

Előállítása a 6.2.2.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 2.74 (m, 2H, 6-H₂), 3.58 (brs, 1H, OH), 4.26 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 16a-H₂), 4.43 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 16a-H₂), 4.51 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, linker-H₂), 4.85 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, 17-H), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 5.13 (brs, 1H, OH), 6.68 (s, 1H, 4-H), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 7.97 (s, 1H, triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 16.9 (C-18), 25.6, 27.5, 28.5, 29.2, 31.1, 38.5, 40.7, 43.2, 45.9, 46.2 (C-16), 47.9 (C-13), 50.6 (C-16a), 55.0 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-CH₂), 78.0 (C-17),

112.1 (C-2), 114.4 (C-4), 122.7 (triazol-CH), 126.1 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.4 (C-5), 147.6 (triazol-C), 156.0 (C-3).

3-Metoxi-16β-(4'-ciklopropil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (100'a)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 2H, ciklopropil-H₂), 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 0.95 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, ciklopropil-H₂), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 2.91 (m, 1H, 1''-H), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.25 (t, 1H, *J* = 13.5 Hz, 16a-H₂), 4.35 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 16a-H₂), 4.92 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.23 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.7 (C-1''), 7.7 (C-2'' és -3''), 13.2 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 26.0, 27.3, 29.6, 30.3, 37.3, 37.9, 38.9, 43.6, 44.0 (C-16a), 48.5, 52.0 (C-13), 55.2 (3-OMe), 81.7 (C-17), 111.6 (C-2), 113.7 (C-4), 119.3 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.7 (C-5), 150.3 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.7 (C=O).

3-Metoxi-16β-(4'-ciklopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (100'b)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.18 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 1''-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.27 (t, 1H, *J* = 13.5 Hz, 16a-H₂), 4.38 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 16a-H₂), 4.93 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.2 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 25.1 (C-3'' és -4''), 26.0, 27.3, 29.6, 30.3, 33.2, 36.7, 37.7, 37.9, 38.9, 43.7, 44.0 (C-13), 48.5, 52.0, 55.2 (3-OMe), 62.1 (C-16a), 81.7 (C-17), 111.6 (C-2), 113.7 (C-4), 119.2 (C-5'), 126.1 (C-1), 132.1 (C-10), 137.7 (C-5), 152.8 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.7 (C=O).

3-Metoxi-16β-(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (100'c)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Olajos kristályok.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.27 (m, 1H, 16a-H₂), 4.38 (m, 1H, 16a-H₂), 4.93 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.24 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.2 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 26.0 és 26.1 (C-2'', -3'', -5'' és -6''), 27.3, 29.6, 30.3, 33.0, 35.3 (C-1''), 37.3, 37.9, 38.9, 43.6, 44.0 (C-13), 48.5, 52.0, 55.2 (3-OMe), 62.1 (C-16a), 81.7 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 118.9 (C-5'), 126.3 (C-1), 132.1 (C-10), 137.7 (C-5), 153.8 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.7 (C=O).

3-Metoxi-16β-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (100'd)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.95 (s, 3H, 18-H₃), 2.11 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.37 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz, 16a-H₂), 4.47 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 16a-H₂), 4.97 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.77 (s, 1H, 5'-H), 7.84 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''-és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.3 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 26.0, 27.3, 29.6, 30.3, 37.3, 37.9, 39.0, 43.7, 44.0 (C-13), 48.5, 52.2 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 81.8 (C-17), 111.6 (C-4), 113.7 (C-2), 119.3 (C-5'), 125.6 (C-2'' és -6''), 126.3 (C-1), 128.1 (C-4''), 128.8 (C-3'' és -5''), 130.6 (C-1'), 132.1 (C-10), 137.7 (C-5), 147.9 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.7 (C=O).

3-Metoxi-16β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (100'e)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.00 (s, 3H, Ac-H₃), 2.94 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (s, 3H, 3-OMe), 4.29 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 10.0 Hz, 16a-H₂), 4.47 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 16a-H₂), 4.87 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.46 (s, 2H, 4'-H₂), 6.58 (s, 1H, 4-H), 6.66 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 8.18 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.33 (t, 3H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 12.8 (C-18), 20.4 (Ac-CH₃), 25.6, 26.7, 29.0, 29.6, 36.8, 37.5, 38.1, 43.0, 43.5 (C-13), 47.5, 51.2 (C-16a), 54.8 (3-OMe), 58.7 (4'-CH₂), 80.6 (C-17), 111.4 (C-2), 113.3 (C-4), 123.8 (C-3''- és -5''), 125.1 (C-5'), 126.0 (C-1), 130.6 (C-2'' és -6''), 131.7 (C-10), 134.7 (C-1'), 137.2 (C-5), 141.1 (C-4'), 150.2 (C-4'), 157.0 (C-3), 163.9 (C=O), 169.9 (Ac-C=O).

3-Metoxi-16α-(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (101'a)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Olajos kristályok.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 0.94 (m, 2H, ciklopropil-H₂), 1.42 (m, 2H, ciklopropil-H₂), 2.00 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.37 (m, 2H, 16a-H₂), 4.69 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 17-H), 6.61 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.69 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.29 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.6 (C-1''), 7.8 (C-2'' és -3''), 12.7 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 26.0, 27.1, 27.9, 29.7, 36.8, 38.3, 42.1, 43.6, 44.3 (C-13), 48.4, 53.6 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 84.6 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 120.1 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.7 (C-5), 149.9 (C-3), 171.0 (C=O).

3-Metoxi-16α-(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (101'b)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.00 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (s, 1H, 1''-H), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.39 (m, 2H, 16a-H₂), 4.71 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.69 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.35 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.7 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 25.1 (C-3'' és -4''), 26.0, 27.1, 28.0, 29.6 (C-2'' és -5''), 33.3, 36.7, 36.8, 38.3, 42.1, 43.6, 44.4 (C-13), 48.4, 53.7 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 62.1 (C-1'), 84.6 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.7 (C-5), 157.5 (C-3), 168.3 (C-4'), 171.0 (C=O).

3-Metoxi-16α-(4'-ciklohexil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (101'c)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 1.33 (m, 12H, 2'', 3'', 4'', 5''- és 6''-H₂), 2.00 (s, 3H, Ac-H₃), 2.65 (m, 1H, 1''-H), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.39 (m, 2H, 16a-H₂), 4.71 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.69 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.7 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 26.0, 26.0, 26.1 (C-2'' és -6''), 27.1, 28.0, 29.7, 33.1 (C-1'), 35.2, 36.8, 38.2, 42.1, 43.6, 44.3 (C-13), 48.4, 53.6, 55.2 (3-OMe), 62.1 (C-16a), 84.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 119.8 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.7 (C-5), 153.4 (C-4'), 157.4 (C-3), 171.1 (C=O).

3-Metoxi-16 α -(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (101'd)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 1.96 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.50 (m, 2H, 16a-H₂), 4.76 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.33 (t, 1H, J = 7.5 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.84 (d, 2H, J = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H), 7.87 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.7 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 26.0, 27.1, 27.9, 29.6, 29.7, 36.8, 38.3, 42.2, 43.6, 44.4 (C-13), 48.4, 53.7 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 84.6 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 120.1 (C-5'), 125.7 (C-2'' és -6''), 126.2 (C-1), 128.0 (C-4''), 128.8 (C-3'' és -5''), 130.6 (C-1''), 132.0 (C-10), 137.1 (C-5), 147.5 (C-4'), 157.5 (C-3), 171.2 (Ac-C=O).

3-Metoxi-16 α -(4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (101'e)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 0.74 (s, 3H, 18-H₃), 1.82 (s, 3H, Ac-H₃), 2.71 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (s, 3H, 3-OMe), 4.49 (m, 2H, 16a-H₂), 4.59 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 17-H), 5.46 (d, 2H, J = 3.0 Hz, 4'-H₂), 6.56 (d, 1H, J = 1.5 Hz, 4-H), 6.64 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 2-H), 7.10 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 8.17 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.29 (t, 3H, J = 2.0 Hz, 2''- és 6''-H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 12.3 (C-18), 20.4 (Ac-CH₃), 25.6, 26.5, 27.0, 29.0, 36.5, 37.8, 41.0, 43.1, 43.9 (C-13), 47.5, 52.6 (C-16a), 54.7 (3-OMe), 58.5 (4'-CH₂), 83.9 (C-17), 111.3 (C-2), 113.3 (C-4), 123.8 (C-2'' és -6''), 125.2 (C-5'), 126.0 (C-1''), 137.1 (C-5), 141.1 (C-4''), 150.2 (C-4'), 157.0 (C-3), 163.9 (C=O), 169.8 (Ac-C=O).

3-Metoxi-16 β -(4'-ciklopropil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (102'a)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Sárga olajos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 0.94 (d, 4H, J = 7.0 Hz, 2''- és 3''-H₂), 2.06 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.38 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 9.5 Hz, 16a-H₂), 4.60 (d, 1H, J = 1.5 Hz, 17-H), 4.66 (m, 1H, 16a-H₂), 6.61 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 6.7 (C-1''), 7.6 és 7.6 (C-2'' és -3''), 17.4 (C-18), 20.1 (Ac-CH₃), 25.9, 27.9, 29.7, 30.5, 32.1, 38.6, 43.4, 44.6 (C-16a), 47.8, 50.2, 53.9 (C-13), 55.2 (3-OMe), 84.3 (C-17), 111.7 (C-2), 113.9 (C-4), 121.5 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.7 (C-4'), 170.7 (C-3), 197.1 (C=O).

3-Metoxi-16 β -(4'-ciklopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (102'b)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Olajos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.78 (s, 3H, 18-H₃), 2.06 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.19 (m, 1H, 1''-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.42 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 9.5 Hz, 16a-H₂), 4.62 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 17-H), 4.67 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 5.5 Hz, 16a-H₂), 6.62 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.29 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 17.4 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 25.2, 25.9, 27.9, 29.7, 30.5, 32.1, 33.3, 36.8, 38.6, 43.4, 44.6 (C-13), 47.8, 50.2 (C-1''), 53.8 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 84.3 (C-17), 111.7 (C-2), 113.9 (C-4), 119.8 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 152.8 (C-4'), 157.7 (C-3), 170.7 (C=O).

3-Metoxi-16β-(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (102'c)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 1.25 (m, 8H, 2''-, 3''-, 5''- és 6''-H₂), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.42 (m, 2H, 16a-H₂), 4.60 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.29 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.3 (C-18), 21.2 (Ac-CH₃), 26.0 és 26.1 (C-2'', -6'' és C-3'', -5''), 27.8, 29.7, 30.6, 32.0, 33.1, 25.2, 38.4, 43.3, 44.5 (C-13), 47.7, 50.0, 53.7 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 84.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 122.5 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.8 (C-5), 153.7 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.8 (C=O).

3-Metoxi-16β-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (102'd)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.50 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 10.0 Hz, 16a-H₂), 4.67 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 17-H), 4.81 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 2-H), 6.62 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4''-H), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3''- és 5''-H), 7.80 (s, 1H, 5'-H), 7.84 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.5 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 25.9, 28.0, 30.6, 32.1, 38.6, 43.4, 44.6 (C-13), 48.0, 50.2, 54.1 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 84.4 (C-17), 111.7 (C-2), 112.9 (C-4), 119.7 (C-5'), 125.8 (C-2'' és -6''), 126.2 (C-10), 137.8 (C-5), 147.9 (C-4'), 157.7 (C-3), 170.8 (C=O).

3-Metoxi-16β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (102'e)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 2.05 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.48 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, 16a-H₂), 4.59 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 17-H), 4.77 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 16a-H₂), 5.52 (s, 2H, 4'-H₂), 6.62 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.76 (s, 1H, 5''-H), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.27 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.4 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 25.8, 27.8, 29.7, 30.5, 31.9, 38.4, 43.2, 44.5 (C-13), 47.7, 49.9, 54.1 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 58.8 (4''-CH₂), 84.0 (C-17), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 123.5 (C-2'' és -6''), 124.3 (C-5'), 126.2 (C-1), 130.9 (C-3'' és -5''), 132.0 (C-10), 135.1 (C-1''), 137.7 (C-5), 142.1 (C-4''), 150.6 (C-4'), 157.5 (C-3), 164.6 (C=O), 170.8 (Ac-C=O).

3-Metoxi-16α-(4'-ciklopropil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (103'a)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 0.94 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, ciklopropil-H₂), 1.62 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, ciklopropil-H₂), 2.14 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.02 (s, 1H, 1''-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.30 (m, 2H, 16a-H₂), 5.04 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.21 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.7 (C-1''), 7.7 és 7.8 (C-2'' és -3''), 16.8 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 25.8, 27.9, 29.2, 29.7, 31.6, 38.8, 40.2, 43.4, 46.3 (C-16a), 48.0, 50.7 (C-13), 55.2 (3-OMe), 81.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 119.4 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.8 (C-5), 150.3 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.3 (C=O).

3-Metoxi-16 α -(4'-ciklopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (103'b)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 1.26 (s, 8H, 2''-, 3''-, 4''- és 5''-H₂), 2.13 (Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.28 (t, 1H, J = 13.0 Hz, 16a-H₂), 4.37 (dd, 1H, J = 13.0 Hz, J = 7.0 Hz, 16a-H₂), 5.04 (d, 1H, J = 5.0 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.71 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.23 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 16.8 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 26.1 (C-3'' és -4''), 25.8, 27.9, 29.2, 29.7, 31.7, 33.2, 36.7, 38.8, 40.2, 43.4, 46.3 (C-13), 48.0 (C-1''), 50.6 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 81.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 119.3 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.8 (C-5), 152.8 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.2 (C=O).

3-Metoxi-16 α -(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (103'c)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 1.27 (m, 8H, 2''-, 3''-, 5''- és 6''-H₂), 2.13 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.05 (s, 1H, 1''-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.29 (s, 1H, 16a-H₂), 4.36 (s, 1H, 16a-H₂), 5.04 (s, 1H, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.71 (s, 1H, 5'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 16.8 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 25.8, 26.0, 26.1, 27.9 (C-2'' és -6''), 29.2, 29.7, 29.7, 31.6, 33.0, 35.2 (C-1''), 38.8, 40.1, 43.4, 46.3 (C-13), 48.0, 50.7 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 81.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 119.0 (C-5'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-10), 137.8 (C-5), 153.8 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.2 (C=O).

3-Metoxi-16 α -(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (103'd)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.87 (s, 3H, 18-H₃), 2.17 (s, 3H, Ac-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.37 (dd, 1H, J = 13.0 Hz, J = 9.0 Hz, 16a-H₂), 4.48 (dd, 1H, J = 13.0 Hz, J = 5.5 Hz, 16a-H₂), 5.11 (d, 1H, J = 5.5 Hz, 17-H), 6.63 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.76 (s, 1H, 5'-H), 7.83 (d, 2H, J = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 16.8 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 25.9, 27.9, 29.4, 29.7, 31.7, 38.8, 40.3, 43.4, 46.4 (C-13), 48.1, 50.9 (C-16a), 55.1 (3-OMe), 81.1 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 119.2 (C-5'), 125.7 (C-2'' és -6''), 126.2 (C-1), 128.1 (C-4''), 128.8 (C-3'' és -5''), 130.6 (C-1''), 132.1 (C-10), 137.8 (C-5), 147.9 (C-4'), 157.5 (C-3), 170.3 (C=O).

3-Metoxi-16 α -[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17 α -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (103'e)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 2.14 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.36 (m, 1H, 16a-H₂), 4.47 (m, 1H, 16a-H₂), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 1-H), 7.71 (s, 1H, 5'-H), 8.23 (s, 2H, 3''- és 5''-H), 8.27 (s, 2H, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 16.8 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 22.6, 25.8, 31.5, 31.6, 31.9, 33.8, 38.7, 40.1, 43.4, 46.3 (C-13), 48.1, 51.2 (C-16a), 55.2 (3-OMe), 59.2 (4'-CH₂), 80.9 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 114.0 (C-1''), 123.6 (C-2'' és -6''), 126.2 (C-5'), 131.0 (C-3''- és -5''), 150.6 (C-4'), 157.5 (C-4'), 157.5 (C-3), 164.6 (C=O), 170.1 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklopropil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (104'a)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Sárga kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 4.30 (m, 2H, 16a-H₂), 4.93 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 1-H), 7.23 (s, 1H, triazol-H), 7.32 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.7 (C-1''), 7.8 (C-2'' és -3''), 13.2 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 26.0, 27.3, 29.6, 30.3, 37.3, 37.9, 38.9, 43.7, 43.9 (C-13), 48.5 (C-16), 52.0 (16a-CH₂), 69.9 (Bn-CH₂), 81.7 (C-17), 112.4 (C-2), 114.8 (C-4), 119.3 (triazol-CH), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.7 (C-5), 150.3 (triazol-C), 156.8 (C-3), 170.7 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklopentil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (104'b)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Sárga olajos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 2.92 (m, 1H, 1''-H), 4.27 (m, 1H, 16a-H₂), 4.38 (m, 1H, 16a-H₂), 4.92 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 1-H), 7.31 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.2 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 25.1 (C-3'' és -4''), 26.0, 27.3, 29.6, 30.3, 33.2 (C-2'' és -5''), 36.7 (C-1''), 37.3, 37.9, 38.9, 43.7, 43.9 (C-13), 48.5 (C-16), 52.0 (16a-CH₂), 69.9 (Bn-CH₂), 81.7 (C-17), 112.4 (C-2), 114.8 (C-4), 119.3 (triazol-CH), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.7 (C-5), 152.7 (triazol-C), 156.8 (C-3), 170.7 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (104'c)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.93 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 9 Hz, 1H, 1''-H), 4.28 (m, 1H, 16a-H₂), 4.39 (m, 1H, 16a-H₂), 4.93 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.77 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 1-H), 7.25 (s, 1H, triazol-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.2 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 26.0 (C-4''), 26.1 (C-3'' és -5''), 27.3, 29.6, 30.3, 33.0, 33.0 (C-2'' és -6''), 35.2 (C-1''), 37.3, 37.9, 38.9, 43.7, 43.9 (C-13), 48.5 (C-16), 52.1 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 81.7 (C-17), 112.4 (C-2), 114.8 (C-4), 119.0 (triazol-CH), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 153.7 (triazol-C), 156.8 (C-3), 170.7 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (104'd)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.95 (s, 3H, 18-H₃), 2.11 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 4.42 (m, 2H, 16a-H₂), 4.97 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.38 (m, 8H, 3'-, 4'-, 5'-, 6'-H, 3'', 5''-H és triazol-H), 7.78 (s, 1H, 4''-H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.3 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 26.0, 27.2, 29.6, 30.3, 37.3, 37.9, 39.0, 43.7, 44.0 (C-13), 48.5 (C-16), 52.2 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 81.8 (C-17), 112.4 (C-2), 114.8 (C-4), 119.3 (triazol-CH), 125.7 (C-2' és -6'), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.8 (C-4'), 128.2 (C-4''), 128.5 (C-3'' és -

5''), 128.8 (C-3' és -5'), 130.5 (C-10), 132.3 (C-1''), 137.2 (C-1'), 137.5 (C-5), 147.8 (triazol-C), 156.8 (C-3), 170.7 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (104'e)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 4.33 (dd, 2H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, 16a-H₂), 4.46 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 16a-H₂), 4.93 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 5.52 (s, 2H, triazol-H₂), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 7.72 (s, 1H, triazol-H), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3''- és 5''-H), 8.28 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.2 (C-18), 20.8 (Ac-CH₃), 25.9, 27.6, 29.6, 30.4, 37.3, 37.9, 38.9, 43.7, 44.0 (C-13), 48.5 (C-16), 52.3 (C-16a), 58.8 (linker-CH₂), 69.9 (Bn-CH₂), 81.6 (C-17), 112.4 (C-2), 114.8 (C-4), 123.5 (C-2' és -6'), 123.9 (triazol-CH), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3'' és -5''), 130.9 (C-3' és -5'), 132.3 (C-10), 135.1 (C-1''), 137.2 (C-1'), 137.7 (C-5), 142.2 (triazol-C), 150.7 (C-4''), 156.8 (C-3), 164.6 (C=O), 170.6 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (105'a)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.01 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 4.38 (m, 2H, 16-H₂), 4.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 17-H), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H és triazol-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.6 (C-1''), 7.8 (C-2'' és -3''), 12.7 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 25.9, 27.1, 27.9, 29.6, 36.8, 38.2, 42.1, 43.6, 44.3 (C-13), 48.4 (C-16), 53.7 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 84.6 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.8 (C-3), 171.0 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17β-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (105'b)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.00 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 1''-H), 4.40 (m, 2H, 16-H₂), 4.71 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, 3'-, 5'-H és triazol-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.7 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 25.1 (C-3'' és -4'') 25.9, 27.1, 27.9, 29.6, 33.2 (C-2'' és -5''), 36.6 (C-1''), 36.8, 38.2, 42.1, 43.6, 44.3 (C-13), 48.4 (C-16), 53.7 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 84.6 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.3 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.7 (C-5), 156.7 (C-3), 171.0 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16 α -(4'-ciklohexil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (105'c)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.00 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 4.40 (m, 2H, 16a-H₂), 4.71 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 17-H), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.76 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 3H, J = 7.0 Hz, 3'-, 5'-H és triazol-H), 7.42 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.7 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 25.9 (C-4''), 25.9 (C-3'' és -5''), 26.1, 27.0, 27.9, 29.5, 32.9, 32.9 (C-2'' és -6''), 35.1 (C-1''), 36.8, 38.2, 42.0, 43.6, 44.3 (C-13), 48.4 (C-16), 53.7 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 84.5 (C-17), 112.3 (C-2), 114.7 (C-4), 126.2 (C-1), 127.4 (C-3' és -5'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-2' és -6'), 132.3 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.7 (C-5), 156.7 (C-3), 171.0 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16 α -(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 β -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (105'd)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 1.97 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 4.51 (m, 2H, 16a-H₂), 4.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 17-H), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (m, 2H, 4'-H és triazol-H), 7.37 (t, 3H, J = 7.5 Hz, 4''-H, 3'-H és 5'-H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 4H, 2'', 6'', 3''- és 5''-H), 7.87 (m, 2H, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.7 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 25.9, 27.1, 27.9, 29.6, 36.8, 38.3, 42.2, 43.6, 44.4 (C-13), 48.4 (C-16), 53.8 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 84.6 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 125.6 (C-2' és -6'), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.8 (C-4'), 128.1 (C-4''), 128.5 (C-3'' és -5''), 128.8 (C-3' és -5'), 130.6 (C-10), 132.4 (C-1''), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.8 (C-3), 171.2 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16 α -[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17 β -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (105'e)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 0.64 (s, 3H, 18-H₃), 1.71 (s, 3H, Ac-H₃), 2.61 (m, 2H, 6-H₂), 4.39 (t, 2H, J = 6.0 Hz, 16a-H₂), 4.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 17-H), 4.92 (s, 2H, Bn-H₂), 5.35 (s, 2H, linker-H₂), 6.56 (s, 1H, 4-H), 6.62 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 6.99 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.21 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 4'-H), 7.27 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.31 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 8.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 3''- és 5''-H), 8.19 (d, 3H, J = 9.0 Hz, 2''- és 6''-H, triazol-H). ¹³C NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 12.4 (C-18), 20.4 (Ac-CH₃), 25.5, 26.5, 27.0, 28.9, 36.5, 37.7, 41.0, 43.1, 43.9 (C-13), 47.5 (C-16), 52.7 (C-16a), 58.5 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-CH₂), 83.9 (C-17), 112.1 (C-2), 114.4 (C-4), 123.8 (C-2' és -6'), 125.2 (triazol-CH), 126.0 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-3'' és -5''), 130.6 (C-3' és -5'), 131.8 (C-10), 134.7 (C-1''), 137.2 (C-1'), 137.3 (C-5), 141.1 (triazol-C), 150.2 (C-4''), 156.1 (C-3), 163.9 (C=O), 169.8 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16 β -(4'-ciklopropil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17 α -acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (106'a)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből. Olajos kristályok.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 0.82 és 0.95 (2 x s, 2 x 2H, 2''- és 3''-H₂), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.09 (s, 1H, 1''-H), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 4.39 (dd, 1H, J = 13.0 Hz, J = 5.0 Hz, 16a-H₂), 4.59 (s, 1H, 17-H), 4.69 (dd, 1H, J = 13.5 Hz, J = 5.0 Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (d, 1H, J = 1.5 Hz, 4-H), 6.77 (d, 1H, J = 8.5

H₂, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.27 (s, 1H, triazol-H), 7.31 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.7 (C-1''), 7.7 (C-2'' és -3''), 17.4 (C-18), 21.1 (Ac-CH₃), 25.8, 27.8, 29.7, 30.4, 32.0, 38.5, 43.3, 44.5 (C-13), 47.7, 49.7 (C-16), 53.9 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 84.2 (C-17), 112.4 (C-2), 114.8 (C-4), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.5 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.8 (C-3), 170.8 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (106'b)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.78 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.18 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 1''-H), 4.42 (dd, 1H, $J = 13.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 16a-H₂), 4.61 (s, 1H, 17-H), 4.69 (dd, 1H, $J = 13.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 16a-H₂), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.77 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.31 (s, 2H, 4'-H, triazol-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.3 (C-18), 21.1 (Ac-CH₃), 25.1 (C-3'' és -5''), 25.8, 27.8, 29.7, 30.4, 31.9 (C-2'' és -6''), 33.2, 36.7, 38.4, 43.3, 44.5 (C-13), 47.7 (C-16), 49.9 (C-1''), 53.8 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 84.1 (C-17), 112.3 (C-2), 114.7 (C-4), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.7 (C-3), 170.8 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-(4'-ciklohexil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (106'c)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Olajos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.77 (s, 3H, 18-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.10 (s, 1H, 1''-H), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 4.42 (dd, 1H, $J = 12.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 16a-H₂), 4.61 (s, 1H, 17-H), 4.69 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a-H₂), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.77 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.31 (s, 2H, 4'-H és triazol-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.3 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 25.8, 26.0 (C-4''), 26.1 (C-3'' és -5''), 27.8, 29.6, 30.3, 32.0, 33.0 (C-2'' és -6''), 35.1 (C-1''), 38.3, 43.3, 44.4 (C-13), 47.7, 49.9 (C-16), 53.8 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 84.1 (C-17), 112.3 (C-2), 114.7 (C-4), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.7 (C-3), 170.8 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-(4'-fenil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (106'd)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 2.09 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 4.50 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 16a-H₂), 4.66 (s, 1H, 17-H), 4.83 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, 4'- és 4''-H), 7.35 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.39 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.44 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.83 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, 2'- és 6'-H), 7.86 (s, 1H, triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 17.4 (C-18), 21.1 (Ac-CH₃), 25.8, 27.8, 29.6, 30.4, 31.9, 38.4, 43.3, 44.5 (C-13), 47.8, 49.9 (C-16), 54.0 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 84.2 (C-17), 112.3 (C-2), 114.7 (C-4), 119.7 (triazol-CH), 125.6 (C-2' és -6'), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.8 (C-4'), 128.1 (C-4''), 128.5 (C-3'' és -5''), 128.8 (C-3' és -5'), 130.5 (C-10), 132.4 (C-1''), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 147.7 (triazol-C), 156.7 (C-3), 170.9 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16β-[4'-(4''-nitrobenzoiloximetil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17α-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (106'e)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.74 (s, 3H, 18-H₃), 1.96 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.73 (m, 2H, 6-H₂), 4.50 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, 16a-H₂), 4.59 (s, 1H, 17-H), 4.65 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, 16a-H₂), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 5.46 (s, 2H, linker-H₂), 6.68 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H), 8.18 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 3''- és 5''-H), 8.33 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, 2''- és 6''-H, triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 16.9 (C-18), 20.6 (Ac-CH₃), 25.3, 27.3, 29.1, 29.4, 31.7, 37.9, 42.7, 44.1 (C-13), 46.4, 49.4 (C-16), 52.8 (C-16a), 58.6 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-CH₂), 83.0 (C-17), 112.2 (C-2), 114.4 (C-4), 123.8 (C-2' és -6'), 125.2 (triazol-CH), 126.0 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-3'' és -5''), 130.6 (C-3' és -5'), 131.9 (C-10), 134.7 (C-1''), 137.3 (C-1'), 137.3 (C-5), 141.2 (triazol-C), 150.2 (C-4''), 156.1 (C-3), 163.9 (C=O), 169.7 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklopropil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (107'a)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 0.97 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, ciklopropil-H₂), 1.26 (s, 2H, ciklopropil-H₂), 2.14 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.03 (s, 1H, 1''-H), 4.31 (m, 2H, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 5.04 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.24 (s, 1H, triazol-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.29 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 6.6 (C-1''), 7.9 (C-2'' és -3''), 16.8 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 25.8, 27.9, 29.2, 29.7, 29.7, 31.6, 38.7, 40.2, 43.4, 46.3 (C-16a), 48.0 (C-16), 50.8 (C-13), 69.9 (Bn-CH₂), 81.1 (C-17), 112.3 (C-2), 114.7 (C-4), 119.5 (triazol-CH), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 150.2 (triazol-C), 156.7 (C-3), 170.2 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklopentil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (107'b)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Sárga szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 1.26 (s, 4H, 2 x ciklopentil-H₂), 2.13 (s, 7H, Ac-H₃ és 2 x ciklopentil-H₂), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.05 (s, 1H, 1''-H), 4.29 (t, 1H, *J* = 13.5 Hz, 16a-H₂), 4.37 (dd, 1H, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 5.04 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, 17-H), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.24 (s, 1H, triazol-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 16.8 (C-18), 20.9 (Ac-CH₃), 25.1 (C-2), 25.8, 27.9, 29.2, 29.7, 29.7, 31.7, 33.2, 36.7, 38.8, 40.2, 43.5, 46.3 (C-16a), 48.1 (C-16), 50.7 (C-13), 69.9 (Bn-CH₂), 81.1 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.5 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.8 (C-3), 170.2 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16α-(4'-ciklohexil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztetra-1,3,5(10)-trién (107'c)

Előállítása a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.86 (s, 3H, 18-H₃), 2.14 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.07 (s, 1H, 1''-H), 4.35 (m, 2H, 16a-H₂), 5.03 (s, 3H, Bn-H₂, 17-H), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5

H₂, 1-H), 7.31 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 16.8 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 25.8 (2C), 26.0, 26.1 (2C), 27.9, 29.2, 29.6, 29.7, 31.6, 33.0, 35.2 (C-1''), 38.7, 40.1, 43.4, 46.3 (C-16a), 48.0 (C-16), 49.3 (C-13), 69.9 (Bn-CH₂), 85.1 (C-17), 112.3 (C-2), 114.7 (C-4), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.4 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 153.6 (triazol-C), 156.7 (C-3), 170.2 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16α-(4'-fenil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (107'd)

Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás aceton/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér szilárd termék.

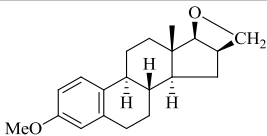
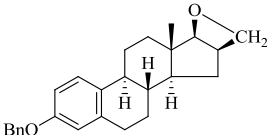
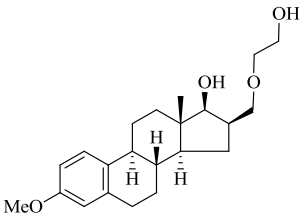
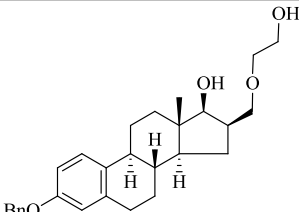
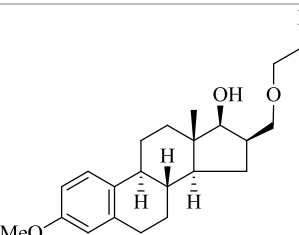
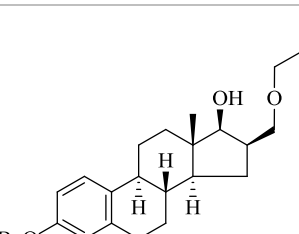
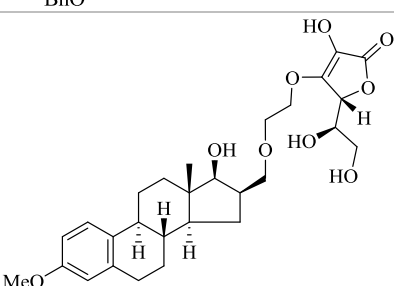
¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 2.09 (s, 3H, Ac-H₃), 2.76 (m, 2H, 6-H₂), 4.30 (m, 1H, 16a-H₂), 4.40 (m, 1H, 16a-H₂), 4.50 (s, 2H, Bn-H₂), 5.03 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 17-H), 6.63 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.11 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.30 (m, 8H, 2'-, 3'-, 4'-, 5'- és 6'-H, 3'', 4''- és 5''-H), 7.70 (s, 1H, triazol-H), 7.46 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 16.9 (C-18), 21.0 (Ac-CH₃), 25.9, 28.0, 29.3, 29.8, 31.7, 38.8, 40.3, 43.5, 46.4 (C-16a), 48.1 (C-16), 51.1 (C-13), 70.0 (Bn-CH₂), 81.2 (C-17), 112.4 (C-2), 114.8 (C-4), 119.5 (triazol-CH), 125.8 (C-1), 126.3 (C-4'), 127.5 (C-2' és -6'), 127.9 (C-2'' és -6''), 128.3 (C-4''), 128.6 (C-3'' és -5''), 128.9 (C-3' és -5'), 130.2 (C-1'), 132.4 (C-10), 137.3 (C-1''), 137.9 (C-5), 147.8 (triazol-C), 156.8 (C-3), 170.4 (Ac-C=O).

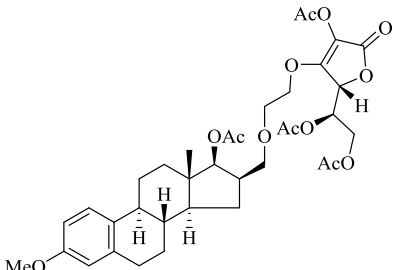
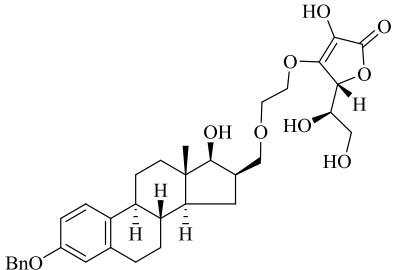
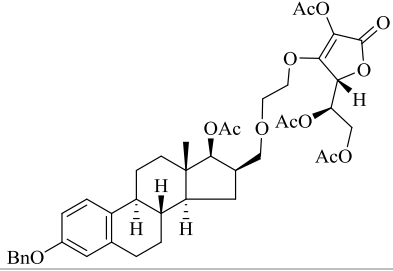
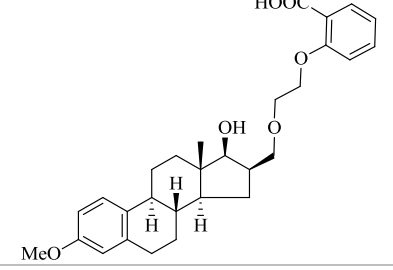
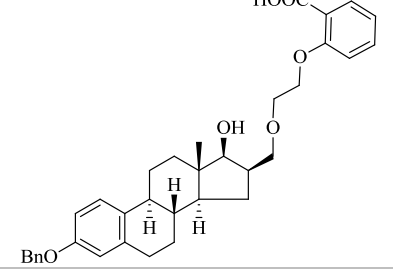
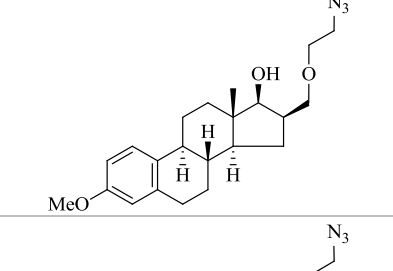
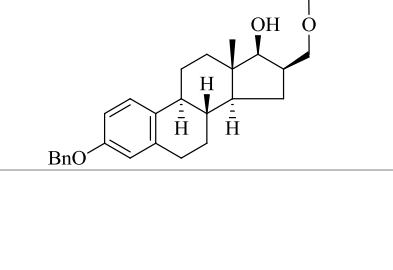
3-Benziloxi-16α-[4'-(4''-p-nitro-benzoiloximetil)-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il]metil-17α-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (107'e)

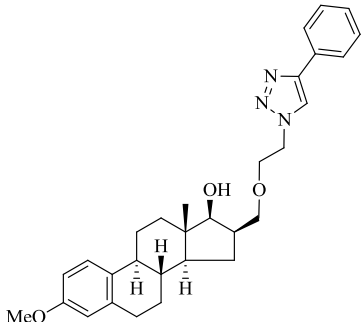
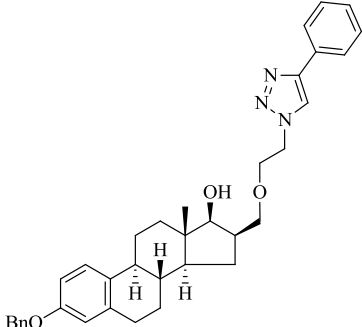
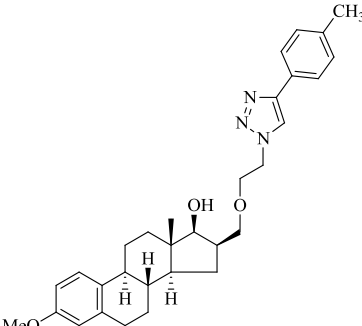
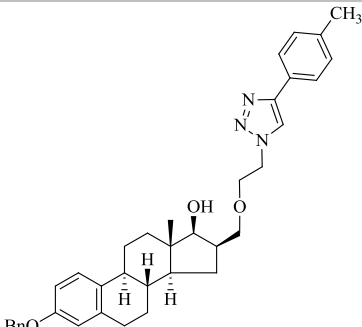
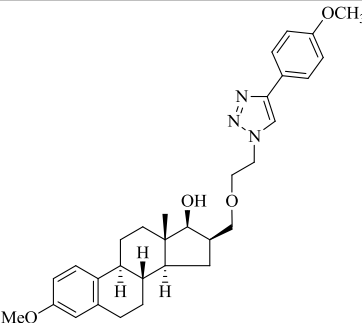
Előállítás a 6.2.2.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás metanolból. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 2.06 (s, 3H, Ac-H₃), 3.16 (m, 2H, 6-H₂), 4.34 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 16a-H₂), 4.44 (dd, 1H, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 16a-H₂), 4.80 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, 17-H), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 5.45 (dd, 1H, $J = 18.0$ Hz, $J = 12.5$ Hz, linker-H₂), 6.69 (s, 1H, 4-H), 6.74 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'- és 6'-H), 8.18 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 3''- és 5''-H), 8.30 (s, 1H, triazol-H), 8.34 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 16.4 (C-18), 20.5 (Ac-CH₃), 25.4, 27.3, 28.3, 29.2, 31.3, 38.2, 39.1, 42.9, 45.6, 47.5 (C-16), 49.8 (C-13), 58.6 (C-16a), 61.6 (linker-CH₂), 68.9 (Bn-CH₂), 80.0 (C-17), 112.2 (C-2), 114.4 (C-4), 123.8 (C-2'' és -6''), 124.9 (triazol-CH), 126.0 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-3' és -5'), 130.5 (C-3'' és -5''), 132.0 (C-10), 134.7 (C-1'), 137.3 (C-5 és C-1''), 141.1 (C-4''), 150.2 (triazol-H), 156.0 (C-3), 163.9 (C=O), 169.5 (Ac-C=O).

11.3. A 4.3.-as fejezetben szereplő vegyületek fizikai adatai

Szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet, molekulatömeg (g/mol)	Hozam (%)	Op.: (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	R_f
109		$C_{20}H_{26}O_2$ 298,42	75	164– 165 [154]	+74 [154]	0,60 (ss A)
113		$C_{26}H_{30}O_2$ 374,52	80	132	+60	0,55 (ss A)
110		$C_{22}H_{32}O_4$ 360,49	84	113– 115	+ 45	0,45 (ss B)
114		$C_{28}H_{36}O_4$ 436,58	77	162,5– 164,5	+43	0,40 (ss B)
116		$C_{22}H_{31}IO_3$ 470,38	76	77–80	+43	0,80 (ss B)
120		$C_{28}H_{35}IO_3$ 546,48	47	108– 110	+36	0,75 (ss B)
117		$C_{28}H_{38}O_9$ 518,60	56	-	-	0,60 (ss B)

118		$C_{36}H_{46}O_{13}$ 686,74	43	54–55	–5	0,40 (ss B)
121		$C_{34}H_{42}O_9$ 594,69	57	-	-	0,41 (ss B)
122		$C_{42}H_{50}O_{13}$ 762,84	46	58–60	–5	0,55 (ss B)
119		$C_{29}H_{36}O_6$ 480,59	24	134– 136	+65	0,25 (ss B)
123		$C_{35}H_{40}O_6$ 556,69	45	97– 99	+32	0,30 (ss B)
124		$C_{22}H_{31}N_3O_3$ 385,50	83	88– 89	+49	0,85 (ss B)
125		$C_{28}H_{35}N_3O_3$ 461,60	65	83– 84	+36	0,80 (ss B)

126a		$C_{30}H_{37}N_3O_3$ 487,63	51	153– 154	+ 34	0,30 (ss B)
127a		$C_{36}H_{41}N_3O_3$ 563,73	71	170– 171	+33	0,60 (ss B)
126b		$C_{31}H_{39}N_3O_3$ 501,66	50	159– 160	+34	0,35 (ss B)
127b		$C_{37}H_{43}N_3O_3$ 577,76	90	181– 183	+31	0,50 (ss B)
126c		$C_{31}H_{39}N_3O_4$ 517,66	55	151,5– 152,5	+19	0,30 (ss B)

127c		$C_{37}H_{43}N_3O_4$ 593,76	98	156– 158	+19	0,55 (ss B)
128		$C_{22}H_{33}NO_3$ 359,50	89	241– 243	-	0,79 (ss B)
128'		$C_{26}H_{37}NO_5$ 443,58	97	134– 135	+25	0,85 (ss B)
129		$C_{28}H_{37}NO_3$ 435,60	90	265 (bom- lás p.)	-	0,68 (ss B)
129'		$C_{32}H_{41}NO_5$ 519,67	97	81– 83	+19	0,85 (ss B)
130a		$C_{29}H_{36}N_2O_6$ 435,60	84	156– 157	+10	0,50 (ss C)
131a		$C_{35}H_{40}N_2O_6$ 584,70	40	147– 149	-8	0,45 (ss B)
130b		$C_{29}H_{35}N_3O_8$ 553,60	38	225– 227	+16	0,55 (ss C)

131b		$C_{35}H_{39}N_3O_8$ 629,70	40	225– 227	+16	0,45 (ss B)
130c		$C_{30}H_{39}NO_5$ 493,63	53	olaj	–74	0,55 (ss C)
131c		$C_{36}H_{43}NO_5$ 569,73	49	71– 73	–17	0,50 (ss B)
130d		$C_{32}H_{43}NO_7$ 553,69	81	-	–	0,70 (ss B)
130'd		$C_{34}H_{45}NO_8$ 595,72	98	55– 56	0	0,80 (ss B)
131d		$C_{38}H_{47}NO_7$ 629,70	77	57– 59	0	0,45 (ss B)

3-Metoxi-17 β ,16 β -epoximetilén-ösztira-1,3,5(10)-trién (**109**)

Előállítása a 6.3.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék. A termék fizikai adatai megegyeznek a [154]-es hivatkozásban leírtakkal.

1H NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 1.12 (s, 3H, 18- H_3), 2.87 (m, 2H, 6- H_2), 3.23 (dd, 1H, $J = 14.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 16-H), 3.79 (s, 3H, 3-OMe), 4.26 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, 16a- H_2), 4.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 17-H), 4.78 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, 16a- H_2), 6.64 (s, 1H, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 12.8 (C-18), 27.0, 28.0, 29.8, 31.0, 37.3, 37.5, 38.4, 43.7, 44.8 (C-13), 54.5 (C-16), 55.2 (3-OMe), 76.9 (C-16a), 95.6 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.3 (C-10), 137.8 (C-5), 157.5 (C-3).

3-Benziloxi-17 β ,16 β -epoximetilén-ösztira-1,3,5(10)-trién (**113**)

Előállítása a 6.3.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék. Fehér kristályos termék.

1H NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 1.12 (s, 1H, 18- H_3), 2.86 (m, 2H, 6- H_2), 4.27 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, 16a- H_2), 4.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 17-H), 4.78 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, 16a- H_2), 5.04 (s, 2H, Bn- H_2), 6.73 (s, 1H, 4-H), 6.79 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.33 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.39 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.44 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, $CDCl_3$): 12.8 (C-18), 27.0, 28.0, 29.9, 31.1, 37.3 (C-8), 37.6, 38.4 (C-9), 43.8 (C-14), 44.9 (C-13), 54.6 (C-16), 70.0 (Bn- CH_2), 77.1 (C-16a), 95.6 (C-17), 112.4 (C-2), 114.9 (C-4), 126.4 (C-10), 126.4 (C-1), 127.5 (C-2' és 6'), 127.9 (C-4'), 128.6 (C-3' és 5'), 132.9 (C-5), 137.4 (C-1), 156.8 (C-3).

3-Metoxi-16β-hidroxietylénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (110)

Előállítása a 6.3.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (30:70 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 13-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.68 (m, 6H, 3 x linker-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 3.87 (dd, 1H, *J* = 9.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 17-H), 6.63 (s, 1H, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.95 (C-18), 26.4, 27.6, 28.3, 29.8, 38.0, 38.1, 40.2, 43.0 (linker-CH₂), 43.9, 44.2 (C-13), 49.1 (C-16), 55.2 (3-OMe), 70.9 (linker-CH₂), 72.2 (linker-CH₂), 82.2 (C-17), 111.4 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.7 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Benziloxi-16β-hidroxietylénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (114)

Előállítása a 6.3.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (25:75 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék. Az oldhatóság javítása miatt a **114** jelű vegyületet (100 mg, 0,23 mmol) piridinben (2 ml) oldjuk, és Ac₂O-t (2 ml) adunk hozzá, forráspontig melegítjük és 24 óráig állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízzel (100 ml) elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A szerkezetigazolás a vegyület diacetát formájából (**114'**) történt.

3-Benziloxi-16β-hidroxietylénoximetil-17β-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (114')

Fehér szilárd termék. **114'**: 98 mg, 98%.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (d, 6H, *J* = 3.5 Hz, 17-Ac-H₃ és 3'-Ac-H₃), 4.19 (t, 2H, *J* = 9.5 Hz, 2''-H₂), 4.88 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.77 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.30 (s, 1H, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.0 (C-18), 21.0 (17-OAc és ω-OAc), 26.1, 27.3, 29.7, 29.7, 37.5, 37.5, 38.0, 43.5 (C-13), 43.7 (C-14), 48.8 (C-16), 63.6 (linker-CH₂), 68.5 (linker-CH₂), 70.0 (linker-CH₂), 72.5 (Bn-CH₂), 81.9 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.8 (C-3), 170.9 (2 x C=O).

3-Metoxi-16β-jódetilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién-17β-ol (116)

Előállítása a 6.3.3.-as fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.68 (s, 3H, 18-H₃), 2.76 (m, 2H, 6-H₂), 2.44 (s, 2H, I-H₂), 3.58–3.66 (m, 4H, 2 x linker-H₂), 3.68 (s, 3H, 3-OMe), 4.47 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 17-H), 6.59 (s, 1H, 4-H), 6.66 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 5.8 (CH₂-I), 12.3 (C-18), 25.9, 26.9, 29.2, 30.4, 37.1 (C-8), 37.9, 38.9, 43.4 (C-9), 43.5, 48.2 (C-14), 54.7 (3-OMe), 70.6 (linker-CH₂), 72.6 (linker-CH₂), 80.1 (C-17), 111.3 (C-2), 113.3 (C-4), 126.0 (C-1), 132.1 (C-10), 137.3 (C-5), 156.9 (C-3).

3-Benziloxi-16β-jódetilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (120)

Előállítása a 6.3.3.-as fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂/hexán (1:3 v/v) és EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.28–3.88 (m, 6H, 3 x linker-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.79 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.26 (s, 1H, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 3.3 (CH₂-I), 12.1 (C-18), 26.3, 27.5, 28.4, 29.7, 37.9, 38.1 (C-8), 40.2 (C-9), 43.9 (C-14), 44.2 (C-13), 49.0 (C-

16), 69.9, 71.3, 71.9, 82.2 (C-17), 112.2 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-4'), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-1), 128.5 (C-3' és -5'), 133.0 (C-10), 137.3 (C-1') 137.9 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Metoxi-16β-{2''[1''',2'''-bisz(acetoxi)etil]-5''-oxoxolán-3''-il}oxietilénoximetoxi-17β-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (118)

Előállítása a 6.3.4.-es és 6.3.5.-ös fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂-nal. Olajos kristályok.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.07–2.27 (átfedő multiplettek, 12H, 4 x Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 5.43 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.0 (C-18), 20.2, 20.5, 20.6, 21.0, 21.0, 26.1, 27.3, 29.7, 29.7, 37.4, 37.8 (C-8), 38.0 (C-9), 43.5 (C-13), 43.7 (C-14), 48.7, 55.2 (3-OMe), 62.1, 67.0, 68.3, 71.5, 72.6, 72.8, 74.2, 81.9 (C-17), 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.3 (C-1), 132.3 (C-5), 137.8 (C-10), 157.5 (C-3), 159.1, 166.5, 167.7, 169.9, 170.9.

3-Benziloxi-16β-{2''[1''',2'''-bisz(acetoxi)etil]-5''-oxoxolán-3''-il}oxietilénoximetoxi-17β-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (122)

Előállítása a 6.3.4.-es és 6.3.5.-ös fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása CH₂Cl₂-nal. Olajos kristályok.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 2.07–2.11 (m, 12H, 4 x Ac-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.00–4.70 (m, 6H, 3 x linker-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 5.43 (s, 1H, 17-H), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.77 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 1-H), 7.32 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 13.0 (C-18), 20.1–20.6 (4 x Ac-CH₃), 21.0, 26.1, 27.3, 29.7, 37.4, 37.8 (C-8), 38.0 (C-9), 43.5 (C-13), 43.7 (C-14), 48.7 (C-16), 62.1, 67.1, 68.3, 69.9, 71.5, 72.8, 74.2, 81.9 (C-17), 112.3 (C-2), 114.6, 114.8 (C-4), 126.2 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4), 128.5 (C-3' és -5'), 132.6 (C-10), 137.3, 137.8 (C-5), 137.8, 156.8 (C-3), 159.1, 166.6, 167.7, 169.8, 170.9.

3-Metoxi-16β-(2'''-karboxifenil)oxietilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (119)

Előállítása a 6.3.4.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása diizopropil-éterrel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.64 (s, 3H, 18-H₃), 2.72 (m, 2H, 6-H₂), 3.67 (s, 3H, 3-OMe), 3.67–4.44 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker H₂), 4.49 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, 17-H), 6.58 (s, 1H, 4-H), 6.63 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 6.93 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 5''-H), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 6''-H), 7.12 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.52 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 4''-H), 7.79 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 3''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.2 (C-18), 26.0, 26.9, 29.2, 30.2, 37.2, 38.0, 43.4 (C-9), 43.5, 48.2 (C-14), 54.8 (3-OMe), 64.2 (linker-CH₂), 67.8 (linker-CH₂), 73.0 (linker-CH₂), 80.1 (C-17), 111.4 (C-2), 113.3 (C-2''), 113.3 (C-4), 117.3, 119.3, 126.0, 129.9, 132.0 (C-10), 137.3 (C-5), 156.9 (C-1''), 160.1 (C-3), 168.6 (COOH).

3-Benziloxi-16β-(2'''-karboxifenil)oxietilénoximetil-ösztira-1,3,5(10)-trién-17β-ol (123)

Előállítása a 6.3.4.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása diizopropil-éterrel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.81 (s, 3H, 18-H₃), 2.66 (m, 2H, 6-H₂), 3.67–4.50 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 6.90 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 5''-H), 6.98 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, Bn-4-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Bn-3-H és -5-H), 7.45 (m, 3H, Bn-2-H és -6-H), 7.89 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 6''-H), 10.69 (s, 1H, COOH). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.5 (C-18), 25.9, 27.1, 28.0, 29.3, 37.5, 37.6 (C-8), 39.8 (C-9), 43.5 (C-14), 43.7 (C-13), 48.6 (C-16), 63.6, 68.3, 69.5, 72.0, 81.9 (C-17), 111.8 (C-2), 114.4 (C-4), 117.1, 118.8, 125.9 (C-1), 127.0 (C-2'' és -6''), 127.4 (C-4'), 128.1 (C-3'' és -5''), 129.5, 132.5 (C-10), 135.4, 136.9 (Bn-C-1), 137.5 (C-5), 156.3 (C-3), 165.3 (C-2''), 169.6 (C-1').

3-Metoxi-16β-azidoetilénoximetil-17β-hidroxiösztira-1,3,5(10)-trién (124)

Előállítása a 6.3.6.-os fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.43 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, linker-H₂), 3.63 (m, 4H, 2 x linker-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 3.88 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 6.63 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.0 (C-18), 26.4, 27.5, 28.4, 29.8, 37.9, 38.1, 40.2, 43.8, 44.2 (C-13), 49.0, 50.8 (N-CH₂), 55.2 (3-OMe), 69.5 (linker-CH₂), 72.5 (linker-CH₂), 82.2 (C-17), 111.4 (C-2), 113.7 (C-4), 126.3 (C-1), 132.7 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Benziloxi-16β-azidoetilénoximetil-17β-hidroxiösztira-1,3,5(10)-trién (125)

Előállítása a 6.3.6.-os fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.41–3.88 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.33 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 11.9 (C-18), 26.3, 27.5, 28.4, 29.7, 37.9, 38.0 (C-8), 40.2 (C-9), 43.9 (C-14), 44.1 (C-13), 49.0 (C-16), 50.8 (N-CH₂), 69.5 (linker-CH₂), 69.9 (linker-CH₂), 72.5 (Bn-CH₂), 82.1 (C-17), 112.2 (C-4), 114.8 (C-2), 126.3 (C-2' és -6'), 127.4 (C-1), 127.8 (C-4'), 128.1 (C-3' és -5'), 132.9 (C-10), 137.3, 137.9 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Metoxi-16β-[(4''-fenil)1''H-1'',2'',3''-triazol-1''-il]etilénoximetil-17β-hidroxiösztira-1,3,5(10)-trién (126a)

Előállítása a 6.3.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 és 5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék. Az oldhatóság javítása miatt a **126a** jelű vegyületet (100 mg, 0,20 mmol) piridinben (2 ml) oldjuk, és Ac₂O-t (2 ml) adunk hozzá, forráspontig melegítjük, és 24 óráig állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízzel (100 ml) elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A szerkezetigazolás a vegyület 17-OAc formájából (**126'a**) történt.

3-Metoxi-16β-[(4''-fenil)1''H-1'',2'',3''-triazol-1''-il]etilénoximetil-17β-acetoxiösztira-1,3,5(10)-trién (126'a)

Fehér szilárd termék. **126'a**: 95 mg, 98%.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 1.99 (s, 3H, Ac-H₃), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 2.28-3.82 (átfedő multiplettek, 4H, 2 x linker-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.56 (m, 2H, 16a-H₂), 4.85 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4''-H),

7.43 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.88 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2''- és 6''-H), 7.97 (s, 1H, 5'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 13.0 (C-18), 20.9, 26.1, 27.2, 29.7, 29.7, 37.4, 37.9, 38.2, 43.4 (linker- CH_2), 43.6, 48.6 (C-16), 50.7 (C-13), 55.2 (3-OMe), 69.1 (linker- CH_2), 72.6 (C-16a), 81.9 (C-17), 111.5 (C-2), 113.7 (C-4), 121.4 (triazol-CH), 125.7 (C-2' és -6'), 126.3 (C-1), 128.1 (C-4'), 128.8 (C-3' és -5'), 130.4 (C-1'), 132.2 (C-10), 137.7 (C-5), 147.4 (triazol-C), 157.4 (C-3), 171.0 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16 β -(4''-fenil)1''H-1'',2'',3''-triazol-1''-il]etilénoximetil-17 β -hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (127a)

Előállítása a 6.3.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/ CH_2Cl_2 (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.79 (s, 3H, 18- H_3), 2.80 (m, 2H, 6- H_2), 3.68–4.59 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker- H_2), 5.04 (s, 2H, Bn- H_2), 6.71 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, 4-H), 6.78 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 12.0 (C-18), 26.3, 27.4, 28.7, 29.7, 37.7, 38.0 (C-8), 40.1 (C-9), 43.8 (C-14), 44.1 (C-13), 48.9 (C-16), 50.3, 69.2, 69.9, 72.6, 82.0 (C-17), 112.2 (C-2), 114.7 (C-4), 125.6 (C-1' és -6'), 126.2 (C-1), 127.4 (C-3' és -5'), 127.8 (C-4'), 128.1 (C-4''), 128.5 (C-2'' és -6''), 128.8 (C-3'' és -5''), 130.5 (C-1'), 132.8 (C-10), 137.2 (C-1''), 137.8 (C-5), 156.7 (C-3).

3-Metoxi-16 β -(4''-p-tolil)1''H-1'',2'',3''-triazol-1''-il]etilénoximetil-17 β -hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (126b)

Előállítása a 6.3.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, *p*-tolilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/ CH_2Cl_2 (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.78 (s, 3H, 18- H_3), 2.38 (s, 3H, 4'- H_3), 2.81 (m, 2H, 6- H_2), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-H), 7.18 (s, 1H, 1-H), 7.21 (m, 2H, 3'- és 5'-H), 7.72 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H), 7.86 (s, 1H, 5'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 12.0 (C-18), 21.2, 26.3, 27.4, 28.7, 29.7, 37.7, 38.0 (C-8), 40.1 (C-9), 43.8 (C-14), 44.5 (C-13), 48.9 (C-16), 50.2, 55.1 (3-OMe), 69.3, 72.6, 82.0 (C-17), 111.4 (C-2), 112.4, 113.7 (C-4), 120.3 (triazol-CH), 125.6 (C-2' és -6'), 126.2 (C-4'), 127.7, 129.5 (C-3' és -5'), 132.5 (C-10), 137.8 (C-5), 137.9 (triazol-C), 157.4 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -(4''-p-tolil)1''H-1'',2'',3''-triazol-1''-il]etilénoximetil-17 β -hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (127b)

Előállítása a 6.3.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, *p*-tolilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/ CH_2Cl_2 (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.78 (s, 3H, 18- H_3), 2.39 (s, 3H, 4''- H_3), 2.80 (m, 2H, 6- H_2), 3.52–3.90 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker- H_2), 5.03 (s, 2H, Bn- H_2), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.23 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3''- és 5''-H), 7.32 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, triazol-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.43 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H), 7.73 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2''- és 6''-H); 7.86 (s, 1H, 5'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 12.0 (C-18), 21.3 (4''- CH_3), 27.5, 28.7, 29.7, 37.8, 38.0 (C-8), 40.2 (C-9), 43.9 (C-14), 44.2 (C-13), 48.9 (C-16), 50.3 (N- CH_2), 69.3 (linker- CH_2), 70.0 (linker- CH_2), 72.7 (Bn- CH_2), 82.0 (C-17), 112.2 (C-2), 114.8 (C-4), 120.3 (triazol-CH), 125.6 (C-2' és -6'), 126.0 (C-1), 127.4 (C-2'' és -6''), 127.7 (C-4'), 127.8 (C-4''), 128.5 (C-3'' és -5''), 129.5 (C-3' és -5'), 132.8 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-1''), 143.0 (triazol-C), 156.7 (C-3).

3-Metoxi-16β-[(4''-p-metoxifenil)1''H-1'',2'',3''-triazol-1''-il]etilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (126c)

Előállítása a 6.3.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, *p*-metoxi-fenilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.78 (s, 3H, 18-H₃), 2.81 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.84 (s, 3H, 4''-OCH₃), 3.67–4.56 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 6.95 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3''- és 5''-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.76 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.0 (C-18), 26.3, 27.5, 28.7, 29.7, 37.8, 38.0 (C-8), 40.2 (C-9), 43.9 (C-14), 44.2 (C-13), 48.9 (C-16), 50.3 (N-CH₂), 55.2 (3-OMe), 55.3 (4''-OCH₃), 69.3 (linker-CH₂), 72.7 (linker-CH₂), 82.0 (C-17), 111.4 (C-2), 113.7 (C-4), 114.2 (C-2'' és -6''), 123.2 (C-1''), 126.2 (C-1), 127.0 (C-3'' és -5''), 132.5 (C-10), 137.8 (C-5), 157.4 (triazol-C), 159.6 (C-3).

3-Benziloxi-16β-[(4''-p-metoxifenil)1''H-1'',2'',3''-triazol-1''-il]etilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (127c)

Előállítása a 6.3.7.-es fejezetben leírt módszer szerint, *p*-tolilacetilénnel (0,22 ml). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.78 (s, 3H, 18-H₃), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 3.53–4.57 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 3.84 (s, 3H, 4''-OCH₃), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.77 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2-H), 7.32 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3''- és 5''-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2''- és 6''-H), 7.78 (s, 3H, 2'- és 6'-H, triazol-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.0 (C-18), 26.3, 27.5, 28.7, 29.7, 37.8 (N-CH₂), 38.0 (C-8), 40.2 (C-9), 43.9 (C-14), 49.0 (C-16), 50.3 (C-13), 55.3 (4''-OCH₃), 69.3 (linker-CH₂), 69.9 (linker-CH₂), 72.7 (Bn-CH₂), 82.0 (C-17), 112.2 (C-2), 114.2 (C-2'' és -6'', C-2' és -6'), 114.8 (C-4), 123.4 (C-1''), 126.3 (C-1), 127.0 (triazol-CH), 127.4 (C-3'' és -5''), 127.8 (Bn-4), 128.5 (C-3' és -5'), 130.8 (C-10), 137.3 (triazol-C), 137.8 (C-5), 156.7 (C-4''), 159.6 (C-3).

3-Metoxi-16β-aminoetilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (128)

Előállítása a 6.3.8.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék. Az oldhatóság javítása miatt a **128** jelű vegyületet (100 mg, 0,20 mmol) piridinben (2 ml) oldjuk, és Ac₂O-t (2 ml) adunk hozzá, forráspontig melegítjük és 24 óráig állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízzel (100 ml) elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A szerkezetigazolás a vegyület 17-OAc formájából (**128'**) történt.

3-Metoxi-16β-acetilaminoetilénoximetil-17β-acetoxiösztrol-1,3,5(10)-trién (128')

Fehér szilárd termék. **128'**: 215 mg, 97%.

¹H NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 0.79 (s, 3H, 18-H₃), 1.79 (s, 3H, Ac-H₃), 2.02 (s, 3H, Ac-H₃), 2.77–3.43 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 3.68 (s, 3H, 3-OMe), 4.76 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, 17-H), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.67 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.81 (brs, 1H, NH). ¹³C NMR (δ, ppm, DMSO-d₆): 12.7 (C-18), 20.6 (Ac-CH₃), 22.5 (Ac-CH₃), 25.7, 26.8, 29.1, 29.2, 29.3, 36.9 (N-CH₂), 37.5 (C-8), 37.6 (C-9), 38.5, 42.8 (C-13), 43.0 (C-14), 47.8 (C-16), 54.7 (3-OMe), 68.8 (linker-CH₂), 71.5 (linker-CH₂), 81.1 (C-17), 111.3 (C-2), 113.3 (C-4), 126.0 (C-1), 131.7 (C-10), 137.2 (C-5), 156.9 (C-3), 169.0 (C=O), 170.0 (C=O).

3-Benziloxi-16 β -aminoetilénoximetil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (129)

Előállítása a 6.3.8.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék. Az oldhatóság javítása miatt a **129** jelű vegyületet (100 mg, 0,20 mmol) piridinben (2 ml) oldjuk, és Ac₂O-t (2 ml) adunk hozzá, forráspontig melegítjük és 24 óráig állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízzel (100 ml) elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A szerkezetigazolás a vegyület 17-OAc formájából (**129'**) történt.

3-Benziloxi-16 β -acetalaminoetilénoximetil-17 β -acetoxiosztra-1,3,5(10)-trién (129')

Fehér szilárd termék. **129'**: 252 mg, 97%.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.20 (s, 3H, Ac-H₃), 2.24 (m, 2H, 6-H₂), 4.85 (d, 2H, J = 10.0 Hz, 17-H), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.27 (brs, 1H, NH), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.78 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 13.0 (C-18), 21.2 (Ac-CH₃), 23.1 (Ac-CH₃), 27.4, 29.3, 29.7, 37.5, 37.9 (C-8), 38.1 (C-9), 39.4 (N-CH₂), 43.4 (C-13), 43.7 (C-14), 48.7 (C-16), 69.1 (linker-CH₂), 69.9 (linker-CH₂), 72.0 (Bn-CH₂), 82.0 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.5 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.7 (C-3), 170.3 (C=O), 171.7 (C=O).

3-Metoxi-16 β -(4''-nitrobenzoil)aminoetilénoximetil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (130a)

Előállítása a 6.3.9.-es fejezetben leírt módszer szerint, 4-nitro-benzoessavval (167 mg) Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Sárga szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.81 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.60–3.92 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.90 (d, 1H, J = 9.5 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, J = 6.0 Hz, 2-H), 7.09 (brs, 1H, NH), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 8.26 (m, 4H, 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.2 (C-18), 26.3, 27.5, 28.5, 29.7, 37.7, 38.1 (C-8), 39.8 (C-9), 39.9 (N-CH₂), 43.8 (C-14), 44.2 (C-13), 48.9 (C-16), 55.1 (3-OMe), 69.3 (linker-CH₂), 72.5 (linker-CH₂), 82.4 (C-17), 111.4 (C-2), 113.7 (C-4), 123.5 (C-1), 123.7 (C-2' és -6'), 128.2 (C-3' és -5'), 131.0 (C-10), 132.4 (C-10), 137.4 (C-5), 140.0 (C-1'), 149.5 (C-4'), 157.4 (C-3), 165.7 (C=O).

3-Benziloxi-16 β -(4''-nitrobenzoil)aminoetilénoximetil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (131a)

Előállítása a 6.3.9.-es fejezetben leírt módszer szerint, 4-nitro-benzoessavval (167 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Sárga szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.81 (s, 3H, 18-H₃), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.77 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.00 (brs, 1H, NH), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (d, 1H, J = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2' és 6'-H), 7.98 (m, 2H, 3''- és 5''-H), 8.26 (m, 2H, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.1 (C-18), 26.3, 27.5, 28.4, 29.7, 37.8, 38.0 (C-8), 39.9 (C-9), 39.9 (N-CH₂), 43.8 (C-14), 44.2 (C-13), 48.9 (C-16), 69.2 (linker-CH₂), 69.9 (linker-CH₂), 72.3 (Bn-CH₂), 82.4 (C-17), 112.3 (C-2), 114.8 (C-4), 123.7 (C-2'' és -6''), 126.3 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.3 (C-3'- és -5'), 128.5 (C-3''- és -5''), 130.9 (C-10), 137.3 (C-1''), 137.8 (C-5), 140.0 (C-1') 156.7 (C-3), 165.5 (C=O).

3-Metoxi-16β-(3'',5''-dinitro-benzoil)aminoetilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (130b)

Előállítás a 6.3.9.-es fejezetben leírt módszer szerint, 3,5-dinitro-benzoesavval (212 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Sárga szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 3.59–3.95 (átfedő multiplettek, 6H, 3x linker-H₂), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.68 (brs, 1H, NH) 9.11 (m, 3H, 2'-, 4'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.2 (C-18), 26.2, 27.5, 28.3, 29.7, 37.6, 38.0 (C-8), 39.9 (C-9), 40.1 (N-CH₂), 43.8 (C-14), 44.2 (C-13), 48.8 (C-16), 55.1 (3-OMe), 68.6 (linker-CH₂), 71.8 (linker-CH₂), 82.6 (C-17), 111.4 (C-2), 113.7 (C-4), 120.9 (C-1), 126.2 (C-4'), 127.4 (C-2' és -6'), 132.4 (C-10), 137.8 (C-5), 137.8 (C-1'), 148.5 (C-3' és -5'), 157.4 (C-3), 162.6 (C=O).

3-Benziloxi-16β-(3'',5''-dinitrobenzoil)aminoetilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (131b)

Előállítás a 6.3.9.-es fejezetben leírt módszer szerint, 3,5-dinitro-benzoesavval (212 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Sárga szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 5.02 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Bn-H₂), 6.73 (s, 1H, 4-H), 6.78 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.19 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.39 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.46 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 7.50 (s, 1H, 4''-H), 8.29 (brs, 1H, NH), 9.10 és 9.20 (2 x s, 2 x 1H, 2''- és 6''-H).

3-Metoxi-16β-(4''-metoxi-benzoil)aminoetilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (130c)

Előállítás a 6.3.9.-es fejezetben leírt módszer szerint, 4-metoxi-benzoesavval (152 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Sárga olajos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 2.85 (m, 2H, 6-H₂), 3.54–3.88 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.81 (s, 3H, 4''-CH₃), 6.62 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 4-H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3'- és 5'-H), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2'- és 6'-H), 6.78 (brs, 1H, NH), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.1 (C-18), 26.3, 27.5, 28.5, 29.8, 37.9, 38.1 (C-8), 39.8 (N-CH₂), 39.9 (C-9), 43.8 (C-14), 44.1 (C-13), 48.9 (C-16), 55.2 (4''-OCH₃), 55.3 (3-OMe), 69.6 (linker-CH₂), 72.3 (linker-CH₂), 82.4 (C-17), 111.4, 111.8 (C-2), 113.7 (C-2' és -6'), 116.1 (C-4), 126.6 (C-1), 128.8 (C-3' és -5'), 132.5 (C-10), 137.8 (C-1''), 139.0 (C-5), 157.4 (C-3), 162.2 (C-4''), 167.7 (C=O).

3-Benziloxi-16β-(4''-metoxi-benzoil)aminoetilénoximetil-17β-hidroxiösztrol-1,3,5(10)-trién (131c)

Előállítás a 6.3.9.-es fejezetben leírt módszer szerint, 4-metoxi-benzoesavval (152 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (2,5:97,5 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.56–3.70 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 3.84 (s, 3H, 4''-OCH₃), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 2-H), 6.91 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 3''- és 5''-H), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'- és 6'-H), 7.76 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2''- és 6''-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 12.1 (C-18), 26.3, 27.5, 28.5, 29.7, 37.8, 38.1 (C-8), 39.7 (N-CH₂), 40.0 (C-9), 43.9 (C-14), 44.2 (C-13), 49.0 (C-16), 55.4 (4''-OCH₃), 69.7 (linker-CH₂), 69.9 (linker-CH₂), 72.3 (Bn-CH₂), 82.3 (C-17), 112.2 (C-2), 113.7 (C-2''- és -6''), 114.8 (C-4), 126.3 (C-1), 126.6 (C-1'), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 128.7 (C-3'' és -5''), 132.8 (C-10), 137.3 (C-1''), 137.9 (C-5), 156.7 (C-3), 162.2 (C-4''), 167.2 (C=O).

3-Metoxi-16 β -(3'',4'',5''-trimetoxi-benzoil)aminoetilénoximetil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (130d)

Előállítása a 6.3.9.-es fejezetben leírt módszer szerint, 3,4,5-trimetoxi-benzoessavval (212 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Áttetsző olajos termék.

Az oldhatóság javítása miatt a **130d** jelű vegyületet (100 mg, 0,20 mmol) piridinben (2 ml) oldjuk és Ac₂O-t (2 ml) adunk hozzá, forráspontig melegítjük és 24 óráig állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízzel (100 ml) elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A szerkezetigazolás a vegyület 17-OAc formájából (**130'd**) történt.

3-Metoxi-16 β -(3'',4'',5''-trimetoxi-benzoil)aminoetilénoximetil-17 β -acetoxiosztra-1,3,5(10)-trién (130'd)

Fehér szilárd termék. **130'd**: 473 mg, 98%.

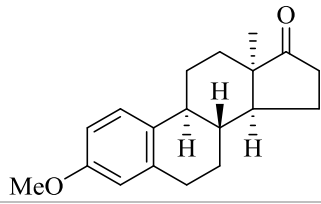
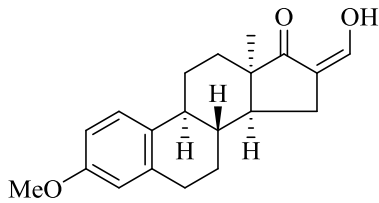
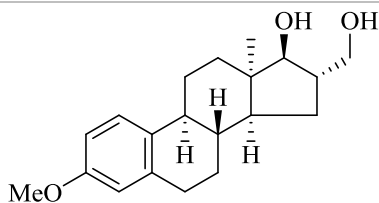
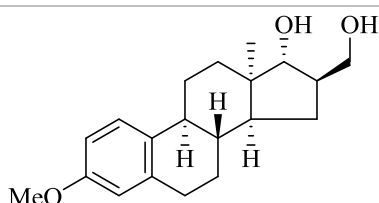
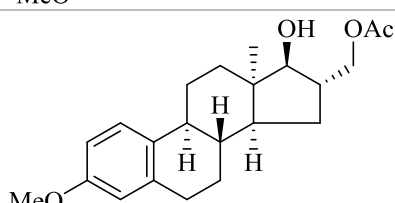
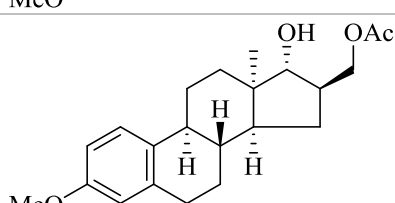
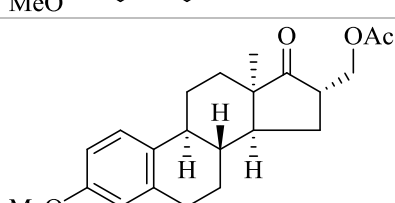
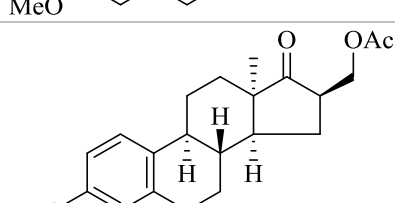
¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.87 (s, 3H, 18-H₃), 2.00 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 3.23–3.92 (átfedő multiplettek, 6H, 3 x linker-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.88 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.92 (s, 6H, 3'- és 5'-OCH₃), 4.80 (d, 1H, J = 10.0 Hz, 17-H), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.70 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.00 (brs, 1H, NH). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 13.0 (C-18), 21.2 (Ac-H₃), 26.0, 27.4, 29.1, 29.7, 38.0 (C-8), 38.1 (C-9), 40.2 (N-CH₂), 43.2 (C-13), 43.6 (C-14), 48.6, 55.2, 56.3 (3-OMe), 60.8, 69.4 (linker-CH₂), 72.2 (linker-CH₂), 82.0 (C-17), 104.6 (C-2' és -6'), 107.3, 111.5 (C-2), 113.8 (C-4), 126.2 (C-1), 129.5, 132.2 (C-10), 137.7 (C-5), 156.0 (C-3).

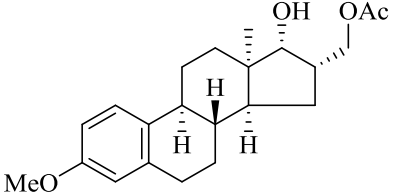
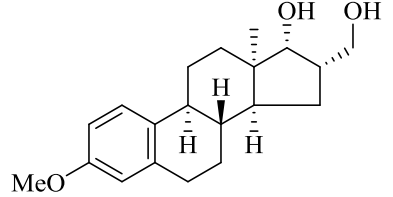
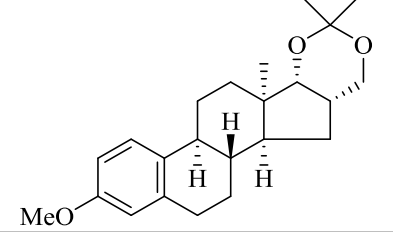
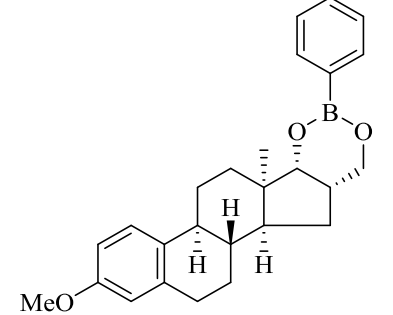
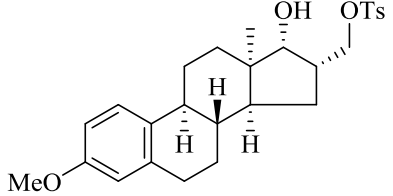
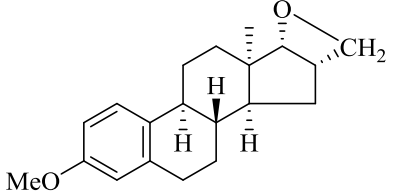
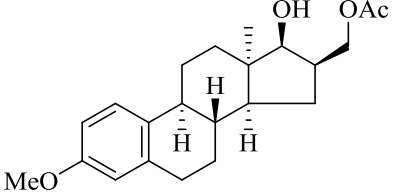
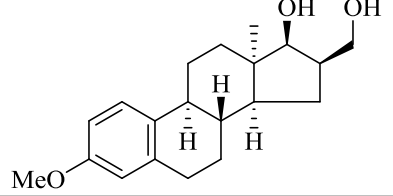
3-Benziloxi-16 β -(3'',4'',5''-trimetoxi-benzoil)aminoetilénoximetil-17 β -hidroxiosztra-1,3,5(10)-trién (131d)

Előállítása a 6.3.9.-es fejezetben leírt módszer szerint, 3,4,5-trimetoxi-benzoessavval (212 mg). Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (10:90 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.88 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (d, 2H, J = 5.5 Hz, 6-H₂), 3.50 (m, 6H, 3 x linker-H₂), 3.87 (s, 9H, 3 x OCH₃), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.76 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 2-H), 7.05 (s, 2H, 2''- és 6''-H), 7.35 (m, 5H, 2'-, 3'-, 4'-, 5'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 12.1 (C-18), 14.1, 22.6, 26.2, 27.5, 29.6, 37.8, 38.1 (C-8), 39.7 (C-9), 39.8, 43.8 (C-14), 49.0 (C-16), 69.5 (linker-CH₂), 69.9 (linker-CH₂), 72.3 (linker-CH₂), 82.4 (C-17), 104.4, 107.3, 112.3, 114.8, 126.3, 127.4, 127.8, 128.5, 129.6, 132.8, 153.2, 156.8, 167.4 (C=O).

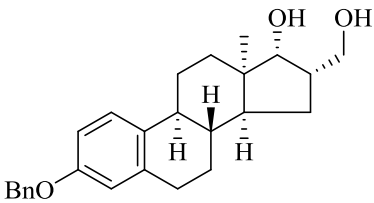
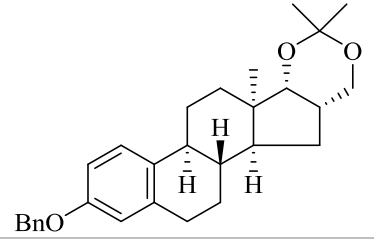
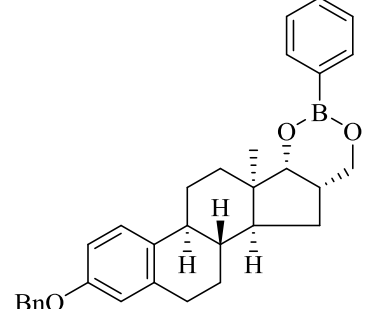
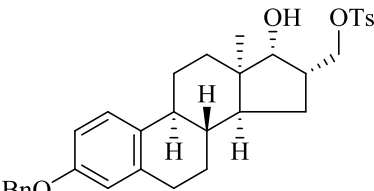
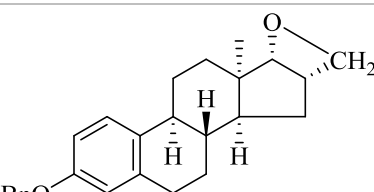
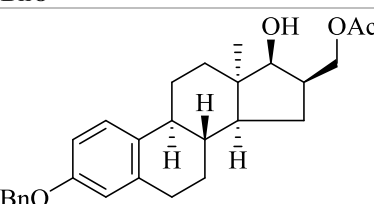
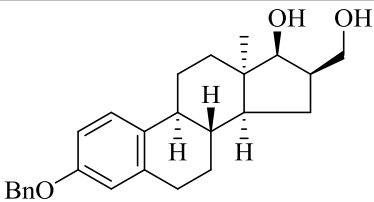
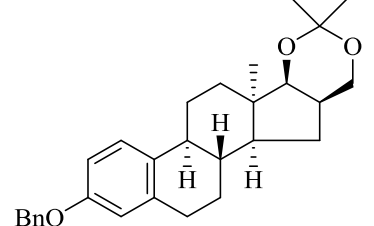
11.4. A 4.4-es fejezetben szereplő vegyületek fizikai adatai

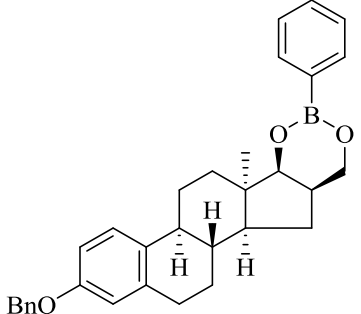
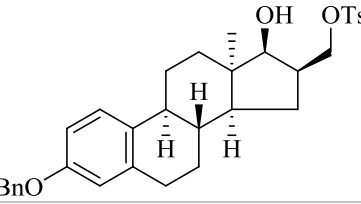
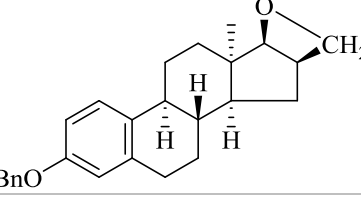
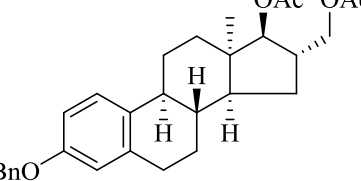
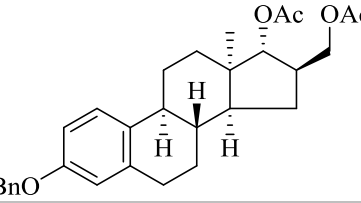
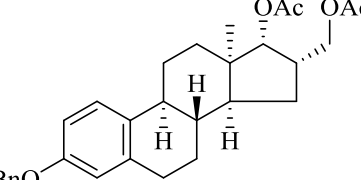
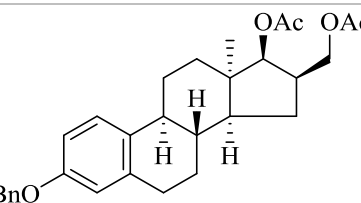
Szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet, molekulatömeg (g/mol)	Hozam (%)	Op.: (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	R_f
29		$C_{19}H_{24}O_2$ 284,40	95	139–141 [2]	[2]	[2]
30		$C_{20}H_{24}O_3$ 312,17	90	103–107	+72	0,70 (ss B)
31a		$C_{20}H_{28}O_3$ 316,44	31a:32a 6:1 98%	95–97 [110]	+103 [110]	0,25 (ss B)
32a				145–149 [110]	–18 [110]	0,20 (ss B)
31f		$C_{22}H_{30}O_4$ 358,48	50	104–105	+91	0,45 (ss B)
32f			10	olaj	+19	0,40 (ss B)
132		$C_{22}H_{28}O_4$ 356,48	57	117–119	–21	0,60 (ss B)
133			60	144–145	–18	0,60 (ss B)

134a		$C_{22}H_{30}O_4$ 358,47	82	113–115	-	0,50 (ss B)
134b		$C_{20}H_{28}O_3$ 316,44	31	124–125	+22	0,35 (ss A)
134d		$C_{23}H_{32}O_3$ 356,50	95	138–140	+18	0,85 (ss A)
134e		$C_{26}H_{31}BO_3$ 402,35	86	128–130	+9	0,70 (ss A)
144		$C_{27}H_{34}O_5S$ 470,63	88	120–123	-	0,55 (ss B)
148		$C_{20}H_{26}O_2$ 298,42	88	115–116.5	+19	0,75 (ss B)
135a		$C_{22}H_{30}O_4$ 358,47	65	olaj	-	0,46 (ss B)
135b		$C_{20}H_{28}O_3$ 316,44	82	104–106	+24	0,30 (ss B)

135d		$C_{23}H_{32}O_3$ 356,50	93	137–139	+16	0,80 (ss A)
135e		$C_{26}H_{31}BO_3$ 402,35	93	87– 89	+6	0,75 (ss A)
145		$C_{27}H_{34}O_5S$ 470,63	72	138–140	-	0,50 (ss B)
149		$C_{20}H_{26}O_2$ 298,42	87	105–106	+28	0,80 (ss B)
31g		$C_{24}H_{32}O_5$ 400,51	98	olaj	+37	0,65 (ss A)
32g			95	olaj	0	0,65 (ss A)
134c			95	olaj	-6	0,72 (ss A)
135c			96	olaj	+26	0,70 (ss A)

136		$C_{25}H_{28}O_2$ 360,50	97	134–136 [117]	–31 [117]	0,38 (ss B) [117]
137		$C_{26}H_{28}O_3$ 388,51	91	180–182	–34	0,75 (ss B)
138a		$C_{26}H_{32}O_3$ 392,54	138a:139a 6:1 98%	130–135 [117]	+107 [117]	0,29 (ss B)
139a				112–116 [117]	+24 [117]	0,25 (ss B)
138b		$C_{28}H_{34}O_4$ 434,58	51	olaj	+75	0,45 (ss B)
139b			9	66–68	+17	0,35 (ss B)
140		$C_{28}H_{32}O_4$ 432,56	60	153–155	–33	0,55 (ss B)
141			60	olaj	–9	0,50 (ss B)
142a		$C_{28}H_{34}O_4$ 434,57	26	olaj	-	0,35 (ss B)

142b		$C_{26}H_{32}O_3$ 392,54	30	124–126	+26	0,55 (ss B)
142d		$C_{29}H_{36}O_3$ 432,67	90	134–136	–2	0,80 (ss A)
142e		$C_{32}H_{35}BO_3$ 478,45	92	111–113	–14	0,70 (ss A)
146		$C_{33}H_{38}O_5S$ 546,73	89	115–116	-	0,85 (ss B)
150		$C_{26}H_{30}O_2$ 374,53	86	91–93	+19	0,75 (ss A)
143a		$C_{28}H_{34}O_4$ 434,57	25	olaj	-	0,31 (ss B)
143b		$C_{26}H_{32}O_3$ 392,54	45	119–121	+32	0,50 (ss B)
143d		$C_{29}H_{36}O_3$ 432,67	86	118–120	+2	0,70 (ss A)

143e		$C_{32}H_{35}BO_3$ 478,45	93	112–114	–12	0,68 (ss A)
147		$C_{33}H_{38}O_5S$ 546,73	76	157–159	-	0,80 (ss B)
151		$C_{26}H_{30}O_2$ 374,53	84	118–120	+17	0,70 (ss A)
138c		$C_{30}H_{36}O_5$ 476,61	98	109–111	+9	0,62 (ss A)
139c			96	71–72	+12	0,60 (ss A)
142c			97	106–108	+16	0,62 (ss A)
143c			94	104–106	+9	0,62 (ss A)

3-Metoxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (29)

Előállítása a 6.4.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. A termék fizikai adatai megegyeznek a [2]-es hivatkozásban leírtakkal.

3-Metoxi-16-hidroximetilidén-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (30)

Előállítása a 6.4.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás CH₂Cl₂/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.12 (s, 3H, 18-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 6.60 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.10 (s, 1H, 16-CH), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 25.3 (C-18), 25.7, 28.2, 28.6, 30.4, 31.6, 41.2, 41.9, 48.9, 50.8 (C-13), 55.2 (3-OMe), 62.1, 111.1 (C-16), 111.7 (C-2), 113.5 (C-4), 126.8 (C-1), 131.9 (C-10), 138.0 (C-5), 157.5 (C-3), 159.3 (16-CH), 213.9 (C-17).

3-Metoxi-16 α -hidroximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (31a) és 3-metoxi-16 β -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (32a)

Előállítása a 6.4.3.-as fejezetben leírt módszer szerint. A termékek fizikai adatai megegyeznek a [110]-es hivatkozásban leírtakkal.

3-Metoxi-16 α -acetoximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (31f) és 3-metoxi-16 β -acetoximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (32f)

Előállítása a 6.4.4.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (75:25 v/v%), diklórmetán és CH₂Cl₂/EtOAc (95:5 v/v%) eluenssel.

31f: Fehér szilárd termék. ¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.08 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.78 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.17 (m, 2H, 16a-H₂), 6.60 (s, 1H, 4H); 6.72 (t, 1H, J = 6.0 Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 21.0 (C-18), 27.9, 28.8, 29.0, 29.3 (Ac-CH₃), 30.4, 38.5, 40.8, 43.5 (C-13), 44.9, 50.2, 55.2 (3-OMe), 66.9 (C-16a), 84.6 (C-17), 112.0 (C-2), 113.2 (C-4), 127.5 (C-1), 133.6 (C-10), 137.9 (C-5), 157.2 (C-3), 171.3 (Ac-C=O).

32f: Olajos termék. ¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.98 (s, 3 H, 18-H₃), 2.03 (s, 3H, Ac-H₃), 2.79 (m, 2 H, 6-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 3.94 (m, 1H, 17-H), 4.10 (dd, 1H, J = 10.9 Hz, J = 6.1 Hz, 16a-H₂), 4.20 (dd, 1H, J = 10.9 Hz, J = 5.5 Hz, 16-H₂), 6.62 (d, 1H, J = 2.7 Hz, 4-H), 6.73 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 2.7 Hz, 2-H), 7.23 (d, 1H, J = 8.6 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 20.8 (Ac-CH₃), 22.9 (C-18), 26.5, 28.1, 28.3, 30.4, 33.0, 42.1, 42.3, 43.2, 43.8 (C-13), 48.7, 55.0 (3-OMe), 67.5 (C-16a), 75.8 (C-17), 111.7 (C-2), 113.5 (C-4), 126.8 (C-1), 132.1 (C-10), 137.9 (C-5), 171.1 (Ac-C=O).

3-Metoxi-16 α -acetoximetil-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (132)

Előállítása a 6.4.5.-ös fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.04 (s, 3H, 18-H₃), 2.04 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (s, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.29 (d, 2H, J = 3.0 Hz, 16a-H₂), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.70 (d, 1H, J = 6.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 20.8 (C-18), 24.5 (Ac-CH₃), 25.5, 28.4, 28.5, 30.3; 32.8, 41.4 (C-8), 41.9 (C-9), 45.2 (C-14), 47.6 (C-16), 50.2 (C-13), 55.2 (3-OMe), 63.3 (C-16a), 111.7 (C-2), 113.6 (C-4), 126.9 (C-1), 131.7 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3), 170.8 (Ac-C=O), 219.7 (C-17 C=O).

3-Metoxi-16 β -acetoximetil-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (133)

Előállítása a 6.4.5.-ös fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.90 (s, 3H, 18-H₃), 2.04 (s, 3H, Ac-H₃), 2.90 (m, 2H, 6-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 4.33 (s, 2H, 16a-H₂), 6.65 (s, 1H, 4-H), 6.72 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 13.1 (Ac-CH₃), 20.8 (C-18), 25.7, 25.9, 26.7, 29.6, 31.9, 37.8, 44.1, 48.2 (C-13), 48.8, 48.9, 55.2 (3-OMe), 63.1 (C-16a), 111.6 (C-2), 113.9 (C-4), 126.2 (C-1), 131.9 (C-10), 137.6 (C-5), 157.6 (C-3), 170.7 (Ac-C=O), 218.8 (C-17 C=O).

3-Metoxi-16 α -acetoximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (134a)

Előállítása a 6.4.8.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.04 (s, 3H, 18-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.12 (m, 2H, 16-H₂), 4.34 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, J = 8.0 Hz, 17-H), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.72 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 21.1 (C-18), 23.5 (Ac-CH₃), 26.9, 28.9, 30.3, 30.4, 30.3, 39.1 (C-8), 40.6 (C-9), 40.7 (C-14), 44.8 (C-13), 49.8 (C-16), 55.2 (3-OMe), 65.4 (C-16a), 75.7 (C-17), 111.8 (C-2), 113.4 (C-4), 127.7 (C-1), 132.8 (C-10), 138.0 (C-5), 157.4 (C-3), 171.2 (C=O).

3-Metoxi-16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (134b)

Előállítása a 6.4.6.-os fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.03 (s, 3H, 18-H₃), 2.81 (d, 2H, J = 5.0 Hz, 6-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.72 (d, 1H, J = 7.0 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 23.7 (C-18), 26.9, 28.7, 30.4, 34.1, 41.7, 40.7, 40.7, 44.7 (C-13), 50.2 (C-16), 55.2 (3-OMe), 64.4 (C-16a), 76.2 (C-17), 111.7 (C-2), 113.5 (C-4), 126.9 (C-1), 132.5 (C-10), 138.2 (C-5), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-16a,17-acetonid (134d)

Előállítása a 6.4.9.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.08 (s, 3H, 18-H₃), 1.35 and 2.80 (2 s, 6H, (CH₃)₂C), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 22.7 és 24.2 (2 C, (CH₃)₂C), 27.0, 27.8 (C-18), 29.0, 30.1, 30.4, 33.2, 37.1, 40.1, 40.8, 45.1 (C-13), 50.7, 55.2 (3-OMe), 75.1 (C-17), 98.2 (C-20), 111.9 (C-2), 113.4 (C-4), 127.1 (C-1), 133.2 (C-10), 138.0 (C-5), 157.3 (C-3).

3-Metoxi-16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-16a,17-fenilborát (134e)

Előállítása a 6.4.10.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.36 (s, 3H, 18-H₃), 2.77 (m, 2H, 6-H₂), 3.64 (d, 1H, J = 10.5 Hz, 16a-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 3.90 (t, 1H, J = 10.5 Hz, 16a-H₂), 4.33 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, J = 5.0 Hz, 17-H), 6.59 (s, 1H, 4-H), 6.74 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 2-H), 7.15 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.36 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (t, 1H, J = 7.5 Hz, 1'-H), 7.82 (d, 2H, J = 7.5 Hz, 2'-H és 6'-H).

3-Metoxi-16 α -p-toluolszulfonilmetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (144)

Előállítása a 6.4.11.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.96 (s, 3H, 18-H₃), 2.45 (s, 3H, Ts-H₃), 2.78 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.06 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a-H₂), 4.12 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 17-H), 4.28 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a-H₂), 6.60 (s, 1H, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.80 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 21.6 (C-18), 23.3 (Ts-CH₃), 26.8, 28.8, 30.2, 30.3, 33.1, 39.2, 40.5, 40.7, 44.8 (C-13), 49.7 (C-14), 55.2 (3-OMe), 71.9 (C-16a), 75.4 (C-17), 111.9 (C-2), 113.4 (C-4), 127.0 (C-1), 129.8 (C-2' és C-6'), 132.6 (C-3' és C-5'), 132.6 (C-16), 133.1 (C-1), 138.0 (C-5), 144.7 (C-4), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-17 α ,16 α -epoximetilén-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (148)

Előállítása a 6.4.12.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.25 (s, 3H, 18-H₃), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 3.19 (m, 1H, 16-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.15 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, 16a-H₂), 4.77 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, 16a-H₂), 4.84 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 17-H), 6.60 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4-H); 6.72 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H); 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 23.3 (C-18), 27.2, 29.1, 30.5, 32.1, 35.8, 37.3, 39.2, 42.4, 45.2 (C-13), 53.4, 55.2, (3-OMe), 75.8 (C-16a), 94.2 (C-17), 111.8 (C-2), 113.4 (C-4), 127.2 (C-1), 133.0 (C-10), 137.9 (C-5), 157.3 (C-3).

3-Metoxi-16 β -acetoximetil-17 β -hidroximetil-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (135a)

Előállítása a 6.4.8.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.08 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.78 (m, 2H, 6-H₂), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 4.17 (m, 2H, 16-H₂), 6.60 (s, 1H, 4-H), 6.72 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 21.0 (C-18), 27.9, 27.8, 28.8, 29.0, 29.0, 29.3 (Ac-CH₃), 30.4, 38.5 (C-8), 40.8 (C-9), 43.5 (C-13), 44.9 (C-14), 50.2 (C-16), 55.2 (3-OMe), 66.9 (C-16a), 84.6 (C-17), 112.0 (C-2), 113.2 (C-4), 127.5 (C-1), 133.6 (C-10), 137.9 (C-5), 157.2 (C-3), 171.3 (C=O).

3-Metoxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (135b)

Előállítása a 6.4.6.-os fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.95 (s, 3H, 18-H₃), 2.79 (m, 2H, 6-H₂), 3.72 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 17-H), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.85 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, 16a-H₂), 3.88 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 16a-H₂), 6.60 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 28.9, 29.3, 30.0 (C-18), 30.4, 30.5, 32.1, 40.2, 43.3, 43.3, 45.3 (C-13), 51.2, 55.1 (3-OMe), 63.1 (C-16a), 85.4 (C-17), 111.8 (C-2), 113.3 (C-4), 127.4 (C-1), 133.2 (C-10), 138.3 (C-5), 157.2 (C-3).

3-Metoxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-16a,17-acetonid (135d)

Előállítása a 6.4.9.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.23 (s, 3H, 18-H₃), 1.36 és 2.17 (2 s, 6H, (CH₃)₂C), 3.14 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 6.60 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 2-H), 7.19 (dd, 1H, $J = 17.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 8.6, 19.8 (C-18), 28.5, 29.7, 29.8, 30.8, 32.5, 33.7, 36.4, 41.2, 44.5, 46.2, 51.5, 55.1, 55.2 (3-OMe), 62.1 (C-16a), 81.7 (C-17), 98.1 (C-20), 111.7 (C-2), 113.3 (C-4), 127.5 (C-1), 133.2 (C-10), 138.5 (C-5), 157.1 (C-3).

3-Metoxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-16a,17-fenilborát (135e)

Előállítása a 6.4.10.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.16 (s, 3H, 18- H_3), 2.81 (m, 2H, 6- H_2), 3.79 (s, 3H, 3-OMe), 3.87 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a- H_2), 4.23 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, 17-H), 4.27 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 16a- H_2), 6.62 (s, 1H, 4-H), 6.75 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.43 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.86 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 23.8 (C-18), 26.7, 29.1, 30.4, 30.5, 32.4, 35.9, 39.3, 41.4, 45.2 (C-13), 49.5, 55.2 (3-OMe), 63.9 (C-16a), 78.5 (C-17), 112.0 (C-2), 113.3 (C-4), 127.4 (C-1), 127.5 (C-2' és C-6'), 130.6 (C-4'), 133.2 (C-10), 133.9 (C-3' és C-5'), 137.8 (C-5), 157.3 (C-3).

3-Metoxi-16 β -p-toluolszulfonilmetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (145)

Előállítása a 6.4.11.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/ CH_2Cl_2 (1:1 v/v%) eleggyel. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.96 (s, 3H, 18- H_3), 2.45 (s, 3H, Ts- H_3), 2.78 (m, 2H, 6- H_2), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.07 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 16a- H_2), 4.12 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, 17-H), 4.28 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 16a- H_2), 6.60 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, 1-H), 7.35 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.80 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 21.6 (C-18), 23.3 (Ts- CH_3), 26.8, 28.8, 29.7, 30.3, 30.3, 33.1, 39.2, 40.5, 40.7, 44.8 (C-13), 49.8 (C-14), 55.2 (3-OMe), 71.9 (C-16a), 75.5 (C-17), 111.9 (C-2), 113.4, (C-4), 127.0 (C-1), 127.9 (C-2' és C-6'), 129.8 (C-3' és C-5'), 132.6 (C-10), 133.2 (C-1), 138.0 (C-5), 144.7 (C-4'), 157.4 (C-3).

3-Metoxi-17 β ,16 β -epoximetilén-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (149)

Előállítása a 6.4.12.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.25 (s, 3H, 18- H_3), 2.80 (m, 2H, 6- H_2), 4.79 (s, 3H, 3-OMe), 4.15 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz, 16a- H_2), 4.77 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, 16a- H_2), 4.84 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, 17-H), 6.60 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 23.3 (C-18), 27.2, 29.2, 30.5, 32.1, 35.9, 37.3, 39.2, 42.4, 45.2 (C-13), 53.4, 55.2 (3-OMe), 75.8 (C-16a), 94.3 (C-17), 111.8 (C-2), 113.4 (C-4), 124.2 (C-1), 133.0 (C-10), 137.9 (C-5), 157.3 (C-3).

3-Metoxi-16 α -acetoximetil-17 β -acetoxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (31g)

Előállítása a 6.4.13.-as fejezetben leírt módszer szerint. Olajos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.08 (s, 3H, 18- H_3), 2.00 (s, 3H, Ac- H_3), 2.05 (s, 3H, Ac- H_3), 2.84 (d, 2H, $J = 3.0$ Hz, 6- H_2), 3.79 (s, 3H, 3-OMe), 4.15 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, 16a- H_2), 4.81 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 17-H), 6.63 (s, 1H, 4-H), 6.73 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 20.9 (Ac- CH_3), 21.30 (Ac- CH_3), 28.4, 29.1, 29.6, 29.8 (C-18), 30.4, 33.1, 40.4 (C-8), 40.8 (C-9), 44.1 (C-13), 44.7 (C-14), 51.9 (C-16), 55.2 (3-OMe), 66.4 (C-16a), 84.6 (C-17), 111.9 (C-2), 113.4 (C-4), 127.3 (C-1), 132.7 (C-10), 138.2 (C-5), 157.4 (C-3), 170.6 (C=O), 171.0 (C=O).

3-Metoxi-16β-acetoximetil-17α-acetoxi-13α-ösztetra-1,3,5(10)-trién (32g)

Előállítása a 6.4.13.-as fejezetben leírt módszer szerint. Olajos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.02 (s, 3H, 18-H₃), 2.00 (s, 3H, Ac-H₃), 2.07 (s, 3H, Ac-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.05 (m, 2H, 16a-H₂), 5.30 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, 17-H), 6.61 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 20.9 (Ac-CH₃), 21.0 (Ac-CH₃), 23.8 (C-18), 26.2; 28.3, 30.5, 33.1, 39.7, 42.1, 42.9, 44.1 (C-13), 48.8, 55.2 (3-OCH₃), 66.9 (C-16a), 76.5 (C-17), 111.7 (C-2), 113.6 (C-4), 127.0 (C-1), 132.1 (C-10), 137.9 (C-5), 170.7 (C=O), 170.8 (C=O).

3-Metoxi-16α-acetoximetil-17α-acetoxi-13α-ösztetra-1,3,5(10)-trién (134c)

Előállítása a 6.4.13.-as fejezetben leírt módszer szerint. Olajos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.05 (s, 3H, 18-H₃), 2.02 (s, 3H, Ac-H₃), 2.06 (s, 3H, Ac-H₃), 2.81 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 4.12 (m, 2H, 16a-H₂), 5.34 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, 17-H), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 20.9 (18-CH₃), 20.9 (Ac-CH₃), 24.2 (C-18), 26.6, 28.7 (Ac-CH₃), 29.3, 30.3, 30.5, 33.4, 36.9 (C-8), 40.5 (C-9), 41.1 (C-14), 44.3 (C-13), 49.7 (C-16), 55.2 (3-OMe), 65.1 (C-16a), 111.8 (C-2), 113.5 (C-4), 126.9 (C-1), 132.4 (C-10), 137.9 (C-5), 157.4 (C-3), 170.8 (C=O), 170.9 (C=O).

3-Metoxi-16β-acetoximetil-17β-acetoxi-13α-ösztetra-1,3,5(10)-trién (135c)

Előállítása a 6.4.13.-as fejezetben leírt módszer szerint. Olajos termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.08 (s, 3H, 18-H₃), 1.98 (s, 3H, Ac-H₃), 2.02 (s, 3H, Ac-H₃), 2.81 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 4.01 (dd, 1H, *J* = 11.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 16a-H₂); 4.10 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz, 16a-H₂), 5.12 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 17-H), 6.61 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, 4-H), 6.72 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 20.8 (Ac-CH₃), 21.2 (Ac-CH₃), 28.6, 29.7, 30.0 (C-18), 30.4, 31.3, 32.4, 39.8, 40.2, 43.5, 44.9 (C-13), 55.1 (3-OMe), 63.9 (C-16a), 83.4 (C-17), 111.9 (C-2), 113.0 (C-4), 127.5 (C-1), 132.8 (C-10), 138.0 (C-5), 157.3 (C-3), 170.4 (C=O), 171.0 (C=O).

3-Benziloxi-13α-ösztetra-1,3,5(10)-trién (136)

Előállítása a 6.4.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. A termék fizikai adatai megegyeznek a [117]-es hivatkozásban leírtakkal.

3-Benziloxi-16-hidroximetilidén-13α-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (137)

Előállítása a 6.4.2.-es fejezetben leírt módszer szerint. Átkristályosítás CH₂Cl₂/hexán (1:1 v/v) elegyből. Fehér kristályos termék. A termék fizikai adatai megegyeznek a [117]-es hivatkozásban leírtakkal.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.15 (s, 3H, 18-H₃), 2.81 (m, 2H, 6-H₂), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.68 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 6.77 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2-H), 7.09 (s, 1H, =CH), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, 3'- és 5'-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 24.7, 25.9 (C-18), 27.7, 27.9, 30.4, 30.9, 41.1, 43.6, 44.6, 47.8, 51.2 (C-13), 62.1, 64.4, 69.9, 112.7 (C-2), 114.6 (C-4), 127.0 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 132.1 (C-10), 137.2 (C-1'), 138.0 (C-5), 156.8 (C-3), 223.4 (C=O).

3-Benziloxi-16 α -hidroximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (138a) és 3-benziloxi-16 β -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (139a)

Előállítás a 6.4.3.-as fejezetben leírt módszer szerint. A termékek fizikai adatai megegyeznek a [117]-es hivatkozásban leírtakkal.

3-Benziloxi-16 α -acetoximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (138b) és 3-benziloxi-16 β -acetoximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (139b)

Előállítás a 6.4.4.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (75:25 v/v%) eluenssel.

138b: Olajos termék. ¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.08 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.79 (m, 2H, 6-H₂), 3.51 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 17-H), 4.12 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, J = 6.5 Hz, 16a-H₂), 4.23 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, J = 6.0 Hz, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.68 (s, 1H, 4-H), 6.79 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 2-H), 7.16 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, J = 7.5 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 3'-H és 5'-H), 7.42 (d, 2H, J = 7.5 Hz, 2'-H és 6'-H).

139b: Fehér szilárd anyag. ¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.99 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.79 (m, 2H, 6-H₂), 3.65 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 17-H), 4.05 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, J = 5.0 Hz, 16a-H₂), 4.37 (m, 1H, 16a-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.68 (d, 1H, J = 2.2 Hz, 4-H), 6.77 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.2 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.29 (t, 1H, J = 7.2 Hz, 4'-H), 7.35 (t, 2H, J = 7.2 Hz, 3'- és 5'-H), 7.40 (d, 2H, J = 7.2 Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 21.0 (Ac-CH₃), 28.9, 29.0, 30.3 (C-18), 30.4, 31.8, 32.0, 39.9, 42.3, 43.8, 44.9 (C-13), 51.9, 64.5 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 82.2 (C-17), 112.7 (C-2), 114.3 (C-4), 127.4 (C-1), 127.6 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 133.7 (C-10), 137.4 (C-1'), 138.1 (C-5), 156.4 (C-3), 171.8 (Ac-C=O).

3-Benziloxi-16 α -acetoximetil-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (140)

Előállítás a 6.4.5.-ös fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.05 (s, 3H, 18-H₃), 2.05 (s, 3H, Ac-H₃), 2.84 (m, 2H, 6-H₂), 4.30 (d, 2H, J = 4.0 Hz, 16a-H₂), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.70 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 4-H), 6.78 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 3'-H és 5'-H), 7.42 (d, 2H, J = 7.5 Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 20.8 (C-18), 24.5 (Ac-CH₃), 25.6, 28.5, 30.3, 32.8, 41.4, 41.8, 45.2, 47.6, 50.2 (C-13), 63.3 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 112.6 (C-2), 114.6 (C-4), 126.9 (C-1), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 132.0 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.8 (C-3), 170.8 (Ac-C=O), 219.6 (C-17 C=O).

3-Benziloxi-16 β -acetoximetil-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (141)

Előállítás a 6.4.5.-ös fejezetben leírt módszer szerint. Olajos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.14 (s, 3H, 18-H₃), 1.96 (s, 3H, Ac-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 4.18 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, J = 6.5 Hz, 16a-H₂), 4.30 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, J = 4.5 Hz, 16a-H₂), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.69 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, J = 9.0 Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, J = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, J = 7.5 Hz, 3'-H és 5'-H), 7.42 (d, 2H, J = 7.5 Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 20.9 (C-18), 25.2, 26.1 (Ac-CH₃), 27.8, 27.9, 29.7, 30.3, 31.0, 41.0, 42.6, 42.9, 47.6, 50.4 (C-13), 64.3 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 112.6

(C-2), 114.5 (C-4), 127.0 (C-1), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 132.2 (C-10), 137.2 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.7 (C-3), 170.8 (Ac-C=O), 218.5 (C-17 C=O).

3-Metoxi-16 α -acetoximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (142a)

Előállítás a 6.4.8.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.04 (s, 3H, 18-H₃), 2.08 (s, 3H, Ac-H₃), 2.79 (m, 2H, 6-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.43 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'- és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 21.1 (C-18), 23.3 (Ac-CH₃), 26.8, 28.8, 28.8, 29.7, 30.3, 30.4, 33.3, 39.1, 40.5, 40.7, 44.8 (C-13), 49.8 (C-16), 65.4 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 75.7 (C-17), 112.6 (C-2), 114.5 (C-4), 127.1 (C-1), 127.4 (C-2' és -6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 133.1 (C-10), 137.3 (C-5), 138.1 (C-3), 156.7 (C=O).

3-Benziloxi-16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (142b)

Előállítás a 6.4.6.-os fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (5:95 v/v%) eluenssel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 0.88 (s, 3H, 18-H₃), 2.71 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, 6-H₂), 5.03 (s, 2H, Bn-H₂), 6.68 (s, 1H, 4-H), 6.75 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.41 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, DMSO-d₆): 24.2 (C-18), 26.7, 28.5, 30.0, 30.5, 33.4, 40.3, 41.1, 41.1, 44.4 (C-13), 49.6, 63.4 (C-16a), 69.05 (Bn-CH₂), 73.8 (C-17), 112.5 (C-2), 114.3 (C-4), 126.9 (C-1), 127.5 (C-2' és C-6'), 127.7 (C-4), 128.4 (C-3' és C-5'), 132.7 (C-10), 137.4 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.1 (C-3).

3-Benziloxi-16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-16a,17-acetonid (142d)

Előállítás a 6.4.9.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 0.93 (s, 3H, 18-H₃), 1.25 és 1.39 (2 s, 6H (CH₃)₂C), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 3.74 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, 16a-H₂), 4.05 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 16a-H₂), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.23 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.33 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.39 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.45 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 19.8 (C-18), 28.6 és 29.0 (2 C, (CH₃)₂C), 29.8, 29.9, 30.8, 32.5, 33.7, 36.4, 41.2, 44.5, 45.0 (C-13), 51.6, 62.1 (C-16'), 69.9 (Bn-CH₂), 81.7 (C-17), 97.4 (CH₃)₂C, 112.43 (C-2), 114.3 (C-4), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.5 (C-1), 127.8 (C-4), 127.8 (C-3' és C-5'), 133.5 (C-10), 137.4 (C-1), 138.6 (C-5), 156.4 (C-3).

3-Benziloxi-16 α -hidroximetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-16a,17-fenilborát (142e)

Előállítás a 6.4.10.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

¹H NMR (δ , ppm, CDCl₃): 1.16 (s, 3H, 18-H₃), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 3.87 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a-H₂), 5.04 (s, 2H, Bn-H₂); 6.70 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4-H); 6.82 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.38 (dd, 4H, $J = 16.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 3'-H és 5'-H, 3''-H és 5''-H), 7.44 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H, 4''-H), 7.86 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2''-H és 6''-H). ¹³C NMR (δ , ppm, CDCl₃): 23.8 (C-18), 26.7; 29.1, 30.4, 32.4, 35.9, 39.3, 41.4, 45.2 (C-13), 49.5, 63.7 (C-1''), 63.9 (C-16a), 70.0 (Bn-CH₂), 78.5 (C-17), 112.8 (C-2), 114.4 (C-4), 127.4 (C-2'' és C-6''), 127.5 (C-3'' és C-5'') 127.8 (C-1), 128.5 (C-2' és C-6'), 133.5 (C-4''), 133.5 (C-10), 133.9 (C-3' és C-5'), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.6 (C-3).

3-Benziloxi-16 α -p-toulolszulfonilmetil-17 α -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (146)

Előállítás a 6.4.11.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.97 (s, 3H, 18- H_3), 2.45 (s, 3H, Ts- H_3), 2.78 (m, 2H, 6- H_2), 4.07 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a- H_2), 4.12 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 17-H), 4.28 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a- H_2), 5.03 (s, 2H, Bn- H_2), 6.69 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4-H), 6.79 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 1-H), 7.35 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H és 6'-H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7.81 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2''-H és 6''). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 21.6 (C-18), 23.3 (Ts- CH_3), 26.8, 28.8, 30.2, 30.3, 33.1, 39.2, 40.5, 40.7, 44.8 (C-13), 49.7 (C-14), 69.9 (C-16a), 71.9 (Bn- CH_2), 75.5 (C-17), 112.7 (C-2), 114.5 (C-4), 127.0 (C-1), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 127.9 (C-2'' és C-6''), 128.5 (C-3' és C-5'), 129.8 (C-3'' és C-5''), 132.9 (C-10), 133.1 (C-1'), 137.3 (C-1'), 138.0 (C-5), 144.7 (C-4''), 156.7 (C-3).

3-Benziloxi-17 α ,16 α -epoximetilén-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (150)

Előállítás a 6.4.12.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.26 (s, 3H, 18- H_3), 2.80 (m, 2H, 6- H_2), 3.20 (m, 1H, 16-H), 4.15 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz, 16a- H_2), 4.78 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 16a- H_2), 4.85 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, 17-H), 5.04 (s, 2H, Bn- H_2), 6.70 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4-H), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.39 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.43 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 23.3 (C-18), 27.2, 29.2, 30.4, 32.1, 35.9, 37.3, 39.2, 42.4, 45.2 (C-13), 53.4, 69.9 (Bn- CH_2), 75.8 (C-16a), 94.2 (C-17), 112.6 (C-2), 114.5 (C-4), 127.2 (C-1), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 133.3 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.6 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -acetoximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (143a)

Előállítás a 6.4.8.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.98 (s, 3H, 18- H_3), 2.07 (s, 3H, Ac- H_3), 2.79 (m, 2H, 6- H_2), 3.64 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, 17-H), 4.05 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 16- H_2), 4.37 (t, 1H, $J = 11.0$ Hz, 16- H_2), 5.02 (s, 2H, Bn- H_2), 6.68 (s, 1H, 4-H), 6.75 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'- és 6'-H).

3-Benziloxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (143b)

Előállítás a 6.4.6.-os fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 0.85 (s, 3H, 18- H_3), 2.71 (s, 2H, 6- H_2), 4.38 (m, 2H, 16a- H_2), 5.03 (s, 2H, Bn- H_2), 6.68 (s, 1H, 4-H), 6.75 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.41 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'-H és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 23.4 (C-18), 26.1; 27.8, 28.1, 30.0, 32.8, 41.9, 42.1, 43.4 (C-13), 45.0, 46.6, 63.6 (C-16a), 68.9 (Bn- CH_2), 72.9 (C-17), 112.3 (C-2), 114.2 (C-4), 126.7 (C-1), 127.4 (C-3' és C-5'), 127.6 (C-4'), 128.3 (C-2' és C-6'), 132.4 (C-10), 137.3 (C-1'), 137.8 (C-5), 156.0 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-16a,17-acetonid (143d)

Előállítás a 6.4.9.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.93 (s, 3H, 18- H_3), 1.25 és 1.39 (2 s, 6H, 2 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.80 (m, 2H, 6- H_2), 3.74 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, 16a- H_2), 4.05 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 16a- H_2), 6.72 (s, 1H, 4-H), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.5$

Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.31 (m, 1H, 4'-H), 7.45 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.40 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'- és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 19.8 (C-18), 28.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 29.0, 29.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 29.9, 30.8, 32.5, 33.7, 36.4, 41.2, 44.5, 45.0 (C-13), 51.6, 62.1 (C-16a), 69.9 (Bn- CH_2), 81.7 (C-17), 97.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 112.4 (C-2), 114.3 (C-4), 127.4 (C-2' és -6'), 127.5 (C-1), 127.6 (C-4'), 128.5 (C-3' és -5'), 133.5 (C-10), 137.4 (C-1'), 138.5 (C-5), 156.4 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-16a,17-fenilborát (143e)

Előállítás a 6.4.10.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.16 (s, 3H, 18- H_3), 2.80 (m, 2H, 6- H_2), 3.87 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a- H_2), 4.23 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, 17-H), 4.26 (dd, 1H, $J = 11.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 16a- H_2), 5.04 (s, 2H, Bn- H_2), 6.70 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4-H), 6.82 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.38 (dd, 4H, $J = 16.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 3'-H és 5'-H, 3''-H és 5''-H), 7.44 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 2'-H és 6'-H, 4''-H), 7.86 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2''-H és 6''-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 23.8 (C-18), 26.7, 29.1, 30.4, 30.5, 32.4; 35.9, 39.3, 41.4, 45.2 (C-13), 49.5, 63.7 (C-1'), 63.9 (C-16a), 70.0 (Bn- CH_2), 78.5 (C-17), 112.8 (C-2), 114.4 (C-4), 127.4 (C-2'' és C-6''), 127.5 (C-3'' és C-5''), 127.8 (C-1), 128.5 (C-2' és C-6'), 130.6 (C-4''), 133.5 (C-10), 133.9 (C-3' és C-5'), 137.7 (C-1'), 137.9 (C-5), 156.6 (C-3).

3-Benziloxi-16 β -p-toluolszulfonilmetil-17 β -hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (147)

Előállítás a 6.4.11.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/ CH_2Cl_2 (1:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.94 (s, 3H, 18- H_3), 2.45 (s, 3H, Ts- H_3), 2.73 (s, 2H, 6- H_2), 3.78 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, 17-H), 4.02 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 16- H_2), 4.25 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz, 16a- H_2), 5.02 (s, 2H, Bn- H_2), 6.67 (s, 1H, 4-H), 6.78 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.35 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H és 6'-H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7.80 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2''-H és 6''-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 21.6 (C-18), 28.8, 29.0, 30.0 (Ts- CH_3), 30.4, 31.5, 31.9, 39.9, 41.8, 43.7, 45.0 (C-13), 50.93 (C-14), 69.9 (C-16a), 70.9 (Bn- CH_2), 82.2 (C-17), 112.7 (C-2), 114.4 (C-4), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.6 (C-1), 127.8 (C-4'), 127.9 (C-2'' és C-6''), 128.5 (C-3' és C-5'), 129.9 (C-3'' és C-5''), 133.1 (C-1'), 133.4 (C-10), 137.3 (C-1'), 138.1 (C-5), 144.7 (C-4''), 156.5 (C-3).

3-Benziloxi-17 β ,16 β -epoximetilén-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién (151)

Előállítás a 6.4.12.-es fejezetben leírt módszer szerint. Fehér kristályos termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 0.70 (s, 3H, 18- H_3), 2.90 (m, 2H, 6- H_2), 3.99 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 16a- H_2), 4.77 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 16a- H_2), 4.80 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 17-H), 5.04 (s, 2H, Bn- H_2), 6.73 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, 4-H), 6.79 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2-H), 7.24 (s, 1H, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.44 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 26.1 (C-18), 29.0, 29.5, 30.7, 32.7, 34.0, 38.0, 42.3, 42.5, 45 (C-13), 52.9, 69.9 (C-16a), 75.4 (Bn- CH_2), 75.8, 98.1 (C-17), 112.4 (C-2), 114.5 (C-4), 127.2 (C-1), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 133.2 (C-10), 137.4 (C-1'), 138.4 (C-5), 156.6 (C-3).

3-Benziloxi-16 α -acetoximetil-17 β -acetoxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (138c)

Előállítása a 6.4.13.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.08 (s, 3H, 18- H_3), 2.00 (s, 3H, Ac- H_3), 2.05 (s, 3H, Ac- H_3), 2.82 (m, 2H, 6- H_2), 4.15 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, 16a- H_2), 4.82 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 17-H), 5.04 (s, 2H, Bn- H_2), 6.72 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4-H), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.43 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'-H és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 20.9 (Ac- CH_3), 21.3 (Ac- CH_3), 28.4, 29.1, 29.6; 29.8 (C-18), 30.4, 33.1, 40.4, 40.8, 44.1 (C-13), 44.7, 51.9, 66.9 (C-16a), 69.9 (Bn- CH_2), 84.6 (C-17), 112.6 (C-2), 114.4 (C-4), 127.3 (C-1), 127.5 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 132.9 (C-10), 137.3 (C-1'), 138.5 (C-5), 156.6 (C-3), 170.6 (C=O), 171.0 (C=O).

3-Benziloxi-16 β -acetoximetil-17 β -acetoxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (139c)

Előállítása a 6.4.13.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.02 (s, 3H, 18- H_3); 2.00 (s, 3H, Ac- H_3), 2.07 (s, 3H, Ac- H_3), 2.82 (m, 2H, 6- H_2), 4.05 (m, 2H, 16a- H_2), 5.03 (s, 2H, Bn- H_2), 5.31 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 17-H), 6.70 (s, 1H, 4-H); 6.79 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.22 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 1-H); 7.31 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 3'-H and 5'-H), 7.43 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, 2'-H and 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 20.9 (Ac- CH_3), 21.0 (Ac- CH_3), 23.8 (18- CH_3), 26.2, 28.3, 30.5, 33.1, 39.7, 42.1, 42.8, 44.1 (C-13), 48.8, 66.9 (C-16a), 70.0 (Bn- CH_2), 76.5 (C-17), 112.6 (C-2), 114.6 (C-4), 126.9 (C-1), 127.4 (C-2' and C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' and C-5'), 132.4 (C-10), 137.3 (C-1'), 138.0 (C-5), 156.7 (C-3), 170.7 (C=O), 171.0 (C=O).

3-Benziloxi-16 α -acetoximetil-17 α -acetoxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (142c)

Előállítása a 6.4.13.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

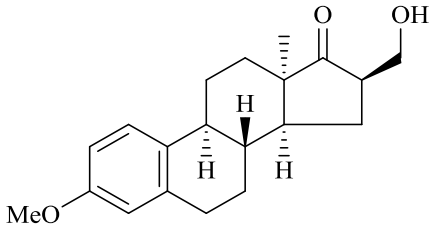
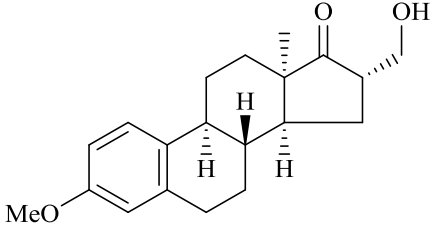
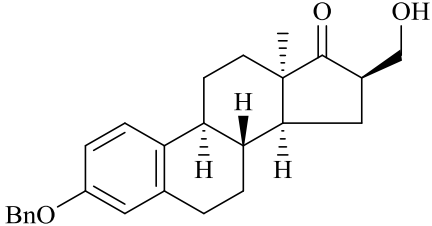
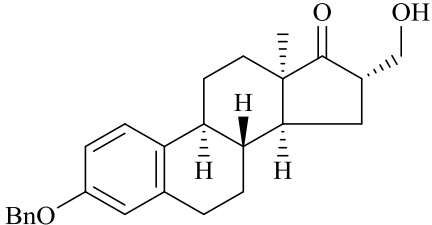
^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.05 (s, 3H, 18- H_3); 2.03 (s, 3H, Ac- H_3), 2.07 (s, 3H, Ac- H_3), 2.80 (m, 2H 6- H_2), 4.02 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 16a- H_2), 5.03 (s, 2H, Bn- H_2), 5.34 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, 17-H), 6.70 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 4-H), 6.78 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.43 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 20.9 (Ac- CH_3), 20.9 (Ac- CH_3), 24.2 (C-18), 26.6, 28.7, 30.3, 30.5, 33.4; 36.9, 40.5, 41.2; 44.2 (C-13), 49.7, 65.1 (C-16a), 70.0 (Bn- CH_2), 76.0 (C-17), 112.6 (C-2), 114.5 (C-4), 126.9 (C-1), 127.4 (C-3' és C-5'), 132.7 (C-10), 137.3 (C-1'), 138.0 (C-5), 156.7 (C-3), 170.8 (C=O), 170.9 (C=O).

3-Benziloxi-16 β -acetoximetil-17 β -acetoxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién (143c)

Előállítása a 6.4.13.-as fejezetben leírt módszer szerint. Fehér szilárd termék.

^1H NMR (δ , ppm, CDCl_3): 1.26 (s, 3H, 18- H_3), 2.00 (s, 3H, Ac- H_3), 2.02 (s, 3H, Ac- H_3), 2.80 (m, 2H, 6- H_2), 4.01 (m, 16a- H_2), 4.11 (m, 1H, 16a- H_2), 5.03 (s, 2H, Bn- H_2), 5.12 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 17-H), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2-H), 7.17 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.32 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.43 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2'-H és 6'-H). ^{13}C NMR (δ , ppm, CDCl_3): 20.9 (Ac- CH_3), 21.2 (Ac- CH_3), 28.6, 29.7, 30.2 (C-18), 30.4, 31.3, 32.4, 39.9, 40.2, 43.5, 44.9 (C-13), 51.4, 64.0, (C-16a), 69.9 (Bn- CH_2); 83.4 (C-17), 112.7 (C-2), 114.4 (C-4), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.6 (C-1), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 133.1 (C-10), 137.3 (C-1'), 138.1 (C-5), 156.6 (C-3), 170.4 (C=O), 170.9 (C=O).

11.5. A 4.5.-ös fejezetben szereplő vegyületek fizikai adatai, melyek nem szerepeltek a 11.4.-es mellékletben

Szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet, molekulatömeg (g/mol)	Hozam	Op.: (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	R_f
152		C ₂₀ H ₂₆ O ₃ 314,42	18,0	163–166	+21	0,65 (ss B)
153			81,1	116–118	–32	0,60 (ss B)
154		C ₂₆ H ₃₀ O ₃ 390,51	17,9	143–145	+14	0,55 (ss B)
155			79,8	114–116	–40	0,50 (ss B)

3-Metoxi-16β-hidroximetil-13α-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (152)

Előállítása a 6.5.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.15 (s, 3H, 18-H₃), 2.78 (m, 2H, 6-H₂), 3.71 (m, 2H, 16a-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 6.60 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 24.7, 25.9 (C-18), 27.8, 27.9, 30.4, 30.9, 41.1, 43.6, 44.6, 47.8, 51.2 (C-13), 55.2 (3-OMe), 64.4 (C-16a), 111.9 (C-2), 113.5 (C-4), 127.0 (C-1), 131.8 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3), 223.5 (C-17).

3-Metoxi-16α-hidroximetil-13α-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (153)

Előállítása a 6.5.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (1:1 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.04 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.73 (m, 1H, 16a-H₂), 3.77 (s, 3H, 3-OMe), 3.89 (m, 1H, 16-H₂), 6.61 (s, 1H, 4-H), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (δ,

ppm, CDCl₃): 24.9 (C-18), 25.0, 28.5, 28.6, 30.3, 32.8, 44.4, 42.0, 47.8, 47.9, 50.6 (C-13), 55.2 (3-OMe), 63.0 (C-16a), 111.8 (C-2), 113.6 (C-4), 126.9 (C-1), 131.7 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3), 223.7 (C-17).

3-Benziloxi-16β-hidroximetil-13α-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (154)

Előállítása a 6.5.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása hexán/CH₂Cl₂ (1:2 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.15 (s, 3H, 18-H₃), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 3.72 (m, 2H, 16a-H₂), 5.02 (s, 2H, Bn-H₂), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4'-H), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, 3'-H és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 24.7, 25.9 (C-18), 27.8, 27.9, 30.4, 30.9, 41.1, 43.6, 44.6, 47.8, 51.2 (C-13), 64.4 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 112.7 (C-2), 114.5 (C-4), 127.0 (C-1), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 132.1 (C-10), 137.2 (C-1'), 138.0 (C-5), 156.8 (C-3), 223.4 (C-17).

3-Metoxi-16α-hidroximetil-13α-ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (155)

Előállítása a 6.5.1.-es fejezetben leírt módszer szerint. Oszlopkromatográfiás tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ (1:99 v/v) eleggyel. Fehér szilárd termék.

¹H NMR (δ, ppm, CDCl₃): 1.05 (s, 3H, 18-H₃), 2.83 (m, 2H, 6-H₂), 3.73 (dd, 1 H, *J* = 10.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 16a-H₂), 3.89 (dd, 1H, *J* = 10.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 16a-H₂), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-H), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 3'-H és 5'-H), 7.42 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2'-H és 6'-H). ¹³C NMR (δ, ppm, CDCl₃): 24.9 (C-18), 25.0, 28.5, 28.5, 30.3, 32.8, 41.4, 42.0, 47.8, 47.9, 50.6 (C-13), 63.0 (C-16a), 69.9 (Bn-CH₂), 112.6 (C-2), 114.6 (C-4), 126.9 (C-1), 127.4 (C-2' és C-6'), 127.8 (C-4'), 128.5 (C-3' és C-5'), 132.0 (C-10), 137.2 (C-1'), 138.0 (C-5), 156.8 (C-3), 223.7 (C-17).