

D-gyűrűben módosított, heteroatomot tartalmazó  
szteroidok szintézise

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Szájli Ágota

Témavezetők:

Dr. Schneider Gyula

Dr. Wölfling János

Szegedi Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszék



Szeged

2006

## 1. Bevezetés és célkitűzések

A szteroidok a természetes szénvegyületek egy jelentős csoportját alkotják. Számos képviselőjük rendelkezik biológiai hatással mind az emberi, mind az állati és növényi szervezetekben. Jelentős képviselőik a szteroid hormonok – nemi hormonok, mellékvesekéreg és metamorfózis hormonok – a szteroid szaponinok, a szteroid alkaloidok, az epesavak és a szívreható glikozidok.

A szteránvázas alapvegyületek szerkezetbizonyítása a múlt században gyakorlatilag megoldódott. Ezt követően a szteroidok főbb biológiai hatásának és szerkezetének ismeretében a szteroidkémikusok figyelme a vegyületek totál-, félszintetikus, majd újabban biomimetikus eljárásokkal történő előállítására, illetve azok szerkezetének módosítására irányult. Az utóbbi átalakítás a királis centrumok konfigurációjának változtatásával<sup>1-4</sup>, különböző funkciós csoportok, valamint heteroatom – oxigén, nitrogén, halogén – beépítésével<sup>5-8</sup>, gyűrűfelnyílási<sup>9</sup> és gyűrűzárási reakcióval<sup>10-12</sup>, valamint szteroid heterociklusok<sup>13-24</sup> szintézisével egyaránt megvalósítható. A szerkezetmódosítás a szerves kémiai kutatómunkának fontos módszere, miután a természetben előforduló vegyületek vázrendszerének változtatása nagy mértékben befolyásolhatja a vegyületek specifikus receptorkötődését és ezáltal a vegyület biológiai hatását. A szteroidkémikusok célja, hogy kémiai módosítások révén a biológiailag aktív szteroidok hatékonysága növekedjék, illetve szelektívebb hatás legyen elérhető.

Számos kutatási eredmény mutatja, hogy a szintetikus származékok vizsgálata jelentős eredményeket szolgáltat a biológiai és a biokémiai kutatásokhoz<sup>24-27</sup>. A klinikai tapasztalatok alapján az emlőrák egyes típusainál a rákos sejtek szaporodása és létképessége nagymértékben függ az ösztrogénektől. Az ösztrogén függő emlőrákos megbetegedések kezelésének két fontos módszere az aromatáz inhibitorok, illetve az antiösztrogén hatású vegyületek alkalmazása<sup>28</sup>. Az aromatáz inhibitorok csökkentik a szervezetben az ösztrogének *in situ* keletkezését, az antiösztrogének viszont meggátolják ezeknek a molekuláknak a specifikus receptorukhoz való kötődését<sup>29</sup>.

Az emlőrák kezelésében az első alkalmazott szelektív típusú P-450 aromataz inhibitor a formestan volt. Alkalmazását visszaszorította, hogy csak intramuscularisan adható, másrészt új, hatékony készítmények jelentek meg. A terápiás kezelés során használt szteroid típusú suicid elven működő aromatazinhibitorok szerkezetükben az androgénekhez hasonlítanak.

Az emlőrák kezelésében széles körben alkalmazott, kiemelkedő jelentőségű antiösztrogén vegyületek nem-szteroid típusú molekulák<sup>28,30</sup>. Mivel az ösztron különböző módon szubsztituált származékai szintén képesek antiösztrogén hatás kifejtésére, a terápiás hatás növelésére a figyelem az ösztradiol analógok felé fordult. Ennek eredményeként az utóbbi időben számos szubsztituált ösztradiol származék szintézisére és receptorkötődési vizsgálatára is sor került<sup>24,31-33</sup>.

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a C-7 $\alpha$ , C-11 $\beta$ , C-16 $\alpha$  és C-17 $\alpha$  helyzetben nagy szubsztituenst hordozó ösztradiol-származékokat az ösztrogén receptor meglehetősen jól köti<sup>31,32</sup>, valamint a nagy elektronegativitású halogénatomok, mint a fluor és a klóratom beépítése a szteránvázba kedvezően befolyásolhatják a szteroid molekula receptor kötődését<sup>34,35</sup>. POIRIER és munkatársai tapasztalták, hogy a 16 $\alpha$ -(3-halopropil)-ösztradiol és a 16 $\alpha$ -bromalkilamido-ösztradiol származékok gátolják a 17 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim működését, amely felelős az ösztronnak a nála hatásosabb ösztradiollá való alakításáért<sup>36,37</sup>. HEIMAN és munkatársai<sup>38</sup>, valamint FEVIG és munkatársai<sup>39</sup> arról számoltak be, hogy a szteránváz D-gyűrűjének halogénezése, főként a C-16 $\alpha$  helyzetben, olyan származékot eredményez, amely a bárány- és patkányméh ösztrogén receptorához a 17 $\beta$ -ösztradiolnál nagyobb receptor affinitással rendelkezik. A gyógyászatban a halogént tartalmazó ösztrogéneket az ösztrogén receptor-pozitív emlőrák, a halogéntartalmú D-homoszteroid származékokat egyéb rákos betegség diagnosztizálásra és kemoterápiás kezelésére használják<sup>30,40,41</sup>.

A D-homoszteroidok farmakológiai vizsgálata során kitűnt, hogy vannak köztük androgén, citotoxikus és gombaölő hatású vegyületek<sup>42</sup>. A D-homoszteroidok előállítása több lépéses reakcióval valósítható meg. A 13 $\beta$ -sorban a D-homoösztron totálszintetikus előállításáról elsőként ANANCHENKO és

munkatársai számoltak be<sup>43</sup>. D-homoszteroidok előállításának másik módja az öttagú D-gyűrű gyűrűbővülési reakciója. A gyűrűfelnytés, majd az azt követő gyűrűzárás több lépéses reakciósoron keresztül valósítható meg<sup>44-47</sup>.

A természetes heterociklusos szteroidok, mint a nitrogén tartalmú spiroketál, valamint aminacetál gyűrűt tartalmazó szteroid-alkaloidok, illetve -szaponinok, továbbá oxigéntartalmú lakton gyűrűvel rendelkező szívreható glikozidok és varangymérgek mellett a szteránváz A- vagy D-gyűrűjéhez kondenzált, mesterségesen előállított oxazol, izoxazol, oxazin, pirazol és pirimidin heterociklusok jelentősége gyógyászati alkalmazásuk révén nőtt. A heterociklusos szteroid-származékok potenciális inhibitorai a citokróm P450 aromataz<sup>48</sup>, illetve a 17 $\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzimnek<sup>24</sup>.

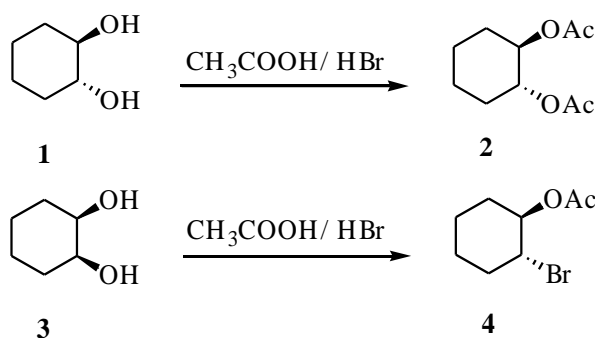
Mindezen szintetikus és biokémiai előzmények alapján tűztük ki célul új, farmakológiailag ígéretes halogéntartalmú ösztradiol-, valamint heterociklust hordozó 13 $\beta$ - és 13 $\alpha$ -androszt-5-én vázas vegyületek szintézisét és a vegyületek szerkezetkutatását, nagy figyelmet fordítva a 13 $\beta$  és a 13 $\alpha$  sorbeli analóg reakciók kemo-, regio- és sztereoselektivitásának vizsgálatára.

Az irodalmi előzmények jelentős része a megfelelő fejezetek elején található abból a megfontolásból, hogy ezek a kísérleti eredményektől elkülönítve, önállóan történő tárgyalása véleményünk szerint az érthetőség rovására menne.

## 2. Elméleti rész

2.1. Frontoldali szomszédcsoport részvétel vizsgálata a *cisz*- és *transz*-16-hidroxi-16-metilösztrea-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (23a, 24a, 25, 26) esetében, valamint a 16-brómmetilösztrea-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-17-acetát (32b, 36b, 40c, 42c) és 16-brómmetilösztrea-1,3,5(10)-trién-3,17-diol (32e, 36e, 40e, 42e) izomerek előállítása és szerkezetbizonyítása

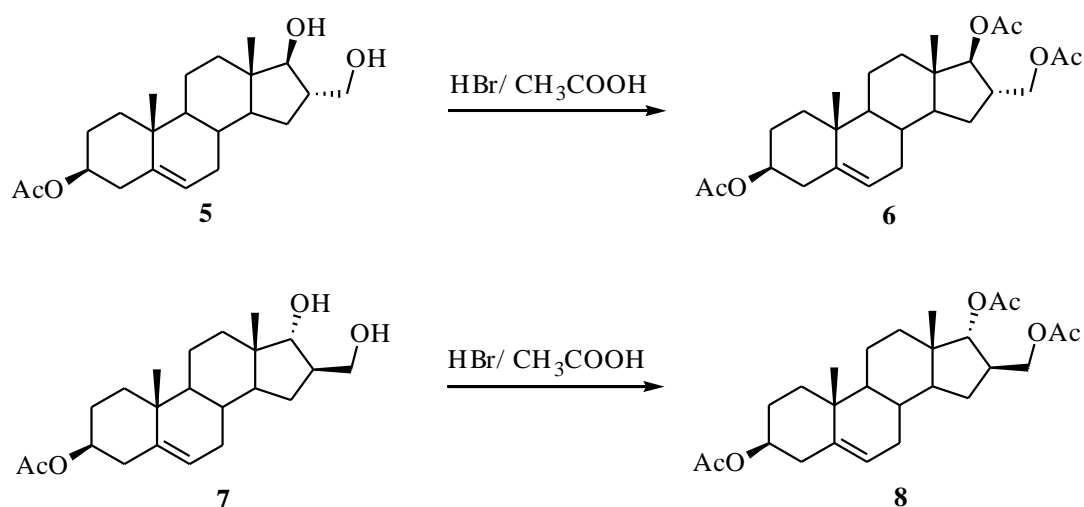
GOLDING és munkatársai megfigyelték, hogy a ciklohexándiol *cisz*- (3) és *transz*- (1) izomerei ecetsavas hidrogén-bromid hatására különböző módon viselkednek. A *transz*-ciklohexán-1,2-diol izomer (1) ecetsavas hidrogén-bromid hatására a megfelelő *transz* diacetát származékká (2) alakult át. A *cisz*-izomerből (3) pedig – a *transz*-izomerrel (1) ellentétben – WALDEN inverzióval *transz*-2-acetoxi-1-brom-ciklohexán (4) képződött<sup>49</sup> (1. ábra). Az  $\alpha,\beta$ -halohidrin származék képződési folyamatát a WINSTEIN és munkatársai által már más rendszereknél megismert és tanulmányozott frontoldali szomszédcsoport részvétellel értelmezték<sup>50</sup>.



1. ábra

SCHNEIDER és munkatársai az 1,2-dioloknál tapasztalt frontoldali szomszédcsoport részvételt az 1,3-diolokra terjesztették ki. A 16-hidroxi-16-metilösztrea-5-én-3,17-diol C-16 és C-17 királiscentrumai által meghatározott négy sztereoizomer 1,3-diol (5, 7; 2. ábra; 9, 14; 3. ábra) viselkedését vizsgálták hidrogén-bromid és ecetsav

jelenlétében<sup>51</sup>. A reakciók sztereospecifikusnak bizonyultak. GOLDING és munkatársai tapasztalataival egyezően a *transz*-izomerek (5, 7) esetében a megfelelő 17-acetoxi,16-acetoximetil szteroidszarmazékok (6, 8) keletkeztek. A *cisz*-izomerek (9, 14) a *transz*-izomerektől eltérően szubsztitúciós halogénezési reakcióban vettek részt és a megfelelő 17-acetoxi,16-brómmetil szarmazékok (13, 18) képződtek. A *transz* vegyületek (5, 7) ecetsavas hidrogén-bromid jelenlétében nukleofil acil szubsztitúciós reakcióban 17-acetoxi,16-acetoximetil szarmazékokká (6, 8) alakultak.

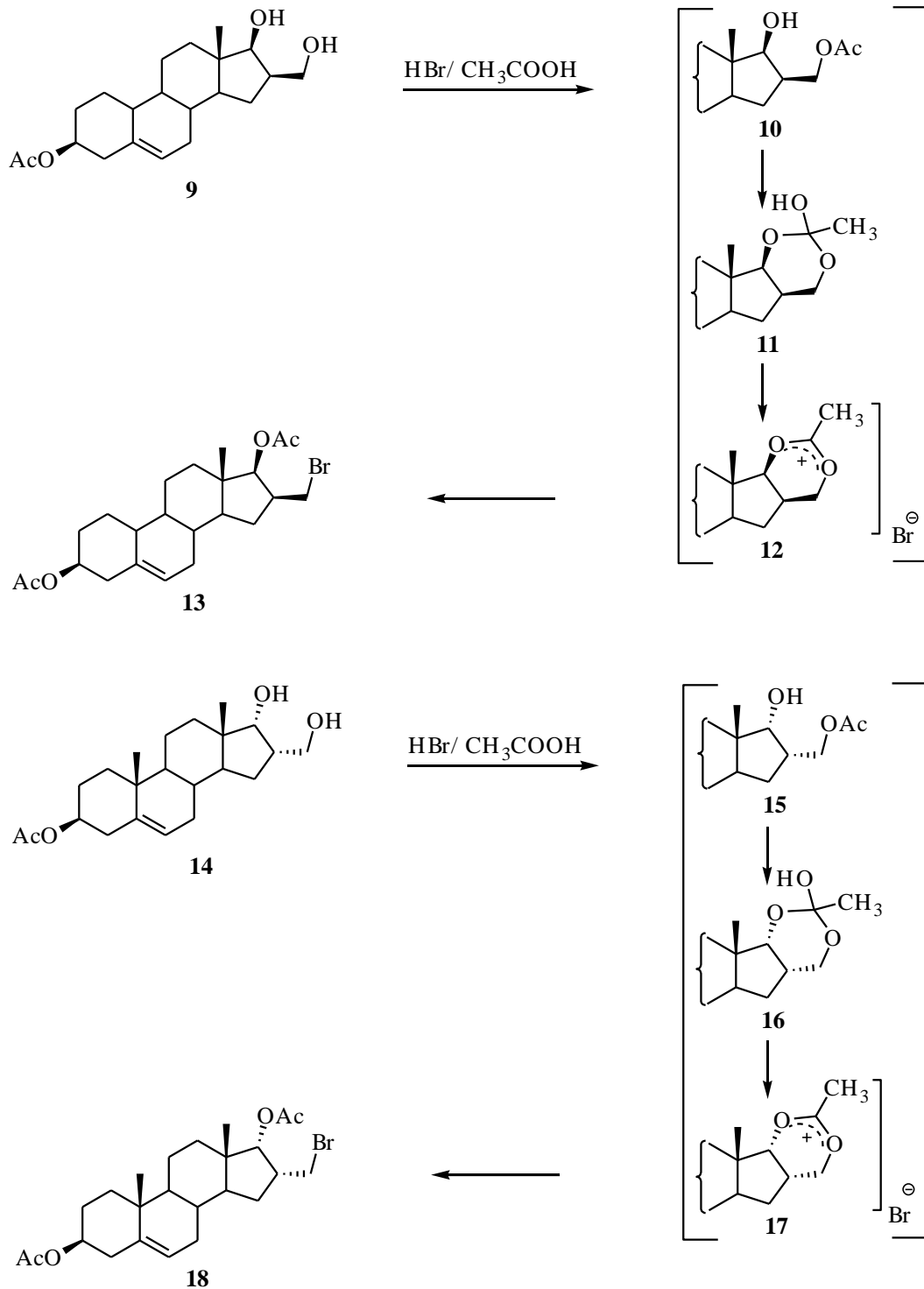


2. ábra

A *cisz*-izomereknél (9, 14) a folyamatot úgy értelmezték, hogy a reakció körülményei között monoacetát (10, 15) képződik (3. ábra). A monoacetát savas közegben hattaágú vegyes ortosav-ortoészterré (11, 16), majd ezt követően hattaágú acetoxónium kationná alakul át (12, 17). Az acetoxónium kation – az ambidens kationokra jellemző módon – a szomszédos szénatomon történő támadással 17 $\beta$ -acetoxi,16 $\beta$ -brómmetil (13) és 17 $\alpha$ -acetoxi,16 $\alpha$ -brómmetil (18) szarmazékokhoz vezetett.

HEIMAN és munkatársai<sup>38</sup>, valamint FEVIG és munkatársai<sup>39</sup> kutatási eredményeikben beszámoltak arról, hogy az ösztránváz D-gyűrűjének halogénezésével – kiváltképp a 16-os helyzetben – előállított szteroidszarmazékok

affinitása a bányában és patkányban lévő ösztrogén receptorokhoz nagyobb, mint a szervezetben képződő, biológiailag aktív  $17\beta$ -ösztradiol.



3. ábra

Továbbá az elmúlt évek során receptorkötődési vizsgálatokkal igazolták, hogy az ösztrozszármazékok 3-as helyzetű hidroxil és 17-es keto funkciója egyaránt fontos a vegyületek specifikus receptorukhoz való kötődésében<sup>52</sup>, valamint a 16-os helyzetben lévő szubsztituensek is nagymértékben befolyásolják a receptorhoz való affinitást<sup>39,53</sup>.

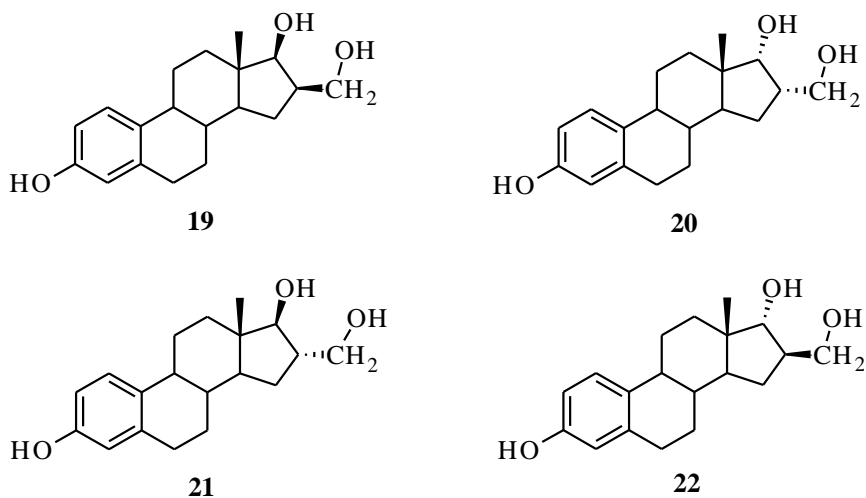
A szteránváz 19-es metilcsoportjának epimerizációját elsőként BUTENANDT és munkatársai végezték<sup>54</sup> az ösztrozon fotokémiai izomerizációjával. Ezt követően NAMBARA és munkatársai<sup>55-57</sup> a szteránváz D-gyűrűjének 16-os szénatomján különböző szubsztituenst tartalmazó  $13\alpha$ -ösztrozszármazékokat állítottak elő, majd vizsgálták azok konformációs viszonyait. Később YARAMENO és KHVAT a mai napig még nem tisztázott mechanizmus szerint lejátszódó epimerizációs eljárást dolgoztak ki androsztánváz vegyületekre, jégcetben *o*-fenilén-diamin reagenst használtak<sup>2,58</sup>. Feltételezés szerint a reakció ion-gyök mechanizmus szerint megy végbe<sup>59</sup>, ugyanis a reakció színe a reakció előrehaladtával folyamatosan mélyül. Másrészről az UV-spektrumban két jellegzetes abszorpciós sáv megjelenése is ion-gyök mechanizmusra utal.

A  $13\alpha$  sorban végzett térszerkezeti vizsgálatok alapján feltételezték, hogy ezen vegyületekben a szteránváz C-gyűrűje szék konformációjú, majd az első röntgenkristallográfiás vizsgálat 1975-ben igazolta, hogy a  $13\alpha$ -ösztrozszármazékok C-gyűrűje flexibilis csavart kád konformációval is rendelkezhet<sup>60</sup>. Ezt követően SCHÖNECKER és munkatársai 16-bróm- és 16-azido alkohol izomereket állítottak elő a  $13\alpha$ -ösztrozon sorban, majd vizsgálták azok térszerkezetét NMR spektroszkópia alkalmazásával és röntgenkristallográfiás felvételek készítésével<sup>61,62</sup>. A származékok szerkezetvizsgálatának eredményei alapján sikerült tapasztalati szabályokat felállítani a térszerkezetnek a váz szubsztituáltságától való függésére.

A közelmúltban a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének Szteroidkémiai Kutatócsoportja előállította a 16-hidroximetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol C-16 és C-17 kiralitáscentrumok által meghatározott lehetséges négy izomerét (**19-22**; 4. ábra). A szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó

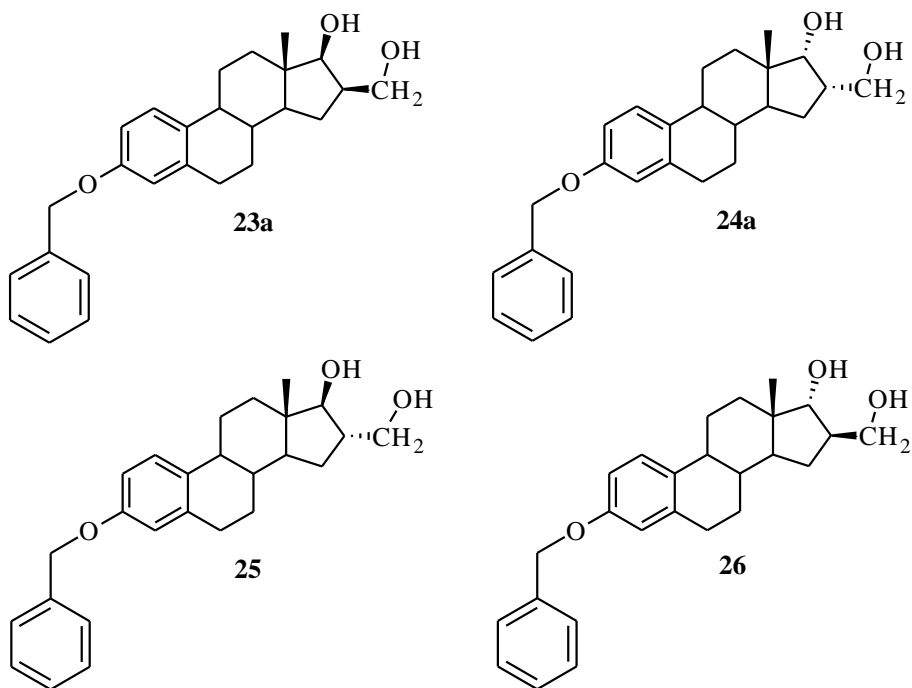


származékok (19-22) összehasonlító receptorkötődési vizsgálata alapján kitűnt, hogy a négy sztereoizomer (19-22) ösztrogén receptor szelektív molekula<sup>7</sup>.



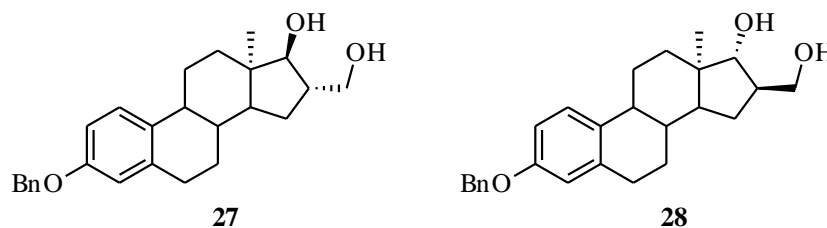
4. ábra

A 19-22 vegyületek előállítását a 3-benzil-védett diolok (23a, 24a, 25, 26) hidrogenolízisével hajtották végre<sup>7</sup> (5. ábra).



5. ábra

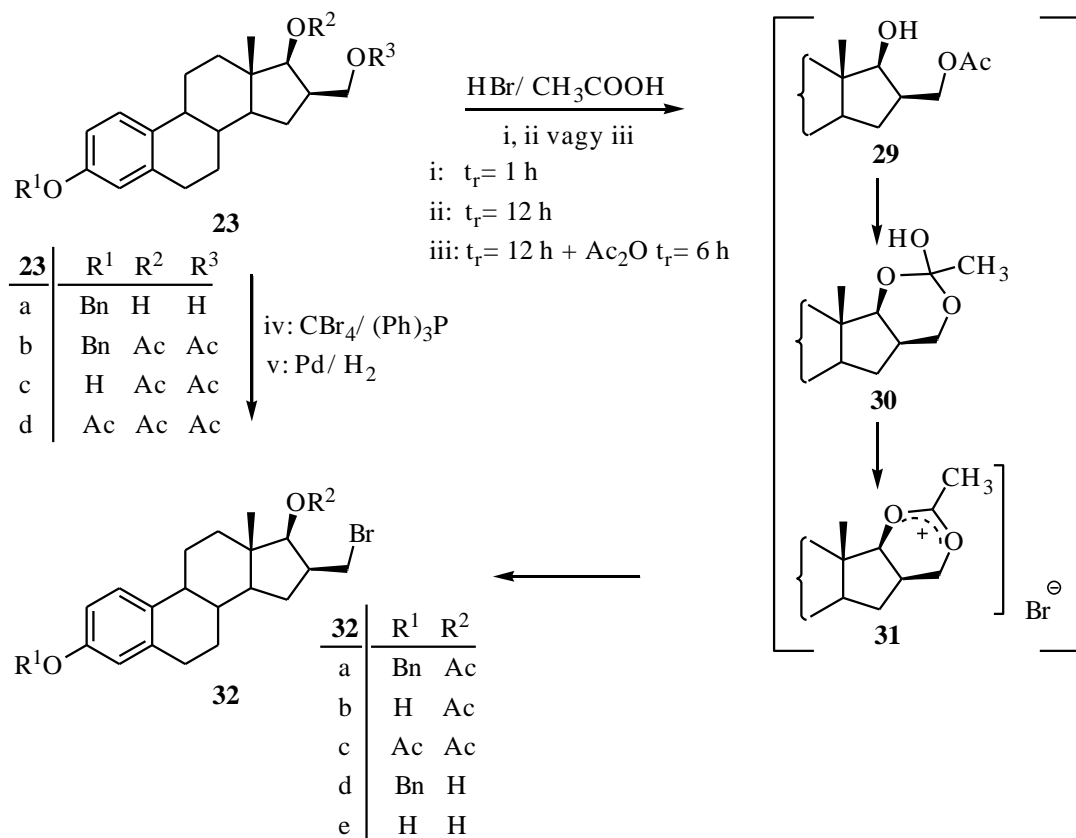
A kutatócsoport a  $13\alpha$  sorban szintén megvalósította a *transz* 3-benzil-védett diolok (**27**, **28**) szintézisét (6. ábra).



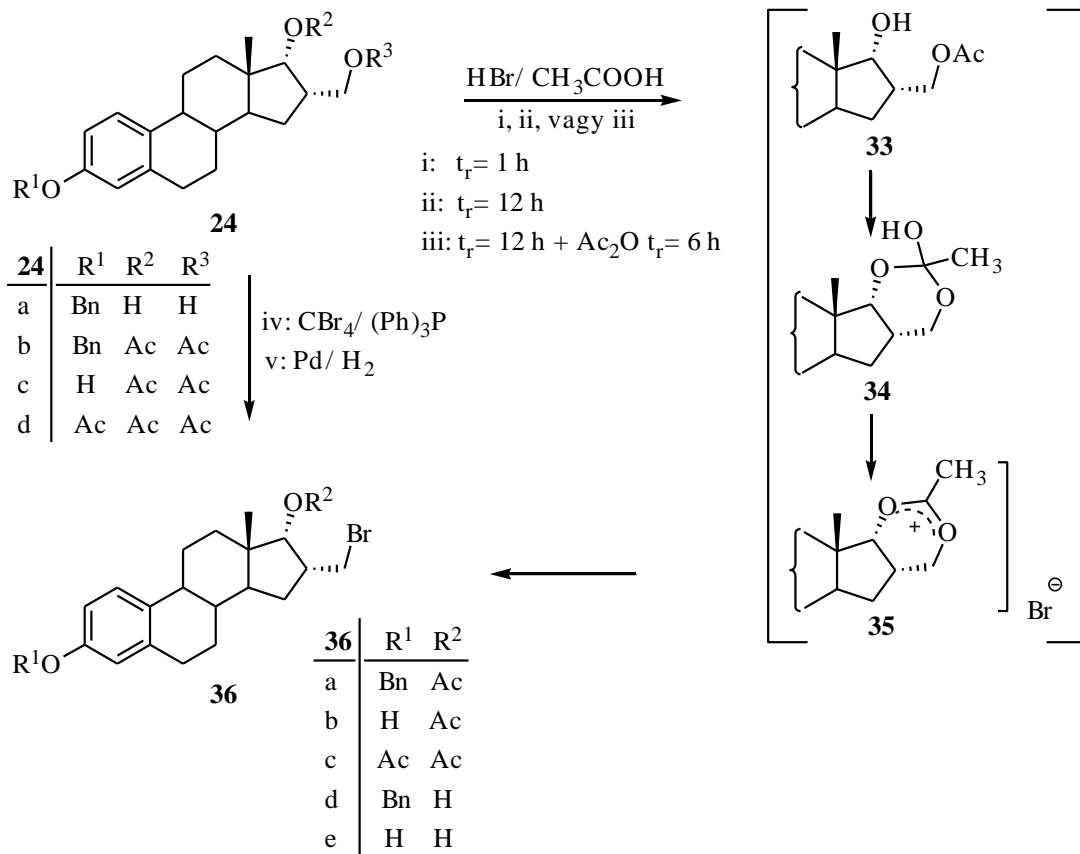
6. ábra

Kutatásunk egyik célja az volt, hogy az 5. ábrán bemutatott diasztereomerekből kiindulva (**23a**, **24a**, **25**, **26**) különböző 16-brómmetil ösztadiol-származékokat (**32b**, **36b**, **38c**, **42c**, **32e**, **36e**, **38e**, **42e**; 7-10. ábra) képezzünk, és vizsgáljuk azok receptorkötődését. Továbbá célunk volt a 16-brómmetil származékok előállításának összehasonlító tanulmányozása a  $13\beta$  és a  $13\alpha$  sorban.

A kísérleti eredmények alapján megállapítható, hogy a négy izomer (**23a**, **24a**, **25**, **26**) reakciója hidrogén-bromid és ecetsav jelenlétében sztereospecifikus. A SCHNEIDER és munkatársainál<sup>51</sup> tapasztalt kutatási eredményekhez hasonlóan ecetsav és hidrogén-bromid jelenlétében a *cisz*-izomerek (**23a**, **24a**)  $17\beta$ -acetoxi,  $16\beta$ -brómmetil (**32a-c**; 7. ábra) és  $17\alpha$ -acetoxi,  $16\alpha$ -brómmetil (**36a-c**; 8. ábra) ösztadiol-származékká alakultak. A *transz*-izomerek (**25**, **26**; 9. és 10. ábra) – a *cisz*-izomerekkel (**23a**, **24a**) ellentétben – a megfelelő *transz* 17-acetoxi, 16-acetoximetil vegyületeket (**37**, **39**) adták. A *cisz*-izomereknél (**23a**, **24a**) tapasztalt folyamatot a frontoldali szomszédcsoport részvétellel értelmeztük (7. és 8. ábra).



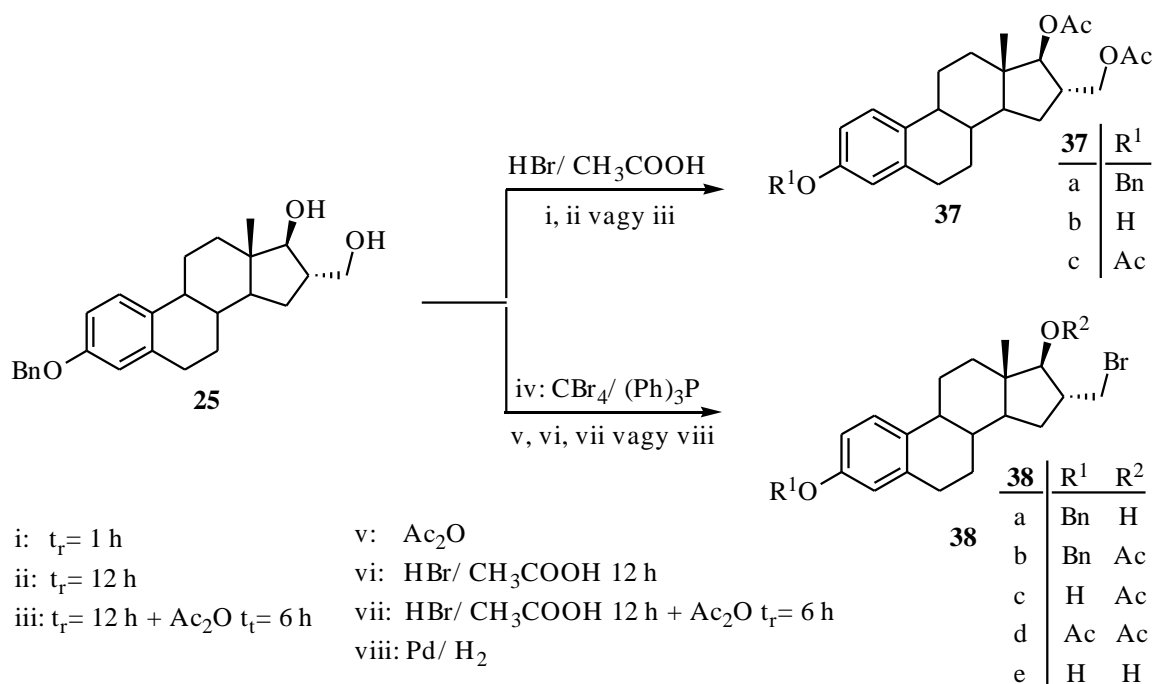
7. ábra



8. ábra

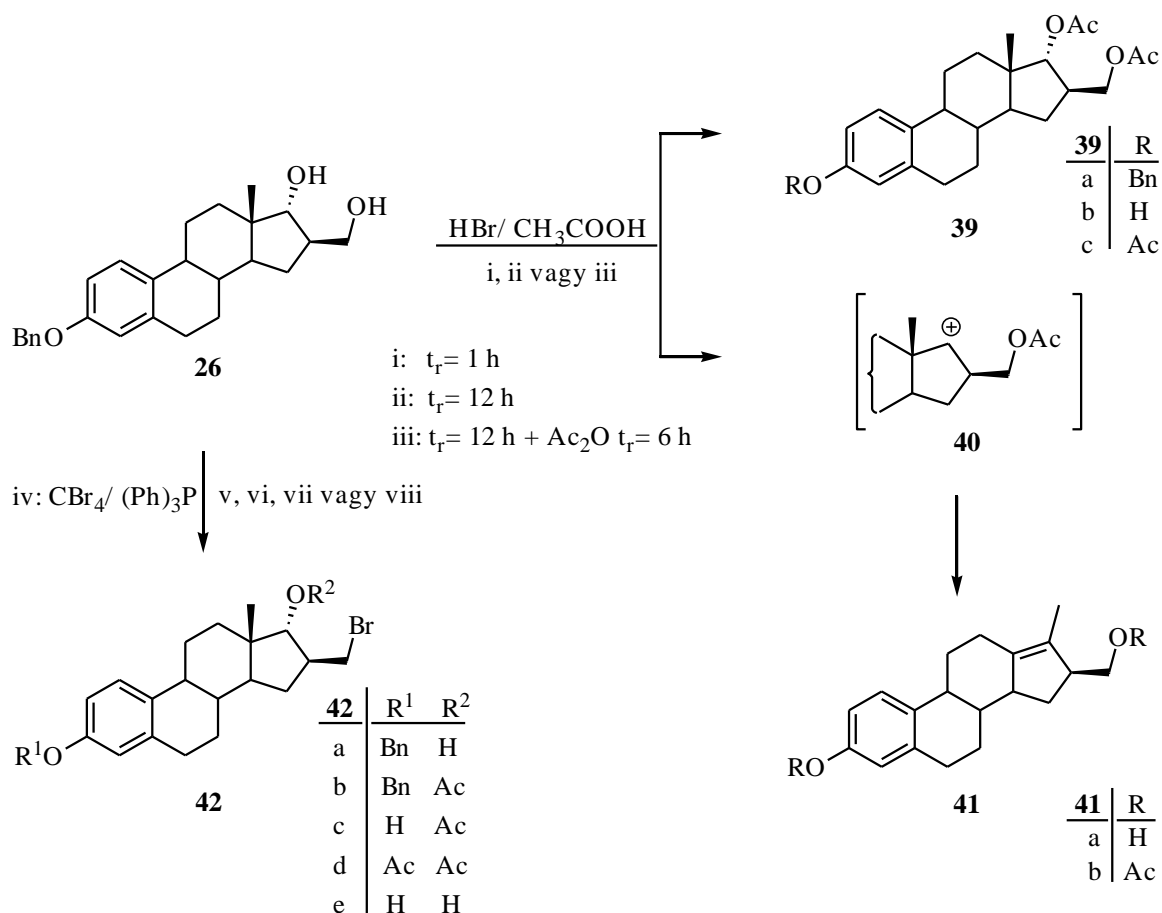
A reakciósor első lépéseként a 16-os szénatomon lévő hidroximetil-csoport acetileződött. Az így kapott monoacetátok (29, 33) ezután gyűrűzárási reakcióban ortosav-észteren (30, 34) keresztül hattagú acetoxónium kationná (31, 35) alakultak. A bromid ionnak a kationokra (31, 35) történő támadásának eredményeképp kiváló termeléssel jutottunk a megfelelő *cisz* 17-acetoxi,16-brómmetil származékokhoz (32a-c, 36a-c). A folyamatot a kiindulási vegyület kismértékű acetileződése is kísérte, így diacetátok (23b-d, 24b-d) is keletkeztek. A reakciókörülmény és a reakcióidő irányított változtatásával megvalósítottuk a 3-as helyzetben különböző szubsztituenst tartalmazó 16-brómmetil származékok (32a-c, 36a-c) előállítását. Ecetsavas hidrogén-bromid jelenlétében egy óras reakcióidővel a 3-as helyzetben benzil-védőcsoportot tartalmazó vegyületek (32a, 36a) keletkeztek. Hasonló körülmények között, 12 óras reakcióidő esetén a brómszubsztitúció mellett a benzil-védőcsoport lehasadása is bekövetkezett, így jó kitermeléssel kaptuk a 3-as helyzetben OH-csoportot tartalmazó 17-acetoxi,16-brómmetil ösztradiol diasztereomereket (32b, 36b). Ezek a vegyületek, mivel 3-as helyzetben szabad fenolos hidroxil funkciót tartalmaznak, közvetlenül kerülhettek receptorkötődési vizsgálatra. Amennyiben a reakciónak ebben a fázisában kis feleslegben vett ecetsavanhidridet adtunk, úgy a szabaddá vált fenolos hidroxilcsoport acetileződött, és a *cisz*-16-brómmetilösztra-1,3,5(10)-trién-3,17-diacetát izomerek (32c, 36c) keletkeztek.

A *transz* 16-hidroximetil,17-diolok (25, 26) az ecetsavas hidrogén-bromid hatására elsőként ugyancsak a primer hidroxilcsoporton acetileződtek (9. és 10. ábra). A képződött 16 $\alpha$ -acetoximetil és a 16 $\beta$ -acetoximetil származékok C/D gyűrűinek zsúfoltsága a *transz* acetoxónium kation kialakulását nem teszi lehetővé, így a megfelelő gyűrűs ortosav-bromid sem képződött. A primer 16-hidroximetil-csoport acetileződését ezért a 17-hidroxilcsoport acetileződése követte, és a reakció végeredményeként a 17 $\beta$ -acetoxi,16 $\alpha$ -acetoximetil (37) és a 17 $\alpha$ -acetoxi,16 $\beta$ -acetoximetil (39) származékokhoz jutottunk. A *cisz*-izomerekhez (23a, 24a) hasonlóan a reakciókörülményektől függően megvalósítottuk a 3-as helyzetben különböző szubsztituenst tartalmazó diacetátok (37, 39) előállítását.



9. ábra

A 3-benziloxi-16 $\beta$ -hidroximetilösztra-1,3,5(10)-trién-17 $\alpha$ -ol (**26**) esetében az ecetsavas hidrogén-bromid hatására egy WAGNER-MEERWEIN átrendeződéssel értelmezhető termék (**41**) keletkezését is tapasztaltuk<sup>7,51</sup> (10. ábra). A **41**-es jelű vegyület képződését úgy értelmeztük, hogy a 16 $\beta$  helyzetű acetoximetil-csoport kialakulását követően a 17 $\alpha$  pseudoaxiális OH-csoport protonálódik, majd a protonálódást követő vízelimináció eredményeképp a C-17-es helyen karbokation (**40**) alakul ki. Ennek stabilizálódása vezetett a C-18-as metilcsoport vándorlásával, majd az ezt követő deprotonálódással a 16 $\beta$ -acetoximetil-17 $\beta$ -metil-3-hidroxiösztra-1,3,5(10),13(14)-tetraénhez (**41**). A WAGNER-MEERWEIN átrendeződéssel értelmezhető átalakulások a szteránvázás vegyületek C-17-es helyén alkalmas nukleofug csoport jelenlétében viszonylag könnyen lejátszódnak.



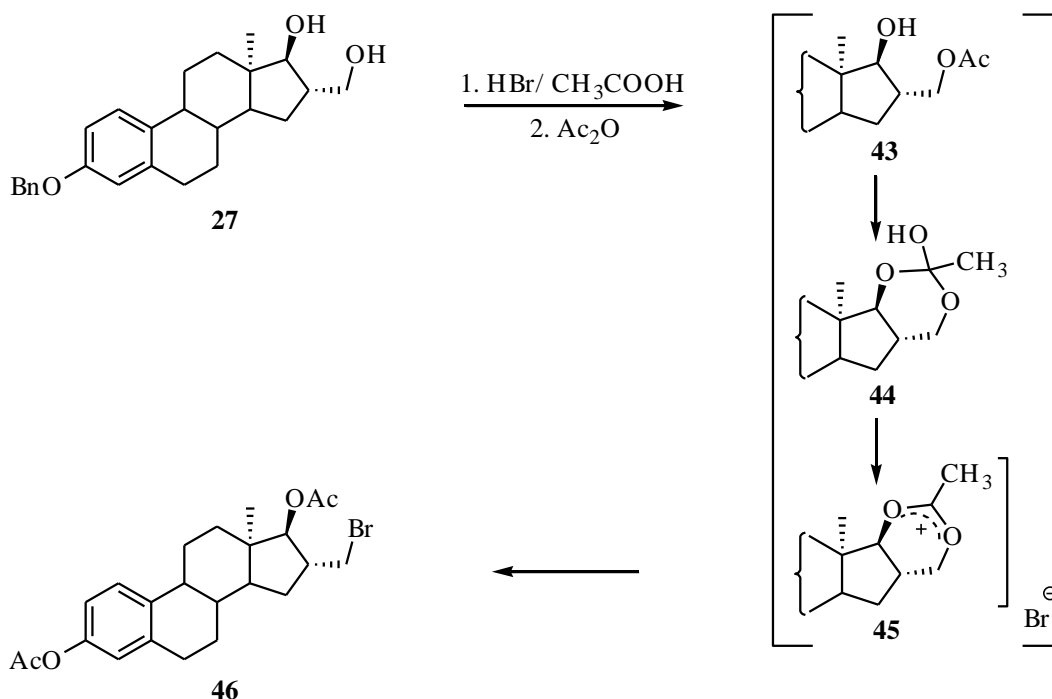
v:  $\text{Ac}_2\text{O}$   
 vi:  $\text{HBr/ CH}_3\text{COOH } 12$  h  
 vii:  $\text{HBr/ CH}_3\text{COOH } 12$  h +  $\text{Ac}_2\text{O } t_r = 6$  h  
 viii:  $\text{Pd/ H}_2$

10. ábra

Az eddigi vizsgálataink alapján a 17-hidroxi,16-hidroximetil szteroidok (**23a**, **24a**, **25**, **26**) bromoacetát-képzési reakcióját nagyfokú sztereospecificitás jellemzi. A *cis*-izomereknél (**23a**, **24a**) érvényesülő frontoldali szomszédcsoporthoz való részvétel a *transz*-izomerek (**25**, **26**) esetében kimaradt. Ez utóbbit a  $\beta$ -helyzetű C-18-as metilcsoport térgátló hatásával értelmeztük, ugyanis a *transz*-izomerek (**25**, **26**) esetében a D-gyűrű zsúfoltsága az ugyancsak *transz* szerkezetű acetoxónium ion kialakulását nem teszi lehetővé. Feltételezésünket a  $13\alpha$  sor *transz*-izomereinek reakciója (**27**, **28**; 6. ábra) igazolta.

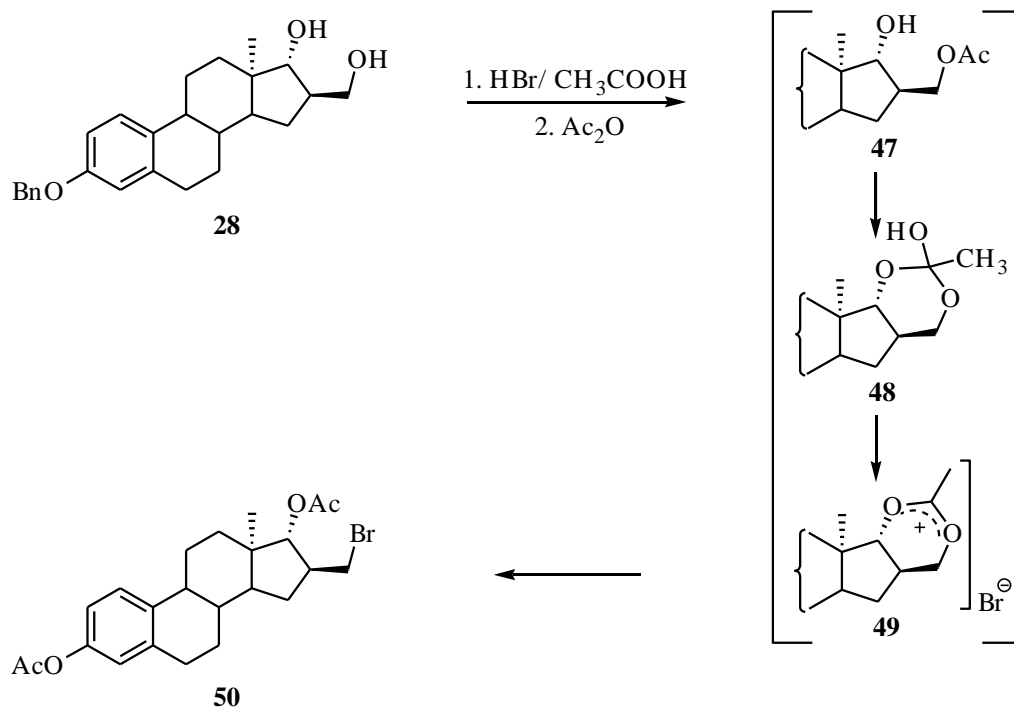
A reakció eredményeképp azt tapasztaltuk, hogy a 13-*epi*-16 $\alpha$ -hidroximetil,17 $\beta$ -ol (**27**) ecetsavas hidrogén-bromid hatására kítűnő hozammal

szolgáltatta a 13-*epi*-3,17 $\beta$ -diacetoxi-16 $\alpha$ -brómmetil származékot (**46**; 11. ábra). Feltételezésünk szerint az első lépés itt is a 16-acetoximetil vegyület (**43**) képződése, amely acilvándorlási reakcióval a jelenlévő hidrogén-bromiddal a megfelelő ortosav-észtert (**44**) adja. Ennek a stabilizálódása egy *transz*-gyűrűanellációt mutató acetoxónium iont (**45**) képez, amely bromoacetáttá (**46**) alakul.



A kisebb mennyiségben rendelkezésre álló 13-*epi*-16 $\beta$ -hidroximetil,17 $\alpha$ -ol (**28**) esetében szintén tapasztaltuk a bromoacetát (**50**) képződését, annak jeléül, hogy az acetoxónium ion (**49**) ennél az izomernél is ki tud alakulni (12. ábra).

A 13 $\alpha$  sorban végzett 17-acetoxi,16-brómmetil származékok (**46**, **50**) képződésére irányuló vizsgálatok eredménye alapján megállapítottuk, hogy a 13 $\beta$  sorban az anguláris metilcsoport térgátló hatást gyakorol a *transz* szerkezetű acetoxónium ion kialakulására.



A  $13\beta$  sor *transz*-izomereinél (25, 26) a merev vázszerkezet következtében a C-18-as metilcsoport kedvezőtlen térhelyzete miatt a hattagú acetoxónium ion kialakulása, és ezáltal a 17-acetoxi,16-brómmetil (38a-c, 42a-c) származékok képződése elmaradt, a megfelelő diacetátok (37, 39) keletkeztek. A  $13\alpha$  sorban a flexibilis vázszerkezet és az  $\alpha$ -térhelyzetű 18-as metilcsoport a hattagú acetoxónium ion kialakulására nézve kedvező, így annak kialakulásán keresztül előállíthatók a kívánt brómtartalmú származékok (46, 50).

A  $13\beta$  sorban a *transz* 17-acetoxi,16-brómmetil izomerek (38b-d, 42b-d) szintézisét többlépéses, kerülő reakcióúton keresztül valósítottuk meg. A *transz* 17-hidroxi,16-hidroximetil vegyületek (25, 26) primer hidroxil funkcióját APPEL-reakcióval szelektíven brómoztuk (38a, 42a; 9. és 10. ábra). Ezt követően ecetsav-anhidrid jelenlétében a 17-es hidroxil funkció acetilezésével a 3-as helyzetben benzil-védőcsoportot tartalmazó *transz* 17-acetoxi,16-brómmetil származékokat (38b, 42b) állítottunk elő.

A 3-as helyzetben hidroxilcsoport (38c, 42c), valamint acetoxi-védőcsoportot (38d, 42d) tartalmazó *transz* 17-acetoxi,16-brómmetil vegyületek előállítását a *cisz*-



izomereknél (**23a**, **24a**) megválasztott kísérleti körülmények alkalmazásával sikerült megvalósítani (9. és 10. ábra).

Szintetikus munkánk további célja volt a 16-brómmetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol diasztereomerek (**32e**, **36e**, **38e**, **42e**; 7-10. ábra) előállítására. Ennek érdekében a *cisz* 17-hidroxi,16-hidroximetil izomerekből (**23a**, **24a**) kiindulva a *transz*-izomerekhez hasonlóan szintén előállítottuk APPEL-reakcióval a megfelelő 16-brómmetil,17-hidroxi izomereket (**32d**, **36d**; 7. és 8. ábra), majd az APPEL-reakcióval kapott **32d**, **36d**, **38a**, **42a** termékek hidrogenolízisével kiváló hozammal sikerült megvalósítani a **32e**, **36e**, **38e**, **42e** diasztereomerek előállítását.

A vegyületek szerkezetbizonyítását  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR, MS, valamint IR spektrumok felvételével végeztük.

A 17-acetoxi,16-brómmetil (**32a-c**, **36a-c**, **38b-d**, **42b-d**), a 16-brómmetil,17-hidroxi- (**32e**, **36e**, **38e**, **42e**) és a 17-acetoxi,16-acetoximetil ösztrodiol-származékok (**23b-d**, **24b-d**, **37**, **39**) NMR spektrumai érdekes összefüggéseket mutatnak. A 17-acetoxi,16-brómmetil (**32a-c**, **36a-c**, **38b-d**, **42b-d**) és 16-brómmetil (**32e**, **36e**, **38e**, **42e**) ösztrodiol vegyületek  $^1\text{H}$ -NMR spektrumában a 16a-H<sub>2</sub> dublett-dublett vagy triplett jelének kémiai eltolódása 3,26-3,76 ppm értéknél jelentkezik. A 17-acetoxi,16-acetoximetil ösztrodiol-származékok (**23b-d**, **24b-d**, **37**, **39**) analóg jele magasabb kémiai eltolódásnál látható,  $\delta = 4,02-4,20$  ppm. A vegyületek 17-H dublett jele a 17-acetoxi,16-brómmetil (**32a-c**, **36a-c**, **38b-d**, **42b-d**) és 17-acetoxi,16-acetoximetil ösztrodiol-származékok (**23b-d**, **24b-d**, **37**, **39**) esetében 4,62-5,10 ppm értéknél jelentkezik. A 16-brómmetil ösztrodiol-származékok (**32e**, **36e**, **38e**, **42e**) 17-es protonjainak kémiai eltolódása a 17-acetát vegyületekhez (**23b-d**, **24b-d**, **32a-c**, **36a-c**, **37**, **39**, **38b-d**, **42b-d**) képest nagyobb frekvenciánál, alacsonyabb kémiai eltolódásnál jelentkezik,  $\delta = 3,47-3,82$  ppm. A  $J_{16,17}$  csatolási állandók értékeinek összehasonlítása során kitűnt, hogy azok sorrendje egy korábbi kutatási eredménnyel összhangban van<sup>63</sup>:  $J_{16\alpha\text{H}, 17\beta\text{H}} < J_{16\beta\text{H}, 17\beta\text{H}} < J_{16\beta\text{H}, 17\alpha\text{H}} < J_{16\alpha\text{H}, 17\alpha\text{H}}$ . A  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum 17-es szénatomjának kémiai eltolódása 79.9-85.8 ppm intervallumban található. A *transz*-izomerek (**37**, **39**, **38b-d**, **42b-d**) esetében a C-17 jel magasabb ppm értéknél jelentkezik, mint az analóg *cisz*-izomerek (**23b-d**, **24b-d**, **32a-c**, **36a-c**) esetében. A 3-as helyzetben benzil-védőcsoportot tartalmazó

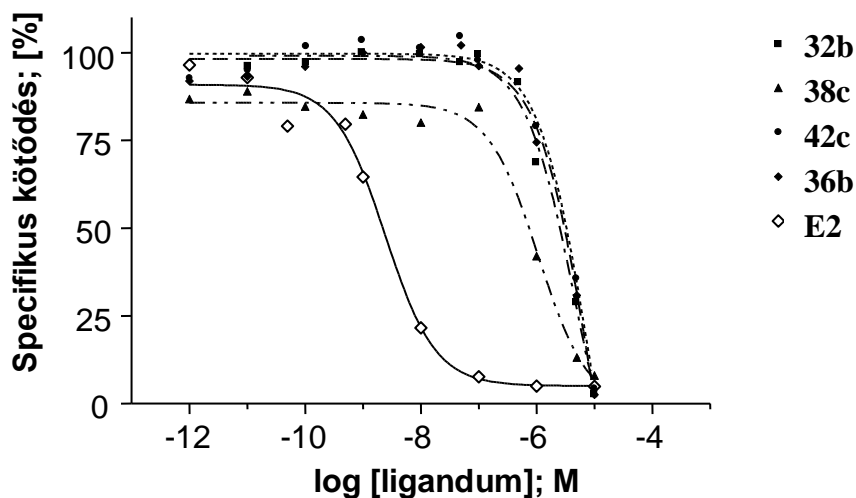
termékek (**23b**, **24b**, **32a**, **32d**, **36a**, **36d**, **37a**, **38a**, **39a**, **42a**)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában a benzil- $\text{CH}_2$  protonok 5.02 ppm értéknél, a  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumban a benzil- $\text{CH}_2$  szingulettje 70.0 ppm értéknél jelentkezik. A C-3 kémiai eltolódása annak szubsztituáltságától függően a 148,5-156,8 ppm intervallumon belül található. A 156,8 ppm kémiai eltolódásnál jelentkező jel benziloxi-csoporttal, a 153,5 ppm értéknél lévő szingulett hidroxil funkcióval és a 148.5 ppm-nél jelentkező jel acetoxicsoporttal rendelkező C-3-hoz tartozik. Továbbá a C-3-hoz tartozó acetoxicsoport metil protonjainak kémiai eltolódása 2.27 ppm. A  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumban az acetoxicsoport szingulettje 21.0 ppm (Ac- $\text{CH}_3$ ) és 169.9 ppm (Ac-CO) értéknél jelentkezik. Az A-gyűrű protonjainak kémiai eltolódása a 3-as szénatomon lévő acetoxicsoport hatására a benziloxi- és hidroxilcsoporthoz viszonyítva magasabb ppm értékeknél jelentkezik. A 16-acetoximetil-1,3,5(10)-trién-3,17-diol 17-acetát (**23b-d**, **24b-d**, **37**, **39**)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában a 16a acetoximetil-csoport metil protonjainak szingulettje 2,10 ppm körüli értéknél jelentkezik. A WAGNER-MEERWEIN átrendeződéssel kialakult termék (**41**)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában a 18-as metilcsoport és a 17-es proton jele eltűnik, ugyanakkor megjelenik 1,61 ppm értéknél a 13-as szénatomról a 17-es szénatomra vándorolt metilcsoport szingulettje.

## 2.2. A 16-brómmetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-17-acetát (32b, 36b, 38c, 42c) és 16-brómmetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol (32e, 36e, 38e, 42e) ösztradiol-származékok receptorkötődési vizsgálata

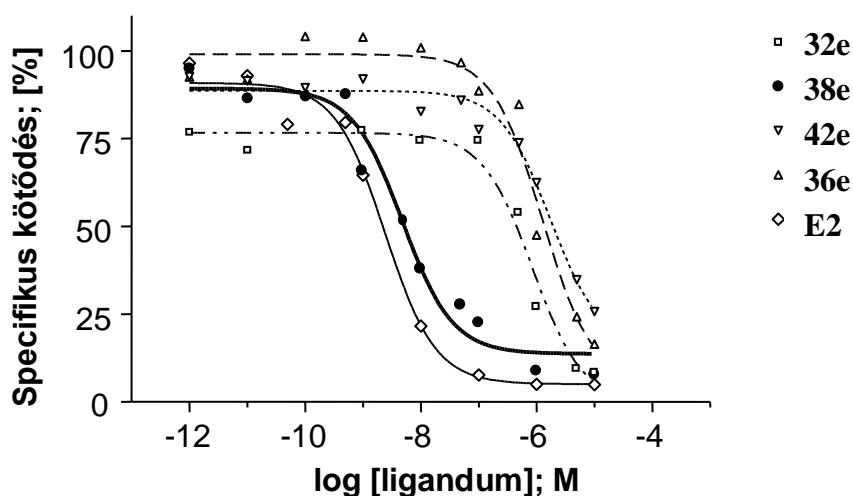
A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében elvégezték a négy-négy 16-brómmetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-17-acetát (32b, 36b, 38c, 42c) és 16-brómmetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol (32e, 36e, 38e, 42e) receptorkötődési vizsgálatát. Az *in vitro* radioligandumos vizsgálatokban referencia molekulaként az ösztrogén, progeszteron, illetve androgén receptorokhoz a triciált ösztradiol (E2), triciált ORG 2058 (16 $\alpha$ -etinil-21-hidroxiprogeszteron), illetve triciált DHT (dihidrotesztoszteron) molekulát alkalmazták<sup>64</sup>.

Receptorkötődési vizsgálatok  $K_i$  inhibíciós konstans értékek alapján az ösztrogén receptorhoz a vegyületek különböző módon kötődnek. Továbbá a kötőhely képes kitágulni, ami által a receptor az ösztradiolnál nagyobb méretű molekulák kötésére is képes. Tannenbaum és munkatársai feltételezik, hogy az ösztrogének specifikus receptorának ligand-kötő domain részében a molekulák jól definiált orientációval rendelkeznek: a 17-es hidroxilcsoport H-híd kötést létesít az 524 His-nel, a 3-as fenolos hidroxilcsoport a 353 Glu-nal, valamint a molekula Van der Waals kölcsönhatással van rögzítve a kötőzseb környezetében<sup>52</sup>. Korábbi kutatási eredmények alapján a C-16-os szubsztituensek minősége és helyzete egyaránt befolyásolja az ösztradiol-származék affinitását az ösztrogén receptorhoz<sup>39,53</sup>. Az ösztrogén receptor a szubsztituenseket a 16 $\alpha$ -helyzetben azok méretétől és polaritásától függően különbözőképp tolerálja. A közepes méretű és polaritású szubsztituenseket – mint halogén és alkil-halogén – általában tolerálja. A 16 $\beta$ -helyzetben lévő csoportok sztérikusan kevésbé kedvezőek, a kisebb méretű funkcióscsoportok – pl. fluor – szintén csökkentik a receptor kötődési affinitás értékét. Mindezen irodalmi előzmények alapján a receptorkötődési vizsgálatok során kíváncsiak voltunk, hogy a brómmetilcsoport és a megfelelő funkcióscsoportok  $\alpha$  és  $\beta$  helyzetű elrendezése milyen mértékben befolyásolják a

különböző receptorok esetén a  $K_i$  inhibíciós konstans és a receptorkötődés affinitás (RBA) értékét.



13. ábra. A  $[^3\text{H}]$ -ösztradiol referenciavegyületnek a 16-brómmetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol 17-acetát izomerek (32b, 36b, 38c, 42c) jelenlétében végzett kompetitív gátlásos vizsgálata



14. ábra. A  $[^3\text{H}]$ -ösztradiol referenciavegyületnek a 16-brómmetilösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol izomerek (32e, 36e, 38e, 42e) jelenlétében végzett kompetitív gátlásos vizsgálata

A  $K_i$  inhibíciós konstansok értékei a 17-acetát (32b, 36b, 38c, 42c) és 17-ol (32e, 36e, 38e, 42e) diasztereomerek esetében különböznek. Ez egyrészt azt a korábbi kutatási eredményt erősíti meg, hogy a receptorkötődés során a 17-es

pozícióban szükséges az OH-csoport jelenléte, amely H-híd kötést képez a His 524 aminosavval, másrészt, hogy a nagy polaritású és méretű csoportokat az ösztrogén receptor ligand-kötő domain része kevésbé képes tolerálni<sup>65</sup>.

A receptorkötődéseket bemutató ábrákban (13. és 14. ábra) a megfelelő származékokhoz tartozó görbék lefutása a triciált ösztradiol (**E2**) referencia molekula görbéjéhez viszonyítva jól szemlélteti a két különböző típusú – 17-hidroxi, illetve 17-acetoxi – származék affinitásának különbségét az ER receptorhoz.

A négy-négy diasztereomer (**32b**, **32e**, **36b**, **36e**, **38c**, **38e**, **42c**, **42e**)  $K_i$  és receptorkötődési affinitás értékét összehasonlítva azt a következtetést vonták le, hogy a  $16\alpha,17\beta$ -helyzetben szubsztituált izomerekhez (**38c**, **38e**) tartozó értékek a másik három-három izomerhez (**32b**, **32e**, **36b**, **36e**, **42c**, **42e**) tartozó értékektől egy, illetve két nagyságrenddel eltérnek. Mindezek alapján megállapították, hogy a 17-es helyzetben a  $\beta$ , 16-os helyzetben az  $\alpha$  térbeli elrendeződés kedvezőbb a vegyületek receptorkötődése során. Az RBA és  $K_i$  értékek alapján a  $16\alpha,17\beta$ -szubsztituált vegyületek (**38c**, **38e**) közül a  $16\alpha$ -brómmetil-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol (**38e**) rendelkezik kiváló szelektivitással és jó ER ligandnak tekinthető.

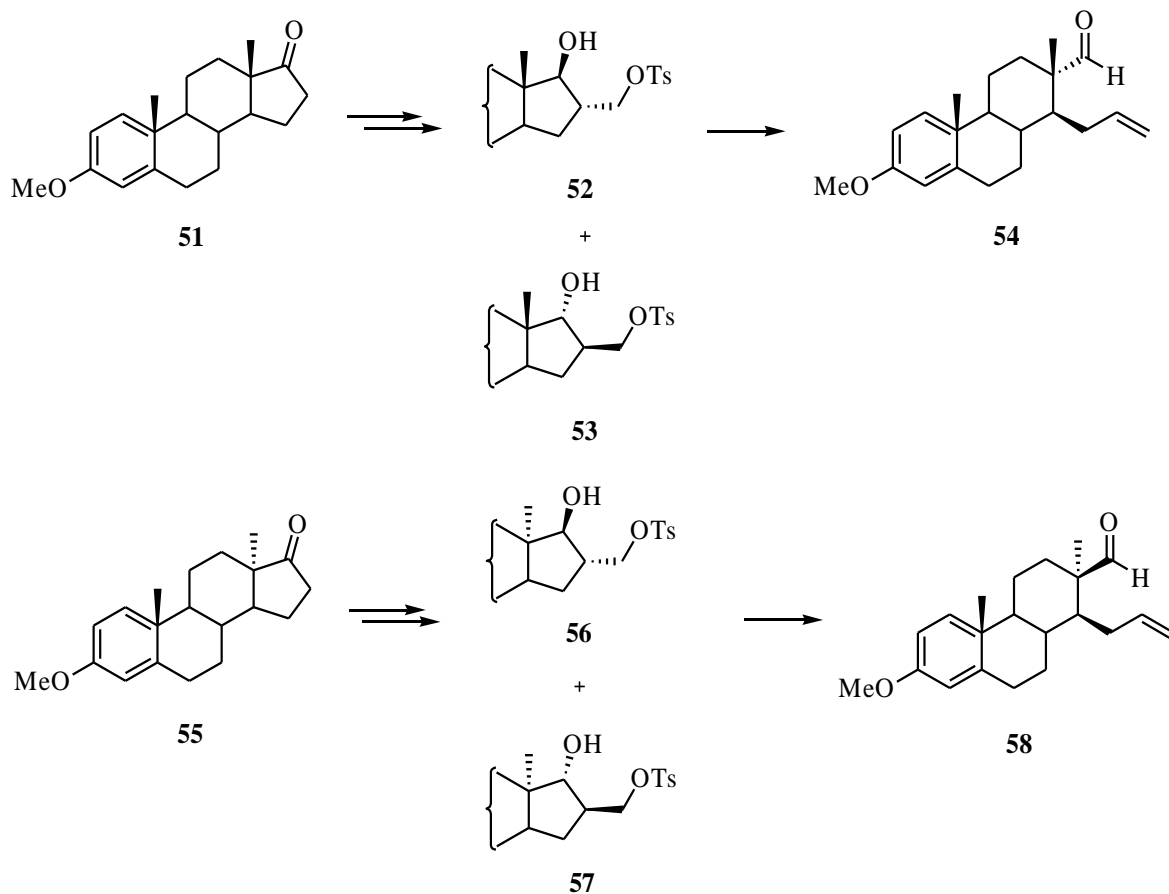
Az androgén és progeszteron receptorok ligand-kötő domainjeiben – az ösztrogén receptortól eltérően – a molekula a H-donor Glu-hoz 3-as helyzetű funkciós csoportjával H-akceptorként kötődik<sup>52,65,66</sup>. A vizsgált **32b**, **32e**, **36b**, **36e**, **38c**, **42c**, **42e** ösztradiol-származékok progeszteron receptorokhoz való kötődése a  $K_i$  és RBA értékek alapján jelentéktelen, a **36b**, **36e**, **38c**, **42c** vegyületek viszont az androgén receptor gyenge ligandjainak bizonyultak.

A receptorkötődési vizsgálat eredményei a négy-négy diasztereomer vegyület (**32b**, **32e**, **36b**, **36e**, **38c**, **38e**, **42c**, **42e**) esetében jól mutatják, hogy a sztereokémia nagymértékben befolyásolja a ligand-receptor kölcsönhatások kialakulását.

2.3. A  $3\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) és a  $3\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-én-17-al (66) szintézise, valamint a  $3\beta$ -hidroxi-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (60a) és a  $3\beta$ -hidroxi-16-jódmethyl-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (64a) származékok előállítása és neuroprotektív hatástani vizsgálata

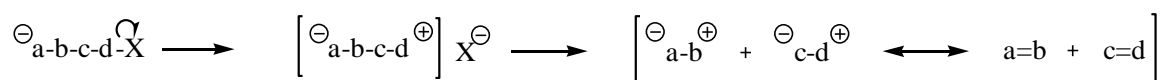
A Szerves Kémiai Tanszék Szteroidkémiai Kutatócsoportja az elmúlt évek során megvalósította a *transz*-17-hidroxi-16-toziloximetil-3-metoxiösztro-1,3,5(10)-triénekből a D-gyűrű felnyitásával a 3-metoxi-16,17-szekoösztro-1,3,5(10)16-tetraén-17-al vegyületek szintézisét a  $13\beta$  (54)<sup>67</sup> és a  $13\alpha$  (58) sorban<sup>33</sup>, majd vizsgálták ezen származékok LEWIS-savak hatására végbemenő hetero DIELS-ALDER<sup>68</sup> és intramolekuláris Prins<sup>35</sup>, 1,3-dipoláris<sup>11</sup>, valamint – csak a normál sor esetében – a dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero DIELS-ALDER reakciójának<sup>21</sup> kemo-, régió- és sztereoselektivitását. Ennek eredményeképp a telítetlen oldallánc és a formilcsoport részvételével lejátszódó reakciókban – a megfelelő reagensek alkalmazásával – a D-gyűrű ismételt kialakulásával, illetve gyűrűbővülésével új heterociklusos és halogéntartalmú származékokat, D-homoszteroidokat állítottak elő.

A D-szekoszteroidok (54, 58) előállítását ösztro-3-metiléterből (51) és  $13\alpha$ -ösztro-3-metiléterből (55) kiindulva többlépéses reakcióban valósították meg (15. ábra). A reakciósor kulcslépése a GROB-féle fragmentáció<sup>69</sup> volt. A kutatócsoport kísérleti eredményei alapján a 16-toziloximetil szteroidszármazékok *cisz*-izomereinek ( $16\alpha, 17\alpha, 16\beta, 17\beta$ ) bázikus közegű szolvólízise oxetánok, *transz*- (52, 53, 56, 57) izomereinek bázikus szolvólízise heterolitikus fragmentálódási folyamat eredményeképp D-szekoszteroidok (54, 58) képződéséhez vezetett<sup>70</sup>. Az előbbi folyamat során a 17-es alkoholátcsoport  $S_N1$  reakcióban a hasonló térhelyzetű toziloxicsoportha történő támadással négytagú gyűrű kialakulását eredményezte. A folyamatot [O-4] általános szimbólummal jelölt szomszédcsoportha részvétellel értelmezték. A  $16\alpha, 17\alpha$ -helyzetű funkcionális csoportok esetében viszonylag feszültségmentes gyűrűrendszer kialakulása vált lehetővé azáltal, hogy a C-17-es kvázi axiális alkoholátcsoportha a 18-as metilcsoporttól térben távol helyezkedik el.



15. ábra

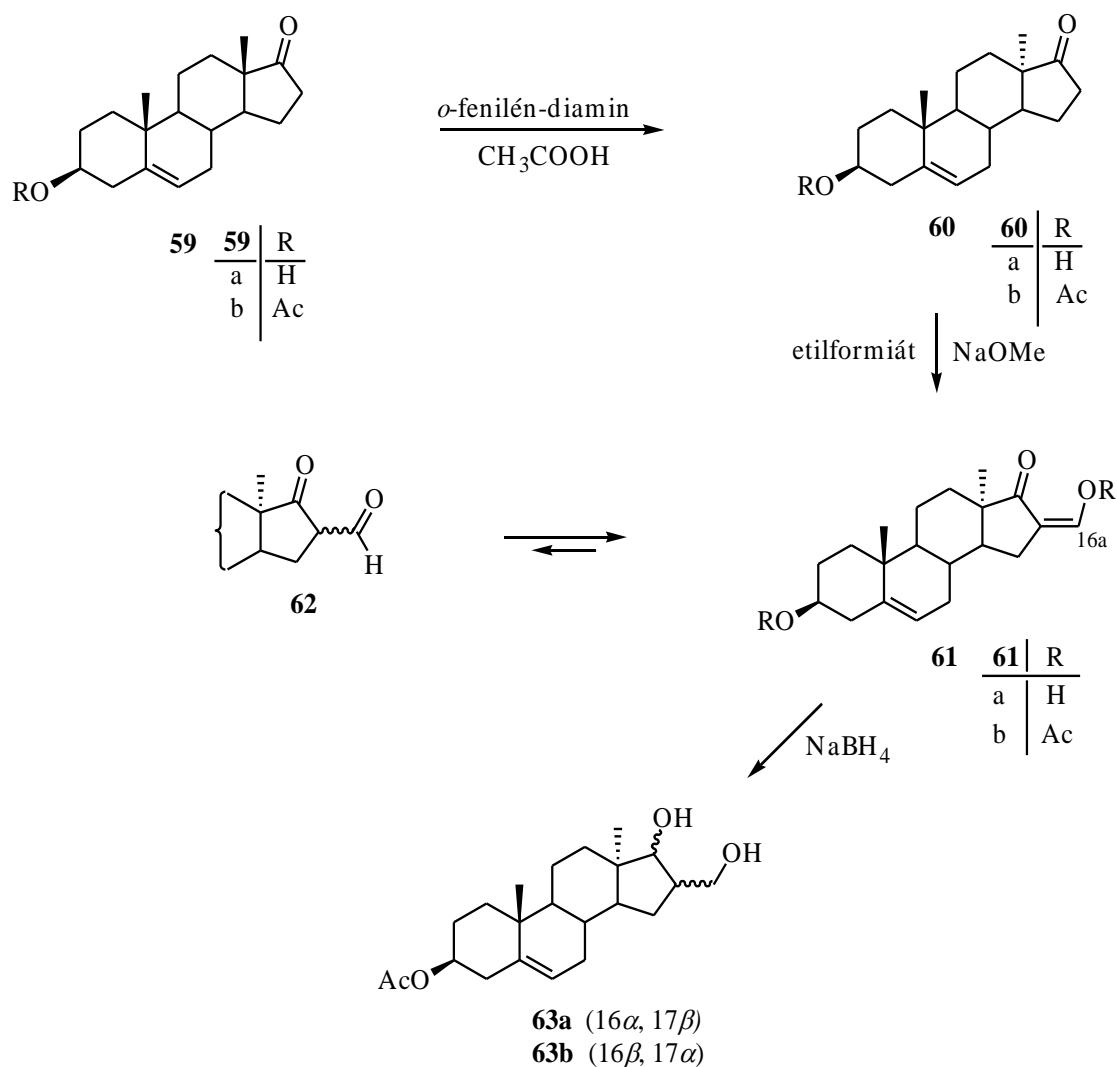
A *transz* vegyületek (52, 53, 56, 57) esetében a 17-es hidroxil funkció a 16-os toziloximetil-csoporttól távol helyezkedik el, így a GROB által megfigyelt és értelmezett törvényszerűséggel lejátszódó heterolitikus fragmentáció<sup>69</sup> eredményeképp D-szekoszteroidok (54, 58) keletkeztek. A GROB-féle fragmentációra jellemző, hogy az a-b-c-d-X szerkezetű molekula a=b, c=d és X részre hasad, ahol a, b, c és d szimbólum a C, N, O, S, P, B vagy fématom (16. ábra). X rendszerint egyszeres negatív töltéssel rendelkező nukleofugként távozik a molekulából. Ezt követően a d atomon fellépő elektronhiány a b-c kötés hasadását eredményezi, amely az említett fragmentumok kialakulásához vezet. A fragmentálódás lépései egymást követően, illetve egyidejűleg, szinkron folyamatban mennek végbe.



16. ábra

Kutatásunk célja volt a  $13\alpha$ -androsztánvázis vegyületek sorában a  $3\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**61a**; 17. ábra) és  $3\beta$ -hidroxi-16,17-szeko- $13\alpha$ -androszt-5-én (**66**; 19. ábra) előállítását. **61a** 1,3-helyzetű funkcionális csoportjai, illetve **66** allil- és formilcsoportjai révén ugyanis kiváló szinten ekvivalensei különböző heterociklusok előállításának.

Célunk volt továbbá **59a** vegyület  $3\beta$ -hidroxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**60a**; 17. ábra) és a  $3\beta$ -hidroxi-16-jódmethyl- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**64a**; 19. ábra) származékai-nak az előállítása, majd a vegyületek neuroprotektív hatástani vizsgálata a Szegedi Biológiai Központban.

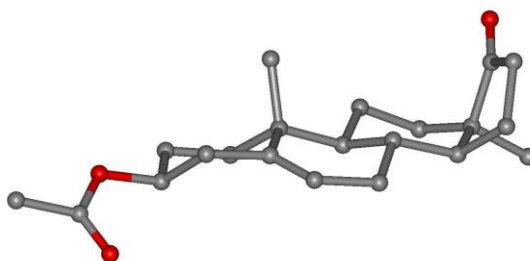


17. ábra



Munkánk során a  $3\beta$ -hidroxiandroszt-5-én-17-on (**59a**) izomerizációjához a YARAMENKO és KHVAT által kidolgozott<sup>2,58</sup>, SCHÖNECKER és munkatársai által ösztránvázis vegyületekre kiterjesztett epimerizációs eljárást<sup>61</sup> használtuk, majd **61a** és **66** szinten ekvivalenseken keresztül különböző exo-heterociklusos szteroidszármazékokat szintetizáltunk. A 16-hidroximetilidén,17-hidroxi vegyület (**61a**) előállításának első lépéseként a  $3\beta$ -acetoxiandroszt-5-én-17-on (**59b**) 13-as szénatomjának epimerizációját hajtottuk végre a fent említett módszer alapján (17. ábra). Ennek érdekében elsőként a 3-as helyzetű hidroxilcsoportot védtük. Az **59a** acetilezését ecetsavanhidrid és piridin elegyében végeztük. Az acetilezés során kapott **59b** jégcetben történő forralásával *o*-fenilén-diamin jelenlétében 45%-os hozammal jutottunk a  $3\beta$ -acetoxi-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**60b**) vegyülethez.

Az epimerizáció eredményeképp képződött **60b** térszerkezetét annak hidrogénhiányos röntgendiffrakciós képe mutatja (18. ábra). Jól látható, hogy a szteránváz A- és C-gyűrűje szék, a B-gyűrűje torzult félszék és a D-gyűrűje 14 $\beta$ -boríték konformációt vesz fel.



18. ábra

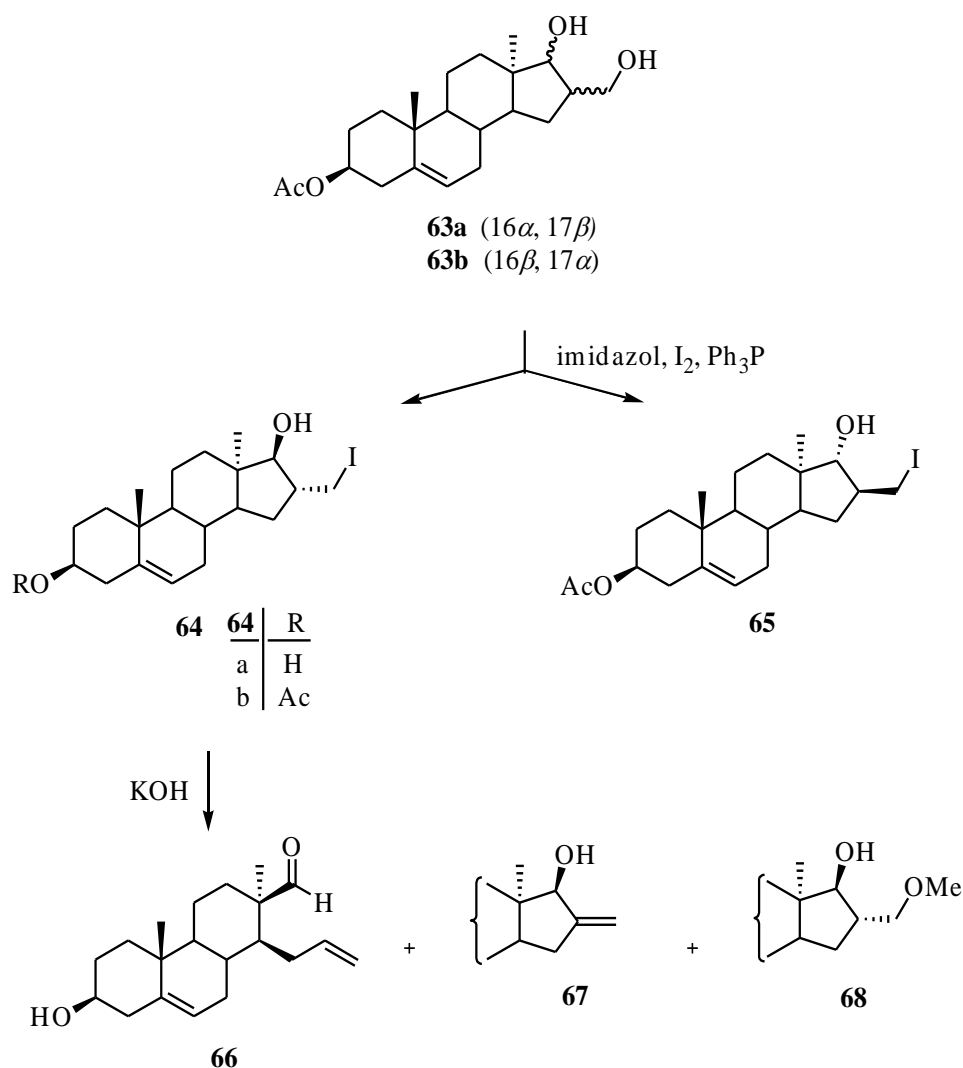
Ezt követően **60b** CLAISEN-kondenzációs reakciójának eredményeként **61a** és **62** keverékéhez 90%-os hozammal jutottunk. A reakciót NaOMe és frissen desztillált etilformiát jelenlétében végeztük, a végtermékeket a lúgos vizes oldat átsavanyításával nyertük. A keletkezett **61a** és **62** tautomer egyensúlyban vannak egymással. A proton spektrumban mind az enol forma 16a hidrogénjének szingulettje –  $\delta = 9,09$  ppm értéknél – mind az oxo forma formil protonjának szingulettje –  $\delta = 9,77$  ppm értéknél – jól látható. A funkciós csoportokhoz tartozó jelintenzitások alapján az egyensúly az enol forma felé van eltolva, amit konjugáció, valamint feltételezhetően H-híd kötés stabilizál. Az enol forma

szerkezetbizonyítása  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR, valamint MS spektroszkópiai módszerek alkalmazásával, a **61a** vegyület acetilezésével kapott **61b** termék szerkezete alapján történt. A **61a** szinten ekvivalens vegyületből munkánk során heterociklusos és szubsztituált fenilhidrazon szteroidszármazékokat állítottunk elő és vizsgáltuk a **61a** viselkedését különböző dinukleofil reagensek jelenlétében.

A **61a** acetilezését piridin és ecetsavanhidrid elegyében végeztük. A **61b** diacetát származékhoz 92%-os hozammal jutottunk. Ezt követően a **66** szekoaldehid előállításának következő reakciólépéseként **61b**-t  $\text{NaBH}_4$ -del redukáltuk. A reakciót metanolban metanol és jégcet elegyének (1/3 v/v) óvatos adagolása közben a pH-t semleges-közeli értéken tartva brómtimolkék indikátor jelenlétében végeztük azért, hogy a 3-as helyzetű acetoxicsoport hidrolízisét elkerüljük. A redukció eredményeként kialakult két új kiralitáscentrum négy optikai izomer képződését teszi lehetővé. Ettől eltérően a reakció során két *transz* 16-hidroximetil,17-hidroxi származék képződött (**63a**, **63b**). Mivel a két izomer (**63a**, **63b**) elválasztása sem vékonyréteg-, sem oszlopkromatográfia alkalmazásával nem volt lehetséges, így a 16-os és 17-es királitáscentrumok szubsztituensének térhelyzetének bizonyítására és a vegyületek szerkezetének meghatározására csak származékképzést követően volt lehetőségünk.

Az irodalomból ismert, hogy a  $13\beta$ -17-ketoszteroidok keto-funkciójának redukciója néhány kivételtől eltekintve<sup>71-73</sup>  $17\beta$ -hidroxiszteroidot eredményez<sup>74-76</sup>. Korábbi kutatások során azt tapasztalták, hogy a  $13\beta$  sorban a 16-hidroximetilidén-17-ketoszteroidok  $\text{NaBH}_4$ -es redukciója 3 diol izomert eredményezett<sup>77</sup>. Két izomer  $17\beta$ -hidroxilcsoportot tartalmaz a 16-os helyzetben eltérő  $\alpha$ , illetve  $\beta$  térhelyzettel. A harmadik izomert -  $16\beta,17\alpha$  - jóval kisebb mennyiségben izolálták. A  $13\alpha$ -ösztron sorban a 16-hidroximetilidén-17-ketoszteroidok redukciója két *transz*-izomer képződését eredményezte 1:6 termékarányal, ahol a  $16\alpha,17\beta$  izomer volt nagyobb mennyiségben a  $16\beta,17\alpha$  izomer mellett<sup>78</sup>. A  $13\alpha$ -ösztron sorban tapasztalt eredmények alapján a  $13\alpha$ -androsztán sorban szintén a két *transz* 16-hidroximetilidén,17-hidroxi szteroidszármazékok (**63a**, **63b**) képződését feltételeztük, ahol a GROB-féle fragmentáció térbeli feltételei adottak.

A D-szekoszteroid (66) előállításához, a GROB-fragmentációhoz a 16 $\alpha$ -hidroxil-csoportot jó távozó csoporttá alakítottuk. Az APPEL-reakcióval, I<sub>2</sub>, (Ph)<sub>3</sub>P és imidazol jelenlétében diklórmetán oldószerben alkalmazva szelektíven jódoztuk a primer hidroxilcsoportot. A várakozásnak megfelelően a reakció során diszubsztituált melléktermék képződését nem tapasztaltuk.



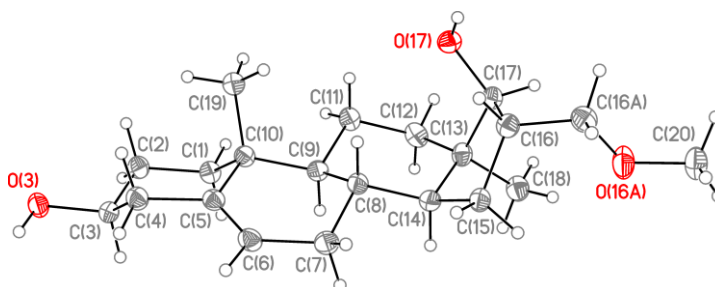
19. ábra

A nukleofug csoport kialakításához a jódszármazék előállítása mellett azért döntöttünk, mert a 13 $\alpha$ -ösztron sorban a 16-toziloximetil előállítása során melléktermékként 16,17-diszubsztituált vegyület képződését is tapasztalták<sup>33</sup>. A jódmethyl-vegyületek esetében diszubsztituált termék nem keletkezett, kiváló hozammal jutottak a *transz* 17-hidroxi,16-jódmethyl 13 $\alpha$ -ösztron származékhoz. Az

általunk előállított jódmetil-vegyületek (**64b**, **65**) termékaránya 1:6 volt, mely eredmény megegyezett a  $13\alpha$ -ösztron sorban hasonló reakcióban előállított *transz* 17-hidroxi,16-jódmetil származékok termékarányával. A **64b** és **65** vegyületek elválasztását követően a diasztereomerek 16-os és 17-es királis centrumaihoz tartozó

szubsztituensek térhelyzetét NMR spektroszkópia alkalmazásával és a **64b** fragmentációs reakciója során melléktermékként keletkező 16-metoximetil szteroidszármazék (**68**) röntgendiffrakciós felvételével (20. ábra) határoztuk meg.

A  $17\beta$ -hidroxi,16 $\alpha$ -metoximetil vegyület (**68**) röntgendiffrakciós képe (20. ábra) jól mutatja, hogy a **68**-as molekula A- és C-gyűrűje szék-, a B-gyűrű torzult félszék-, a D-gyűrű  $14\beta$ -boríték-konformációjú, valamint a 16-os helyzetben lévő szubsztituens  $\alpha$ -térhelyzetű és a 17-es helyzetben lévő szubsztituens  $\beta$ -térhelyzetű. A molekula (**68**) 17-es protonjának 5,6 Hz-es csatolási állandó értékéhez a KARPLUS összefüggés által rendelhető  $145^\circ$  körüli érték szintén az izomer *transz* jellegére utal. Mindezen eredmények – a **68** képződéséből adódóan – a **64**-es molekula szerkezetét is bizonyítják. Megállapítottuk továbbá, hogy az alapváz (**60b**, 18. ábra) D-gyűrűjének szubsztituálásával a vázszerkezet nem módosult.



20. ábra

A  $17\alpha$ -hidroxi,16 $\beta$ -jódmetil izomer (**65**) szerkezetének meghatározására NMR spektroszkópiát alkalmaztunk. A **65** izomer *transz* jellegére utal, hogy a proton spektrumban a megfelelő protonok jelei a  $13\alpha$ -ösztron sorban már korábban előállított  $17\alpha$ -hidroxi,16 $\beta$ -jódmetil szteroidszármazék<sup>78</sup> megfelelő proton jeleihez hasonló kémiai eltolódással és alakkal rendelkeznek, valamint a

17-H csatolási állandó értékéhez ( $J = 8.7$  Hz) a KARPLUS összefüggés által rendelhető érték  $160^\circ$ .

Mivel a *transz* jódmetil-vegyületek (**64**, **65**) esetében a GROB-féle fragmentáció feltételei adottak voltak, így a **64b** vegyület esetében metanolban, KOH jelenlétében elvégeztük a fragmentációt. Hat órás forralás eredményeképpen 70%-os hozammal jutottunk a kívánt szekoaldehydhez (**66**). Melléktermékként 11%-os hozammal a 16-metilén,17 $\beta$ -hidroxi (**67**), valamint 4%-os hozammal a 16-metoximetil származékot kaptuk (**68**). Ez utóbbi termékek (**67**, **68**) képződését a fragmentációt gyakran kísérő eliminációs és szubsztitúciós mellékreakciókkal értelmeztük<sup>79</sup>.

Az idegsejtek egy csoportja – gliális sejtek – döntő fontosságú szerepet töltenek be a szteroidok neuroprotektív hatásának közvetítésében. Az asztrociták – gliális sejtek egy csoportja – a szteroidok bioszintézisének és metabolizmusának fő agyi színterei, szerepet játszanak az agyi sérüléseket követő reorganizációs folyamatokban is. Orron belüli ZnSO<sub>4</sub>-os kezelés hatására a szaglóhám és a benne elhelyezkedő receptorok azok centrális nyúlványaival együtt teljes mértékig elpusztulnak, a bemenő információ a szagérzékelés receptoraitól az elsődleges szaglóközpont felé megszűnik, az asztrocitasejtek megduzzadnak és a gliális fibrilláris savas proteinek (GFAP) mennyisége megnő. Az ily módon létrehozott kémiai deafferentáció megfelelő modellként szolgál a szexuális szteroidok esetleges regeneratív hatásának vizsgálatára.

Korábbi kísérletek arra irányultak, hogy az **59a** vegyület milyen mértékben módosítja a GFAP mennyiségét, az asztrocitasejtek méretének változását, az idegsejtek reorganizációs folyamatait. A vizsgálatokat felnőtt hím patkányokban végezték, az **59a** hatását immunhisztokémiai módszerekkel és Western blot alkalmazásával mutatták ki. Mind az akut, mind a krónikus kezelés az **59a** vegyülettel szignifikánsan csökkentette a deafferentáció által indukált gliális változásokat, a GFAP mennyiségét, az asztrocitasejtek duzzadtságát. Továbbá az **59a** vegyületnek az asztrocitákra kifejtett neuroprotektív hatása megakadályozható volt, ha a vizsgálat során az **59a**-t közvetett ösztradiollá való

átalkulását végző aromataz enzim aktivitását gátló fadrazolt is alkalmaztak, amiből arra lehetett következtetni, hogy az **59a** hatását indirekt módon fejtí ki<sup>80</sup>.

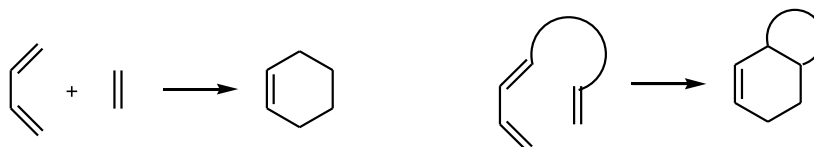
Az **59a** gliális reakcióban kifejtett molekuláris hatásmechanizmusának és specificitásának behatóbb tanulmányozása érdekében a Szegedi Biológiai Központ Molekuláris Neurobiológiai Kutatócsoportjával kooperációban célul tűztük ki  $3\beta$ -hidroxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**60a**) és  $3\beta$ -hidroxi-16-jódmethyl- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**64a**) származékok szintézisét és neuroprotektív hatásának vizsgálatát.

A **60a** és **64a** előállítását a **60b**  $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on és a **64b** jódmethyl származék hidrolízisével valósítottuk meg (17. és 19. ábra). A reakciót metanolban, lúgos körülmények között szobahőmérsékleten végeztük. A **64b** jódmethyl-vegyület dezacetilezését ugyancsak szobahőmérsékleten hajtottuk végre, hogy a reakció körülményei között a GROB-féle fragmentációt elkerüljük. A hidrolízissel jó hozammal jutottunk a 3-as helyzetben hidroxil funkciót tartalmazó **60a** és **64a** vegyületekhez.

A **60a** és a **64a** szerkezetének meghatározását követően az előzőekben említett kísérlet sorozathoz hasonlóan a Szegedi Biológiai Központban Párducz Á. és munkatársai elvégezték a vegyületek neuroprotektív hatástani vizsgálatát. A GFAP expresszióban bekövetkező kvantitatív változások kimutatásához Western blotot használtak. Kísérleteinkben kimutatták, hogy sem a **60a**, sem a **64a** nem csökkentette önmagában a  $ZnSO_4$  kezelés által kiváltott GFAP overexpressziót. A **60a** és **64a** vegyületek aromatazzal kombinálva effektívebbnek bizonyultak, együttes alkalmazásukkal megfigyelhető egy csökkenő tendencia a GFAP reaktivitásban. Valószínűsíthető, hogy a **60a** és **64a** származékok az **59a** vegyülethez hasonlóan hatásukat indirekt módon érik el. A folyamat pontos kiderítése további kísérleteket igényel.

## 2.4. A 16,17-szekoandroszt-5-én-17-al (83) és 16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-al (66) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciójának tanulmányozása

A DIELS-ALDER reakció OTTO DIELS és KURT ALDER német kémikusok által 1928-ban közzétett<sup>81</sup>, illetve róluk elnevezett, periciklusos reakciók közé tartozó cikloaddíciós reakció. Mind intermolekuláris, mind intramolekuláris változatára jellemző a regio- és sztereoszelektivitás, amely az intermolekuláris átalakulások esetén nagyobb mértékű (21. ábra).



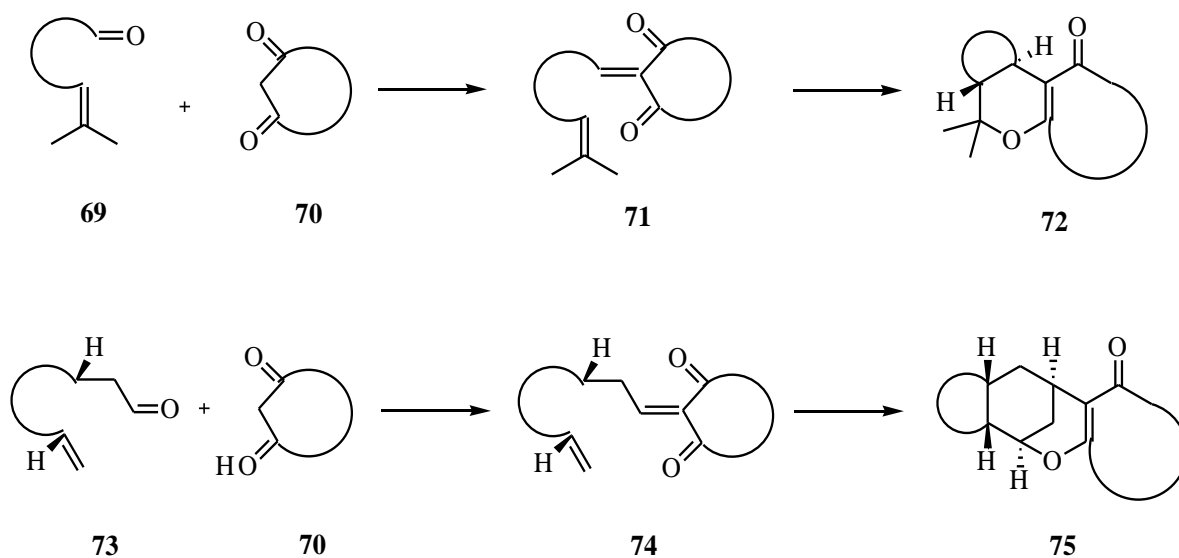
21. ábra

Az intramolekuláris reakció esetén a funkciós csoportok láncon keresztüli kapcsolódása révén csökkent konformációs mozgási lehetőség kedvező a reakció szelektivitásának növekedése szempontjából. A dién és dienofil reakciópartnerek egy molekulán belüli elhelyezkedése az aktiválási entrópia csökkenését, és ezáltal a reakciósebesség növekedését eredményezi.

A DIELS-ALDER reakció továbbfejlesztett változata a hetero-DIELS-ALDER reakció, melyben a dién vagy a dienofil reakciópartner heteroszubsztituált. A reakció regio- és sztereoszelektivitása, valamint sebessége LEWIS-sav katalizátorként való alkalmazásával növelhető<sup>82,83</sup>. A LEWIS-sav katalizátor a dién, illetve dienofil rész heteroatomjához kapcsolódva csökkenti a reakciópartnerek HOMO-, ill. LUMO-pályenergiájának különbségét, ami a reakció sebességének növekedését eredményezi<sup>84,85</sup>. A hetero-DIELS-ALDER reakció gyakorlati jelentősége abban rejlik, hogy lehetővé teszi klasszikus módszerekkel nem, vagy csak nehezen megvalósítható szintézisét számos heterociklusos vegyületnek<sup>86</sup>.

Policiklusos heterociklusok igen hatékony és sztereoszelektív előállítására a hetero-DIELS-ALDER reakciót LUTZ F. TIETZE és munkatársai dominó

KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER (DK-IMHDA) reakcióvá fejlesztették tovább<sup>87</sup>. A folyamat során a molekula szerkezetétől, szubsztituált-ságától függően *transz* cikloaddíciós termék (72), valamint *cisz* áthidalt szerkezettel rendelkező termék (75) képződik (22. ábra). A reakció során elsőként az 1,3-dikarbonil reagens (70) formil és dienofil részt tartalmazó 69, 73 molekula oxo funkciójával KNOEVENAGEL kondenzációs reakcióban elreagál. Ezt a KNOEVENAGEL-kondenzáció során kialakult 71 és 74 intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója követi, amely az említett *transz* cikloaddíciós (72), illetve *cisz* áthidalt termék (75) képződéséhez vezet.



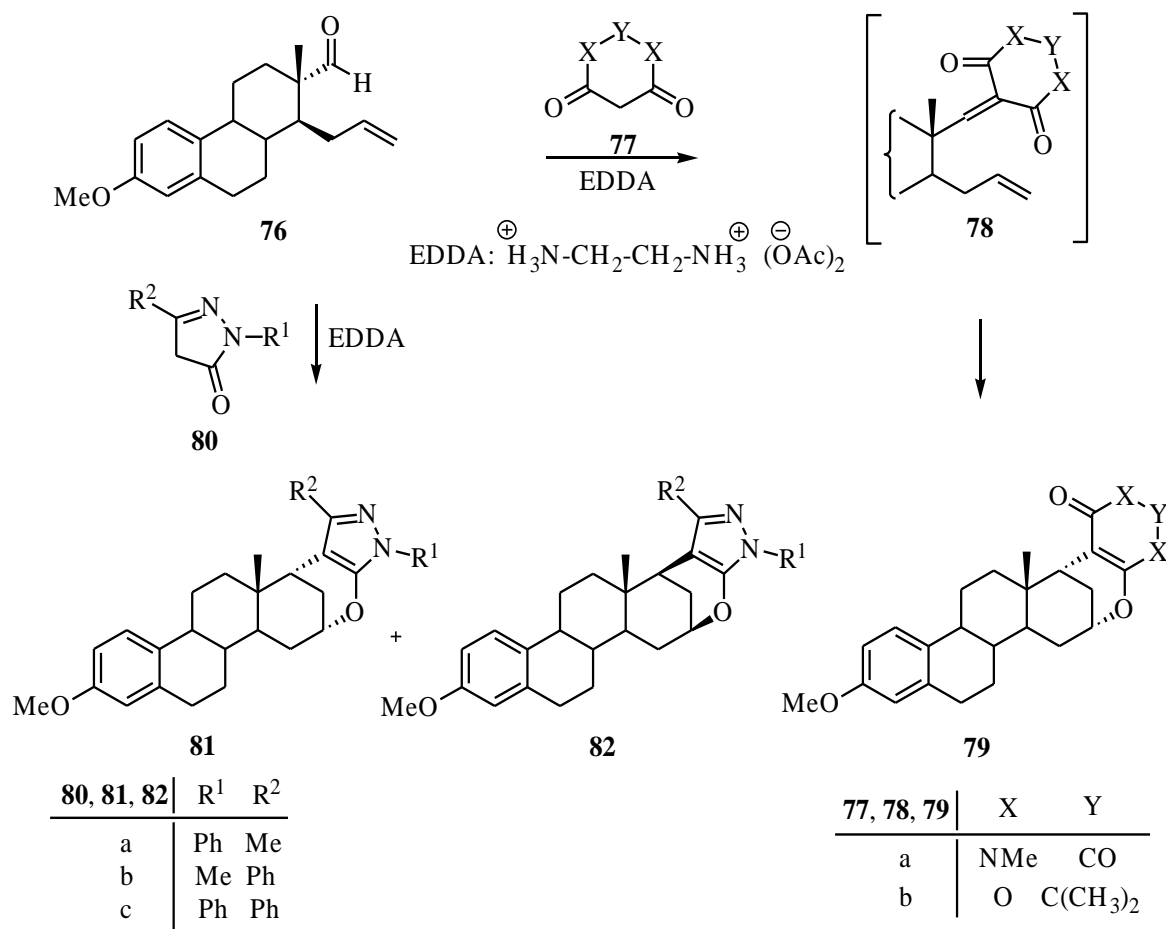
22. ábra

Megállapítható, hogy a kiindulási anyag szerkezetétől függően a keletkező molekula *cisz*- és *transz*-dekalin szerkezetű molekula, amely egyben a szteránváz lényeges szerkezeti elemének is tekinthető. Ebből adódóan TIETZE és munkatársai szteránváz vegyületekre is kiterjesztették a dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciót<sup>21</sup>.

A vizsgálat ösztránváz vegyületek esetében mindezidáig csak a  $\beta$  helyzetű 18-as metilcsoportot tartalmazó *transz* szekoaldehidre (76) terjedt ki<sup>21</sup>. TIETZE és munkatársai a Szerves Kémiai Tanszék Szteroid Kutatócsoportjával együttműködve vizsgálták a 76 *transz* szekoösztron származék DK-IMHDA reakcióját. *N,N*-Dimetil-barbitursav (77a) és MELDRUM-sav (77b) reagens esetében



nem izolált KNOEVENAGEL-kondenzációs termékeken (**78a**, **78b**) keresztül kiváló hozammal és szelektivitással áthidalt szerkezetű D-homoösztron-származékok (**79a**, **79b**) keletkeztek (23. ábra).

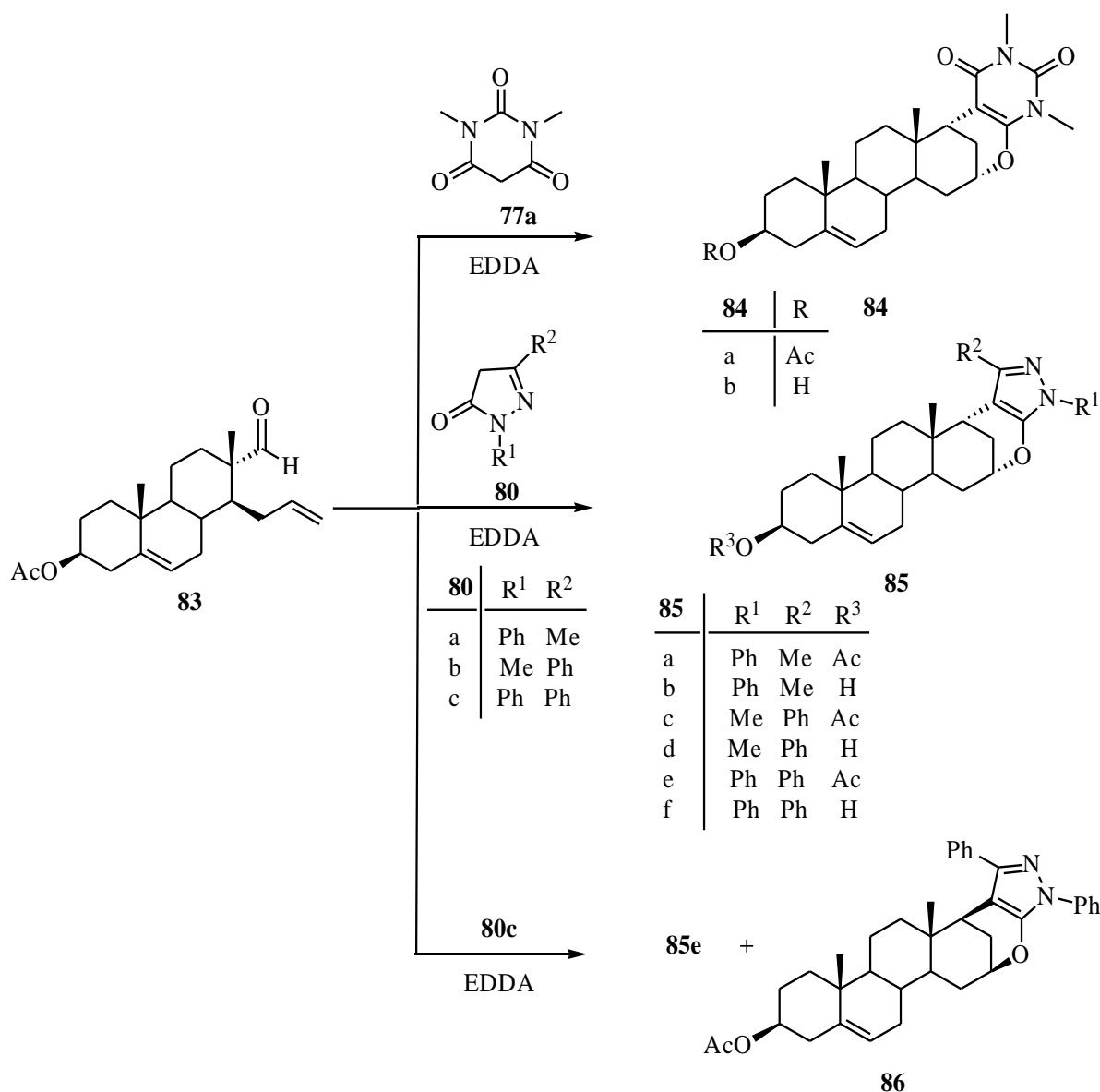


23. ábra

Különböző módon szubsztituált pirazolonszármazékok (**80**) alkalmazása során a 16 $\alpha$ ,17 $\alpha\alpha$  izomer (**81**) mellett kisebb mennyiségben 16 $\beta$ ,17 $\alpha\beta$  izomer (**82**) képződését is tapasztalták.

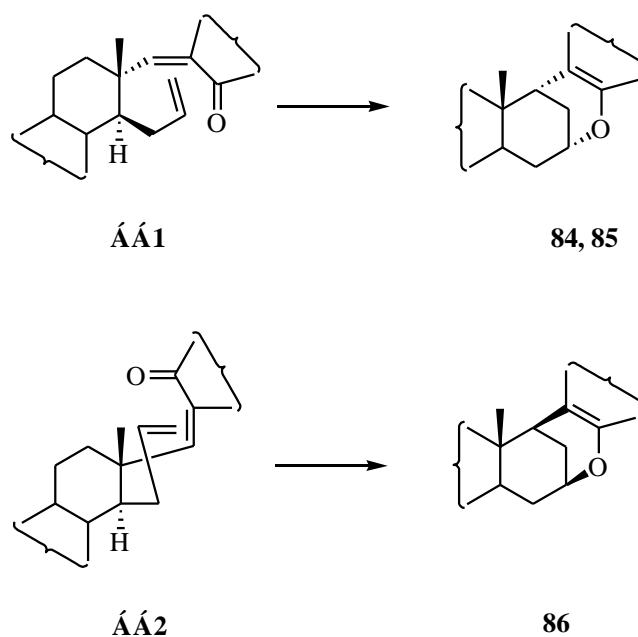
Az említett irodalmi előzmények alapján munkám során érdekesnek találtuk a DK-IMHDA reakció tanulmányozását a 13 $\beta$  sor *transz* (**83**) és a 13 $\alpha$  sor *cisz* szekoaldehid (**66**) esetében (24. és 26. ábra). Arra szeretnénk volna választ kapni, hogy a 13-as szénatomon végrehajtott epimerizáció eredményeképp módosult vázszerkezet milyen módon befolyásolja a reakció kemo-, regio- és sztereoselektivitását.

A két különböző sorban végzett vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy amíg a  $13\beta$  sorban kemo-, regio- és sztereoselektív reakcióban áthidalt D-homoszteroidok (**84**, **85**, **86**) keletkeztek (24. ábra), addig a  $13\alpha$  sorban csökkent kemo- és regioszelektív DK-IMHDA reakcióban a reagens szerkezetétől függően kondenzált (**87**, **89**, **92**) és áthidalt szerkezetű (**93**) D-homoszteroidok, valamint cikloaddíciós reakcióban telítetlen D-homoszteroidok (**88**, **90**, **94**) képződtek (26. ábra).



A  $13\beta$  sor *transz* szekoaldehydjének (**83**) DK-IMHDA reakciója során mind *N,N*-Dimetil-barbitursav (**77a**), mind **80a-c** diszubsztituált pirazol-5-on reagens

esetében  $16\alpha,17\alpha$  D-homoszteroidokat (**84**, **85**) izoláltunk. Az 1,3-difenilpirazol-5-on (**80c**) alkalmazása során kis mennyiségben  $16\beta,17\alpha\beta$  izomer (**86**) képződését is tapasztaltuk. Az irodalmi előzmény alapján, feltételezésünk szerint a  $16\alpha,17\alpha$  izomer keletkezése a KNOEVENAGEL-kondenzáció eredményeként kialakult ÁÁ1 átmeneti állapoton keresztül, a  $16\beta,17\alpha\beta$  izomer képződése az ÁÁ2 átmeneti állapoton keresztül történik<sup>21</sup> (27. ábra).

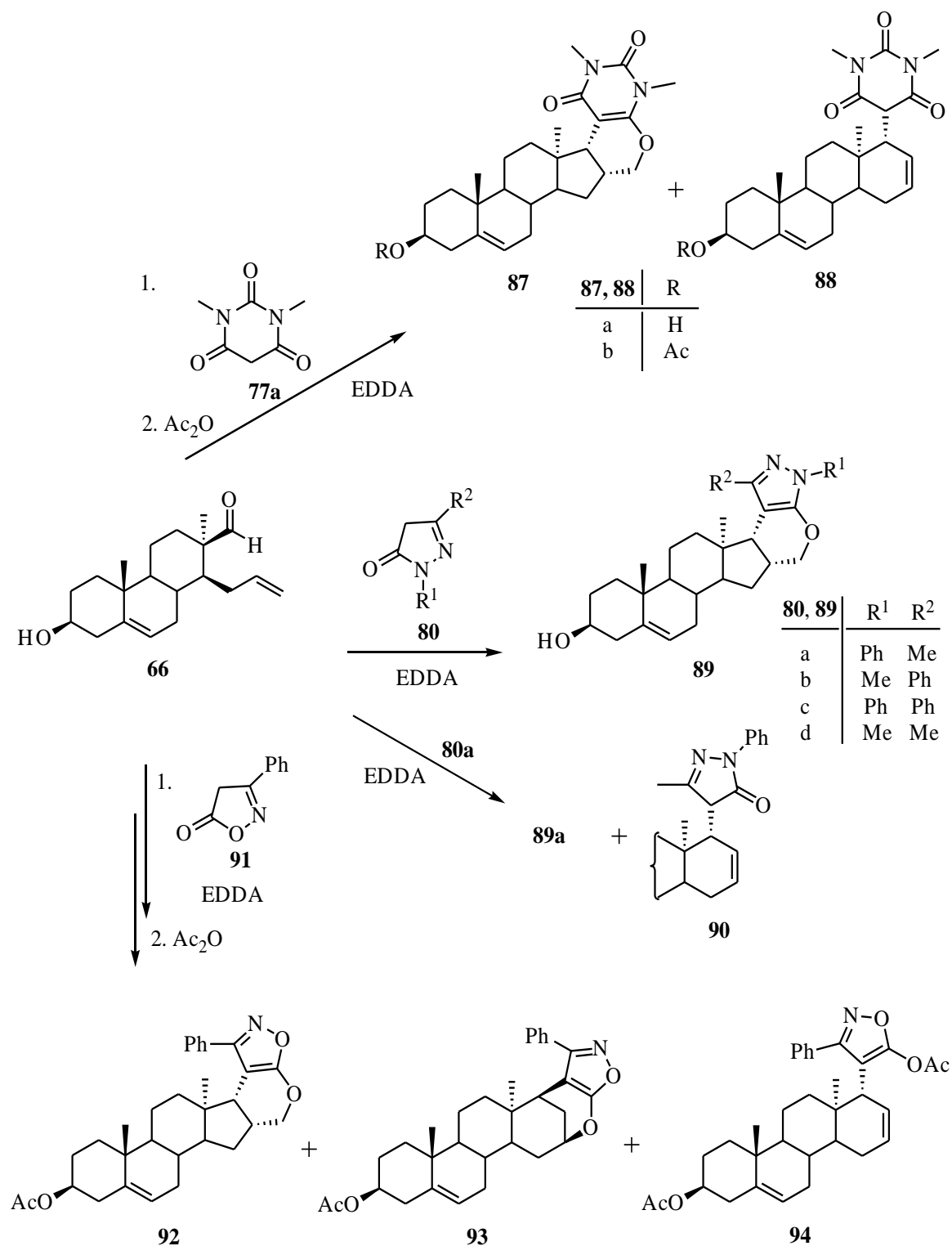


25. ábra

A  $13\beta$ -androszt-5-én sorban keletkezett D-homoszteroid származékok (**84**, **85**, **86**) szerkezetbizonyítása a vegyületek NMR spektrumainak és a  $13\beta$ -ösztron sorban keletkezett D-homoszteroidok (**81**) NMR spektrumainak összehasonlítása alapján történt.

A  $13\alpha$  sorban a **66** *cisz* szekoaldehid dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója a vizsgálatok eredményei alapján sztereoszelektív, a reakció körülménye között az átalakulás kemoszelektivitása a reagens szerkezetétől függően változó (26. ábra). A **66**-os vegyület és *N,N*-dimetilbarbitursav (**77a**) reagens DK-IMHDA reakciójának eredményeként a **87a** kondenzált típusú  $16\alpha,17\alpha$  izomerhez 43%-os, míg a **88a** telítetlen  $17\alpha$  szubsztituenssel rendelkező D-homoszteroidhoz 45%-os hozammal jutottunk. A

13 $\beta$  sorban tapasztaltaktól eltérően két új típusú termék keletkezett, áthidalt D-homoszteroid képződését nem tapasztaltuk.



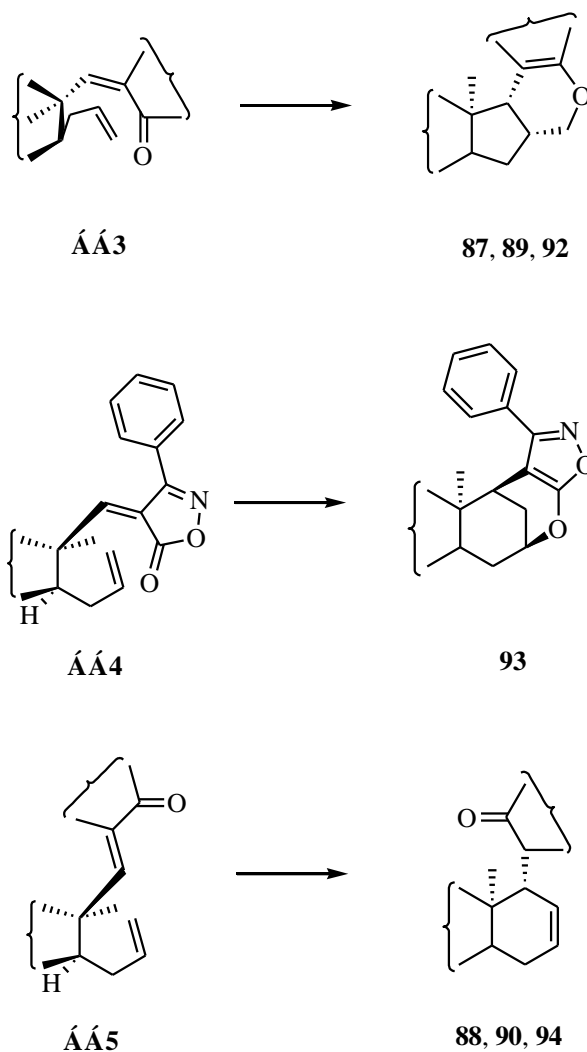
26. ábra

A diszubsztituált pirazol-5-on (80) esetében a 89a-d kondenzált típusú termékek a terméksorrendnek megfelelően 69, 24, 33 és 23%-os hozammal keletkeztek. *N*-Fenil-3-metilpirazol-5-on (80a) alkalmazása során telítetlen D-homoszteroid melléktermék (90) 2%-os hozammal képződött. Áthidalt szerkezetű D-homoszteroid a 13 $\beta$  sorban tapasztaltaktól eltérően szintén nem keletkezett. A 66 és a 3-fenilizoxazol-5-on (91) reagens reakciója során főtermékként szintén a kondenzált származék képződött, azonban a telítetlen D-homoszteroid melléktermék mellett a 13 $\beta$  sorra jellemző áthidalt szerkezetű vegyületet is izoláltunk. Mivel a DK-IMHDA reakció körülményei között kialakult termékek elválasztása sem vékonyréteg-, sem oszlopkromatográfia alkalmazásával nem volt lehetséges, így azok elkülönítését és szerkezetének meghatározását csak származékképzést követően sikerült megvalósítani. Származékképzésként a 3-as helyzetű hidroxilcsoport acetilezését választottuk. Piridin és ecetsavanhidrid elegyében végzett acetilezés során a 92 kondenzált, a 93 áthidalt és a 94 telítetlen D-homoszteroid termékek keletkeztek, elválasztásukat oszlopkromatográfias módszerrel végeztük. A 94-es vegyület esetében az izoxazon gyűrű acetilezését is tapasztaltuk.

A 13 $\alpha$  sorban kialakult 3 különböző típusú termék képződését 3 különböző átmeneti állapot kialakulásán keresztül feltételezzük (27. ábra). A DREIDING-modellel szemléltetett szerkezetek alapján a reakció során keletkezett kondenzált származékok (87, 89, 92) ÁÁ3 átmeneti állapotban, az áthidalt szerkezettel rendelkező termék (94) ÁÁ4 átmeneti állapotban, valamint a cikloaddíciós reakcióban keletkező telítetlen D-homoszteroidok (88, 90, 94) ÁÁ5 átmeneti állapotban keresztül alakulnak ki.

A 13 $\beta$  és a 13 $\alpha$  sorban tapasztalható kemo- és regioszelektivitásbeli eltérés a 13-as szénatomon lévő metilcsoport eltérő térhelyzetének eredményeképp kialakult különböző vázszerkezet flexibilitási különbségéből adódik. A 13 $\beta$  sorban kialakult egyféle, áthidalt típusú termék kemo- és regioszelektív képződését a 13 $\beta$  sor merev szerkezetével értelmezzük. A 13 $\alpha$  sorban a 13 $\beta$  sorban tapasztaltaktól eltérően a reakció körülményei között az átalakulás kemo- és regioszelektivitása csökkent, ami a szteránváz flexibilitásának következménye. A 13 $\alpha$  sorra jellemző

szerkezetflexibilitás ugyanis az előzőekben említett 3 különböző átmeneti állapot, és azon keresztül három különböző típusú (kondenzált, áthidalt, D-homo) termékek kialakulását teszi lehetővé.

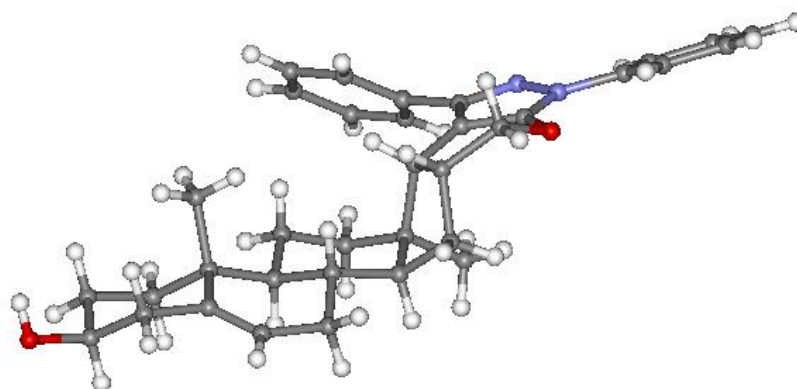


27. ábra

A DK-IMHDA reakció során a  $13\alpha$  sorban a  $13\beta$  sorban tapasztaltaktól eltérően kialakult új típusú molekulák újabb szerkezetmeghatározási problémát vetettek fel. A vegyületek szerkezetének igazolását NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOE, NOESY, COSY, HSQC), MS és röntgendiffrakciós szerkezetvizsgáló módszerek alkalmazásával végeztük.

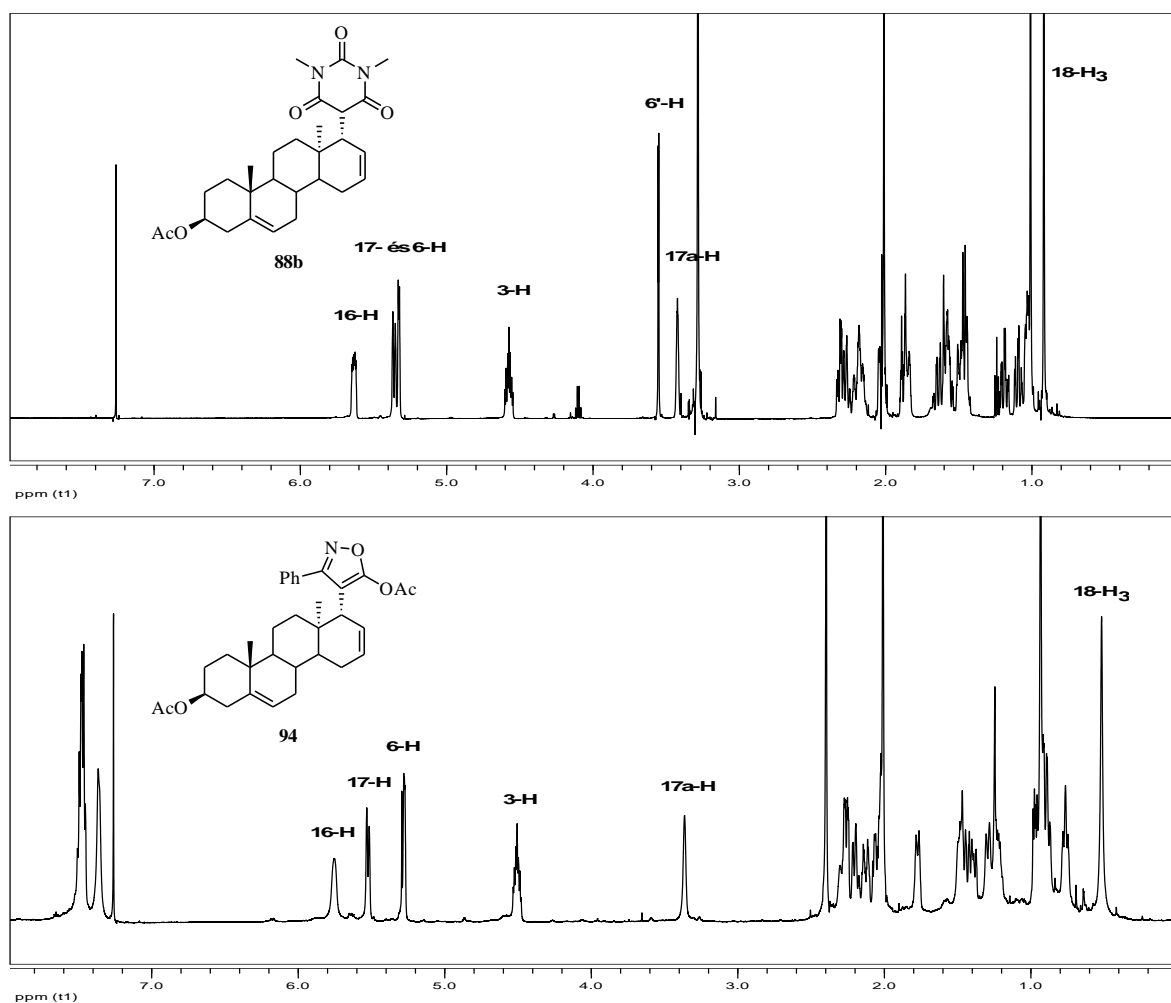
A **87**, **89** és **92** termékek  $^1\text{H}$ -NMR spektrumának összehasonlításából kitűnt, hogy a vegyületek struktúrája hasonló, de a  $13\beta$  sorban keletkezett D-homo-

szteroidok szerkezetétől eltér. A kialakult új szerkezettípus meghatározásához alapvegyületként a **89c**-t választottuk. A kondenzált származékokra jellemző protonok jelei a  $^1\text{H-NMR}$  spektrum alapján egyértelműen hozzárendelhetők. A **89c** molekulában kialakult új kiralitáscentrumok (C-16, -17), a 16-H multiplettje 2,79 ppm-nél, valamint a 17-H dublettje 3,60 ppm-nél jelentkezik. A 16a protonok dublett-dublett jele 4,08 és 4,32 ppm kémiai eltolódásnál látható. A 18-as (0,60 ppm) és 19-es (1,03 ppm) metil protonok szingulettjeinek hozzárendelését a HSQC spektrum alapján végeztük. A 18-CH<sub>3</sub>, 16-os és 17-es protonok kémiai eltolódásának ismeretében a 16-os és 17-es kiralitáscentrumokon elhelyezkedő szubsztituensek térhelyzetének meghatározása érdekében a **89c** NOE-felvételeit is elkészítettük. A NOE spektrum jól mutatja, hogy a 18-as metil-protonok jelének telítésével a 17-es proton jelintenzitása nem nőtt. A 17-es proton jelének telítésével a 16-os proton NOE-hatást mutatott, ami a 16-os és 17-es protonok azonos térhelyzetét igazolja. Ugyanakkor a 18-as metil protonok esetében NOE-hatás nem jelentkezett. Mivel a NOE-hatás elmaradása nem zárja ki, de nem is igazolja a 17-es, és ezáltal a 16-os protonok  $\alpha$ , illetve  $\beta$  térhelyzetét, ezért a szerkezet pontos meghatározásához röntgenstruktúr-analízisre is szükség volt. A **89c** röntgenkrisztallográfiás képe megerősíti, hogy a 16-os és a 17-es helyzetben lévő hidrogének egymáshoz képest azonos térfélen helyezkednek el,  $\beta$ -térhelyzetűek, kvázi axiális térállásúak (28. ábra). Továbbá jól látható, hogy a szteránváz A- és C-gyűrűje szék-, B-gyűrűje torzult félszék-, a D-gyűrűje  $14\beta$ -boríték-konformációjú, amely a  $13\alpha$ -androszt-5-én sor alapvegyületének konformációival jó egyezést mutat. Az újonnan kialakult E-gyűrű félszék-konformációjú.



28. ábra

A **89c** szerkezetének ismeretében a **87**, **89a**, **89b**, **89d** és **92** kondenzált típusú termékekben kialakult új kiralitáscentrumok (16-os és 17-es) szubsztituenseinek térhelyzetének meghatározását a **89c** és **88**, **87**, valamint a **92** vegyületek NMR spektrumai, valamint a 17-es proton csatolási állandóját felhasználva a KARPLUS összefüggés alapján végeztük. Mivel a már ismert szerkezetű **89c** 17-es protonjának csatolási állandója ( $J = 10.0$  Hz) és a hasonló reakcióban keletkezett egyéb kondenzált származékok (**87**, **89a**, **89b**, **89d**, **92**) csatolási állandójának értéke ( $J = 8,5-10,0$  Hz) nem, vagy csak kis mértékben tér el egymástól, ezért a KARPLUS összefüggés alapján a vegyületekhez ugyanazt a  $\phi$  értéket ( $0^\circ$  körüli érték) rendelhetjük hozzá. Mindezek alapján megállapítható, hogy a **87**, **89a**, **89b**, **89d** és **92**-es kondenzált származékok 16-os és 17-es kiralitáscentrumaihoz tartozó szubsztituensek térhelyzete  $\alpha$ , a vegyületek szerkezete megegyezik a **89c** molekula szerkezetével.

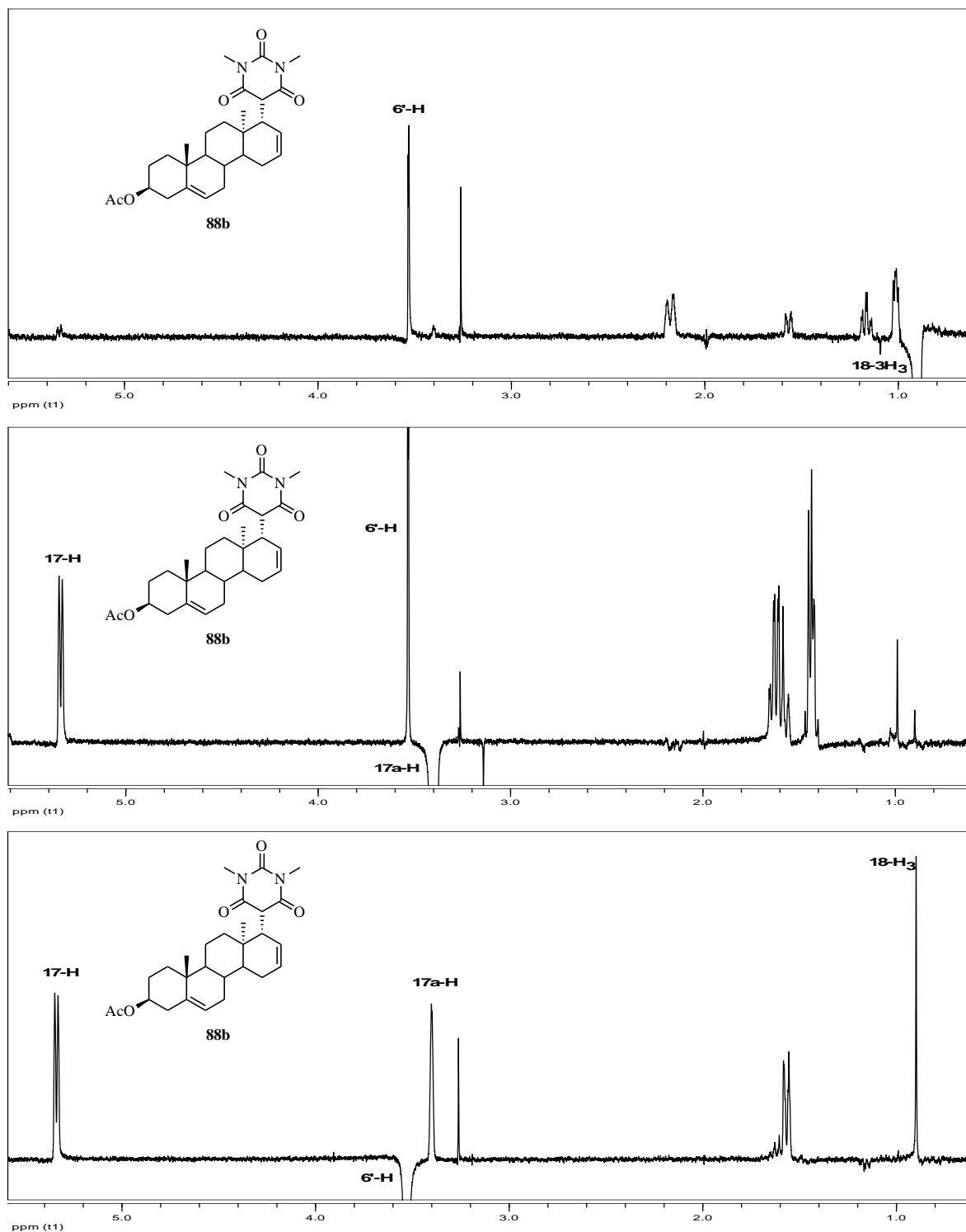


29. ábra



A **88**, **90** és **94** vegyületek a dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakció körülményei között, de nem intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakcióval keletkezett új típusú telítetlen D-homoszteroid származékok. A termékek szerkezeti hasonlóságát a **88b** és **94** protonfelvételeit tartalmazó ábra jól szemlélteti (29. ábra). A **90** és **94**  $^1\text{H-NMR}$  spektrumának összehasonlítása alapján a **88b**  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában 3,43 ppm-nél látható kiszélesedő multipllett a 17a-protonhoz, a 3,56 ppm-nél jelentkező dublett a 6'-protonhoz rendelhető. Feltételezésünket **88b** NOE-felvételei erősítették meg (30. ábra). A **88b** 18-as metilprotonok jelének telítésekor a 3,56 ppm kémiai eltolódással rendelkező jel intenzitása nőtt meg. A 3,43 ppm-nél jelentkező proton jelének telítésével a 3,56 ppm és az 5,38 ppm értéknél jelentkező proton mutatott NOE-hatást. A 3,56 ppm kémiai eltolódással rendelkező proton jelének telítésekor NOE-hatás a 3,43 és 5,38 ppm értéknél jelentkező jel protonjai és a 18-as metilprotonok esetében egyaránt jelentkezett. A **88b** NOE-felvételeinek eredményei igazolták, hogy a 3,43 ppm értéknél jelentkező kiszélesedő multipllett a 17a-protonhoz, a 3,56 ppm-nél található szingulett a dimetilbarbitursav rész 6'-protonjához és az 5,38 ppm-nél jelentkező jel a 17-es protonhoz tartozik. Mivel a 18-as metilcsoport protonjai és a 17a proton NOE-hatást nem mutatott, így a 17a-hidrogén  $\beta$ , a 17a-szubsztituens  $\alpha$  térhelyzete indirekt módon bizonyított.

A telítetlen D-homoszteroidok szerkezetigazolásához a **94**-es vegyület NOE-spektrumait is elkészítettük, amely a **88b** NOE-felvételeihez hasonlóan indirekt igazolták a 17a szubsztituens  $\alpha$ , valamint a 17a-hidrogén  $\beta$  térhelyzetét.

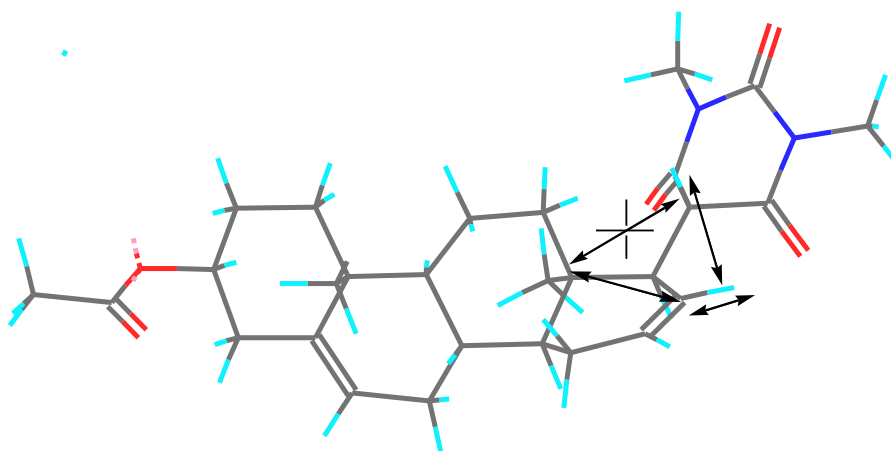


30. ábra

Mivel a 18-as metilcsoport NOE-hatásának hiánya nem bizonyítja a 17a proton  $\beta$  és a 17a-szubsztituens  $\alpha$  térhelyzetét, így a 17a-szubsztituens pontos meghatározásához további vizsgálatokra is szükség volt.

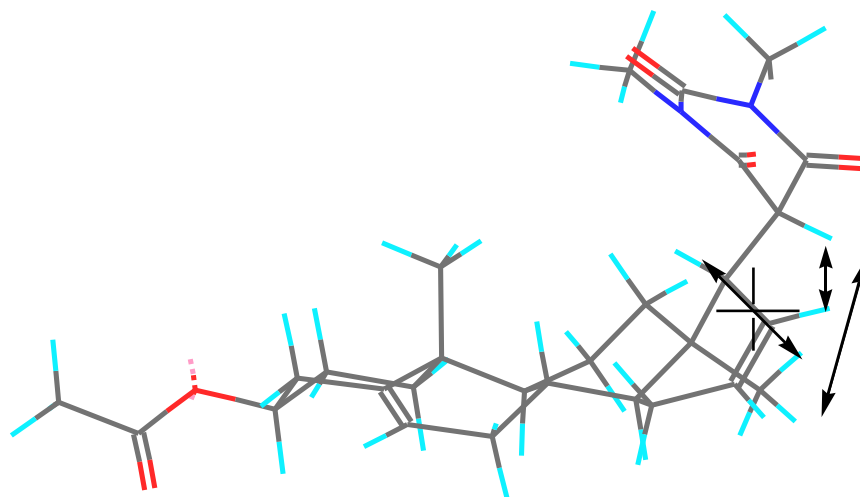
Számítógépes modellezéssel elkészítettük a 17a helyzetben  $\alpha$ -, illetve  $\beta$ -térhelyzetű szubsztituenst tartalmazó molekulák térbeli ábráját (31. és 32. ábra). A modellezéshez a CS Chem3DPro programot használtuk, alapvegyületként az *N,N*-dimetil-barbitursav szteroidszármazékot választottuk.

A  $\beta$ -helyzetben szubsztituenst tartalmazó molekula energiainimalizált szerkezete (31. ábra) jól mutatja, hogy az  $\alpha$ -térhelyzetű 18-as metilcsoport protonjai és a 17a $\alpha$ -proton, a 17a $\alpha$ -proton és 17-es proton, valamint a 17-es proton és a 6'-proton esetében várható NOE-hatás, viszont a 18-as metilcsoport és a 6'-proton esetében NOE-hatás nem valószínű.



31. ábra

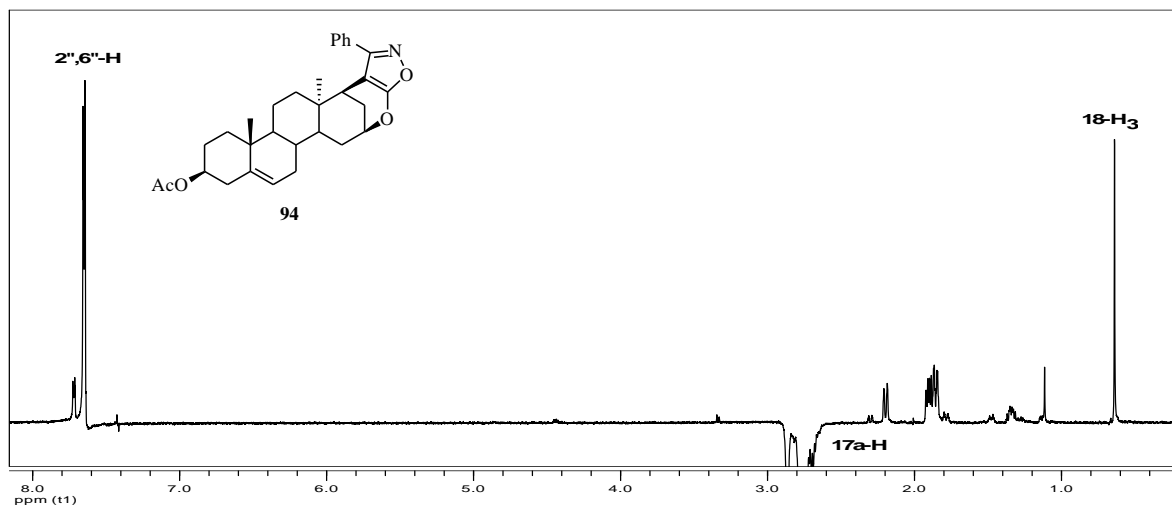
A 17a-helyzetben  $\alpha$ -térhelyzetű szubsztituenst tartalmazó molekula energiainimalizált szerkezetén jól látható (32. ábra), hogy NOE-hatás a 18-as metilcsoport és a 17a $\beta$ -proton esetében nem, a 18-as metilcsoport és a 6'-H, illetve a 6'-proton és a 17a-H esetében viszont várható.



32. ábra

A NOE-felvételek eredményei és a modellezett szerkezetek alapján feltételezzük, hogy a telítetlen D-homoszteroidok 17a-szénatomjának szubsztituense  $\alpha$ -térhelyzetű.

A dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakció körülményei között keletkezett harmadik típusú termék, D-homoszteroid (**93**) szerkezetének meghatározását megkönnyítette, hogy  $^1\text{H-NMR}$  spektrumát a  $13\beta$  sorban képződött termékek  $^1\text{H-NMR}$  spektrumával összevetve a hasonló kémiai eltolódások és jelalakok hasonló szerkezetre utaltak. A  $^1\text{H-NMR}$  spektrum alapján a 2,74 ppm kémiai eltolódás értéknél jelentkező szingulettet a 17a-protonhoz, a 4,84 ppm-nél jelentkező szingulettet a 16-os protonhoz rendeltük hozzá, amit a COSY spektrumban jelentkező proton-csatolások megerősítettek. A vegyület NOE-felvételei a 17a kiralitáscentrumon elhelyezkedő szubsztituens térhelyzetének meghatározásában nyújtottak segítséget (33. ábra). A 18-as metilcsoport protonjainak telítésével a 17a-proton jelintenzitása nőtt meg, ami egyben a 17a-hidrogén  $\alpha$ , valamint a 17a szubsztituens  $\beta$  térhelyzetét igazolta. A 16-os szubsztituens térhelyzete a  $13\beta$  sorban tapasztaltak alapján feltételezhetően  $\beta$ , valamint a termék feltételezhetően *cisz* izomer. Elképzeléseinket a DREIDING-modellel végzett vizsgálataink megerősítették, ugyanis a *transz*-izomer modellezése sztérikus okok miatt egyáltalán nem volt lehetséges.

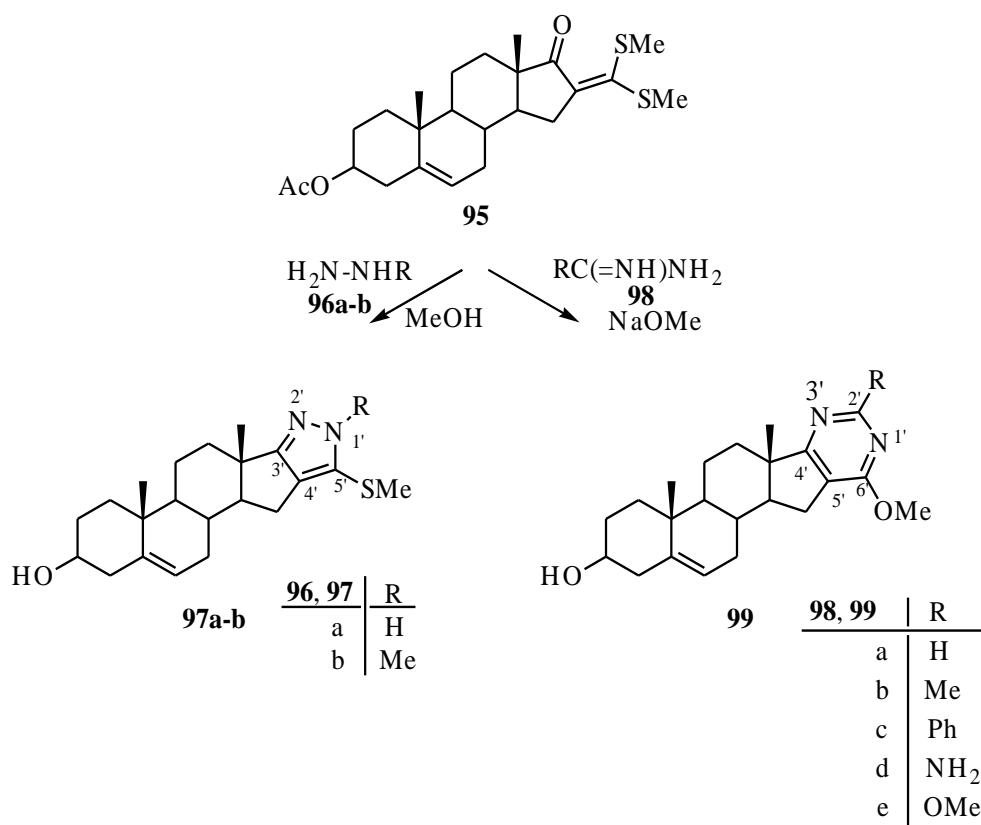


33. ábra

## 2.5. Heterociklusos szteroidszármazékok szintézisének tanulmányozása a $13\alpha$ -androsztán sorban $\alpha$ -oxo-hidroximetilidén és $\alpha$ -oxoketén-ditioacetál szinton ekvivalensekből kiindulva

A heterociklusos szteroidszármazékok az utóbbi években a biológia vizsgálatok érdeklődésének előterébe kerültek. Ezek a származékok potenciális inhibitorai a citokróm P450 aromataz<sup>48</sup>, illetve a  $17\beta$ -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzimnek<sup>24</sup>.

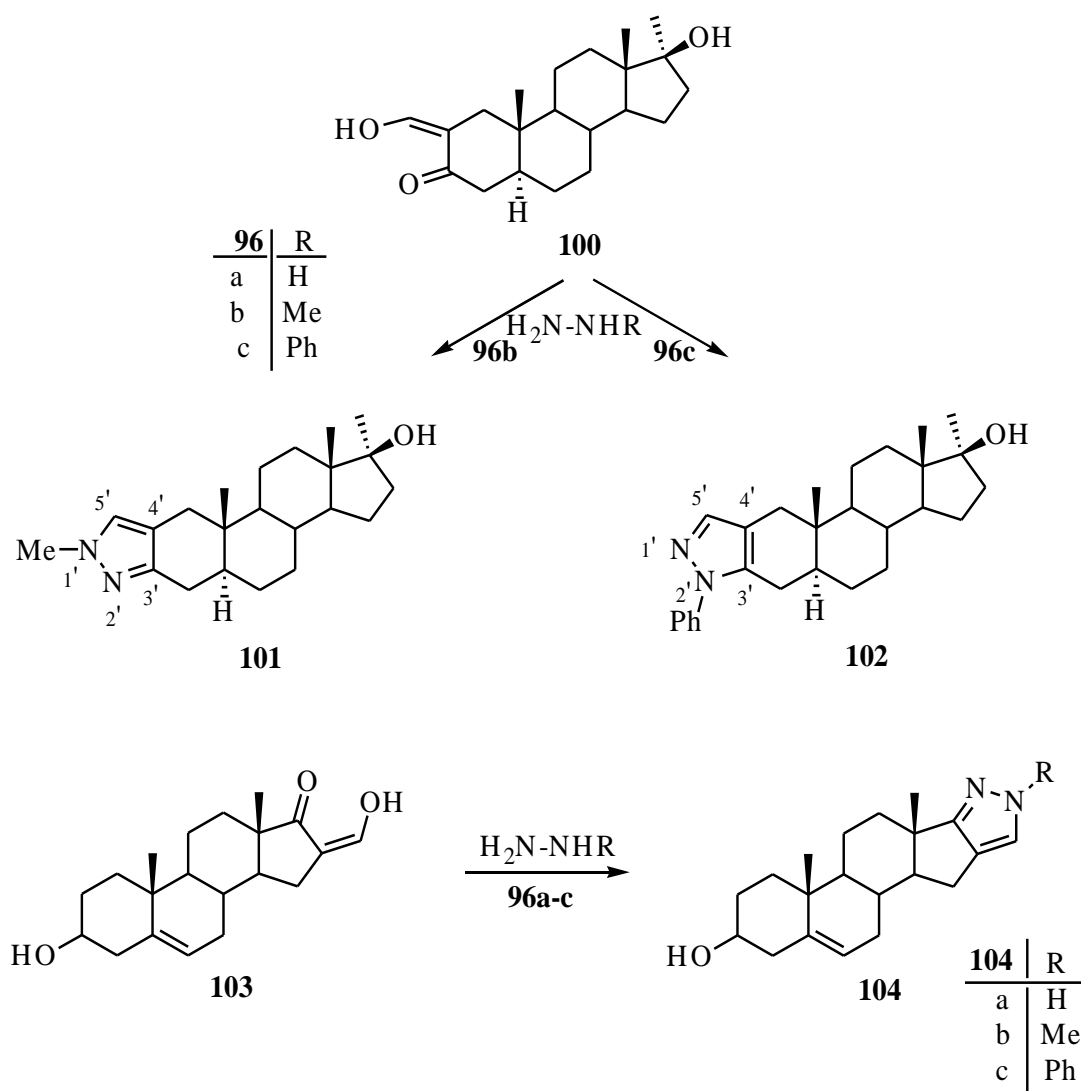
A heterociklusos származékok előállításának egy lehetséges módja  $\alpha$ -oxoketén-ditioacetál szinton ekvivalensek felhasználása<sup>88,89</sup>. A megfelelő reagens alkalmazásával – Grignard reagens, guanidin-nitrát, hidrazin-nitrát, hidroxil-amin – D-benzo-, D-nafto-, D-pirimidino-, D-pirazolo-, illetve D-izoxazolo-szteroid származékok előállítását valósították meg ösztrán-, illetve androsztánvázis vegyületek sorában<sup>22,48</sup>. A 3-metoxi-16-bisz(metiltio)ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on szubsztitúciós és kondenzációs reakciója guanidin-nitrát, hidrazin-nitrát, hidroxil-amin dinukleofil reagensekkel pirimidin-, pirazol- és izoxazol-gyűrűt tartalmazó ösztronszármazékokat eredményezett. Az androsztán sorban a **95**-ös számú vegyület hidrazin (**96a**) és metilhidrazin (**96b**) dinukleofil reagensekkel végrehajtott reakciója esetében 5'-metiltiopirazol-gyűrűt tartalmazó heterociklusos szteroidok (**97a**, **97b**) keletkeztek. A **95** és formamidin (**98a**), acetamidin (**98b**), benzamidin (**98c**), guanidin (**98d**), és S-metilizotioron (**98e**) dinukleofil reagensekkel NaOMe jelenlétében kivitelezett reakciói esetében a 6'-metoxi-pirimidino[5'4':16,17]androszt-5-én-3 $\beta$ -ol származékokká (**99a-e**) alakult át (36. ábra).



36. ábra

A  $13\beta$  sorban a heterociklusos pirazolo[4'3':16,17]- és pirimidino[5'4':16,17]-szteroidok előállítása az  $\alpha$ -oxo-hidroximetilidén szteroidszármazékokból kiindulva széles körben elterjedt, számos példa létezik pirazolo[4'3':2,3]-, pirazolo[4'3':16,17]- és pirimidino[5'4':16,17]-származékok előállítására szubsztituált hidrazin reagens alkalmazásával<sup>14,15,17,19,20,22,23</sup> (37. ábra).

A 37. ábrán feltüntetett, az A-gyűrűhöz kondenzált pirazol-gyűrűt tartalmazó vegyületek alkil szubsztituense az 1'-nitrogéneken, fenil szubsztituense a 2'-nitrogéneken helyezkedik el. A szubsztituenstől függően kialakult két eltérő szerkezetet a szubsztituált hidrazin dinukleofil reagens szubsztituenstől függő elektronegativitású nitrogénjeinek reaktivitáskülönbségével értelmezték<sup>90</sup>. Mindezen előzmények alapján a D-gyűrűhöz kondenzált alkil és fenil szubsztituenst tartalmazó pirazolszármazékok esetében (104a-c) között hasonló szerkezetet érdekesnek találtuk<sup>20</sup>.



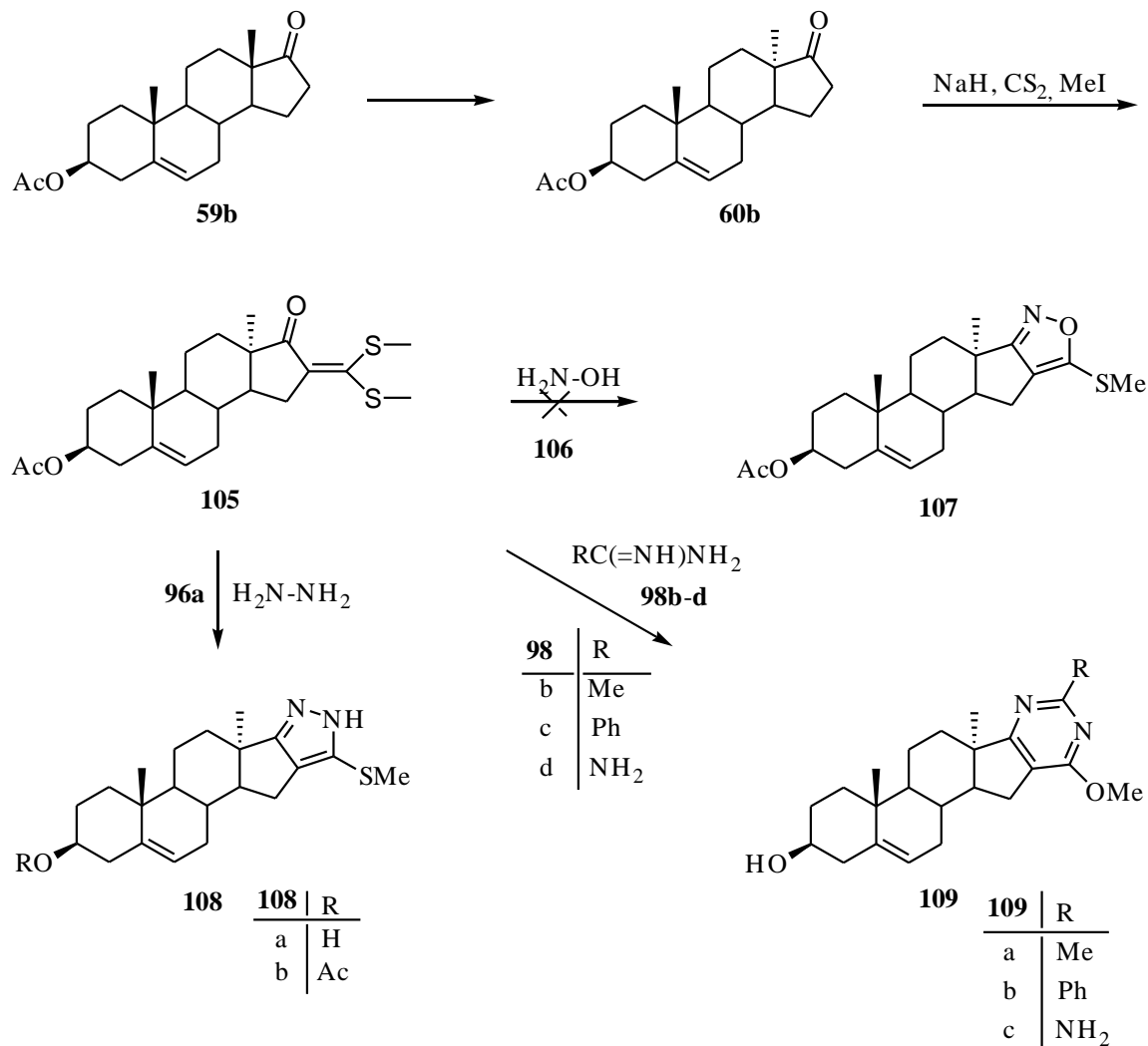
37. ábra

Munkánk során így célul tűztük ki az  $\alpha$ -oxo ketén-ditioacetál szinton ekvivalens (**105**) felhasználásával pirazolo[4'3':16,17]- és pirimidino[5'4':16,17]-szteroidszarmazékok előállítását hidrazin (**96a**), acetamidin (**98b**), benzamidin (**98c**) és guanidin (**98d**) reagens alkalmazásával (38. ábra). Kutatásunk további célja volt  $\alpha$ -oxo-hidroximetilidén vegyület (**60a**) és hidrazin (**96a**), fenilhidrazin (**96a**) és szubsztituált fenilhidrazin dinukleofil reagens kondenzációs reakciója során szintén pirazolo[4'3':16,17]-szteroidok előállítása.

Elsőként az  $\alpha$ -oxo ketén-ditioacetál szinton ekvivalens (**105**) reakcióját tanulmányoztuk. A  $3\beta$ -hidroxiandroszt-5-én-17-on (**59b**) epimerizációját követően **60b** vegyületből előállítottuk az  $\alpha$ -oxo ketén-ditioacetált (**105**, 38. ábra). A **60b**



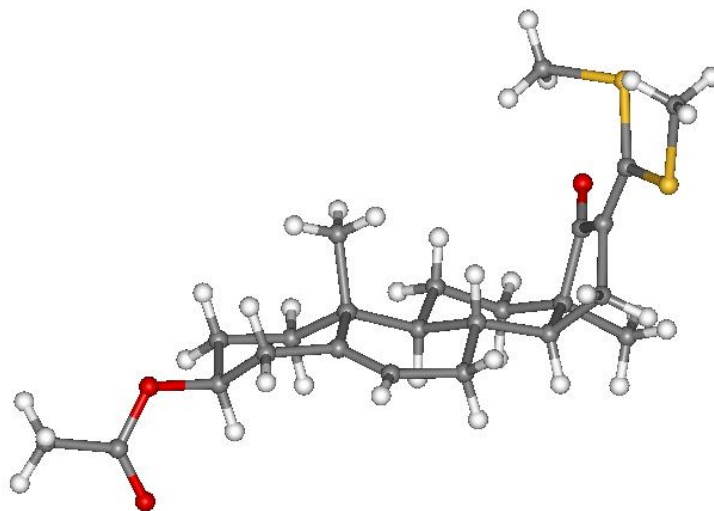
dimetil-formamidos oldatához megfelelő sorrendben NaH, CS<sub>2</sub>, MeI reagenseket adtunk. A reakció eredményeként 58%-os hozammal jutottunk **105** 13 $\alpha$ -androszt-5-én molekulához.



38. ábra

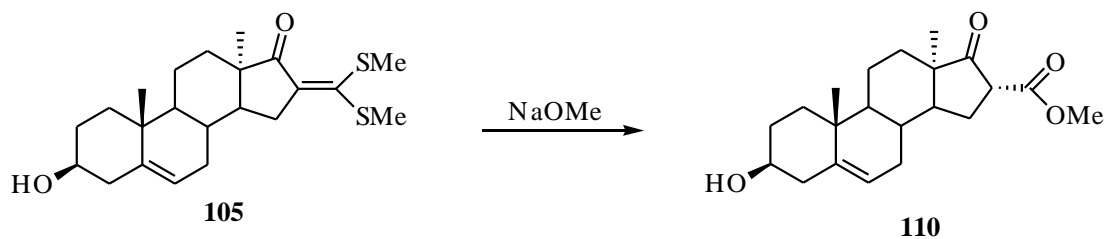
Izoxazol-gyűrűt tartalmazó származék előállítása érdekében a **105**-ös vegyületet metanolban hidroxil-amin reagens (**106**) jelenlétében forraltuk (38. ábra). A 13 $\beta$  sorban tapasztaltakkal ellentétben<sup>20</sup> izoxazol-gyűrűt tartalmazó termék (**107**) nem képződött. Feltételeztük, hogy a 17-keto funkció oxovegyületekre jellemző kondenzációs reakciója hidroxil-aminnal (**106**) az  $\alpha$ -térhelyzetű 13-as metilcsoport vagy a metiltiocsoport térhelyzetéből adódóan sztérikusan gátolt. Ennek igazolására elvégeztük **105** röntgenstruktúr-analízisét,

amely jól mutatja, hogy a szteránváz D-gyűrűjének 16-os szénatomján lévő szubsztituens valóban sztérikusán gátolja a keto funkció részvételét az oxovegyületekre jellemző kondenzációs reakció részvételében (39. ábra).



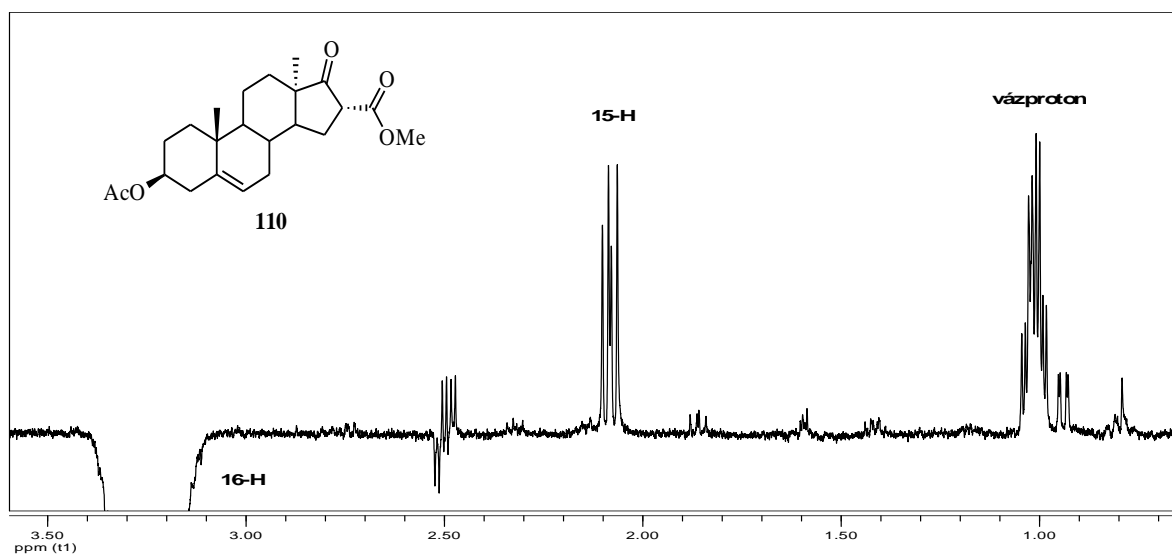
39. ábra

A **105**  $\alpha$ -oxoketén-ditioacetál hidrazin (**96a**) jelenlétében 5'-metiltio-pirazolo[4',3':16,17]-szteroidszármazékká (**108**) alakult át. A 3-as helyzetben hidroxil funkciót tartalmazó terméket (**108a**) 63%-os hozammal, a 3-as helyzetben acetil-védőcsoporttal rendelkező terméket (**108b**) 31%-os hozammal kaptuk meg. További heterociklusos szteroidszármazék előállítására érdekében a **105**  $\alpha$ -oxoketén-ditioacetált metanolban NaOMe jelenlétében amidin- (**98b**), benzamidin- (**98c**) és guanidin-hidroklorid (**98d**) sókkal reagáltattuk. A reakció eredményeként a kívánt **109a-c** vegyületeket kaptuk. Megállapítottuk, hogy míg a  $13\beta$ -androszt-5-én sorban 8 órás reakcióidővel a megfelelő termékekhez 62-75%-os hozammal<sup>48</sup>, addig a  $13\alpha$ -androszt-5-én sorban a hasonló termékekhez 2 órás reakcióidővel, 54-95%-os hozammal jutottunk. Vizsgálataink során továbbá tapasztaltuk, hogy a **105**-os vegyület metanolban NaOMe jelenlétében forralva **110** karbonsav-metilészter származékká alakult át (40. ábra).



40. ábra

A keletkezett vegyületek szerkezetének meghatározásában NMR ( $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR, NOE) spektroszkópiai és MS módszerek nyújtottak nagy segítséget. A **110**-es molekulában kialakult új kiralitáscentrumon elhelyezkedő szubsztituens térbeli helyzetének meghatározására NOE-felvételt készítettünk (41. ábra). A 16-os proton jelének telítésével a 2,11 ppm értéknél jelentkező 15-ös hidrogén és az 1,01 ppm értéknél jelentkező vázhidrogén jelintenzitása nőtt meg.

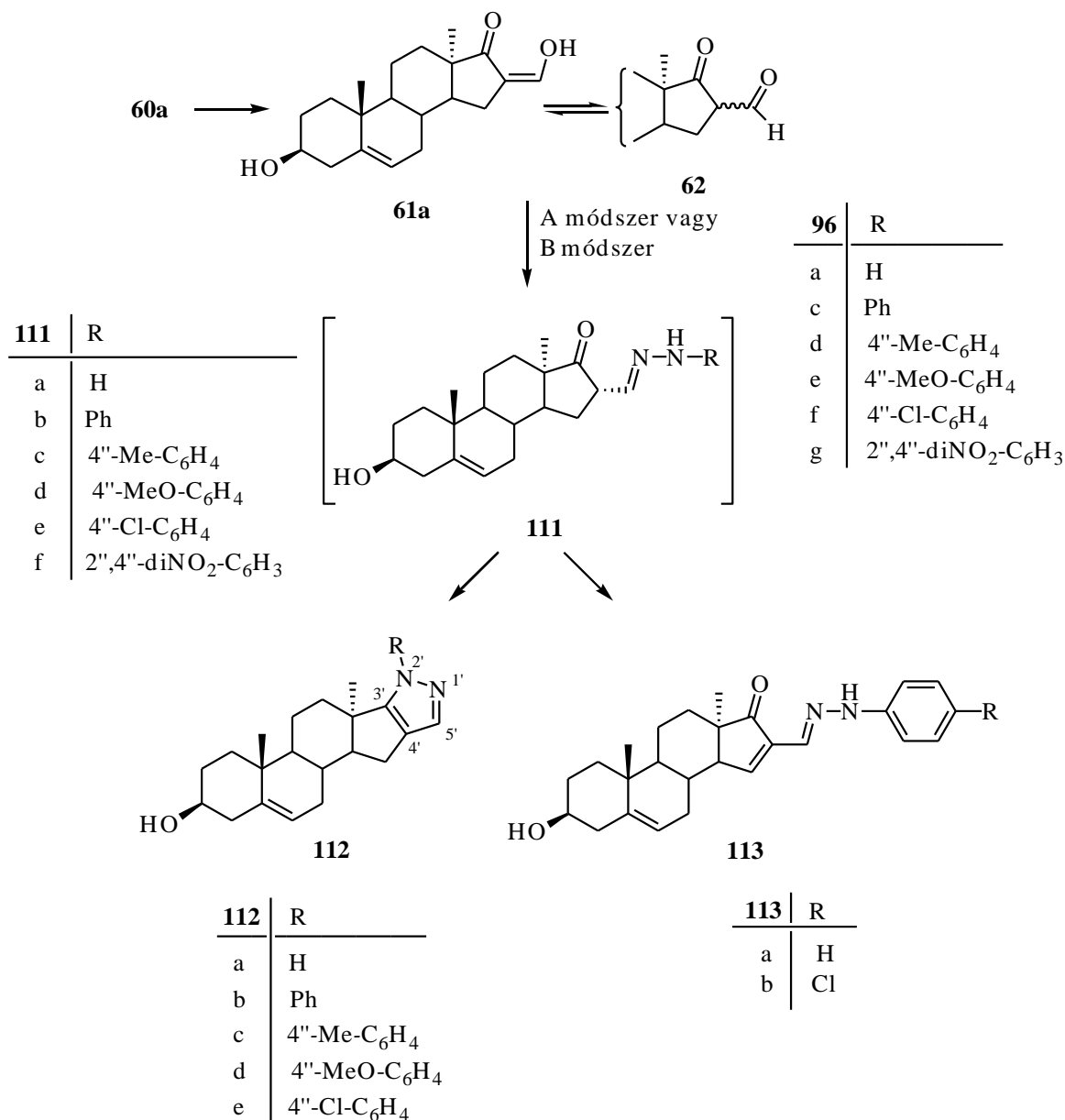


41. ábra

Mindezen eredmények alapján azt feltételeztük, hogy a 16-os szubsztituens  $\alpha$ -térhelyzetű. Mivel a NOE spektrum nem nyújtott megfelelő információt a 16-os szénatomon lévő szubsztituens térhelyzetének pontos meghatározásához, így összehasonlítottuk a **110**-es vegyület 16-os proton jelének csatolási állandóit (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 11,1$  Hz) a  $16\alpha$ -szubsztituált- $13\alpha$ -ösztron származék (t,  $J = 9,2$  Hz) és a  $16\beta$ -szubsztituált- $13\alpha$ -ösztronszármazék (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 11,1$  Hz) 16-os

protonjának csatolási állandó értékeivel<sup>61</sup>. A további vizsgálat megerősítette korábbi feltételezésünket, hogy a szubsztitens  $\alpha$ -térhelyzetű.

A  $13\beta$  sorban tapasztaltak alapján<sup>14,15,17,19,20,22,23</sup> (37. ábra) *N*-szubsztituált pirazol-gyűrűt tartalmazó  $13\alpha$ -androszt-5-én származékok előállításának vizsgálatához kiindulási vegyületként 16-hidroximetilidén- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-ont (61a) és reagensként hidrazint (96a), fenilhidrazint (96c), vagy szubsztituált fenilhidrazint (96d-g), oldószerként toluolt használtunk (42. ábra).



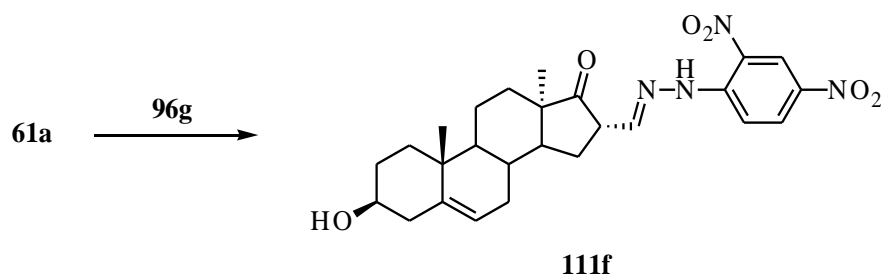
A módszer: hidrazin vagy szubsztituált fenilhidrazin (96)/ toluol, reflux

B módszer: hidrazin vagy szubsztituált fenilhidrazin (96)/ BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vagy MeOH

42. ábra

Hidrazin (**96a**) jelenlétében toluolban forralva a reakcióelegyet a **112a** pirazol-származékot 64%-os hozammal kaptuk meg. Fenilhidrazin (**96c**) és szubsztituált-fenilhidrazin (**96d-g**) dinukleofilek alkalmazása során a reakció kemoszelektivitása módosult. Mivel a reakció körülményei között a 3-as helyzetben lévő acetoxicsoport elhidrolizált, így minden esetben  $3\beta$ -hidroxiszteroid terméket izoláltunk.

Azonos körülmények között a fenilhidrazin (**96c**) mononukleofilként D-gyűrűben telítetlen 16a-fenilhidrazon (**113a**), valamint a 2,4-dinitrofenilhidrazin (**96g**) szintén mononukleofilként reagálva 16a-fenilhidrazon (**111f**) szteroidszármazékok-hoz vezet (*43. ábra*), kondenzált vázas termék képződését nem tapasztaltuk. A **113a** vegyület feltételezhetően a **111a** autooxidációjának eredményeképp alakult ki.



43. ábra

Elektronküldő szubsztituenst (metil: +I, +K, metoxi: -I < +K) tartalmazó aromás gyűrű esetében a reagens dinukleofilként viselkedett a reakció körülményei között. A **61a** reakciója tolihidrazinnal (**96d**) és *p*-metoxifenilhidrazinnal (**96e**) kondenzált származék (**112c**, **112d**) kialakulásához vezetett, monokondenzált termék képződését nem tapasztaltuk. A *p*-helyzetben klórt tartalmazó aromás gyűrű esetében a reagenst ambivalens elektronikus karakter jellemzi, ugyanis a **61a** és a *p*-klórfenilhidrazin (**96f**) reakciója monokondenzált D-gyűrűben telítetlen termék (**111e**) és kondenzált pirazolo[4',3':16,17]-szteroidszármazék (**112b**) kialakulásához vezetett.

A keletkezett vegyületek szerkezetének meghatározásában az NMR (COSY, NOESY) spektroszkópai és MS módszerek segítettek. A **111f** 2,4-dinitrofenilhidrazon 16-os, 16a és aromás protonok jeleit a COSY spektrum segítségével

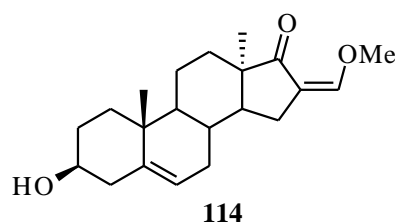
sikerült hozzárendelni. A 16-os proton multiplettje 3,36 ppm, a 16a proton dublettje 7,59 ppm, a 6'-proton dublettje 7,91 ppm, az 5'-proton dublett-dublettje 8,30 ppm, a 3'-proton dublettje 9,81 ppm kémiai eltolódás értékénél jelentkezett. A NOESY spektrum alapján a 16-os proton NOE-hatást a 2,22 ppm értéknél jelentkező 15 $\alpha$ -protonnal mutatott. Mindezen eredmények alapján feltételezzük, hogy a 16-os szénatom szubsztituense  $\alpha$ -térhelyzetű.

A **112a** és a **112c-e**  $^1\text{H-NMR}$  spektrumainak összehasonlításából kiderült, hogy azok szerkezete hasonló. A kondenzált típusú szerkezetet **112c** NMR spektrumai alapján igazoltuk. A 15-ös protonok dublett jele 2,31 ppm, valamint dublett-dublett jele 2,92 ppm értéknél jelentkeznek. Az aromás tartományban a tozilcsoport protonjai mellett 7,31 ppm kémiai eltolódással jelentkeznek az 5'-H szingulettje. A **112a**, és **112c-e** esetében a fő kérdés az volt, hogy a hidrogén – a **112a** molekulánál – és a fenilszubsztituens – a **112c-e** vegyületeknél – az E-gyűrű melyik nitrogénjén helyezkedik el. Ennek meghatározására szintén a **112c** vegyületet választottuk. A **112c** HSQC spektruma alapján a 18-as és 19-es metilprotonok szingulettjének (0,77 ppm, valamint 1,27 ppm) és a 15-ös szénatom jelének (27,3 ppm) hozzárendelését végeztük el. Mivel a NOESY-felvétel NOE-hatás a 18-as metilcsoport és a fenilszubsztituens 2'',6''-protonjai esetében jelentkezett, így azt a következtetést vontuk le, hogy a szubsztituens a 2'-nitrogénezen helyezkedik el. Mivel a kondenzált származékok proton és szén spektrumaiban a protonok, illetve a szenek jelei hasonló kémiai eltolódással és jelalakokkal rendelkeznek, megállapítottuk, hogy a **112a** esetében a hidrogén, valamint a **112d** és **112e** vegyületek szubsztituensei is a 2'-nitrogénezen helyezkednek el.

A **113a** és **113b** vegyületek  $^1\text{H-NMR}$  spektrumának összehasonlításából szintén kitűnik, hogy a két vegyület szerkezete hasonló. A **113a**  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában a kondenzált származékokkal (**112a**, **112c-e**) ellentétben a 15-H<sub>2</sub> dublett, valamint dublett-dublett jele, továbbá a **111f**  $^1\text{H-NMR}$  spektrumától eltérően a 7,59 ppm-nél a 16a-H és 11,11 ppm-nél az NH szingulettje hiányzik. A **113a** vegyület  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában ugyanakkor 7,46 ppm (16a) és 7,89 ppm (NH) értéknél egy-egy szingulett, valamint 8,00 ppm (15-H) kémiai eltolódásnál

egy dublett jelentkezett. A kondenzált származékok (**112a**, **112c-e**)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumától eltérően a **113a**  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumában a 27,3 ppm kémiai eltolódásnál jelentkező 15-ös szénatom szingulettje és a 131-135 ppm-nél látható 16a szénatom szingulettje hiányzik, ugyanakkor 120,2 ppm értéknél (C-15) és 157,9 ppm kémiai eltolódásnál (C-16a) új szingulett jelentkezett. A fenilcsoport hatására fellépő mágneses anizotrópia következtében a 15-ös hidrogén a vártnál magasabb, 8,00 ppm kémiai eltolódásnál látható. A **113a** és **113b** vegyület szerkezetének meghatározását tehát **113a**  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektruma alapján végeztük.

Annak ismeretében, hogy enyhén savas körülmények között az *N*-nukleofil és oxovegyületek kondenzációs reakciója kedvezményezett, célul tűztük ki a két hiányzó pirazolszármazék előállítását  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  katalizátor alkalmazásával. A **61a** és fenilhidrazin (**96c**) diklórmétános oldatához a LEWIS-sav katalizátor diklórmétános oldatát csepegtetve fehér csapadék vált ki, és a várt **112b** kondenzált pirazol-gyűrűt tartalmazó származék keletkezett. Ettől eltérően 2,4-dinitro-fenilhidrazin (**96g**) esetében reakciót nem tapasztaltunk. A másik négy reagens [hidrazin (**96a**), *p*-tolilhidrazin (**96d**), *p*-metoxifenilhidrazin (**96e**) és *p*-klórfenilhidrazin (**96f**)] esetében szintén megvizsgáltuk az analóg reakciókat, oldószerként metanolt használtunk. A reakció során a kívánt kondenzált **112a** és **112c-e** termékek képződtek. *p*-Klórfenilhidrazin alkalmazása során szubsztitúciós reakció eredményeképpen **114** 16-metoximetilidén melléktermék képződését is tapasztaltuk (44. ábra).



44. ábra

### 3. Kísérleti rész

#### 3.1. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon mértük, korrekció nélkül.

A fajlagos forgatóképesség meghatározását Polamat-A polariméterrel (Carl Zeiss Jena) végeztük kloroform, diklórmetán, etil-acetát, illetve metanol oldószerben ( $c = 1 \text{ g}/100 \text{ ml}$ ). A forgatóképesség értékeket  $10 \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$  egységben adtuk meg.

A  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumok felvétele Bruker DRX 400, DRX 500, illetve AMX 300 készülékekkel történt,  $^1\text{H}$ -NMR esetén a TMS szingulett,  $^{13}\text{C}$ -NMR esetén a  $\text{CDCl}_3$  triplett –  $\delta = 77.0 \text{ ppm}$  – jelét használva (az egyéb oldószereket a megfelelő adatoknál jelöltük) belső standardként.

Az IR spektrumok Bio-Rad Digilab Division FTS-65A/896 FT-IR spektrométerrel lettek felvéve, a detektor DTGS (deuterált triglicil-szulfát) volt. A mérés kivitelezéséhez KBr tablettát (Nuyol) használtunk.

A tömegspektrumok Varian MAT 311A vagy AMD 402 Intectra (nagy felbontású mérések) készülékekkel készültek EI és DCI ionizációs technikákkal.

A röntgenfelvételeket egyrészt Nonius Kappa CCD (sugárzás:  $\text{MoK}\alpha$ ,  $\lambda = 0.71072 \text{ \AA}$ ), másrészt Stoe-Huber-Siemens (sugárzás:  $\text{MoK}\alpha$ ,  $\lambda = 0.71072 \text{ \AA}$ ) diffraktométerrel vették fel. A számítógépes feldolgozás programjai: SHELXL-96, illetve SHELXL-97.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, Kieselgel 60 (MERCK), 0,2 mm vastagságú lapokat használtunk. A kromatogramokat jóddal és foszformolibdénsavas lefúvó reagenssel ( $2,5 \text{ g P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $25 \text{ ml } 85\% \text{-os H}_3\text{PO}_4$ ,  $25 \text{ ml víz}$ ) és az ezt követő 10 perces  $100\text{--}120 \text{ }^\circ\text{C}$ -on történő melegítéssel hívtuk elő. Az  $R_f$  érték megállapítása a 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben észlelt foltok alapján történt. Az  $R_f$  értékeket a következő oldószerekben határoztuk meg: (A) diklórmetán, (B) etil-acetát/diklórmetán (2/98, v/v), (C) etil-acetát/diklórmetán (2,5/97,5, v/v), (D) etil-acetát/diklórmetán (5/95, v/v), (E)



etil-acetát/diklórometán (10/90, v/v), (F) etil-acetát/diklórometán (25/75, v/v), (G) metanol/diklórometán (2.5/97.5, v/v), (H) metanol/diklórometán (5/95, v/v), (I) *tert*-butil-metil-éter/hexán (10/90, v/v), (J) *tert*-butil-metil-éter/hexán (50/50, v/v), (K) *tert*-butil-metil-éter/hexán (80/20, v/v), (L) diizopropil-éter/hexán (50/50, v/v), (M) metanol/diizopropil-éter (4/96, v/v), (N) metanol/diizopropil-éter (5/95, v/v), (O) metanol/diizopropil-éter (10/90, v/v).

A reakciótermékek elválasztása és tisztítása 40–63 µm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK) álló fázissal töltött oszlopon történt.

A vegyületek szén és hidrogén analízis adatainak mért és számított értékei a hibahatárokon belül megegyeznek egymással.

## 3.2. Részletes kísérleti rész

3.2.1. A 3-benziloxi-16-hidroxi-16-oximetylöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (23a, 24a, 25, 26) és a 3-benziloxi-16-brómmetylöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (32d, 36d, 38a, 42a) átalakításí reakcióí hidrogén-bromid és ecetsav jelenlétében

### 3.2.1.1. Általános módszerek

#### 3.2.1.1.1. A módszer

1,18 g (3 mmol) 3-benziloxi-16-hidroxi-16-oximetylöszttra-1,3,5 (10)-trién-17-ol (23a, 24a, 25, 26) ecetsavanhydrides oldatát (24 ml) lehűtjük 10 °C-ra és 2,4 ml 33%-os ecetsavas HBr oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, diklórmétánban feloldjuk, majd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on történő szárítás után bepároljuk. A képződött termékek elválasztását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (kloroform vagy etil-acetát/kloroform, 2,5/97,5 v/v).

#### 3.2.1.1.2. B módszer

Az A módszer alapján 1,18 g (3 mmol) 3-benziloxi-16-hidroxi-16-oximetylöszttra-1,3,5 (10)-trién-17-ol (23a, 24a, 25, 26) vagy 3-benziloxi-16-brómmetylöszttra-1,3,5 (10)-trién-17-ol izomert (32d, 36d, 38a, 42a) reagáltatunk 2,4 ml 33%-os HBr oldattal (ecetsavas) A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, diklórmétánban feloldjuk, majd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on történő szárítás után bepároljuk. A képződött termékek elválasztását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/kloroform, 2,5/97,5 v/v).

#### 3.2.1.1.3. C módszer

Az A módszer alapján 1,18 g (3 mmol) 3-benziloxi-16-hidroxi-16-oximetylöszttra-1,3,5 (10)-trién-17-olt (23a, 24a, 25, 26) vagy 3-benziloxi-16-brómmetylöszttra-1,3,5 (10)-trién-17-olt (32d, 36d, 38a, 42a) reagáltatunk 2,4 ml 33%-os ecetsavas HBr

oldattal. A reakcióelegyet 12 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd adunk hozzá 1 ml ecetsavanhidridet. Ezt követően 6 órás kevertetés után a reakcióelegyet vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, diklórmetánban feloldjuk, majd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on történő szárítás után bepároljuk. A képződött termékek elválasztását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/kloroform, 2,5/97,5 v/v).

### 3.2.2. A 16 $\beta$ -acetoximetil-3-benziloxi-17-metil-18-nor-ösztetra-1,3,5(10)-tetraén (41b) dezacetilezése

104 mg (0,25 mmol) 16 $\beta$ -acetoximetil-3-benziloxi-17-metil-18-nor-ösztetra-1,3,5(10)-tetraén (41b) NaOMe-ot (5 mg, 0,09 mmol) tartalmazó metanolos oldatát (10 ml) szobahőmérsékleten egy napig állni hagyjuk. A reakcióelegyet vízzel elhígítjuk, a kivált fehér csapadékot szűrjük, majd aceton és hexán elegyéből átkristályosítjuk.

### 3.2.3. A 3-benziloxi-16-hidroximetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (23a, 24a, 25, 26) brómozása 3-benziloxi-16-brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol (32d, 36d, 38a, 42a) származékká APPEL-reakcióval

1,18 g (3 mmol) 3-benziloxi-16-hidroximetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol (23a, 24a, 25, 26) diklórmetános oldatához (40 ml) 4,97 g (15 mmol) szén-tetrabromidot, majd jeges-vizes hűtés után 3,94 g (15 mmol) trifenilfoszfin diklórmetános oldatát (20 ml) csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük, amíg sárgává válik, majd bepároljuk. A képződött termékek elválasztását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/kloroform, 2,5/97,5 v/v).

### 3.2.4. A 3-benziloxi-16-brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (32d, 36d, 38a, 42a) katalitikus debenzilezési reakciói Pd/C jelenlétében

700 mg (1,54 mmol) 3-benziloxi-16-brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol (32d, 36d, 38a, 42a) etil-acetátos oldatához (50 ml) 250 mg Pd/C katalizátort adunk. A reakcióelegyet 6 órás 30 bar hidrogén nyomáson történő keverés után

celiten szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A képződött termékek tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/kloroform, 10/90 v/v).

**3.2.5. A *transz*-3-benziloxi-16 $\alpha$ -brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol (38a) és *transz*-3-benziloxi-16 $\beta$ -brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17 $\alpha$ -ol (42a) acetilezése ecetsavanhidriddel**

455 mg (1 mmol) 3-benziloxi-16-brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol-t (38a vagy 42a) feloldunk 8 ml jégcetben és az oldat lehűtése után adunk hozzá 0.6 ml 33%-os ecetsavas HBr oldatot. A reakciólegyet szobahőmérsékleten 6 órán keresztül állni hagyjuk, vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, majd diklórmétánban feloldjuk. A nyers termék oldatát semlegesre mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk. A képződött termék tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/kloroform, 2,5/97,5 v/v).

A vegyületek fizikai adatait az I. melléklet tartalmazza.

A vegyületek NMR, MS, valamint IR adatait a II. melléklet tartalmazza.

## I. melléklet

A 16-hidroximetilösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (23a, 24a, 25, 26) átalakítása során keletkezett ösztradiol származékok fizikai adatai

Szerkezeti képlet	Jel	R	T %	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	32a	Bn	83	144-146	+54 <sup>a</sup>	0.65 <sup>C</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> Br 497.48
	23b	Bn	11	100-101	+37 <sup>a</sup>	0.40 <sup>C</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> 476.62
	32b	H	75	194-198	+63 <sup>a</sup>	0.45 <sup>E</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> Br 407.35
	23c	H	12	184-	+46 <sup>a</sup>	0.40 <sup>E</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> 386.49
	32c	Ac	65	122-123	+58 <sup>a</sup>	0.45 <sup>C</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> Br 449.39
	23d	Ac	8	150-152	+44 <sup>a</sup>	0.50 <sup>D</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> 428.53
	36a	Bn	85	107-108	+75 <sup>a</sup>	0.65 <sup>C</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> Br 497.48
	24b	Bn	12	106-108	+67 <sup>a</sup>	0.30 <sup>C</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> 476.62
	36b	H	78	201-203	+85 <sup>a</sup>	0.30 <sup>C</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> Br 407.35

Szerkezeti képlet	Jel	R	T%	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>24c</b>	H	10	olaj	+57 <sup>a</sup>	0.45 <sup>E</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> 386.49
	<b>36c</b>	Ac	74	120-122	+75 <sup>a</sup>	0.50 <sup>C</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> Br 449.39
	<b>24d</b>	Ac	8	67-68	+64 <sup>a</sup>	0.45 <sup>D</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> 428.53
	<b>37a</b>	Bn	95	132-134	+7 <sup>a</sup>	0.30 <sup>C</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> 476.62
	<b>37b</b>	H	87	145-147	-3 <sup>a</sup>	0.40 <sup>E</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> 386.49
	<b>37c</b>	Ac	98	85-88	-6 <sup>a</sup>	0.40 <sup>D</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> 428.53
	<b>41b</b>	Ac	23	olaj	+85 <sup>a</sup>	0.80 <sup>C</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> 416.57
	<b>41a</b>	H	81	128-129	+52 <sup>a</sup>	0.65 <sup>C</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> 374.53
	<b>39a</b>	Bn	59	80-82	+51 <sup>a</sup>	0.35 <sup>C</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub> 476.62
	<b>39b</b>	H	48	155-157	+57 <sup>a</sup>	0.40 <sup>E</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> 386.49
	<b>39c</b>	Ac	41	olaj	+45 <sup>a</sup>	0.30 <sup>C</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> 428.53

Szerkezeti képlet	Jel	R	T%	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>32d</b>	Bn	83	109-110	+66 <sup>a</sup>	0.60 <sup>C</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> Br 455.44
	<b>36d</b>	Bn	85	119-120	+89 <sup>a</sup>	0.80 <sup>C</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> Br 455.44
	<b>38a</b>	Bn	79	90-91	+50 <sup>a</sup>	0.30 <sup>C</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> Br 455.44
	<b>42a</b>	Bn	80	51-53	+35 <sup>a</sup>	0.35 <sup>C</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> Br 455.44
	<b>32e</b>	H	96	168-169	+114 <sup>a</sup>	0.40 <sup>D</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> Br 365.31
	<b>36e</b>	H	98	181-183	+70 <sup>a</sup>	0.50 <sup>D</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> Br 365.31
	<b>38e</b>	H	97	188-189	+37 <sup>a</sup>	0.30 <sup>D</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> Br 365.31
	<b>42e</b>	H	96	186-188	+61 <sup>a</sup>	0.30 <sup>C</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> Br 365.31
	<b>38c</b>	H	78	181-182	-3 <sup>a</sup>	0.60 <sup>E</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> Br 407.35
	<b>38d</b>	Ac	75	olaj	-1 <sup>a</sup>	0.50 <sup>C</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> Br 449.39
	<b>42c</b>	H	77	210-212	+38 <sup>a</sup>	0.60 <sup>E</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> Br 407.35

Szerkezeti képlet	Jel	R	T%	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>42d</b>	Ac	76	olaj	+36 <sup>a</sup>	0.50 <sup>C</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> Br 449.39
	<b>38b</b>	Bn	97	120- 121	-12 <sup>a</sup>	0.65 <sup>C</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> Br 497.48
	<b>42b</b>	Bn	96	olaj	+37 <sup>a</sup>	0.70 <sup>C</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> Br 497.48
	<b>46</b>	Ac	89	-	-	0.65 <sup>C</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> Br 497.48



## II. melléklet

*A 16-hidroximetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (23a, 24a, 25, 26) átalakítása során keletkezett ösztadiol származékok NMR, MS és IR adatai***32a**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,84 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 2,10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,84 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,27 (t, 1H, *J* = 10,0 Hz) és 3,46 (dd, 1H, *J* = 10,0 Hz, *J* = 5,8 Hz):16a-H<sub>2</sub>, 4,86 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz, 17-H), 5,02 (s, 2H, 3-benzil-CH<sub>2</sub>), 6,71 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, 4-H), 6,76 (dd, 1H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,5 Hz, 2-H), 7,17 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, 1-H), 7,31 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, 4'-H), 7,36 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz, 2',6'-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13,2 (C-18), 20,9 (COCH<sub>3</sub>), 26,1, 27,3, 29,7, 32,6, 35,2, 37,5, 38,0, 41,5, 43,7, 44,0 (C-13), 48,2, 70,0 (3-benzil-CH<sub>2</sub>), 82,3 (C-17), 112,4 (C-2), 114,9 (C-4), 126,3 (C-1); 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,6 (C-10), 137,4 (C-1'), 137,8 (C-5), 156,9 (C-3), 170,6 (COCH<sub>3</sub>) ppm.

EI-MS (70 eV) *m/z* (%) = 498 (24) [M<sup>+</sup>+2], 496 (23) [M<sup>+</sup>], 91 (100), 43 (8).

IR ν (cm<sup>-1</sup>): 1736 (COCH<sub>3</sub>).

**23b**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,85 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 2,02 és 2,06 (2xs, 2x3H, 2xCOCH<sub>3</sub>), 2,84 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 4,02 (dd, 1H, *J* = 11,0 Hz, *J* = 7,5 Hz) és 4,12 (dd, 1H, *J* = 11,0 Hz, *J* = 6,9 Hz):16a-H<sub>2</sub>, 4,89 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz, 17-H), 5,01 (s, 2H, 3-benzil-CH<sub>2</sub>), 6,70 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, 4-H), 6,76 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,3 Hz, 2-H), 7,17 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H), 7,29 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, 4'-H), 7,35 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz, 2',6'-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12,9 (C-18), 20,8 (2C, 2xCOCH<sub>3</sub>), 26,1, 27,3, 29,3, 29,6, 37,4, 37,7, 38,0, 43,6 (C-13), 43,7, 48,8, 65,2 (C-16a), 70,0 (3-benzil-CH<sub>2</sub>), 81,6 (C-17), 112,4 (C-2), 114,9 (C-4), 126,2 (C-1); 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,6 (C-10), 137,3 (C-1'), 137,8 (C-5), 156,8 (C-3), 170,7 (2C, 2xCOCH<sub>3</sub>) ppm.

EI-MS (70 eV) *m/z* (%) = 476 (60) [M<sup>+</sup>], 91 (100), 43 (8).

IR ν (cm<sup>-1</sup>): 1737 (2xCOCH<sub>3</sub>).

**32b**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,84 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 2,11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,81 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,27 (t, 1H, *J* = 10,0 Hz) és 3,46 (dd, 1H, *J* = 10,0 Hz, *J* = 5,9 Hz):16a-H<sub>2</sub>, 4,86 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz, 17-H), 6,56 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, 4-H), 6,62 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,4 Hz, 2-H), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13,2$  (C-18), 20,9 ( $\text{COCH}_3$ ), 26,1, 27,2, 29,5, 32,6, 35,2, 37,4, 38,0, 41,4, 43,7, 44,0 (C-13), 48,2, 82,3 (C-17), 112,8 (C-2), 115,3 (C-4), 126,4 (C-1), 132,3 (C-10), 138,0 (C-5), 153,5 (C-3), 170,8 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 408 (99) [ $\text{M}^{+2}$ ], 406 (100) [ $\text{M}^+$ ], 267 (18), 213 (14), 172 (16), 159 (28), 133 (28), 43 (52).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1709 ( $\text{COCH}_3$ ), 3364 (3-OH).

### 23c

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,84$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,04 és 2,08 (2xs, 2x3H, 2x $\text{COCH}_3$ ), 2,81 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,02 (dd, 1H,  $J = 11,0$  Hz,  $J = 7,6$  Hz) és 4,13 (dd, 1H,  $J = 11,0$  Hz,  $J = 6,9$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,89 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz, 17-H), 6,57 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, 4-H), 6,64 (dd, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,2$  Hz, 2-H), 7,12 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12,9$  (C-18), 21,0 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ), 26,1, 27,3, 29,5 (2C), 37,4, 37,6, 38,0, 43,6 (C-13), 43,7, 48,7, 65,4 (C-16a), 81,8 (C-17), 112,8 (C-2), 115,3 (C-4), 126,4 (C-1), 132,0 (C-10), 138,0 (C-5), 153,8 (C-3), 171,3 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 386 (100) [ $\text{M}^+$ ], 266 (4), 213 (12), 172 (12), 159 (16), 133 (12), 106 (13), 43 (48).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1709 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1737 (16- $\text{OCOCH}_3$ ), 3396 (3-OH).

### 32c

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,84$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,10 (s, 3H, 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,86 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,26 (t, 1H,  $J = 10,0$  Hz) és 3,46 (dd, 1H,  $J = 10,0$  Hz,  $J = 5,8$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,86 (d, 1H,  $J = 10,1$  Hz, 17-H), 6,79 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, 4-H), 6,84 (dd, 1H,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 2,2$  Hz, 2-H), 7,25 (t, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13,2$  (C-18), 20,8 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 21,0 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 25,9, 27,1, 29,4, 32,6, 35,1, 37,4, 37,6, 41,5, 43,9, 44,0 (C-13), 48,2, 82,2 (C-17), 118,6 (C-2), 121,5 (C-4), 126,3 (C-1); 137,6 (C-10), 138,0 (C-5), 148,6 (C-3), 169,6 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,6 (17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 450 (8) [ $\text{M}^{+2}$ ], 448 (8) [ $\text{M}^+$ ], 408 (100), 406 (100), 267 (12), 172 (9), 159 (14), 133 (14), 43 (41).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1733 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1766 (3- $\text{OCOCH}_3$ ).

### 23d

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,86$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,02 és 2,07 (2xs, 2x3H, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,86 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,02 (dd, 1H,  $J = 11,0$  Hz,  $J = 7,5$  Hz) és 4,12 (dd, 1H,  $J = 11,0$  Hz,  $J = 6,9$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,89 (d, 1H,  $J = 10,1$  Hz, 17-H), 6,79 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, 4-H), 6,83 (dd, 1H,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 2-H), 7,26 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12,8$  (C-18), 20,8 (2C, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 21,0 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 25,9, 27,1, 29,3, 29,4, 37,4, 37,6, 37,7, 43,5 (C-13), 43,8, 48,8, 65,1 (C-16a), 81,5 (C-17), 118,6 (C-2), 121,4 (C-4), 126,3 (C-1); 137,6 (C-10), 137,9 (C-5), 148,5 (C-3), 169,6 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,7 (2C, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 428 (11) [ $\text{M}^+$ ], 386 (100), 172 (4), 159 (6), 133 (5), 43 (16).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1729 és 1738 (16,17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1759 (3- $\text{OCOCH}_3$ ).

### 36a

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,86$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,11 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,85 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,36 (dd, 1H,  $J = 9,3$  Hz,  $J = 7,6$  Hz) és 3,44 (t, 1H,  $J = 9,3$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 5,02 (s, 2H, 3-benzil- $\text{CH}_2$ ), 5,08 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz, 17-H), 6,70 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz, 4-H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 2-H), 7,17 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 1-H), 7,30 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz, 4'-H), 7,37 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H,  $J = 7,4$  Hz, 2',6'-H)

ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,7$  (C-18), 20,8 ( $\text{COCH}_3$ ), 25,9, 27,9, 29,8, 31,2, 31,9, 33,4, 38,9, 42,7, 43,5, 46,3 (C-13), 48,3, 70,0 (3-benzil- $\text{CH}_2$ ), 81,5 (C-17), 112,4 (C-2), 114,9 (C-4), 126,3 (C-1), 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,6 (C-10), 137,3 (C-1'), 137,8 (C-5), 156,8 (C-3), 170,3 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 498 (28) [ $\text{M}^+ + 2$ ], 496 (28) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100), 43 (7).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1729 ( $\text{COCH}_3$ ).

### 24b

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,85$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,01 és 2,07 (2xs, 2x3H, 2x $\text{COCH}_3$ ), 2,84 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,03-4,012 (átfedő multiplettek, 2H, 16a- $\text{H}_2$ ), 5,02 (d, 2H, 3-benzil- $\text{CH}_2$ ), 5,09 (d, 1H,  $J = 5,7$  Hz, 17-H), 6,71 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz, 4-H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 2-H), 7,18 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, 1-H), 7,30 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, 4'-H), 7,36 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 2',6'-H)

ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,8$  (C-18), 20,8 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ), 25,9, 27,9, 28,1, 29,7, 31,6, 38,6, 38,9, 43,5, 46,0 (C-13), 48,1, 64,0 (C-16a), 70,0 (3-benzil- $\text{CH}_2$ ), 80,7 (C-17), 112,3 (C-2), 114,9 (C-4), 126,2 (C-1); 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,6 (C-10), 137,3 (C-1'), 137,8 (C-5), 156,8 (C-3), 170,2 és 170,9 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 476 (16) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100), 43 (74).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1738 (2x $\text{COCH}_3$ ).

**36b**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,86 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,12 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,81 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,36 (dd, 1H,  $J$  = 9,4 Hz,  $J$  = 7,5 Hz) és 3,44 (t, 1H,  $J$  = 9,4 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,76 (s, 1H, 3-OH), 5,08 (d, 1H,  $J$  = 5,6 Hz, 17-H), 6,56 (d, 1H,  $J$  = 2,5 Hz, 4-H), 6,62 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 Hz,  $J$  = 2,5 Hz, 2-H), 7,12 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16,8 (C-18), 20,9 ( $\text{COCH}_3$ ), 25,9, 27,8, 29,6, 31,2, 31,9, 33,4, 38,9, 42,8, 43,5, 46,3 (C-13), 48,3, 81,6 (C-17), 112,8 (C-2), 115,3 (C-4), 126,5 (C-1); 132,4 (C-10), 138,1 (C-5), 153,5 (C-3), 170,5 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 408.1 (69) [ $\text{M}^{+2}$ ], 406 (67) [ $\text{M}^+$ ], 267 (16), 172 (26), 160 (100), 146 (47), 133 (50), 107 (22), 43 (87).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1697 és 1711 ( $\text{COCH}_3$ ), 3278 és 3350 (3-OH).

**24c**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,85 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,01 és 2,08 (2xs, 2x3H, 2x $\text{COCH}_3$ ), 2,81 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,04-4,13 (átfedő multiplettek, 2H, 16a- $\text{H}_2$ ), 5,10 (d, 1H,  $J$  = 5,7 Hz, 17-H), 6,56 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz, 4-H), 6,63 (dd, 1H,  $J$  = 8,5 Hz,  $J$  = 2,4 Hz, 2-H), 7,13 (d, 1H,  $J$  = 8,5 Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16,8 (C-18), 20,8 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ), 25,9, 27,9, 28,2, 29,6, 31,7, 38,6, 38,9, 43,5, 46,0 (C-13), 48,2, 64,1 (C-16a), 80,8 (C-17), 112,8 (C-2), 115,3 (C-4), 126,5 (C-1), 132,4 (C-10), 138,1 (C-5), 153,6 (C-3), 170,4 és 171,2 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 386 (100) [ $\text{M}^+$ ], 266 (12), 213 (7), 172 (12), 159 (26), 133 (16), 106 (16), 43 (74).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1707 és 1742 (2x $\text{COCH}_3$ ), 3350 (3-OH).

**36c**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,86 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,12 (s, 3H, 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,87 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,36 (dd, 1H,  $J$  = 9,2 Hz,  $J$  = 7,5 Hz) és 3,44 (t, 1H,  $J$  = 9,2 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 5,08 (d, 1H,  $J$  = 5,6 Hz, 17-H), 6,79 (d, 1H,  $J$  = 2,1 Hz, 4-H), 6,84 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 Hz,  $J$  = 2,1 Hz, 2-H), 7,26 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16,7 (C-18), 20,8 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 21,1 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 25,7, 27,7, 29,5, 31,2, 31,8, 33,3, 38,5, 42,7, 43,6, 46,2 (C-13), 48,4, 81,4 (C-17), 118,6 (C-2), 121,5 (C-4), 126,3 (C-1), 137,6 (C-10), 138,0 (C-5), 148,5 (C-3), 169,7 (3- $\text{OCOCH}_3$ ) és 170,3 (17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 450 (10) [ $\text{M}^{+2}$ ], 448 (10) [ $\text{M}^+$ ], 408 (96), 406 (100), 267 (87), 172 (7), 160 (26), 133 (12), 83 (14), 43 (39).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1739 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1762 (3- $\text{OCOCH}_3$ ).

**24d**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,85$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,01 és 2,07 (2xs, 2x3H, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,86 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,03-4,13 (m, 2H, 16a- $\text{H}_2$ ), 5,10 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, 17-H), 6,79 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz, 4-H), 6,83 (dd, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 2-H), 7,26 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,7$  (C-18), 20,8 (2C, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 21,0 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 25,7, 27,7, 28,1, 29,4, 31,6, 38,5, 38,6, 43,6, 45,9 (C-13), 48,1, 64,0 (C-16a), 80,6 (C-17), 118,6 (C-2), 121,4 (C-4), 126,2 (C-1); 137,6 (C-10), 138,0 (C-5), 148,5 (C-3), 169,6 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,2 és 170,9 (2C, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 428 (14) [ $\text{M}^+$ ], 386 (100), 172 (5), 159 (12), 133 (8), 43 (41).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1739 (16,17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1766 (3- $\text{OCOCH}_3$ ).

**37a**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,85$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,03 és 2,06 (2xs, 2x3H, 2x $\text{COCH}_3$ ), 2,83 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,06 (dd, 1H,  $J = 10,9$  Hz,  $J = 6,9$  Hz) és 4,12 (dd, 1H,  $J = 10,9$  Hz,  $J = 6,4$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,72 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz, 17-H), 5,01 (s, 2H, 3-benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,70 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz, 4-H), 6,76 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 2-H), 7,17 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, 1-H), 7,29 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, 4'-H), 7,35 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 2',6'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12,7$  (C-18), 20,8 és 21,0 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ), 26,1, 27,1, 27,4, 29,6, 36,9, 38,4, 40,3, 43,7, 44,3 (C-13), 48,7, 66,7 (C-16a), 70,0 (3-benzil- $\text{CH}_2$ ), 83,8 (C-17), 112,4 (C-2), 114,9 (C-4), 126,3 (C-1), 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,6 (C-10), 137,4 (C-1'), 137,8 (C-5), 156,8 (C-3), 170,7 és 170,9 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 476 (48), 91 (100), 84 (20), 49 (52), 43 (11).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1731 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1746 (16- $\text{OCOCH}_3$ ).

**37b**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,85$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,05 és 2,08 (2xs, 2x3H, 2x $\text{COCH}_3$ ), 2,80 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,08 (dd, 1H,  $J = 10,9$  Hz,  $J = 6,8$  Hz) és 4,12 (dd, 1H,  $J = 10,9$  Hz,  $J = 6,5$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,74 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz, 17-H), 5,74 (s, 1H, 3-OH), 6,56 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz, 4-H), 6,63 (dd, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 2-H), 7,11 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12,6$  (C-18), 20,8 és 21,0 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ), 26,0, 27,1, 27,4, 29,4, 36,8, 38,4, 40,2, 43,6, 44,3 (C-13), 48,7, 66,9 (C-16a), 84,0 (C-17), 112,8 (C-2), 115,3 (C-4), 126,4 (C-1); 132,0 (C-10), 137,9 (C-5), 153,7 (C-3), 171,0 és 171,3 (2C, 2x $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 386 (95) [ $\text{M}^+$ ], 266 (12), 213 (12), 172 (19), 159 (34), 159 (34), 133 (27), 10 (8), 43 (100).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1715 és 1735 (16,17- $\text{OCOCH}_3$ ), 3390 (3-OH).

**37c**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,85 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,04 és 2,07 (2xs, 2x3H, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,85 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,06 (dd, 1H,  $J$  = 10,8 Hz,  $J$  = 6,8 Hz) és 4,12 (dd, 1H,  $J$  = 10,8 Hz,

$J$  = 6,4 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,74 (d, 1H,  $J$  = 7,7 Hz, 17-H), 6,79 (d, 1H,  $J$  = 2,2 Hz, 4-H), 6,83 (dd, 1H,  $J$  = 8,3 Hz,  $J$  = 2,2 Hz, 2-H), 7,25 (d, 1H,  $J$  = 8,3 Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12,6 (C-18), 20,8, 20,9 és 21,0 (3C, 3x $\text{COCH}_3$ ), 25,9, 26,9, 27,3, 29,3, 36,8, 38,0, 40,2, 43,8, 44,2 (C-13), 48,7, 66,7 (C-16a), 83,7 (C-17), 118,6 (C-2), 121,4 (C-4), 126,3 (C-1), 137,6 (C-10), 137,9 (C-5), 148,5 (C-3), 169,6 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,6 és 170,9 (2C, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 428 (11) [ $\text{M}^+$ ], 386 (100), 172 (8), 159 (14), 133 (10), 43 (54).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1738 (16,17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1761 (3- $\text{OCOCH}_3$ ).

**41b**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,61 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,81 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,98 (dd, 1H,  $J$  = 10,8 Hz,  $J$  = 6,9 Hz) és 4,22 (dd, 1H,  $J$  = 10,8 Hz,  $J$  = 4,8 Hz): 16a- $\text{H}_2$ , 5,02 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,70 (d, 1H,  $J$  = 2,3 Hz, 4-H), 6,78 (dd, 1H,  $J$  = 8,5 Hz,  $J$  = 2,3 Hz, 2-H), 7,24 (d, 1H,  $J$  = 8,5 Hz, 1-H), 7,30 (t, 1H,  $J$  = 7,5 Hz, 4'-H), 7,37 (t, 2H,  $J$  = 7,5 Hz, 3', 5'-H), 7,42 (d, 2H,  $J$  = 7,5 Hz, 2', 6'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12,3 (C-18), 21,4 ( $\text{COCH}_3$ ), 26,4, 28,1, 30,8, 31,8, 32,8, 42,8, 48,1, 49,6, 51,3, 68,0, 70,4, 113,0, 115,1, 127,6, 127,9, 128,2, 128,9, 132,8, 137,8, 138,8, 139,3, 157,1 (C-3), 171,7 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**41a**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,67 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,84 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,72 (m, 2H, 16a- $\text{H}_2$ ), 5,06 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,74 (d, 1H,  $J$  = 2,6 Hz, 4-H), 6,82 (dd, 1H,  $J$  = 8,6 Hz,  $J$  = 2,6 Hz, 2-H), 7,27 (d, 1H,  $J$  = 8,6 Hz, 1-H), 7,35 (t, 1H,  $J$  = 7,0 Hz, 4'-H), 7,41 (t, 2H,  $J$  = 7,0 Hz, 3', 5'-H), 7,46 (d, 2H,  $J$  = 7,0 Hz, 2', 6'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12,14 (C-18), 26,5, 28,0, 28,1, 28,2, 30,8, 31,7, 31,9, 42,8, 49,5, 51,3, 51,4, 65,2, 70,4, 113,0, 115,2, 127,6, 127,9, 128,3, 129,0, 132,9, 137,8, 138,9, 140,4, 157,1 ppm.

**39a**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,85 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,06 és 2,07 (2xs, 2x3H, 2x $\text{COCH}_3$ ), 2,85 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,17 (dd, 1H,  $J$  = 10,9 Hz,  $J$  = 7,1 Hz) és 4,22 (dd, 1H,  $J$  = 10,9 Hz,  $J$  = 7,4 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,71 (d, 1H,  $J$  = 1,7 Hz, 17-H), 5,03 (s, 2H, 3-benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,71 (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), 7,30 (t, 1H,  $J$  = 7,3 Hz, 4'-H), 7,37 (t, 2H,  $J$  = 7,3 Hz, 3',5'-H), 7,42 (d, 2H,  $J$  = 7,3 Hz, 2',6'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,1$  (C-18), 20,9 és 21,1 (2C,  $2\times\text{COCH}_3$ ), 25,9, 27,9, 29,3, 29,6, 32,2, 38,5, 43,4, 44,6 (C-13), 45,8, 50,0, 66,6 (C-16a), 70,0 (3-benzil- $\text{CH}_2$ ), 83,6 (C-17), 112,4 (C-2), 114,9 (C-4), 126,3 (C-1), 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,7 (C-10), 137,4 (C-1'), 137,9 (C-5), 156,8 (C-3), 170,3 és 171,0 (2C,  $2\times\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 476 (39) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100), 43 (9).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1737 ( $2\times\text{COCH}_3$ ).

### 39b

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,84$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,07 és 2,08 (2xs,  $2\times 3\text{H}$ ,  $2\times\text{COCH}_3$ ), 2,81 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,18 (dd, 1H,  $J = 11,0$  Hz,  $J = 7,2$  Hz) és 4,22 (dd, 1H,  $J = 11,0$  Hz,  $J = 7,5$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,72 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz, 17-H), 5,70 (s, 1H, 3-OH), 6,57 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz, 4-H), 6,64 (dd, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 2-H), 7,13 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,0$  (C-18), 20,8 és 21,0 (2C,  $2\times\text{COCH}_3$ ), 25,9, 27,8, 29,2, 29,5, 32,1, 38,5, 43,3, 44,5 (C-13), 45,6, 49,9, 66,6 (C-16a), 83,7 (C-17), 112,8 (C-2), 115,2 (C-4), 126,3 (C-1), 132,0 (C-10), 137,9 (C-5), 153,7 (C-3), 170,6 és 171,3 (2C,  $2\times\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 386 (100) [ $\text{M}^+$ ], 266 (10), 213 (6), 172 (10), 159 (23), 133 (15), 106 (13), 43 (10).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1734 (16,17- $\text{OCOCH}_3$ ), 3310 (3-OH).

### 39c

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,85$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,06 és 2,07 (2xs,  $2\times 3\text{H}$ , 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,87 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,17 (dd, 1H,  $J = 10,9$  Hz,  $J = 7,1$  Hz) és 4,23 (dd, 1H,  $J = 10,9$  Hz,  $J = 7,4$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,71 (d, 1H,  $J = 1,64$  Hz, 17-H), 6,79 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz, 4-H), 6,84 (dd, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,9$  Hz, 2-H), 7,27 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,9$  (C-18), 20,8 (3- $\text{COCH}_3$ ) és 21,0 (2C, 16a- és 17- $\text{COCH}_3$ ), 25,7, 27,7, 29,2, 29,4, 32,1, 38,1, 43,5, 44,5 (C-13), 45,7, 50,0, 66,4 (C-16a), 83,5 (C-17), 118,6 (C-2), 121,4 (C-4), 126,2 (C-1), 137,6 (C-10), 138,0 (C-5), 148,5 (C-3), 169,6 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,3 és 171,0 (2C, 16a- és 17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 428 (12) [ $\text{M}^+$ ], 386 (100), 172 (6), 159 (12), 133 (9), 43 (57).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1738 (16,17-OAc), 1764 (3-OAc).

### 32d

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,79$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,84 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,33 (t, 1H,  $J = 9,7$  Hz) és 3,72 (dd, 1H,  $J = 9,7$  Hz,  $J = 6,4$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 3,82 (d, 1H,  $J = 9,8$  Hz, 17-H), 5,01 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,71 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz, 4-H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 2-H), 7,18 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, 1-H), 7,30 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, 4'-H), 7,36 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 2',6'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12,3$  (C-18), 26,2, 27,4, 29,7, 32,6, 36,4, 37,6, 38,1, 43,3, 43,9, 44,5 (C-13), 48,2, 70,0 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 81,9 (C-17), 112,4 (C-2), 114,9 (C-4), 126,2 (C-1), 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,8 (C-10), 137,4 (C-1'), 137,9 (C-5), 156,8 (C-3) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 456 (42) [ $\text{M}^+ + 2$ ], 454 (41) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3569 (17-OH).

### 36d

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,78$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,83 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,48 (dd, 1H,  $J = 9,4$  Hz,  $J = 6,5$  Hz) és 3,61 (t, 1H,  $J = 9,4$  Hz): 16a- $\text{H}_2$ , 3,85 (t, 1H,  $J = 4,4$  Hz, 17-H), 5,02 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,70 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz, 4-H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 2-H), 7,19 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 1-H), 7,30 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, 4'-H), 7,36 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 2',6'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,2$  (C-18), 26,0, 27,9, 29,8, 31,1, 31,2, 34,9 (C-16a), 39,0, 43,5, 44,0, 46,3 (C-13), 47,3, 70,0 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 79,9 (C-17), 112,3 (C-2), 114,9 (C-4), 126,3 (C-1); 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,9 (C-10), 137,4 (C-1'), 137,9 (C-5), 156,8 (C-3) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 456 (23) [ $\text{M}^+ + 2$ ], 454 (23) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3583 (17-OH).

### 38a

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,83$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,84 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,47 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, 17-H), 3,54-3,61 (átfedő multiplettek, 2H, 16a- $\text{H}_2$ ), 5,02 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,71 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz, 4-H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 2-H), 7,18 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, 1-H), 7,30 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, 4'-H), 7,36 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 2',6'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12,0$  (C-18), 26,1, 27,2, 29,7, 29,8, 36,6, 38,3, 38,9 (C-16a), 43,9, 44,6 (C-13), 45,8, 48,3, 69,9 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 85,8 (C-17), 112,3 (C-2), 114,8 (C-4), 126,2 (C-1); 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,7 (C-10), 137,3 (C-1'), 137,9 (C-5), 156,7 (C-3) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 456 (24) [ $\text{M}^+ + 2$ ], 454 (25) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3570 (17-OH).

### 42a

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,76$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,84 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,51 (m, 2H, 16a- $\text{H}_2$ ), 3,64 (s, 1H, 17-H), 5,02 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,71 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz, 4-H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 2-H), 7,19 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, 1-H), 7,30 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, 4'-H), 7,36 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 2',6'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,9$  (C-18), 25,9, 27,9, 29,7, 31,9, 32,1, 37,3 (C-16a), 38,6, 43,3, 45,1 (C-13), 49,3, 52,2, 70,0 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 84,1 (C-17), 112,3 (C-2), 114,9 (C-4), 126,2 (C-1); 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,8 (C-10), 137,3 (C-1'), 137,9 (C-5), 156,8 (C-3) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 456 (6) [ $\text{M}^+ + 2$ ], 454 (6) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100).



IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3570 (17-OH).

**32e**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,68 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 2,70 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,28 (t, 1H,  $J$  = 10,9 Hz, 17-H), 3,63 (m, 1H) és 3,76 (dd, 1H,  $J$  = 9,6 Hz,  $J$  = 4,2 Hz):16a-H<sub>2</sub>, 4,84 (d, 1H,  $J$  = 5,5 Hz, 17-OH), 6,43 (s, 1H, 4-H), 6,50 (d, 1H,  $J$  = 7,9 Hz, 2-H), 7,02 (d, 1H,  $J$  = 8,5 Hz, 1-H), 8,96 (s, 1H, 3-OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12,4 (C-18), 25,9, 27,0, 29,1, 32,4, 37,1, 37,9, 39,3, 43,1, 43,4, 43,8, 47,4, 80,6 (C-17), 112,7 (C-2), 114,9 (C-4), 125,9 (C-1), 130,3 (C-10), 137,0 (C-5), 154,8 (C-3) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 366 (34) [M<sup>++2</sup>], 364 (36) [M<sup>+</sup>], 267 (23), 213 (12), 185 (9), 159 (17), 145 (10), 133 (24), 83 (11), 43 (100).

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3415 (3-OH), 3526 (17-OH).

**36e**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,68 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 2,70 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,41 (t, 1H,  $J$  = 8,6 Hz) és 3,63 (t, 1H,  $J$  = 8,6 Hz):16a-H<sub>2</sub>, 3,60 (d, 1H,  $J$  = 5,0 Hz, 17-H), 6,43 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz, 4-H), 6,50 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 Hz,  $J$  = 2,0 Hz, 2-H), 7,04 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 1-H), 8,96 (s, 1H, 3-OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 17,0 (C-18), 25,8, 27,6, 29,2, 30,6, 31,2, 36,7, 38,8, 43,2, 43,6, 46,1, 46,3, 78,5 (C-17), 112,7 (C-2), 114,8 (C-4), 125,9 (C-1), 130,4 (C-10), 137,1 (C-5), 154,8 (C-3) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 366 (99) [M<sup>++2</sup>], 364 (100) [M<sup>+</sup>], 267 (15), 213 (21), 198 (15), 185 (11), 172 (22), 159 (35), 146 (20), 133 (37), 107 (13).

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3302 (3-OH), 3549 (17-OH).

**38e**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,71 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 2,70 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,24 (m, 1H, 17-H), 3,55 (t, 1H,  $J$  = 9,6 Hz) és 3,73 (dd, 1H,  $J$  = 9,6 Hz,  $J$  = 3,4 Hz):16a-H<sub>2</sub>, 4,87 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz, 17-OH), 6,43 (s, 1H, 4-H), 6,50 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 2-H), 7,01 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 1-H), 9,00 (s, 1H, 3-OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12,0 (C-18), 25,9, 26,8, 28,9, 29,1, 36,5, 38,3, 40,6, 43,4, 44,0, 45,6, 47,7, 83,4 (C-17), 112,7 (C-2), 114,9 (C-4), 125,9 (C-1), 130,3 (C-10), 137,1 (C-5), 154,8 (C-3) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 366 (87) [M<sup>++2</sup>], 364 (89) [M<sup>+</sup>], 267 (31), 213 (34), 198 (43), 185 (32), 172 (72), 159 (89), 145 (44), 133 (100), 107 (27), 43 (19).

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3276-3481 (3,17-OH).

**42e**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0,67 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 2,69 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,38 (d, 1H,  $J$  = 4,2 Hz, 17-H), 3,50 (t, 1H,  $J$  = 9,2 Hz) és 3,66 (t, 1H,  $J$  = 9,2 Hz):16a-H<sub>2</sub>, 4,67 (d, 1H,  $J$  = 4,6 Hz, 17-OH), 6,43 (s, 1H, 4-H), 6,50 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 2-H), 7,03 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 1-H), 8,95 (s, 1H, 3-OH) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 17,8 (C-18), 25,8, 27,7, 29,2, 31,6, 32,0, 38,4, 38,9, 43,0, 44,6, 48,7, 51,7, 82,6 (C-17), 112,7 (C-2), 114,9 (C-4), 125,9 (C-1), 130,4 (C-10), 137,0 (C-5), 154,8 (C-3) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 366 (100) [ $\text{M}^{+2}$ ], 364 (98) [ $\text{M}^+$ ], 267 (23), 213 (17), 198 (11), 172 (18), 159 (21), 146 (12), 133 (23).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3148-3407 (3,17-OH).

### 38c

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,85 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,81 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,43 (dd, 1H,  $J$  = 10,0 Hz,  $J$  = 7,6 Hz) és 3,57 (dd, 1H,  $J$  = 10,0 Hz,  $J$  = 5,0 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,71 (d, 1H,  $J$  = 7,7 Hz, 17-H), 6,56 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz, 4-H), 6,63 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 Hz,  $J$  = 2,5 Hz, 2-H), 7,11 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12,9 (C-18), 21,1 ( $\text{COCH}_3$ ), 26,0, 27,0, 29,5, 29,8, 36,8, 37,6, 38,3, 43,6 (2C), 44,8 (C-13), 48,4, 85,3 (C-17), 112,8 (C-2), 115,3 (C-4), 126,4 (C-1), 132,2 (C-10), 138,0 (C-5), 153,5 (C-3), 171,4 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 408 (100) [ $\text{M}^{+2}$ ], 406 (99) [ $\text{M}^+$ ], 267 (9), 172 (16), 159 (18), 146 (11), 133 (16), 107 (4), 43 (11).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1712 ( $\text{COCH}_3$ ), 3418 (3-OH).

### 38d

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,85 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,09 (s, 3H, 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,86 (dd, 2H,  $J$  = 7,6 Hz,  $J$  = 3,2 Hz, 6- $\text{H}_2$ ), 3,43 (dd, 1H,  $J$  = 10,0 Hz,  $J$  = 7,7 Hz) és 3,58 (dd, 1H,  $J$  = 10,0 Hz,  $J$  = 4,8 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,70 (d, 1H,  $J$  = 7,7 Hz, 17-H), 6,78 (d, 1H,  $J$  = 1,8 Hz, 4-H), 6,83 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 Hz,  $J$  = 2,2 Hz, 2-H), 7,25 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12,8 (C-18), 21,1 (2C,  $\text{OCOCH}_3$ ), 25,8, 26,8, 29,3, 29,7, 36,7, 37,7, 37,9, 43,6, 43,8, 44,7 (C-13), 48,4, 84,9 (C-17), 118,6 (C-2), 121,4 (C-4), 126,3 (C-1), 137,6 (C-10), 138,0 (C-5), 148,4 (C-3), 169,7 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 171,0 (17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 450 (8) [ $\text{M}^{+2}$ ], 448 (8) [ $\text{M}^+$ ], 408 (100), 406 (98), 267 (9), 172 (11), 159 (12), 133 (10), 83 (30), 57,1 (39), 43 (27).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1735 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1762 (3- $\text{OCOCH}_3$ ).

### 42c

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,86 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,83 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,43 (t, 1H,  $J$  = 9,7 Hz) és 3,74 (dd, 1H,  $J$  = 9,7 Hz,  $J$  = 6,6 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,63 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz, 17-H), 4,75 (s, 1H, 3-OH), 6,57 (d, 1H,  $J$  = 2,5 Hz, 4-H), 6,63 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 Hz,  $J$  = 2,5 Hz, 2-H), 7,14 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,5$  (C-18), 21,1 ( $\text{COCH}_3$ ), 25,9, 27,8, 29,6, 32,2 (2C), 36,7, 38,5, 43,3, 44,8 (C-13), 49,5, 50,1, 85,2 (C-17), 112,7 (C-2), 115,2 (C-4), 126,5 (C-1), 132,4 (C-10), 138,1 (C-5), 153,5 (C-3), 170,6 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 408 (96) [ $\text{M}^{+2}$ ], 406 (100) [ $\text{M}^{+}$ ], 267 (17), 172 (21), 160 (78), 146 (39), 133 (50), 43 (100).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1703 ( $\text{COCH}_3$ ), 3318 (3-OH).

#### 42d

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,86$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,08 (s, 3H, 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,86 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,43 (t, 1H,  $J = 9,6$  Hz) és 3,74 (dd, 1H,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 6,6$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,62 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, 17-H), 6,79 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, 4-H), 6,83 (dd, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 2-H), 7,27 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,4$  (C-18), 21,1 (2C,  $\text{COCH}_3$ ), 25,6, 27,6, 29,4, 32,2 (2C), 36,6, 38,1, 43,4, 44,7 (C-13), 49,5, 50,1, 85,1 (C-17), 118,6 (C-2), 121,5 (C-4), 126,3 (C-1), 137,6 (C-10), 138,0 (C-5), 148,4 (C-3), 169,8 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,4 (17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 450 (16) [ $\text{M}^{+2}$ ], 448 (16) [ $\text{M}^{+}$ ], 408 (17), 406 (19), 160 (6), 85 (15), 83 (26), 57 (10), 43 (100).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1733 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1764 (3- $\text{OCOCH}_3$ ).

#### 38b

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,85$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,08 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,83 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,42 (dd, 1H,  $J = 9,8$  Hz,  $J = 7,7$  Hz) és 3,57 (dd, 1H,  $J = 9,8$  Hz,  $J = 5,1$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,70 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz, 17-H), 5,01 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,70 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz, 4-H), 6,76 (dd, 1H,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 2-H), 7,17 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, 1-H), 7,31 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, 4'-H), 7,36 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 3',5'-H), 7,41 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 2',6'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12,8$  (C-18), 21,1 ( $\text{COCH}_3$ ), 26,0, 27,1, 29,6, 29,8, 36,8, 37,7, 38,3, 43,6 (2C), 44,7 (C-13), 48,4, 69,9 (C-benzil- $\text{CH}_2$ ), 85,0 (C-17), 112,3 (C-2), 114,8 (C-4), 126,2 (C-1); 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,5 (C-10), 137,3 (C-1'), 137,8 (C-5), 156,7 (C-3), 171,0 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 498 (25) [ $\text{M}^{+2}$ ], 496 (25) [ $\text{M}^{+}$ ], 91 (100), 43 (11).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1735 ( $\text{COCH}_3$ ).

#### 42b

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,86$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,08 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,85 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,42 (t, 1H,  $J = 9,7$  Hz) és 3,74 (dd, 1H,  $J = 9,7$  Hz,  $J = 6,5$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,62 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, 17-H), 5,02 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 6,71 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz, 4-H), 6,77 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 2-H), 7,19 (d, 1H,

$J = 8,6$  Hz, 1-H), 7,31 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, 4'-H), 7,37 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 3',5'-H), 7,42 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, 2',6'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,44$  (C-18), 21,1 ( $\text{COCH}_3$ ), 25,8, 27,8, 29,7, 32,2 (2C), 36,7, 38,5, 43,3, 44,8 (C-13), 49,5, 50,1, 69,9 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 85,1 (C-17), 112,3 (C-2), 114,8 (C-4), 126,3 (C-1); 127,4 (2C, C-2',6'), 127,8 (C-4'), 128,5 (2C, C-3',5'), 132,6 (C-10), 137,3 (C-1'), 137,8 (C-5), 156,8 (C-3), 170,5 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 498 (9) [ $\text{M}^{+2}$ ], 496 (13) [ $\text{M}^{+}$ ], 91 (100), 43 (10).

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1732 ( $\text{COCH}_3$ ).

## 46

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,10$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 2,01 (s, 3H, 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,27 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,82 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,44 (t, 1H,  $J = 9,2$  Hz) és 3,64 (dd, 1H,  $J = 9,5$  Hz,  $J = 5,2$  Hz): 16a- $\text{H}_2$ , 4,72 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz, 17-H), 6,79 (s, 1H, 4-H), 6,85 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, 2-H), 7,27 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,7$ , 21,0 (17- $\text{OCOCH}_3$ ), 21,2 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 28,0, 28,7, 29,8 (C-18), 30,0, 32,1, 32,9, 36,7, 40,1, 40,8, 44,2, 47,8, 51,7, 85,6 (C-17), 118,7 (C-2), 127,1 (C-4), 127,2 (C-1), 137,9 (C-10), 138,3 (C-5), 148,3 (C-3), 169,6 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,6 (17- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

### 3.2.6. A $3\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) és a $3\beta$ -hidroxi-16,17-szeko- $13\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) szinten ekvivalensek előállítása

#### 3.2.6.1. A $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (60b) előállítása

9,91 g (30 mmol)  $3\beta$ -acetoxiandroszt-5-én-17-on (59b) ecetsav-anhidrides oldatához (100 ml) adunk 5,4 g (50 mmol)  $\alpha$ -fenilén-diamint. A reakcióelegyet 6 órán keresztül forraljuk, majd vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, diklórmetánban feloldjuk, semlegesre mossuk, majd  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on történő szárítás után bepároljuk. A képződött termékek tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (diizopropil-éter/hexán 50/50 v/v).

#### 3.2.6.2. A $3\beta$ -hidroxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (60a) előállítása

2,77 g (8,4 mmol)  $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (60b) metanolos oldatához 150 mg (2,7 mmol) KOH metanolos oldatát (25 ml) adjuk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül forraljuk, majd vízzel elhígítjuk, diklórmetánnal extraháljuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítjuk, végül bepároljuk. A képződött termék tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/diklórmetán, 10/90 v/v).

#### 3.2.6.3. A $3\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) előállítása

33,00 g (0,1 mol)  $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (60b) toluolos oldatához (100 ml) 11 g (0,2 mol) NaOMe-ot adunk, majd a reakcióelegyhez csepegtetünk 120 ml frissen desztillált etilformiátot. A reakcióelegyet  $50\text{ }^\circ\text{C}$ -on keverjük, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk, végül vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk, majd szárítjuk.

*3.2.6.4. A 3 $\beta$ -acetoxi-16-acetoximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61b) előállítása*

15,80 g (50 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) piridin és ecetsavanhidrides elegyének oldatát (70 ml, 50/50 v/v) egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd jég és 15 ml cc, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> keverékére öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk, majd szárítjuk.

*3.2.6.5. A 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -hidroximetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (63a) és a 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ -hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\alpha$ -ol (63b) előállítása*

4,00 g (10 mmol) 3 $\beta$ -acetoxi-16-acetoximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61b) etanol és metanolos elegyének oldatához (100 ml, 50/50 v/v) kontrollált körülmények között (metanol és ecetsav elegyével – 1/2 v/v – a pH-t 6-os értéken tartjuk, brómtimolkék indikátort használunk) 2,5 g (75 mmol) NaBH<sub>4</sub>-t adagolunk. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet vízzel elhígítjuk, diklórmetánnal extraháljuk, semlegesre mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk. A képződött termékek tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (*terc*-butil-metil-éter/hexán 80/20 v/v).

*3.2.6.6. A 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -jódmetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (64b) és a 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ -jódmetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\alpha$ -ol (65) előállítása*

524 mg (2,0 mmol) (Ph)<sub>3</sub>P diklórmetános oldatához (20 ml) 136 mg imidazolt (2,0 mmol), 253 mg jódot (2,0 mmol), majd 362 mg (1,0 mmol) 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (63a) és 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ -hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\alpha$ -ol (63b) keverékét adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten történő 1 napig tartó keverés után vízzel elhígítjuk, diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist semlegesre mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk. A képződött termékek tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (diklórmetán).

*3.2.6.7. A 3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -jódmetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (64a) előállítása*

2,53 g (5,4 mmol) 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -jódmetilén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (64b) metanolos oldatához 336 mg (6,0 mmol) KOH metanolos oldatát (30 ml) adjuk. A reakcióelegyet 40 °C-on történő 20 perces keverése után vízzel elhígítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk. A képződött termék tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/diklórmetán, 5/95 v/v).

*3.2.6.8. A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66), a 3 $\beta$ -hidroxi-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17 $\beta$ -ol (67) és a 3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metoximetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (68) előállítása*

1,80 g (3,8 mmol) 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -jódmetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (64b) metanolos oldatához (50 ml) 400 mg (7,1 mmol) KOH metanolos oldatát (25 ml) adjuk. A reakcióelegyet 6 órán keresztül forraljuk, majd vízzel elhígítjuk, diklórmetánnal extraháljuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítjuk, végül bepároljuk. A képződött termékeket oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával választjuk el (etil-acetát/diklórmetán, 5/95 v/v).

A vegyületek fizikai adatait az III. melléklet tartalmazza.

A vegyületek NMR, valamint MS adatait a IV. melléklet tartalmazza.

A 68 vegyület röntgenkristallográfiás adatait a V. melléklet tartalmazza.

## III. melléklet

A  $3\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) szinten ekvivalens többlepéses reakciósoron keresztüli előállítás során keletkező származékok

## fizikai adatai

Szerkezeti képlet	Jel	T%	Op, [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>60b</b>	40	144-145	-165 <sup>b</sup>	0,60 <sup>L</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> 330,47
	<b>60a</b>	91	192-196	-164 <sup>b</sup>	0,60 <sup>F</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> 284,43
	<b>61a</b>	90	117-120	-120 <sup>b</sup>	0,35 <sup>F</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> 316,44
	<b>61b</b>	92	160-163	-82 <sup>b</sup>	0,60 <sup>A</sup>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub> 400,52
	<b>63</b>	70	-	-	0,37 <sup>K</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> 362,51
	<b>64b</b>	72	150-153-	-75 <sup>b</sup>	0,55 <sup>A</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> IO <sub>3</sub> 472,41
	<b>65</b>	12	63-64	-26 <sup>b</sup>	0,40 <sup>A</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> IO <sub>3</sub> 472,41
	<b>64a</b>	84	200-209	-108 <sup>b</sup>	0,25 <sup>E</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> IO <sub>2</sub> 430,37
	<b>66</b>	70	78-82	-77 <sup>d</sup>	0,50 <sup>E</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> 302,46
	<b>67</b>	11	184-186	-58 <sup>d</sup>	0,40 <sup>E</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> 302,46
	<b>68</b>	4	163-165	-72 <sup>d</sup>	0,25 <sup>F</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> 334,50



## IV. melléklet

*A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) szinten ekvivalens többlépéses reakciósoron keresztüli előállítás során keletkező származékok NMR és MS adatai*

**60b**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,86 (s, 1H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,99 (s, 1H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4,60 (m, 1H, H-3), 5,40 (m, 1H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19,0 (C-19), 21,3 ( $\text{COCH}_3$ ), 21,9, 22,8, 25,0 (C-18), 27,4, 31,5, 32,9, 33,9, 34,2, 36,5, 36,7 (C-10), 37,6, 47,8, 49,9 (C-13), 50,9, 73,6 (C-3), 121,8 (C-6), 139,1 (C-5), 170,4 ( $\text{COCH}_3$ ), 222,1 (C-17) ppm.

DCI-MS  $m/z$  (%) = 678 [ $2\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ , 365 [ $\text{M}+\text{NH}_4+\text{NH}_3$ ] $^+$ , 348 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ , 288.

**60a**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,85(s, 1H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,99(s, 1H, 19- $\text{H}_3$ ), 3,52(m, 1H, H-3), 5,37(m, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19,0(C-19), 22,0, 22,9, 25,1(C-18), 31,4, 31,6, 33,0, 34,0, 34,1, 36,7(C-10), 36,8, 42,0, 47,9, 50,0(C-13), 51,0, 71,6(C-3), 120,8(C-6), 140,3(C-5), 222,2(C-17) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 288 [ $\text{M}^+$ ], 270, 255, 174, 107, 97.

**61a**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,84 (s, 1H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,04 (s, 1H, 19- $\text{H}_3$ ), 3,52 (m, 1H, H-3), 5,35 (m, 1H, H-6), 7,09 (m, 1H, H-16a) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19,1 (C-19), 22,6, 25,3 (C-18), 26,3, 31,0 (2C), 32,4, 34,8, 36,8 (C-10), 36,9, 41,9, 47,9, 50,3, 50,6 (C-13), 71,6 (C-3), 111,4 (C-16), 120,8 (C-6), 140,3 (C-5), 159,3 (C-16a) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 316 [ $\text{M}^+$ ], 298, 283, 213, 125, 105.

**61b**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,83 (s, 1H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,01 (s, 1H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,03 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,24 (s, 3H, 16a- $\text{OCOCH}_3$ ), 4,60 (m, 1H, H-3), 5,39 (m, 1H, H-6), 8,20 (m, 1H, 16a-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19,0 (C-19), 20,6 (16a- $\text{OCOCH}_3$ ), és 21,3 (3- $\text{OCOCCH}_3$ ), 22,7, 25,3 (C-18), 27,0, 27,5, 31,3, 32,8, 35,3, 36,6, 36,8 (C-10), 37,8, 47,7, 48,5, 51,0 (C-13), 73,7 (C-3), 120,0 (C-16), 121,6 (C-6), 139,3 (C-5), 141,1 (C-16a), 167,1 (16a- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,5 (3- $\text{OCOCH}_3$ ), 209,7 (C-17) ppm.

DCI-MS  $m/z$  (%) = 818 [ $2\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ , 418 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ .

## 63

NMR adatok a **63a** és **63b** diasztereomerek keverékéből

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,97$  és  $0,98$  (18- és 19- $\text{H}_3$ ), 2,09 (s,  $\text{COCH}_3$ ), 3,59 (átfedő multilettek, H-16a és 17-H), 3,77 (dd,  $J = 10,1$ ,  $J = 4,9$  Hz, H-16a), 4,60 (m, H-3), 5,36 (m, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18,5$  (C-19), 21,0, 21,4 ( $\underline{\text{COCH}}_3$ ), 27,7, 29,4, 30,0 (C-18), 30,5, 33,2, 33,7, 36,5, 37,4 (C-10), 37,6, 43,2 (C-13), 45,9, 48,8, 52,1, 66,4 (C-16a), 73,8 (C-3), 86,1 (C-17), 122,1 (C-6), 139,4 (C-5), 170,6 ( $\underline{\text{COCH}}_3$ ) ppm.

## 64b

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,97$  és  $0,99$  (2xs, 2x3H, 18- és 19- $\text{H}_3$ ), 2,03 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 3,27 (dd, 1H,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 6,8$  Hz) és 3,38 (dd, 1H,  $J = 9,6$ ,  $J = 6,3$  Hz): 16a- $\text{H}_2$ , 3,44 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H-17), 4,60 (m, 1H, H-3), 5,37 (m, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11,6$  ( $\text{CH}_2\text{I}$ ), 18,7 (C-19), 21,3 ( $\text{COCH}_3$ ), 21,4, 27,6, 30,3 (C-18), 31,3, 33,4, 33,5, 34,1, 36,6, 37,4 (C-10), 37,8, 43,9 (C-13), 46,3, 49,7, 52,5, 73,9 (C-3), 87,0 (C-17), 122,1 (C-6), 139,6 (C-5), 170,5 ( $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

DCI-MS  $m/z$  (%) = 490  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 430, 381, 364, 304.

## 65

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,92$  és  $0,96$  (2xs, 2xH, 18- és 19- $\text{H}_3$ ), 2,04 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3,34 (dd, 1H,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 6,9$  Hz) és 3,45 (dd, 1H,  $J = 9,6$  Hz,  $J = 5,1$  Hz): 16a- $\text{H}_2$ , 3,80 (t, 1H,  $J = 8,7$  Hz, H-17), 4,61 (m, 1H, H-3), 5,37 (m, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14,4$  ( $\text{CH}_2\text{I}$ ), 19,2 (C-19), 20,2, 21,4 ( $\text{COCH}_3$ ), 23,2 (C-18), 27,6, 32,4, 33,0, 33,3, 35,9, 36,6, 36,9 (C-10), 37,9, 44,4 (C-13), 45,4, 48,4, 49,7, 73,9 (C-3), 79,0 (C-17), 122,3 (C-6), 139,0 (C-5), 170,6 ( $\underline{\text{COCH}}_3$ ) ppm.

DCI-MS  $m/z$  (%) = 962  $[2\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 490  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 381, 364, 304.

## 64a

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,86$  és  $0,90$  (2xs, 2xH, 18- és 19- $\text{H}_3$ ), 3,17 (d, 1H,  $J = 7,1$  Hz, 17-H), 3,24 (m, H-3), 3,29 (t, 1H,  $J = 8,8$  Hz) és 3,51 (dd, 1H,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 3,9$  Hz): 16a- $\text{H}_2$ , 4,63 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, 3-OH), 4,84 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, 17-OH), 5,25 (m, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 14,2$  ( $\text{CH}_2\text{I}$ ), 18,2 (C-19), 20,6, 30,0, 30,7, 31,1, 32,9, 33,0, 33,2, 36,4, 36,8, 41,8, 43,2, 45,9, 48,5, 51,3, 69,8 (C-3), 84,4 (C-17), 120,0 (C-6), 140,9 (C-5) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 430  $[\text{M}^+]$ , 412, 379, 319, 285, 267.

## 66

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,85$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,05 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 3,25 (m, 1H, H-3), 4,64 (m, 1H, 3-OH), 4,91 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz, 16a- $\text{H}_{16\text{-Hcis}}$ ), 4,98 (d, 1H,  $J = 17,0$  Hz, 16a- $\text{H}_{16\text{-Htrans}}$ ), 5,27 (m, 1H, H-6), 5,77 (m, 1H, H-16), 9,67 (s, 1H, H-17) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 19,4$  (C-19), 21,6, 23,1 (C-18), 31,5, 32,4, 33,1, 34,5, 36,3, 36,7 (C-10), 37,0, 42,6, 49,6, 50,0 (C-13), 50,6, 70,4 (C-3), 115,5 (C-16a), 120,7 (C-6), 139,7 (C-16), 141,0 (C-5), 208,1 (C-17) ppm.

DCI-MS  $m/z$  (%) = 622  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 337  $[\text{M}+\text{NH}_4+\text{NH}_3]^+$ , 320  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 283, 134.

## 67

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,78$  és 0,83 (2xs, 2xH, 18- és 19- $\text{H}_3$ ), 3,25 (m, 1H, H-3), 3,72 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz, H-17), 4,61 (d, 1H,  $J = 4,62$  Hz, 3-OH) és 4,70 (d, 2H,  $J = 4,6$  Hz, 3- és 17-OH), 4,91 és 5,04 (s, 2H, 16a- $\text{H}_2$ ), 5,24 (m, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 18,7$  (C-19), 21,4, 29,5 (C-18), 31,3 (2C), 32,7, 34,0, 34,1, 36,7 (2C), 42,0, 42,9, 46,8, 51,5, 70,0 (C-3), 81,7 (C-17), 108,5 (C-16a), 120,2 (C-6), 140,9 (C-5), 155,5 (C-16) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) =  $[\text{M}^+]$ , 284, 269, 251, 231, 145, 105, 91.

## 68

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,95$  és 0,98 (2xs, 2xH, 18- és 19- $\text{H}_3$ ), 3,36 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,40 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H-17), 3,47-3,54 (átfedő multiplettek, 3H, H-3 és 16a- $\text{H}_2$ ), 5,33 (m, 1H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18,6$  (C-19), 21,1, 29,6, 30,2 (C-18), 30,4, 31,5, 33,4, 33,6, 36,8, 37,4 (C-10), 42,0, 43,1 (C-13), 46,1, 47,0, 52,3, 59,0 ( $\text{OCH}_3$ ), 76,8 (C-3), 77,3 (C-16a), 86,2 (C-17), 121,2 (C-6), 140,7 (C-5) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 334  $[\text{M}^+]$ , 316, 298, 251, 231, 213, 145, 107, 105.

## V. melléklet

**68** röntgenkristallográfiás adatai:

## Crystal data and structure refinement:

Empirical formula	$C_{21}H_{34}O_3$
Formula weight	334,48
Temperature	100 K
Wavelength	1,54178
Crystal system	monoclinic
Space group	P2
Unit cell dimensions	a = 10,382(2) Å $\alpha = 90$ deg. b = 8,1750(16) Å $\beta = 110,51$ (3) deg. c = 11,538(2) Å $\gamma = 90$ deg.
Volume, Z	917,2(3) Å <sup>3</sup> , 2
Density (calculated)	1,211 g/cm <sup>3</sup>
F(000)	1120
Crystal size	0,30 x 0,20 x 0,20 mm
Theta range for data collection	4,09 to 59,03 deg,
Limiting indices	-11<=h<=11, -8<=k<=8, -12<=l<=12
Reflections collected	2475
Independent reflections	2431
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2475/ 1 / 222
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,063
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,025, wR2 = 0,063
R indices (all data)	R1 = 0,026, wR2 = 0,064
Absolute structure parameter	-0,02(16)
Largest diff, Peak and hole	0,110 and -0,138 e Å <sup>-3</sup>

### 3.2.7. A $3\beta$ -acetoxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al (83) és a $3\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója

#### 3.2.7.1. A $3\beta$ -acetoxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al (83) dominó KNOEVENAGEL- intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója, D-homoszteroid származékok (84a, 85a, 85c, 85e, 86) szintézise

200 mg (0,66 mmol)  $3\beta$ -hidroxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al-t (83) feloldunk acetonitrilben (15 ml). Az oldathoz adunk 114 mg (0,73 mmol) *N,N*-dimetil-barbitursav (77a), 127 mg (0,73 mmol) 3-fenil-1-metilpirazol-5-on (80a), 172 mg (0,73 mmol) 1-fenil-3-metilpirazol-5-on (80b) vagy 172 mg (0,73 mmol) 1,3-difenil-pirazol-5-on (80c) reagenst, néhány kristálynyi EDDA-t és végül kevés izzított Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> szárítószert. A reakcióelegyet 20 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként etil-acetát és petroléter (50/50 v/v: 85), illetve acetone és benzol (0,5/99,5 v/v: 85a, 85e, 86; 1/99: v/v 85c tisztítására) elegyét használjuk.

#### 3.2.7.2. A $3\beta$ -acetoxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al (83) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója során keletkező D-homoszteroid származékok (84a, 85a, 85c, 85e, 86) hidrolízise, 84b, 85b, 85d és 85f előállítása

100 mg D-homoszteroid származékot (84a, 85a, 85c, 85e, 86) feloldunk metanolban (5 ml) és 100 mg (1,8 mmol) KOH-ot adunk az oldathoz. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül állni hagyjuk, majd vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk, majd szárítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként *terc*-butil-metil-éter és hexán (1/1 v/v) elegyét használjuk.

*3.2.7.3. A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója, 87a, 88a, 89 és 90 előállítása*

200 mg (0,66 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al-t (66) feloldunk acetonitrilben (15 ml). Az oldathoz adunk 114 mg (0,73 mmol) *N,N*-dimetil-barbitursav (83), 127 mg (0,73 mmol) 3-fenil-1-metilpirazol-5-on (80a), 172 mg (0,73 mmol) 1-fenil-3-metilpirazol-5-on (80b), 172 mg (0,73 mmol) 1,3-difenilpirazol-5-on (80c) vagy 82 mg (0,73 mmol) 1,3-dimetilpirazol-5-on (80d) reagenst, néhány kristálynyi EDDA-t és végül kevés izzított Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> szárítószert. A reakcióelegyet 30 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A nyerstermékeket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként etilacetát/diklórmetán (25/75 v/v: 87a, 88a) vagy metanol/diizopropil-éter elegyét (2/98 v/v: 89a, 90) használjuk.

*3.2.7.4. A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója, 87b, 88b, 92, 93 és 94 előállítása*

400 mg (1,32 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al-t (66) feloldunk acetonitrilben (30 ml). Az oldathoz adunk 206 mg *N,N*-dimetil-barbitursavat (77a) vagy 234 mg (0,73 mmol) 3-fenilizoxazol-5-ont (91). A reakcióelegyet 30 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A nyerstermékhez acetilezés céljából 3 ml ecetsavanhidrid és 3 ml piridin elegyét adjuk, majd a reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, és végül 1,2 ml tömény kénsav elegyére öntjük. A kivált anyagot szűrjük, vízzel mossuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként etil-acetát/diklórmetán elegyét (5/95 v/v) használjuk.

A vegyületek fizikai adatait az VIa. és VIb. melléklet tartalmazza.

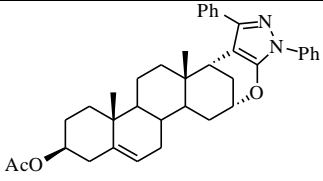
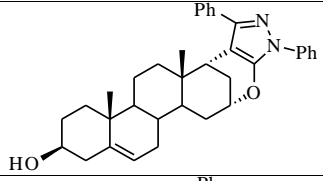
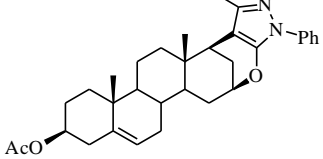
A vegyületek NMR, valamint MS adatait a VIIa. és VIIb. melléklet tartalmazza.

A 89c vegyület röntgenkristallográfiás adatait a VIII. melléklet tartalmazza.

## VIa. melléklet

*A 3 $\beta$ -acetoxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al (83) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero DIELS-ALDER reakciója során keletkező D-homoszteroid származékok fizikai adatai*

Szerkezeti képlet	Jel	T %	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>83</b>	86	91- 95	-71 <sup>a</sup>	0.54 <sup>A</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> 358.53
	<b>84a</b>	91	241- 243	+23 <sup>a</sup>	0.51 <sup>G</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 482.63
	<b>84b</b>	95	272- 275	-33 <sup>a</sup>	0.36 <sup>H</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 438.62
	<b>85a</b>	83	130- 135	-162 <sup>a</sup>	0.55 <sup>G</sup>	C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 500.69
	<b>85b</b>	96	olaj	-135 <sup>a</sup>	0.41 <sup>H</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 458.65
	<b>85c</b>	85	olaj	+60 <sup>a</sup>	0.53 <sup>G</sup>	C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 500.69
	<b>85d</b>	90	olaj	+48 <sup>a</sup>	0.43 <sup>H</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 458.65

Szerkezeti képlet	Jel	T %	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>85e</b>	65	olaj	-40 <sup>a</sup>	0.52 <sup>A</sup>	C <sub>37</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 562.76
	<b>85f</b>	97	195- 200	-31 <sup>a</sup>	0.44 <sup>H</sup>	C <sub>35</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 520.72
	<b>86</b>	21	266- 271	-16 <sup>a</sup>	0.45 <sup>A</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 562.76



## VIb. melléklet

A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (**66**) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója során keletkező vegyületek fizikai adatai

Szerkezeti képlet	Jel	T%	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>87a</b>	43	206- 210	-61 <sup>b</sup>	0.30 <sup>F</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 440.59
	<b>87b</b>	13	269- 273	+32 <sup>b</sup>	0.59 <sup>B</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 482.63
	<b>88a</b>	45	128- 131	+27 <sup>b</sup>	0.45 <sup>F</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 440.59
	<b>88b</b>	42	120- 123	-68 <sup>b</sup>	0.42 <sup>B</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 482.63
	<b>89a</b>	69	102- 109	-66 <sup>b</sup>	0.40 <sup>F</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 485.65
	<b>90</b>	2	-	-	0.20 <sup>F</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 485.65

Szerkezeti képlet	Jel	T%	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>89b</b>	24	117- 119	-74 <sup>b</sup>	0.45 <sup>F</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 458.65
	<b>89c</b>	33	205- 209	-12 <sup>b</sup>	0.55 <sup>F</sup>	C <sub>35</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 520.72
	<b>89d</b>	23	-	-	0.15 <sup>F</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 396.58
	<b>92</b>	21	85- 59	-80 <sup>b</sup>	0.35 <sup>A</sup>	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> 487.64
	<b>93</b>	5	-	-	0.30 <sup>A</sup>	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> 487.64
	<b>94</b>	6	212- 216	-39 <sup>b</sup>	0.56 <sup>B</sup>	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>5</sub> 529.68

## VIIa. melléklet

*A 3 $\beta$ -acetoxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al (83) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója során keletkező D-homoszteroid származékok NMR és MS adatai*

**83**

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,02 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,08 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>), 2,03 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4,62 (m, 1H, 3-H), 4,96 (s, 1H, 16a-H<sub>cisz</sub>), 5,02 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz, 16a-H<sub>transz</sub>), 5,40 (m, 1H, 6-H), 5,67 (m, 1H, 16-H), 9,38 (s, 1H, formil-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13,5 (C-18), 19,0 (C-11), 19,1 (C-19), 21,4 (COCH<sub>3</sub>), 27,6, 32,3, 32,8, 32,9, 35,1, 36,7, 36,8, 37,8, 46,0, 49,1, 50,2(C-13), 73,6 (C-3), 117,1 (C-16a), 122,1 (C-6), 137,8 (C-16), 139,0 (C-5), 170,5 (COCH<sub>3</sub>), 207,2 (C-17) ppm.

**84a**

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,00 és 1,02 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>), 2,02 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,75 (m, 1H, 17a-H), 3,35 (s, 6H, N,N'-CH<sub>3</sub>), 4,56 (m, 1H, 3-H), 4,88 (m, 1H, 16-H), 5,33 (m, 1H, 6-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16,8 (C-18), 19,2 (C-19), 20,0 (C-11), 21,4 (COCH<sub>3</sub>), 25,6, 27,6, 28,1 és 28,7 (N,N'-CH<sub>3</sub>), 31,2, 31,4, 31,5, 35,8, 36,2, 36,5, 36,8, 37,9, 38,3, 40,9, 49,2 (C-9), 73,8 (C-3), 77,0 (C-16), 89,2 (C-5'), 121,7 (C-6), 139,7 (C-5), 151,1 (C-2'), 157,4 (C-6'), 162,9 (C-4'), 170,5 (COCH<sub>3</sub>) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 482 (8) [M<sup>+</sup>], 422 (100), 240 (57), 193 (30), 105 (32), 91 (42), 43 (95).

**84b**

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,71 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 0,99 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>), 2,75 (m 1H, 17a-H), 3,33 (s, 3H) és 3,34 (s, 3H): N,N'-CH<sub>3</sub>), 3,48 (m, 1H, 3-H), 4,93 (m, 1H, 16-H), 5,32 (m, 1H, 6-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19,3 (C-19), 20,7, 27,7, 28,1, 28,8, 31,5, 31,8, 33,3, 33,9, 35,5, 35,6, 35,9, 36,9, 37,0, 42,0, 45,7, 48,0, 54,1, 71,7 (C-3), 72,7 (C-16a), 90,7 (C-6'), 121,0 (C-6), 140,7 (C-5), 150,8 (C-2'), 157,5 (C-6'), 163,6 (C-4') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 440 (0,5) [M<sup>+</sup>], 105 (4), 91 (4), 83 (28), 58 (49), 43 (100).

**85a**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,02 és 1,04 (2xs, 2x3H, 18- és 19-H<sub>3</sub>), 2,02 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,22 (s, 3H, 3'-CH<sub>3</sub>), 4,55 (m, 1H, 3-H), 4,82 (s, 1H, 16-H), 5,31 (m, 1H, 6-H), 7,19 (t, 1H,  $J$ =7,5 Hz, 4''-H), 7,40 (t, 2H,  $J$ =7,5 Hz, 3'',5''-H), 7,78 (d, 2H,  $J$ =7,5 Hz, 2'',6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13,0, 17,0, 19,2, 20,0, 21,4, 26,6, 27,6, 31,3, 31,4, 32,1, 36,5, 36,6, 36,8, 37,8, 37,9, 37,9, 40,6, 49,1, 73,8, 75,6, 99,3$  (C-4'), 120,0 (2C-2'',6''), 122,0 (C-6), 125,0, 128,9 (2C-3'',5''), 139,0 (C-1''), 139,4 (C-5), 146,5 (C-5'), 151,2 (C-3'), 170,5 (COCH<sub>3</sub>) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z = 500$  [ $\text{M}^+$ ], 440 (18), 425 (34), 226 (30), 187 (27), 83 (100), 57 (32).

#### 85b

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,98$  és  $1,04$  (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 2,220 (s, 3H, 3'-CH<sub>3</sub>), 3,45 (m, 1H, 3-H), 4,82 (s, 1H, 16-H), 5,26 (m, 1H, 6-H), 7,17 (t, 1H,  $J = 10,0$  Hz, 4''-H), 7,38 (t, 2H,  $J = 10,0$  Hz, 3'',5''-H), 7,783 (d, 2H,  $J = 10,0$  Hz, 2'',6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13,0, 17,0, 19,3, 20,1, 26,6, 31,4, 31,5, 32,1, 36,6, 36,7, 36,8, 37,7, 37,8, 40,7, 41,9, 40,7, 49,2, 71,4$  (C-3), 75,6, 99,3 (C-4'), 120,0 (2C-2'',6''), 120,9 (C-6), 125,2 (C-4''), 128,8 (2C-3'',5''), 138,9 (C-1''), 140,6 (C-5), 146,5 (C-5'), 151,3 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 458 (100) [ $\text{M}^+$ ], 226 (44), 175 (33), 91 (41), 77 (41), 44 (47).

#### 85c

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,94$  (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,00 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>), 2,00 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,93 (m, 1H, 17a-H), 3,69 (m, 3H, N'-CH<sub>3</sub>), 4,53 (m, 1H, 3-H), 4,74 (m, 1H, 16-H), 5,31 (m, 1H, 6-H), 7,20-7,41 (átfedő multiplettek, 3H, 3'', 4'', 5''-H), 7,73 (dd, 1H,  $J = 10,0$  Hz,  $J = 1,5$  Hz 2'',6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,3$  (C-18), 19,1 (C-19), 19,9, 21,4 (COCH<sub>3</sub>), 26,7, 27,6, 31,3, 31,4, 32,1, 33,4, 35,9, 36,4, 36,8, 37,8, 38,1, 38,4, 40,2, 48,8, 73,8 (C-3), 74,8 (C-16), 96,3 (C-4'), 122,0 (C-6), 126,8 (C-2'',6''), 127,0 (C-4''), 128,2 (2C-3'',5''), 135,3 (C-1''), 139,4 (C-5), 146,6 (C-5'), 151,7 (C-3'), 170,4 (COCH<sub>3</sub>) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 500 (100) [ $\text{M}^+$ ], 425 (34), 254 (59), 226 (31), 221 (38), 187 (38), 175 (24).

#### 85d

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,93$  (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,00 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>), 2,93 (m, 1H, 17a-H), 3,46 (m, 1H, 3-H), 3,62 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,77 (m, 1H, 16-H), 5,30 (m, 1H, 6-H), 7,30-7,46 (átfedő multiplettek, 3H, 3'', 4'', 5''-H), 7,78 (dd, 1H,  $J = 10,0$  Hz,  $J = 1,5$  Hz 2'',6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,3$  (C-18), 19,2 (C-19), 19,9, 26,7, 31,3, 31,4, 31,5, 32,1, 33,4, 36,0, 36,6, 36,7, 38,1, 38,3, 40,2, 41,9, 49,0, 71,4 (C-3), 74,9 (C-16), 96,4 (C-4'), 120,9 (C-6), 126,8 (2C-2'',6''), 127,1 (C-4''), 128,2 (2C-3,5''), 135,2 (C-1''), 140,6 (C-5), 146,7 (C-5'), 151,8 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 458 (5) [ $\text{M}^+$ ], 272 (47), 226 (48), 211 (85), 187 (82), 175 (77), 91 (88), 57 (77), 43 (100).

#### 85e

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,96$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,03 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3,07 (m, 1H, 17a-H), 4,51 (m, 1H, 3-H), 4,86 (m, 1H, 16-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,17-7,48 (átfedő multiplettek, 6H, 3'', 3''', 4'', 4''', 5'', 5'''), 7,79-7,98 (átfedő multiplettek, 4H, 2'', 2''', 6'', 6''') ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,3$  (C-18), 19,2 (C-19), 19,9, 21,4, 26,4, 27,6, 31,3, 31,4, 32,2, 36,1, 36,4, 36,8, 37,8, 38,1, 38,2, 40,3, 48,8, 73,8 (C-3), 75,3 (C-16), 98,2 (C-4'), 120,5 (2C-2'', 6''), 122,0 (C-3), 125,5, 127,3 (2C-2''', 6'''), 127,5 (C-4'''), 128,3 (2C-3''', 5'''), 128,9 (2C-3'', 5''), 134,9 (C-1'''), 138,9 (C-1''), 139,4 (C-5), 148,3 (C-5'), 151,7 (C-3'), 170,4 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 236 [ $\text{M}^+$ ], 106 (47), 91 (55), 83 (100), 69 (30), 85 (68).

## 86

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,57$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,95 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3,07 (m, 1H, 17a-H), 4,51 (m, 1H, 3-H), 5,01 (m, 1H, 16-H), 5,35 (m, 1H, 6-H), 7,22 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz, 4''-H), 7,33 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz, 4'''-H), 7,42 (m, 4H, 3'', 3''', 5'', 5'''), 7,89 (m, 4H, 2'', 2''', 6'', 6''') ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,4$ , 19,0 (C-19), 21,1, 21,4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 24,3, 27,7, 28,9, 30,0, 31,7, 35,0, 36,6, 36,7, 37,1, 37,9, 40,3, 44,1, 50,5, 73,8 (C-3), 75,1 (C-16), 100,8 (C-4'), 120,3 (2C-2'', 6''), 122,0 (C-6), 125,4 (C-4''), 126,9 (2C-2''', 6'''), 127,5 (C-4'''), 128,4 (2C-3''', 5'''), 128,9 (2C-3'', 5''), 135,0 (C-1'''), 138,9 (C-1''), 139,9 (C-5), 148,0 (C-5'), 148,3 (C-3'), 170,5 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 236 [ $\text{M}^+$ ], 106 (47), 91 (55), 83 (100), 69 (30), 85 (68).

## 85f

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,94$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,04 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,99 (m, 1H, 17a-H), 3,44 (m, 1H, 3-H), 4,86 (m, 1H, 16-H), 5,26 (m, 1H, 6-H), 7,17-7,94 (átfedő multiplettek, 10 aromás H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,3$  (C-18), 19,2 (C-19), 19,9, 26,4, 31,3, 31,4, 32,2, 36,6 (3C), 38,1 (2C), 38,2, 40,4, 41,9, 48,9, 71,5 (C-3), 75,3 (C-16), 98,2 (C-4'), 120,5 (2C-2'', 6''), 121,0, 125,5, 127,2 (2C, 2''', 6'''), 127,5 (C-4'''), 128,2 (2C, 3''', 5'''), 128,8 (2C, 3'', 5''), 134,9 (C-1'''), 138,9 (C-1''), 140,5 (C-5), 148,3 (C-5'), 151,6 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 520 (8) [ $\text{M}^+$ ], 487 (26), 288 (27), 273 (34), 249 (42), 237 (20), 183 (20), 75 (33), 57 (35).

## VIIIb. melléklet

*A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) dominó  
KNOEVENAGEL- intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója során keletkező  
vegyületek NMR és MS adatai*

**87a**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 0,71 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,99 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 3,29 (d, 2H,  $J$  = 8,5 Hz, 17-H), 3,33 és 3,34 (2xs, 2x3H, N,N'- $\text{CH}_3$ ), 3,52 (m, 1H, 3-H), 4,05 (dd, 1H,  $J$  = 10,0,  $J$  = 6,6 Hz) és 4,14 (dd, 1H,  $J$  = 11,4,  $J$  = 6,0 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 5,35 (m, 1H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 19,3 (C-19), 20,7, 27,7, 28,1, 28,8, 31,5, 31,8, 33,3, 33,9, 35,5, 35,6, 35,9, 36,9, 37,0, 42,0, 45,7, 48,0, 54,1, 71,7 (C-3), 72,7 (C-16a), 90,7 (C-6'), 121,0 (C-6), 140,7 (C-5), 150,8 (C-2'), 157,5 (C-6'), 163,6 (C-4') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 440 (100) [ $\text{M}^+$ ], 425 (28), 407 (38), 207 (29), 194 (37), 157 (16), 105 (19).

**88a**

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,92 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,00 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 3,30 (s, 6H, N,N'- $\text{CH}_3$ ), 3,42 (m, 1H, 17a-H), 3,51 (m, 1H, 3-H), 3,56 (d, 1H,  $J$  = 3,0 Hz, 5'-H), 5,32 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz) és 5,37 (d, 1H,  $J$  = 10,2 Hz):16a- és 17-H, 5,65 (m, 1H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 19,2 (C-19), 19,5, 23,1, 25,4 (C-18), 28,5 és 28,7 (2C-N,N'- $\text{CH}_3$ ), 29,9, 31,5, 32,2, 35,8, 36,7, 36,8, 37,0, 41,8, 42,6, 49,3, 49,5, 50,2, 60,4 (C-13), 71,5 (C-3), 121,0 (C-6), 126,0 (2C-16a,17), 140,5 (C-5), 151,6 (C-2'), 167,9 és 169,3 (2C-4',6') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 440 (83) [ $\text{M}^+$ ], 284 (42), 232 (68), 214 (100), 199 (44), 157 (64), 105 (59), 91 (45).

**87b**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0,74 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,03 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,05 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,60 (m, 1H, 16-H), 3,32 (d,  $J$  = 9,6 Hz), 3,36 és 3,37 (2xs, 2x3H, N,N'- $\text{CH}_3$ ), 4,07 (dd, 1H,  $J$  = 11,0 Hz,  $J$  = 5,8 Hz) és 4,17 (dd, 1H,  $J$  = 11,0,  $J$  = 6,6 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,63 (m, 1H, 3-H), 5,40 (m, 1H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 19,0 (C-19), 20,5, 21,3 ( $\text{COCH}_3$ ), 27,5, 27,6, 27,9, 28,7, 31,7, 33,2, 33,7, 35,2, 35,4, 35,8, 36,5, 36,9, 37,7, 45,6, 47,8, 53,9, 72,5 (C-3), 73,7 (C-16a), 90,5 (C-5'), 121,9 (C-6), 139,4 (C-5), 150,7 (C-2''), 157,4 (C-6''), 163,5 (C-4''), 170,3 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 422 (10), 407 (28), 145 (22), 194 (16), 157 (18), 105 (19), 43 (15).

**88b**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0,94 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,03 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3,30 (s, 6H,  $\text{N,N}'\text{-CH}_3$ ), 3,43 (m, 1H, 17a-H), 3,56 (d, 1H,  $J$  = 3 Hz, 5'-H), 4,60 (m, 1H, 3-H), 5,34 és 5,38 (2xm, 2xH):16- és 16a-H, 5,64 (m, 1H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 19,1, 19,4, 21,3 ( $\text{OAc-CH}_3$ ), 23,1, 25,3, 27,6, 28,5 és 28,6 (2C-N,N'- $\text{CH}_3$ ), 29,9, 32,1, 35,8, 36,4, 36,9, 37,7, 42,5, 49,1, 49,4, 50,1, 73,7 (C-3), 121,9 (C-6), 125,9 (2C-16,17), 139,4 (C-5), 151,5 (C-2'), 167,8 és 169,2 (2C-4',6'), 170,4 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 501 (57) [ $\text{M}^+\text{+NH}_4$ ], 363 (38), 346 (100), 286 (14).

**89a**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  = 0,78 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,00 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 2,30 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,20 (d, 1H,  $J$  = 9,6 Hz, 17-H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 3,91 (t, 1H,  $J$  = 10,8 Hz) és 4,03 (dd, 1H,  $J$  = 10,6 Hz,  $J$  = 5,9 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 5,38 (s, 1H, 6-H), 7,19 (t, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, 4''-H), 7,39 (t, 2H,  $J$  = 8,4 Hz, 3'',5''-H), 7,74 (d, 2H,  $J$  = 8,4 Hz, 2'',6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 15,3 és 19,3 (2C-18,19- $\text{CH}_3$ ), 20,2, 27,7, 30,2, 31,4, 33,2, 33,9, 35,0, 35,5, 36,1, 36,8, 41,9 (2C, C-10), 44,8, 48,8, 54,1, 71,5 (C-3), 72,8 (C-16a), 98,0 (C-4'), 20,3 (2C-2'',6''), 121,2 (C-6), 125,2 (C-4''), 128,8 (2C-3'',5''), 138,6, 140,3 (C-5), 147,0 (C-5'), 151,3 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 458 (100) [ $\text{M}^+$ ], 225 (14), 187 (10), 91 (14), 77 (21).

**90**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ , 600 MHz):  $\delta$  = 0,79 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,97 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,14 (s, 3H, 3'- $\text{CH}_3$ ), 3,58 (s, 1H, 17a-H), 4,53 (s, 1H, 4'-H), 5,27 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz) és 5,47 (d, 1H,  $J$  = 9,6 Hz): 16- és 17-H, 5,64 (m, 1H, 6-H), 7,16 (t, 1H,  $J$  = 7,8 Hz, 4''-H), 7,41 (t, 2H,  $J$  = 7,8 Hz, 3'',5''-H), 7,75 (d, 2H,  $J$  = 7,8 Hz, 2'',6''-H) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 458 (46) [ $\text{M}^+$ ], 267 (36), 226 (100), 211 (18), 175 (23), 133 (19), 105 (18), 91 (21), 77 (15).

**89b**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0,53 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,00 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2, (m, 1H, 3-H), 3,50 (d, 1H,  $J$  = 10,0 Hz, 17-H), 3,69 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,94 (dd, 1H,  $J$  = 10,8,  $J$  = 8,4 Hz) és 4,23 (dd, 1H,  $J$  = 10,8 Hz,  $J$  = 5,6 Hz):16a- $\text{H}_2$ , 5,34 (m, 1H, 6-H), 7,30 (d, 1H,  $J$  = 7,2 Hz, 4''-H), 7,35 (t, 2H,  $J$  = 10,8 Hz, 3'',5''-H), 7,51 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, 2'',6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 19,3$  (C-19), 20,8, 27,8, 30,7, 31,5, 33,2, 33,5, 33,8, 34,6, 35,8 (2C), 36,7, 36,8, 42,0, 45,5, 48,5, 54,3, 71,7 (C-3), 72,9 (C-16a), 96,6 (C-4'), 121,3 (C-6), 127,9 (C-4''), 128,1 és 128,2 (2x2C-2'',3'',5'',6''), 136,2 (C-1''), 140,3 (C-5), 148,4 (C-5'), 151,5 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 458 (100) [ $\text{M}^+$ ], 225 (24), 212 (18), 187 (17), 91 (40),

## 89c

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500):  $\delta = 0,60$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,03 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,79 (m, 1H, 16-H), 3,54 (m, 1H, 3-H), 3,60 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz, 17-H), 4,08 (dd, 1H,  $J = 10,8$ ,  $J = 7,4$  Hz) és 4,32 (dd, 1H,  $J = 10,8$ ,  $J = 5,6$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 5,39 (m, 1H, 6-H), 7,24 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz, 4''-H), 7,36 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz, 4'''-H), 7,24 (m, 4H, 3''', 5'''-H), 7,64 (d, 2H,  $J = 7,9$ , 2'', 6'''-H), 7,87 (d, 2H,  $J = 8,4$ , 2'', 6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 19,3$  (C-19), 20,8, 27,9(C-18), 30,9, 31,4, 33,2, 33,6, 34,6, 35,7, 36,0, 36,7, 36,8, 42,0, 45,6, 48,4, 54,4, 71,6 (C-3), 73,2 (C-16a), 99,1 (C-4'), 120,6 (2C-2'',6''), 121,3 (C-6), 125,6 (C-4''), 127,9 (C-4'''), 128,1 és 128,2 (2''',3''',5''',6'''), 128,8 (2C-3'',5''), 135,7 (C-1'''), 138,7 (C-1''), 140,2 (C-5), 150,1 (C-3'), 151,5 (C-5') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 520 (19) [ $\text{M}^+$ ], 105 (59), 91 (73), 81 (55), 55 (70), 41 (100).

## 89d

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,71$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,97 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,19 (s, 3H, 3'- $\text{CH}_3$ ), 2,52 (m, 1H, 16-H), 3,11 (d, 1H,  $J = 9,6$  Hz, 17-H), 3,53 (m, 1H, 3-H), 3,56 (s, 1H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,80 (t, 1H,  $J = 10,6$  Hz) és 4,22 (dd, 1H,  $J = 10,6$  Hz,  $J = 6,2$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 5,35 (m, 1H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 14,9$  (3'- $\text{CH}_3$ ), 19,3 (C-19), 20,2, 27,6, 30,1, 31,5, 32,9, 33,3, 34,0, 35,1, 35,5, 36,2, 36,9, 42,0 (2C), 44,7, 48,9, 54,1, 71,6 (C-3), 72,6 (C-16a), 95,9 (C-4'), 121,2 (C-6), 140,4 (C-5), 145,1 (C-5'), 151,6 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 396 (100) [ $\text{M}^+$ ], 363 (12), 284 (12), 163 (50), 149 (28), 125 (26), 59 (28), 43 (58),

## 92

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0,59$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,00 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,02 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,71 (m, 1H, 16-H) 3,34 (d, 1H,  $J = 9,6$  Hz, 17-H), 4,04 (dd, 1H,  $J = 10,8$  Hz,  $J = 10,0$  Hz) és 4,45 (dd, H,  $J = 10,8$  Hz,  $J = 6,2$  Hz):16a- $\text{H}_2$ , 4,58 (m, 1H, 3-H), 5,37 (m, 1H, 6-H), 7,42 (m, 3H, 3'',4'',5''), 7,52 (dd, 2H,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 2'',6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19,2$  (C-19), 20,6, 21,4, 27,5, 27,8, 30,2, 33,1, 34,7, 34,6 35,9, 36,6, 36,7, 37,8, 44,9 (C-13), 48,8, 54,3, 73,7 (C-3), 73,9 (C-16a), 89,1 (C-4'), 122,1 (C-6), 128 (2C), 128,4 (2C), 129,5 (C-4''), 131,4 (C-1''), 139,0 (C-5), 149,3 (C-3''), 163,4 (C-5''), 170,5 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 487 (2) [ $\text{M}^+$ ], 427 (46), 284 (26), 212 (26), 143 (22), 105 (30), 77 (34), 43 (100).

## 93



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 0,64$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,90 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,00 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,76 (s, 17-H), 4,55 (m, 1H, 3-H), 4,86 (m, 1H, 16-H), 5,32 (m, 1H, 6-H), 7,41 (m, 3H, 3'',4'',5''-H), 7,65 (dd, 2H,  $J = 7,8$  Hz  $J = 2,1$  Hz, 2'',6''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 17,7$  (C), 20,2, 21,3 ( $\text{COCH}_3$ ), 22,8, 26,4, 27,5, 31,1, 32,8, 35,6, 36,9 (2C), 37,0, 37,7 (2C), 38,0, 40,7, 45,6, 73,9 (C-3), 76,5 (C-16), 88,9 (C-4'), 123,5 (C-6), 128,6(4C-2'',3'',5'',6''), 129,3 (C-4''), 131, (C-1''), 140,4 (C-5), 162,3 (C-5'), 170,4 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 487 (8) [ $\text{M}^+$ ], 427 (100), 412 (24), 200 (22), 105 (62), 91 (20), 43 (26).

## 94

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 0,58$  (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,97 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,00 (s, 3H, 3- $\text{OCOCH}_3$ ), 2,38 (s, 3H, 5'- $\text{OCOCH}_3$ ), 3,41 (m, 1H, 5'-H), 4,54 (m, 1H, 3-H), 5,30 (m, 1H, 6-H), 5,53 (d, 1H) és 5,73 (m, 1H):16- és 17-H, 7,36 (d, 2H,  $J = 6,9$  Hz, 2'',6''-H), 7,46 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz, 3'',4'',5''-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 19,2$  (2C), 21,4, 22,9, 23,1, 25,5, 27,6, 29,7, 32,0, 32,4, 36,2, 36,4 (2C), 37,2, 37,7, 48,9 (2C), 73,7 (C-3), 108,9 (C-4'), 122,1 (C-6), 125,8 (2C), 128,2 (C-1''), 128,7 (4C-2'',3'',5'',6''), 130,1 (C-4''), 138,9 (C-5), 156,0 (C-3'), 163,8 (C-5'), 166,4 (5'- $\text{OCOCH}_3$ ), 170,5 (3- $\text{OCOCH}_3$ ) ppm.

DCI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 547 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ], 530 (16) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 346 (14), 242 (15), 137 (19), 120 (38).

## VIII. melléklet

A **89c** röntgenkristallográfiás adatai:

Crystal data and structure refinement:

Empirical formula	$C_{35}H_{40}N_2O_2$
Formula weight	520,69
Temperature	100 K
Wavelength	1,54178
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2
Unit cell dimensions	a = 6,7944(14) Å $\alpha = 90$ deg. b = 13,836(3) Å $\beta = 90$ deg. c = 28,674(6) Å $\gamma = 90$ deg.
Volume, Z	2695,6(9) Å <sup>3</sup> , 4
Density (calculated)	1,283 g/cm <sup>3</sup>
F(000)	1120
Crystal size	0,40 x 0,30 x 0,30 mm
Theta range for data collection	3,08 to 58,98 deg,
Limiting indices	-7<=h<=7, -15<=k<=15, -31<=l<=31
Reflections collected	3873
Independent reflections	3688
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3873/ 0 / 356
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,060
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0,024, wR2 = 0,060
R indices (all data)	R1 = 0,027, wR2 = 0,061
Absolute structure parameter	0,1(2)
Largest diff, Peak and hole	0,165 and -0,132 e Å <sup>-3</sup>

### 3.2.8. A $3\beta$ -acetoxi-16-bisz(metiltio)- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on szinton ekvivalens (105) előállítása és reakciói dinukleofil reagensekkel (96a, 98b-d)

#### 3.2.8.1. A $3\beta$ -acetoxi-16-bisz(metiltio)- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on szinton ekvivalens (105) előállítása

2,00 g (6,1 mmol)  $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (60b) 0 °C-os dimetilformamid oldatához (100 ml) 606 mg (15,2 mmol) nátrium-hidrid, 0,92 ml (15,2 mmol) szén-diszulfid és 0,94 ml (15,2 mmol) metil-jodid reagenst adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül 0 °C-on, majd 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet jeges-vízre öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A képződött termék (105) tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (diizopropil-éter/hexán, 30/70 v/v).

#### 3.2.8.2. Az 5'-metiltio-pirazol[4',3':16,17]- $13\alpha$ -androszt-5-én- $3\beta$ -ol (108a) és az 5'-metil-tiopirazolo[4',3':16,17]- $13\alpha$ -androszt-5-én- $3\beta$ -ol 3-acetát (108b) előállítása

150 mg (0,4 mmol)  $3\beta$ -acetoxi-16-bisz(metiltio)- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (105) metanolos oldatához (40 ml) adunk 0,65 ml hidrazin-hidrátot (96a). A reakcióelegyet 4 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A nyersterméket feloldjuk diklórmetánban, semlegesre mossuk,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítjuk, majd bepároljuk. A képződött termékek (108a, 108b) elválasztását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/kloroform, 10/90 v/v).

#### 3.2.8.3. A 2'-metil-, 2'-fenil-, 2'-amio- és 6'-metoxipirimidino[5',4':16,17]- $13\alpha$ -androszt-5-én- $3\beta$ -ol (109a-c) előállítása

100 mg (0,2 mmol)  $3\beta$ -acetoxi-16-bisz(metiltio)- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on-t (105) feloldunk 27 mg (1,2 mmol) NaOMe metanolos oldatában (40 ml), majd az oldathoz 110 mg (1,2 mmol) acetamidin-hidrokloridot (98b), 206 mg (1,2 mmol) benzamidin-hidrokloridot (98c) vagy 110 mg (1,15 mmol) guanidin-hidrokloridot (98d). A reakcióelegyet 2 órán keresztül forraljuk, majd vízzel elhígítjuk,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -tal kisózzuk. Ezután a kivált csapadékot szűrjük, diklórmetánban

feloldjuk, mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk. A képződött termék tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/kloroform, 10/90 v/v).

#### 3.2.8.4. A 16 $\alpha$ -metoxikarbonil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (110) előállítása

100 mg (0,2 mmol) 3 $\beta$ -acetoxi-16-bisz(metiltio)-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on-t (105) feloldunk 27 mg (1,2 mmol) NaOMe metanolos oldatában (40 ml) és 2 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet vízzel elhígítjuk, majd (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal kisézzük. Ezután a kivált csapadékot szűrjük, diklórmetánban feloldjuk, mossuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítjuk, majd bepároljuk. A képződött termék tisztítását oszlopkromatográfiás módszer alkalmazásával végezzük (etil-acetát/kloroform, 10/90 v/v).

#### 3.2.9. A 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) reakciója dinukleofil reagensekkel (96a, 96c-g), 112a-e, 113a, 113b és 111f előállítása

##### 3.2.9.1. A Pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (112a) előállítása, A módszer

158 mg (0,5 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) toluolos oldatához (5,0 mmol) 0,05 ml (1,0 mmol) hidrazin-hidrátot (96a) adunk. A reakcióelegyet 13 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A nyerstermék tisztítását oszlopkromatográfia alkalmazásával végezzük, eluensként metanol és diklórmetán elegyét használjuk (3/97, v/v).

##### 3.2.9.2. A pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (112a) előállítása, B módszer

100 mg (0,3 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) diklórmetános oldatához (5,0 mmol) 0,02 ml (0,4 mmol) hidrazin-hidrátot (96a) adunk, majd BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> diklórmetános oldatát (40%-os, 5 csepp) csepegtetjük. A reakció előrehaladtával fehér csapadék válik ki. 15 perc elteltével a kivált csapadékot szűrjük, mossuk, majd szárítjuk. A nyerstermék tisztítását

oszlopkromatográfiás módszerrel végezzük, eluensként metanol és diklórmetán elegyét (3/97, v/v) használjuk.

*3.2.9.3. A 16 $\alpha$ -formil-13 $\alpha$ -androszt-5,15-dién-3 $\beta$ -ol-17-on fenilhidrazon (113a) előállítása*

316 mg (1,0 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) toluolos oldatához (10,0 mmol) 0,06 ml (0,6 mmol) fenilhidrazint (96c) adunk. A reakcióelegyet 13 órás keverés után bepároljuk, majd diklórmetánban feloldjuk, semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers termék tisztítását oszlopkromatográfiával végezzük, eluensként metanol és diizopropil-éter elegyét (3/97, v/v) használjuk.

*3.2.9.4. A 2'-fenilpirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (112b) előállítása*

158 mg (0,5 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) metanolos oldatához (2,0 mmol) 0,06 ml (0,6 mmol) fenilhidrazint (96c) adunk, majd BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> diklórmetános oldatát (40%-os, 5 csepp) csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 4 órás keverés után vízzel elhígítjuk, szűrjük, majd semlegesre mossuk. A nyers termék tisztítását oszlopkromatográfiával végezzük, eluensként metanol és diizopropiléter elegyét (2/98, v/v) használjuk.

*3.2.9.5. Az 1'-(p-metilfenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (112c), 1'-(p-metoxifenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (112d), 1'-(p-klórfenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (112e) és a 16 $\alpha$ -formil-13 $\alpha$ -androszt-5,15-dién-3 $\beta$ -ol-17-on 4'-(klórfenil)hidrazon (113b), A módszer*

316 mg (1,0 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) toluolos oldatához (10 ml) 175 mg *p*-tolilhidrazint (96d), 192 mg *p*-metoxifenilhidrazint (96e) vagy 197 mg *p*-klórfenilhidrazint (1,1 mmol) (96f) és 61,5 mg (1,1 mmol) KOH metanolos oldatát (3 ml) adjuk. A reakcióelegyet 6 órás forralás után vízzel elhígítjuk, majd bepároljuk. A nyers termék tisztítását oszlopkromatográfiás módszerrel végezzük, eluensként metanol és diklórmetán elegyét használjuk (2/98 v/v).

3.2.9.6. Az 1'-(*p*-metilfenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (**112c**), 1'-(*p*-metoxifenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (**112d**), 1'-(*p*-klórfenil)pirazolo-[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol (**112e**) és a 16 $\alpha$ -metoximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol-17-on (**114**) előállítása, B módszer

316 mg (1,0 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**61a**) metanolos oldatához (10 mmol) 175 mg *p*-tolilhidrazint (**96d**), 192 mg *p*-metoxi-fenilhidrazint (**96e**) vagy 197 mg *p*-klórfenilhidrazint (1,1 mmol) (**96f**) reagens és 44 mg (1,1 mmol) NaOH metanolos oldatát (3 ml) adjuk, majd BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> diklórmétános oldatát (40%-os, 10 csepp) csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 2 óra keverés után vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, semlegesre mossuk. A nyerstermék tisztítását oszlopkromatográfiás módszerrel végezzük, eluensként metanol és diklórmétán elegyét használjuk (2/98 v/v).

3.2.9.7. A 16 $\alpha$ -formil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol-17-on 2,4-dinitrofenilhidrazon (**111f**) előállítása

316 mg (1,0 mmol) 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**61a**) toluolos oldatához (15,0 mmol) 218 mg (1,1 mmol) 2,4-dinitrofenilhidrazin reagenst (**96g**) adunk. A reakcióelegyet 6 óra keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A nyerstermék tisztítását oszlopkromatográfia alkalmazásával végezzük, eluensként metanol és diizopropiléter elegyét használjuk (2/98, v/v).

A vegyületek fizikai adatait az IXa. és IXb. melléklet tartalmazza.

A vegyületek NMR, valamint MS adatait a Xa. és Xb. melléklet tartalmazza.

A **105** vegyület röntgenkristallográfiás adatait a XI. melléklet tartalmazza.

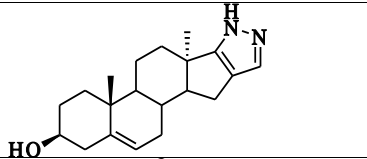
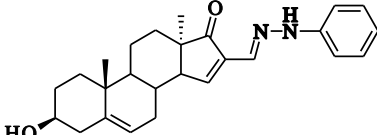
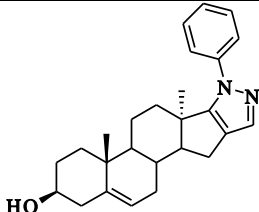
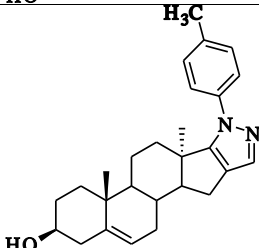
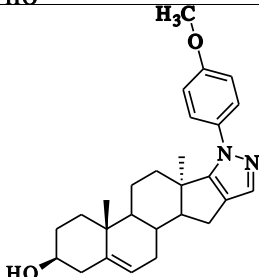
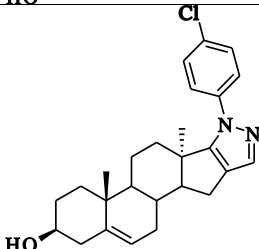
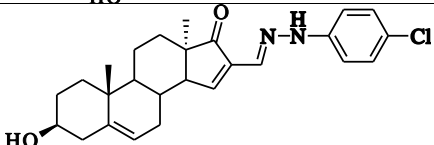
## IXa. melléklet

*A 3 $\beta$ -acetoxi-16-bisz(metiltio)-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on előállítás és átalakításai során keletkező vegyületek fizikai adatai*

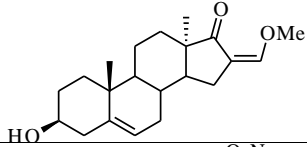
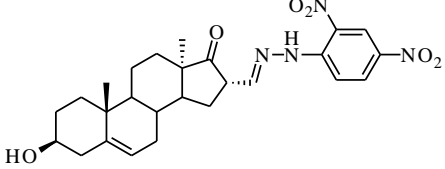
Szerkezeti képlet	Jel	T %	Op. [°C]	[ $\alpha$ ] <sup>20</sup> <sub>D</sub>	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>105</b>	58	62-63	-221 <sup>b</sup>	0.48 <sup>M</sup>	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 434.66
	<b>108a</b>	32	220-224	-204 <sup>b</sup>	0.26 <sup>N</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 400.59
	<b>108b</b>	63	175-178	-9 <sup>b</sup>	0.17 <sup>O</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> OS 358.55
	<b>109a</b>	85	138-140	-271 <sup>b</sup>	0.44 <sup>N</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 368.52
	<b>109b</b>	60	195-197	-150 <sup>b</sup>	0.59 <sup>N</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 430.60
	<b>109c</b>	54	139-141	-123 <sup>b</sup>	0.20 <sup>N</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 369.51
	<b>110</b>	83	108-110	-340 <sup>b</sup>	0.40 <sup>N</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 346.30

## IXb. melléklet

*A 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on átalakításai során keletkező vegyületek fizikai adatai*

Szerkezeti képlet	Jel	T %	Op. [°C]	$[\alpha]^{20}_D$	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	112a	69/58	276-280	-72 <sup>b</sup>	0.24 <sup>o</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O 312.46
	113a	31/-	124-128	+7 <sup>b</sup>	0.80 <sup>o</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 404.54
	112b	-/6	116-120	-	0.24 <sup>M</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O 388.56
	112c	43/46	126-130	-208 <sup>b</sup>	0.24 <sup>l</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 402.58
	112d	68/39	220-224	-204 <sup>b</sup>	0.26 <sup>o</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 418.58
	112e	23/46	205-507	-252 <sup>b</sup>	0.28 <sup>l</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O 423.00
	113b	17/-	152-156	-	0.24 <sup>l</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 439.00



Szerkezeti képlet	Jel	T%	Op. [°C]	[ $\alpha$ ] <sup>20</sup> <sub>D</sub>	R <sub>f</sub>	Összegképlet M <sub>r</sub>
	<b>114</b>	-/28	83- 89	-38 <sup>b</sup>	0.43 <sup>K</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> 330.47
	<b>111f</b>	73/-	149- 153	-43 <sup>b</sup>	0.32 <sup>O</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 496.57

## Xa. melléklet

*A 3 $\beta$ -acetoxi-16-bisz(metiltio)-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on átalakításai során keletkező  
vegyületek NMR és MS adatai*

## 105

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,83 (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,01 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,02 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,45 és 2,46 (2xs, S- $\text{CH}_3$  és S'- $\text{CH}_3$ ), 2,62 (d,  $J$  = 16,8 Hz) és 2,88 (dd,  $J$  = 16,8 Hz,  $J$  = 6,6 Hz):  $\text{H}_2$ -15, 4,60 (m, H-3), 5,39 (m,  $J$  = 2,4 Hz, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17,4 (SCH<sub>3</sub>), 19,0 (2C, S- és 19-CH<sub>3</sub>), 21,3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ ), 22,7, 25,6 (C-18), 27,5, 32,1, 32,9, 34,8, 35,5, 36,6, 36,8 (C-10), 37,8, 47,8, 48,4, 52,1 (C-13), 73,7 (C-3), 121,8 (C-6), 133,8 (C-16), 139,3 (C-5), 151,3 (C-16a), 170,4 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 204,4 (C-17) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 434 [ $\text{M}^+$ ], 374, 327, 311, 84, 49.

## 108a

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,78 (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,16 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,41 (s, SCH<sub>3</sub>), 2,89 (dd,  $J$  = 14,7 Hz,  $J$  = 5,8 Hz, H-15) 3,53 (m, H-3), 5,35 (m, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17,9 (SCH<sub>3</sub>), 19,0 (C-19), 22,4, 27,6, 28,9 (C-18), 31,4, 33,4, 33,6, 35,6, 36,9 (C-10), 41,9, 42,4 (C-13), 42,5, 48,4, 60,5, 71,7 (C-3), 121,2 (C-6), 124,5 (C-4'), 129,0 (C-5'), 132,3 (C-5'), 140,3 (C-5), 165,2 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 358 [ $\text{M}^+$ ], 343, 325.

## 108b

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,80 (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,17 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,03 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,41 (s, SCH<sub>3</sub>), 2,89 (dd,  $J$  = 14,8 Hz,  $J$  = 5,8 Hz, H-15), 4,60 (m, H-3), 5,39 (m, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17,8 (SCH<sub>3</sub>), 19,0 (C-19), 21,4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ ), 22,3, 27,5, 27,6, 28,9 (C-18), 33,4, 33,5, 35,5, 36,6, 37,0 (C-10), 37,8, 42,4 (C-13), 48,3, 60,2, 73,9 (C-3), 122,2 (C-6), 124,4 (C-4'), 132,3 (C-5'), 139,1 (C-5), 165,2 (C-3'), 170,6 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{O}$ ) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 400 [ $\text{M}^+$ ], 340, 325, 232, 167, 43.

## 109a

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,73 (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,06 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,62 ( $\text{CH}_3$ -2'), 2,90 (dd,  $J$  = 15,8 Hz,  $J$  = 6,0 Hz, H-15), 3,52 (m, H-3), 3,97 (s, OCH<sub>3</sub>), 5,35 (m, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19,0 (C-19), 22,8, 25,8 ( $\text{CH}_3$ -2'), 27,9 (C-18), 29,6, 31,9, 32,9, 33,4, 35,5, 36,8, 36,9 (C-10), 42,0 (C-4), 47,9 (C-13), 48,0, 52,8 (OCH<sub>3</sub>), 53,1, 71,6 (C-3), 114,7 (C-5'), 121,1 (C-6), 140,4 (C-5), 166,3 és 166,9: (C-2', -6'), 179,1 (C-4') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 368 [ $\text{M}^+$ ], 353, 177, 87, 45.

## 109b

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,70$  (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,11 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,58 (d,  $J = 16,1$  Hz) és 3,00 (dd,  $J = 16,1$  Hz,  $J = 6,1$  Hz):  $\text{H}_2$ -15, 3,51 (m, H-3), 4,10 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,36 (m, H-6), 7,45 (m, H-3'', -4'', -5''), 8,51 (d,  $J = 8,1$  Hz, H-2'', -6'') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19,0$  (C-19), 22,6, 28,0 (C-18), 30,0, 31,4, 32,5, 33,2, 35,5 36,8 (C-10), 36,9, 41,9, 48,0, 47,9 (C-13), 52,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 53,1, 71,6 (C-3), 115,9 (C-5'), 121,0 (C-6), 128,1 és 128,2 (2x2C, C-2'', -3'', -4'', -5''), 130,0 (C-4''), 138,3 (C-1''), 140,2 (C-5), 163,5 (C-6'), 166,4 (C-2'), 179,5 (C-4') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 430 [ $\text{M}^+$ ], 415, 319, 251, 239, 118.

## 109c

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta = 0,65$  (s,  $\text{H}_3$ -19), 0,94 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,28 (d,  $J = 14,8$  Hz) és 2,76 (dd,  $J = 14,8$  Hz,  $J = 5,9$  Hz):  $\text{H}_2$ -15, 3,24 (m, H-3), 3,79 (s, OMe), 4,61 (d,  $J = 4,5$  Hz, 3-OH) 5,26 (m, H-6), 6,28 (s,  $\text{NH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO):  $\delta = 18,8$  (C-19), 22,3, 27,6 (C-18), 29,2, 31,2, 32,1, 32,7, 35,2, 36,5, 36,6, 41,9, 47,2, 47,6, 52,0, 52,5, 70,0 (C-3), 104,7 (C-5'), 120,3 (C-6), 140,5 (C-5), 163,7 (C-6'), 166,5 (C-2'), 179,6 (C-4') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 369 [ $\text{M}^+$ ], 354, 178.

## 110

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,81$  and 1,03 (2xs, 2x3H, 18-,19- $\text{H}_3$ ), 3,24 (dd, 1H,  $J=10,8\text{Hz}$ ,  $J=9,1\text{Hz}$ , 16-H), 3,48 (m, 1H, 3-H), 3,73 (s, 3H, OMe), 5,33(m, 1H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19,0$  (C-19), 22,9, 24,5 (C-18), 27,0, 31,3, 31,9, 32,91, 34,5, 36,6 (C-10), 36,8, 41,9, 47,7, 49,1, 51,0 (C-13), 52,1, 52,5, 71,5 (C-3), 120,6 (C-6), 140,3 (C-5), 170,1 (C-16a), 214,0 (C-17) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 346 (100) [ $\text{M}^+$ ], 328 (45), 313 (48), 213 (40), 155 (72), 105 (58), 91 (52)

## Xb. melléklet

*A 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on átalakításai során keletkező vegyületek NMR és MS adatai*

**112a**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta$  = 0,66 (s, H<sub>3</sub>-19), 1,05 (s, H<sub>3</sub>-18), 2,26 (d,  $J$  = 14,5 Hz) és 2,80 (dd,  $J$  = 14,5 Hz,  $J$  = 5,9 Hz): H<sub>2</sub>-15, 3,25 (m, H-3), 4,61 (s, 3-OH), 5,27 (m, H-6), 7,20 (s, H-5') ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 18,7 (C-19), 21,9, 26,9, 29,0 (C-18), 31,2, 33,0, 33,3, 35,1, 36,4, 36,5, 41,0, 41,9, 48,0, 60,0, 70,0 (C-3), 120,3 (C-6), 120,5 (C-4'), 124,0 (C-5'), 163,1 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 312 [M<sup>+</sup>], 297, 279, 201, 133, 121.

**113a**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,89 (s, H<sub>3</sub>-19), 1,14 (s, H<sub>3</sub>-18), 3,53 (m, H-3), 5,36 (m, H-6), 6,87 (t,  $J$  = 7,5 Hz, H-4''), 7,07 (d,  $J$  = 7,5 Hz, H-2'', -6''), 7,25 (t,  $J$  = 7,5 Hz, H-3'', -5''), 7,46 (s, H-16a), 7,90 (s, NH), 8,00 (d,  $J$  = 3,5 Hz, H-15) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17,8 (C-19), 20,1, 25,7 (C-18), 29,1, 31,1, 32,6, 36,3, 36,7, 37,7, 41,7, 46,1, 48,1, 54,9, 71,5 (C-3), 112,7 (2C, C-2, -6'), 120,2 és 120,3: C-6, -15, 128,0 (C-4'), 129,2 (2C, C-3', -5'), 136,0 (C-1'), 140,1 (C-5), 144,2 (C-16), 157,9 (C-16a), 212,3 (C-17) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 404 [M<sup>+</sup>], 220, 171, 144, 93, 77.

**112b**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,78 (s, H<sub>3</sub>-19), 1,30 (s, H<sub>3</sub>-18), 2,33 (d,  $J$  = 14,4 Hz) és 2,94 (dd,  $J$  = 14,4 Hz,  $J$  = 6,0 Hz): H<sub>2</sub>-15, 3,50 (m, H-3), 5,35 (m, H-6), 7,34 (s, H-5'), 7,44 (átfedő multiplett, H-2'', -3'', -4'', 5'', 6'') ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18,8 (C-19), 22,0, 27,3, 28,6 (C-18), 31,3, 32,6, 33,5, 35,5, 36,8, 36,9 (C-10), 41,9, 44,0 (C-13), 48,5, 62,3, 71,6 (C-3), 121,2 (C-6), 124,9 (2C, C-2', -6'), 126,6 (C-4''), 127,8 (C-4'), 128,8 (2C, C-3'', -5''), 135,3 (C-5'), 140,2 (C-5), 140,3 (C-1'), 165,4 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 388 [M<sup>+</sup>], 373, 87, 59, 45.

**112c**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,77 (s, H<sub>3</sub>-19), 1,27 (s, H<sub>3</sub>-18), 2,31 (d,  $J$  = 14,5 Hz) és 2,91 (dd,  $J$  = 14,5,  $J$  = 6,0 Hz): H<sub>2</sub>-15, 2,40 (s, 4''-CH<sub>3</sub>), 3,49 (m, H-3), 5,36 (m, H-6), 7,22 (d,  $J$  = 8,5 Hz, H-2'', -6''), 7,31 (d,  $J$  = 8,5 Hz, H-3'', -5''), 7,31 (s, H-5') ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18,7 (C-19), 21,0, 21,9, 27,3, 28,5 (C-18), 31,1, 32,5, 33,4, 35,4, 36,7, 36,8, 41,8, 43,8, 48,4, 62,1, 71,3 (C-3), 121,0 (C-6), 124,7 (2C, C-2'', -6''), 126,1 (C-4'), 129,3 (2C, C-3'', -5''), 135,0 (C-5'), 137,7 és 137,8 (C-1'', 4''), 140,2 (C-5), 153,8 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 402 [M<sup>+</sup>], 387, 369, 171, 91.

**112d**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,79$  (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,25 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,31 (d,  $J = 14,5$  Hz) és 2,92 (dd,  $J = 14,5$  Hz,  $J = 5,8$  Hz):  $\text{H}_2$ -15, 3,49 (m, H-3), 3,85 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,36 (m, H-6), 6,93 (d,  $J = 8,9$  Hz, H-2'', -6''), 7,30 (s, H-5'), 7,33 (d,  $J = 8,9$  Hz, H-3'', -5'') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18,8$  (C-19), 22,0, 27,4, 28,6 (C-18), 31,3, 32,6, 33,5, 35,5, 36,8, 36,9, 41,9, 43,7, 48,4, 55,4, 62,1, 71,5 (C-3), 113,9 (2C, C-3'', -5''), 121,2 (C-6), 125,9 (C-4'), 126,4 (2C, C-2'', -6''), 133,5 (C-1''), 134,9 (C-5'), 140,2 (C-5), 154,0 (C-3'), 159,1 (C-4'') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 418 [ $\text{M}^+$ ], 403, 385, 187.

**112e**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,77$  (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,29 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,32 (d,  $J = 14,5$  Hz) és 2,92 (dd,  $J = 14,5$  Hz,  $J = 5,5$  Hz):  $\text{H}_2$ -15, 3,50 (m, H-3), 5,36 (m, H-6), 7,34 (s, H-5'), 7,4 (dd,  $J = 16,5$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, H-2'', -3'', -5'', -6'') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18,8$  (C-19), 21,9, 27,2, 28,5 (C-18), 31,2, 32,6, 33,4, 35,3, 36,9, 36,8, 41,8, 44,0, 48,4, 62,3, 71,4 (C-3), 121,1 (C-6), 125,8 (2C, C-2'', -6''), 127,0 (C-4'), 129,0 (2C, C-3'', -5''), 133,4 (C-4''), 135,8 (C-5'), 138,8 (C-1''), 140,2 (C-5), 153,8 (C-3') ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 422 [ $\text{M}^+$ ], 407, 119, 57.

**113b**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,89$  (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,14 (s,  $\text{H}_3$ -18), 3,53 (m, H-3), 5,36 (m, H-6), 7,00 (d,  $J = 9,0$  Hz, H-2', -6'), 7,21 (d,  $J = 9,0$  Hz, H-3', -5'), 7,45 (s, H-16a), 7,75 (s, NH), 8,00 (d,  $J = 3,0$  Hz, H-15) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17,8$  (C-19), 20,2, 29,2 (C-18), 31,2, 32,8, 36,4, 36,8, 37,8, 41,8, 41,9, 46,2, 48,2, 55,0, 71,6 (C-3), 113,9 (2C, C-2', -6'), 120,4 (C-6), 125,0 (C-15), 129,2 (2C, C-3', -5'), 135,8 és 138,1 (C-1', -4'), 141,1 (C-5), 142,7 (C-16), 158,4 (C-16a), 211,8 (C-17) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 438 [ $\text{M}^+$ ], 73, 57, 41.

**114**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,82$  (s,  $\text{H}_3$ -19), 0,98 (s,  $\text{H}_3$ -18), 2,39 (dd,  $J = 16,0$  Hz,  $J = 1,0$  Hz) és 2,62 (dd,  $J = 16,0$  Hz,  $J = 6,5$  Hz):  $\text{H}_2$ -15, 3,52 (m, H-3), 3,84 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,36 (m, H-6), 7,26 (s, H-16a) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19,1$  (C-19), 22,9, 25,5 (C-18), 26,6, 31,3, 31,5, 32,9, 35,2, 36,7, 36,8, 41,9, 47,9, 48,8, 50,7, 61,6, 71,6 (C-3), 114,1 (C-16), 121,0 (C-6), 140,2 (C-5), 156,0 (C-16a), 210,3 (C-17) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 330 [ $\text{M}^+$ ], 312, 231, 213, 139, 105, 91, 79, 41.

**111f**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,89 (s,  $\text{H}_3$ -19), 1,03 (s,  $\text{H}_3$ -18), 3,36 (m, H-16), 3,54 (m, H-3), 5,40 (m, H-6), 7,59 (d,  $J$  = 5,2 Hz, H-16a), 7,91 (d,  $J$  = 9,5 Hz, H-2'), 8,30 (dd,  $J$  = 9,5 Hz,  $J$  = 2,5 Hz, H-5'), 9,12 (d,  $J$  = 2,5 Hz, H-3'), 11,11 (s, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19,1 (C-19), 23,0, 25,0 (C-18), 27,0, 31,3, 32,0, 33,1, 34,5, 36,7, 36,8, 41,8, 47,7, 49,1, 50,2, 50,8, 71,6 (C-3), 116,4 (C-16a), 120,6, 123,4, 129,1 (C-2'), 129,9 (C-5'), 138,1 (C-4'), 140,3 (C-5), 144,9 (C-1'), 148,7 (C-3'), 217,6 (C-17) ppm.

EI-MS (70 eV)  $m/z$  (%) = 496 [ $\text{M}^+$ ], 462, 213, 183, 145, 105, 91, 79.

## XI. melléklet

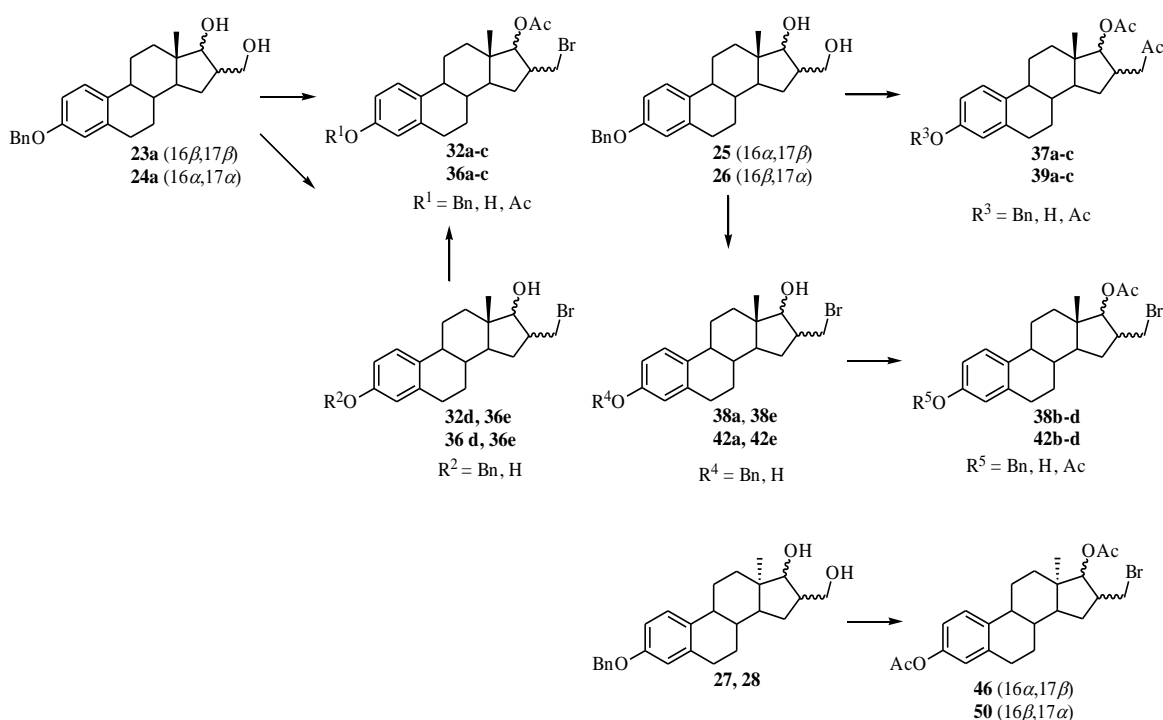
## 105 röntgenkristallográfiás adatai:

## Crystal data and structure refinement:

Empirical formula	$C_{24}H_{37}O_3S_2$
Formula weight	463.67
Temperature	100 K
Wavelength	1.54178
Crystal system	tetragonal
Space group	P4
Unit cell dimensions	$a = 18.314(19) \text{ \AA}$ $\alpha = 90 \text{ deg.}$ $b = 18.317(19) \text{ \AA}$ $\beta = 90 \text{ deg.}$ $c = 14.540(13) \text{ \AA}$ $\gamma = 90 \text{ deg.}$
Volume, Z	$4878(8) \text{ \AA}^3, 4$
Density (calculated)	$1.263 \text{ g/cm}^3$
F(000)	2000
Crystal size	$0.20 \times 0.10 \times 0.10 \text{ mm}$
Theta range for data collection	$3.41 \text{ to } 59.06 \text{ deg.}$
Limiting indices	$-20 \leq h \leq 20, -20 \leq k \leq 20, -16 \leq l \leq 16$
Reflections collected	3515
Independent reflections	3272
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	3515 / 24 / 305
Goodness-of-fit on $F^2$	1.046
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.028, wR2 = 0.068$
R indices (all data)	$R1 = 0.032, wR2 = 0.070$
Absolute structure parameter	$-0.018(15)$
Largest diff. Peak and hole	$0.305 \text{ and } -0.281 \text{ e \AA}^{-3}$

## 4. Összefoglaló

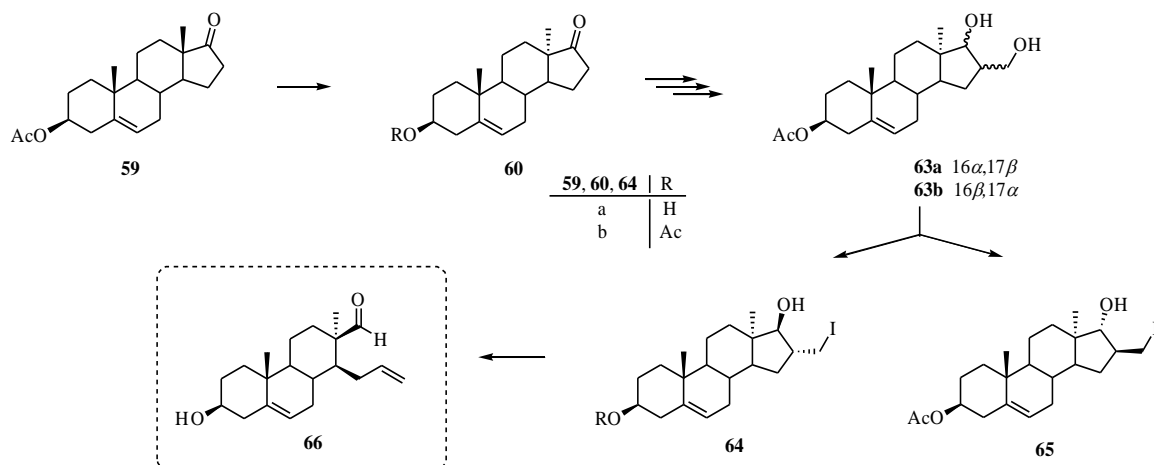
A 3-benziloxi-16-hidroxi-17- $\beta$ -13,5(10)-trién-3,17-diol (**23a**, **24a**, **25**, **26**) és a 3-benziloxi-16-hidroxi-17- $\alpha$ -13,5(10)-trién-3,17-diol (**27**, **28**) izomerekből kiindulva hidrogén-bromid és ecetsav jelenlétében a frontoldali szomszédcsoport részvétellel értelmezhető sztereospecifikus reakcióval előállítottuk a  $13\beta$  sorban a *cisz* 17-acetoxi,16-brómmetil (**32a-c**, **36a-c**) és a *transz* 17-acetoxi,16-acetoximetil (**37**, **39**), továbbá a  $13\alpha$  sorban a *transz* 17-acetoxi,16-brómmetil (**46**, **50**) származékokat (1. ábra). A  $13\beta$  sorban a *transz*-izomerek esetében a 17-acetoxi,16-brómmetil vegyületek (**38c-e**, **42c-e**) előállítását **25**-ből és **26**-ből kerülő úton, az APPEL-reakcióval valósítottuk meg. A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében a 3-as helyzetben hidroxil funkciót tartalmazó **32b**, **32e**, **36b**, **36e**, **38c**, **38e**, **42c**, **42e** vegyületek receptorkötődési vizsgálatára került sor, amelyek alapján a  $16\alpha$ -brómmetil,17 $\beta$ -ol ösztrozonszármazék (**38e**) jó ösztrogén receptor ligandnak bizonyult<sup>91</sup>.



1. ábra



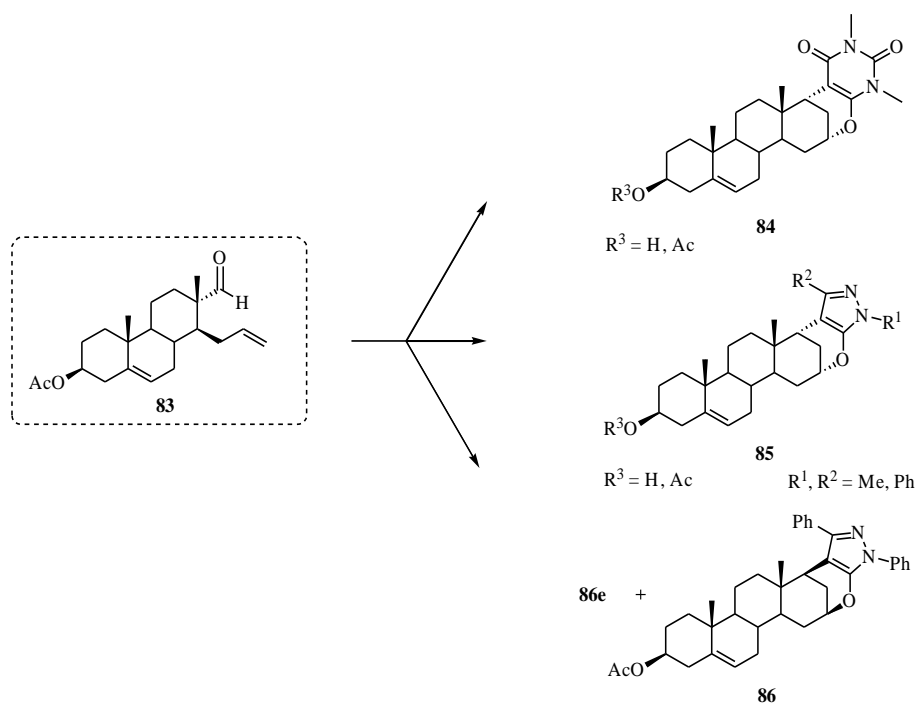
A  $3\beta$ -acetoxi-androszt-5-én-17-on (**59b**) epimerizációja során a  $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**60b**) keletkezett<sup>92</sup>. A  $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-on (**60b**) etilformiáttal végzett CLAISEN-kondenzációját követő  $\text{NaBH}_4$ -es redukcióval sztereoszelektíven állítottuk elő a *transz*- $3\beta$ -acetoxi-16-hidroximetil- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-olokat (**63a**, **63b**). A diolok (**63a**, **63b**) primer hidroxilcsoportját szelektív jódozással jó kilépő csoporttá alakítottuk, így a GROB-féle fragmentáció kiindulási anyagaihoz jutottunk (**64b**, **65**). Alkalikus körülmények között a **64b** fragmentálódása során a megfelelő *cisz*-16,17-szekoaldehid (**66**) képződött<sup>93</sup> (2. ábra).



2. ábra

A **60b** és a **64b** hidrolízisével a receptorkötődés szempontjából fontos, 3-as helyzetben hidroxilcsoporttal rendelkező **60a** és **64a** származékokat állítottunk elő, majd a Szegedi Biológiai Központ Molekuláris Neurobiológiai Kutatócsoportja vizsgálta a vegyületek neuroprotektív hatását.

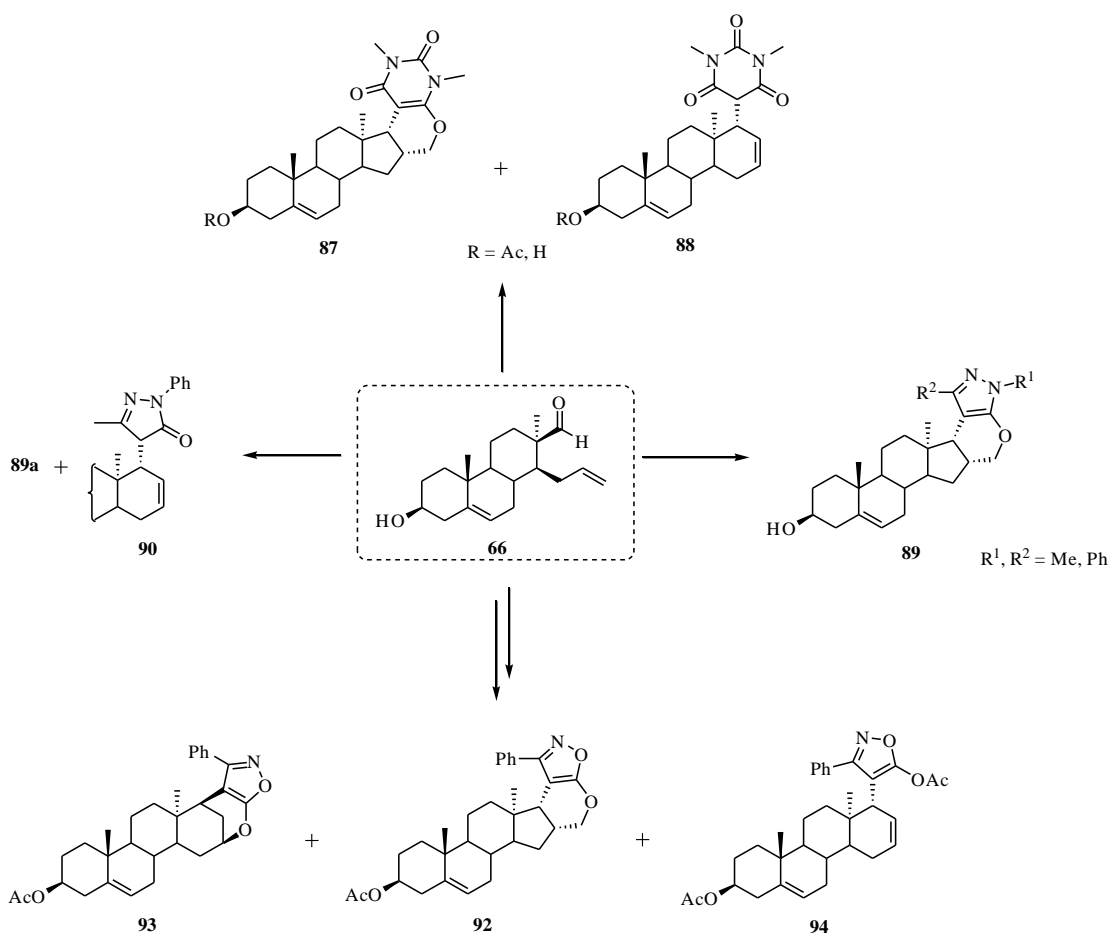
Elvégeztük a *cisz*-16,17-szekoaldehid (**66**) és a  $13\beta$ -androsztán sorban előállított *transz*-16,17-szekoaldehid (**83**) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciójának összehasonlító vizsgálatát. A  $13\beta$  sorban kemo-, regio- és sztereoszelektív reakcióban áthidalt D-homoszteroidok (**84**, **85**, **86**) képződését tapasztaltuk (3. ábra).



3. ábra

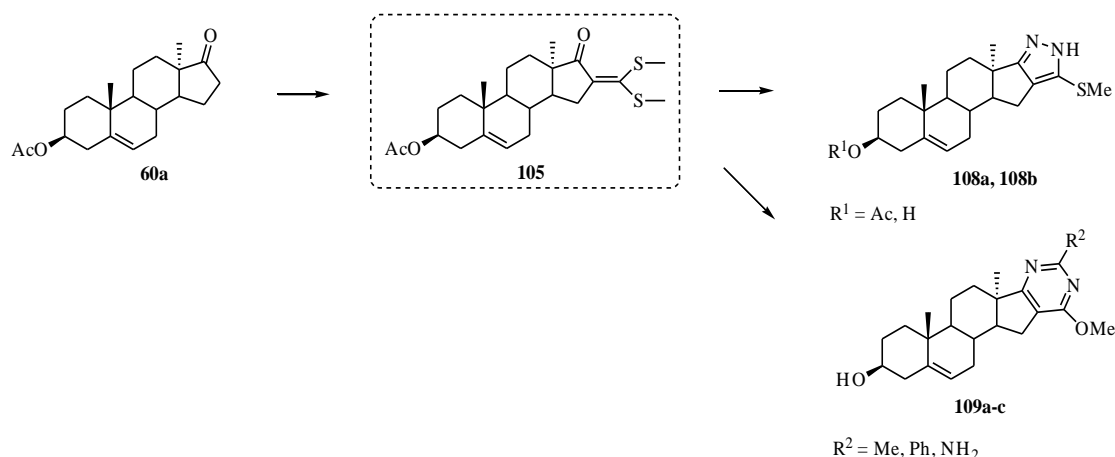
A  $13\alpha$  sorban a dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciót csökkent kemo- és regioszelektivitás jellemzi. A reagens szerkezetétől függően kondenzált típusú **87**, **89**, **92**, áthidalt **93** és a D-gyűrűben telítetlen **88**, **90**, **94** D-homoszteroidok keletkeztek (4. ábra).

A dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciónak a  $13\beta$  és a  $13\alpha$  sorban tapasztalt kemo- és regioszelektivitásbeli eltérését a  $13\beta$  és a  $13\alpha$  sor vázszerkezetének eltérő flexibilitásával értelmeztük.



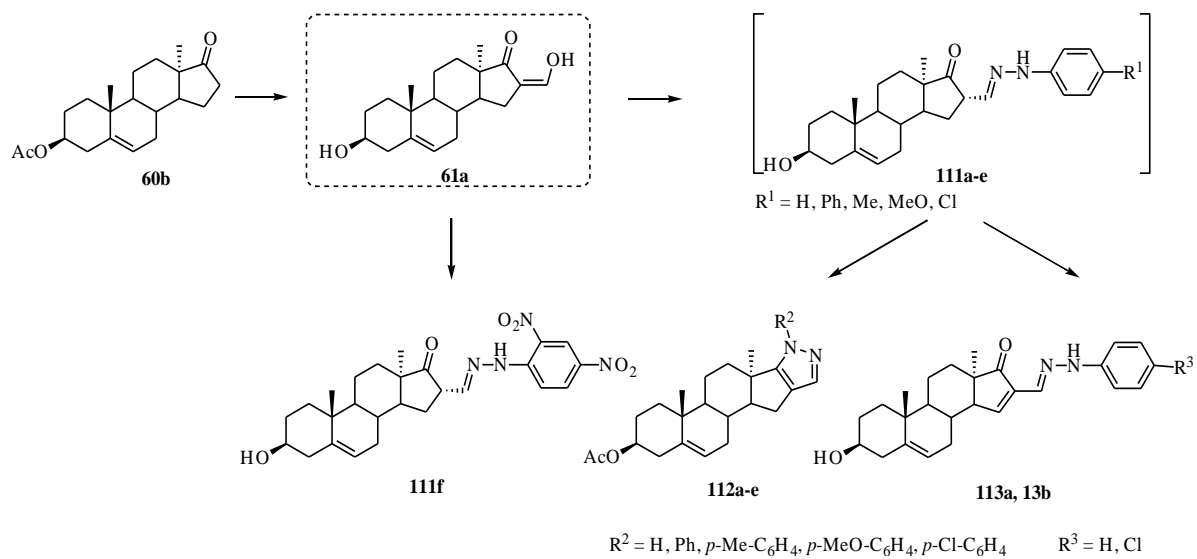
4. ábra

Megvalósítottuk a pirazolo[4',3':16,17]- és pirimidino[4',3':16,17]-szteroid-származékok előállítását részben  $\alpha$ -oxoketén-ditioacetál szinten ekvivalensből (105) kiindulva. A 105 és hidrazin (96a), amidin (98b), benzidin (98c) és guanidin (98d) dinukleofil reagensek reakciója során a kívánt 108 és 109a-c termékek keletkeztek (5. ábra).



5. ábra

A  $3\beta$ -acetoxi- $13\alpha$ -androszt-5-én-17-onból (**60b**) előállított 16-hidroxi-metilidén-17-ketoszteroid (**61a**) is kiváló szinten ekvivalense heterociklusos szteroidszármazékok előállításának. A **61a** és hidrazin, fenilhidrazin és szubsztituált fenilhidrazin reagensek szubsztituensének elektronikus tulajdonságai befolyásolták annak mono-, illetve dinukleofilként történő viselkedését. Elektronküldő szubsztituenst ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ) tartalmazó aromás gyűrű, illetve hidrogén esetében a hidrazin (**96d**, **96e**) dinukleofilként viselkedik, **112c**, **112d** és **112a** kondenzált heterociklusos származékok keletkeztek. A reakciókörülményei között a fenilhidrazin (**96c**) mononukleofilként a D-gyűrűben telítetlen **113a**, illetve a 2,4-dinitrofenilhidrazin (**96g**) szintén mononukleofilként **111f** 16a-fenilhidrazon termék képződését eredményezte. Az ambivalens elektronikus karakterrel rendelkező *p*-helyzetben klórt tartalmazó aromás gyűrű esetében a hidrazin (**96f**) reakciója dinukleofilként **112e** kondenzált, mononukleofilként a D-gyűrűben telítetlen 16a-(*p*-klórfenil)hidrazon (**113b**) szteroidszármazék kialakulásához vezetett. A reakciókörümény módosításával, LEWIS-sav katalizátor alkalmazásával a **112b** kondenzált származék előállítását is sikerült megvalósítani<sup>94</sup> (**6. ábra**).



6. ábra

## 5. Summary

The reactions of the four possible isomers of 3-benzyloxy-16-hydroxymethylestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (**23a**, **24a**, **25**, **26**) and the two *trans* isomers of 16-hydroxymethyl-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol (**27**, **28**) in the presence of HBr and acetic acid were studied (*Scheme 1*). Depending on the reaction conditions, the two *cis* isomers in the 13 $\beta$  series (**23a**, **24a**) and the two *trans* isomers in the 13 $\alpha$  series (**27**, **28**) were transformed into 16-bromomethyl estradiol derivatives (**32a-c**, **36a-c**, **46**, **50**). The mechanism of the process can be interpreted as involving front-side neighbouring group participation. Under similar experimental conditions, 17-acetoxy-16-acetoxymethyl estradiol derivatives (**37**, **39**) were obtained from the two *trans* isomers in the 13 $\beta$  series. The two *trans* 17-acetoxy-16-bromomethyl isomers were synthesized in two steps, with the APPEL reaction as key step. Compounds **32b**, **32e**, **36b**, **36e**, **38c**, **38e**, **42c** and **42e** were tested in radioligand-binding assays in the Institute of Pharmacodynamics and Biopharmacy at the University of Szeged<sup>91</sup>.

The *cis* 16,17-*seco*-aldehyde (**66**) was obtained from 3 $\beta$ -acetoxy-13 $\alpha$ -androst-5-en-17-one (**60b**) in six steps with GROB fragmentation as key step. This *seco*-steroid, containing a formyl group and an unsaturated side-chain in a sterically favourable *cis* position, is a useful synthon for the synthesis of novel heterocycles condensed to the 3 $\beta$ -acetoxy-13 $\alpha$ -androst-5-en-17-one (**60b**) skeleton. **60b** was formed by epimerization of 3 $\beta$ -acetoxyandrost-5-en-17-one (**59b**). After CLAISEN condensation of 3 $\beta$ -acetoxy-13 $\alpha$ -androst-5-en-17-one (**60b**) with ethyl formate, the two *trans* isomers of 3 $\beta$ -acetoxy-16-hydroxymethyl-13 $\alpha$ -androst-5-en-17-ol (**63a**, **63b**) were formed in the presence of NaBH<sub>4</sub> by stereoselective reduction. The primary hydroxy group of **63a** and **63b** was then transformed into a good leaving group by selective iodination, resulting in **64b** and **65**. **64b** was used as starting material for GROB fragmentation. Under alkaline reaction conditions, the fragmentation of **64b** furnished the *cis* 16,17-*seco*-aldehyde (**66**) (*Scheme 2*)<sup>92,93</sup>.

**60b** and **64b** were deprotected for study of the neuroprotective effects of **60a** and **64a**. The hydroxy group on C-3 in **60a** and **64a** is necessary for the receptor

binding of the molecules. These examinations were performed by the Molecular Neurobiological Research Group at the Biological Research Centre in Szeged.

DK-IMHDA reactions of both *trans* 16,17-*seco*-aldehyde (**83**) and *cis* 16,17-*seco*-aldehyde (**66**) were studied. For the *trans* compound (**83**) in the 13 $\beta$  series, bridged D-homosteroid derivatives (**84**, **85**, **86**) were formed in a chemo-, regio- and stereoselective DK-IMHDA reaction (*Scheme 3*). The DK-IMHDA reaction is characterized by lower chemoselectivity in the 13 $\alpha$  series than in the 13 $\beta$  series. Depending on the structure of the reagent, the *cis* 16,17-*seco*-aldehyde (**66**) was transformed into D-heteroannulated steroids (**87**, **89** and **92**), bridged (**93**) and unsaturated D-homosteroids (**88**, **90** and **94**) (*Scheme 4*). The differences in structure flexibility of the sterane skeleton in the 13 $\beta$  and 13 $\alpha$  series led to differences in chemoselectivity in the DK-IMHDA reactions in the 13 $\beta$  and 13 $\alpha$  series.

Steroidal [16,17-*c*]pyrazoles and pyrimidines were synthesized from the  $\alpha$ -oxoketene dithioacetal synthon (**105**). The reactions of **105** with hydrazine (**96a**), acetamidine (**98b**), benzamidine (**98c**) or guanidine (**98d**) as dinucleophile furnished the corresponding D-heteroannulated steroids (**108** and **109a-c**) (*Scheme 5*).

*N*-Substituted pyrazolo-anellated derivatives of 3 $\beta$ -hydroxy-13 $\alpha$ -androst-5-ene (**60b**) were synthesized by reacting 3 $\beta$ -hydroxy-16-hydroxymethylidene-13 $\alpha$ -androst-5-en-17-one (**61a**) with hydrazine (**96a**), phenylhydrazine (**96c**) or substituted phenylhydrazine (**96d-g**) as dinucleophiles. Depending on the electronic character of the hydrazine substituent, the reagent can behave as a mono- or dinucleophile. It was assumed that phenylhydrazine derivatives containing electron-donating groups (CH<sub>3</sub> and OCH<sub>3</sub>) on their aromatic ring (**96d**, **96e**) and the hydrazine (**96a**) behaved as dinucleophiles furnishing the D-heteroannulated heterocyclic steroid derivatives (**112c**, **112d** and **112a**). Under the same reaction conditions, phenylhydrazine (**96c**) and 2,4-dinitrophenylhydrazine (**96g**) reacted only as mononucleophiles, yielding unsaturated 16 $\alpha$ -phenylhydrazone (**113a**) and 16 $\alpha$ -(2,4-dinitrophenyl)hydrazone (**111f**), respectively; no anellated compounds were isolated. The formation of **113a** can be

explained by an additional autooxidation of **111a**. The reaction of *p*-chlorophenylhydrazine (**96f**) (which has an ambivalent electronic character) as a mononucleophile resulted in D-heteroannulated derivatives (**112e**), while as a dinucleophile it furnished the product **113b** via the autooxidation of **111b**. 16-Hydroxymethylidene-13 $\alpha$ -androst-5-en-17-one (**61a**) condensed with phenylhydrazine to give the D-heteroannulated derivatives **112b** only in the presence of a LEWIS acid catalyst. With 2,4-dinitrophenylhydrazine in the presence of a LEWIS acid catalyst, no reaction was observed<sup>94</sup> (*Scheme 6*).



## 6. Irodalomjegyzék

1. Batist, J.N.M.; Slobbe, A.F.M.; Marx, A.F. *Steroids* **1989**, *54*, 321.
2. Yaremenko, F.G.; Khvat, A.V. *Mendeleev Commun.* **1994**, 187.
3. Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487.
4. Zsigmond, Á.; Kecskeméti, A.; Bogár, K.; Notheisz, F.; Mernyák, E. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 520.
5. Bowers, A.; Denot, E.; Blanca, S.M.; Ringold, H.J. *Tetrahedron* **1959**, *7*, 153.
6. Bowers, A.; Cuellár, I.L.; Ringold, H.J. *Tetrahedron* **1959**, *7*, 138.
7. Tapolcsányi, P.; Wölfling, J.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider Gy. *Steroids* **2002**, *67*, 671.
8. Pouzar, V.; Černý, I.; Hill, M.; Bičiková, M.; Hampl, R. *Steroids* **2005**, *70*, 739.
9. Jovanović-Šanta, S.; Petrović, J.; Andrić, S.; Kovačević, R.; Durendić, E.; Sakać, M.; Lazar, D.; Stanković, S. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 475.
10. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2006**, *68*, 277.
11. Frank, É.; Wölfling, J.; Aukszi, B.; König, V.; Schneider T.R.; Schneider, Gy. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6843.
12. Florence, C. E.; de Groot, S.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5363.
13. Doorenbos, N.J.; Dorn, C.P. *J. Pharm. Sci.* **1962**, *51*, 414.
14. de Ruggieri P.; Gandolfi C.; Chiaramonti, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 269.
15. de Ruggieri, P.; Gandolfi, C.; Chiaramonti, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 289.
16. Clinton, R.O.; Clarke, R.L.; Stonner, F.W.; Manson, A.J.; Jennings, K.F.; Phillips, D.K. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2800.
17. Robinson, C.H.; Bruce, N.F.; Oliveto, E.P. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 793.
18. Raman, S.P.; Chmielewicz, Z.F.; Bardos, T.J. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 678.
19. Romo, J.; Rodríguez-Hahn, L.; Jiménez, M. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2807.
20. Xenos, C.D.; Catsoulacos, P. *Synthesis*, **1985**, 307.
21. Tietze, L.F.; Wölfling, J.; Schneider, G. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 591.

22. Gupta, A.K.; Yadav, K.M.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synthesis* **1995**, 841.
23. Forgó, P.; Vincze, I. *Steroids* **2002**, *67*, 749.
24. Fischer, D.S.; Allan, G.M.; Bubert, C.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H.J.; Purohit, A.; Wood, L.; Packham, G.; Mahon, M.F.; Reed, M.J.; Potter, B.V.L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5749.
25. Li, S.; Parish, E.J.; Rodriguez-Valenzuela, C.; Brodie, A. M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1525.
26. Fink, B.E.; Mortensen, D.S.; Stauffer, S.R.M.; Aron, Z.D.; Katzenellenbogen, J.A. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 205.
27. Grandolini, G.; Ambrogi, V.; Perioli, L. *Farmaco* **1996**, *51*, 203.
28. Baulieu, E.E.; Kelly, P.A. editors. Hormones. Paris: Hermann Publishers, and New York, and Paris Chapman and Hall, **1990**. p. 147.
29. Nakata, T.; Takashima, S.; Shiotsu, Y.; Murakata, C.; Ishida, H.; Akinaga, S.; Li, P.K.; Sasano, H.; Suzuki, T. and Saeki T. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *86*, 455.
30. Lévesque, C.; Mérand, Y.; Dufour, J.M.; Labrie, C.; Labrie, F. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1624.
31. Dumoumt, M.; Luu-The V.; de Launoit, Y.; Labrie, F. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **1992**, *41*, 605.
32. Trudel, C.; Couët, J.; Luu-The, V.; Simard, J.; Labrie, F. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **1992**, *41*, 592.
33. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Forgó, P.; Schneider, G. *Steroids* **2003**, *68*, 451.
34. Hasrat, A.; Rousseau, J.; Gantchev, T.G.; van Lier, J.E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4255.
35. Wölfling, J.; Frank, É.; Mernyák, E.; Bunkóczi, G.; Cvesta Seijo J.A.; Schneider Gy. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6851.
36. Sam, K.M.; Boivin, R.; Côte, J.; Naimi, N.; Poirier, D. *Med Sci* **1992**, *8*, 47.
37. Pelletier, J.D.; Labrie, F.; Poirier, D. *Steroids* **1994**, *59*, 536.
38. Heiman, D.F.; Senderoff, S.G.; Katzenellenbogen, J.A.; Neeley, R.J.

- J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 994.
39. Fevig, T.L.; Mao, M.K.; Katzenellenbogen, J.A. *Steroids* **1988**, *51*, 471.
40. Van Brocklin, H.F.; Carlson, K.E.; Katzenellenbogen, J.A.; Welch, M.J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1619.
41. Ali, H.; Rousseau, J.; Gantchev, T.G.; Lier, J.E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4255.
42. Teruya, T.; Nakagawa, S.; Koyama, T.; Arimoto, H.; Kita, M.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6989.
43. Ananchenko, S.N.; Limanov, V.Y.; Leonov, V.N.; Rzheznikov V.N.; Torgov, I.V. *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 1355.
44. Hübner, M.; Ponsold, K.Z. *Chem.* **1982**, *22*, 186.
45. Avery, M.A.; Tanabe, M.; Crowe, D.F.; Detre, G.; Peters, R.H.; Chong, W.K.M. *Steroids* **1990**, *55*, 59.
46. Bull, J.R.; Steer, L.M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 5389.
47. Budesinsky, M.; Kasal, A.; Prochazka, Y.; Thoa, H.K. Vasickova, S.; Kocovsky, P. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1512.
48. Rivera, D.G.; Peseke, K.; Jomarrón, I.; Montero, A.; Molina, R.; Coll, F. *Molecules* **2003**, *8*, 444.
49. Golding, B.T. ; Hall, D.R.; Sakrikar, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1214.
50. Boschan, R.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4921.
51. Schneider, Gy.; Vincze I.; Dombi, Gy. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2729.
52. Tannenbaum, D.M.; Wang Y.; Williams, S.P.; Sigler, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 5998.
53. Ponsold, K.; Draffehn, J.; Schönecker, B. *Pharmazie* **1977**, *32*, 596.
54. Butenandt, A.; Wolff, A.; Karlson, P. *Chem. Ber.* **1941**, *74*, 1308.
55. Nambara, T.; Kudo, T; Hosoda, H.; Motojima, K.; Goya, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 2366.
56. Nambara, T.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 2156.
57. Goto, J.; Sudo, K., Nambara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1140.
58. Yaremenko, F.G.; Khvat, A.V. *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 214318.

59. Boar, R. B.; Jetuah, F. J.; Robinson, M.S.; Barton, H.R.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2163.
60. Nambara, T.; Kudo, T.; Hosoda, H.; Iitaka, Y.; Kikutani, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 320.
61. Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487.
62. Schwarz, S.; Schönecker, B.; Fritsche, K.; Poser, A.; Lange, C.; Günther, W.; Göttke, S.; Görls, H.; Bäsler, S. *Steroids*, **2003**, *68*, 113.
63. Schneider, Gy., Meskó, E., Hackler, L., Dombi, Gy. *Steroids, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1985**, 1597.
64. Ojasoo, T.; Raynoud, J.P. *Cancer Res* **1978**, *38*, 4186.
65. Anstead, G.M.; Carlson, K.E.; Katzenellenbogen, J.A. *Steroids* **1997**, *62*, 268
66. Ekena, K.; Katzenellenbogen, J.A.; Katzenellenbogen, B.S. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 693.
67. Schneider, Gy.; Bottka, S.; Hackler L.; Wölfling, J.; Sohár, P. *Liebigs. Ann. Chem.* **1989**, 263.
68. Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, Gy.; Tietze, L.F. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3013.
69. Grob, C.A.; Schiess, P.W. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 1.; Adam, G.; Schreiber, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 191.
70. Schneider, Gy.; Vincze, I.; Hackler, L.; Szabó, J.A.; Dombi, Gy. *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, *110*, 429-440.
71. Fishman, J.; Bigerstaff, W.R. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1190.
72. Biggerstaff, W.R.; Gallagher, T.F. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1220.
73. Fajkos, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1955**, *20*, 312.
74. Schaub, R.E.; Kissman, H.M.; Weiss, M.J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2775.
75. Allen, G.R.; Weiss, M.J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4681.
76. Ellis, B.; Patel, D.; Petrow, V. *J. Chem. Soc.* **1958**, 800.
77. Schneider, Gy.; Vincze, I.; Vass, L.; Hackler, L.; Dombi, Gy. *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, *109*, 71.

78. Mernyák, E.; Wölfling, J.; Bunkóczi, G.; Luo, L.; Schneider, T.R.; Schneider, Gy. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 1141.
79. Vincze, I.; Somlai, Cs.; Schneider, Gy.; Dombi, Gy. *Liebigs. Ann. Chem.* **1988**, 973.
80. Hoyk, Zs.; Párduc, Á.; Garcia-Segura, L.M. *Glia.* **2004**, *48*, 207.
81. Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98.
82. Coe, J.W.; Roush, W.R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 915.
83. Houk, K.N.; Stroizer, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094.
84. Streckowski, L.; Kong, S.; Battiste, M.A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 901.
85. Burke, S.D.; Strickland, S.M.S; Powner, T.H.J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 454.
86. Hamer, J. *1,4-Cycloaddition Reactions*, Academic Press, New York, London, **1967**.
87. Tietze, L.F. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 47.
88. Suresh, J.R.; Barun, O.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8153.
89. Nandi, S.; Panda, K.; Suresh, J.R.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3663.
90. Clinton, R.O.; Manson, A.J.; Stonner, F.W.; Neumann, H.C.; Christiansen, R.G.; Clarke, R.L.; Ackerman, J.H.; Page, D.F.; Dean, J.W.; Dickinson, W.B.; Carabateas, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *83*, 1478.
91. Szájli, Á.; Wölfling, J.; Mernyák, E.; Minorics, R.; Márki, Á.; Falkay, G.; Schneider, Gy. *Steroids* **2006**, *71*, 141.
92. Bunkóczi, G.; Cuesta Seijo, J. A.; Szájli, Á.; Schneider, Gy.; Wölfling, J. *Acta Cryst. E.* **2006**, közlésre benyújtva
93. Wölfling, J.; Szájli, Á.; Vörös, L.; Gáspár, M.; Schneider, Gy. *Monats. Chem.* **2006**, DOI: 10.1007/s00706-005-0500-y
94. Szájli, Á.; Wölfling, J. *Monats. Chem.* közlésre elfogadva

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönöm Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak, témavezetőmnek a kutató munkám során nyújtott szakmai irányítását és segítségét a preparatív szerves kémiai tudnivalók elsajátításában.

Köszönöm Dr. Wölfling János egyetemi docens témavezetőmnek, hogy a spektroszkópiai és számítástechnikai tapasztalatait megosztotta velem, önállóságot biztosított a laboratóriumi munkám során .

Köszönetemet fejezem ki Lutz F. Tietze professzornak, hogy lehetőséget adott szakmai tapasztalatom bővítésére és kutatómunkám egy részének elvégzésére Göttingenben.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Molnár Árpád professzornak szakmai segítségéért.

Köszönöm Dr. Mernyák Erzsébetnek, hogy megosztotta velem spektroszkópiai tudását és preparatív szerves kémiai tapasztalatát, valamint, hogy nagy segítséget nyújtott az együttműködésünkől létrejött közlemény megírásában.

Az NMR-felvétek egy részének elkészítését Dr. Forgó Péternek köszönöm.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Reinhard Machineknek, hogy NMR-felvételek elkészítésével nagy mértékben hozzájárult a szerkezetvizsgálat során felmerült kérdések megoldásához.

A röntgen-szerkezetvizsgálatok elvégzését Bunkóczi Gábornak és Jose A. Cuesta Seijonak köszönöm.

A tömegspektrometriai méréseket Udvarnoki Györgyinek köszönöm.

Gabnai Jánosnak köszönöm a laboratóriumban felmerült technikai feladatok elvégzésében nyújtott segítségét, valamint, hogy jókedvről gondoskodott a laboratóriumban.

## Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés és célkitűzések .....	1
2.	Elméleti rész.....	4
2.1.	Frontoldali szomszédcsoport részvétel vizsgálata a <i>cisz</i> - és <i>transz</i> -16-hidroximetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek ( <b>23a</b> , <b>24a</b> , <b>25</b> , <b>26</b> ) esetében, valamint a 16-brómmetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-17-acetát ( <b>32b</b> , <b>36b</b> , <b>40c</b> , <b>42c</b> ) és 16-brómmetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol ( <b>32e</b> , <b>36e</b> , <b>40e</b> , <b>42e</b> ) izomerek előállítása és szerkezetbizonyítása .....	4
2.2.	A 16-brómmetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol-17-acetát ( <b>32b</b> , <b>36b</b> , <b>38c</b> , <b>42c</b> ) és 16-brómmetilöszttra-1,3,5(10)-trién-3,17-diol ( <b>32e</b> , <b>36e</b> , <b>38e</b> , <b>42e</b> ) ösztadiol-származékok receptorkötődési vizsgálata .....	18
2.3.	A 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on ( <b>61a</b> ) és a 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-én-17-al ( <b>66</b> ) szintézise, valamint a 3 $\beta$ -hidroxi-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on ( <b>60a</b> ) és a 3 $\beta$ -hidroxi-16-jódmetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on ( <b>64b</b> ) származékok szintézise és neuroprotekción hatástani vizsgálata .....	21
2.4.	A 16,17-szekoandroszt-5-én-17-al ( <b>83</b> ) és a 16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-al ( <b>88</b> ) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciójának tanulmányozása .....	30
2.5.	Heterociklusos szteroidszármazékok szintézisének tanulmányozása a 13 $\alpha$ -androsztán sorban $\alpha$ -oxo-hidroximetilidén és $\alpha$ -oxoeten-ditioacetál szinten ekvivalensekből kiindulva .....	45
3.	Kísérleti rész.....	55
3.1.	Általános kísérleti rész.....	55
3.2.	Részletes kísérleti rész .....	57
3.2.1.	A 3-benziloxi-16-hidroximetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek ( <b>23a</b> , <b>24a</b> , <b>25</b> , <b>26</b> ) és a 3-benziloxi-16-brómmetilöszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek ( <b>32d</b> , <b>36d</b> , <b>38a</b> , <b>42a</b> ) átalakítási reakciói hidrogén-bromid és ecetsav jelenlétében .....	57
3.2.1.1.	Általános módszerek.....	57
3.2.1.1.1.	A módszer .....	57
3.2.1.1.2.	B módszer .....	57
3.2.1.1.3.	C módszer .....	57
3.2.2.	A 16 $\beta$ -acetoximetil-3-benziloxi-17-metil-18-nor-öszttra-1,3,5(10)-tetraén ( <b>41b</b> ) dezacetilezése .....	58

3.2.3.	A 3-benziloxi-16-hidroximetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (23a, 24a, 25, 26) brómozása 3-benziloxi-16-brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol (32d, 36d, 38a, 42a) származékká APPEL-reakcióval.....	58
3.2.4.	A 3-benziloxi-16-brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (32d, 36d, 38a, 42a) katalitikus debenzilezési reakciói Pd/C jelenlétében.....	58
3.2.5.	A <i>transz</i> -3-benziloxi-16 $\alpha$ -brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17 $\beta$ -ol (38a) és <i>transz</i> -3-benziloxi-16 $\beta$ -brómmetilösztetra-1,3,5(10)-trién-17 $\alpha$ -ol (42a) acetilezése ecetsavanhidriddel .....	59
	Mellékletek .....	60
3.2.6.	A 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) és a 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) szinten ekvivalensek előállítása .....	76
3.2.6.1.	A 3 $\beta$ -acetoxi-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (60b) előállítása.....	76
3.2.6.2.	A 3 $\beta$ -hidroxi-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (60a) előállítása .....	76
3.2.6.3.	A 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61a) előállítása .....	76
3.2.6.4.	A 3 $\beta$ -acetoxi-16-acetoximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on (61b) előállítása .....	77
3.2.6.5.	A 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -hidroximetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (63a) és a 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ -hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\alpha$ -ol (63b) előállítása .....	77
3.2.6.6.	A 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -jódmetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (64b) és 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ -jódmetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\alpha$ -ol (65) előállítása .....	77
3.2.6.7.	A 3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -jódmetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (64a) előállítása.....	78
3.2.6.8.	A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66), a 3 $\beta$ -hidroxi-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17 $\beta$ -ol (67) és a 3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metoximetil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17 $\beta$ -ol (68) előállítása.....	78
	Mellékletek .....	79
3.2.7.	A 3 $\beta$ -acetoxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al (83) és a 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al (66) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója .....	84
3.2.7.1.	A 3 $\beta$ -acetoxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al (83) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója, D-homoszteroid származékok (84a, 85a, 85c, 85e, 86 ) szintézise.....	84
3.2.7.2.	A 3 $\beta$ -acetoxi-16,17-szekoandroszt-5,16-dién-17-al (83) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója során keletkező D-homoszteroid származékok (84a, 85a, 85c, 85e, 86) hidrolízise, 84b, 85b, 85d, 85f előállítása .....	84



3.2.7.3.	A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al ( <b>66</b> ) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója, <b>87a, 88a, 89</b> és <b>90</b> előállítása .....	85
3.2.7.4.	A 3 $\beta$ -hidroxi-16,17-szeko-13 $\alpha$ -androszt-5,16-dién-17-al ( <b>85</b> ) dominó KNOEVENAGEL-intramolekuláris hetero-DIELS-ALDER reakciója, <b>87b, 88b, 92, 93</b> és <b>94</b> előállítása .....	85
Mellékletek .....		86
3.2.8.	A 3 $\beta$ -acetoxi-16-bis(metiltio)-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on szinten ekvivalens ( <b>105</b> ) előállítása és reakciói dinukleofil reagensekkel ( <b>96a, 98b-d</b> ).....	98
3.2.8.1.	A 3 $\beta$ -acetoxi-16-bisz(metiltio)-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on szinten ekvivalens ( <b>105</b> ) előállítása .....	98
3.2.8.2.	Az 5'-metiltio-pirazol[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>108a</b> ) és az 5'-metiltiopirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol 3-acetát ( <b>108b</b> ) előállítása .....	98
3.2.8.3.	A 2'-metil-, 2'-fenil-, 2'-amio- és 6'-metoxipirimidino[5',4':16,17]-13 $\alpha$ - androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>109a-c</b> ) előállítása .....	98
3.2.8.4.	A 16 $\alpha$ -metoxikarbonil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on ( <b>110</b> ) előállítása .....	99
3.2.9.	A 3 $\beta$ -hidroxi-16-hidroximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-17-on ( <b>61a</b> ) reakciója dinukleofil reagensekkel ( <b>96a, 96c-g</b> ), <b>112a-e, 113a, 113b</b> és <b>111f</b> előállítása.....	99
3.2.9.1.	A pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112a</b> ) előállítása, A módszer.....	99
3.2.9.2.	A pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112a</b> ) előállítása, B módszer .....	99
3.2.9.3.	A 16 $\alpha$ -formil-13 $\alpha$ -androszt-5,15-dién-3 $\beta$ -ol-17-on fenilhidrazon ( <b>113a</b> ) előállítása .....	100
3.2.9.4.	A 2'-fenilpirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112b</b> ) előállítása .....	100
3.2.9.5.	Az 1'-( <i>p</i> -metilfenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112c</b> ), 1'-( <i>p</i> -metoxifenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112d</b> ), 1'-( <i>p</i> -klórfenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112e</b> ) és a 16 $\alpha$ -formil-13 $\alpha$ -androszt-5,15-dién-3 $\beta$ -ol-17-on 4'-(klórfenil)hidrazon ( <b>113b</b> ) előállítása, A módszer .....	100
3.2.9.6.	Az 1'-( <i>p</i> -metilfenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112c</b> ), 1'-( <i>p</i> -metoxifenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112d</b> ), 1'-( <i>p</i> -klórfenil)pirazolo[4',3':16,17]-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol ( <b>112e</b> ) és a 16 $\alpha$ -metoximetilidén-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol-17-on ( <b>114</b> ) előállítása, B módszer .....	101

3.2.9.7.	A 16 $\alpha$ -formil-13 $\alpha$ -androszt-5-én-3 $\beta$ -ol-17-on 2,4-dinitrofenilhidrazon (111f) előállítása .....	101
	Melléletek .....	102
4.	Összefoglalás.....	111
5.	Summary .....	117
6.	Irodalomjegyzék.....	120