Ösztrán vázas vegyületek A- és D-gyűrűben történő módosítása

Doktori (Ph.D.) értekezés
Bacsa Ildikó

Témavezető:
Dr. Mernyák Erzsébet
egyetemi adjunktus

Kémia Doktori Iskola
Szerves Kémiai Tanszék
SZTE TTIK

Szeged

2018

Tartalom

1. Bevezetés és célkitűzések.....	3
2. Irodalmi előzmények.....	7
2.1. Kémiai előzmények.....	7
2.1.1. Halogénezés	7
2.1.2. Sonogashira keresztkapcsolás szteroid modellen.....	14
2.1.3. Stilbén és benzofurán alapváz előállítása Pd katalizált keresztkapcsolási reakciókban	18
2.1.4. Buchwald Hartwig kapcsolat	21
2.1.5. A BODIPY fluoreszcens festékek és ösztroonnal képzett konjugátumaik	27
2.2. Biológiai előzmények.....	35
2.2.1. Az A-gyűrűben módosított ösztroon származékok biológiai vonatkozásai	35
2.2.2. A fluoreszcensen BODIPY-vel jelölt ösztroon származékok biológiai vonatkozásai	39
3. Kísérleti eredmények.....	41
3.1. Halogénezés	41
3.1.1. Jódózás	41
3.1.2. Brómozás	44
3.1.3. Klórozás	46
3.2. Sonogashira keresztkapcsolás A-gyűrűben.....	51
3.3. Az alkin funkció részleges és teljes telítése	53
3.4. Buchwald Hartwig kapcsolat	59
3.5. Fluoreszcens jelölés ösztrán vázon	69
3.5.1. A BODIPY-alkin előállítása	69
3.5.2. A BODIPY-azid előállítása.....	70
3.5.3. Az ösztroon azid és alkin előállítása	71
3.5.4. Fluoreszcens jelölés CuAAC reakcióval.....	73
3.6. Enzimgátlási vizsgálatok az A gyűrűben szubsztituált vegyületek körében.....	78

4. Kísérleti rész.....	80
4.1. Általános kísérleti rész	80
4.2. Részletes kísérleti rész	81
5. Összefoglalás.....	92
6. Summary	97
7. Irodalomjegyzék.....	102
8. Köszönetnyilvánítás	108
9. Mellékletek.....	109

Rövidítések jegyzéke

17 β -HSD1	17 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusú izozim
BINAP	2,2'- <i>bisz</i> -(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil)
BODIPY	4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza- <i>s</i> -indacén
CuAAC	réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddició
DBU	1,8-Diazabiciklo(5,4,0)undec-7-én
DDQ	5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokinon
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropil-etilamin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
ER	ösztrogén receptor
IC ₅₀	az az inhibitor koncentráció, amely az enzim aktivitást 50%-ra csökkenti
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence, olyan kétdimenziós NMR spektroszkópai technika, amely két közvetlenül kötésben levő különböző mag közötti kölcsönhatást mutatja
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation, olyan kétdimenziós NMR spektroszkópai technika, amely két nem közvetlenül kötésben lévő különböző mag közötti kölcsönhatást mutatja
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
NIS	<i>N</i> -jódszukcinimid
NCS	<i>N</i> -klórszukcinimid
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy, olyan kétdimenziós NMR spektroszkópai technika, amely a magok téren keresztüli kölcsön hatásán alapul
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	<i>bisz</i> -trifenilfoszfán-palládium(II)-klorid
Pd(dba) ₂	<i>bisz</i> -dibenzilidénacetón-palládium(0)
Pd ₂ (dba) ₃	<i>tris</i> -dibenzilidénacetón-palládium(0)
PPh ₃	trifenilfoszfán
Pd(OAc) ₂	palládium(II)-acetát
Pd(PPh ₃) ₄	<i>tetrakis</i> -trifenilfoszfán-palládium(0)
STS	szteroid-szulfatáz
TFA	trifluorecetsav
THF	tetrahidrofurán
TMSA	trimetilszilil-acetilén
XPhos	2-diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

1. Bevezetés és célkitűzések

A humán emlő daganatok közel 70%-a hormonfüggő.¹ Ösztrogénfüggő tumorok kezelésében eredményes megoldást jelenthetnek a hormonmegvonáson alapuló eljárások. Ilyen terápiás megközelítés az ösztrogének bioszintézisének gátlása, amely szintetikusan módosított ösztron származékokkal vagy nem szteroid-alapú hatóanyagokkal is elérhető. A szintetikus ösztron-alapú gyógyszerhatóanyagok alkalmazásának korlátot szabhat azok ösztrogén hatása, amely nemkívánatos mellékhatásként jelentkezik. A gyógyszerkémiában ezért külön kihívást jelent a szelektív hatású, ösztron-alapú hatóanyagok kifejlesztése. Az ösztrogének bioszintézisét gátló vegyületek tervezéséhez elengedhetetlenül szükséges az ösztradiol (**3**) képződéséhez vezető bioszintetikus útvonalak megismerése. Az ösztrogén hormonok bioszintézisében három enzim; a 17 β -HSD1, a szteroid szulfatáz (STS) és az aromatáz játszik főszerepet (1. ábra). Az enzimek közül az elsőként a STS szerepel, amely a szulfatáz enzimcsaládba tartozó aril-szulfatáz (ARS) és többek között a biológiailag inaktív ösztron-szulfát (**1**, E1S) ösztronná (**2**) való átalakulását katalizálja.²⁻⁵ A humán aromatáz enzim a citokróm P450 szupercsaládba tartozik, és a C₁₉-androsztán – C₁₈-ösztron konverziót és az A-gyűrű aromatizációját katalizálja. A 17-es oxocsoport sztereospecifikus redukcióját 17-es helyzetű β -hidroxilcsoporttá a 17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 1 enzim végzi.⁶

1. ábra Az ösztron (**2**) és a 17 β -öszttradiol (**3**) bioszintézise

Ismert fehérjeszerkezet birtokában adott enzimre célzottan tervezhetők inhibitorok szubsztrátum és termék oldalról egyaránt. Az ösztron jelen esetben két enzimnek terméke (STS és aromatáz), egynek pedig szubsztrátja (17 β -HSD1). Ezen megfontolások alapján ösztron-alapon megfelelő kémiai módosítással akár mindhárom enzim működését gátló vegyületet nyerhetünk. Ez terápiás szempontból előnyös lehet a dózisok csökkentése és a hosszú ideig tartó gyógyszeres kezeléskor fellépő rezisztencia elkerülésére. A legpotensebb ösztron-alapú enzim inhibitorok azonban még nem jutottak el a klinikai alkalmazásig visszamaradó ösztrogenitásuk miatt. Következésképpen az olyan új szintetikus ösztron származékok kifejlesztése, amelyek hormonális aktivitással nem, de egyéb értékes biológiai hatással rendelkeznek, továbbra is fontos kutatási terület. A származékok ösztrogén aktivitásának visszaszorítására több lehetőség is kínálkozik, azonban a potenciális gyógyszerhatóanyagok tervezésénél nem elhanyagolható szempont a szintézis útvonal hatékonysága, nem utolsósorban a reakciólépések száma és az összhozam. Egyik ilyen lehetőség az ösztron 13-as szénatomjának epimerizálása. Ezáltal megváltozik a C és D gyűrűk anellációja, ami a teljes váz konformációjára kihat, így megakadályozza a vegyület ösztrogén magreceptorokhoz való kötődését is (2. ábra).⁷

2. ábra Az ösztron (2) és a 13 α -ösztron (6) szerkezete és az ösztrogén receptor α

A 13 α -ösztron (6) előállítását több kutatócsoport fejlesztésének köszönhetően ma már egy egylépéses epimerizációs eljárásban könnyen és hatékonyan megvalósítható.⁸⁻¹⁰ Kutatócsoportunkban az utóbbi két évtizedben számos, a D-gyűrű felnyitásával vagy

gyűrűtagszámának bővítésével nyert biológiailag aktív 13α -ösztion származékot állítottak elő.¹¹⁻¹⁵ Nemcsak a D-, hanem az A-gyűrűben módosított származékok is ígéretesek lehetnek biokémiai szempontból, mivel egyes 13α -ösztion sorba tartozó, 3-as helyzetben módosított heterociklusos származékok kiemelkedő antiproliferatív hatást mutatnak több humán női reprodukzív tumorsejtvonalon.¹⁶ Fordulópontot jelentett, amikor a közelmúltban a 13α -ösztion alapvegyületről megállapítottuk, hogy a 17β -HSD1 enzimhez hasonló affinitást mutat, mint annak ösztion szubsztátja.¹⁷ Erre a jelentős eredményre alapozva jelen kutatásban célul tűztük ki olyan új 13α -ösztion származékok előállítását, amelyek a 17β -HSD1 enzim gátlásán keresztül ható szelektív, hormonhatástól mentes tumorelleses hatóanyagok lehetnek. Továbbá irodalmi ismereteinkre^{18,19} alapozva célunk volt olyan 13α -ösztion származékok előállítása, amelyek a 17β -ösztiondiol (**3**) bioszintézisében részt vevő enzimek működését gátolhatják. Az ígéretes biológiai hatást hordozó 13α -ösztion származékok előállítása számos szerves kémiai kihívást is rejt. A 13α -epimer flexibilisebb vázzal rendelkezik, mint természetes megfelelője. Ezért gyakran az ösztionhoz képest eltérő kemo-, regio- és sztereoszelektivitással reagál. Kutatócsoportunk közel húszéves tapasztalatának köszönhetően kijelenthető, hogy a 13α -ösztion további értékes kutatások alapját képezheti a megváltozott gyűrűkonformációjának köszönhető érdekes kémiai és biológiai viselkedése alapján. Új területet nyithat meg az A-gyűrűben módosított 13 -epimerek tanulmányozása, ugyanis ilyen származékok csupán elvétve találhatók a szakirodalomban. Kutatómunkánkban különös figyelmet fordítunk az A-gyűrű módosításaira. A szakirodalom tanulmányozása során számos példát láttunk biológiailag értékes, A-gyűrűben szubsztituált természetes ösztion származékokra. Ezen vegyületeknél azonban a hatást általában ösztionén aktivitás is kíséri. Jelen kutatás ezen a ponton is újdonságot hozhat, ugyanis az epimer vegyületnél ez utóbbi nagymértékben visszaszorul. Különösen érdekelték bennünket az aromás gyűrű olyan átalakítási lehetőségei, amelyek nem hagyományos, fenol rendszeren jól működő aromás elektrofil szubsztitúciók, hanem nukleofil reakciópartnerekkel való reakciók, többek között C-C vagy C-N kötések kialakítása. Ilyen típusú átalakításokra lehetőséget kínálnak az utóbbi néhány évtizedben felfedezett, átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási eljárások. Kemoszelektivitásuknak köszönhetően széles szubsztátum körben alkalmazhatók, potenciális farmakofórok és heterociklusok előállítására is. Alkalmazhatóságukat tovább növeli, hogy mikrohullámú energiaközlés segítségével gyakran a hagyományos úton nem lejátszódó reakciók is megvalósíthatóvá válnak. Ezzel a technikával a reakcióidők akár nagyságrendileg is csökkenthetők és bizonyos esetben még oldószermentes közegben is kivitelezhetők. Munkánk során azt is bemutatjuk, hogy a kisebb,

egy-vagy kétgyűrűs vegyületekre kidolgozott katalitikus módszerek nem minden esetben vihetők át nagyobb biomolekulákra. Gyakran komoly optimalizálás és a körülmények jelentős megváltoztatása szükséges az eljárás sikeres kiterjesztéséhez.

Kutatásunk utolsó szakaszában egy másik területre is kitékintünk. Mivel szerves kémiai munkánk szorosan összefügg a biokémiai vizsgálatokkal, célunk volt olyan új szintetikus ösztron származékok előállítása is, amelyek hozzájárulhatnak az elavult, környezetre ártalmas biokémiai eljárások modernizálásához. A potenciális enzimgátlóknak a fent említett enzimekhez mutatott affinitásának vizsgálatára széles körben elterjedtek az *in vitro* radioszubstrát inkubációs módszerek. Ezen eljárások általában az enzim radioaktívan jelzett szubsztrátjának alkalmazásával vizsgálják a tesztvegyületnek enzimreakcióra mutatott befolyását. Napjainkban a biokémiában és a molekuláris biológiában is egyre inkább előtérbe kerülnek a környezetre kevésbé ártalmas eljárások, amelyek a zöld kémia elveit is figyelembe veszik. Ilyenek többek között a fluoreszcensen jelölt vegyületek alkalmazásán alapuló módszerek. A szteroidok biokémiájában fontos előrelépést jelenthetne olyan vizsgálati módszerek kidolgozása, amelyek nem radioaktívan, hanem fluoreszcensen jelölt szteroidokon alapulnak. A fluoreszcens jelzőanyagok általában többgyűrűs vegyületek. Ezeknek a szteroid adott pontjához való konjugálása nemcsak biokémiai, hanem szerves kémiai szempontból is nagy kihívást jelent. A konjugálás helye, a két molekularészletet összekötő kapcsoló elem (linker) hosszúsága, valamint a kapcsoló szerkezeti elem kémiai minősége meghatározó lehet a vegyület biológiai viselkedése szempontjából.

2. Irodalmi előzmények

2.1 Kémiai előzmények

2.1.1 Halogénezés

Az ösztán váz A-gyűrűjének jódozására már 1911-es hivatkozás is található a szakirodalomban.²⁰ Több kutatócsoport is megvalósította a reakciót, különböző reakciókörülmények alkalmazásával, eltérő összetételű termékelegyhez jutva (3. ábra). A 2-jód (7(H)) és 4-jód (8(H)) regioizomerek mellett megfigyelték a 2,4-bisz származék (9) képződését is. Az ösztion jódozása lehetőséget adott radioaktívan jelölt hormon származékok előállítására is. Albert és munkatársai ¹³¹I-dal radiojelölt és jelöletlen, ún. „hideg” szubsztrátot állítottak elő azzal a céllal, hogy vizsgálják az ösztadiol (3(H, H)) szövetek szerinti eloszlását.²¹ A jódozási reakció regioszelektív megvalósítása szerves kémiai szempontból kihívást jelentett az aromás A-gyűrű aktivált jellege miatt. Először Hillmann és munkatársai nyertek 2-jód-ösztiont (7(H)[♦]) regioszelektíven, higany(II)-jodid reagens alkalmazásával.²² A módszer előnye a regioszelektivitásban, hátránya viszont a reagens mérgező jellegében rejlik.

3. ábra Az ösztion (2) és 17β-ösztadiol (3) A gyűrűben jódozott származékai

Az egészségre ártalmas higany(II)-vegyületek alkalmazásának elkerülése érdekében Numazawa és munkatársai más módszer kidolgozására törekedtek: a 2,4-bisz-jód vegyületek (9(H), 12(H)) dehalogénezésével állították elő a monoszubsztituált 2- és 4-regioizomerek keverékét (7(H) és 8(H), 10(H) és 11(H)) (4. Ábra, i., ii.).²³

[♦] A vegyületszámozásnál az R szubsztituenst zárójelben jelöljük

4. ábra A 2,4-bisz-jód-öszttron (9(H)) és -17β-öszttradiol (12(H)) hidrodehalogénezése

Tomson és Horwitz egy másik szintézis útvonalon valósították meg az öszttron 3-metiléterének (2(Me)) különböző halogénnel való 2-es és 4-es helyzetű szubsztitúcióját (5. ábra). A többlépéses eljárás a fenolos A-gyűrű *o*-helyzetben történő nitrálásával indul. A két *o*-nitro-regioizomer elválasztását követően kialakították a 3-metiléter védőcsoportot, majd a nitrocsoportokat aminocsoportokká redukálták. Az így nyert anilin származékokat diazotálásnak vetették alá, amely folyamatok során a megfelelő halogenid A-gyűrűbe való beépítésével többféle célvegyületet is előállítottak (17–22). Ez a reakciósor jól alkalmazható a két regioizomer halogénszármazék előállítására, azonban hosszadalmas, és az egyes részleépéseket követő tisztítási eljárások miatt jelentősen lecsökken a hozam.²⁴

5. ábra A-gyűrűben halogénezett származékok előállítása az öszttron 3-metiléteréből (2(Me))

1987-ben egy új regioszelektív jódozási módszert dolgoztak ki Lier és munkatársai. Az eljárás során öszttron-3-acetátot (2(Ac)) és öszttradiol-diacetátot (3(Ac, Ac)) jódoztak tallium(III)-trifluoracetát aktiváló reagenst alkalmazva, amely során főtermékként a 2-szubsztituált származékokat nyerték (6. ábra).²⁵ A tallium(III)-trifluoracetát (TTFA) trifluoracetyl-csoportjainak elektronszívó hatása a tallium elektrofilitását jelentős mértékben növeli, ezért az készségesen reagál aromás szénhidrogénnel. Ilyenkor aromás elektrofil szubsztitúciós

reakcióban a megfelelő tallium-bisz(trifluoracetil)-származékok keletkeznek. Ez utóbbi vegyületek kálium vagy nátrium-jodiddal reagálva regioszelektíven szolgáltatják a 2-jódosztronokat. Az eljárás hátránya, hogy a vegyületben található szabad hidroxilcsoportok jelenléte oxidációs mellékreakciók kialakulásához vezet²⁶, tehát védőcsoport kialakítását igényli. A 3-metiléter védőcsoport beépítése azonban megakadályozza a reakció lejátsszódását. A kutatók megfigyelték továbbá, hogy az ösztion-3-acetátból (**2**(Ac)) 5:1 arányban a 2-es és 4-es regioizomerek, míg ösztion-3,17-diacetátból (**3**(Ac, Ac)) kizárólag a 2-es izomer képződött. A D-gyűrűhöz kapcsolódó távoli funkció csoport befolyása a kémiai viselkedésre a gyűrűrendszeren keresztüli hatással magyarázható (long range effect), ami a legtöbb ösztion származék esetében megfigyelhető.^{27,28}

6. ábra Regioszelektív jódozás az ösztion aromás A-gyűrűjében

A fenti módszert Bulman Page és munkatársai továbbfejlesztették réz sók alkalmazásával.²⁹ Az ösztion-3-acetát tallium(III) komplexét (**24**) réz(I)- vagy réz(II)-halogéniddel dioxánban forralták, majd dezacetileztést követően magas hozammal nyertek 2-halo származékokat. Azt tapasztalták, hogy réz(II)-halogénidekkel jobb hozamok (80% feletti) érhetők el, mint réz(I)-sókkal alkalmazásával (50–60%). Az eljárás kiterjeszthető különböző ellenionokra is, ezáltal többféle halogén szubsztituens is beépíthető ezzel a módszerrel. A kutatók feltételezése szerint a nagyfokú regioszelektivitásra egy hattagú kelátgyűrűnek a 3-as helyzetű acetát funkcióval való képződése adhat magyarázatot, amely kelátkomplex a nagy térkitöltése miatt inkább a 2-es helyzetű talliummal alakul ki, mint a 4-es, térgátolt pozícióban. Ez a módszer tehát alkalmas lehet halogéneknek az ösztion A-gyűrűjébe való regioszelektív beépítésére, azonban a tallium vegyületeinek gyógyszeripari felhasználásánál nagy hátrányt jelent azok mérgező hatása³⁰ és magas ára.

Colobert és munkatársai a közelmúltban kidolgoztak egy enyhe körülményeket igénylő regioszelektív jódozási módszert *N*-jód-szukcinimiddal (NIS), katalitikus mennyiségű trifluoracetsav (TFA) jelenlétében. (7. ábra) Kismolekulás, elektronban gazdag aromás rendszereket sikerült ily módon hatékonyan átalakítaniuk. Az általuk feltételezett mechanizmus szerint az *in situ* képződő jód-trifluoracetát igen reaktív elektrofilként

viselkedik, ezáltal már szobahőmérsékleten is lehetővé teszi a jódoszási reakciók gyors lejátszódását.³¹

7. ábra A közitermék feltételezett képződése NIS-ből és TFA-ból.

A közelmúltban orosz kutatók indolvázak alkaloidok szelektív jódosására alkalmaztak a fentihez hasonló módszert, a TFA-t nem katalitikus mennyiségben, hanem oldószerként használva.³² Ezeket a modellrendszereken sikeresen működő módszereket érdemes lehet összetett, nagyobb vegyületeken is tesztelni.

A jódosáshoz hasonlóan az ösztérán váz aromás gyűrűjének brómozására is sok korai példa található az irodalomban. Különböző brómozó reagensok alkalmazásával több kutatócsoport is megvalósította, mely során különböző összetételű termékelegyeket nyertek. Az első irodalmi hivatkozás ösztérán vázas vegyületre 1940-ből származik Woodward-tól, amelyben 17 α -ösztéradiolból (**3**(H, H)) *N*-brómacetamiddal (NBA) nyert A-gyűrűben szubsztituált vegyületeket.³³ Slaunwhite és Neely A-gyűrűben szubsztituált ösztérón és 17 β -ösztéradiol származékait (**28-33**) állítottak elő elemi bróm alkalmazásával vas katalizátor jelenlétében, illetve annak hiányában ecetsavas közegben. Ezzel párhuzamosan *N*-brómszukcinimiddal (NBS) kloroformban is végeztek brómozást (8. ábra, i., ii., iii.).³⁴ Az alkalmazott körülményektől függően monoszubsztituált 2- (**28**, **29**) vagy 4-bróm (**30**, **31**) származékokhoz, illetve 2,4-diszubsztituált vegyületekhez (**32**, **33**) jutottak. Schwenk és munkatársai Woodward nyomán NBA-dal állították elő az ösztérón és a 17 β -ösztéradiol A-gyűrűben brómozott származékait. Ennek során a reagens mennyiségétől függően 4- és 2,4-*bisz*-vegyületeket (**32**, **33**) nyertek (8. ábra, iv.).³⁵

8. ábra Ösztrán vázas vegyületek brómozása

Leese és munkatársai egy másik útvonalon köztitermékként 2-bróm származékot (**28**) állítottak elő.³⁶ Végső céljuk 2-es helyzetben szubsztituált ösztron-3-sulfamát (EMATE) analógok szintézise volt (9. ábra). A halogénezési reakció előtt a 3-as helyzetben metoximetil (MOM), a 17-es helyzetben pedig ketál védőcsoportot építettek be, ami két további reakciólépést jelentett. Az így nyert vegyület ígéretes biológiai hatást mutatott.

9. ábra Ösztrán vázas vegyület (**34**) brómozása

Aaron és munkatársai a közelmúltban egyszerű, enyhe körülményeket igénylő módszert dolgoztak ki.³⁷ Az ösztront (**2**) kloroformban finomra őrölt NBS-del reagáltatták. A reakció gyorsan, kevesebb, mint 5 perc alatt végbement. A céljuk ösztron dimerek előállításuk volt, amelyhez az így nyert halogénezett származékok előanyagként szolgáltak. A módszer hátránya azonban, hogy a kloroform alkalmazása annak egészségügyi kockázata miatt kerülendő. Numazawa és munkatársai ösztrogénekből (**2**(H), **3**(H)) kiindulva *N,N*-dimetilformamidban (DMF) NBS vagy NIS feleslegében állítottak elő 2,4-diszubsztituált vegyületeket. Ezekből katalitikus dehidrogénezési lépés után Na-metiláttal metanolban DMF vagy piridin jelenlétében halogén-metoxi cserereakcióban regiospecifikusan nyerték a 2- vagy 4-metoxi származékokat.³⁸

Ösztrán vázas vegyület A-gyűrűjének klórozását először a 17 β -ösztradiol 17-acetátjából (**3**(H, Ac)) végezték.³⁹ Mukawa triklórizocianursavval reagáltatta a szteroidot, és két vegyület képződését tapasztalta: a 10 β -monoklór (**36**) és a 2,4,10 β -triklór-származékot (**37**) (10. ábra). Az alkalmazott reakciókörülmény hatására a fenolos hidroxilcsoporthoz képest *orto* vagy *para* helyzetbe lépett be a klór. Ezzel nagyjából egy időben Mills és munkatársai egy másik módszerrel acetonitrilben (CH₃CN), NIS-del végeztek hasonló jellegű klórozást.⁴⁰ A kapott termékek a korábban tapasztalt 10 β -klór- (**37**) és a 2- vagy 4,10 β -diklór származékok (**38**, **39**) voltak (10. ábra). A 10. ábrán feltüntetett eljárások hátránya, hogy az A-gyűrű aromás jellege megszűnt.

10. ábra Direkt klórozás Mukawa és Mills módszerével

Schwenk kutatócsoportja az ösztradiol 17 β -acetátjából (**3**(H, Ac)) szulfonil-kloriddal, kloroformban valósították meg a klór bevitelét az aromás A-gyűrűbe. Ezzel a módszerrel először sikerült a 4-klórösztront (**41**) direkt klórozási módszer eredményeként izolálniuk (11. ábra).³⁵ A módszerük szerint az A-gyűrű aromassága megmarad azonban a szulfonil klorid igen erélyes reagens és körülményes a használata.

11. ábra Ösztron klórozása Schwenk módszerével

2-Klórösztront regioselektíven a jódozásnál már ismertetett módszerrel, tallium komplexen keresztül réz(II)-kloriddal állítottak elő.²⁹

Mindezek alapján kitűnik, hogy az ösztrán vázas vegyületek aromás A-gyűrűjének halogénezésére az irodalomban eddig szereplő módszerek általában többlépéses eljárások, amelyek gyakran toxikus reagensek alkalmazását igénylik. A folyamatok kemo- és regioszelektivitása a körülmények helyes megválasztásával befolyásolható, de csak bizonyos mértékig irányítható. A halogénezett ösztron származékok szerves és gyógyszerkémiailag szempontból is értékesek. Alkalmas intermedierei lehetnek átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakcióknak. Nemcsak a halogénvegyületek, hanem azok származékai is értékes biológiai aktivitást hordozhatnak. Mindezek miatt kulcsfontosságú lenne olyan halogénezési módszerek kidolgozása, amelyek egy lépésben, enyhe körülmények között és hatékonyan szolgáltatják a kívánt származékokat.

2.1.2 Sonogashira keresztkapcsolás szteroid modellen

Napjainkban az átmenetifémek által katalizált keresztkapcsolási reakciók nagy jelentőséget kapnak a szerves szintézisekben, mivel lehetőséget nyújtanak új szerves vegyületek előállítására, hatékony és egyszerű módszerekkel. Keresztkapcsolási reakciókban új szén-szén vagy szén-heteroatom közötti kötést kialakítása valósítható meg, általában enyhe reakciókörülmények között, gyorsan és szelektíven. A palládium (Pd) katalizátor alkalmazása a legelterjedtebb, ugyanis alkalmas ligandumokkal jól hangolható, és változatos szerkezetű reaktánsokat tolerál. Az előző fejezetben is tárgyalt aril-halogenidek megfelelő katalizátor választással alkénnel Heck, organosztannátokkal Stille, aril- vagy alkil-boronsavakkal Suzuki, terminális alkénnel pedig Sonogashira kapcsolási reakcióba vihetők. A Sonogashira kapcsolást széleskörűen alkalmazzák terminális acetilének és aril- vagy vinil-halogenidek közötti $(C)_{sp}-(C)_{sp}^2$ kötés kialakítására. Ilyen típusú szénatomok közötti új kötés kialakítására több eljárás is található az irodalomban. Végrehajtható sztöchiometrikus mennyiségben hozzáadott alkinil-fém reagensekkel (acetilének magnézium-, cink-, ón- vagy bórszármazékaival).⁴¹ A Sonogashira-Hagihara típusú kapcsolás során a réz segédkatalizátor jelenlétében az acetilénből *in situ* képződik annak reaktív rézszármazéka, amely elősegíti a reakció lejárását.⁴²

A Sonogashira kapcsolás feltételezett általános mechanizmusát a 12. ábra mutatja be. A pontos mechanizmus nem teljesen tisztázott, feltételezések szerint függhet akár a Pd/ligandum/szubsztrát kombinációtól is.⁴³ A reakcióban a (0) oxidációs állapotú fém a katalizátor aktív formája. Ez elérhető a megfelelő vegyületének alkalmazásával vagy képződhet *in situ* a Pd prekatalizátor +2-es oxidációs állapotú sójából. A katalitikus ciklus első lépésében az elektrofil reagens oxidatív addícióval (I) a Pd-kompleyre kerül, formálisan a Pd beékelődik a szén-halogén kötés közé. A folyamat elektronhiányos aril-halogenidekkel gyorsabban lejár, a reaktivitás $I > OTf(\text{trifluormetán-szulfonát}) > Br > Cl$ sorrendben csökken.⁴⁴ Ezt a lépést (I) tovább gyorsítja az aromás vegyületen elektronvonzó csoportok jelenléte, a poláris oldószerek, valamint az elektronban gazdag foszfán ligandumok alkalmazása.^{45–50} Ezt követően a katalitikus mennyiségű Cu(I)-ion π -kompleket alakít ki az acetilén származékkal, ezáltal nő az acetilén savas karaktere, és az alkalmazott bázis hatására réz-acetilid alakul ki (II). A következő lépésben az acetilid transzmetallálódik (III) és egy arilvinil-palládium-komplex képződik. A transzmetallálás hajtóereje a két fém elektronegativitása közötti különbség ($EN_{Cu} < EN_{Pd}$), ugyanis a transzmetalláló fémnek elektropozitívabbnak kell lennie a Pd-nál.^{51,52} A réz annál készségesebben veszi át a

halogenidet, minél nagyobb a Pd-on az elektronsűrűség. A *transz*-komplex *cisz*-kompleksszé izomerizálódik (**IV**), amelyből redukatív eliminációval (**V**) képződik a kívánt acetilén származék. A körfolyamat végén a Pd ismét 0 oxidációs állapotba kerül, ez újabb kapcsolást tesz lehetővé.

12. ábra A Sonogashira kapcsolat feltételezett mechanizmusa

Sonogashira kapcsolások során katalizátorforrásként gyakran 2-es oxidációs állapotú $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -ot vagy $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot használnak, mivel ezek levegőre és nedvességre kevésbé érzékenyek, valamint könnyen redukálhatók. (0) Oxidációs állapotban is bevezethetjük a Pd-ot a rendszerbe $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ vagy $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ komplexek formájában, de ezek sokkal érzékenyebbek a nedvességre és a levegőre. A ligandumoknak jelentős hatásuk van a katalizátor aktivitására, ugyanis befolyásolják a komplex stabilitását, szerkezetét és elektronsűrűségét. A nagy térkitöltésű ligandumok gyorsítják az oxidatív addíciót és a redukatív eliminációt. A foszfán (PR_3) alapú ligandumok bizonyultak leghatékonyabbnak (13. ábra). Ezekkel gyorsabban és enyhébb körülmények között hajtható végre a kapcsolat. A foszfor elektronküldő szubsztituensei azáltal, hogy növelik az átmenetifém elektronsűrűségét stabilabb komplexet eredményeznek, illetve a transzmetallálási lépést (**II**) is elősegítik.⁵³

13. ábra Foszfán ligandumok és egy (0) oxidációs állapotú Pd katalizátor (Pd₂dba₃)

Szteránvázak vegyületeken, többek között ösztérán vázon is végeztek már Sonogashira kapcsolást, főként a D-gyűrűn. Ez utóbbi esetben a szteroid alkinként szerepelt, és azt reagáltatták különböző aril-halogenidekkel. 17 α -Etinil ösztadiolból kiindulva (**42**) többféle keresztkapcsolási reakciót is végeztek különböző fémkomplexekkel (14. ábra), ahol a képződő konjugátum (**45**) antitumor hatásáról is beszámoltak.⁵⁴⁻⁵⁶

14. ábra 17 α -Etinil-ösztadiol származékok szintézise Sonogashira kapcsolással

Az ösztérán A-gyűrűjén Möller és munkatársai végeztek csupán Sonogashira kapcsolást, a szteroidot aril-halogenidként alkalmazva (15. ábra). Kiindulási anyagként 3-acetoxi-2-jódvegyületet (**47**) használtak, reagensként fenil-acetilént alkalmaztak, Pd(OAc)₂ katalizátor

és CuI segédkatalizátor jelenlétében. A fetinil közti származék (**48**) jelentős 17 β -HSD1 inhibitor aktivitást mutatott.⁵⁷ A kapott vegyületből a 2-fetinil származékot (**49**) teljes telítéssel nyerték. Nem végeztek reakciókat szubsztituált fenil-acetilénekkal, és nem valósították meg az etinilcsoport részleges telítését sem. Az ösztérán váz 4-es szénatomján jelen munka kezdetéig nem ismeretes Sonogashira kapcsolás.

15. ábra Sonogashira kapcsolás ösztérón halogenidből (**47**) kiindulva

A mikrohullámú besugárzás alkalmazása az elmúlt évtizedben nagy népszerűsége tett szert. Mikrohullámmal a kémiai átalakítások széles skáláján sikerült növelni a reakciósebességet és emelni a katalitikus ciklusfrekvenciát (turnover frequency, TOF).⁵⁸ Alkalmazása az átmenetifém katalizált keresztkapcsolási reakciókban is gyorsan teret hódított.⁵⁹ Kabalka és munkatársai ismertettek először mikrohullámú technikával segített Sonogashira keresztkapcsolást.⁶⁰ Változatos szerkezetű aromás, heteroaromás és vinil-jodidokat kapcsoltak terminális acetilénekkal oldószermentes közegben. A reakció szilárd alumínium-oxid hordozón elemi Pd katalizátor, CuI ko-katalizátor és PPh₃ ligandum jelenlétében, mikrohullámú reaktorban igen rövid idő alatt végbement (2,5 perc, 100W). Aril-bromidok és kloridok átalakítására nem volt alkalmas a módszer. Katalizátorok vagy ligandum hiányában nem történt reakció és a hordozó is nélkülözhetetlen volt a mellékreakciók elkerülésének érdekében. Homogén közegű Sonogashira reakcióra mikrohullámú melegítési módszert Erdély és Gogoll dolgozott ki.⁶¹ A kutatók speciális vastag falú reakcióedényben kapcsoltak aromás és heteroaromás halogenideket és triflátokat trimetilszilil-acetilénnel (TMSA) DMF oldószerben jó-kiváló hozammal. A reakcióhoz Pd sót, PdCl₂(PPh₃)₂-t alkalmaztak katalizátorként és dietilamin (DEA) bázist. A mikrohullámú besugárzással 20-100-szoros reakciósebesség növekedést tudtak elérni.

2.1.3. Stilbén és benzofurán alapváz előállítása Pd katalizált keresztkapcsolási reakciókban

Számos biológiailag aktív természetes eredetű vegyület tartalmaz stilbén (1,2-diariletilén) alapvázat.^{62,63} A *cisz*-stilbén alapváz a 16. ábra bal oldalán látható, a jobb oldalon pedig egy analóg szerkezetű kombresztatin A-4 foszfát (**50**), amely tumorelles szerként a klinikai kivizsgálás kísérleti III. fázisában tartó hatóanyag.⁶⁴ Ismeretesek az irodalomban olyan ösztroánvázas kombresztatin analógok is, melyek *cisz* izomerei antiproliferatívnek bizonyultak ösztrogén receptor pozitív, 17 β HSD1 enzimet expresszáló tumoros emlő sejtvonalon (MCF-7) és tripla negatív (ER, PR és HER2) MDA-MB-231 sejteken is, míg *transz* párjaik hatástalanok voltak.⁶⁵

16. ábra Balra: *cisz*-stilbén alapváz, Jobbra: kombresztatin A-4 (**50**)

A gyógyszerkémiai kutatásokban külön kihívást jelent az olyan katalitikus módszerek kidolgozása, amellyel farmakológiailag aktív *cisz*-stilbének szintézise hatékonyan és szelektíven végrehajtható. Erre lehetőséget nyújt a láncközi alkinek *cisz*-alkénekké való sztereoszelektív részleges hidrogénezése. A részleges telítés kétféle katalitikus módszerrel érhető el: Lindlar-katalizátorral, molekuláris hidrogént alkalmazva^{66,67} vagy hidrogén donorokkal történő transzfer hidrogénezéssel.^{68,69} Az utóbbi módszer alkalmazása olyan előnyökkel jár, mint a biztonságosabb megvalósíthatóság és a kemoselektivitás jobb irányíthatósága. Poláris kettős kötést, (például oxovegyületek, iminek) tartalmazó vegyületek transzfer hidrogénezésére számos irodalmi hivatkozás található⁷⁰⁻⁷⁴ azonban láncközi alkinek ily módon történő részleges telítésére csak elvétve találunk példát a szakirodalomban.⁷⁵⁻⁷⁹ Elsevier és munkatársa hidrogén donorként HCOOH/Et₃N-t alkalmazott palládium-*N*-heterociklusos karbén katalizátor jelenlétében. Egyes általuk vizsgált alkinek azonban alacsony kemoselektivitással szolgáltatták a *cisz*-alkén célvegyületeket, ezekben az esetekben teljes telítés is lejátszódott.⁶⁹ Egy kínai kutatócsoport, Li és munkatársai katalizátorként Pd(OAc)₂ vagy Pd(PPh₃)Cl₂-t, valamint másik hidrogénforrást, DMF/KOH elegyet alkalmaztak a HCOOH *in situ* előállítására.⁸⁰ A két katalizátor közül a Pd(OAc)₂

hagyományos melegítés mellett magasabb hozammal és jobb kemo- és sztereoselektivitással szolgáltatta a kívánt *cisz*-alkéneket. A 17. ábrán látható az alkinek Pd-katalizált részleges telítésének feltételezett mechanizmusa.⁸⁰ Az *in situ* előállított (I) HCOOH oxidatív addícióval (II) a Pd-ra (0) kerül, majd az alkin beékelődésével (III) kapjuk a C intermediert. Az ezt követő dekarboxilezéssel (IV) és redukzív eliminációval (V) nyerjük a *cisz*-alként⁸⁰. A kutatóknak tehát sikerült egy hatékony és szelektív transzfer hidrogénezési eljárást kidolgozniuk *cisz*-stilbének előállítására, azonban a módszert csak kismolekulás rendszereken vizsgálták. A reakciók lejátszódásához hosszú, 6-9 órás reakcióidőkre volt szükség.

17. ábra Alkinek Pd-katalizált részleges telítésének feltételezett mechanizmusa

A stilbénnek nemcsak a *cisz*, hanem különféle *transz*-származékai is értékes biológiai aktivitást hordoznak. Ebbe a vegyületcsoportba tartozik a rezveratrol (3,5,4'-trihidroxi-stilbén) (**51a**), amely egy a természetben számos növényben előforduló polifenol. A vegyület egészségre gyakorolt jótékony hatása már rég óta ismeretes. Többek között tumorellenes hatással is rendelkezik. A modern vizsgálati módszereknek köszönhetően kiderült, hogy a rezveratrol a tumorsejtekben apoptózist indukál⁸¹, antiangiogén⁸² hatású és egyes redoxi folyamatokban részt vevő enzimek mRNS transzkripcióját is modulálja⁸³⁻⁸⁶. A közelmúltban kitűnt, hogy a teljesen metilezett származék (51b) *in vitro* fokozottabb tumorellenes aktivitást mutat, mint polifenol megfelelője (18. ábra).^{87,88}

18. ábra A rezveratrol (**51a**) és a metilezett származékának (**51b**) szerkezete

Egy másik fontos alapváz a biomolekulák körében a benzofurán, amely benzolból és furánból származtatható kondenzált vázas heterociklusos vegyület. Ez a heterociklus számos a természetben előforduló biomolekula alapját képezi. A benzofurán váznak tulajdonítható jelentős biológiai aktivitás miatt a kutatók számos szintetikus származékot is előállítottak, amelyek szerteágazó biológiai aktivitással rendelkeznek. Ezek között ismeretesek antitumor hatásúak is.^{89,90} A benzofurán alapváz kialakítására számos szintetikus eljárás ismert az irodalomban, kulcslépésként elsősorban Hoesch- vagy Wittig-reakciót, illetve Pd-katalizált keresztkapcsolást alkalmazva.⁹¹ Szubsztituált benzofuránok előállítására egyre elterjedtebben alkalmazzák a Sonogashira keresztkapcsolást, például gyógyszerhatóanyagok szintézisének.⁹² Goussu és Villemin oldotta meg elsőként benzofuránok Pd-katalizált szintézisét.⁹³ Kiindulási anyagként 2-brómfenolt alkalmaztak, trietilamin (Et_3N) oldószer, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és CuI katalizátorok jelenlétében. A vignafurán (**56**) totálszintézisét Sakamoto Pd-katalizált és gyűrűzárási reakcióval végezte el (19. ábra).⁹⁴ A gyűrűrendszer kialakításához *o*-helyzetben nukleofil sajátságú szubsztituenst tartalmazó aril-halogenid (**52**) szükséges. A keresztkapcsolást követően, a hozzáadott bázis hatására a nukleofil támadása az acetilénen gyűrűzárást eredményez, amit a Pd katalizátorhoz történő koordináció elősegíthet.

19. ábra Vignafurán (**56**) előállítása Sonogashira keresztkapcsolást követő gyűrűzárással

Mindezek alapján elmondható, hogy a stilbén vagy benzofenon molekularészletet hordozó vegyületek gyógyszerkémiai szempontból ígéretesek lehetnek. Külön érdeklődésre tarthatnak számot azon szintetikus hibridmolekulák, amelyek a fenti alapvázaknak más bioaktív természetes eredetű vegyületekkel való konjugálásával képződnek.

2.1.4 Buchwald Hartwig kapcsolás

Az arilhalogenidek keresztkapcsolási reakcióit napjainkban elterjedten alkalmazzák szén-szén kötés kialakítására. A Buchwald és Hartwig által felfedezett Pd katalizálta reakcióban (B-H kapcsolás) azonban lehetőség nyílik szén-nitrogén kötés kialakítására is.^{95,96} Az arilhalogenidekből hagyományos, aromás nukleofil szubsztitúcióval előállítható vegyületek száma meglehetősen korlátozott, mivel a nem aktivált aromás halogenidek reakcióba viteléhez erőyes körülményekre és magas hőmérsékletre van szükség. A hagyományos módszereket felválthatják az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók, amelyek enyhébb körülmények között is megvalósíthatók, és így a korábban irányítási vagy elektronikus problémák miatt nem elérhető származékok is könnyen előállíthatóvá váltak (20. Ábra). A B-H kapcsolás segítségével leggyakrabban aromás aminokat vagy bioaktív heterociklusos vegyületeket állítanak elő nagy hatékonysággal.

20. ábra Általános Buchwald-Hartwig reakció

A 21. ábrán a B-H kapcsolás feltételezett mechanizmusának egy sémája látható egy arilhalogenid (**57**) és egy alifás amin (**58**) között. A katalitikus ciklusban az elemi lépések sorrendjére különböző elképzelések is léteznek. Így Buchwald és Blackmond javaslata alapján először vagy a Pd oxidatív addíciója (**I**) játszódik le, vagy az amin asszociációja (**II**).⁹⁷ Ez utóbbit támasztja alá a reakciósebesség függése az amin koncentrációjától. Szintén emellett az út mellett szól, hogy ha a katalizátort előzőleg aminnal kevertették, akkor a kevertetés időtartamának növelésével a reaktánsok hozzáadását követően a kapcsolás sebessége növekedett. A következő lépésben (**III**) az amin deprotonálódása történik, azonban nem tisztázott, hogy a bázis kilöki az X⁻ távozócsoportot vagy a telített koordinációs szférából közvetlenül a komplexen deprotonálja az amin.

21. ábra A Buchwald-Hartwig reakció feltételezett mechanizmusa⁹⁷

A reakció sikerességét, hozamát nagyban befolyásolják a katalitikus körfolyamatban résztvevő komponensek kémiai tulajdonságai, valamint a bázis, a ligandum, a katalizátor forrás és a reakciópartnerek szerkezete is. Tekintve, hogy reakció kimenetelét illetően mindegyik lényeges szempont, ezért ezeket részletesen tárgyaljuk.

Svéd és angol kutatók a bázis pontos szerepének tisztázására elméleti kémiai számításokat végeztek.⁹⁸ A szervesetlen bázisok közül elterjedten alkalmazzák a Cs₂CO₃-ot gyenge bázisként, míg a KO^tBu és a NaO^tBu erős bázicitásuk és jó elektronikus tulajdonságaik miatt népszerűek. Utóbbiak esetében azonban a reakció során képződő KBr vagy NaBr kevésbé oldódik szerves oldószerekben, ez pedig gátat szab az áramlásos reaktorban való alkalmazhatóságuknak. Ennek kiküszöbölésére kísérleteket végeztek szerves bázisokkal is, mint pl. a DBU-val, amellyel anilinek mikrohullámú átalakítását valósították meg sikeresen.⁹⁹

Az aril-halogenidek szerkezete lényegesen befolyásolja a redukzív elimináció sebességét. Kapcsolópartnerként alkalmazhatók a hagyományosan felhasznált ariljodidok, -bromidok, -kloridok és -triflátok, újabban tozilátok is. A redukzív eliminációs lépés (V) tanulmányozása során Hartwig és Driver úgy találták, hogy a sebességét egyáltalán nem befolyásolta, ha trifenil-foszfánt (PPh₃) adagoltak különböző mennyiségben a rendszerbe. Ebből arra lehet következtetni, hogy a redukzív eliminációt nem előzi meg ligandum disszociációja, hanem

közvetlenül a tetrakoordinált komplexen látszódik le. A redukzív elimináció sebességét gyorsította, ha az aril-halogenid aromás gyűrűje elektronhiányos volt.¹⁰⁰

A B-H kapcsoláshoz a Sonogashira kapcsolásnál már tárgyalt Pd(II) és Pd(0) katalizátor források használatosak stabilitásuk és könnyű kezelhetőségük miatt. Ligandumként elsősorban szintén elektrongazdag foszfánokat (XPhos, DavePhos, SPhos) alkalmaznak, azonban ezek szerkezete gyakran jelentősen eltér a Sonogashira reakciónál használtaktól. A B-H reakciók segítő ligandumai általában biaril foszfán vegyületek, melyek komplexükben Pd-P és Pd-arén kölcsöhatást is mutatnak a, tehát bidentált jellegűek (22. ábra). A Pd a foszfort nem hordozó aromás gyűrűhöz π -koordinációval kapcsolódik, ami elősegíti a redukzív eliminációs lépést (V).¹⁰¹ Az intermedier szerkezete röntgendiffrakciós mérések alapján bizonyított.¹⁰² A fentiekhez hasonló levegő és nedvesség tűrő tulajdonságokat mutatnak az *N*-heterociklusos karbének (NHC) Pd komplexei is, amelyek általában a kevésbé reaktív arilkloridok kapcsolási reakcióit segítik. (22. ábra).^{103,104} A BINAP ligandum Sonogashira és B-H kapcsolásban egyaránt gyakran alkalmazott. Előnyös tulajdonságai közé tartozik a szubsztrátumok széles körében való felhasználhatóság,¹⁰⁵ akár királis aminok szintézisében is.¹⁰⁶

22. ábra Foszfán ligandumok és egy példa karbén gyorsító komplexre

A B-H reakció primer és szekunder aminokkal is lejátszódik, habár általában szükség van a reakciókörülmények gondos optimalizálására. A különféle típusú aminok kapcsolásában a következő reaktivitási sorrend figyelhető meg: aromás aminok > gyűrűs szekunder aminok > aliciklusos szekunder aminok > alifás primer aminok.

Mikrohullámmal segített B-H kapcsolásra a szakirodalomban csak elvétve és főként kismolekulákra találunk példát. Singh és munkatársai végeztek erre irányuló kísérleteket. A reakció egy aromás (**61**) és egy telített heterociklusos aminnal (**62**) is 90% feletti hozammal játszódott le mikrohullámú reaktorban, 10 perc alatt. (23. ábra). Kitűnt, hogy ugyanazon

körülmények között a különbözőképpen szubsztituált aminok közel hasonló hozammal képződtek.¹⁰⁷

23. ábra Példa mikrohullámmal segített B-H kapcsolásra

Az anizolok B-H kapcsolási reakciót kiemelten tárgyaljuk, ugyanis mi is hasonló aromás rendszeren végezzük a kapcsolásokat. Az anizolok aromás gyűrűje a metoxicsoport elektronküldő jellegének köszönhetően elektronban gazdag. A metoxicsoport jelenléte lassítja a brómanizolok reduktív eliminációs lépését.^{108,109} Az *o*-brómanizolok B-H kapcsolása szubsztituált, térgátolt anilinekkel lassú, szubsztituálatlan anilinnel pedig kifejezetten nehézkes, ezért olyan erős bázisok alkalmazását kívánja meg, mint például a $NaOtBu$ vagy $KOtBu$. Az anilin *o*-helyzetű szubsztitúenseinek jelenléte tehát előnyös a kapcsolat szempontjából.¹¹⁰⁻¹¹⁴ A *p*-brómanizol rosszabbul szerepelt anilinekkel való reakcióban, mint a brómbenzol vagy a *p*-brómtoluol. Az anilin *orto* helyzetű szubsztitúciója esetén azonban a szubsztituens méretének növelésével a hozam javuló tendenciát mutatott. Etil és izopropil szubsztituens esetében kiváló hozammal játszódtott le a kapcsolási reakció.^{109,115} Az 24. ábrán látható ezeket összefoglalva a *o*-brómanizol és anilin példáján keresztül bemutatva egy feltételezett katalitikus körfolyamat.

24. ábra Feltételezett reakciómechanizmus *o*-brómanizol és anilin példáján keresztül NaO^tBu bázissal

A természetes ösztön 2-es és 4-es helyzetű aminálását korábban klasszikus nitrálással majd azt követő redukcióval kétlépésben valósították meg (vö. 5. ábra).²⁴ A 3-aminoösztön (**67**) előállítására a közelmúltban több módszert is ismertettek (25. ábra). Poirier és munkatársai hatékony Pd-katalizált keresztkapcsolási eljárást dolgoztak ki az ösztön-3-triflátból (**2**(Tf)) kiindulva, benzofenon-imint alkalmazva amin forrásként.¹¹⁶ és munkatársai ugyanezt a reakciót másik úton is megvalósították, mely során benzilamint alkalmaztak aminként. Ezen aminálási eljárások két lépésben szolgáltatták a kívánt terméket, mivel egy második lépésben, a hidrogenolízissel vagy savas hasítással nyerték a 3-aminoösztrent (**67**).¹¹⁷ Egy tavaly megjelent közleményben beszámolnak arról, hogy a **66**-os vegyület nemcsak a fent említett módszerekkel alakítható aminná, hanem transzaminálással is. A 17-es ketocsoportot ketál védőcsoporttal látták el, majd a 3-amino származékot (**67**) hidroxilaminnal való reakcióban nyerték az iminből.¹¹⁸ Ez az eljárás is többlépéses reakciósorban szolgáltatja a kívánt amino származékot. Nemcsak Pd-katalízissel, hanem egy speciálisan erre a célra előállított *N*-heterociklusos karbén nikkellel alkotott komplexének segítségével is előállították a 3-aminoösztrent ammóniával való reakcióban.¹¹⁹ A fentiekben említett eljárások hátránya egyrészt a reakciólépések számában, másrészt az olykor drága katalizátorok felhasználásában rejlik.

25. ábra A 3-aminoöszttron (**67**) előállítása

Összefoglalva a B-H aminálással kapcsolatban ismertetett, öszttron sorban leírt módszereket, megállapítható, hogy a B-H aminálás alkalmas az öszttrán váz 3-as helyzetében való funkcionálisálásra, azonban a fenolos OH-csoport melletti 2-es és 4-es szénatomokon még nem valósítottak meg ilyen reakciókat. Szerves kémiai és biológia szempontból is értékes lehet egy olyan Pd-katalizált eljárása kidolgozása, amely hatékonyan, egylépésben szolgáltatna szubsztituált aminocsoportot 2-es vagy 4-es helyzetben tartalmazó öszttron származékokat.

2.1.5 A BODIPY fluoreszcens festékek és ösztronnal képzett konjugátumaik

A biokémiában és a molekuláris biológiában többféle fluoreszcens jelölőanyagot alkalmaznak. Napjainkban azonban a difluor-bórindacén család (BODIPY) tudhatja magáénak a legsokoldalúbb fluorofór elismerést, ugyanis ezek a festékek alkalmasak fehérjék vagy nukleinsavak jelölésére. 1968-ban Treibs és Kreuzer állították elő a vegyületcsalád első tagját.¹²⁰ A BODIPY-k igazi népszerűségét a festékek biológiai jelölésre való alkalmazhatósága hozta meg. A BODIPY a fluoreszcein fotostabil helyettesítőjeként vált ismertté a biokémikusok és biológusok között, miután néhány ilyen BODIPY alapú festéket sikerült jelölőanyagként értékesíteni a piacon.¹²¹ 21. század elején számos szabadalmat nyújtottak be biológiai jelölési módszerekről. Ezzel párhuzamosan alap kutatások kezdődtek ezen festékek kémiai reaktivitását és optikai tulajdonságait tárgyalva. A BODIPY festékek az ultraibolya tartományban erősen abszorbeáló anyagok, amelyek viszonylag éles fluoreszcens csúcsokat emittálnak magas kvantumhatásfokkal. Nem érzékenyek környezetük polaritására és pH-jára, ezért viszonylag stabilisak fiziológiai körülmények között. Vázuk kémiaiilag könnyen módosítható, ezáltal befolyásolhatók az optikai jellemzőik is. A szubsztituensek növekvő számával az abszorpciós és emissziós maximumok vöröseltolódása figyelhető meg. Számos előnyt mutatnak a korábban használt fluoreszkáló festékekhez képest: éles abszorpciós sávok (25–35 nm), nagy moláris abszorpciósoefficiensek, hosszú szinglet-állapotú fluoreszcencia élettartamokkal, kiváló kémiai és fotokémiai stabilitás oldatban és szilárd állapotban egyaránt, jó oldhatóság számos oldószerben és aggregációval szembeni ellenálló képesség.¹²² A számos kedvező tulajdonságuk ellenére ezen festékek hátrányos jellemzőkkel is rendelkeznek, amelyek befolyásolják biotechnológiai alkalmazhatóságukat. A legtöbb vegyület 600 nm alatt emittál, és csupán néhány vízdékony származék ismeretes.¹²³ A 26. ábra mutatja a BODIPY alapváz IUPAC számozását és a gyakran használatos α -, β - és a *mezo*- pozíciók jelölését.

26. ábra A BODIPY festékek alapváza és IUPAC számozása.

A *mezo*-helyzetben történő alkilezés vagy arilezés nincs különösebb hatással az elnyelési és kibocsátási hullámhosszakra (27. ábra).¹²⁴ A *mezo*-helyzetű fenilcsoportot tartalmazó festékek esetében a kvantumhatásfok kisebb, mint a többszörösen szubsztituált fenilcsoportot hordozóké. Ezek a különbségek annak tudható be, hogy az 1,7-szubsztituensek megakadályozzák a fenilcsoport szabad forgását, ezáltal csökkentve a gerjesztett állapot sugárzásmentes úton, molekuláris mozgásokon keresztüli relaxációját. Ezzel összhangban, a fenil-gyűrűre *o*-helyzetbe szubsztituenseket beépítve jelentősen növelhető a kvantumhatásfok.¹²²

27. ábra Szubsztituálatlan (**71**) és 1,3,5,7-tetrametil-szubsztituált BODIPY szárazékok (**70**, **72**) fluoreszcens tulajdonságai

BODIPY festékek előállítására több módszer ismeretes az irodalomban. Az egyik leggyakrabban alkalmazott eljárás szerint pirrolt (**73**) reagáltatnak savhalogeniddel, amely reakció során egy instabil dipirrometén hidroklorid só intermedier (**74**) keletkezik. A só stabilitása és izolálhatósága nagymértékben függ a pirrol szubsztituáltságától: minél kevesebb szubsztituenst tartalmaz a heterociklus, annál nehezebben kezelhető az intermedier. Mindezek miatt a sót általában izolálás nélkül alakítják tovább a kívánt céltermékké (**75**). Ez a módszer nem alkalmas a szubsztituálatlan pirrol heterociklus célzott átalakítására, ugyanis abból ilyen körülmények között többféle melléktermék is kialakulhat (28. ábra). A pirrol-savklorid kondenzációs stratégiának fontos előnye, hogy nem szükséges a savkloridból származó *mezo* helyzetű szénatomot külön lépésben oxidálni, így elkerülhetők az oxidatív körülmények hatására lejátszódó mellékreakciók.

28. ábra BODIPY-festék előállításának sémája savhalogeniddel.

A szubsztituátlan pirrol átalakítására nem a savhalogeniddel, hanem az aldehiddel való kondenzáció javasolt.¹²⁵ A 29. ábra bemutatja a festék előállításának menetét pirrolból és aromás aldehiddel (**76**) kiindulva. Az aldehidet szobahőmérsékleten nagy feleslegben alkalmazott pirrolban (a pirrolfelesleg alkalmazásával elkerülhető a nagy mennyiségű melléktermék képződés) oldják. A kialakult dipirrometán köztiterméket (**77**) izolálják, majd oxidálják és bórral komplexálják (**78**). Ezen eljárás hátránya, hogy a kialakuló dipirrometán intermediert a bórral való komplexálás előtt oxidálni kell. Az oxidálószer alkalmazása azonban számos gyakorlati problémát vet fel, többek között a melléktermékektől való megtisztítás nehézségeit. Ezek elkerülése érdekében a tisztítást általában a komplexálás után valósítják meg.¹²⁶

29. ábra BODIPY festék előállításának sémája aromás aldehiddel.

Kevés ösztron-BODIPY konjugátum ismeretes a szakirodalomban¹²². Egy-két korai példát követően az utóbbi néhány évben újra előtérbe került ez a kutatási terület. A biomolekulák fluoreszcens jelölése kiegészíthetné, sőt egyes esetekben felválthatná a környezetre ártalmas radioizotópos jelölésen alapuló elavult módszereket. A nagyméretű fluoreszcens festékek biomolekulákhoz való kapcsolása azonban komoly szerves kémiai kihívásokat rejt, ugyanis a festék kiválasztásán túlmenően, annak kapcsolási helye és módja, továbbá a két molekularészlet közötti távolság mind meghatározó lehet a vegyület biológiai viselkedése szempontjából. A közelmúltban teret hódító átmenetifém-katalizált eljárások ezen a kutatási területen is megjelentek. A konjugáláshoz az utóbbi néhány évben réz(I) katalizált azid-alkin ciklodaddíciót (CuAAC) vagy Sonogashira reakciót alkalmaztak. A jelölés helyének kiválasztása biológiai okokra vezethető vissza, ennek tárgyalását és az eddig előállított ösztron-BODIPY konjugátumok biológiai viselkedését a biológiai előzményekben tárgyaljuk. Az ismert ösztron-BODIPY konjugátumok egy-két kivételtől eltekintve 7 α - vagy 17 α -helyzetben jelöltek.

A szakirodalmat áttekintve két olyan eljárást ismertetünk, amely 7 α -helyzetben való jelölésen alapul. French és munkatársai egy öt szénatomos linkeren keresztül, savamid kötéssel kapcsolták össze a két molekularészletet (30. ábra).¹²⁷ Az öszttron-amint *in situ* állították elő a 3-*O*-benzil védett előanyag azidból (**79**) és egy lépésben történő hidrogenolízis és redukciót követően a BODIPY-festék szukcinimidil-észterével (**80**) reagáltatták.

30. ábra 7 α -pozícióban jelölt BODIPY-öszttradiol konjugátumok (**81**)

A másik 7 α -pozícióban jelölt öszttradiol-BODIPY konjugátumot (**85**) olefin metatézissel állították elő, 7 α -allil-öszttradiol (**82**) és 9-decenil-BODIPY (**83**) reakciójával (31. ábra). A reakcióhoz egy ruténium alapú, ú.n. második generációs Grubbs katalizátort (**84**) alkalmaztak. Ezzel az eljárással sikerült egy hosszú, 11 szénatomos távoltartó csoportot építeniük a szteroid és a festék közé.¹²⁸

31. ábra 7 α -pozícióban jelölt BODIPY-öszttradiol konjugátum (**85**)

Egy olyan munkát is érdemes kiemelni, amelyben az öszttront (**2**) a fenolos hidroxilcsoportján keresztül jelölték. Ennek csupán szerves kémiai érdekessége lehet, ugyanis a fluoreszcens jelölés a szteroid egyik fontos funkciós csoportját (3-OH) érinti, így jelentősen befolyásolhatja a jelölt vegyület biológiai viselkedését. A 8-metiltio-BODIPY-t (**86**) aromás

nukleofil szubsztitúciós reakcióban kapcsolták a szteroidhoz, nátrium-karbonát bázis és Cu(I)-tiofén-2-karboxilát jelenlétében (32. ábra). Azt feltételezték, hogy a Cu(I)-ionok a metiltio csoport cserélődési reakcióját segítik elő azáltal, hogy koordinálnak a kénhez, ezzel gyengítve a C-S kötést.¹²⁴

32. ábra Az ösztрон (1) 8-metiltio-BODIPY-vel (34) való reakciójának sémája

Az utóbbi néhány évben átmenetifém-katalizált Sonogashira kapcsolással vagy CuAAC reakcióval állítottak elő ösztрон-BODIPY konjugátumokat, alkin partnerként 17 α -etinil-ösztradiolt (42) alkalmazva (33. ábra). Ariljodidként a festékmolekula szerepelt, a jód a pirrol (88) vagy a *mezo*-helyzetű fenilcsoport (91) szubsztituense volt. A reakció Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalizátorral, réz(I)jodid segédkatalizátorral, Et₃N bázis jelenlétében THF oldószerben szobahőmérsékleten 2-6 óra alatt lejátszódott. A *mezo* helyzetű kapcsolást egy nyolc szénatomos távartó linkeren keresztül is megvalósították (93).¹²⁹

33. ábra 17 α -helyzetben Sonogashira kapcsolással előállított BODIPY jelzett ösztradiolok

Aza-BODIPY származékokkal is történtek Sonogashira kapcsolások kétféle ariljoddal (34. ábra). Azért volt szükség a kétféle jód-BODIPY (94, 96) használatára, mert vizsgálni kívánták a kapott konjugátumok spektrális és biológiai tulajdonságait.^{130,131} Az irodalomból ismeretes, hogy a pirrol alkotóelemek szubsztituálásával megváltoznak a fotometriai jellemzők. Amennyiben sikerül eltolni a jelölt vegyület abszorpciós és fluoreszcens emissziós hullámhosszát a közeli infravörös tartományba, terápiás és diagnosztikai szempontból ígéretesebb vegyületek tervezhetők. Tudomásunk szerint a vegyületek biológiai vizsgálatai még folyamatban vannak, de a kutatók szerint ezen származékok bizonyos képző eljárásokban használhatók lehetnek.

34. ábra Arilszubsztituált BODIPY-vel (**94**, **96**) jelölt ösztadiolok előállítása

Nemcsak Sonogashira kapcsolással, hanem CuAAC reakcióval is állítottak elő ösztroon-BODIPY konjugátumokat 17 α -etinil-ösztadiolból (**42**) (35. ábra). A kapcsolást a klasszikus „click” reakció körülményei között CuSO₄-ból Na-aszkorbáttal *in situ* generált Cu(I) katalizátor segítségével hajtották végre. Segédreagensként trisz(benziltriazolilmetil)amint (TBTA), oldószerként *t*BuOH/THF/víz 2,5:1:1 arányú elegyét alkalmazták.¹²⁹ A BODIPY-azidot közvetlenül (**99**) és linkerén keresztül (**100**) is hozzákapcsolták a szteroidhoz. A közvetlen kapcsolással kapott konjugátum biológiai szempontból ígéretesebbnek mutatkozott.

35. ábra CuAAC reakcióval előállított ösztradiol származékok (**99**, **100**)

2.2 Biológiai előzmények

2.2.1 Az A-gyűrűben módosított ösztrom származékok biológiai vonatkozásai

Az ösztrogénfüggő tumorok kezelésének hatékony módja lehet az ösztrogén hormonok bioszintézisében részt vevő három kulcs enzim (STS, aromataz, 17 β -HSD1) inhibitorainak alkalmazása (1. fejezet, 1. ábra).²⁻⁶ Jelen fejezetben azt tárgyaljuk, hogy a szakirodalomban ismeretes enzimgátló vegyületek, szerkezetüktől függően, milyen hatást fejtenek ki. Kitérünk arra is, hogy ezen enzimek esetében mennyire tervezhetők az inhibitorok a fehérjék kristályszerkezetének ismeretében. Egy összefoglaló közlemény¹³² arról számol be, hogy a három említett enzim háromdimenziós szerkezetének meghatározása nem váltotta be a várt reményeket. Kísérleti adatokkal sikerült igazolni, hogy a három különböző aktív centrummal és katalitikus mechanizmussal rendelkező enzim hasonló szerkezetű, ösztrom-alapú inhibitorokkal gátolható. Különösen igaz ez a természetes ösztrom A-gyűrűben halogénezett származékaira. Az irodalmi adatok azt sugallják, hogy a 2-es helyzetű szubsztitúció a 17 β -HSD1 és az aromataz enzimek, míg a 4-es a STS gátlásához vezet. A szakirodalom azonban nem ismerteti a 2,4-bisz-halogénvegyületek gátlási potenciálját, továbbá arra sincsenek egyértelmű összefüggések, hogy a 17-es ketocsoport jelenléte szükséges-e a hatás kifejtéséhez.

Mindezek alapján több kutatócsoport foglalkozik STS inhibitorok előállításával. Egyik fontos irányvonal az ösztrom-alapú hatóanyagok kifejlesztésénél a 3- és/vagy 17-szulfamátok kialakítása volt. A 3-as helyzetben ily módon átalakított ösztrom olyan funkciós csoportot tartalmaz, amely hasonlít a STS enzim szulfátjához. Az ösztrom sorbeli 3- vagy 17-szulfamát inhibitorok a nanomólos tartományban gátolják az enzim működését, viszont egyes ilyen képviselők jelentős ösztrogén aktivitással rendelkeznek, amely gátat szab azok tumorelles szerként való alkalmazásának.^{133,134} Brit kutatók olyan ösztrom-3-O-szulfamát származékokat is vizsgáltak, amelyek nem tartalmaznak a 17-es helyzetben oxocsoportot. Az EMATE-ről (**101**) (36. ábra) igazolták, hogy nanomólos IC₅₀ értékkel gátolja a mikroszómális STS enzimet.¹³⁵ Megállapították tehát, hogy a 3-szulfamát esetében a 17-es oxocsoport jelenléte nem szükséges az enzim inhibitor hatás kifejtéséhez.

36. ábra A 17-dezoxi ösztrom 3-szulfamátja

3-as helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó öszttron-alapú STS inhibitorok is ismeretesek. Ezek az aromás A-gyűrűben halogéneket tartalmaznak. Az öszttron maga elenyésző affinitással kötődik az enzimhez, azonban A-gyűrűjére 4-es pozícióba halogéneket (**30**, **104**) vagy kis elektronszívó csoportot (nitril, formil, nitro) beépítve hatékony STS-inhibitorok nyerhetők. (37. ábra).¹⁹ Feltételezések szerint a halogén elektronikus tulajdonságai révén megváltoztatja a 3-as hidroxilcsoport hidrogénkötés kialakítására mutatott hajlamát, továbbá sztérikusan is befolyásol

Az aromatáz az egyetlen olyan enzim a gerincesek szervezetében, amely képes a hattagú gyűrű aromizálására, így ennek szelektív gátlása, specifikusságának köszönhetően, nem befolyásolja a többi szteroid bioszintézisét. A klinikai gyakorlatban használt tumorellenes szerek gyakran ezt az enzimet célozzák.^{136,137} Szteroid-típusú inhibitorai általában nem öszttron-alapúak, ugyanis az enzim nem aromás szteránvázis vegyületeket használ szubsztrátumként. Ritkább esetben, de előfordul, hogy az enzimreakció termékét választják alapul inhibitorok kifejlesztéséhez. Az aromatáz enzimet illetően is kitűnt, hogy az öszttron 2-es pozícióban halogénezett származékai (**28**, **102**, **103**) hatékonyan gátolják az enzim működését (37. ábra).¹⁸ A 2-klór származék (**103**, inhibitor állandó: $K_i=0.13\mu\text{M}$), enzimhez való affinitása 20-szorosa a természetes öszttronénak (**2**, $K_i=2.5\mu\text{M}$). A 4-es pozícióba halogén beépítése azonban, a fluor kivételével, jelentősen lecsökkentette az enzimhez való kötődést.

37. ábra A-gyűrűben halogénezett hatékony enzim inhibitorok szerkezete és IC_{50} értékeik

Az emlő egyes daganatos elváltozásai összefüggésbe hozhatók a 17β -HSD1 fokozott lokális aktivitásának következtében kialakuló emelkedett szöveti 17β -ösztradiol koncentrációval.¹³⁸ A 17β -HSD1 enzim mint NADPH-függő ketoszteroid-reduktáz⁶ fontos célpontja lehet tehát az emlőrák hormonterápiájának. Több szteroid-^{139,140} és nem szteroid-jellegű^{141,142} inhibitor is fejlesztettek a 17β -HSD1-re, azonban ezek közül egy sem jutott még el a klinikai alkalmazásig. A legjobb öszttron-alapú gátlók szinte mindegyike különböző mértékű

receptoriális ösztrogén hatást is mutat. A szelektíven ható 17 β -HSD1-inhibitorok kifejlesztése tehát továbbra is nagy kihívást jelent a gyógyszerkémikusok számára. A szteroidokból képzett inhibitorok között számos szubsztituált és heterociklusos ösztron-származék ismeretes⁶, amelyek általában fenolos OH-csoportot tartalmaznak az ösztránváz 3-as szénatomján, továbbá 17-ketovegyületek. Irodalmi adatok szerint ugyanis ezen két funkciós csoport (3-OH és 17-oxo) jelenléte és megfelelő távolsága szükséges az enzim szubsztrátkötő helyéhez való kötődéshez. Az ösztradiollal komplexált 17 β -HSD1-kristályszerkezete irodalomból ismert.¹⁴³ Molekuladinamikai számítások és fehérje-ligandum dokkolási vizsgálatok rámutattak, hogy egy lipofil zseb található a komplexált ösztradiol 2-es szénatomjának közelében.⁵⁷ Ennek alapján a 2-es helyzetbe lipofil molekularészlet beépítésével az enzim-ligandum kölcsönhatás erőssége megnövelhető, és ezáltal potens inhibitorok fejleszthetők. Möller és munkatársai igazolták hogy az ösztron vagy a D-homoösztron 2-es szénatomjára halogént, fenetil- vagy fenetinilcsoportot beépítve fokozódik az inhibitor hatás (38. ábra). Az utóbb felsorolt vegyületek nanomólos IC₅₀-értékkel gátolják az enzim működését.

38. ábra Ösztron alapú 17 β -HSD1 inhibitorok

Összefoglalva az eddig említett előzményeket, kitűnik, hogy az ösztrán váz A-gyűrűjének 2-es vagy 4-es szénatomjára hasonló szubsztituenseket beépítve három különböző enzim gátlása is megvalósítható. Azonban fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy a szakirodalmi adatok hiányosak olyan szempontból, hogy nincs egy szisztematikus összefoglaló tanulmány arra vonatkozóan, amelyből az egyes regioizomerek három enzimre való potenciális gátló hatása összehasonlítható lenne. Az ilyen átfogó vizsgálatok eredményei hasznos szerkezet-hatás összefüggéseket tárhatnának fel. A három enzim közül kizárólag az aromataáz vonatkozásában ismeretes olyan szteroid-alapú készítmény, amely terápiás alkalmazásban van, a másik két enzim gátlói közül egy sem jutott még el klinikai kipróbálásig. Ennek oka

leggyakrabban a hatékony inhibitorok visszamaradó ösztrogén hatásában rejlik. Munkánk ezen a ponton kapcsolódik az ez idáig ebben a témakörben folyt kutatásokhoz. Doktori munkámban olyan potenciális enzim inhibitorok előállítását terveztük, amelyek hormonálisan inaktív alapvegyületből (13 α -ösztрон) kerülnek előállításra, így várhatóan szelektív hatású új vegyületek lehetnek. Munkánk értékét növelheti, ha sikerül olyan új származékokat azonosítanunk, amelyek a három enzim közül nemcsak egy, hanem kettő gátlására is képesek.

A szakirodalomból ismeretes, hogy nemcsak az ösztрон 13-as szénatomjának konfiguráció változtatása, hanem annak adott helyzetben való aminálása is csökkent ösztrogén aktivitáshoz vezet (39. ábra).¹⁴⁴ Az aromás gyűrű 2-es vagy 4-es szénatomjára aminocsoportot építve olyan származékok nyerhetők, amelyek csökkent kötődési affinitást mutatnak az ösztrogén magreceptorokhoz. A 2- és a 4-aminoösztрон (**107**, **108**), illetve azok 3-metiléterének bizonyos származékai szerteágazó biológiai aktivitással, többek között enzimgátló vagy antiproliferatív hatással rendelkeznek. A 2-brómacetamido-ösztрон-3-metiléter irreverzibilisen gátolja a 17 β -HSD1 enzim működését.¹⁴⁵ Ugyancsak az ösztрон 3-metiléterének 2- és 4-amino származékából savkloriddal komplexképzésre alkalmas DTPA (2-(bisz(2-(2,6-dioxomorfolino)etil)amino) csoportot építettek be török kutatók. Ezután metastabil ^{99m}Tc izotópot tartalmazó radiojelölt ösztрон komplexet állítottak elő, és vizsgálták a komplex szövet szerinti eloszlását a szervezetben.¹⁴⁶ A közelmúltban több kutatócsoport a 2-es és 4-es helyzetű aminocsoport átalakításával állított elő olyan ösztрон származékokat¹⁴⁷ amelyek kiemelkedő tumorellenes hatást mutattak. Ide tartoznak az *N*-aril szelenokarbamid¹⁴⁸ valamint a dimetil-trienazil származékok is.¹⁴⁹ A 3-aminoösztрон (**67**) szintén értékes biológiai aktivitással rendelkezik, ugyanis STS inhibitor és *in vivo* nem mutat ösztrogén aktivitást.¹⁵⁰

39. ábra A gyűrűben szubsztituált aminoösztронok (**67**, **107**, **108**)

2.2.2 A fluoreszcensen BODIPY-vel jelölt ösztрон származékok biológiai vonatkozásai

Az ösztрон BODIPY-alapú fluoreszcens festékekkel való jelölésére csupán néhány példa található az irodalomban. A kutatók az ösztрон váz 7 α - vagy a 17 α -pozícióit választották a jelöléshez, ugyanis az volt a céljuk, hogy olyan jelölt szteroidot állítsanak elő, amely képes az ösztrogen magreceptorokhoz való kötődésre. Az ilyen származékok alkalmas alapvegyületek lehetnek diagnosztikai képalkotó eljárások vagy fluoreszcencia mérésén alapuló molekuláris biológiai vizsgálati módszerek kifejlesztéséhez.

A 40. ábrán látható származékok esetében a módosítások nem befolyásolják a fő oxigéntartalmú funkciós csoportok közötti távolságot, ezért ez a két ösztradiol származék képes az ösztrogen magreceptorokhoz való kötődésre. A 7 α - és a 17 α -helyzetbe megfelelő hosszúságú linkerrel keresztül nagyobb térkitöltésű csoportok is beépíthetők anélkül, hogy lényeges változás következne be a vegyületek receptorkötődési sajátságaiiban.

40. ábra 7 α - és 17 α - helyzetben szubsztituált ösztрон származékok (**42**, **109**)

A fentiek alapján két kutatócsoport is állított elő 7 α -helyzetben linkerrel keresztül jelölt ösztрон származékot (**81**, **85**) (41. ábra).^{127,128} Mindkét konjugátumban hosszú linker köti össze a két szerkezeti elemet, és ennek köszönhetően mindkét vegyület nagy affinitást mutat az ösztrogen magreceptorokhoz *in vitro*. A **85** jelű konjugátumról *in vivo* kísérletekkel is igazolták a vegyület ösztrogen hatását. A kutatók szerint a konjugátumaik alkalmasak lehetnek ösztradiol-érzékeny sejtek fluoreszcencián alapuló vizsgálatára. Azonban nincs tudomásunk arról, hogy az ilyen 7 α -helyzetben konjugált ösztрон-BODIPY származékokra alapozva molekuláris biológiai eljárást fejlesztettek volna.

41. ábra 7 α helyzetben szubsztituált BODIPY jelölt ösztронok

A Sonogashira kapcsolással 17 α -helyzetben jelölt vegyületekről (42. ábra) még csak az előzetes biológiai vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre, amelyek szerint a vegyületek képesek lokalizálódni az ER-pozitív emlő tumorsejtekben.¹²⁹ A **93**-as jelű vegyület radioszubsztrát enzim kötődési vizsgálatokban kimutatható affinitást mutatott az ER α -hoz.¹²⁹ Ez az ígéretes eredmény további ösztrom-BODIPY konjugátumok szintézisét teszi időszerűvé.

42. ábra A 2.1.6. fejezetben tárgyalt 17 α -helyzetben BODIPY-vel jelölt ösztrom származékok

Biológiai szempontból nemcsak az olyan fluoreszcens ösztrom-BODIPY konjugátumok előállítása lehet fontos, amelyek az ösztrogén magreceptorokhoz való kötődési sajátságokkal rendelkeznek. Amennyiben sikerül olyan ösztrom konjugátumot előállítani, amely az ösztromhoz hasonló affinitást mutat olyan enzimeken, amelyeknek a természetes ösztrom a szubsztrátuma, fluoreszcencia mérésén alapuló biokémiai eljárások fejleszthetők. Az ösztrom bioszintézisében részt vevő kulcs enzimek egyikének, a 17 β -HSD1-nek kiváló gátlói a 2-es helyzetben szubsztituált ösztrom származékok⁵⁷ Továbbá egyes 15-szubsztituált származékok (**110**, **111**), a linker hosszától és térállásától függetlenül is hatékony 17 β -HSD1 inhibitorok bizonyultak (43. ábra).^{6,151} Ezek alapján ígéretes lehet az ösztrom 2-es vagy 15-ös helyzetben BODIPY festékkel való jelölése is.

43. ábra 15 α -helyzetben szubsztituált ösztrom származékok (**110**, **111**)

3. Kísérleti eredmények

3.1. Halogénezés

3.1.1. Jódózás

Munkánk kezdeti szakaszában a tervezett keresztkapcsolási reakciók alapanyagaiként szolgáló halogénvegyületeket állítottuk elő a 13 α -öszttron sorban. Az átalakításokat 3-OH, 3-OMe és 3-OBn csoportot tartalmazó származékokból is megvalósítottuk.¹ Vizsgálni kívántuk a 3-as helyzetű szubsztituens kémiai minőségének befolyását a halogénezési reakciókra. Háromféle halogén beépítését terveztük: jód, bróm és klór. Célunk minél többféle aromás A-gyűrűben szubsztituált halogénezett 13 α -öszttron származék előállítása volt. Azért nem törekedtünk a regioszelektivitásra, mert terveztük az előállított halogénvegyületek biológiai vizsgálatát, és fontosnak tartottuk, hogy minél többféle származék álljon rendelkezésünkre a szerkezet-hatás összefüggések megállapításához.

A halogénezési reakcióink sorát a jódózással kezdtük, melyet egy az irodalmi előzményekben ismertetett módszerrel végeztünk.³² A 13 α -öszttront (**6(H)**) 1 ekvivalens NIS-del reagáltattuk TFA-ban szobahőmérsékleten (44. ábra, 1. táblázat, 1. Sor). A reakció teljes konverzióval játszódott le, és 2 termék képződését tapasztaltuk, 1:1 arányban (**113**, **114**). Két ekvivalens NIS alkalmazásakor a 2,4-*bisz*-jód vegyület (**115**) is képződött 47%-os hozammal (1. táblázat, 2. Sor). Ezt a módszert kiterjesztettük a 3-metiléterre (**6(H)**) is. Ugyanezen körülmények között itt is csak a 2- és a 4-monójód származék (**116**, **117**) képződött, közel azonos arányban (44. ábra, 1. táblázat, 3. sor). A 3-metiléternél 2,4-*bisz* származék képződését nem tapasztaltuk. A nagy reagens felesleg (2 ekvivalens) és a melegítés sem segítette elő a kétszeres szubsztitúciót, szemben a szabad hidroxilcsoportot tartalmazó vegyület reakcióival (1. táblázat, 4. sor). Az eltérő viselkedés oka lehet az aromás gyűrűn a 3-as helyzetű funkciós csoportok (OH, OMe, OBn) különböző térkitöltése és elektronikus tulajdonságai. A sikeres reakciók után a 3-benziléter védőcsoportot tartalmazó 13 α -öszttron származék jódózását is megkíséreltük a már ismertetett reakciókörülmények között (1. táblázat, 5. sor). Azt tapasztaltuk, hogy nem a várt termékek képződtek, hanem szabad fenolos hidroxilcsoporttal rendelkező jódvegyületek (**113-115**). Ennek magyarázata lehet, hogy először a TFA hatására lehasad a benzil védőcsoport, majd az így felszabaduló fenolos hidroxilcsoport mellett a

¹ Bacsá I., Jójárt R., Schneider G., Wölfling J., Maróti P., Herman B.E., Szécsi M., Mernyák E. Synthesis of A-ring halogenated 13 α -estrone derivatives as potential 17 β -HSD1 inhibitors. *Steroids* **2015**, 104, 230–236.

6(H)-s vegyületnél már leírt módon megy végbe a szubsztitúció. A 3-*O*-benzil-jódöszttronok előállításának érdekében további próbareakciókat végeztünk különböző polaritású oldószerekben (1. táblázat, 6-10. sor), és egy esetben az oxidatív jódozás körülménye között (1. táblázat, 10. sor) is megpróbáltuk előállítani a céltermékeket. Azonban egyik körülmény sem bizonyult hatékonynak. A 3-benziléter vegyület jód származékait nem sikerült ezzel a módszerrel előállítani.

A jódozási reakciót nemcsak 17-ketonokon, hanem 17-dezoxi-vegyületeken is vizsgálni kívántuk, ugyanis a 17-es ketocsoport jelenléte vagy hiánya nemcsak a szerves kémiai folyamatok lefutását, hanem a céltermékek biológiai hatását is nagymértékben befolyásolhatja. Annak érdekében, hogy rendelkezésünkre álljon a 17-dezoxi-13 α -öszttron is, a kutatócsoportunk által korábban már kidolgozott módszerrel^{152,16} eltávolítottuk a 17-es oxocsoportot. Az így nyert vegyületből (**112**) 1,5 ekvivalens NIS alkalmazásával, rövid reakcióidővel nyertük a kívánt céltermékeket, **118** : **119** : **120** = 1 : 1 : 2 (24:26:48%) arányban (44. ábra, 1. táblázat, 11. sor).^{II} A jódozás esetében nem tapasztaltunk jelentős különbséget a termékelegy összetételében a 17-oxovegyülethez (**6(H)**) képest, azonban a 17-dezoxi-vegyületnél (**112**) kevésbé tolódik a termékarány a 2,4-*bisz*-vegyület képződésének irányába.

^{II} Bacsa I., Herman B. E., Jójárt R., Herman K. S., Wölfling J., Schneider G., Varga M., Tömböly C., Rižner T. L., Szécsi M., Mernyák E. Synthesis and structure–activity relationships of 2- and/or 4-halogenated 13 β - and 13 α -estrone derivatives as enzyme inhibitors of estrogen biosynthesis; *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2018**, közlésre beküldve

44. ábra A 13 α -ösztion (**6(H, Me, Bn)**) és a 17-dezoxi- 13 α -ösztion (**112**) jódozási reakciói

1. táblázat A **6(H, Me, Bn)** és **112**-es vegyületek jódozása

Sor	Kiindulási vegyület	Elektrofil reagens	Oldószer	Termék	Izolált hozam (%)
1	6(H)	NIS (1 ekv.)	TFA	113 + 114	43 + 45
2	6(H)	NIS (2 ekv.)	TFA	113 + 114 + 115	10 + 38 + 47
3	6(Me)	NIS (1 ekv.)	TFA	116 + 117	47 + 41
4	6(Me)	NIS (2 ekv.)	TFA	116 + 117	46 + 42
5	6(Bn)	NIS (1 ekv.)	TFA	113 + 114 + 115	11 + 36 + 43
6	6(Bn)	NIS (1 ekv.)	THF	nincs átalakulás (n.á.)	-
7	6(Bn)	NIS (1 ekv.)	CH ₂ Cl ₂	n.á.	-
8	6(Bn)	NIS (1 ekv.)	MeCN	n.á.	-
9	6(Bn)	NIS (1 ekv.)	MeCN+TFA	113 + 114 + 115	11 + 36 + 43
10	6(Bn)	KI (1 ekv.)	MeCN+H ₂ O ₂	n.á.	-
11	112	NIS (1,5 ekv.)	TFA	118 + 119 + 120	24 + 26 + 48

3.1.2. Brómozás

Munkánkat a 13 α -ösztion (6(H)) brómozásával folytattuk. A reakciót 1 ekvivalens NBS-del, THF-ban végeztük (45. Ábra; 2. táblázat, 1. sor). A brómozás rövid idő alatt, teljes konverzióval lejáródott, 2,4-bisz-bróm (123) és 4-bróm származék (122) közel 1:1 arányú elegyét szolgáltatva. A 2-es regioizomer (121) képződése ilyen körülmények között nem volt megfigyelhető. Erre magyarázatot adhat az A-gyűrű elektrofil szubsztitúcióban aktivált fenol-jellege, amelynek köszönhetően a 2-brómvegyület továbbalakul 2,4-diszubsztituált származékká. Oldószer változtatásával kíséreltük meg a termékarány eltolását, ennek érdekében több próbareakciót is végeztünk. (2. táblázat, 2-6. sor) Kizárólag dimetilszulfidban (DMSO, 2. Táblázat 6. Sor) sikerült a szerkezet- és biológiai vizsgálatokhoz szükséges mennyiségű 2-szubsztituált (121) célterméket izolálni. A 3-metiléter származékból (6(H)) diklórmétánban (CH₂Cl₂) a monobróm regioizomerek (121, 122) és 2,4-bisz-bróm származék (123) keverékét nyertük, amelyben a 4-es izomer (123) volt a főtermék (45. Ábra; 2. táblázat, 7. sor). A jódoszási reakcióhoz hasonlóan, a 2,4-bisz-bróm termék képződése ebben az esetben sem volt megfigyelhető. A 3-benziléter (6(Bn)) brómozását NBS-del (45. ábra, i.) és 1,3-dimetil-5,5-dibróm-hidantoinnal (DDH) (45. ábra, ii.) is elvégeztük. Az első esetben nem volt teljes az átalakulás, azonban regio szelektíven csak a 2-es izomer (126) keletkezett (2. táblázat 8. sor). A második esetben már 100%-os volt a konverzió, és 1:2 arányban képződött a két brómvegyület (126, 127) (2. táblázat 9. sor). Nem várt eredmény, hogy ebben a reakcióban a térgátolt, 4-es helyzetben szubsztituált (127) vegyület képződött nagyobb arányban.

Kismolekulás rendszerben a térgátoltabb helyzetű szubsztitúció jelenségét a 6-metoxitetralonnál figyelték meg, ahol a keto funkció irányítja a szubsztitúciót.¹⁵³ Az analóg szerkezetű 6-metoxitetralin esetében a szterikus hozzáférhetőségnek megfelelően nagyobb arányban képződik a 7-bróm-6-metoxitetralin.¹⁵⁴ Ezek alapján megállapítható, hogy a ketocsoport jelenléte a tetralon esetében elősegíti a térgátoltabb helyzetben való szubsztitúciót.

A 17-dezoxi vegyület (112) brómozásakor mindhárom várt termék (128, 129, 130) képződött 1,1 ekvivalens brómozószer hatására, 1:2:3 arányban (2. táblázat 10. sor). Összevetve az analóg 17-oxovegyülettel, kitűnik az eltérő kémiai viselkedés a D-gyűrű szubsztituáltságától függően.

Az aromás A-gyűrű szubsztituálásánál a 17-dezoxi-vegyületnek a 17-oxovegyületétől eltérő viselkedésére pontos magyarázatot adni nem tudunk. A szteránvázás vegyületek átalakításainál többször megfigyelték, hogy az A- és a D-gyűrűk szubsztituáltsága és/vagy sztereokémiája befolyásolja egymás reakcióit.^{27,28}

45. ábra A 13 α -ösztрон (**6(H, Me, Bn)**) és 17-dezoxi származékának (**112**) brómozási reakciói

2. táblázat A **6(H, Me, Bn)** és a **112**-es vegyületek brómozása

Sor	Kiindulási vegyület	Elektrofil reagens	Oldószer	Termék	Izolált hozam (%)
1	6(H)	NBS (1 ekv.)	THF	6(H) + 122 + 123	45 + 49
2	6(H)	NBS (1 ekv.)	CH ₂ Cl ₂	6(H) + 122 + 123	43 + 47
3	6(H)	NBS (1 ekv.)	MeCN	6(H) + 122 + 123	44 + 47
4	6(H)	NBS (1 ekv.)	DMSO	6(H) + 122 + 123	45 + 48
5	6(H)	NBS (1 ekv.)	DMF	6(H) + 122 + 123	44 + 47
6	6(H)	NBS (1 ekv.)	DMSO	121 + 122 + 123	24 + 35 + 38

hatékonyság érdekében a reakcióelegyet 80 °C-ra melegítettük. Ez a módszer jól kiterjeszthető a 3-benziléterre (**6(Bn)**) is (3. táblázat 5. sor). A reakció során a 2- (**136**) és 4-klór vegyületeken (**137**) túl a 10-klór származék (**36**) képződése is megfigyelhető volt. A 10-es helyzetű klórozódást már több kutatócsoport is megfigyelte korábban. Az irodalom szerint ez a klór β térállású. Ennek a mellékterméknek a képződését a 3-metiléternél (**6(Me)**) nem, csak a 3-benziléter vegyületnél (**6(Bn)**) tapasztaltuk, ami annak köszönhető, hogy a benzil jobb távozó csoport, így az utóbbi esetben fokozottabban nyílik lehetőség ilyen típusú átalakulásra.

A 17-dezoxi származékból (**112**) kiindulva a 17-oxo vegyületnél alkalmazott klórozási körülmények között nem volt kimutatható reakció. Többféle reakciókörülmény kipróbálása után végül a reagens felesleg és a mikrohullámú besugárzás együttes alkalmazása bizonyult sikeresnek. 1,5 ekvivalens NCS hatására 2-es (**138**) és 4-es (**139**) monoszubsztituált vegyületek, míg 3 ekvivalens jelenlétében már a 2,4-*bisz*-klór származék (**140**) is keletkezett (47. ábra; 3. táblázat 6-7. sor).

47. ábra A 13 α -ösztrom (**6(H, Me, Bn)**) és 17-dezoxi származékának (**112**) klórozási reakciói

3. táblázat A **6**(H, Me, Bn) és a **112**-es vegyületek klórozása

Sor	Kiindulási vegyület	Elektrofil reagens	Oldószer	Termék	Izolált hozam (%)
1	6 (H)	NCS (1 ekv.)	TFA	131 + 132	16 + 63
2	6 (H)	NCS (2 ekv.)	TFA	131 + 132 + 133	57 + 19
3	6 (Me)	NCS (1 ekv.)	TFA	134 + 131	28 + 53
4	6 (Me)	NCS (1 ekv.)	MeCN + kat. TFA	134 + 135	41 + 38
5	6 (Bn)	NCS (1,5 ekv.)	MeCN + kat. TFA	136 + 136 + 63	31 + 32
6	112	NCS (1,5 ekv.)	MeCN	138 + 139	48 + 24
7	112	NCS (3 ekv.)	MeCN	138 + 139 + 140	26 + 53

Miután sikeresen megvalósítottuk a különböző halogének A-gyűrűbe való beépítését, olyan származékok előállítását céloztuk meg, amelyek kétféle halogént tartalmaznak. A halogének eltérő mérete és kémiai viselkedése lehetővé teszi további szelektív átalakítások végrehajtását ezen vegyületekből kiindulva. A különböző halogének jelenléte és helyzete nemcsak a reakciók lefutását, hanem a vegyületek biológiai viselkedését is jelentősen befolyásolhatja. A vegyes halogenideket (**141**, **142**) a megfelelő brómvegyületből kiindulva (**121**, **122**) a 3.1.1. fejezetben tárgyalt, fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületnél alkalmazott jódozási körülményekkel tudtuk hatékonyan előállítani (48. ábra).

48. ábra A vegyes halogenidek (**141**, **142**) előállítása

A halogénezési reakciók eredményeit elemezve megállapíthatjuk, hogy az NXS-sel különböző oldószerekben és körülmények között végzett halogénezések hatékonynak bizonyultak a 13 α -ösztron sorban. Olyan eljárásokat dolgoztunk ki, amelyek enyhe körülmények között, lehetőleg egy lépésben, hatékonyan eredményezik a kívánt halogén származékokat. A sikeresen előállított új, aromás gyűrűben halogénezett 13 α -ösztron származékok ígéretes alapanyagai lehetnek Pd-katalizált keresztkapcsolási reakcióknak, továbbá potenciális inhibitorai lehetnek az ösztrogének bioszintézisében részt vevő egyes enzimeknek.

Az újonnan előállított vegyületek mindegyikének szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR-spektroszkópiával igazoltuk. A 49. ábrán a 2-jód- (**116**) és a 4-jód-3-*O*-metil-13 α -ösztron (**117**) ^1H -NMR spektrumai. A két kiemelt részlet az aromás tartományt és a 4-jódszármazék 6-H₂ jeleit mutatja. Jellegzetes csúcsok az 1 ppm-nél megjelenő anguláris metilcsoport jele, 3 ppm körül a 3-as metoxicsoprot metil-protonjainak hármas intenzitású szingulettje, illetve az aromás régióban az 1-es és a 4-es hidrogének szingulettjei. A harmadik aromás proton jelének hiánya, illetve a meglévő aromás protonjelek alakja utal az A-gyűrű ábrán látható szubsztituáltságára. A spektrumon megfigyelhető a két regioizomer egyes proton jeleinek kémiai eltolódás és jelalakbeli különbsége. A 2-halo izomereknél az 1-H és 4-H szingulett jele magasabb kémiai eltolódás értékeknél mutatkozott, míg a 4-halo származékok esetében 8 Hz körüli csatolási állandóval jelentek meg az aromás protonok dublettjei. Az ösztron sorban a 6-os szénatomon található protonok, benzil-helyzetük miatt a többi, alapvázhoz tartozó CH₂-nél magasabb kémiai eltolódásnál mutatkoznak. A 4-es regioizomer (**117**) ^1H -NMR spektrumán (49. ábra, alsó része) a 6-CH₂ protonok jelei 2 db multiplétté válnak szét. Ez a jelenség minden általunk előállított 4-es pozícióban szubsztituált 13 α -ösztron származéknál mutatkozik, így megbízhatóan utal arra hogy az alapváz 4-es szénatomjára szubsztituens épül be. A tapasztaltak szterikus és/vagy másodrendű kölcsönhatások kialakulásával magyarázhatók a 4-es helyzetű szubsztituens és a 6-os szénatomon levő protonok között.

49. ábra A **116**- és **117**-jelű vegyületek ^1H -NMR spektrumai

3.2. Sonogashira keresztkapcsolás A-gyűrűben

A halogénszármazékok birtokában munkánkat Sonogashira keresztkapcsolási reakciókkal folytattuk. A 13 α -ösztion származékokat arilhalogenid szubsztátumként fenil-acetilén reaktánsokkal reagáltattuk.^{III} Célunk A-gyűrűben feniletinil molekularészletet tartalmazó származékok előállítása volt. A természetes ösztion sorban korábban fenil-acetilénnel megvalósított kapcsolást a 13 α -ösztion sorra kívántuk kiterjeszteni.⁵⁷ A Möller és munkatársai által alkalmazott stratégia 3-*O*-acetil-ösztionból indult ki, és hagyományos melegítéssel játszódott le. Mi védés nélkül, fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó szubsztátumból és hatékonyabb, mikrohullámú eljárással kívántuk célvegyületeinket előállítani. A célból, hogy a biológiai vizsgálatokhoz minél többféle, értékes szerkezet-hatás összefüggést ígérő vegyületet nyerjünk, 3-*O*-metil származékok átalakításait is terveztük. Ugyanezen megfontolásból nemcsak fenil-acetilénnel, hanem annak szubsztituált származékaival is terveztünk kapcsolásokat. Azt is vizsgálni kívántuk, hogy a szubsztituensek elektronikus sajátosságai befolyásolják-e a C-C kapcsolási reakciók lefutását. Külön kihívást jelentett számunkra az alkin funkció kemo- és sztereoszelektív részleges telítése, amelyet transzfer hidrogénezéssel, mikrohullám alkalmazásával terveztünk megvalósítani. Szakirodalmi adatokra alapozva⁵⁷ abból a feltevésből indultunk ki, hogy ilyen típusú átalakításokkal növelhetjük a halogénezett vegyületeink 17 β -HSD1 inhibitor hatását. Vizsgálni kívántuk továbbá, hogy az alkin funkció részleges vagy teljes telítése hogyan befolyásolja a vegyületek enzimhez való affinitását.

Az optimális reakciókörülmények kidolgozásához kiindulási vegyületként a 13 α -ösztion és 3-metiléterének 2- és 4- jód regioizomereit (**116**, **117**) alkalmaztuk. Irodalmi adatok szerint a Sonogashira reakciókban a jódszármazékok reaktívabbak, mint más halogén analógjaik, mivel a jód a legjobb távozó csoport.⁴⁴ Az optimalizálás modell reagenseként a szubsztituátlan fenil-acetilént (**143**) választottuk, szteroid komponensként pedig a kevésbé térgátolt 2-es helyzetben szubsztituált izomert (**116**). Azt tapasztaltuk, hogy a reakciók lefutását nagymértékben befolyásolja a jód pozíciója (50. Ábra). A 2-es helyzetű szénatomra történő kapcsolat esetén az irodalomban széleskörűen használt Pd(PPh₃)₄ katalizátort alkalmaztuk. A reakció DMF-os közegben, mikrohullámú besugárzással, 50°C-on, 20 perc alatt lejátszódott. Ezt a módszert kívántuk kiterjeszteni a 4-jód vegyületre (**117**) is. A 4-

^{III} **Bacsá I.**, Jójárt R., Wölfling J., Schneider G., Herman B.E., Szécsi M., Mernyák E. Synthesis of novel 13 α -estrone derivatives by Sonogashira coupling as potential 17 β -HSD1 inhibitors; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 13, 1303–1309.

fenilalkinil regioizomerek (**147**) előállításához azonban ez nem bizonyult megfelelőnek. A katalizátort +2-es oxidációs állapotú palládiumot tartalmazó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ cserélve sikerült előállítanunk a kívánt terméket. Ebben az esetben a reakció magasabb hőmérsékleten, 80 °C-on, és hasonlóan rövid idő alatt (20 perc) játszódott le mikrohullámú reaktorban. A 4-es helyzet szterikusan gátoltabb a B-gyűrű közelsége miatt, ez magyarázhatja az erélyesebb körülmények szükségességét. Az alkalmazott bázis trietil-amin (Et_3N) volt és réz(I)-jodidot (CuI) használtunk segédkatalizátorként mindkét regioizomer esetében. Mindkét esetben előkeverést alkalmaztunk inert atmoszféra alatt a fenil-acetilén reagens hozzáadása előtt. Erre azért volt szükség, hogy megakadályozzuk az acetilének Cu(I) -ionok által elősegített dimerizációját, az ún. Glaser típusú kapcsolást.¹⁵⁶ Az előkeveréssel nemcsak a melléktermékek képződését kerülhetjük el, hanem a termék hozamát is növelhetjük. A 3-OH jódszármazékok (**113**, **114**) esetében a reakcióközeg megváltoztatására volt szükség, sorrendben a legalkalmasabbak THF és az CH_3CN voltak. Miután megállapítottuk a legkedvezőbb reakciókörülményeket, végrehajtottuk a keresztkapcsolást különböző *p*-szubsztituált fenil-acetilénekkal (**143b–e**). A kívánt termékek (**144–147**) magas hozammal képződtek (50. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a 4'-es helyzetű szubsztituens kémiai minősége nem befolyásolja lényegesen a hozamokat. A fenolos hidroxilcsoport jelenléte nem befolyásolta a kapcsolások lejátszódását, nem volt szükség ennek védésére.

50. ábra 2- vagy 4-fenetinil-13 α -ösztion származékok (**144–147**) előállítása Sonogashira kapcsolással

A kísérletet elvégeztük a jódot és brómot is tartalmazó *bisz*-halogénszármazékokkal (**141**, **142**) a jód regioizomériájának megfelelő, optimalizált módszerrel. Azt tapasztaltuk, hogy jelen körülmények között kapcsolás nem történik, csupán a jód hasad le. A két különböző halogént tartalmazó diszubsztituált származéknak mindkét esetben csak a monosubsztituált brómvegyületet tudtuk izolálni a reakcióelegyből.

3.3. Az alkin funkció részleges és teljes telítése

Munkánkat a (4'-metoxifenil)etinil származékok (**144c–147c**) $C\equiv C$ kötésének részleges és teljes telítésével folytattuk, a 3-OH és a 3-OMe sorban egyaránt (51. ábra). Azért a 4'-metoxi-subsztituált származékokat választottuk kiindulási anyagként, mert a várt termékek tartalmazzák azt a molekularészletet, amely analóg a rezveratrol (3,5,4'-trihidroxi-stilbén, **51a**), metilezett származékával. Ez a vegyület önmagában is jelentős biológiai aktivitással rendelkezik, ezért feltételeztük, hogy a vele szerkezeti hasonlóságot mutató konjugátum szintén ígéretes lehet. A részleges telítést transzfer hidrogénezéssel hajtottuk végre, így irodalmi adatok alapján biztonságosan végezhető el a reakció, magas kemo- és sztereoszelektivitás mellett. Li módszerét⁸⁰ módosítva, mi $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ katalizátort, hidrogénforrásként DMF/KOH rendszert használtunk, és hagyományos melegítés helyett mikrohullámú besugárzást alkalmaztunk. A reakció 35 perc alatt játszódott le. A **146c** és a **147c**-jelű vegyületek részleges telítését a fent említett módszerrel végeztük, amely kemo- és sztereoszelektíven *cisz*-alkén (**148**), valamint *transz*-alkén (**149**) származékokat eredményezett (51. ábra). A sztereoszelektivitásra külön figyelmet fordítottunk, mivel az izomertiszta anyagokat szolgáltató módszerek komoly érdeklődésre tarthatnak számot mind kémiai, mind gyógyszerhatástani szempontból. A kapott geometriai izomerek *cisz* vagy *transz* jellegét az 1H -NMR spektrumok alapján számolt vicinális csatolási állandók ismeretében határoztuk meg. Irodalmi adatok szerint a kettős kötésű szénatomokon elhelyezkedő protonok közötti csatolási állandók mértéke megbízhatóan utal a kettős kötés sztereokémiájára^{157,158} 2-es regioizomer (**148**) 1H -NMR spektrumában a kettőskötésű vicinális protonok jelei szingulettként jelentkeznek dupla intenzitással, hasonlóan a 2,4'-dimetoxi-stilbén protonjeleihez. A 4-subsztituált vegyület (**149**) esetén, az olefin protonok jelei dublettként jelennek meg, nagy, 12,2 Hz-es csatolási állandóval, ami *transz* orientációra utal. (53. Ábra) Annak magyarázata, hogy a regioizoméria (2- vagy 4-fenetenil származék)

miért befolyásolja a geometriai izomériát (2-*cisz* vagy 4-*transz* izomerek) lehet a 4-es pozíció nagyobb térgátoltsága a B-gyűrű közelsége miatt.

Irodalmi ismeretek alapján elemi jódd jelenlétében bizonyos C=C kötések geometriája megváltoztatható.¹⁵⁹ A folyamat során feltehetőleg a jódd folyamatos asszociációja és disszociációja játszódik le, amely háromtagú gyűrűs átmeneti állapoton keresztül lehetőséget nyújt a *cisz-transz* átmenetre.¹⁶⁰ A termodinamikai kontroll esetén az energetikailag kedvezőbb, *transz* izomer irányába tolódik el az egyensúly. Ennek fényében a 2-es *cisz* (**148**) és a 4-es *transz* (**149**) fenetil származékokat toluol oldószerben katalitikus mennyiségű elemi jóddal vizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy szobahőmérsékleten 24 óra alatt a vártnak megfelelően a 2-es *cisz* regioizomer (**148**) szinte teljesen átalakul a vegyület *transz* megfelelőjévé. Azonban a 4-es *transz* vegyület (**149**) esetben is tapasztaltunk átalakulást, és ¹H-NMR mérés alapján *E* és *Z* izomerek közel 1:3 arányú elegyét kaptuk. A jelenség megoldásának kulcsa az lehet, hogy a 4-es helyzetben valójában mindkét geometria igen térgátolt, ezért a termodinamikai kontroll nem tud olyan mértékben érvényesülni, mint a 2-es regioizomernél.

A részleges telítést a 3-*O*-metil származékokra optimalizált módszerrel a **144c** és a **145c** jelű 3-OH vegyületeken is végrehajtottuk (51. ábra). A transzfer hidrogénezés körülményei között a fenolos OH csoportot tartalmazó származékok esetén egy gyűrűzárási reakciót figyeltünk meg, amely benzofuránokat (**150**, **151**) eredményezett. A gyűrűzáráss formailag egy C≡C kötésre történő addíciós reakciónak tekinthető, mivel a hozzáadott bázis következtében a fenolos OH csoport oxigénje nukleofil támadást indít az egyik hármasszénatomra (a Pd jelenléte elősegíti ezt a folyamatot), a másik szénatom pedig hidrogént vesz fel. Részlegesen telített 3-OH vegyületeket tehát ezzel a módszerrel nem sikerült előállítanunk. Annak ellenére, hogy nem a céltermékhez jutottunk, a benzo[b]furán molekularészletet tartalmazó új vegyület is hordozhat értékes biológiai aktivitást.

51. ábra A **144c–147c** vegyületek részleges hidrogénezése

A 2- vagy 4-fenetinil származékok (**144c–147c**) teljes telítése Pd/C jelenlétében, etil-acetátos (EtOAc) közegben, 20 bar hidrogén nyomás alatt, szobahőmérsékleten játszódott le (52. ábra). A (4'-metoxifenil)etil származékok (**44–47**) gyorsan, magas hozammal képződtek.

52. ábra A **144c–147c** vegyületek teljes hidrogénezése

Az újonnan előállított Sonogashira kapcsolt vegyületek (**144–147**) szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR-spektroszkópiával igazoltuk. A 3-metiléter sorba tartozó 4-jód regioizomer (**117**), a 4-es helyzetben *p*-metoxifenil csoportot tartalmazó származék (**145c**), és annak részleges (**149**), valamint teljesen telített (**155**) analógjainak ^1H -NMR spektrumait az 53. ábra mutatja. A spektrumokon jól követhetőek a vegyületek kémiai módosításaihoz köthető változások. A 4-(4'-metoxifenil)etinil (**145c**) származék esetén az aromás tartományban szembetűnőek az újonnan beépített aromás gyűrű protonjainak jelei a 4-jód regioizomer (**117**) spektrumához képest. A **145c**-jelű vegyület aromás A-gyűrűjének protonjai 6,83 és 7,26 ppm-nél jelennek meg, dublettjei 8,8 Hz-es csatolási állandóval rendelkeznek. A feniletetil (**149**) származék esetében jól láthatók a vinil protonok dublettjei 6,30 és 6,61 ppm-nél, 12,2 Hz csatolási állandóval, ami *transz* orientációra utal. A feniletetil regioizomer (**155**) esetében eltűntek a kettős kötésű protonok jelei, és az újonnan beépített aromás gyűrű protonjainak multiplettjei alacsonyabb kémiai eltolódásnál jelentkeznek, utalva a kémiai változásra.

53. ábra A **117-**, a **145c-**, a **149-** és a **151-**jelű vegyületek ^1H -NMR spektrumai

A **145c-**, a **149-** és a **151-**jelű vegyületek ^{13}C -NMR J-mod (csatolási állandó modulált) spektrumainak 50-170 ppm közötti tartományát az 54. ábra mutatja, melyeken jól követhetőek a szerkezeti változások. A feniletinil származék (**145c**) kvaterner $\text{C}\equiv\text{C}$ jelei 80 és 100 ppm között láthatók, a spektrum alsó régiójában. A részlegesen telített származék (**149**) $\text{HC}=\text{CH}$ csoportjának jelei jellemzően magasabb eltolódásnál, 153,3 ppm és 130,9 ppm-nél mutatkoznak, a *tercier* szénatomok jelei a spektrum felső régiójában láthatók. Mindezek igazolják a kémiai átalakítások sikerességét. A teljesen telített származék (**151**) esetében alacsonyabb eltolódásnál, 50 ppm alatt jelennek meg a $\text{C}=\text{C}$ telítésével nyert *szekunder* CH_2 szénatomok jelei. Az aromás régióban (110–175 ppm) továbbra is megtalálhatók az arra jellemző értékek.

54. ábra A **145c**-, a **149**- és a **151**-jelű vegyületek ¹³C-NMR csatolási állandó modulált (J-mod) spektrumai

3.4. Buchwald Hartwig kapcsolás

Kísérleti munkánk folytatásában, a Pd-katalizált reakciók körében áttértünk a C-N keresztkapcsolási B-H típusú reakciókra.^{IV} A 13 α -ösztérán vázat alapul véve olyan aminálási eljárás kidolgozása volt a célunk, amely hatékonyan, rövid reakcióidővel szolgáltatja az aminoszteroidokat. Olyan reakciók végrehajtását terveztük, amelyek arilbromid szubsztátuma 2-es vagy 4-es helyzetben halogénezett 13 α -ösztérán, reagense pedig valamilyen amin, elsősorban anilin. A C-N kapcsolás megvalósítása nemcsak szerves kémiai, hanem gyógyszerkémiai szempontból is kihívást jelentett, ugyanis az aminoösztéránok ígéretes biológiai hatást hordozhatnak. Az előző fejezetben tárgyalt C-C kapcsolási reakciókkal jelen téma szorosan összefügg, mivel a 13 α -ösztérán vázhoz korábban két szénatomos linkeren keresztül kapcsolt lipofil fenilcsoport jelenléte kedvező volt a vegyületek enzimgátlási potenciálja szempontjából [ls. 3.6. fejezet]. Megállapítottuk, hogy a rövid linker szénatomainak hibridállapota nem befolyásolja a biológiai hatást. Ehhez kapcsolódóan fontosnak tartottuk olyan vegyületek előállítását, amelyek amino-linkeren keresztül tartalmazzák a lipofil fenilcsoportot. Választásunkat szakirodalmi ismereteinkre alapoztuk, amelyek szerint az ösztérán A-gyűrűjének nagyméretű lipofil-jellegű csoporttal való irányított szubsztituálásával nyert származékok hatékony 17 β -HSD1 gátlók, egyben tumorelleses hatóanyagok.⁵⁷ Kísérleteink sorát a 2-bróm-3-O-metil-13 α -ösztérán anilinnel (**156**) való reakcióival kezdtük (4. Táblázat fejléce). Ismeretesek ugyanis arilbromidokkal és -jodidokkal végzett B-H kapcsolások is, amelyek a halogén minőségétől függetlenül, közel azonos hozammal szolgáltatják a termékeket annak ellenére, hogy a jodid jobb távozó csoport, mint a bromid. A folyamat mechanizmusára vonatkozóan egyelőre csupán feltételezések vannak, és a tapasztalati szabályok alapján nem egyértelmű, hogy a legjobb távozó csoport alkalmazása szükséges-e a hatékonysághoz. A 13 α -ösztérán (**6(H)**) aromás A-gyűrűje aromás elektrofil szubsztitúcióban aktiváló és *o*-, *p*-irányító fenolos hidroxilcsoportot tartalmaz, amelynek a bróm mellett való elhelyezkedése hátrányos lehet az aminálási reakció szempontjából. Az OH-csoport elektronikus sajátosságai és a fenol molekuláriszlet viszonylag nagy reaktivitása mellékreakciók lejátszódásához vezethetnek, ahogyan azt korábban a C-C keresztkapcsolási reakcióknál is tapasztaltuk (3.2.). Ezek elkerülése érdekében választottuk a 3-as helyzetben kisméretű éter funkcióval ellátott kiindulási vegyületet (**124**). A metoxicsoprt sztérikus gátlása nem számottevő, és az várhatóan az alkalmazott kísérleti

^{IV} **Bacsa I.**, Szemerédi D., Wölfling J., Schneider G., Fekete L., Mernyák E. The first Pd-catalysed Buchwald-Hartwig aminations at C-2 or C-4 in the estrone series; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2018**, közlésre elfogadva

körülmények között nem hasad le. Az irodalmi előzményekben tárgyaltakra alapozva, az optimalizálás során három kísérleti körülményt változtattunk szisztematikusan: a Pd forrást, a ligandumot és az alkalmazott bázist. A szakirodalom alapján mindhárom komponens meghatározó a reakció sikeres kimenetelének érdekében.

A 4. táblázat szemlélteti az alkalmazott reakciókörülményeket. A Pd forrásnak meghatározó szerepe van az aminálási lépésben, ezért két különböző katalizátort is kipróbáltunk az optimalizációs reakciókban. Választásunk a Pd +2-es oxidációs állapotú sójára, a Pd(OAc)₂-ra (4. táblázat, 1-10. sor) és a Pd₂(dba)₃-ra esett, (4. táblázat, 11-18. sor) amelyben a fém (0) oxidációs állapotú. A kapcsolási reakciókat két foszfán ligandum, a kisebb térkitöltésű XPhos (4. táblázat, 1-6., 11-14. sor) vagy a térgátoltabb BINAP (4. táblázat, 7-10, 15-18. sor) jelenlétében végeztük. Bázisként a szerves DBU-t (4. táblázat, 1, 7, 11, 15. Sor), a szervetlen Cs₂CO₃-ot (4. táblázat, 6, 10, 14, 18. sor) vagy az erősen bázikus KO^tBu-ot (4. táblázat, 2, 3, 8, 12, 16. sor) vagy NaO^tBu-ot (4. táblázat, 4, 5, 9, 13, 17. sor) alkalmaztuk. A toluol oldószert korábbi ösztrom sorban tárgyalt irodalmi előzmények¹¹⁷ alapján választottuk. A reakcióelegyeket az arilhalogenid nélkül, 60°C-on, 5 percig előmelegítettük, majd 150°C-on MW reaktorban reagáltattuk 20 percig. A reakciók lejátszódását vékonyréteg kromatográfiásan követtük. A reakciók kimenetele nagymértékben függött a Pd-katalizátortól, az alkalmazott ligandumtól és a bázistól. A célvegyület 2-fenilamino-3-O-metil-13 α -ösztrom (**157**) Pd(OAc)₂ katalizátor jelenlétében (4. Táblázat, 1-10. sor) az egyéb körülményektől függően változó hozamokkal képződött. Kivételt ez alól a Cs₂CO₃ bázis alkalmazása jelentette, mely során csupán dehalogéneződést figyeltünk meg, 20-60%-os hozammal. A NaO^tBu vagy KO^tBu alkalmazása (4. Táblázat, 2, 4. és 8, 9. Sor) alkalmazása előnyösebbnek bizonyult a DBU-nál (4. Táblázat, 1. és 7. sor). A ligandum tekintetében az XPhos-al magasabb hozamok voltak elérhetőek, mint a BINAP-pal. A Pd₂(dba)₃ alkalmazása a várakozásunkkal ellentétben nem volt sikeres, egyetlen kombinációban sem szolgáltatva kielégítően az **157**-jelű célterméket. Ilyen körülmények között csupán NaO^tBu-tal és KO^tBu-tal volt megfigyelhető az **157** képződése, de alacsony hozamokkal (4. Táblázat, 12, 13, 16, 17). A kiindulási halogénvegyület (**124**) nagyrészt visszanyerhető volt, sem dehalogéneződést, sem C(sp²)-N kapcsolási reakciót nem figyeltünk meg. Az optimális reakciókörülmények megállapítása után (4. Táblázat, 3. sor), a dehalogéneződési mellékreakció elkerülése érdekében a hőmérsékletet 100°C-ra csökkentettük (4. Táblázat, 4. sor). A reakció hatékonysága a magasabb hőmérsékletnél tapasztalthoz képest nem romlott, sőt enyhe javulás történt az összhozamban. Összehasonlító vizsgálatok céljából egymással

párhuzamosan hagyományos és mikrohullámú melegítéssel is végrehajtottuk a reakciókat. Ennek során azt tapasztaltuk, hogy a mikrohullámú technika alkalmazása a hozamokat nem befolyásolta számottevően, azonban a reakcióidőben jelentős csökkenést értünk el (10 perc vs. 24 h). A további átalakításokhoz ezért a mikrohullámú módszert alkalmaztuk.

4. táblázat Az optimalizálás körülményei^a

Sorszám	Katalizátor (mol%)	Ligandum (mol%)	Bázis	T (°C)	Hozam ^b (%)	Hozam ^c (%)
1	Pd(OAc) ₂ (10)	X-Phos, 10	DBU	150	41	44
2	Pd(OAc) ₂ (10)	X-Phos, 10	KO ^t Bu	150	77	80
3	Pd(OAc) ₂ (10)	X-Phos, 10	KO ^t Bu	100	83	85
4	Pd(OAc) ₂ (10)	X-Phos, 10	NaO ^t Bu	150	74	80
5	Pd(OAc) ₂ (10)	X-Phos, 10	NaO ^t Bu	100	78	81
6	Pd(OAc) ₂ (10)	X-Phos, 10	Cs ₂ CO ₃	150	0	0
7	Pd(OAc) ₂ (10)	BINAP, 10	DBU	150	21	22
8	Pd(OAc) ₂ (10)	BINAP, 10	KO ^t Bu	150	35	37
9	Pd(OAc) ₂ (10)	BINAP, 10	NaO ^t Bu	150	28	26
10	Pd(OAc) ₂ (10)	BINAP, 10	Cs ₂ CO ₃	150	0	0
11	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	X-Phos, 10	DBU	150	0	0
12	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	X-Phos, 10	KO ^t Bu	150	12	12
13	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	X-Phos, 10	NaO ^t Bu	150	10	11
14	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	X-Phos, 10	Cs ₂ CO ₃	150	0	0
15	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	BINAP, 10	DBU	150	0	0
16	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	BINAP, 10	KO ^t Bu	150	8	10
17	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	BINAP, 10	NaO ^t Bu	150	7	10
18	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	BINAP, 10	Cs ₂ CO ₃	150	0	0

^a Reakciópartnerek: 2-brom-3-*O*-metil-13 α -ösztron (**124**, 1 ekv.) és anilin (**157**, 1,2 ekv), toluol oldószer.
^b Hagományos melegítéssel (24 h, reflux hőmérséklete) végrehajtott reakció, flash kromatográfiás tisztítással nyert egyszeri izolált hozam.
^c Mikrohullámú melegítéssel (10 perc) végrehajtott reakció, flash kromatográfiás tisztítással nyert egyszeri izolált hozam.

Az optimális körülmények birtokában, az anilinre kidolgozott módszert kiterjesztettük különböző elektronikus tulajdonságú *orto*, *meta* és *para* szubsztituenssel rendelkező monoszubsztituált anilinekre is. (55. ábra; 5. Táblázat, 1-13. Sor). Az 5. táblázatban látható, hogy a kívánt vegyületeket (**158-160**) magas hozamokkal nyertük. A legmagasabb hozamokat a nitroanilinekkel sikerült elérni, az elektronszívó nitrocsoporthoz való tekintet nélkül (5. Táblázat, 11-13. Sor). Ezzel szemben az elektrondonor metilcsoport jelenléte (5. Táblázat, 2-4. Sor) nem volt kedvező a reakció lejátszódásának szempontjából. Azt tapasztaltuk, hogy a *meta* helyzetű szubsztituens enyhén csökkentette a hozamot az *orto* és *para* helyzetű szubsztituenshez képest, azonban számottevő befolyása nem volt az összhozamra.

55. ábra Az optimalizált módszer kiterjesztése különbözőképpen szubsztituált anilinekkel történő kapcsolásra (felső) és 4-bróm-3-*O*-metil-13 α -öszttronra (**125**) (alsó)

5. táblázat B-H aminálás monoszubsztituált anilin származékokkal és különböző szteroidokkal (**125-127**)^a

Sor	Szteroid	Anilin	Termék	Hozam ^b (%)
1	124	H	157	85
2		<i>o</i> -Me	158a	80
3		<i>m</i> -Me	159a	79
4		<i>p</i> -Me	160a	81
5		<i>o</i> -OMe	158b	94
6		<i>m</i> -OMe	159b	92
7		<i>p</i> -OMe	160b	94
8		<i>o</i> -Cl	158c	87
9		<i>m</i> -Cl	159c	84
10		<i>p</i> -Cl	160c	87
11		<i>o</i> -NO ₂	158d	96
12		<i>m</i> -NO ₂	159d	93
13		<i>p</i> -NO ₂	160d	95
14	126	H	162	86
15	125	H	161	85
16	127	H	163	84

^a 4. táblázat 3. Sor reakció körülményeinek szerint
^b Flash kromatográfiás tisztítással nyert egyszeri izolált hozam.

Annak tanulmányozására, hogy az arilbromid regioizomériája befolyásolja-e a B-H aminálás lefutását, modellkísérletként a 4-bróm-3-*O*-metil-13 α -ösztion (**125**) anilinnel való reakcióját választottuk (55. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a 2- és a 4-bróm származékból (**124**, **125**) ugyanazon reakciókörülmények között hasonló hozammal képződtek a várt termékek. A bróm ösztion vázon való eltérő elhelyezkedése nem befolyásolta sem a reakció kemoszelektivitását, sem a hozamot (5. Táblázat 1. Sor v.ö.: 14. sor). Korábban, a Sonogashira kapcsolásoknál megállapítottuk, hogy a szterikusan gátoltabb 4-es pozícióban való kapcsolás erélyesebb körülményeket igényel (3.2 fejezet). Jelen aminálási folyamatokban nem figyeltünk meg ilyen különbséget. Kísérleteink sorát a 3-benziléter (**3c**) átalakításaival folytattuk. Vizsgálni kívántuk az általunk metiléterekre kidolgozott C(sp²)-N kapcsolási eljárás 3-benziléterekre való kiterjeszthetőségét (56. ábra). Azt vártuk, hogy a

nagyobb térkitöltésű védőcsoportot tartalmazó szteroid hatékony aminálásához erélyesebb körülmények szükségesek, különösen a 4-es regioizomer esetében. Feltételeztük, hogy a 3-*O*-benzil-4-bróm származék (**4c**) 4-es pozícióban a B-gyűrű közelsége miatt nehezebben kapcsolható anilinnel. Az 57. ábra mutatja a két bróm regioizomer 3-benziléter Chem3D programmal energiaminimalizált szerkezetét. Az ábra jól tükrözi, hogy a 4-es szénatom sokkal kevésbé hozzáférhető, mint a 2-bróm származék (**3c**) 2-es szénatomja. A benziléterek anilinnel való aminálása során azonban azt tapasztaltuk, hogy a várttal ellentétben mindkét regioizomer brómvegyület aminálása jó hozammal játszódott le (5. Táblázat, 14., 16. Sor). Ez alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az általunk kidolgozott módszer alkalmas lehet szterikusan gátolt szubsztrátumok Pd-katalizált aminálására is.

56. ábra A 3-benziléter brómvegyületek (**126**, **127**) B-H kapcsolása

57. ábra A **126**- és **127**-jelű vegyületek energiaminimalizált modellje

Munkánk folytatásában az A-gyűrűben 2-es vagy 4-es szénatomján aminocsoportot tartalmazó 13 α -ösztion előállítását céljából amin reakciópartnerként a benzofenon-imint választottuk. Az általunk anilinekre kidolgozott módszer sikeresen alkalmazható volt benzofenon-iminnel, mint amin prekuzzorral való kapcsolásra is. Mindkét regioizomer

brómvegyület, függetlenül az éter funkció térkitöltésétől készségesen reagált a benzofenon-iminnel (58. Ábra). A várt termékek (**164–166**) magas hozammal képződtek. Az *N*-difenilmetilidénamino-csoport lehasítása a 3-metiléterek (**164**, **165**) esetében sósavval, mint erős Brønsted savval gyorsan végbement (58. ábra). Így olyan 2- vagy 4-amino-13 α -ösztion származékokhoz jutottunk (**167**, **168**), amelyek *O*-metilcsoportot tartalmaznak a 3-as helyzetben. Olyan aminoösztion előállítását is terveztük, amely fenolos hidroxilcsoportot tartalmaz. Ennek megvalósításához a 3-benziléter származékot (**126**) választottuk alapul. A benziléter kapcsolásával nyert vegyület (**166**) 2-es és 3-as helyzetben olyan csoportokat tartalmaz (*N*-difenilmetilidénamino és benzil), amelyek hasonló reakciókörülmény alkalmazásával egyszerre távolíthatók el. Az amino- és a hidroxilcsoport felszabadítására lehetőséget nyújt a savas kezelés vagy a Pd-katalizált hidrogenolízis is, mi ez utóbbit választottuk célunk eléréséhez. A **166**-os jelű származékból Pd/C katalizátor segítségével, hidrogenolízissel egy lépésben lehasítottuk a benziléter védőcsoportot és felszabadítottuk az ament (**169**). Sikert tehát egy olyan kétlépéses eljárást kidolgoznunk, amely az arilhalogenidből két lépésben szolgáltatja a kívánt aminocsoportot tartalmazó származékot anélkül, hogy egy további lépést beiktatására lenne szükség a fenolos hidroxilcsoport védőcsoportjának eltávolításához. Az újonnan szintetizált 13 α -aminoösztionok önmagukban is értékes farmakológiai hatásokat hordozhatnak, vagy hasznos intermedierek lehetnek további aminocsoporton szubsztituált származékok szintéziséhez.

58. ábra 2- (**167**, **169**) és 4-amino-13 α -ösztion (**168**) származékok előállítása B-H aminálással

Az újonnan előállított vegyületek mindegyikének szerkezetét ^1H , ^{13}C , HSQC és/vagy HMBC NMR mérésekkel igazoltuk. A 59. ábrán látható a 2-bróm-3-*O*-metil-13 α -ösztion (**124**), valamint a 2-fenilamino származék (**157**) ^1H -NMR spektrumainak részlete. Az utóbbi spektrum aromás régiójának pirossal kiemelt részletét a kiindulási brómvegyület azonos

tartományával összevetve jól látható a szubsztituens beépülése a molekulába. A kiindulási vegyület aromás protonjai (4-H és 1-H) mellett az aromás régióban 6,69-nél megjelenik jelalak és intenzitás alapján a 4'-H, valamint 6,88 és 7,13 ppm-nél mutatkoznak a beépült fenilcsoport aromás protonjainak (2'-H, 3'-H, 5'-H és 6'-H) jelei. Az NH proton jele egybeesik az aromás protonok valamelyikével.

59. ábra A 2-fenilamino származék (**157**) és előanyagának (**124**) ¹H NMR spektrum részletei

A ¹³C spektumban is megfigyeltük az újonnan beépült fenilcsoport aromás szénatomjaihoz tartozó jeleket. Az újonnan beépült fenilcsoport proton- és szénatomjai jeleinek egyértelmű hozzárendelés céljából azonban szükség volt az új vegyületek (**157**, **158-160**) kétdimenziós HSQC és HMBC NMR spektrumainak felvételére is. Az 61. ábrán a 2-fenilamino-13 α -ösztron (**157**) HSQC és HMBC NMR spektrumainak kiemelt részletei láthatók, amelyeken keresztül ismertetem az így nyerhető legfontosabb szerkezeti információkat. A HSQC spektrum megerősítette a feltételezésünket, hogy az NH proton jele a legmagasabb kémiai eltolódású, hármas intenzitású multipliett része, ugyanis a multipliett csak egy dupla intenzitású aromás tartományban jelentkező szén jellel ad keresztcsúcsot. Az NH jel kémiai eltolódásának ismeretében a HMBC spektrumból be tudtuk azonosítani, hogy 115,4 ppm-nél a C-2',6', míg 128,8 ppm-nél a C-3',5' *tercier* szenek jelei találhatók. Az új információk birtokában már a többi aromás jelet (C-4' – 118,3; C-1' – 144,8; C-3 – 148,6) is hozzá tudtuk rendelni a megfelelő aromás maghoz.

60. ábra A **157**-es jelű vegyület HMBC és HSQC spektrumainak részlete

A 61. ábrán két kiindulási brómvegyület (**126**, **127**) és két céltermék fenilamino-származék spektrumrészlete látható. A 2-es pozícióban kapcsolt regioizomerek (**126**, **157**) ¹H-NMR spektrumain megfigyelhető, hogy a 6-CH₂ csoport protonjai egy átfedő multiplett-ként jelennek meg 3 ppm alatt. (61. ábra felső része). A 4-es regioizomer (**161**) ¹H-NMR spektrumán (61. Ábra, jobb alsó részlete) a 6-CH₂ protonok jelei szétválnak, ami utal arra hogy az alapváz 4-es szénatomjára szubsztituens épült be. A jelenség összhangban van a halogénvegyületeknél és Sonogashira termékeknél tapasztalttal.

61. ábra A **124**, **125**, **157** és a **161**-jelű vegyületek ^1H -NMR spektrumainak kiemelt részletei

3.5. Fluoreszcens jelölés ösztrán vázon

Munkánk folytatásában olyan fluoreszcensen jelölt ösztron származékok előállítását kívántuk megvalósítani, amelyek alkalmasak lehetnek egyes biológiai vizsgálatokban használt radioszubsztrátok kiváltására.^V A fluoreszcens jelölő molekularészleteket olyan pozícióba terveztük az ösztrán vázra beépíteni, amely a biológiai kötődés szempontjából meghatározó 3-as és 17-es oxigéntartalmú funkciós csoportokat nem érinti. Választásunk a 2-es és a 15-ös szénatomokra esett, ugyanis figyelembe kellett vennünk a jelölések szerves kémiai megvalósítási lehetőségeit is. A konjugálásokat olyan összekapcsoló elem kialakításán keresztül céloztuk meg, amely kémiai és biológiai rendszerekben is stabil. Mindezek érdekében a szteroid és a festék konjugálását CuAAC reakcióval, triazol-gyűrű kapcsoló elem segítségével terveztük. A triazol-gyűrű molekulában való jelenléte több szempontból is előnyös: egy olyan kémiai és metabolitikusan is stabil kapcsoló elem, amely polaritásában és hidrogénkötés kialakítására való hajlamában a savamid kötéshez hasonló. A célból, hogy lehetőségünk nyíljon az ösztront CuAAC reakcióval a BODIPY festékhez kapcsolni, terminális alkin vagy azid funkciónak a szteroidon való kialakítására volt szükség. Nemcsak az ösztronon, hanem a BODIPY-festéken is létrehoztuk a komplementer csoportokat. Többféle BODIPY-alkin vagy –azid előállítását is terveztük, lehetőleg olyan származékokét, amelyekben a CuAAC reakcióban részt vevő csoport linkeren keresztül kapcsolódik a BODIPY alapvázhoz. Vizsgálni kívántuk a linker hosszának és rigiditásának hatását a ligandum kötődésére.

3.5.1. A BODIPY-alkin előállítása

Az irodalomban már ismert festék-alkin (**174**) előállításához a pirrol (**172**) és aldehid reakcióstratégia alkalmazását választottuk Jurasek és munkatársai^{161,162} módszerének módosított változatával (62. ábra). Aldehid reakciópartnerként (**170**) fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó, könnyen alkilezhető benzaldehidet választottunk. A terminális alkin funkciót már a reakciósor első lépésében bevittük a festékmolekulába. Az *O*-alkilezést K₂CO₃ bázis jelenlétében, propargil-bromiddal végeztük. A fenolétert (**171**) tehát egy a korábban kutatócsoportunkban szteroidon kidolgozott módszer alapján képeztük.¹⁶ Ezután következett az aldehid pirrollal végzett kondenzációs reakciója. Ez a lépés a reakciósor egyik legérzékenyebb pontja, ugyanis már a katalitikus mennyiségben alkalmazott TFA hatására végbemehet a pirrol polimerizációja. Ez utóbbi elkerülése érdekében a pirrolt (**172**) nagy

^V **Bácsa I.**, Konc C., Orosz A. B., Kecskeméti G., Rigó R., Özvegy-Laczka C., Mernyák E. Synthesis of novel C-2 or C-15 labeled BODIPY-estrone conjugates; *Molecules*, **2018**, doi: 10.3390/molecules23040821

feleslegben, oldószerként használtuk, ezzel elősegítve a dipirrometán (**173**) képződését, háttérbe szorítva a pirrol polimerizálódását és az egyéb melléktermékek keletkezését. A reakció az irodalomban ismertetett módszerhez képest gyorsabban és szelektívebben szolgáltatja a kívánt dipirrometánt (**173**). A festék konjugált kettős kötésű rendszerének kialakításához szükséges oxidációs lépést 5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokinon (DDQ) hozzáadásával végeztük, majd Et_3N és $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ adagolásával alakítottuk ki a komplex végső formáját (**174**). A terminális alkin funkciót tartalmazó festék (**174**) szilikagélen történő kromatográfiás tisztításánál az eluensbe Et_3N -t adagoltunk, hogy elkerüljük a nemkívánatos mellékreakciók lejátszódását, amelyek a szilikagél “savassága” hatására bekövetkezhetnek. További óvintézkedésként alumínium fóliába csavartuk a kromatográfiás oszlopot, hogy kiküszöböljük a fény hatására történő esetleges bomlási folyamatokat.

62. ábra A BODIPY-alkin (**174**) előállításának reakciósémája

3.5.2. A BODIPY-azid előállítása

Az új festék-azid előállításához a savklorid-pirrol stratégiát alkalmaztuk (63. ábra), a szakirodalomban leírt módszerek módosításával.^{163,164} Kiindulási anyagként triszubsztituált pirrolt (**177**) választottunk a mellékreakciók (pl. polimerizáció) elkerülése érdekében. A pirrol reakciópartnereként az azid dipólus kialakításához bróm-azid cserére alkalmas alkilbromid oldallánccal rendelkező brómvegyületet választottunk (**176**). Ehhez az ω -bróm-valeriánsavból (**175**) *in situ* állítottuk elő a nála reaktívabb karbonsav-haloidot (**176**) oxalil-kloriddal. A karbonsav-klorid készségesen reagált a 3-etil-2,4-dimetilpirrollal (**177**), kialakítva a kívánt dipirrometén intermediert. A célvegyület előanyagát (**176**) az intermedier izolálása nélkül, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ és bázis alkalmazásával nyertük. A kívánt festék-azid szintézisének utolsó lépéseként a BODIPY-bromidhoz NaN_3 -ot adtunk, így nyerve a BODIPY-azidot (**179**).

63. ábra A BODIPY-azid (**179**) előállításának reakciósémája

3.5.3. Az öszttron azid és alkin előállítása

Az előállított BODIPY festékeket CuAAC reakcióban kívántuk az öszttronhoz kapcsolni. Ennek érdekében a következő lépésben a komplementer funkciócsoportok kialakítását végeztük el a szteroidon. Az alkin vagy azid funkció beépítését a 17-es karbonil szénatomtól két szénatomnyira, a 15-ös helyzetbe terveztük. Kutatócsoportunkban korábban kidolgoztak egy hatékony eljárást a 13 α -öszttron 3-metil- és 3-benzilétere Δ^{15} -származékának előállítására.¹⁶⁵ Az α,β -telítetlen keton (**183**) hasznos intermediereként szolgálhat további átalakításokhoz, például 15-szubsztituált származékok előállításához. A korábban 3-éterekre kidolgozott reakciósor alapján, először kialakítottuk a megfelelő védőcsoportokat az öszttronon. A mi célunk szabad fenolos hidroxilcsoporttal rendelkező öszttron-alkin vagy azid előállítása volt, ezért acetyl-védőcsoporttal láttuk el 3-OH-t. A 17-es oxocsoportot etilén-glikollal spiroketál funkciót kialakítva védtük. (64. ábra) Ezután következett a piridínium-hidrobromid-perbromiddal (PHPB) való reakció, amely sztereoszelektíven szolgáltatja a 16 α -bróm vegyületet (**181**).¹⁶⁶ Az irodalomban ismeretes, hogy a 17-ketál ilyen brómozó szer hatására sztereoszelektíven kizárólag egy brómvegyületet ad. Az említett brómozó szer kiválóan alkalmas ketonok α -helyzetű brómozására, könnyen kezelhető, levegőn kimérhető szilárd anyag. A brómozási reakció szelektivitására az adhat magyarázatot, hogy a merev öszttron vázon az anguláris metilcsoport szterikus gátlása miatt a bróm kizárólag a α -helyzetből képes támadni a 16-os szénatomra. A kettős kötés kialakítását a D-gyűrűben KO^tBu-tal végeztük, amely során a fenolos hidroxilcsoport dezacetileződése is lejátszódott. A ketál védőcsoport eltávolítását formalinban végeztük, mely során átacetálozási reakcióban nyertük a kívánt α,β -telítetlen keton (**183**) kulcs intermediert. A **183** vegyületet Michael-addícióval alakítottuk tovább a kívánt aziddá (**184**) vagy alkinné (**185**). Az azidálási lépéshez NaN₃-ból CH₃COOH-val *in situ* generáltuk az azoimidet (HN₃), melynek azid ionja nukleofilként támadt a 15-ös szénatomra. Az 1,4-addíció során sztereoszelektíven képződött

a 15 β -származék. A szakirodalomban ismeretes, hogy bizonyos nukleofilek, többek között az azid ion is, β -oldalról támadnak az α,β -telítetlen ketonra.¹⁶⁷ A terminális alkin funkciót propargil-alkohollal alakítottuk ki K_2CO_3 bázis jelenlétében, mely során szintén sztereoselektíven nyertük a 15 β -*O*-propargil származékot. Az újonnan szintetizált szteroid-alkinben (**185**) az etinilcsoport egy kétatomos linkeren keresztül kapcsolódik a szterán vázhoz.

64. ábra Az α,β -telítetlen keton (**183**), a 15 β -azid (**184**) és 15 β -alkin (**185**) előállításának reakciósora

A terminális alkin funkció 15-ös szénatomon linkeren keresztül való kialakítását követően, a 2-es szénatomon annak közvetlen kialakítását is megvalósítottuk (65. ábra). Ehhez segítségül hívtuk az általunk fenil-acetilénekre kidolgozott Sonogashira kapcsolási eljárást (ld. 3.2. fejezet). Ahhoz, hogy 2-etinil származékot állítsunk elő az öszttronból, trimetilszilil-acetilénnel történő kapcsolásra volt szükség. Azt tapasztaltuk, hogy a saját módszerünk változtatás nélkül kiváló hozammal szolgáltatja a **23**-as vegyületet.

65. ábra A 2-etinilöszttron (**187**) előállítása Sonogashira kapcsoláson keresztül

3.5.4. Fluoreszcens jelölés CuAAC reakcióval

A komplementer azidok (**179**, **184**) és alkinek (**174**, **185**) birtokában végrehajtottuk a tervezett CuAAC reakciókat a megfelelő párokkal. A kutatócsoportunkban korábban kidolgozott eljárást követve, Cu(I)-katalizátorként CuI-ot választottunk, bázisként diizopropil-etilamint (DIPEA), gyorsító ligandumként pedig PPh₃-t. Hagyományos melegítéssel, 3 óra alatt kiváló hozammal nyertük a kívánt konjugátumokat (**188**, **189**) (66. ábra).

66. ábra Az öszt ron fluoreszcens jelölése a D-gyűrűjén keresztül

A 2-trimetilszililetinil-öszt ron (**186**) esetében azt tapasztaltuk, hogy 1 ekvivalens tetrabutylammóniumfluorid (TBAF) hatására már szobahőmérsékleten is gyorsan, teljes konverzióval átalakul a kiindulási anyag. Azonban nem a várt terméket kaptuk, hanem a 3.3. fejezetben tárgyalt A-gyűrűhöz kondenzált benzo[b]furán származékot (**190**) (67. ábra). Annak elkerülése érdekében, hogy a benzofuránná történő gyűrűzáródás megtörténjen, a trimetilszilil-csoport eltávolítását *in situ* végeztük el, a “click” reakció hőmérsékletén. Ezzel az eljárással rövid reakcióidővel, jó hozammal, sztereoszelektíven nyertük a kívánt származékot (**191**).

67. ábra Az ösztron 2-es helyzetben történő fluoreszcens jelölése

A célvegyületek szerkezetét NMR-spektroszkópiával igazoltuk. A 15-*O*-propargil származékról az ^1H - és a ^{13}C -NMR spektrumokon túlmenően kétdimenziós felvételeket is készítettünk. A HSQC és a HMBC spektrumok segítségünkre voltak abban, hogy hozzárendeljük a 15-H és a két 16-H jelét. Ezután a NOESY-spektrum alapján megállapítottuk a 16-os hidrogének térállását, ugyanis az egyik jel ($16\beta\text{-H}$) keresztcsúcsot adott az anguláris metilcsoport ($13\beta\text{-Me}$) jelével (68. ábra). Azt feltételeztük, hogy a 15-H α -térállású, ezért megvizsgáltuk, hogy a 15-H multipliettje a NOESY-felvételen keresztcsúcsot ad-e a $16\alpha\text{-H}$ jelével. A pozitív eredmény birtokában kijelenthetjük, hogy a nukleofil *O*-propargil csoport β -irányból intézett támadást a 15-ös szénatomra, 15β -szubsztituált vegyületet (**185**) szolgáltatva.

68. ábra Az 15 β -O-propargil származék NOESY spektruma

A 69. ábra a **188**-es vegyület ^1H -NMR spektrumát mutatja. A felvételen 1 ppm körül látható az anguláris metilcsoport hármass intenzitású szingulettje, 0,5–3 ppm tartományban a váz szekunder és tercier szénatomjain levő hidrogének jelei mutatkoznak. 5 ppm felett találhatók a molekula aromás, NCH, OCH₂ és OH protonjai. A kinagyított spektrumrészlet jól mutatja az α -térállású 15-ös hidrogén jellegzetes multipliettjét, a karbociklusos és heterociklusos

aromás protonok jellegzetesen felhasadt jeleit, illetve a 8 ppm feletti tartományban szingulettként mutatkozó triazolil CH-t és fenolos OH-t.

69. ábra A célvegyület (**188**) ^1H NMR spektruma

A 70. ábra az **188**-os, **189**-es és **191**-as jelű vegyületek Chem3D programmal energiaminimalizált szerkezetét mutatja. A két 15-ös helyzetben jelölt konjugátumot összehasonlítva látható, hogy az **188**-os számmal jelölt vegyületnél, ahol a szteroid és a festék közvetlenül a triazol-gyűrűn keresztül kapcsolódik, merevebb szerkezetű vegyületet eredményez. A **189**-as vegyület esetében azonban a szteroid felől a két szénatomos, a BODIPY részéről pedig a négy szénatomos linkerek flexibilisebb kapcsolódást eredményeznek. A fluorofór ezáltal távolabb helyezkedik el az ösztérán vázától, ami megkönnyítheti az enzimekhez, receptorokhoz vagy egyéb biomolekulákhoz való kapcsolódását biológiai rendszerekben. A 2-es helyzetben jelölt származékban (**191**) szintén 2+4 szénatomos távoltartó csoport biztosítja a flexibilis mozgást, azonban az aromás A- és triazol-gyűrű kötött elrendeződéséből adódóan a vegyület másik oldalára, azzal egy síkban, egy viszonylag fix térrészbe korlátozódik a mozgása. Ez olyan szempontból előnyös, hogy feltehetően nem korlátozza a szteroid rész biohosszáférhetőségét.

70. ábra A **188**-as, **189**-es és **191**-es jelű vegyület Chem3D programmal energiaminimalizált szerkezetének felül (a), szemből (b), és oldalnézeti (c) képe

Az MTA-TTK Enzimológiai Intézetének Membránfehérje Kutatócsoportjával együttműködésben vizsgáltuk az újonnan előállított konjugátumokat (**188**, **189**, **191**), melyekről megállapítottuk, hogy alkalmas fluoreszcensen jelölt vegyületek lehetnek ősztron-alapú biológiai vizsgálatokban.^v

3.6. Enzimgátlási vizsgálatok az A gyűrűben szubsztituált vegyületek körében

A 3.1.-, 3.2.- és a 3.3.-as fejezetekben újonnan előállított vegyületek enzimgátlási vizsgálatait az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumában végezték. Az ösztrogének bioszintézisének kulcsenzimeire gyakorolt hatást *in vitro* módszerekkel vizsgálták.^{I, II, III}

A 17 β -HSD1, a STS és az aromataz enzimgátlási vizsgálatok eredményeit összevetve kitűnt, hogy a legtöbb újonnan előállított 13 α -ösztрон származék és azok előanyagai is szelektíven gátolják egyik vagy másik enzim működését. Csupán egy-két esetben figyelhető meg duális inhibitor hatás. A 13 α -ösztрон kizárólag a 17 β -HSD1 enzimhez mutatott kiemelkedő affinitást. Ezen alapvegyületünk A-gyűrűben halogénezett származékai az aromatazhoz nem, viszont egyes vegyületek a STS-hoz és a 17 β -HSD1-hez jelentős affinitást mutattak, akár az ösztрон referenciával összemérhető gátló hatással. A monoszubsztituált vegyületeket illetően az STS-nél a 4-es, míg a 17 β -HSD1-nél a 2-es helyzetű szubsztituálással sikerült hatékony inhibitorokat előállítanunk. A *bisz*-jódszármazék duális gátló hatást mutatott ezen két enzimén. A szabad fenolos OH-t tartalmazó 13 α -ösztрон származékok A-gyűrűjének halogénezése tehát jó stratégiának bizonyult az alapvegyület inhibitor hatásának növelése érdekében. A 13 α -ösztрон 3-metiléterének halogénezett származékainak 17 β -HSD1 gátlási vizsgálatai arra a váratlan eredményre mutattak rá, hogy a 4-es helyzetű szubsztitúció kiemelkedő, a 3-OHs vegyületeknél tapasztalt legjobb gátlók adataival összemérhető hatáshoz vezet. A 17-dezoxi haloösztронok 17-keto párjuknál hatékonyabb STS inhibitoroknak bizonyultak.

A 3-OH 2-halogénvegyületek 2-fenetinil származékokká történő átalakításával sikerült fokoznunk a 17 β -HSD1 inhibitor hatást. A 4-fenetinil származékok egyike sem bizonyult jó inhibitornak. Az etinilcsoport teljes telítésével nyert etil-származékok enzimgátló hatása összemérhető a 13 β -sorbeli analóg inhibitor vegyületével.⁵⁷ Kiemelendő, hogy a várt biológiai hatás szempontjából nincs jelentősége, hogy a 2-es szénatomhoz sp- vagy sp³-hibridállapotú szénatomokon keresztül kapcsolódik a lipofil molekularészlet. A 71. ábra 3 olyan vegyület szerkezetét mutatja, amelyek biológiai szempontból ígéretesnek bizonyultak. A 13 α -ösztрон sorban az A-gyűrűn végzett Sonogashira kapcsolás tehát a módosítás helyzetétől függően hatékony stratégiának bizonyult potens 17 β -HSD1 inhibitorok fejlesztéséhez.

71. ábra 2-szubsztitúcióval nyert 13α -ösztрон sorbeli 17β -HSD1 inhibitorok

A 3.4. és pontban előállított aminoösztронok és a 3.5.4. pontban szintetizált, fluoreszcensen jelölt ösztрон származékok biológiai vizsgálatait folyamatban vannak együttműködő partnereinknél.

A biológiai eredmények alapján elmondható, hogy gondosan megtervezett, irányított szintézisek útján nyert új vegyületek előállításával számos esetben sikerült javítanunk a kiindulási anyagok inhibitor hatásán. Adott típusú és méretű funkciós csoportok meghatározott pozícióba való beépítése gyakran előnyösnek bizonyult a gátló hatás szempontjából.

4. Kísérleti rész

4.1. Általános kísérleti rész

A mikrohullámú reakciókat egy CEM, Discover SP készülékben hajtottuk végre, dinamikusan változó besugárzó teljesítménnyel, a hőmérséklet állandó értéken tartásával.

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

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Kieselgel 60 (MERCK), 0,2 mm vastagságú lapokat használtunk. A kromatogramokat a következő összetételű reagenssel való lefúvással és azt követő 10 perces 100–120 °C-on történő melegítéssel hívtuk elő: 2,5 g $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 25 ml 85%-os H_3PO_4 , 25 ml víz. Az R_f -értékek megállapítása 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben észlelt foltok alapján történt. Az R_f -értékeket a következő oldószer-rendszerekben határoztuk meg: (a) 30% diizopropiléter/hexán (b) 80% diizopropiléter/hexán, (c) 10% EtOAc/hexán, (d) 30% EtOAc/hexán, (e) 2% EtOAc/ CH_2Cl_2 , (f) 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 .

Az előállított vegyületek olvadáspontját Kofler-blokkon mértük, korrekció nélkül.

A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok felvétele Bruker DRX-500 vagy Bruker Ascend 500 készülékkel történt, rendre 500 MHz-en és 125 MHz-en, CDCl_3 vagy DMSO-d_6 -ban oldószerben TMS-t alkalmazva belső standardként.

A tömegspektrumok Varian 500MS (I) vagy Agilent 500MS (II) ioncsapdás spektrométerrel, elektropray ionizációs forrással, negatív (I) vagy pozitív (II) ion módban, 50-800 m/z tartományban készültek.

Az elemanalízist Perkin-Elmer CHN 2400 készülékkel végeztük. A vegyületek szén- és hidrogén analízis adatainak számított és mért értékei a hibahatárokon belül megegyeznek egymással.

4.2. Részletes kísérleti rész

4.2.1. Halogénezés – A 3.1. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

4.2.1.1. Jódózás – A 3.1.1. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

A 13 α -öszttronok (**6**) jódózása

A 13 α -öszttront (13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6**(H)) (135 mg, 0,50 mmol) vagy 3-*O*-metil-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6**(Me)) (142 mg, 0,50 mmol) vagy 3-*O*-benzil-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6**(Bn)) (180 mg, 0,50 mmol) vagy 2- vagy 4-bróm-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**121**, **122**) (182 mg, 0,50 mmol)) feloldunk 5 ml CF₃COOH-ban vagy THF-ban vagy CH₂Cl₂-ban vagy katalitikus mennyiségű CF₃COOH-at vagy 1 ekvivalens H₂O₂-ot tartalmazó CH₃CN-ben. Hozzáadjuk az NIS-et (112 mg, 0,50 mmol vagy 169 mg, 0,75 mmol) vagy a KI-ot (0,50 mmol, 83 mg), majd a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 100 ml jeges vízre öntjük, híg NH₄OH oldattal 10-es körüli pH-t állítunk be, CH₂Cl₂-nal extraháljuk, Na₂S₂O₃-ot adunk hozzá az el nem reagált jód eltávolítására, a szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítjuk, és bepároljuk. A nyerstermékeket (**113**, **114**, **115**; **116**, **117**; **141**; **142**) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, 50% diizopropil-éter/hexán eluens alkalmazásával.

A 17-dezoxi-13 α -öszttron (**112**) jódózása

A 13 α -öszttra-1,3,5(10)-triént (**112**) (128 mg, 0,50 mmol) feloldjunk 5 ml CF₃COOH-ban, hozzáadjuk az NIS-et (169 mg, 0,75 mmol). A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 3 x 20 ml CH₂Cl₂-nal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat híg NaHCO₃ oldattal, híg Na₂S₂O₃ oldattal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítjuk, és bepároljuk. A nyerstermékeket (**118**, **119**, **120**) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk 5%-os, majd 20%-os diizopropil-éter/hexán eluens alkalmazásával.

4.2.1.2. A 3.1.2. fejezetben tárgyalt reakciók leírása – Brómozás

A 13 α -öszttronok (**6**) brómozása

A 13 α -ösztont vagy 3-védett származékát (13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6(H)**) (135 mg, 0,50 mmol) 3-*O*-metil-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6(Me)**) (142 mg, 0,50 mmol), 3-*O*-benzil-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6(Bn)**) (180 mg, 0,50 mmol)) CH₂Cl₂-ban (5 ml) vagy THF-ban (13 ml) vagy DMSO-ban (5 ml) vagy CH₃CN-ben (5 ml) vagy DMF-ban (5 ml) oldunk, majd hozzáadjuk az NBS-et (89 mg, 0,50 mmol vagy 133 mg, 0,75 mmol) vagy a DDH-t (71 mg, 0,25 mmol). A reakcióelegyet 2-3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A nyerstermékeket (**121, 122, 123; 124, 125; 126, 127**), a reakcióelegy bepárlását követően, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, 50% diizopropil-éter/hexán vagy 5% EtOAc/hexán eluens alkalmazásával.

*A 17-dezoxi-13 α -ösztro (**112**) brómozása*

A 17-dezoxi vegyületet (13 α -ösztro-1,3,5(10)-triént (**112**) (0,05 mmol, 128 mg)) feloldjuk 5 ml CH₂Cl₂-ban, majd hozzáadjuk az NBS-et (0,55 mmol, 98 mg). A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A termékkeveréket (**128, 129, 130**) a reakcióelegy bepárlását követően, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk 5%-os, EtOAc/hexán eluens alkalmazásával.

4.2.1.3. A 3.1.3. fejezetben tárgyalt reakciók leírása – Klórozás

*A 13 α -ösztro (**6**) klórozása*

A 13 α -ösztont vagy 3-védett származékát (13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6(H)**) (135 mg, 0,50 mmol) vagy 3-*O*-metil-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6(Me)**) (142 mg, 0,50 mmol) vagy 3-*O*-benzil-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ont (**6(Bn)**) (180 mg, 0,50 mmol) 5 ml CF₃COOH-ban vagy katalitikus mennyiségű CF₃COOH-at tartalmazó CH₃CN-ben oldjuk, 0°C-ra hűtjük, majd hozzáadjuk az NCS (67 mg, 0,50 mmol, 134 mg, 1,00 mmol). Hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 24 órán át kevertetjük. Ezután 100 ml jeges vízre öntjük, és dietiléterrel extraháljuk, Na₂S₂O₃-ot adunk hozzá, a szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítjuk, és bepároljuk. A nyerstermékeket (**131, 132, 133; 134 135; 136, 137, 36**) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, 30% diizopropil-éter/hexán eluens alkalmazásával.

A 17-dezoxi-13 α -ösztrol (112) klórozása

A 17-dezoxi vegyületet (3-hidroxi-13 α -ösztrol-1,3,5(10)-triént (**112**) (256 mg, 1,0 mmol)) feloldjuk 20 ml CH₃CN-ben, hozzáadjuk az NCS-et (200 mg, 1,5 mmol vagy 400 mg, 3,0 mmol). A reakcióelegyet mikrohullámú reaktorban 40 percen át 80 °C-on reagáltatjuk. A nyerstermékeket (**138**, **139**, **140**) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk 30%-os diizopropil-éter/hexán eluens alkalmazásával.

4.2.2. Sonogashira keresztkapcsolás A-gyűrűben – A 3.2. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

Sonogashira kapcsolás a 2-es helyzetben

Mikrohullámú besugárzásra alkalmas reakcióedényben a megfelelő jódszármazékhoz (3-hidroxi-2-jód-13 α -ösztrol-1,3,5(10)-trién-17-ont (**113**) (50 mg, 0,18 mmol) vagy 2-jód-3-*O*-metil-13 α -ösztrol-1,3,5(10)-trién-17-ont (**116**) (50 mg, 0,12 mmol) vagy 2-bróm-4-jód-13 α -ösztrol-1,3,5(10)-trién-17-ont (**141**) (237 mg, 0,50 mmol)) vagy 4-bróm-2-jód-13 α -ösztrol-1,3,5(10)-trién-17-ont (**142**) (237 mg, 0,50 mmol)) rendre hozzáadjuk a 10 mol% Pd(PPh₃)₄ katalizátort (20 mg, 0,018 mmol vagy 14 mg, 0,012 mmol) és a 10 mol% CuI-ot (3,4 mg, 0,018 mmol vagy 2,3 mg, 0,012 mmol) 3 ml THF vagy DMF oldószert, majd a 6 ekvivalens Et₃N-t (0,1 ml, 0,72 mmol) és N₂ atmoszféra alatt, 50 °C-on 10 percig előkevertetjük. Ezután adjuk hozzá a 2 ekvivalens *p*-helyzetben különböző szubsztituenst tartalmazó fenil-acetilént (**143a–e**). A reakció 50 °C-on, CEM mikrohullámú reaktor alkalmazásával, 20 perc alatt játszódik le. A reakcióelegyet bepároljuk. A nyers termékeket (**144a–e**, **146a–i**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 50% diizopropil-éter/hexán eluens alkalmazásával.

Sonogashira kapcsolás a 4-es helyzetben

Mikrohullámú besugárzásra alkalmas reakcióedényben a megfelelő jódszármazékhoz (3-hidroxi-4-jód-13 α -ösztrol-1,3,5(10)-trién-17-ont (**114**) (50 mg, 0,18 mmol) vagy 4-jód-3-*O*-metil-13 α -ösztrol-1,3,5(10)-trién-17-ont (**116**) (50 mg, 0,12 mmol) rendre hozzáadjuk a 10 mol% Pd(PPh₃)₄ katalizátort (20 mg, 0,018 mmol vagy 14 mg, 0,012 mmol) és a 10 mol% CuI-ot (3,4 mg, 0,018 mmol vagy 2,3 mg, 0,012 mmol) 3 ml CH₃CN vagy DMF oldószert, majd a 6 ekvivalens Et₃N-t (0,1 ml, 0,72 mmol) és N₂ atmoszféra alatt, 80 °C-on 2 percig előkevertetjük. Ezután 2 ekvivalens *p*-helyzetben különböző szubsztituenst tartalmazó fenil-

acetilént (**143a–e**) adunk hozzá. A reakció 80 °C-on, CEM mikrohullámú reaktor alkalmazásával, 20 perc alatt lejátsszódik. A reakcióelegyet közvetlenül szilikagélre pároljuk és a nyers termékeket (**145a–e**, **147a–i**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 30% diizopropil-éter/hexán eluens alkalmazásával.

4.2.3. Az alkin funkció részleges és teljes telítése – A 3.3. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

A részleges telítés és benzo[b]furán képzés általános leírása

A kiválasztott fenilalkinil származékokat (3-hidroxi-2- vagy 3-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)etinil]-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**144c**, **145c**) (48 mg, 0,12 mmol) vagy 3-*O*-metil-2- vagy 3-*O*-metil-4-[(4-metoxifenil)etinil]-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**146c**, **147c**) (50 mg, 0,12 mmol)) 3 ml vízmentes DMF-ben oldunk, hozzáadjuk a Pd(OAc)₂-ot (2,7 mg, 0,012 mmol) vagy a Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,8 mg, 0,004 mmol) katalizátort, majd a KOH-ot (112,0 mg, 2,0 mmol) N₂ atmoszféra alatt. A reakció mikrohullámú reaktorban, 50 W-on 35 perc alatt játszódik le. A reakcióelegyet közvetlenül szilikagélre pároljuk és a nyersterméket (**148**, **149**, **150**, **151**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk 30% diizopropil-éter/hexán eluenst alkalmazva.

A fenetenil-származékok cisz-transz izomereinek egymásba alakítása

A kiválasztott fenitenil származékokat (3-*O*-metil-2- vagy 3-*O*-metil-4-[(4-metoxifenil)etenil]-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**148**, **149**) (50 mg, 0,12 mmol)) 1 ml vízmentes toluolban oldunk, hozzáadunk katalitikus mennyiségű elemi jódot (1 mg, 0,004 mmol), majd szobahőmérsékleten 24 órát kevertetjük. A reakcióelegyet dietiléterrel elhígítjuk, szilikagélre pároljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk 0,5% EtOAc/hexán eluenst alkalmazva

*A fenetinil származékok (**144c**, **145c**, **146c**, **147c**) teljes telítése*

A kiválasztott fenetinil származékokat (3-hidroxi-2- vagy 3-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)etinil]-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**144c**, **145c**) (48 mg, 0,12 mmol) vagy 3-*O*-metil-2- vagy 3-*O*-metil-4-[(4-metoxifenil)etinil]-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**146c**, **147c**) (50 mg,

0,12 mmol)) felszuszpendáljuk 30 ml EtOAc-ban, és hozzáadjuk a Pd/C katalizátort (72 mg, 10%). A reakció 20 bar H₂ nyomás mellett, szobahőmérsékleten 1 óra alatt játszódik le. A katalizátor eltávolításához a reakcióelegyet Celite[®]-en szűrjük. A nyersterméket (**152**; **153**; **154**; **155**) szilikagélre párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 30% diizopropil-éter/hexán eluenst alkalmazva.

4.2.4. Buchwald-Hartwig aminálás A-gyűrűben – A 3.4. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

Buchwald-Hartwig aminálás mikrohullámú besugárzással

Mikrohullámú besugárzásra alkalmas reakcióedénybe Pd(OAc)₂-ot (6 mg, 0,025 mmol, 10 mol%) vagy Pd₂(dba)₃-ot (11 mg, 0,0125 mmol, 5 mol%), KO^tBu-ot (6 mg, 0,5 mmol, 2 ekv.) vagy DBU-t (76 mg, 0,5 mmol, 2 ekv.) vagy Cs₂CO₃-ot (163 mg, 0,5 mmol 2 ekv.), XPhos-t (12 mg, 0,025 mmol 10 mol%) vagy BINAP-ot (16 mg, 0,025 mmol 10 mol%), anilint (0,30 mmol) vagy benzofenon-imint (54 mg, 0,30 mmol) és toluolt (5 ml) teszünk, nitrogén atmoszférában 60 °C-on 5 percig kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Hozzáadjuk a megfelelő bróm-szteroidot (2-bróm- vagy 4-bróm-3-*O*-metil-13 α -ösztrol-1,3,5,(10)-trién-17-ont, **124**, **125**) (91 mg, 0,25 mmol), vagy a (3-*O*-benzil-2-bróm- vagy 3-*O*-benzil-4-bróm-13 α -ösztrol-1,3,5,(10)-trién-17-ont, **126**, **127** (110 mg, 0,25 mmol)) és a reakcióelegyet nitrogén atmoszférában 100 °C-on tartva 10 percig mikrohullámú reaktorban keverjük. A mikrohullámú besugárzás maximális teljesítménye 200W volt. Az oldószert bepárlással eltávolítjuk. A nyersterméket (**157**; **158a–d**; **159a–d**; **160a–d**; **161**; **162**; **163**; **164**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 15% EtOAc/hexán eluens alkalmazásával.

Buchwald-Hartwig aminálás hagyományos melegítéssel

Gömblobbikba Pd(OAc)₂-ot (6 mg, 0,025 mmol, 10 mol%) vagy Pd₂(dba)₃-ot (11 mg, 0,0125 mmol, 5 mol%), KO^tBu-ot (6 mg, 0,5 mmol, 2 ekv.) vagy DBU (76 mg, 0,5 mmol, 2 ekv.) vagy Cs₂CO₃ (163 mg, 0,5 mmol 2 ekv.), XPhos-t (12 mg, 0,025 mmol 10 mol%) vagy BINAP-ot (16 mg, 0,025 mmol 10 mol%), anilint (0,30 mmol) vagy benzofenon-imint (54 mg, 0,30 mmol) és toluolt (5 ml) teszünk, nitrogén atmoszférában 60 °C-on 5 percig keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Hozzáadjuk a megfelelő bróm-szteroidot (2-

bróm- vagy 4-bróm-3-*O*-metil-13 α -ösztro-1,3,5,(10)-trién-17-ont, **124**) és a reakcióelegyet nitrogén atmoszférában forraljuk 24 óráig. Az oldószert bepárlással eltávolítjuk. A nyersterméket (**157**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 15% etil-acetát/hexán eluens alkalmazásával.

*A 2- vagy 4-amino-3-*O*-metil-13 α -ösztro (**166**) előállítása*

A benzofenon-iminnel kapcsolt származékot (**164**, **165**) (100 mg, 0,215 mmol) oldjuk 5 ml THF-ban, és hozzáadunk 50 μ l 2M-os HCl-at. A reakció szobahőmérsékleten 3 óra alatt játszódik le. A nyersterméket (**167**, **168**) bepárlást követően oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 40% EtOAc/hexán eluenst alkalmazva.

*A 2-amino-13 α -ösztro (**169**) előállítása*

A benzofenon-iminnel kapcsolt származékot (**166**) (100 mg, 0,185 mmol) oldjuk 20 ml etil-acetátban, és hozzáadjuk a Pd/C katalizátort (35 mg, 10%). A reakció 20 bar H₂ nyomás mellett, szobahőmérsékleten 1 óra alatt játszódik le. A katalizátor eltávolításához a nyersterméket (**169**) Celite[®]-en szűrjük, majd bepárlást követően oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 40% EtOAc/hexán eluenst alkalmazva.

4.2.5. Fluoreszcens jelölés ösztrán vázon – A 3.5. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

4.2.5.1. A terminális alkin funkciót tartalmazó BODIPY származék szintézise – A 3.5.1. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

Terminális alkin funkció beépítése

A 4-hidroxi-benzaldehidet (**170**) (12,22 g, 10.0 mmol) feloldjuk acetonban (100 ml), majd propargil-bromidot (1,7 ml, 80%-os oldat toluolban) és K₂CO₃-ot (9.68 g, 70 mmol) adunk hozzá. Az elegyet 70°C-on 24 órán keresztül hagyjuk keveredni. Az oldószert bepárlással eltávolítjuk, majd a nyersterméket (**171**) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, 20% CH₂Cl₂/hexán eluens alkalmazásával.

A dipirrometán előállítása

A 4-(prop-2-iniloxi)-benzaldehydhez (**171**) (0,48 g, 3 mmol) hozzáadjuk a pirrolt (9 ml, 1,29 mmol), a TFA-t (24 μ l, 0,3 mmol) és szobahőmérsékleten keverjük 10 percig, N₂ atmoszféra alatt. Az elegyet 200 ml CH₂Cl₂-nal elhígítjuk, 0,1 M-os NaOH-oldattal mossuk, a szerves fázist izzított nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A vákuumbepárlás során az elreagálatlan pirrol nagy része is távozik. A nyersterméket (**172**) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, alufóliával bevont oszlopon, hexán/EtOAc/Et₃N 80/20/1 arányú elegyének alkalmazásával.

A dipirrometán oxidálása és a komplexálás

A dipirrometánt (**173**) (0,6 g, 2,2 mmol) száraz CH₂Cl₂-ban (30 ml) oldjuk, és hozzáadjuk a DDQ-t (0,49 g, 2,2 mmol). Szobahőmérsékleten történő 1 órás kevertetés után hozzáadjuk a Et₃N-t (2 ml, 14,4 mmol), a BF₃·Et₂O-ot (2,3 ml, 8,6 mmol), és további 4 órán keresztül keverjük N₂ atmoszféra alatt. A reakciót 25 ml telített NaHCO₃ oldat hozzáadásával állítjuk le. A szerves fázist elválasztjuk és izzított Na₂SO₄-on szárítjuk. Bepárlás után a nyersterméket (**174**) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, 20% EtOAc/hexán eluens alkalmazásával.

4.2.5.2. A BODIPY-azid előállítása – A 3.5.2. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

A BODIPY-bromid előállítása

Az 5-brómvaleriánsavat (**175**) (0,76 g, 4,2 mmol) feloldjuk száraz CH₂Cl₂-ban (20 ml), hozzáadunk 3 csepp DMF-ot és az oxalil-kloridot (0,5 ml, 5,8 mmol). Szobahőmérsékleten kevertetjük 3 órán át, majd 3-szor 15 ml toluollal bepároljuk. Az így nyert savklorid nyersterméket (**176**) N₂ atmoszféra alatt feloldjuk száraz CH₂Cl₂-ban (20 ml), és a savklorid CH₂Cl₂-os oldatát adagoljuk a 3-etil-2,4-dimetilpirrol (1,23 g, 10,0 mmol) CH₂Cl₂-os (20 ml) oldatához. Az elegyet 4 órán keresztül forraljuk. Szobahőmérsékletre hűtés után, hozzáadjuk a Et₃N-t (11 ml, 80 mmol), és újabb 30 percig forraljuk. Végül hozzáadjuk a BF₃·Et₂O-ot (10 ml, 80 mmol), és 3 órán át ismét forraljuk. Szobahőmérsékletre hűtést követően 30 ml telített

NaHCO₃ oldatot adunk a reakcióelegyhez és 3 x 20 ml CH₂Cl₂-nal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat izzított Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A brómszármazékot (**178**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk 10% EtOAc/hexán eluens alkalmazásával.

A BODIPY-azid előállítása

A BODIPY-brómvegyületet (**178**) (878 mg, 2,0 mmol) feloldjuk DMSO-ban (5 ml), hozzáadunk 3 csepp CH₃COOH-t és a NaN₃-ot (130 mg, 2,0 mmol), majd szobahőmérsékleten keverjük 30 percig. A reakcióelegyet vízre öntjük, 3 x 20 ml CH₂Cl₂-nal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat izzított Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyersterméket (**179**) oszlopkromatográfián tisztítjuk 10% EtOAc/hexán eluens alkalmazásával.

4.2.5.3. Azid vagy alkin funkció kiépítése a szterán vázon – A 3.5.3. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

A fenolos hidroxilcsoport acetilezése

Az ösztrent (**2(H)**) (4,85 g, 18,0 mmol) piridinben oldjuk (10 ml), és Ac₂O-et (10 ml, 106,7 mmol) adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül hagyjuk keveredni. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet vízre öntjük és a kivált csapadékot szűrjük, majd szárítjuk. Az így nyert terméket (**2(Ac)**) tisztítás nélkül alakítjuk tovább.

A ketál védőcsoport kialakítása

Az ösztren-3-acetáthoz (**2(Ac)**) (13,75 g, 44 mmol) hozzáadjuk az ortohangyasav-trietilésztert (15 ml, 88 mmol), az etilén-glikolt (6 ml, 110 mmol) és a katalitikus mennyiségű *p*-TsOH-at. Az elegyet enyhe melegítés mellett addig kevertetjük, amíg fel nem tisztul (kb. 30 perc). A reakció lejátszódása után a még meleg reakcióelegyet 100 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldatra öntjük. A fehér csapadékot szűrjük, mossuk vízzel, és levegőn szárítjuk. A nyersterméket (**180**) (10,70 g, 30 mmol) 100 ml száraz THF-ban oldjuk, majd hozzáadjuk a piridínium-hidrobromid-perbromidot (10g, 30 mmol). A sárga oldatból fehér csapadék kiválását tapasztaljuk. A reakcióelegyet további 2 órán keresztül kevertetjük, majd

elhígítjuk 500 ml telített NaHCO_3 oldattal. A fehér csapadékot szűrjük, majd mossuk vízzel és levegőn szárítjuk. Az így nyert terméket (**181**) tisztítás nélkül alakítjuk tovább.

Az α,β -telítetlen ketál előállítása

A brómketált (**181**) (4,35 g, 10 mmol) feloldjuk DMSO-ban (50 ml), hozzáadjuk a KO^tBU -ot (2,24 g, 20 mmol) és 80°C -on intenzíven kevertetjük, amíg tiszta sárgás-barna oldatot kapunk (5 óra). Ezután 1 liter jeges vízre öntjük, szűrjük, vízzel mossuk és a csapadékot levegőn szárítjuk. A nyerterméket (**182**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, CH_2Cl_2 eluenssel.

Az α,β -telítetlen keton előállítása

Az α,β -telítetlen ketált (**182**) (1,25 g, 4,0 mmol) feloldjuk acetonban (25 ml), és 40 %-os vizes formalint (5 ml, 60 mmol formaldehid), majd katalitikus mennyiségű *p*-TsOH-at adunk hozzá. Hagyjuk szobahőmérsékleten keveredni 1,5 órán át, 100 ml vízzel elhígítjuk, a kivált csapadékot szűrjük, és levegőn szárítjuk. A nyerterméket (**183**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk 2% EtOAc/ CH_2Cl_2 eluenssel.

Azidálás a 15-ös helyzetben

Az α,β -telítetlen ketont (ösztetra-1,3,5(10),15-tetraén-17-on, (**183**) (268 g, 1,0 mmol), feloldjuk DMSO-ban (5 ml) hozzáadjuk az CH_3COOH -at (0,24 ml, 4,0 mmol) és a NaN_3 -ot (65 mg, 1,0 mmol). Szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percig, majd 50 ml víz hozzáadásával leállítjuk a reakciót. Az elegyet 3 x 20 ml CH_2Cl_2 -nal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat izzított Na_2SO_4 -on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyerterméket (**184**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10% EtOAc/ CH_2Cl_2 eluenssel.

O-propargilezés a 15-ös helyzetben

Az α,β -telítetlen ketont (**183**) (268 mg, 1,0 mmol) feloldjuk diklórmétánban (15 ml), hozzáadjuk a propargil-alkoholt (3,6 ml), és 5 csepp 5%-os NaOH oldatot. Szobahőmérsékleten kevertetjük 24 órán át, majd 150 ml víz hozzáadásával leállítjuk a

reakciót. Az elegyet 3 x 20 ml CH₂Cl₂-nal extraháljuk, egyesített szerves fázisokat izzított Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyersterméket (**184**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként CH₂Cl₂-t alkalmazva.

Sonogashira kapcsolás 13β-ösztérán vázon a 2-es helyzetben

Mikrohullámú reaktorhoz használatos reakcióedényben a megfelelő jódszármazékhoz (3-hidroxi-2-jód-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-on (**7(H)**)) (276 mg, 1,0 mmol) rendre hozzáadjuk a 10 mol% Pd(PPh₃)₄ katalizátort (115 mg, 0,01 mmol) és a 10 mol% CuI-ot (19 mg, 0,01 mmol) 3 ml THF oldószerrel és a Et₃N-t (0,56 ml, 4,0 mmol) és N₂ atmoszféra alatt, 50 °C-on 10 percig előkevertetjük. Ezután adjuk hozzá a 2 ekvivalens trimetilszilil-acetilént (0,28 ml, 2,0 mmol). A reakció 50 °C-on, CEM mikrohullámú reaktor alkalmazásával, 20 perc alatt játszódik le. A reakcióelegyet közvetlenül szilikagélre pároljuk. A nyersterméket (**186**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 50% diizopropil-éter/hexán eluens alkalmazásával.

4.2.5.4. Fluoreszcens jelölés CuAAC reakcióban – A 3.5.4. fejezetben tárgyalt reakciók leírása

Az 15-ös helyzetben jelölt vegyületek előállítása CuAAC reakcióval

Az ösztér-azidhoz (15β-azido-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-on, **184**) 322 mg, 1,0 mmol) vagy ösztér-alkinhez (15β-*O*-propargil-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-on, **185**) (324 mg, 1,0 mmol) feloldjuk toluolban (5 ml), hozzáadjuk a PPh₃-t (26 mg, 0,05 mmol), a CuI-ot (9,5 mg, 0,05 mmol), a DIPEA-t (0,52 ml, 3,0 mmol) majd a megfelelő a BODIPY-alkint (**174**) (0,025 g, 0,08 mmol) vagy BODIPY-azidot (**179**) (40 mg, 0,96 mmol) és 2 órán át forraljuk. Szobahőmérsékletre hűtést és bepárlást követően a nyersterméket (**188**; **189**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10% EtOAc/ CH₂Cl₂ elegyét alkalmazva.

Az 2-es helyzetben jelölt vegyületek előállítása CuAAC reakcióval

Az ösztér-alkint (2-trimetilsziliketil-ösztér-1,3,5(10)-trién-17-on, **186**) (367 mg, 1,0 mmol) feloldjuk toluolban (3 ml) hozzáadjuk a PPh₃-t (26 mg, 0,1 mmol), a CuI-ot (9,5 mg, 0,05 mmol) a DIPEA-t (0,52 ml, 3,0 mmol) és a BODIPY-azidot (**179**) (40 mg, 0,96 mmol), majd

a reakcióelegyet a reflux hőmérsékletére emeljük és hozzáadjuk a TBAF-ot (1 ml, 1,0 mmol), majd további 2 óráig forraljuk. Szobahőmérsékletre hűtést és bepárlást követően a nyersterméket (**191**) oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként 10% EtOAc/ CH₂Cl₂ elegyét alkalmazva.

5. Összefoglalás

Munkánk kezdeti szakaszában halogénezési reakciókat végeztünk a 13α -ösztron kiválasztott származékain. A 13α -ösztronból és 3-*O*-metil vagy 3-*O*-benzil származékaiból kiindulva, *N*-jód-, *N*-bróm- vagy *N*-klórszukcinimiddel, sikeresen állítottunk elő A-gyűrűben halogénezett vegyületeket (I. ábra). A 2- és/vagy 4-szubsztituált valamint 2,4-bisz származékok rövid reakcióidővel, jó hozammal képződtek. A halogénezési reakciók során az oldószer és a reaktáns mennyiségének változtatása egyes esetekben jelentősen befolyásolta a képződő termékek arányát. A fenolos hidroxilcsoport jelenléte nemcsak az egyszeres, hanem a kétszeres szubsztitúciónak is kedvezett. A 3-védett vegyületek esetében csak monoszubsztituált származékok képződtek és a 3-benziléter bizonyult a legkevésbé reaktívnak. Ebből kiindulva csak a brómozás és a klórozás volt megvalósítható, a jódozás viszont nem. A 17-dezoxi- 13α -ösztron *N*-haloszukcinimidekkel történő halogénezési reakciói is 2- és/vagy 4-szubsztituált valamint 2,4-bisz-származékokhoz vezettek. Összehasonlítottuk a 17-oxo és 17-dezoxi pár azonos körülmények között végrehajtott reakcióit és azt tapasztaltuk, hogy a megfelelő termékek különböző arányban képződtek. A 17-dezoxi sorban egyes esetekben csupán az alkalmazott körülmények jelentős megváltoztatásával sikerült a célvegyületeket előállítani.

I. ábra

Hatékony mikrohullámú eljárást dolgoztunk ki a kapott halogénvegyületek Sonogashira keresztkapcsolására. A 2-jód-3-*O*-metil- 13α -ösztron (II. ábra) fenil-acetilénnel lejátszódó reakciója dimetil-formamidos közegben, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátorral, CuI segédkatalizátorral, trietil-amin bázis jelenlétében, mikrohullámú besugárzással, 50 °C-on, 20 perc alatt lejátszódott. A fenil-acetilénre optimalizált módszernél az oldószert acetonitrilre cserélve sikeresen végrehajtottuk a 3-as helyzetben szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó vegyület reakcióját is. Az eljárást kiterjesztettük a 4-jód vegyületekre is. Azt tapasztaltuk,

hogy a hőmérséklet 80 °C-ra emelése és a katalizátor Pd(PPh₃)₂Cl₂-ra történő cseréje elősegíti a 4-es helyzetű szubsztitúciót. A szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó jódvegyület szintézisének a reakcióközeget tetrahidrofuránra cseréltük. A kívánt termékeket rövid reakcióidő alatt, kiváló hozammal sikerült előállítanunk. A fenil-acetilénre kidolgozott módszer jól alkalmazható volt a különböző 4'-szubsztituenst tartalmazó (C₆H₅R²) fenetininil származékok előállítására is.

II. ábra

A Sonogashira-kapcsolással előállított fenetininil-származékokat transzfer hidrogénezésnek vetettük alá. Mikrohullámú besugárzás alkalmazásával megvalósítottuk a 4'-(metoxifenil)etininil származékok C≡C kötésének részleges telítését a 3-metiléter sorban (III. ábra). Hidrogénforrásként DMF/KOH rendszert, katalizátorként pedig Pd(PPh₃)₂Cl₂-ot használtunk. A 2-fenetininil származékból kemo- és sztereoselektív módon *cisz*-alkenil, míg a 4-es regioizomerből *transz*-alkenil származék képződött. A 3-hidroxi származékok a transzfer hidrogénezés körülményei között nem a 2- vagy 4-fenetininil származékokat szolgáltatták. Megállapítottuk azonban, hogy ilyen körülmények között gyűrűzárási reakcióban benzo[b]furán molekularészletet tartalmazó, új vegyületekké alakulnak. A 2- vagy 4-fenetininil származékokat Pd/C jelenlétében, etil-acetát oldószerben, 20 bar hidrogénnyomás alatt kiváló hozammal alakítottuk 2- vagy 4-fenetil származékokká.

III. ábra

Az A-gyűrűben halogénezett származékokat nem csak C–C, hanem C–N kapcsolási reakciónak is alávetettük. Hatékony Buchwald–Hartwig keresztkapcsolási eljárást dolgoztunk ki a 2-bróm-3-O-metil-13 α -ösztion anilinnel történő aminálásra (IV. ábra). Az optimalizálás során a palládiumkatalizátort, a ligandumot és a bázist változtattuk. Összehasonlítottuk a hagyományos melegítéssel és a mikrohullám alkalmazásával végrehajtott folyamatok lefutását. Megállapítottuk, hogy az utóbbi eljárás jelentősen csökkenti a reakcióidőt. A legmagasabb hozamot Pd(OAc)₂ katalizátor, KO^tBu bázis és XPhos segédligandum 100 °C-on mikrohullámú reaktor alkalmazásával érték el. Az anilinre kidolgozott módszert kiterjesztettük különböző elektronikus tulajdonságú *orto*, *meta* és *para* szubsztituenssel rendelkező monoszubsztituált anilinekre is. A szubsztituált fenilamino vegyületeket magas hozamokkal nyertük. Megfigyeltük, hogy a szubsztituensek helyzete nem, azok elektronikus sajátosságai azonban enyhén befolyásolják a konverziót.

IV. ábra

A 2-es helyzetű kapcsolásra kidolgozott módszer a 4-bróm-3-O-metil- és a 2- és 4-bróm-3-O-benzil-13 α -ösztionra változtatás nélkül alkalmazható volt (V. ábra).

V. ábra

Annak érdekében, hogy 2- és 4-amino-származékokat képezzünk, anilin helyett benzofenon-iminnel is elvégeztük a kapcsolást (VI. ábra). A 2- és 4-*N*-difenilmetilidénamino-13 α -öszttront egy további reakciólépésben hatékonyan átalakítottuk a megfelelő amino származékokká. Az NH₂ csoport felszabadítását a 3-metiléterek esetében erős Brønsted savval, míg a 3-benziléter származékból Pd-katalizált hidrogenolízissel végeztük.

VI. ábra

Munkánk záró szakaszában BODIPY-alapú festékek fluoreszcensen jelölt ösztрон származékokat állítottunk elő CuAAC konjugálással. Ehhez szükségünk volt olyan BODIPY-festékekre és ösztрон származékokra, amelyek azid vagy alkin funkciót tartalmaznak. Az ösztрон jelölését az A- (C-2) és D-gyűrűn (C-15) keresztül is megvalósítottuk. Az új BODIPY-alapú fluoreszcens azidot a triszubsztituált pirrol ω -bróm-valeriánsavból *in situ* kialakított savklorid származékával történő kondenzációjával állítottuk elő. A bróm-BODIPY-t az intermedier izolálása nélkül bór-trifluorid–dietil-éter komplex és bázis alkalmazásával nyertük. A BODIPY-azidhoz a brómvegyületből bróm–azid cserereakcióban jutottunk (VII. ábra).

VII. ábra

Az ösztрон-azid vagy ösztрон-alkin előállításához a $\Delta^{15,16}$ -ösztронból kiindulva, Michael-addícióval azid vagy *O*-propargil nukleofilt építettünk be a 15-ös szénatomra (VIII. ábra). A

nukleofil támadása sztereoszelektív módon, a 15 β helyzetből következett be, 15 β -azido és 15 β -O-propargil származékot szolgáltatva. Az etinilcsoportot beépítettük az A-gyűrűbe is, a 2-es szénatomra. Először alkin reakciópartnerként trimetilszilil-acetilént alkalmazva Sonogashira kapcsolást végeztünk az általunk kidolgozott mikrohullámú módszerrel. A trimetilszilil védőcsoportot a CuAAC reakció során *in situ* lehasítottuk. A szükséges azidok és alkinek birtokában végrehajtottuk a BODIPY-festékek szteroidokhoz történő konjugálását. A CuAAC reakciókban, hagyományos melegítéssel, rövid reakcióidő alatt kiváló hozammal nyertük a kívánt konjugátumokat.

VIII. ábra

Munkánk során számos olyan új 13 α -ösztрон származékot állítottunk elő, amelyek tumorellenes hatással rendelkeznek. Egyes A-gyűrűben szubsztituált új vegyületeink hatékonyan gátolják bizonyos, az ösztrogén bioszintézisben kulcsszerepet játszó enzimek működését. Sikertült továbbá olyan új fluoreszcensen jelölt ösztрон származékokat is képeznünk, amelyek alapot adhatnak a fluoreszcencia mérésén alapuló biokémiai eljárások kidolgozásához.

6. Summary

Our work was started with the aromatic halogenation of 13 α -estrone. 3-*O*-Methyl- and 3-*O*-benzyl-protected 13 α -estrone were successfully reacted with *N*-iodo-, *N*-bromo- or *N*-chlorosuccinimide to afford 2-, 4- and 2,4-*bis*-substituted derivatives at ring A (Scheme I). These were formed in short reaction times and good yields. Conversions could be significantly influenced by changing the solvent of the reaction and varying the quantity of the reactant. The presence of the phenolic OH group facilitates both mono- and double substitution. 3-Protected compounds yielded only monosubstituted derivatives. The 3-*O*-benzyl ether showed reduced reactivity, only bromination and chlorination occurred in this case. Similar halogenations of 17-deoxy-13 α -estrone with *N*-halosuccinimide were carried out to synthesize 2-, 4- and 2,4-*bis*-substituted derivatives. A comparison of the results obtained in the halogenation of 17-oxo and 17-deoxy starting compounds allowed the conclusion that analogous derivatives were formed in different ratios. In the 17-deoxy series in some cases major changes in conditions were required to have the desired compounds.

Scheme I

We have developed a convenient synthetic microwave procedure for Sonogashira coupling using the synthesized halogen compounds as starting materials. The reaction of 2-iodo-3-*O*-methyl-13 α -estrone with phenylacetylene could efficiently be achieved using Pd(PPh₃)₄ catalyst and CuI cocatalyst in dimethylformamide in the presence of Et₃N as a base, at 50 °C in 20 min in a microwave reactor (Scheme II). After establishing the most favourable reaction conditions using phenylacetylene as the alkyne partner, the method was successfully adapted to compounds with phenolic 3-OH function by the change of solvent to acetonitrile. We extended the scope of the steroid component to 4-iodo derivatives. We found that elevation of the reaction temperature to 80 °C and the change of catalyst to Pd(PPh₃)₂Cl₂ facilitated substitution at C-4. Iodo compounds bearing phenolic OH required the changing of solvent to

tetrahydrofuran. We isolated the desired 4-phenethynyl compound in short time and excellent yield. The protocol developed for phenylacetylene was successfully extended to the synthesis of 4-(4'-subst.)phenethynyl derivatives.

Scheme II

We carried out the semihydrogenation of certain compounds synthesized by Sonogashira coupling. Microwave-assisted partial saturation of (4'-methoxyphenyl)ethynyl compounds was achieved in the 3-methyl ether series. We applied DMF/KOH as the hydrogen source and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ as the catalyst. Under the applied conditions, *cis*-alkenes were formed from 2-phenethynyl derivatives while 4-phenethynyl derivatives led to *trans*-alkenes chemo- and stereoselectively. Semihydrogenation of compounds bearing phenolic OH did not result in 2- or 4-phenethenyl compounds; rather, formation of benzo[b]furans occurred. Additionally, we transformed 2- and 4-phenethynyl derivatives in ethyl acetate under 20 bar H_2 with palladium-on-charcoal to 2- and 4-phenethyl derivatives, respectively, in excellent yields (Scheme III).

Scheme III

We performed not only C–C but C–N cross couplings as well starting from the ring A halogenated derivatives. We have developed an efficient protocol for the Buchwald–Hartwig amination of 2-bromo-3-*O*-methyl-13 α -estrone with aniline (Scheme IV). An optimization process was performed by the systematic changes of catalyst, base and ancillary ligand. We compared conventional heating and microwave-assisted heat transfer and found that microwave irradiation shortened reaction times significantly. The highest yields were achieved by using Pd(OAc)₂ as catalyst, KO^tBu as base and XPhos as ancillary ligand at 100 °C in a microwave reactor. With the best reaction conditions in hand, couplings at C-2 were extended to monosubstituted anilines bearing substituents at *ortho*, *meta* or *para* positions with varied electronic properties. All couplings proceeded with high yields. We noticed that the electronic nature of the substituents influenced the conversion slightly but their position did not have any effect.

Scheme IV

4-Bromo-3-*O*-methyl- and 2- or 4-bromo-3-*O*-benzyl-13 α -estrone were successfully aminated with aniline without the need for changing reaction conditions established for couplings at C-2 (Scheme V).

Scheme V

Coupling with benzophenone imine instead of aniline was performed in order to gain 2- or 4-amino derivatives (Scheme VI). 2- and 4-(*N*-diphenylmethylideneamino)-13 α -estrones were efficiently transformed into the appropriate amino counterparts in a subsequent reaction step. Liberation of the NH₂ function was achieved by Brønsted acid in the case of 3-methyl ethers and via hydrogenolysis from the 3-benzyl ether using palladium-on-charcoal catalyst.

Scheme VI

In the final part of our work we have synthesized BODIPY-based fluorescent estrone conjugates via CuAAC. First, we synthesized estrone derivatives and BODIPY-dyes (BODIPY¹-alkyne, BODIPY²-azide) containing alkyne or azide moiety. We performed the labelling of ring A (at C-2) and ring D (at C-15) of estrone. Novel BODIPY-azide was synthesized via condensation of trisubstituted pyrrole and ω -bromovaleric chloride formed *in situ* (Scheme VII). Bromo-BODIPY was formed with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ and base without the isolation of the intermediate. The new BODIPY-azide was formed in a bromine-to-azide exchange reaction.

Scheme VII

We carried out Michael addition on $\Delta^{15,16}$ estrone in order to introduce the azide group or *O*-propargyl nucleophile to position 15 (Scheme VIII). The nucleophiles attacked in a stereoselective manner from the β direction to C-15 leading to the formation of 15 β -azide and 15 β -*O*-propargyl derivatives. Additionally, we introduced the ethynyl group onto C-2 by coupling trimethylsilylacetylene (TMSA) via our microwave-assisted protocol established previously. Deprotection was carried out with tetrabutylammonium fluoride (TBAF) *in situ* during the “click” reaction. With the necessary alkynes and azides in hand, we conjugated the BODIPY dyes with the steroids. CuAAC reactions yielded the desired fluorescent estrone conjugates in short reaction time under conventional heating in good yields.

Scheme VIII

We have synthesized several novel potent antitumoral 13α -estrone derivatives. Certain new ring A substituted compounds efficiently inhibited the key enzymes of estrogen biosynthesis. We also synthesized novel fluorescent estrone-BODIPY conjugates, which might serve as labelled substrates in the development of fluorescent biochemical assays.

7. Irodalomjegyzék

1. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso S M M. *Curr. Med. Chem.* **2013**, 20, 596.
2. Thomas M P, Potter B V L. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2015**, 153, 160.
3. Maltais R, Poirier D. *Steroids* **2011**, 76, 929.
4. Gupta A, Kumar B S, Negi A S. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, 137, 242.
5. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, 125, 13.
6. Marchais-Oberwinkler S, Henn C, Möller G, Klein T, Negri M, Oster A, Spadaro A, Werth R, Wetzel M, Xu K, Frotscher M, Hartmann R W, Adamski J. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, 125, 66.
7. Ayan D, Roy J, Maltais R, Poirier D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, 127, 324.
8. Yaremenko F G, Khvat A. *Mendeleev Commun.* **1994**, 187, 187.
9. Schönecker B, Lange C, Kötteritzsch M, Günther W, Weston J, Anders E, Görls H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5487.
10. Wölfling J, Mernyák E, Frank É, Falkay G, Márki Á, Minorics R, Schneider G. *Steroids* **2003**, 68, 277.
11. Minorics R, Bózsity N, Wölfling J, Mernyák E, Schneider G, Márki A, Falkay G, Ocsóvszki I, Zupkó I. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2012**, 132, 168.
12. Mernyák E, Kovács I, Minorics R, Sere P, Czégány D, Sinka I, Wölfling J, Schneider G, Újfaludi Zs, Boros I, Ocsóvszki I, Varga M, Zupkó I. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2015**, 150, 123.
13. Szabó J, Bacsa I, Wölfling J, Schneider G, Zupkó I, Varga M, Herman B E, Kalmár L, Szécsi M, Mernyák E. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, 4, 574.
14. Berényi Á, Minorics R, Iványi Z, Ocsóvszki I, Ducza E, Thole H, Messinger J, Wölfling J, Mótán G, Mernyák E, Frank É, Schneider G, Zupkó I. *Steroids* **2013**, 78, 69.
15. Mernyák E, Fiser G, Szabó J, Bodnár B, Schneider G, Kovács I, Ocsóvszki I, Zupkó I, Wölfling J. *Steroids* **2014**, 89 47.
16. Szabó J, Pataki Z, Wölfling J, Schneider G, Bózsity N, Minorics R, Zupkó I, Mernyák E. *Steroids* **2016**, 113, 14.
17. Herman B E, Szabó J, Bacsa I, Wölfling J, Schneider G, Bálint M, Hetényi C, Mernyák E, Szécsi M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, 31, 61.
18. Numazawa M, Ando M, Watari Y, Tominaga T, Hayata Y, Yoshimura A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, 96, 51.
19. Phan C M, Liu Y, Kim B M, Mostafa Y, Taylor S D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5999.
20. Boismenu E. *Compt. rend. Acad.* **1911**, 163, 948.
21. Albert S, Heard R D H, Leblond C P, Saffran J. *J. Biol. Chem.* **1949**, 177, 247.
22. Hillmann-Elies A, Hillmann G, Schiedt U. *Zeitschrift fuer Naturforschung* **1953**, 8b, 436.

23. Numazawa M, Kimura K, Ogata M, Nagaoka M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5421.
24. Thomson A J, Horwitz J P., *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 2056.
25. Hasrat A, Ghaffari M A, Van Lier J E. *J. Steroid Biochem.* **1987**, 28, 21.
26. Coombs M. M, Jones M. B. *Chem. Ind.* 1972, 169.
27. Egorova, V. V, Zakharychev, A. V, Ananchenko, S. N. *Tetrahedron* **1973**, 29, 301.
28. Weinreb, A, Werner, A, Lebovitz, Z. *Photochem. Photobiol.* **1979**, 29, 755.
29. Bulman Page P C, Hussain F, Maggs J L, Morgan P, Park B K. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2059.
30. Douglas K T, Bunni M A, Baindur S R. *Int. J. Biochem.* **1990**, 22, 429.
31. Castanet A-S, Colobert F, Broutin P-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5047.
32. Bauman V T, Shults E E, Shakirov M M, Tolstikov G A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1473.
33. Woodward R B, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1625.
34. Slaunwhite Jr W R, Neely L. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1749.
35. Schwenk E, Castle C G, Joachim E. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 136.
36. Leese M P, Hejaz H A, Mahon M F, Newman S P, Purohit A, Reed M J, Potter B V. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5243.
37. Chen A Y, Lee A J, Jiang X-R, Zhu B T. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5372.
38. Numazawa M, Ogura Y, Kimura K, Nagaoka M. *J. Chem. Res. Synopses* **1985**, 11, 348.
39. Mukawa F. *Tetrahedron Lett.* **1959**, 14, 17.
40. Mills J S, Barrera J, Olivares E, Garcia H, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5882.
41. Transition Metals for Organic Synthesis, ed.M. Beller and C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, 2004.]
42. Sonogashira K, Tohda Y, Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
43. Chinchilla R, Nájera C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084.
44. Fauvarque F, Pflueger F, Troupel M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 208, 419.
45. Miyaura N, Suzuki A. *Chem Rev* **1995**, 95, 2457.
46. Stanforth S P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263.
47. Kotha S, Lahiri K, Kashinath D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633.
48. Miyaura N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11.
49. Bellina F, Carpita A, Rossi R. *Synthesis* **2004**, 15, 2419.
50. Stille, J K, Lau, K S Y. *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 434.
51. Casado A L, Espiet P.. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978.
52. Cotter W D, Barbour L, McNamara K L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11016.
53. van Leeuwen P W N M, Kamer P C J, Reek J N S, et al. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741.
54. Ferber B, Top S, Jaouen G *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4872.
55. Ramesh C, Bryant, B, Nayak, T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14476.
56. Manosroi J, Rueanto K, Boonpisuttinant K, et al. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3937.
57. Möller G, Deluca D, Gege C, Rosinus A, Kowalik D, Peters O, Driescher P, Elger W, Adamski J, Hillisch A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6740.
58. Doucet H, Hierso J-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834.
59. Mehta VP, Van der Eycken EV. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4925.
60. Kabalka G W, Wang L, Namboodiri V, Pagni R M, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5151.
61. Erdélyi M, Gogoll A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4165.

62. Tron G C, Piralí T, Sorba G, Pagliai F, Busacca S, Genazzani A A. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3033.
63. Brown T, Holt H, Jr, Lee M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, 2, 1.
64. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00507429> (hozzáférés dátuma, 2018.04.12.)
65. Gupta A, Kumar S B, Negi A S. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, 137, 332.
66. Hauser F M, Ganguly D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1842.
67. You Z-W, Jiang Z-X, Wang B-L, Qing F-L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7261.
68. Sajiki H, Mori S, Ohkubo T, Ikawa T, Kume A, Maegawa T, Monguchi Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5109.
69. Hauwert P, Maestri G, Sprengers J W, Catellani M, Elsevier C J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3223.
70. Brieger G, Nestrick T J. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 567.
71. Johnstone R A W, Wilby A H. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129.
72. Noyori R, Hashiguchi S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97.
73. Gladiali S, Alberico E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 226.
74. Samec J S M, Backvall J-E, Andersson P G, Brandt P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 237.
75. Tani K, Ono N, Okamoto S, Sato F. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1993**, 386.
76. Wei L-L, Wei L-M, Pan W-B, Leoua S-P, Wua M J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1979.
77. Alonso F, Osante I, Yus M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 305.
78. Sajiki H, Mori S, Ohkubo T, Ikawa T, Kume A, Maegawa T, Monguchi Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5109.
79. Hauwert P, Maestri G, Sprengers J W, Catellani M, Elsevier C J. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2008**, 47, 3223.
80. Li J, Hua R, Liu, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2966.
81. Bhardwaj A, Sethi G, Vadhan-Raj S, Bueso-Ramos C, Takada Y, Gaur U, Nair AS, Shishodia S, Aggarwal BB. *Blood* **2007**, 109, 2293.
82. Trapp V, Paramakhtiar B, Papazian V, Willmott L, Fruehauf J P. *Angiogenesis* **2010**, 13, 305.
83. Hu Y, Rahlfs S, Mersch-Sundermann V, Becker K. *J. Biol. Chem.* **2007**, 388, 207.
84. Griggs J, Metcalfe J C, Hesketh R. *Lancet Oncology* **2001**, 2, 82.
85. Elliott P J, Walpole S, Morelli L, Lambert P D, Lunsman W, Westphal C H, Lavu S, *Drugs Fut.* **2009**, 34, 291.
86. Park J W, Choi Y J, Suh II S, Baek W K, Suh M H, Jin I N, Min D S, Woo J H, Chang J S, Passaniti A, Lee Y H, Kwon T K, *Carcinogenesis* **2001**, 22, 1633.
87. Lucie F. Biological effects of resveratrol. *Life Sci.* **2000**, 66, 663.
88. Dong Z G. *Mutat. Res.-Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **2003**, 523, 145.
89. Gangjee A, Devraj R, McGuire J J, Kisliuk R L. *J. Med Chem.* **1995**, 38, 7248.
90. Flynn B L, Hamel E, Jung M K. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2670.
91. Sundberg R J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, ed. Katritzky, A. R, Rees, C. W, Scriven, E. F. V, Pergamon Press, Oxford, **1996**, 2, 119.
92. Kotschy A, Timári G. *Heterocycles from Transition Metal Catalysis*, Springer, **2005**
93. Villemin D, Goussu D. *Heterocycles* **1989**, 29, 1255.

94. Hiroya K, Suzuki N, Yasuhara A, Egawa Y, Kasano A, Sakamoto T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, 1, 4339.
95. Guram A S, Rennels R A, Buchwald S L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1348.
96. Louie J, Hartwig J F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.
97. Ruiz-Castillo P, Blackmond D G, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 3085.
98. Sunesson Y, Limé E, Lill S O N, Meadows R E, Norrby P-A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11961.
99. Tundel R E, Anderson K W, Buchwald S L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 430.
100. Driver M S, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8232.
101. Hauwert P, Maestri G, Sprengers J W, Catellani M, Elsevier C J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338.
102. Kolb H C, Finn M G, Sharpless K B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871.
103. Lan X-B, Li Y, Li Y-F, Shen D-S, Ke Z, Liu F-S. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2914.
104. Wang T, Xu K, Liu L, Xie H, Li Y, Zhao W-X. *Transition Met. Chem.* **2016**, 41, 525.
105. Wolfe J P, Buchwald S L, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1144.
106. Pajtás Dávid, Doktori Disszertáció, **2015**.
107. Singh C, Rathood J, Jha V, Panossian A, Kumar P, Leroux R F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 29, 6515.
108. Hartwig J F., *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936.
109. Samblanet D C, Schmidt J A R, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 720, 7.
110. Topchiy M A, Dzhevakov P B, Rubina M S, Morozov O S, Asachenko A F, Nechaev M S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1908.
111. Hill L L, Crowell J L, Tutwiler S L, Massie N L, Hines C C, Griffin S T, Rogers R D, Shaughnessy K H, Grasa G A, Johansson Seechurn C C, Li H, Colacot T J, Chou J, Woltermann C J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6477.
112. Ernst J B, Schwermann C, Yokota G, Tada M, Muratsugu S, Doltsinis N L, Glorius F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9144.
113. Ibrahim H, Bala M D. *New J. Chem.* **2016**, 40, 6986.
114. Gajare A S, Toyota K, Yoshifuji M, Ozawa F. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6504.
115. Heravi M M, Kheilkordi Z, Zadsirjan V, Heydari M, Malmir M. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 861, 17.
116. Radu I I, Poirier D, Provencher L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7617.
117. Schön U, Messinger J, Buchholz M, Reinecker U, Thole H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7111.
118. Chen J, Wu J, Tu T. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, 5, 11744.
119. Lavoie C M, MacQueen R M, Rotta-Loria N L, Sawatzky R S, Borzenko A, Chisholm A J, Hargreaves B K V, McDonald R, Ferguson M J, Stradiotto M, *Nature Commun.* **2016** 11073.
120. A. Treibs és F. H. Kreuzer. *Liebigs Ann. Chem.* **1969** 721, 116.
121. Thermo Fisher - The Molecular Probes Handbook
122. Loudet A, Burgess K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.
123. Ulrich G, Ziesel R, Harriman A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 47, 1184.

124. Flores-Rizo J O, Esnal I, Osorio-Martínez C A, Goómez-Durán C F A, Bañuelos J, Arbeloa I L, Pannell K H, Metta-Magaña A J, Peña-Cabrera E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5867.
125. Wagner R W, Lindsey J S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1373.
126. Lee C-H, Lindsey J S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11427.
127. French A N, Wilson S R, Welch M J, Katzenellenbogen J A. *Steroids*. **1993**, 58, 157.
128. Okamoto M, Kobayashi S, Ikeuchia H, Yamada S, Yamanouchi K, Nagasawa K, Maekawa S, Kato T, Shimizu I. *Steroids* **2012**, 77, 845.
129. Osati S, Ali H, Marques F, Paquette M, Beaudoin S, Guerin B, Leyton J V, van Lier J E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 443.
130. Osati S, Ali H, Guerin B, van Lier J E. *Steroids* **2017**, 123, 27.
131. Osati S, Ali H, van Lier J E. 5th Georgian Bay Int. Conf. Bioinorg. Chem. **2015**, book of abstracts
132. Hong Y, Chen S. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2011**, 340, 120.
133. Penning T M. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, 125, 46.
134. Rizner T L. *Front. Pharmacol.* **2016**, 7: 30.
135. Woo L W L, Leblond B, Purohit A, Potter B V L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2506.
136. de Ziegler D, Mattenberger C, Luyet C, Romoscanu I, Irion N F, Bianchi-Demicheli F. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, 95, 121.
137. Harper-Wynne C, Dowsett M. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2001**, 76, 179.
138. Gunnarsson C, Olsson B M, Stål O. *Cancer Res.* **2001**, 61, 8448.
139. Poirier D. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2009**, 9, 642.
140. Brozic P, Lanišnik Rizner, T, Gobec, S. *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 137.
141. Oster A, Klein T, Werth R, Kruchten P, Bey E, Negri M, Marchais-Oberwinkler S, Frotscher M, Hartmann R W. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3494.
142. Messinger J, Hirvelä L, Husen B, Kangas L, Koskimies P, Pentikäinen O, Saarenketo P, Thole H. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2006**, 248, 192.
143. Breton R, Housset D, Mazza C, Fontecilla-Camps J C. *Structure* **1996**, 4, 905.
144. Zhu, B. T, Han, G, Shim J, Wen, Y, Jiang, X. *Endocrinology* **2006**, 147, 4132.
145. Chin C-C, Asmar P, Warren J C. *J. Biol. Chem.* **1980**, 255, 3660.
146. Enginar H, Unak P, Lambrecht F Y, Biber Muftuler F Z, Medine E I. *in vivo* **2008**, 22, 93.
147. Zhou Y, Chen P, Lv X, Niu J, Wang Y, Lei M, Hu L. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2232.
148. Fuentes-Aguilar A, Romero-Hernández L L, Arenas-González A, Merino-Montiel P, Montiel-Smith S, Meza-Reyes S, Vega-Báez J L, Plata GB, Padrón J M, López Ó, Fernández-Bolaños J G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5041.
149. Heinz Forster US Patent 20070099876 A1 **2003**
150. Selcer K W, Li P-K. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1995**, 52, 281.
151. Messinger J, Schoen U, Husen B, A2. 20080327, 2008.
152. Mernyák E, Schönecker B, Lange C, Kötteritzsch M, Görls H, Wölfling J, Schneider G, *Steroids* **2003**, 68, 289.
153. Pravst I, Zupan M, Stavber S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4707.
154. Vera W J, Banerjee A K. *ARKIVOC* **2009**, xi, 228.

155. Marie-Paule J, et al *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1994**, 131, 284.
156. Glaser C. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. **1870**, 154, 137.
157. Zhang W, Go M L. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 841.
158. David L, Jagt V, Lorraine M D, Royer E R, Heidrich J E, Sillerud L O. U.S. Pat. Appl. Publ. US 20130178536 A1 20130711, **2013**
159. Li Z-J, Cai L, Mei R-F, Dong J-W, Li S-Q, Yang X-Q, Zhou H, Yin T-P, Ding Z-T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 7197.
160. Deshpande, Pandurang Balwant, Palanisamy, Senthil Kumar Udayampalayam, Andrew, Gnanaprakasam U.S. Pat. Appl. Publ. (**2004**), US6844471B2
161. Jurásek M, Rimpelová S, Pavlícková V, Ruml T, Lapčík O, Drašar P B. *Steroids* **2015** 97, 62.
162. Jurásek M, Rimpelová S, Kmoníčková E, Drašar P, Ruml T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7947.
163. Malachowska-Ugarte M, Sperduto C, Ermolovich Y V, Sauchuk A L, Jurašek M, Litvinovskaya R P, Straltsova D, Smolich I, Zhabinskii V N, Drašar P, Demidchik V, Khripach V A. *Steroids* **2015**, 102, 53.
164. Yalagala R S, Mazinani S A, Maddalena L A, Stuart J A, Yan F, Yan H. *Carbohydrate Research* **2016**, 424, 15.
165. Mernyák E, Kozma E, Hetényi A, Mark L, Schneider G, Wölfling J. *Steroids* **2009**, 74, 520.
166. Smith L L, Teller D M. US3177206, **1965**
167. Černý I, Pouzar V, Lapcik O, Hampl R. *Collect Czech. Chem. Commun.* **1997**, 62, 1931.

8. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Mernyák Erzsébet egyetemi adjunktusnak, aki a mesterképzés óta segíti pályafutásom és hihetetlen lelkesedése a szerves kémia iránt engem is magával ragadott. Továbbá köszönöm Neki disszertációm alapos áttanulmányozását és értékes tanácsait a kutatómunkához és a stílusbeli finomításokhoz.

Köszönettel tartozom Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanárnak, kutatásom feltételeinek biztosításáért, tanácsaiért és támogatásáért.

Hálával tartozom Dr. Schneider Gyulának, professzor emeritusnak a labormunka sokéves tapasztalatainak megosztásáért és az előadások érdeklődő figyelemmel kíséréséért és bölcs javaslataiért.

Köszönettel tartozom együttműködő partnereinknek Dr. Szécsi Mihálynak és Herman Bianka Edinának az enzimgátlási vizsgálatokért és Dr. Özvegy-Laczka Csillának és Rigó Rékának a fluoreszcens spektrumok felvételéért.

Köszönöm a tömegspektrumok felvételét Dr. Varga Mónikának, Kele Zoltánnak, Fekete Lillának és Kecskeméti Gábornak.

Hálával tartozom Kutatócsoportunk minden tagjának, különösképpen korábbi PhD hallgatónak, immár Dr. Zóka Johannának, aki egyszerre kolléga, mentor és jóbarát. Köszönettel tartozom Jójárt Rebekának, aki BSc éveiben az első hallgatóm volt és jelenleg kutatócsoportunk PhD hallgatója. Továbbá köszönöm a munkáját azoknak a BSc és MSc-s hallgatóknak, akikkel az évek során együtt dolgoztam: Herman Kevin Stefannak és Szemerédi Dávid Krisztiánnak, valamint Konc Csillának és Orosz Anna Boglárkának.

Külön köszönöm Családomnak és Barátaimnak, akik mindvégig mellettem álltak és támogattak.

Köszönöm az OTKA SNN 124329 és OTKA K113150 valamint a GINOP-2.3.2-15-2016-00038, számú pályázatának és a Richter Gedeon Centenárium Alapítványának anyagi támogatását.

9. Mellékletek

I. A vegyületek fizikai adatai

Szám	Vegyület képlete	Összegképlet Molekulatömeg	Hozam (%)	Op. (°C)	R _f
113		C ₁₈ H ₂₁ IO ₂ 396,06	43	205-208	0,36 ^a
114		C ₁₈ H ₂₁ IO ₂ 396,06	45	209-211	0,52 ^a
115		C ₁₈ H ₂₀ I ₂ O ₂ 521,96	47	198-201	0,66 ^a
116		C ₁₉ H ₂₃ IO ₂ 410,07	47	184-185	0,53 ^a
117		C ₁₉ H ₂₃ IO ₂ 410,07	41	151-152	0,68 ^a
118		C ₁₈ H ₂₃ IO 382,08	48	60-63	0,47 ^d
119		C ₁₈ H ₂₃ IO 382,08	24	91-92	0,58 ^d
120		C ₁₈ H ₂₂ I ₂ O 507,98	24	145-148	0,79 ^d
121		C ₁₈ H ₂₁ BrO ₂ 348,07	24	222-225	0,65 ^a

122		$C_{18}H_{21}BrO_2$ 348,07	49	214–216	0,55 ^a
123		$C_{18}H_{20}Br_2O_2$ 425,98	24	196–197	0,64 ^a
124		$C_{19}H_{23}BrO_2$ 362,09	23	192–194	0,53 ^a
125		$C_{19}H_{23}BrO_2$ 362,09	70	193–196	0,70 ^a
126		$C_{25}H_{27}BrO_2$ 438,12	61	154–155	0,60 ^a
127		$C_{25}H_{27}BrO_2$ 438,12	31	192–194	0,72 ^a
128		$C_{18}H_{23}BrO$ 334,09	44	75–77	0,56 ^a
129		$C_{18}H_{23}BrO$ 334,09	33	111–114	0,62 ^a
130		$C_{18}H_{22}Br_2O$ 412,00	11	120–123	0,81 ^a
131		$C_{18}H_{21}ClO_2$ 304,12	16	224–226	0,13 ^a

132		$C_{18}H_{21}ClO_2$ 304,12	63	209–211	0,20 ^a
133		$C_{18}H_{20}Cl_2O_2$ 338,08	19	166–168	0,24 ^a
134		$C_{19}H_{23}ClO_2$ 318,14	35	188-190	0,36 ^d
135		$C_{19}H_{23}ClO_2$ 318,14	83	206-208	0,48 ^d
136		$C_{25}H_{27}ClO_2$ 394,17	50	146-148	0,38 ^d
137		$C_{25}H_{27}ClO_2$ 394,17	17	123-125	0,49 ^d
36		$C_{18}H_{21}ClO_2$ 304,12	22		0,20 ^d
138		$C_{18}H_{23}ClO$ 290,14	48	olaj	0,52 ^a
139		$C_{18}H_{23}ClO$ 290,14	24	125–128	0,60 ^a
140		$C_{18}H_{22}Cl_2O$ 324,10	53	100–103	0,84 ^a

141		$C_{18}H_{20}BrIO_2$ 473,97	95	228-230	0,47 ^d
142		$C_{18}H_{20}BrIO_2$ 473,97	97	218-220	0,44 ^d

II. A vegyületek NMR adatai

113: ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm: 1,05 (s, 3H, 18- H_3); 2,77 (m, 2H, 6- H_2); 5,09 (s, 1H, OH); 6,70 (s, 1H, 4-H); 7,50 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 20,5; 24,6; 27,6; 28,1; 29,3; 31,6; 32,9; 40,4; 40,6; 48,5; 49,5(C-13); 104,9; 114,6; 132,7; 135,9; 138,3; 154,2(C-3); 220,6(C-17).

114: ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm: 1,06 (s, 3H, 18- H_3); 2,64 és 2,86 (2 x m, 2 x 1H, 6- H_2); 5,39 (s, 1H, OH); 6,82 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2-H); 7,18 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 21,0; 25,0; 28,5; 29,0; 32,0; 33,4; 37,5; 40,8; 41,7; 49,0(C-13); 50,0; 112,1; 127,4; 133,7; 139,5; 141,3; 152,7(C-3); 211,5(C-17).

115: ^1H NMR (DMSO-d_6): δ ppm: 0,96 (s, 3H, 18- H_3); 2,53 és 2,68 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 7,60 (s, 1H, 1-H); 9,21 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ ppm: 20,4, 24,3 (C-18); 28,2, 28,3, 31,4, 32,8, 37,4, 39,5, 40,6, 48,1, 49,2, 83,5 (C-2); 95,9 (C-4); 135,8 (C-10); 136,0 (C-1); 140,6 (C-5); 152,9 (C-3); 220,6 (C-17).

116: ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm: 1,05 (s, 3H, 18- H_3); 2,80 (m, 2H, 6- H_2); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 6,51 (s, 1H, 4-H); 7,63 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm: 21,0, 25,1 (C-18); 28,1, 28,3, 30,3, 32,0, 33,4, 41,2, 41,3, 49,2, 50,1, 56,3 (OCH_3); 82,8 (C-2); 111,1 (C-4); 134,3 (C-10); 137,0 (C-1); 138,4 (C-5); 156,3 (C-3); 221,3 (C-17).

117: ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm: 1,06 (s, 3H, 18- H_3); 2,67 és 2,94 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 6,65 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); 7,24 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm: 21,1, 25,0 (C-18); 28,5, 29,2, 32,0, 33,4, 37,6, 40,9, 41,8, 49,1, 50,0, 56,5 (OCH_3); 94,6 (C-4); 108,4 (C-2); 126,7 (C-1); 134,2 (C-10); 140,9 (C-5); 156,1 (C-3); 221,4 (C-17);

118: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,74(m, 2H, 6- H_2); 5,08(s, 1H, OH); 6,70(s, 1H, 4-H); 7,55(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 20,9; 27,0; 27,8; 28,1; 29,9(C-18); 30,1; 33,5; 35,6; 40,9; 41,8(C-13); 42,0; 51,6; 82,5(C-2); 114,7(C-4); 135,6(C-1); 135,7(C-10); 139,8(C-5); 152,3(C-3); MS^I m/z (%): 507 (100, $[\text{M} - \text{H}]^-$).

119: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,62 és 2,82 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 5,35(s, 1H, OH); 6,84(d, 1H, $J = 8,3$ Hz, 2-H); 7,23(d, 1H, $J = 8,3$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 20,9; 27,3; 27,8; 29,1; 29,9(C-18); 33,5; 35,7; 37,8; 40,6; 41,8(C-13); 42,6; 51,5; 95,0(C-4); 111,9(C-2); 127,4(C-1); 134,9(C-10); 139,9(C-5); 152,5(C-3); MS^I m/z (%): 381 (100, $[\text{M} - \text{H}]^-$).

120: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0,91(s, 3H, 18- H_3); 2,46 és 2,69 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 7,63(s, 1H, 1-H); 9,21(s, 1H, OH); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 20,9; 27,2; 27,8; 28,9; 29,8(C-18); 33,4; 35,5; 37,8; 40,2; 41,7(C-13); 42,3; 51,4; 78,3(C-2); 91,8(C-4); 136,4(C-1); 137,0(C-10); 141,3(C-5); 151,0(C-3); MS^1 m/z (%): 381 (100, $[\text{M} - \text{H}]^-$).

121: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 0,96 (s, 3H, 18- H_3); 2,66 (m, 2H, 6- H_2); 6,61 (s, 1H, 4-H); 7,27 (s, 1H, 1-H); 9,81 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 20,3, 24,4 (C-18); 27,5, 27,9, 29,1, 31,4, 32,8, 39,8, 40,4, 48,3, 49,3, 106,5 (C-2); 115,8 (C-4); 129,8 (C-1); 132,0 (C-10); 137,2 (C-5); 151,4 (C-3); 220,4 (C-17);

122: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 0,96 (s, 3H, 18- H_3); 2,57 és 2,83 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 6,74 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2-H); 7,10 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H); 9,83 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 20,4, 24,4 (C-18); 27,7, 28,1, 31,2, 31,5, 32,8, 39,8, 40,9, 48,2, 49,2, 112,0 (C-4); 113,2 (C-2); 125,4 (C-1); 132,1 (C-10); 136,7 (C-5); 151,7 (C-3); 220,5 (C-17);

123: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 0,96 (s, 3H, 18- H_3); 2,56 és 2,78 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 7,41 (s, 1H, 1-H); 9,50 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 20,4, 24,3 (C-18); 27,5, 28,0, 31,2, 31,3, 32,8, 39,5, 40,7, 48,1, 49,2, 108,7 (C-2); 115,0 (C-4); 128,9 (C-1); 134,6 (C-10); 136,6 (C-5); 148,3 (C-3); 220,4 (C-17);

124: ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm: 1,05 (s, 3H, 18- H_3); 2,78 (m, 2H, 6- H_2); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 6,56 (s, 1H, 4-H); 7,40 (s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm: 20,9, 25,0 (C-18); 28,1, 28,2, 30,1, 31,9, 33,3, 41,2 (2C); 49,1, 50,0, 56,1 (OCH_3); 108,8 (C-2); 112,1 (C-4); 130,7 (C-1); 133,5 (C-10); 137,2 (C-5); 153,6 (C-3); 221,2 (C-17);

125: ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm: 1,06 (s, 3H, 18- H_3); 2,69 és 3,00 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 6,73 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); 7,21 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm: 21,1, 25,0 (C-18); 28,4 (2C); 31,6, 32,0, 33,4, 40,7, 41,7, 49,1, 50,0, 56,3 (OCH_3); 109,2 (C-2); 114,4 (C-4); 125,4 (C-1); 134,1 (C-10); 137,8 (C-5); 153,9 (C-3); 221,4 (C-17);

126: ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm: 1,05 (s, 3H, 18- H_3); 2,76 (m, 2H, 6- H_2); 5,09 (s, 2H, OCH_2); 6,64 (s, 1H, 4-H); 7,31 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, 4'-H); 7,37 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, 3'-H és 5'-H); 7,43 (s, 1H, 1-H); 7,47 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, 2'-H és 6'-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm: 21,0, 25,1 (C-18); 28,1, 28,2, 30,1, 32,0, 33,4, 41,2, 41,3, 49,2, 50,1, 70,8 (OCH_2); 109,7 (C-2); 114,0 (C-4); 127,0 (2C: C-2', C-6'); 127,8 (C-4'); 128,5 (2C: C-3', C-5'); 130,8 (C-1); 133,9 (C-10); 136,7 (C-1'); 137,1 (C-5); 152,8 (C-3); 221,2 (C-17);

127: ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm: 1,06 (s, 3H, 18- H_3); 2,69 és 3,02 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 5,13 (s, 2H, OCH_2); 6,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, 2-H); 7,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, 1-H); 7,32 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, 4'-H); 7,38 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, 3'-H és 5'-H); 7,47 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, 2'-H és 6'-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ ppm: 21,0, 25,0 (C-18); 28,4, 28,5, 31,6, 32,0, 33,4, 40,6, 41,7, 49,1, 50,0, 70,9 (OCH_2); 111,1 (C-2); 115,3 (C-4); 125,3 (C-1); 126,9 (2C: C-2', C-6'); 127,7 (C-4'); 128,5 (2C: C-3', C-5'); 134,4 (C-10); 136,8 (C-1'); 137,9 (C-5); 153,0 (C-3); 221,3 (C-17);

128: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,63(m, 2H, 6- H_2); 6,61(s, 1H, 4-H); 7,30(s, 1H, 1-H); 9,78(s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 20,3; 26,4; 27,2; 27,6; 29,3; 29,6(C-18); 33,0; 35,2; 40,4; 41,3(C-13); 41,4; 51,0; 106,5(C-2); 115,8(C-4); 129,7(C-1); 132,6(C-10); 137,1(C-5); 151,3(C-3). $\text{MS}^I m/z$ (%): 333 (100, $[\text{M} - \text{H}]^-$).

129: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 0,93(s, 3H, 18- H_3); 2,52 és 2,80 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 6,75(d, 1H, $J=8,2$ Hz, 2-H); 7,14(d, 1H, $J=8,2$ Hz, 1-H); 9,81(s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 20,4; 26,7; 27,2; 27,9; 29,6(C-18); 31,5; 32,9; 35,3; 39,9; 41,4(C-13); 42,0; 50,9; 112,1(C-4); 113,2(C-2); 125,5(C-1); 132,7(C-10); 136,7(C-5); 151,6(C-3). $\text{MS}^I m/z$ (%): 333 (100, $[\text{M} - \text{H}]^-$).

130: ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,58 és 2,87 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 5,81(s, 1H, OH); 7,44(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 20,9; 27,2; 27,8; 28,2; 29,9(C-18); 31,8; 33,4; 35,6; 40,2; 41,8(C-13); 42,4; 51,5; 106,4(C-2); 112,9(C-4); 129,1(C-1); 136,1 és 137,2(C-5 és C-10); 146,9(C-3). $\text{MS}^II m/z$ (%): 390 (100); 413 (45, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

131: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,67(m, 2H, 6- H_2); 6,62(s, 1H, 4-H); 7,14(s, 1H, 1-H); 9,75(s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 20,4; 24,4(C-18); 27,5; 27,9; 29,0; 31,5; 32,8; 40,4; 40,5; 49,3(C-13); 116,1(C-4); 116,9(C-2); 126,8(C-1); 131,5(C-10); 136,5(C-5); 150,4(C-3); 220,5(C-17). $\text{MS}^I m/z$ (%): 303 (100, $[\text{M} - \text{H}]^-$).

132: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,58 és 2,85(2xm, 2H, 6- H_2); 6,75(d, 1H, $J = 8,5$ Hz 4-H); 7,06(d, 1H, $J = 8,5$ Hz , 1-H); 9,73(s, 1H, OH); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm 21,0; 25,0(C-18); 27,9; 28,0; 28,4; 31,9; 33,4; 40,7; 41,6; 49,0; 50,0(C-13); 113,1(C-2); 119,9(C-4); 125,3(C-1); 133,3(C-10); 134,9(C-5); 149,2(C-3); 221,5(C-17). $\text{MS}^I m/z$ (%): 303 (100, $[\text{M} - \text{H}]^-$).

133: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1,06(s, 3H, 18- H_3); 2,63 és 2,94(2xm, 2H, 6- H_2); 5,74(s, 1H, OH); 7,19(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm 21,0; 25,0(C-18); 27,8; 28,2; 28,3;

31,8; 33,3; 40,5; 41,5; 48,9; 49,9(C-13); 118,0 és 120,8(C-2 és C-4); 125,3(C-1); 133,8(C-10); 134,4(C-5); 145,5(C-3); 221,2(C-17). MS^I m/z (%): 337 (100, [M – H][–]).

134: ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm: 1,05 (s, 3H, 18-H₃); 2,81 (m, 2H, 6-H₂); 3,84 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,61 (s, 1H, 4-H); 7,24 (s, 1H, 1-H).

135: δ ppm: 1,06 (s, 3H, 18-H₃); 2,67 és 3,03 (2xm, 2 x 1H, 6-H₂); 3,86 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,76 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, 2-H); 7,16 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, 1-H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm 21,1; 25,0(C-18); 28,1; 28,3; 28,4; 31,9; 33,5; 40,6; 41,6; 49,1; 50,0(C-13); 56,1(3-OCH₃); 109,2; 122,1; 124,5; 133,7; 136,2; 152,9(C-3); 221,5(C-17)

136: ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm: 1,05 (s, 3H, 18-H₃); 2,76 (m, 2H, 6-H₂); 5,09 (s, 2H, OCH₂); 6,64(s, 1H, 4-H); 7,26 (s, 1H, 1-H); 7,31 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, 4'-H); 7,37 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, 3'-H és 5'-H); 7,45 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz, 2'-H és 6'-H).

137: ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm: 1,05 (s, 3H, 18-H₃); 2,69 és 3,07 (2xm, 2x1H, 6-H₂); 5,13 (s, 2H, OCH₂); 6,76 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, 2-H); 7,11 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, 1-H); 7,3-7,46 (átfedő multipletek, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H; 5'-H, 6'-H).

36: ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm: 1,02 (s, 3H, 18-H₃); 2,84 (m, 1H, 6-H₂); 6,10 (s, 1H, 4-H); 6,21 (dd, 1H, *J* = 10,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 2-H); 7,3-7,46 (d, 5H, *J* = 10,2 Hz, 1-H).

138: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0,92(s, 3H, 18-H₃); 2,65(m, 2H, 6-H₂); 6,62(s, 1H, 4-H); 7,17(s, 1H, 1-H); 9,71(s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 20,3; 26,4; 27,2; 27,7; 29,2; 29,7(C-18); 33,0; 35,2; 40,4; 41,4(C-13); 41,5; 51,0; 116,1(C-4); 116,9(C-2); 126,8(C-1); 132,1(C-10); 136,4(C-5); 150,3(C-3). MS^{II} m/z (%): 289 (100, M⁺).

139: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0,92(s, 3H, 18-H₃); 2,52 és 2,82(2xm, 2x1H, 6-H₂); 6,76(d, 1H, *J* = 8,3 Hz, 2-H); 7,09(d, 1H, *J* = 8,3 Hz, 1-H); 9,69(s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 20,4; 26,6; 27,2; 27,6; 28,3; 29,6(C-18); 32,9; 35,2; 39,8; 41,3(C-13); 41,8; 50,9; 113,4(C-2); 120,4(C-4); 124,6(C-1); 132,3(C-10); 135,1(C-5); 150,6(C-3). MS^I m/z (%): 289 (100, [M – H][–]).

140: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0,92(s, 3H, 18-H₃); 2,55 és 2,80(2xm, 2x1H, 6-H₂); 7,27(s, 1H, 1-H); 9,66(s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 20,7; 26,8; 27,5; 27,6; 28,6; 29,9(C-18); 33,2; 35,4; 39,9; 41,7(C-13); 42,0; 51,2; 119,4 és 122,5(C-2 és C-4); 125,6(C-1); 134,3(C-10); 134,8(C-5); 146,8(C-3). MS^I m/z (%): 353 (100); 323 (34, [M – H][–]).

141: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 0,96 (s, 3H, 18- H_3); 2,55 és 2,72 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 7,41 (s, 1H, 1-H); 9,49 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 20,3; 24,3 (C-18); 28,1; 28,3; 31,4; 32,8; 37,2; 39,7; 40,7; 48,1; 49,2; 96,5 (C-2); 107,3 (C-4); 129,8 (C-1); 134,8 (C-10); 139,8 (C-5); 150,4 (C-3); 220,3 (C-17).

142: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 0,98 (s, 3H, 18- H_3); 2,58 és 2,81 (2xm, 2x1H, 6- H_2); 7,58 (s, 1H, 1-H); 9,21 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ ppm: 20,2; 24,2 (C-18); 27,3; 27,9; 31,1; 31,2; 32,6; 39,6; 40,3; 48,0; 48,9(C-13); 83,7 (C-2); 115,8 (C-4); 131,4 (C-1); 135,4 (C-10); 137,2 (C-5); 150,3 (C-3); 219,8 (C-17).

III. A vegyületek fizikai adatai

Szám	Vegyület képlete	Összegképlet Molekulatömeg	Hozam (%)	Op. (°C)	R _f
144a		C ₂₆ H ₂₆ O ₂ 370,19	86	159–161	0,40 ^b
144b		C ₂₇ H ₂₈ O ₂ 384,21	89	181–183	0,45 ^b
144c		C ₂₇ H ₂₈ O ₃ 400,20	84	169–171	0,29 ^b
144d		C ₂₆ H ₂₅ FO ₂ 388,18	84	206–208	0,38 ^b
144e		C ₂₇ H ₂₅ F ₃ O ₂ 438,18	88	175–177	0,33 ^b
146a		C ₂₇ H ₂₈ O ₂ 384,21	98	148–149	0,46 ^b
146b		C ₂₈ H ₃₀ O ₂ 398,22	90	83–85	0,48 ^b
146c		C ₂₈ H ₃₀ O ₃ 414,22	83	77–79	0,38 ^b
146d		C ₂₇ H ₂₇ FO ₂ 402,20	97	162–164	0,44 ^b
146e		C ₂₈ H ₂₇ F ₃ O ₂ 452,20	81	131–132	0,42 ^b

146f		$C_{29}H_{32}O_2$ 412,24	91	89-91	0,71 ^b
146g		$C_{30}H_{34}O_2$ 426,26	92	60-62	0,54 ^b
146h		$C_{31}H_{36}O_2$ 440,27	92	105-107	0,54 ^b
146i		$C_{27}H_{27}BrO_2$ 462,12	88	163-165	0,63 ^b
145a		$C_{26}H_{26}O_2$ 370,19	81	184-186	0,53 ^b
145b		$C_{27}H_{28}O_2$ 384,21	80	172-174	0,55 ^b
145c		$C_{27}H_{28}O_3$ 400,20	85	176-178	0,39 ^b

145d		$C_{26}H_{25}FO_2$ 388,18	79	175–177	0,35 ^b
145e		$C_{27}H_{25}F_3O_2$ 438,18	82	199–201	0,41 ^b
147a		$C_{27}H_{28}O_2$ 384,21	91	78–80	0,63 ^b
147b		$C_{28}H_{30}O_2$ 398,22	75	121–123	0,69 ^b
147c		$C_{28}H_{30}O_3$ 414,22	89	138–140	0,55 ^b

147d		$C_{27}H_{27}FO_2$ 402,20	79	110–112	0,66 ^b
147e		$C_{28}H_{27}F_3O_2$ 452,20	76	153–155	0,66 ^b
147f		$C_{29}H_{32}O_2$ 412,24	90	146-148	0,30 ^a
147g		$C_{30}H_{34}O_2$ 426,26	88	129-131	0,32 ^a
147h		$C_{31}H_{36}O_2$ 440,27	91	133-135	0,36 ^a

147i		$C_{27}H_{27}BrO_2$ 462,12	87	158-160	0,24 ^a
------	---	-------------------------------	----	---------	-------------------

IV. A vegyületek NMR adatai

144a ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,05(s, 3H, 18- H_3); 2,82(m, 2H, 6- H_2); 5,66(s, 1H, OH); 6,68(s, 1H, 4-H); 7,32(s, 1H, 1-H); 7,34 és 7,52(2x átfedő multipletek, 3H és 2H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H és 6''-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm : 21,01; 25,1(C-18); 28,1; 28,2; 30,3; 31,9; 33,4; 41,2; 41,3; 49,3; 50,1(C-13); 83,5 és 95,4(2x1C, C-2a és C-2b); 107,1(C-2); 114,3(C-4); 122,6(C-1''); 128,4 és 131,5(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 128,5 és 129,1(C-1, C-4''); 132,1(C-10); 140,0(C-5); 154,2(C-3); 221,5(C-17). MS m/z (%): 371 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

144b ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,32(s, 3H, 4''- CH_3); 2,70(m, 2H, 6- H_2); 6,57(s, 1H, 4-H); 7,20 és 7,38(2xd, 2x2H, $J = 7,9$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, és 6''-H); 7,22(s, 1H, 1-H); 9,59(s, 1H, OH); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 20,9(4''- CH_3); 24,5(C-18); 27,5; 27,9; 29,6; 31,4; 32,8; 40,4; 40,6; 48,4; 49,3(C-13); 86,6 és 91,6(2x1C: C-2a és C-2b); 107,4(C-2); 114,9(C-4); 120,2(C-1''); 129,1 és 130,9(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 130,1(C-1); 130,4(C-4''); 137,6(C-10); 138,9(C-5); 155,6(C-3); 220,5(C-17). MS m/z (%): 385 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

144c ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,70(m, 2H, 6- H_2); 3,77(s, 3H, 4''- OCH_3); 6,57(s, 1H, 4-H); 6,95 és 7,42(2xd, 2x2H, $J = 7,8$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,20(s, 1H, 1-H); 9,54(s, 1H, OH); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,4(C-18); 27,5; 27,9; 29,5; 31,5; 32,8; 40,4; 40,6; 48,4; 49,3(C-13); 55,1(4''- OCH_3); 85,7 és 91,4(2x1C, C-2a és C-2b); 107,6(C-2); 114,1 és 132,5(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 114,1(C-4); 115,2(C-1''); 129,9(C-1); 130,3(C-10); 138,7(C-5); 155,5(C-3); 158,9(C-4''); 220,5(C-17); MS m/z (%): 401 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

144d ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,71(m, 2H, 6- H_2); 6,58(s, 1H, 4-H); 7,24 és 7,54(2x átfedő multipletek, 3H+2H, 1-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 9,62(s, 1H, OH); ^{13}C NMR δ ppm : 20,6; 24,5(C-18); 27,5; 27,9; 29,6; 31,5; 32,8; 40,4; 40,5; 48,5; 49,3(C-13); 86,9 és 90,4(2x1C, C-2a és C-2b); 107,1(C-2); 115,0(C-4); 115,7(d, 2C, $J = 22,0$ Hz C-3'', C-5''); 119,6(C-1''); 130,1(C-1); 130,4(C-10); 133,2(d, 2C, $J = 8,5$ Hz C-2'', C-6''); 139,2(C-5); 155,7(C-3); 162,5(d, $J = 244$ Hz; C-4''); 220,4(C-17). MS m/z (%): 389 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

144e ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,06(s, 3H, 18- H_3); 2,82(m, 2H, 6- H_2); 5,64(s, 1H, OH); 6,68(s, 1H, 4-H); 7,33(s, 1H, 1-H); 7,61(s, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); ^{13}C NMR δ ppm : 21,0; 25,0(C-18); 28,0; 28,2; 30,3; 31,9; 33,4; 41,2; 41,3; 49,3; 50,1(C-13); 86,3 és 93,8(2x1C, C-2a és C-2b); 106,5(C-2); 114,6(C-4); 123,8(d, $J = 272,2$ Hz, CF_3); 125,3 és

131,6(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 126,5(C-1''); 129,4(C-1); 130,1(d, $J = 32,7$ Hz, C-4''); 132,3(C-10); 140,7(C-5); 154,4(C-3); 221,5(C-17). MS m/z (%): 439 (100, $[M+H]^+$).

146a ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,81(m, 2H, 6- H_2); 3,80(s, 3H, 3- OCH_3); 6,75(s, 1H, 4-H); 7,33(s, 1H, 1-H); 7,41 és 7,49(2x átfedő multipletek, 3H és 2H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,3; 24,4(C-18); 27,4; 27,8; 29,9; 31,5; 32,8; 40,4; 40,5; 48,4; 49,3(C-13); 55,5(3- OCH_3); 86,7 és 91,8(2x1C, C-2a és C-2b); 108,6(C-2); 111,1(C-4); 122,9(C-1''); 128,2(C-4); 128,5 és 131,0(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 130,5(C-1''); 131,6(C-10); 139,5(C-5); 157,3(C-3); 220,4(C-17). MS m/z (%): 385 (100, $[M+H]^+$).

146b ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,32(s, 3H, 4''- CH_3); 2,80(m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, 3- OCH_3); 6,73(s, 1H, 4-H); 7,20 és 7,37(2xd, 2x2H, $J = 7,9$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,31(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,3; 20,9(4''- CH_3); 24,4(C-18); 27,4; 27,9; 29,9; 31,5; 32,8; 40,4; 40,5; 48,4; 49,3(C-13); 55,4(3- OCH_3); 86,0 és 91,9(2x1C C-2a és C-2b); 108,8(C-2); 111,0(C-4); 119,9(C-1''); 129,1 és 130,9(2x2C: C-3'', C-5'', C-2'', C-6''); 130,4(C-1); 131,5(C-10); 137,8(C-4''); 139,2(C-5); 157,1(C-3); 220,4(C-17). MS m/z (%): 105 (66); 399 (100, $[M+H]^+$).

146c ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,80(m, 2H, 6- H_2); 3,78(s, 6H, 3- OCH_3 és 4''- OCH_3); 6,73(s, 1H, 4-H); 6,95 és 7,42(2xd, 2x2H, $J = 8,7$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,30(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,3; 24,4(C-18); 27,4; 27,9; 29,9; 31,5; 32,8; 40,4; 40,5; 48,4; 49,3(C-13); 55,1 és 55,4(2C: 3- OCH_3 és 4''- OCH_3); 85,1 és 91,8(2x1C C-2a és C-2b); 109,0(C-2); 111,0(C-4); 114,2 és 132,5(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 114,9(C-1''); 130,3(C-1); 131,5(C-10); 132,5(2C: C-2'', C-6''); 139,0(C-5); 157,1 és 159,1(C-3 és C-4''); 220,4(C-17). MS m/z (%): 400 (100); 415 (80, $[M+H]^+$).

146d ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,81(m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, 3- OCH_3); 6,74(s, 1H, 4-H); 7,24 és 7,54(2xdd, 2x2H, $J = 8,7$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,33(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm: 20,5; 24,6(C-18); 27,6; 28,0; 30,1; 31,7; 32,9; 40,5; 40,6; 48,6; 49,5(C-13); 55,6(3- OCH_3); 86,6 és 90,9(2x1C C-2a és C-2b); 108,6(C-2); 111,2(C-4); 115,9(2C, d, $J = 22$ Hz, C-3'' és C-5''); 119,5(C-1''); 130,6(C-1); 131,8(C-10); 133,4(2C, d, $J = 8,4$ Hz, C-2'', és C-6''); 139,7(C-5); 157,4(C-3); 161,8(d, $J = 247$ Hz, C-4''); 220,6(C-17). MS m/z (%): 403 (100, $[M+H]^+$).

146e ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,82(m, 2H, 6- H_2); 3,81(s, 3H, 3- OCH_3); 6,78(s, 1H, 4-H); 7,39(s, 1H, 1-H); 7,69(d; $J = 8,1\text{Hz}$; 2H, 2''-H, 6''-H); 7,75(d; $J = 8,1\text{ Hz}$, 2H, 3''-H, 5''-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 27,4; 27,9; 30,0; 31,5; 32,8; 40,4; 48,4; 49,4(C-13); 55,6(3- OCH_3); 89,6(2a); 90,5(2b); 107,9(C-2); 111,2(C-4); 123,8(d, $J = 272,2\text{ Hz}$, CF_3) 125,5 és 131,7(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 126,5(C-1''); 130,1(d, $J = 32,8\text{ Hz}$, C-4'') 130,8(C-1); 131,8(C-10); 140,3(C-5); 157,5(C-3); 220,5(C-17). MS m/z (%):289 (44); 453 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

146f ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0,96(s, 3H, 18- H_3); 1,17(t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,62(dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,80(m, 2H, 6- H_2); 3,78(s, 3H, OCH_3); 6,73(s, 1H, 4-H); 7,23(m, 2H, 2'-H és 6'-H); 7,24(s, 1H, 1-H); 7,39(m, 2H, 3'-H és 5'-H); ^{13}C NMR δ ppm 15,2($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 20,4; 24,5(C-18); 27,5; 28,0; 28,8; 29,9; 31,5; 32,8; 40,4; 40,5; 48,4; 49,3; 55,5(OCH_3); 86,1 és 92,0(2C: $\text{C}\equiv\text{C}$); 108,8(C-2); 111,1(C-4); 120,2(C-1'); 127,9 (2C: C-3' és C-5'); 130,4 (C-1); 130,9 (2C: C-2' és C-6'); 139,3 (C-10); 140,0 (C-5); 144,1 (C-4'); 157,2 (C-3); 220,5 (C-17).

146g ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0,88(t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,57(t, 2H, 4'- CH_2); 2,81(m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, OCH_3); 6,74(s, 1H, 4-H); 7,21(d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$, 3'-H, 5'-H); 7,31(s, 1H, 1-H); 7,38(d, 2H, $J = 7,9\text{ Hz}$, 2'-H, 6'-H); ^{13}C NMR δ ppm 13,6($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 20,5; 23,4; 24,6(C-18); 27,6; 28,1; 30,1; 31,6; 33,0; 37,1; 40,5; 40,6; 48,6; 49,5; 55,6(OCH_3); 86,2 és 92,1(2C: $\text{C}\equiv\text{C}$); 109,0(C-2); 111,2(C-4); 120,4(C-1'); 128,7(2C: C-3', C-5'); 130,5(C-1); 131,1(2C: C-2', C-6'); 131,7(C-10); 139,4(C-5); 142,6(C-4'); 157,4(C-3); 220,6(C-17).

146h ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0,97(s, 3H, 18- H_3); 1,28(s, 9H, 4'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,81(m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, OCH_3); 6,74(s, 1H, 4-H); 7,32(s, 1H, 1-H); 7,41(m, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H); ^{13}C NMR δ ppm, 20,3; 24,4(C-18); 27,4; 27,9 29,9; 30,8(3C, 4'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 31,5; 32,8(4'- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 40,4; 40,5; 48,4; 49,3; 55,5(OCH_3); 86,0 és 91,9(2C: $\text{C}\equiv\text{C}$); 108,8 (C-2); 111,1(C-4); 120,0(C-1'); 125,3(2C: C-3', C-5'); 130,4(C-1); 130,8(2C: C-2', C-6'); 131,6(C-10); 139,3(C-5); 150,9(C-4'); 157,2(C-3); 220,4(C-17).

146i ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (s, 3H, 18- H_3); 2,81 (m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, OCH_3); 6,76 (s, 1H, 4-H); 7,35 (s, 1H, 1-H); 7,43 (m, 2H, 2'-H és 6'-H); 7,59 (m, 2H, 3'-H és 5'-H); ^{13}C NMR δ ppm 20,3; 24,5(C-18); 27,4; 27,9; 29,9; 31,5; 32,8; 40,4; 40,5; 48,4; 49,3; 55,5(OCH_3); 61,5; 88,0 és 90,7(2C: $\text{C}\equiv\text{C}$); 108,2(C-2); 111,1(C-4); 121,5 és 122,1(2C: C-1', C-4'); 130,6(C-1); 131,6(2C: C-3', C-5'); 131,7(C-10); 132,9(2C: C-3', C-5'); 139,8(C-5); 157,3(C-3); 220,5(C-17).

145a ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,76 és 3,02(2xm, 2x1H, 6- H_2); 6,69(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2-H); 7,12(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H); 7,39 és 7,50(2x átfedő multipletek, 3H és 2H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H); 9,62(s, 1H OH); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,4(C-18); 27,5; 27,9; 28,8; 31,5; 32,8; 40,2; 40,7; 48,3; 49,3(C-13); 85,4 és 97,3(2x1C, C-4a és C-4b); 108,7(C-4); 112,7(C-2); 123,3(C-1''); 127,1 és 128,0(C-1, C-4''); 128,5 és 130,9(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'' C-6''); 130,4(C-10); 139,5(C-5); 156,2(C-3); 220,6(C-17);

145b ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,33(s, 3H, 4''- OCH_3); 2,74 és 3,01(2xm, 2x1H, 6- H_2); 6,68(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2-H); 7,11(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H); 7,21 és 7,38(2xd, 2x2H, $J = 7,7$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 9,57(s, 1H, OH); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 20,9(4''- CH_3); 24,4(C-18); 27,5; 27,9; 28,8; 31,5; 32,8; 40,2; 40,7; 48,3; 49,3(C-13); 84,7 és 97,4(2x1C, C-4a és C-4b); 108,9(C-4); 112,6(C-2); 120,3(C-4''); 126,9(C-1); 129,1 és 130,8 (2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 130,3(C-10); 137,7(C-1''); 139,4(C-5); 156,1(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 385 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

145c ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,05(s, 3H, 18- H_3); 2,82 és 3,12(2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,83(s, 3H, 4''- OCH_3); 5,77(s, 1H, OH); 6,78(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2-H); 6,88 és 7,45(2xd, 2x2H, $J = 7,1$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,17(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 21,0; 25,1(C-18); 28,1; 28,3; 29,3; 32,0; 33,4; 41,1; 41,5; 49,2; 50,1(C-13); 55,3(4''- OCH_3); 80,7 és 100,7(2x1C, C-4a és C-4b); 109,1(C-4); 111,7(C-2); 114,1 és 132,9(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 114,7(C-4''); 127,3(C-1); 131,7(C-10); 138,9(C-5); 154,5(C-3); 159,9(C-4''); 221,6(C-17). MS m/z (%): 401 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

145d ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,75 és 3,01(2xm, 2x1H, 6- H_2); 6,68(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2-H); 7,12(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H); 7,24 és 7,54(2x multipletek, 2x2H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 9,61(s, 1H, OH); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,4(C-18); 27,5; 27,9; 28,8; 31,5; 32,8; 40,2; 40,7; 48,3; 49,3(C-13); 85,1 és 96,1(2x1C, C-4a és C-4b); 108,6(C-4); 112,7(C-2); 115,8(d, 2C, $J = 22,1$ Hz C-3'' és C-5''); 119,7(C-1''); 127,2(C-1); 130,3(C-10); 133,1(d, 2C, $J = 8,5$ Hz, C-2'' és C-6''); 139,5(C-5); 156,3(C-3); 161,6(d, $J = 247$ Hz, C-4''); 220,6(C-17). MS m/z (%): 123 (53); 389(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

145e ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,77 és 3,03(2xm, 2x1H, 6- H_2); 6,72(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 4-H); 7,16(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 1-H); 7,70(d, 2H, $J = 7,9$ Hz, 2''-H, 6''-

H); 7,76(d, 2H, $J = 7,9$ Hz, 3''-H, 5''-H); 9,75(s, 1H, OH); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,4(C-18); 27,5; 27,9; 28,8; 31,5; 32,8; 40,1; 40,7; 48,3; 49,3(C-13); 88,3 és 95,8(2x1C, C-4a és C-4b); 108,2(C-4); 112,8(C-2); 125,4 és 125,5 és 131,6(1C+1C+2C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 127,5(C-1''); 123,8(d, $J = 272,2$ Hz, CF_3); 127,8(C-1); 130,4(C-10); 139,5(C-5); 133,7(d, $J = 32,8$ Hz, C-4''); 156,6(C-3); 220,5(C-17). MS m/z (%): 439 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

147a ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,78 és 3,04(2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, 3- OCH_3); 6,86(d, 1H, $J = 8,8$ Hz, 2-H); 7,30(d, 1H, $J = 8,8$ Hz, 1-H); 7,40(2x átfedő multipletek, 3H és 2H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,4(C-18); 27,4; 27,9; 28,7; 31,5; 32,8; 40,1; 40,7; 48,3; 49,3(C-13); 55,5(3- OCH_3); 84,8 és 97,8(2x1C, C-4a és C-4b); 108,4(C-2); 110,1(C-4); 123,0(C-1''); 127,2 és 128,2(C-1 és C-4''); 128,5 és 130,9(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 132,0(C-10); 140,0(C-5); 157,7(C-3); 220,5(C-17). MS m/z (%): 385 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

147b ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,32(s, 3H, 4''- CH_3); 2,76 és 3,02(m, 2H, 6- H_2); 3,78(s, 3H, 3- OCH_3); 6,83(d, 1H, $J = 8,8$ Hz, 2-H); 7,21 és 7,37(2xd, 2x2H, $J = 7,9$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,26(d, 1H, $J = 8,8$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,6; 21,1; 24,4(C-18); 27,6; 28,1; 29,0; 31,6; 33,0; 40,3; 40,9; 48,5; 49,4(C-13); 55,7(OCH_3); 84,3 és 98,2(2x1C, C-4a és C-4b); 108,6(C-2); 110,5(C-4); 120,2(C-1''); 127,2(C-1); 129,4 és 131,0(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 132,2(C-10); 138,1(C-5); 140,1(C-4''); 157,9(C-3); 220,7(C-17). MS m/z (%): 399 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

147c ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,76 és 3,02(2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,79(s, 6H, 3- OCH_3 és 4''- OCH_3); 6,83(d, 1H, $J = 8,7$ Hz, 2-H); 6,98 és 7,42(2xd, 2x2H, $J = 8,8$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,26(d, 1H, $J = 8,7$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,4(C-18); 27,5; 28,0; 28,8; 31,5; 32,9; 40,1; 40,8; 48,3; 49,3(C-13); 55,2 és 55,5(3- OCH_3 és 4''- OCH_3); 83,4 és 97,9(2x1C, C-4a és C-4b); 108,4(C-2); 110,6(C-4); 114,3 és 132,5(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 115,0(C-1''); 126,9(C-1); 132,0(C-10); 139,8(C-5); 157,6 és 159,1(C-3 és C-4''); 220,6(C-17). MS m/z (%): 415 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

147d ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,77 és 3,03(2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, 3- OCH_3); 6,85(d, 1H, $J = 8,7$ Hz, 2-H); 7,24(d, 1H, 1-H); 7,26(dd, 2H, $J = 13,6$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 3''-H, 5''-H); 7,54(dd, 2H, $J = 8,8$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 2''-H, 6''-H) ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,4(C-18); 27,4; 27,9; 28,8; 31,5; 32,8; 40,1; 40,7; 48,3; 49,3(C-13); 55,5(3- OCH_3); 84,5 és 96,7(2x1C, C-4a és C-4b); 108,4(C-2); 110,0(C-4); 115,8(d, 2C, $J = 22,1$ Hz, C-3'', C-5''); 119,4(C-1); 127,3(C-1''); 132,0(C-10); 133,2(d, 2C, $J = 8,5$ Hz, C-2'',

C-6''); 140,0(C-5); 157,8(C-3); 161,7(d, $J = 247$ Hz, C-4''); 220,5(C-17). MS m/z (%): 403 (100, $[M+H]^+$).

147e ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,81 és 3,04(2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,81(s, 3H, 3- OCH_3); 6,88(d, 1H, $J = 8,7$ Hz, 2-H); 7,33(d, 1H, $J = 8,7$ Hz, 1-H); 7,70 és 7,77(2x átfedő multipletek, 2x2H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,4; 24,4(C-18); 27,4; 27,9; 28,8; 31,5; 32,9; 40,1; 40,7; 48,3; 49,3(C-13); 55,6(OCH_3); 87,7 és 96,4(2x1C, C-4a és C-4b); 108,5(C-2); 109,4(C-4); 120,1(C-1''); 125,5 és 131,7(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 127,3(C-1); 128,0(C-4''); 132,2(C-10); 140,4(C-5); 158,1(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 453 (100, $[M+H]^+$).

147f ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (s, 3H, 18- H_3); 1,18 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,77 és 3,02 (m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, OCH_3); 6,85 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); 7,25(m, 3H, 2'-H, 6'-H, 1-H); 7,40(m, 2H, 3'-H, 5'-H); ^{13}C NMR δ ppm 15,3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 20,4; 24,4(C-18); 27,5; 28,00; 28,8(2C); 31,5; 32,9; 40,8; 48,3; 49,3; 55,5(OCH_3); 84,2 és 98,0(2C: $\text{C}\equiv\text{C}$); 108,4 (C-2); 110,3 (C-4); 120,3 (C-1'); 127,1 (C-1); 128,1 (2C: C-3' és C-5'); 131,0 (2C: C-2' és C-6'); 132,0 (C-10); 140,0 (C-5); 144,3 (C-4'); 157,7 (C-3); 220,6 (C-17).

147g ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0,89(t, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 0,97 (s, 3H, 18- H_3); 2,58(t, 7,2Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,77 és 3,03 (m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, 3- OCH_3); 6,85(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); 7,23(m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,28(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); 7,40 (m, 2H, 3'-H, 5'-H); ^{13}C NMR δ ppm 13,5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 20,4; 23,8; 24,4(C-18); 27,4; 28,0; 28,8; 31,5; 32,8; 36,9; 40,1; 40,8; 48,3; 49,3; 55,5 (OCH_3); 84,2 és 98,0 (2C: $\text{C}\equiv\text{C}$); 108,4 (C-2); 110,3 (C-4); 120,3 (C-1'); 127,1 (C-1); 128,6 (2C: C-3' és C-5'); 130,9 (2C: C-2' és C-6'); 132,0 (C-10); 139,9 (C-5); 142,6 (C-4'); 157,7 (C-3); 220,6 (C-17).

147h ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,77 és 3,03(m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, 3- OCH_3); 6,85(d, 1H, $J = 8,7$ Hz, 2-H); 7,24(d, 1H, 1-H); 7,26(dd, 2H, $J = 8,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2'-H, 6'-H); 7,54(dd, 2H, $J = 5,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 3'-H, 5'-H) ^{13}C NMR δ ppm 20,4; 24,4(C-18); 27,4; 27,9; 28,8; 31,5; 32,8; 40,1; 40,7; 48,3; 49,3; 55,5(OCH_3); 84,5 és 96,7(2C: $\text{C}\equiv\text{C}$); 108,4(C-2); 110,0(C-4); 115,7 és 115,9 (2C: C-3', C-5'); 119,4(C-1'); 127,3(C-1); 132,0(C-10); 133,1 és 133,2 (2C: C-2', C-6'); 140,0(C-5); 157,8(C-3); 160,7 és 162,7 (C-4', $J = 247$ Hz); 220,4(C-17).

147i ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,77 és 3,03(m, 2H, 6- H_2); 3,79(s, 3H, 3- OCH_3); 6,85(d, 1H, $J = 8,7$ Hz, 2-H); 7,30(d, 1H, $J = 8,7$ Hz, 1-H); 7,43(m, 2H, 2'-H, 6'-H);

7,60(m, 2H, 3'-H,5'-H); ^{13}C NMR δ ppm 20,4; 24,4(C-18); 27,4; 27,9; 28,7; 31,5; 32,8; 40,1; 40,7; 48,3; 49,3; 55,5(OCH₃); 86,1 és 96,7(2C: C $\equiv$ C); 108,5(C-2); 109,8(C-4); 121,6 és 122,2 (2C: C-1',C-4'); 127,5(C-1); 131,6(2C: C-3',C-5'); 132,1(C-10); 132,8(2C: C-2',C-6'); 140,1(C-5); 157,8(C-3); 220,5(C-17).

V. A vegyületek fizikai adatai

Szám	Vegyület képlete	Összegképlet Molekulatömeg	Hozam (%)	Op. (°C)	R _f
148		C ₂₈ H ₃₂ O ₃ 416,24	84	olajos	0,55 ^b
149		C ₂₈ H ₃₂ O ₃ 416,24	76	olajos	0,60 ^b
150		C ₂₇ H ₂₈ O ₃ 400,20	92	95–97	0,58 ^b
151		C ₂₇ H ₂₈ O ₃ 400,20	94	147–150	0,51 ^b
152		C ₂₇ H ₃₂ O ₃ 404,24	80	134–136	0,42 ^b
153		C ₂₇ H ₃₂ O ₃ 404,24	80	157–159	0,52 ^b
154		C ₂₈ H ₃₄ O ₃ 418,25	84	olajos	0,60 ^b

155		$C_{28}H_{34}O_3$ 418,25	86	olajos	0,62 ^b
-----	---	-----------------------------	----	--------	-------------------

VI. A vegyületek NMR adatai

148 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,00(s, 3H, 18- H_3); 2,82(m, 2H, 6- H_2); 3,77 és 3,79(2xs, 2x3H, 3- OCH_3 és 4''- OCH_3); 6,52(s, 2H, 2a-H és 2b-H); 6,56(s, 1H, 4-H); 6,71 és 7,18(2xd, 2x2H, $J = 8,6$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,15(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,5; 24,7(C-18); 27,7; 27,8; 30,1; 31,6; 33,0; 40,9; 41,2; 48,8; 49,7(C-13); 54,8 és 55,1(4''- OCH_3 és 3- OCH_3); 110,3(C-4); 113,1 és 129,5(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 121,5(C-2); 123,6(C-1); 127,4 és 128,8(2x1C, C-2a és C-2b); 129,6(C-1''); 130,8(C-10); 136,6(C-5); 154,7 és 158,1(C-3 és C-4''); 221,1(C-17). MS m/z (%): 417 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

149 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,04(s, 3H, 18- H_3); 2,47 és 2,73(2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,66 és 3,74(2xs, 2x3H, 3- OCH_3 és 4''- OCH_3); 6,30 és 6,61(2xd, 2x1H, $J = 12,2$ Hz, 2a-H és 2b-H); 6,67 és 6,97(2xd, 2x2H, $J = 8,6$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 6,73(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); 7,21(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 20,9; 25,0(C-18); 27,7; 28,3; 28,4; 29,7; 32,1; 33,4; 40,9; 41,6; 49,5; 50,1(C-13); 55,1 és 55,5(4''- OCH_3 és 3- OCH_3); 108,4(C-2); 113,4 és 129,3(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 123,0(C-1); 125,3 és 130,9(2x1C, C-2a és C-2b); 125,6(C-4); 130,5(C-10); 132,6(C-1''); 136,2(C-5); 154,7(C-3); 158,6(C-4''); 221,7(C-17). MS m/z (%): 417 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

150 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,07(s, 3H, 18- H_3); 2,96(m, 2H, 6- H_2); 3,85(s, 3H, 4''- OCH_3); 6,79(s, 1H, 4'-H); 6,96(d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2''-H, 6''-H); 7,19(s, 1H, 4-H); 7,43(s, 1H, 1-H); 7,76(d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 3''-H, 5''-H); ^{13}C NMR δ ppm : 21,2; 25,1(C-18); 28,4; 28,7; 30,6; 32,1; 33,5; 41,4; 41,8; 49,7; 50,2(C-13); 55,3(4''- OCH_3); 99,6(C-4'); 110,1(C-4); 114,2 és 126,2(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 117,2(C-1); 123,6(C-2); 127,6(C-1''); 133,6(C-5); 134,9(C-10); 153,4 és 155,6(C-3 és C-5'); 159,8(C-4''); 221,7(C-17). MS m/z (%): 304 (53); 332 (52); 401 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

151 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,08(s, 3H, 18- H_3); 2,95 és 3,08(2xm, 2x1H, 6- H_2); 3,86(s, 3H, 4''- OCH_3); 6,83(s, 1H, 4'-H); 6,96 és 7,78(2xd, 2x2H, $J = 8,7$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,19(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); 7,28(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); ^{13}C NMR δ ppm : 21,1; 25,1(C-18); 27,3; 27,9; 28,8; 32,3; 33,5; 41,6; 42,0; 49,3; 50,1(C-13); 55,3(4''- OCH_3); 98,1(C-4'); 108,4(C-2); 114,2 és 126,2(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 121,9(C-1); 123,5(C-4); 128,5(C-1''); 128,9(C-5); 133,5(C-10); 152,7 és 155,8(C-5' és C-3); 159,8(C-4''); 221,6(C-17). MS m/z (%): 304 (73); 332 (72); 401 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

152 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,06(s, 3H, 18- H_3); 2,74(m, 2H, 6- H_2); 2,81(m, 4H, 2a- H_2 és 2b- H_2); 3,79(s, 3H, 4''- OCH_3); 4,82(s, 1H, OH); 6,47(s, 1H, 4-H); 6,83(d, 2H, $J = 7,2$ Hz, 3''-H, 5''-H); 6,97(s, 1H 1-H); 7,12(d, 2H, $J = 7,2$ Hz, 2''-H, 6''-H); ^{13}C NMR δ ppm : 21,0; 25,1(C-18); 28,3; 28,4; 29,8; 32,1; 32,6; 33,5; 35,6; 41,4; 41,6; 49,2; 50,2(C-13); 55,3(4''- OCH_3); 113,8 és 129,3(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 115,1(C-4); 125,5(C-2); 127,7(C-1); 131,8(C-10); 134,2(C-1''); 135,7(C-5); 151,5(C-3); 157,8(C-4''); 222,0(C-17). MS m/z (%): 405 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

153 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,06(s, 3H, 18- H_3); 2,63–2,85(átfedő multipletek, 6H, 6- H_2 és 4a- H_2 és 4b- H_2); 3,79(s, 3H, 4''- OCH_3); 4,65(s, 1H, OH); 6,61(d, 1H, $J = 8,3$ Hz, 2-H); 6,83 és 7,12(2xd, 2x2H, $J = 8,3$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 7,03(d, 1H, $J = 8,3$ Hz, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 21,1; 25,1(C-18); 27,1; 28,5(2C, C-4a és C-4b); 28,6; 32,1; 33,5; 34,3; 40,8; 41,8; 49,3; 50,1(C-13); 55,3(4''- OCH_3); 112,9(C-2); 113,8 és 129,3(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 124,4(C-1); 125,7(C-4); 132,5(C-10); 134,4(C-1''); 136,4(C-5); 151,5(C-3); 157,8(C-4''); 221,9(C-17). MS m/z (%): 304 (100); 405 (72, $[\text{M}+\text{H}]^+$); 445 (94).

154 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,06(s, 3H, 18- H_3); 2,80(átfedő multipletek, 6H, 6- H_2 és 2a- H_2 és 2b- H_2); 3,79 és 3,80(2xs, 2x3H, 3- OCH_3 és 4''- OCH_3); 6,55(s, 1H, 4-H); 6,83 és 7,13(2xd, 2x2H, $J = 8,2$ Hz, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); 6,99(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR δ ppm : 21,0; 25,1(C-18); 28,4(2C, C-2a és C-2b); 30,3; 32,1; 32,7; 33,5; 35,6; 41,4; 41,7; 49,3; 50,1(C-13); 55,3 és 55,4(4''- OCH_3 és 3- OCH_3); 110,5(C-4); 113,6 és 129,3(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 127,5(C-1); 127,9(C-2); 131,2(C-10); 134,7(C-1''); 135,3(C-5); 155,5(C-3); 157,7(C-4''); 221,6(C-17). MS m/z (%): 401 (53); 419 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

155 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,06(s, 3H, 18- H_3); 2,67 és 2,85(2x átfedő multipletek, 2x3H, 6- H_2 és 4a- H_2 és 4b- H_2); 3,80 és 3,81(2xs, 2x3H, 3- OCH_3 és 4''- OCH_3); 6,74(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, 2-H); 6,84(d, 2H, $J = 7,3$ Hz, 3''-H, 5''-H); 7,14(átfedő multipletek, 3H, 1-H, 2''-H, 6''-H); ^{13}C NMR δ ppm : 21,1; 25,1(C-18); 27,1; 28,5; 28,6; 32,1; 33,5; 34,4; 40,8; 41,8; 49,3; 50,1(C-13); 55,3 és 55,4(4''- OCH_3 és 3- OCH_3); 108,1(C-2); 113,6 és 129,2(2x2C: C-2'', C-3'', C-5'', C-6''); 124,1(C-1); 127,9(C-4); 132,3(C-10); 134,9(C-1''); 136,0(C-5); 155,4(C-3); 157,7(C-4''); 221,7(C-17). MS m/z (%): 135 (100); 401 (91); 419 (97, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

VII. A vegyületek fizikai adatai

Szám	Vegyület képlete	Összegképlet Molekulatömeg	Hozam (%)	Op. (°C)	R _f
157		C ₂₅ H ₂₉ NO ₂ 375,22	85	174–176	0,67 ^d
158a		C ₂₆ H ₃₁ NO ₂ 389,24	84	168–170	0,71 ^d
158b		C ₂₆ H ₃₁ NO ₃ 405,23	94	132–134	0,53 ^d
158c		C ₂₅ H ₂₈ ClNO ₂ 409,18	87	70–72	0,67 ^d
158d		C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ 420,20	96	106–108	0,55 ^d
159a		C ₂₆ H ₃₁ NO ₂ 389,24	83	106–107	0,69 ^d
159b		C ₂₆ H ₃₁ NO ₃ 405,23	92	135–137	0,51 ^d
159c		C ₂₅ H ₂₈ ClNO ₂ 409,18	84	72–74	0,51 ^d
159d		C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ 420,20	92	52–54	0,47 ^d

160a		$C_{26}H_{31}NO_2$ 389,24	84	145–147	0,73 ^d
160b		$C_{26}H_{31}NO_3$ 405,23	94	83–85	0,60 ^d
160c		$C_{25}H_{28}ClNO_2$ 409,18	87	188–190	0,51 ^d
160d		$C_{25}H_{28}N_2O_4$ 420,20	96	112–114	0,35 ^d
161		$C_{25}H_{29}NO_2$ 375,22	86	180–182	0,60 ^d
162		$C_{31}H_{33}NO_2$ 451,25	86	75–77	0,64 ^d
163		$C_{31}H_{33}NO_2$ 451,25	84	56–58	0,62 ^d
166		$C_{38}H_{37}NO_2$ 539,28	81	60–62	0,58 ^d
167		$C_{19}H_{25}NO_2$ 299,19	83	58–60	0,35 ^d

169		$C_{18}H_{23}NO_2$ 285,17	95	208–210	0,55 ^d
-----	---	------------------------------	----	---------	-------------------

VIII. A vegyületek NMR adatai

157 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,74(s, 2H, 6- H_2); 3,73(s, 3H, 3-OCH $_3$); 6,67(s; 1H, 4-H); 6,69(t, 1H, 4'-H); 6,88(d, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,08(s, 1H, 1-H); 7,12(d, 2H, 3'-H, 5'-H); 7,14(s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 27,8; 28,2; 29,4; 31,6; 32,8; 40,7; 40,8; 48,4; 49,4(C-13); 55,3(3-OCH $_3$); 111,5(C-4); 115,4(2C: C-2', C-6'); 116,6(C-1) 118,3(C-4'); 128,8(2C: C-3', C-5'); 129,0(C-2); 129,9 és 131,0(C-5, C-10); 144,8(C-1') 148,6(C-3); 220,6(C-17); MS m/z (%): 376 (100, [M + H] $^+$).

158a 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,95(s, 3H, 18- H_3); 2,15(s, 3H, 2'-Me); 2,75(m, 2H, 6- H_2); 3,75(s, 3H, 3-OCH $_3$); 6,30(s; 1H, NH); 6,66(s, 1H, 4-H); 6,76(s, 1H, 1-H); 6,80(t, 1H, $J=7,5$ Hz, 5'-H); 6,82(d, 1H, $J=7,3$ Hz, 3 6'-H); 7,04(t, 1H, $J=7,5$ Hz, 4'-H); 7,13(d, 1H, $J=7,3$ Hz, 3'-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 17,7(2'-CH $_3$); 20,4; 24,45(C-18); 27,9; 28,2; 29,3; 30,3; 31,5; 32,8; 40,8; 48,4; 49,4(C-13); 55,4(OCH $_3$); 111,2(C-4); 115,3(C-1); 117,3(C-6'); 120,3(C-5'); 126,3(C-4') 127,2(C-1'); 129,0(C-2); 130,3(C-3'); 130,4(C-10); 131,0(C-5); 142,3(C-2'); 147,8(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 390 (100, [M + H] $^+$).

158b 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,73(m, 2H, 6- H_2); 3,76(s, 3H, 3-OCH $_3$); 3,82(s, 3H, 3'-OCH $_3$); 6,31(s; 1H, NH); 6,67(s, 1H, 4-H); 6,77(t, 1H, $J=7,2$ Hz, 4'-H); 6,83(t, 1H, $J=7,2$ Hz, 5'-H); 6,95(d, 1H, $J=7,9$ Hz, 3'-H); 7,02(d, 1H, $J=7,9$ Hz, 6'-H); 7,11(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 27,8; 28,2; 29,4; 31,6; 32,8; 40,8; 40,9; 48,4; 49,4; 55,5(2C: 3-OCH $_3$ és 4'-OCH $_3$); 110,7(C-3'); 111,1(C-4); 113,3(C-6'); 114,5(C-1); 119,1(C-4'); 120,6(C-5'); 128,8(C-10); 129,2(C-2); 131,0(C-5); 132,7(C-1'); 147,3(C-3); 147,8(C-2'); 220,7(C-17). MS m/z (%): 406 (100, [M + H] $^+$).

158c 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,77(m, 2H, 6- H_2); 3,73(s, 3H, 3-OCH $_3$); 6,64(s; 1H, 4-H); 6,73(s; 1H, NH); 6,74 és 7,12(2t, 2x1H, $J=7,7$ Hz, 4'-H és 5'-H); 6,85 és 7,35(2d, 2x1H, $J=7,9$ Hz, 3'-H és 6'-H); 7,06(s; 1H, 1-H); ^{13}C NMR (CDCl $_3$) δ ppm : 20,1; 25,1(C-18); 28,4; 28,5; 30,1; 32,1; 33,5; 41,6; 41,6; 49,2; 50,2(C-13); 55,7(3-OCH $_3$); 111,2 és 115,2 és 116,4 és 119,9(C-1 és C-4 és C-4' és C-6'); 121,9(C-10); 127,4(C-5');

128,6(C-5); 129,6(C-3'); 130,6 és 131,6(C-2 és C-2'); 140,5(C-1'); 148,4(C-3); 221,7(C-17). MS m/z (%): 394 (100); 410 (5, [M + H]⁺).

158d ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm :1,06(s, 3H, 18-H₃); 2,86(m, 2H, 6-H₂); 3,80(s, 3H, 3-OCH₃); 6,67(s; 1H, 4-H); 6,72(t, 1H, *J* = 7,1 Hz, 4'-H); 7,11(d, 1H, *J* = 7,9 Hz, 6'-H); 7,34(t, 1H, *J* = 7,1 Hz, 5'-H); 8,18(d, 1H, *J* = 7,9 Hz, 3'-H); 7,25(s; 1H, 1-H); 9,35(s; 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm : 21,0; 25,0(C-18); 28,3; 28,4; 30,2; 32,0; 33,4; 41,4; 41,4; 49,2; 50,2(C-13); 55,7(3-OCH₃); 111,7(C-4); 116,0(C-6'); 117,0(C-4'); 122,1(C-1); 125,2(C-2); 126,6(C-5'); 132,0(C-10); 133,3(C-2'); 134,8(C-5); 135,5(C-5'); 143,2(C-1'); 151,0(C-3); 221,5(C-17). MS m/z (%): 421 (100, [M + H]⁺).

159a ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18-H₃); 2,18(s, 3H, 3'-CH₃); 2,74(m, 2H, 6-H₂); 3,73(s, 3H, 3-OCH₃); 6,51(d, 1H, *J*=7,4 Hz, 4'-H); 6,67(s, 1H, 4-H); 6,69(d, 1H, *J*=7,4 Hz, 6'-H); 6,68(s, 1H, 2'-H); 7,01(t, 1H, *J*=7,7 Hz, 5'-H); 7,04(s, 1H, NH); 7,07(s; 1H, 1-H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 20,4; 21,2(3'-CH₃); 24,5(C-18); 27,8; 28,2; 29,4; 31,6; 32,8; 40,80; 40,80 48,4; 49,4(C-13); 55,3(3-OCH₃); 111,5(C-4); 112,5(C-6'); 116,2(C-2'); 116,9(C-1); 119,1(C-4'); és 128,6(C-5'); 129,1(C-10); 129,9(C-5); 131,0(C-2); 137,8(C-3'); 144,8(C-1'); 148,6(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 390 (100, [M + H]⁺).

159b ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18-H₃); 2,74(m, 2H, 6-H₂); 3,65(s, 3H, 3-OCH₃); 3,73(s, 3H, 3'-OCH₃); 6,27(m, 1-H, 4'-H); 6,47(m, 2H, 2'-H, 6'-H); 6,50(s, 1H, 4'-H); 6,67(s, 1H, 4-H); 7,03(t, 1H, *J*=7,9 Hz, 5'-H); 7,11(s, 1H, 1-H); 7,17(s; 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 27,8; 28,3; 29,4; 31,6; 32,8; 40,7; 40,8; 48,4; 49,4(C-13); 54,6 és 55,3(3-OCH₃ és 3'-OCH₃); 100,8(C-2'); 103,8(C-4'); 107,9(C-6'); 111,5(C-4); 117,1(C-1); 128,8(C-2); 129,5(C-5'); 130,1(C-10); 131,0(C-5); 146,2(C-1'); 148,6(C-3); 160,0(C-3'); 220,7(C-17). MS m/z (%): 406 (100, [M + H]⁺).

159c ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm :0,96(s, 3H, 18-H₃); 2,76(m, 2H, 6-H₂); 3,72(s, 3H, 3-OCH₃); 6,65 és 6,74(2d, 2x1H, *J*=6,8 Hz, 4'-H, 6'-H); 6,71(s; 1H, 4-H); 6,77(s; 1H, 2'-H); 7,07(s, 1H, 1-H); 7,11(t, 1H, *J*=8,0 Hz, 5'-H); 7,55(s, 1H, NH) ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 20,4; 24,4(C-18); 27,7; 28,2; 29,4; 31,6; 32,8; 40,7; 40,7; 48,4(C-13); 55,3(3-OCH₃); 111,8(C-4); 112,7(C-6'); 113,7(C-2'); 117,0(C-1); 119,4(C-4'); 127,5(C-2); 130,2(C-5'); 131,3(C-10); 131,9(C-5); 133,3(C-3') 147,2(C-1'); 149,7(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 493 (100); 451 (67, [M + MeCN + H]⁺); 410 (40, [M + H]⁺).

159d ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1,06(s, 3H, 18- H_3); 2,83(m, 2H, 6- H_2); 3,82(s, 3H, 3- OCH_3); 6,62(s; 1H, 4-H) 7,22(s; 1H, 1-H); 7,30 és 7,60(2d, 2x1H, $J = 7,8$ Hz, 4'-H és 6'-H); 7,34(t, 1H, $J = 8,1$ Hz, 5'-H); 7,78(s; 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm : 21,0; 25,1(C-18); 28,3; 28,5; 30,1; 32,0; 33,4; 41,5; 41,6; 49,2; 50,2(C-13); 55,6(3- OCH_3); 110,3 és 111,3 és 114,2 és 116,8 és 121,3(C-1 és C-4 és C-2' és C-4' és C-6'); 127,9(C-10); 129,8(C-5'); 131,6(C-5); 131,9(C-2); 145,5(C-1'); 148,4(C-3); 149,3(C-3'); 221,6(C-17). MS m/z (%): 421 (10, $[\text{M} + \text{H}]^+$); 453 (100, $[\text{M} + \text{MeOH} + \text{H}]^+$).

160a ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,95(s, 3H, 18- H_3); 2,18(s, 3H, 4'- CH_3); 2,72(m, 2H, 6- H_2); 3,73(s, 3H, 3- OCH_3); 6,63(s, 1H, 4-H); 6,84(d, 2H, $J = 8,9$ Hz, 2'-H, 6'-H); 6,95(s, 1H, NH); 6,97(d, 2H, $J = 8,9$ Hz, 3'-H, 5'-H); 6,95(s, 1H, 1-H); 7,03(s, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 20,1(4'- CH_3); 20,4; 24,5(C-18); 27,9; 28,2; 29,3; 31,5; 32,8; 40,8; 40,9; 48,4; 49,4(C-13); 55,3(OCH_3); 111,3(C-4); 114,8(C-1); 116,4(2C: C-2', C-6'); 129,2(2C: C-3', C-5'); 127,4(C-1'); 128,9(C-10); 129,8(C-2); 131,0(C-5); 141,8(C-4'); 147,8(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 390 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

160b ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,95(s, 3H, 18- H_3); 2,70(m, 2H, 6- H_2); 3,68(s, 3H, 3- OCH_3); 3,74(s, 3H, 3'- OCH_3); 6,61(s, 1H, 4-H); 6,79(s, 1H, NH) 6,80 d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 3'-H, 5'-H); 6,92(s, 1H, 1-H); 6,93(d, 2H, $J = 8,8$ Hz, 2'-H, 6'-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 27,9; 28,3; 29,3; 31,5; 32,8; 40,8; 40,9; 48,4; 49,4; 55,1 és 55,3(3- OCH_3 és 4'- OCH_3); 111,2(C-4); 112,7(C-1); 114,3(2C: C-3', C-5'); 119,1(2C: C-2', C-6'); 127,7(C-1'); 130,9(C-10); 131,0(C-5); 137,1(C-2); 147,0(C-3); 153,0(C-4'); 220,7(C-17). MS m/z (%): 406 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

160c ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,76(m, 2H, 6- H_2); 3,73(s, 3H, 3- OMe); 6,69(s; 1H, 4-H); 6,83(d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 2'-H, 6'-H); és 7,14(d, 2H, $J = 8,7$ Hz, 3'-H, 5'-H); 7,06(s; 1H, 1-H); 7,41(s; 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 27,8; 28,2; 29,4; 31,6; 32,8; 40,7; 40,8; 48,4; 49,4, 55,3(OCH_3); 111,7(C-4); 116,3(2C: C-2', C-6'); 117,8(C-1); 121,0(C-4'); 128,3(C-2); 128,5(2C: C-3', C-5'); 131,0(C-10); 131,2(C-5); 144,2(C-1'); 149,1(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 451 (100, $[\text{M} + \text{MeCN} + \text{H}]^+$); 410 (51, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

160d ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 0,96(s, 3H, 18- H_3); 2,80(m, 2H, 6- H_2); 3,72(s, 3H, 3- OCH_3); 6,71(d, 2H, $J = 9,2$ Hz, 2'-H, 6'-H); 6,80(s; 1H, 4-H); 7,11(s; 1H, 1-H); 8,00(d, 2H, $J = 9,2$ Hz, 3'-H, 5'-H); 8,72(s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 27,7; 28,0; 29,5; 31,5; 32,8; 40,6; 40,7; 48,4; 49,4(C-13); 55,3(OCH_3); 112,1(C-4); 112,4(2C:

C-2' és C-6'); 122,5(C-1); 125,2(C-2); 125,9(2C: C-3' és C-5'); 131,7(C-10); 134,9(C-5); 136,8(C-4'); 151,0(C-1'); 152,6(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 421 (7, $[M + H]^+$); 493 (100, $[M + MeCN + MeOH + H]^+$).

161 Mp.: 1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm :1,06(s, 3H, 18- H_3); 2,47 és 2,81(2xm, 2H, 6- H_2); 3,77(s, 3H, 3-OMe); 6,65(d, 2H, $J = 8,3$ Hz, 2'-H és 6'-H); 6,79(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); 6,83(t, 1H, $J = 7,9$ Hz, 4'-H); 7,12(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); 7,19(t, 2H, $J = 7,4$ Hz, 3'-H és 5'-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 20,9; 25,0(C-18); 26,1; 27,9; 28,6; 32,2; 33,4; 41,1; 41,8; 49,4; 50,2(C-13); 55,8(OCH_3); 108,7(C-2); 115,6(2C: C-2', C-6'); 119,6(C-4'); 123,0(C-1); 127,8(C-4); 129,0(2C: C-3', C-5'); 133,2(C-10); 134,5(C-5); 145,5(C-1'); 151,9(C-3); 221,8(C-17). MS m/z (%): 376 (100, $[M + H]^+$).

162 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm :1,02(s, 3H, 18- H_3); 2,74(m, 2H, 6- H_2); 5,02(s, 2H, 3- OCH_2); 6,71(t, $J = 7,2$ Hz, 1H, 4'-H); 6,76(s, 1H, 4-H); 6,88(d, $J = 7,7$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,10(s, 1H, 1-H); 7,13-7,16(átfedő multipletek, 2H, 3'-H, 5'-H, NH); 7,26(m, 1H, 4''-H); 7,31(t, $J = 7,2$ Hz, 2H, 2''-H, 6''-H); 7,36(d, $J = 7,2$ Hz, 2H, 3''-H, 5''-H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm: 20,4; 24,5(C-18); 27,8; 29,3; 31,5; 32,8; 40,7; 40,8; 48,4; 49,4(C-13); 69,4(OCH_2); 113,2(C-4); 115,5(2C: C-2', C-6'); 117,6(C-1); 118,3(C-4'); 127,1(2C: C-3'', C-5''); 127,4(C-4''); 128,1(2C: C-2'', C-6''); 128,7(2C: C-3', C-5'); 129,4 és 130,3(C-2 és C-10); 131,5(C-5); 137,3(C-1''); 145,0(C-1'); 147,8(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 452 (100, $[M + H]^+$).

163 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm :0,97(s, 3H, 18- H_3); 2,30 és 2,75(2xm, 2H, 6- H_2); 5,02(s, 2H, 3- OCH_2);); 6,47(d, 2H, $J = 7,7$ Hz, 2'-H, 6'-H); 6,58(d, 1H, $J = 7,2$ Hz, 4'-H); 6,58(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); 6,98(s, 1H, NH); 7,05(t, 2H, $J = 7,7$ Hz, 3'-H, 5'-H); 7,08(d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); 7,19-7,24(átfedő multipletek, 5H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm: 20,4; 24,4(C-18); 25,5; 27,4; 28,1; 31,6; 32,7; 40,3; 41,1; 48,5; 49,3(C-13); 69,2(OCH_2); 110,9(C-2); 113,1(2C: C-2', C-6'); 116,5(C-4'); 123,0(C-1); 126,9(2C: C-2'', C-6''); 127,3(C-4''); 127,8(C-4); 128,0(2C: C-3'', C-5''); 128,5(2C: C-3', C-5'); 132,8(C-10); 135,5(C-5); 137,3(C-1''); 147,0(C-1'); 151,8(C-3); 220,6(C-17). MS m/z (%): 452 (100, $[M + H]^+$).

166 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm :0,93(s, 3H, 18- H_3); 2,62(m, 2H, 6- H_2); 4,97(s, 2H, 3- OCH_2); 6,45(s, 1H, 1-H); 6,58(s, 1H, 4-H); 7,07-7,62(átfedő multipletek, 15H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H,); 7,26(m, 1H, 4''-H); 7,31(t, $J = 7,2$ Hz, 2H, 2''-H, 6''-H); 7,36(d, $J = 7,2$ Hz, 2H, 3''-H, 5''-H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm: 20,8; 24,9(C-18); 28,1; 28,5; 29,8; 32,1; 33,3;

41,3; 48,8; 49,9(C-13); 69,8(OCH₂); 113,7(C-4); 118,7(C-1); 127,5(2C) és 128,0 és 128,4(2C) és 128,6(2C) és 128,8(3C) és 128,9 és 129,1(2C) és 130,1 és 131,2(C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-2''', C-3''', C-4''', C-5''', C-6'''); 131,8 és 132,2 és 137,0 és 138,1 és 139,1 és 139,4(C-2, C-5, C-10, C-1', C-1'', C-1'''); 146,5(C-3); 168,4(C=N); 221,2(C-17). MS m/z (%): 540 (100, [M + H]⁺).

167 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm :0,96(s, 3H, 18-H₃); 2,62(s, 2H, 6-H₂); 3,68 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,37(s, 2H, NH₂) 6,43(s; 1H, 4-H); 6,54(s, 1H, 1-H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 28,1; 28,3; 29,2; 31,7; 32,8; 40,9; 41,0; 48,5; 49,4; 55,1(3-OCH₃); 110,5; 111,4; 124,0; 131,1; 134,9; 144,7; 220,7(C-17).

169 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm :0,95(s, 3H, 18-H₃); 2,55(m, 2H, 6-H₂); 4,20(broad s, 2H, 2-NH₂); 6,29(s; 1H, 4-H); 6,49(s, 1H, 1-H); 8,66(s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 20,4; 24,5(C-18); 28,1; 28,3; 28,9; 31,7; 32,8; 40,9; 41,1; 48,5; 49,4; 111,9 és 114,1 (C-1 és C-4); 124,1 és 129,7(C-5 és C-10); 134,0(C-2); 142,2(C-3); 220,7(C-17). MS m/z (%):286 (100, [M + H]⁺).

IX. A vegyületek fizikai adatai

Szám	Vegyület képlete	Összegképlet Molekulatömeg	Hozam (%)	Op. (°C)	R _f
179		C ₂₁ H ₃₀ BF ₂ N ₅ 401,26	92	110–112	0,50 ^c
184		C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ 311,16	81	138–139	0.24 ^e
185		C ₂₁ H ₂₄ O ₃ 324,17	79	167–169	0.20 ^e
186		C ₂₃ H ₃₀ O ₂ Si 366,20	84	179–181	0.26 ^c
188		C ₃₆ H ₃₄ BF ₂ N ₅ O ₃ 633,27	88	273–275	0,42 ^f
189		C ₄₂ H ₅₄ BF ₂ N ₅ O ₃ 725,43	81	177–179	0,24 ^f

191		$C_{41}H_{52}BF_2N_5O_3$ 695,42	79	218–220	0,26 ^e
-----	---	------------------------------------	----	---------	-------------------

X. A vegyületek NMR adatai

179 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,05 (t, 6H, $J = 7,5$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,73–1,80 (átfedő multipletek, 4H); 2,33 és 2,50 (2xs, $2\times 6\text{H}$, $4\times\text{CH}_3$); 2,41 (q, 4H, $J = 7,5$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,02 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); ^{13}C -NMR δ ppm: 12,4 (2C); 13,3 (2C); 14,8 (2C); 17,2 (2C); 27,8; 28,8; 29,2; 51,0; 130,9; 132,7 (2C); 135,5 (2C); 143,6 (2C); 152,4 (2C). MS m/z (%): 382 (100, $[\text{M} - \text{F}]^+$).

184 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0,89 (s, 3H, 18- H_3); 2,76 (m, 2H, 6- H_2); 4,16 (m, 1H, 15-H); 6,44 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, 4-H); 6,52 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2-H); 7,05 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); 9,04 (s, 1H, OH); ^{13}C -NMR δ ppm: 14,7 (C-18); 25,6; 26,3; 29,0; 31,0; 37,7; 42,0; 43,1; 49,7; 53,1; 58,1; 112,8; 114,7; 126,3; 129,3; 136,8; 155,0; 214,4.

185 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,03 (s, 3H, 18- H_3); 2,75 (m, 2H, 6- H_2); 3,44 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$); 4,11 and 4,25 (2xm, $2\times 1\text{H}$, OCH_2); 4,37 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz, 15-H); 6,46 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, 4-H); 6,51 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2-H); 7,05 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 2-H); 9,03 (s, 1H, OH); ^{13}C -NMR δ ppm: 17,2 (C-18); 25,3 (2C); 28,9; 32,3; 34,6; 42,3; 43,6; 46,5; 52,9; 55,6 (OCH_2); 73,1 (C-15); 76,9 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 80,4 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 112,7 (C-2); 114,9 (C-4); 125,8 (C-1); 129,9 (C-10); 137,0 (C-5); 154,9 (C-3); 218,6 (C-17).

186 ^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.26 (s, 9H, $3\times\text{Si-CH}_3$); 2.87 (m, 2H, 6- H_2); 5.62 (s, 1H, OH); 6.67 (s, 1H, 4-H); 7.25 (s, 1H, 1-H). ^{13}C -NMR δ ppm: 0.01 (3C, $3\times\text{Si-CH}_3$); 13.8 (C-18); 21.6; 25.8; 26.3; 29.5; 31.4; 35.8; 38.1; 43.7; 47.9 (C-13); 50.4; 99.4; 101.3; 106.9, 114.3; 128.5; 131.9; 139.9; 154.8 (C-3); 220.8 (C-17)

188 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,03 (s, 3H, 18- H_3); 5,34 (s, 2H, OCH_2); 5,42 (m, 1H, 15-H); 6,32 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, 4-H); 6,50 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2-H); 6,64 (m, 2H); 7,01 (m, 2H); 7,03 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, 1-H); 7,27 (m, 2H); 7,64 (m, 2H); 8,09 (s, 2H); 8,59 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); ^{13}C -NMR δ [ppm]: 14,5 (C-18); 24,4; 28,6; 31,0; 37,7; 43,0; 44,0; 50,0; 53,2; 57,6; 61,4; 112,8; 114,6; 115,1 (2C); 118,9 (2C); 123,4; 125,6; 126,2; 129,1; 131,4 (2C); 132,5 (2C); 133,9; 136,5; 142,8; 143,9 (2C); 146,8; 154,9; 160,5; 213,6. MS m/z (%): 143 (100); 634 (80, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

189 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0,95 (t, 6H, $J = 7,5$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,01 (s, 3H, 18- H_3); 2,24 (átfedő multipletek, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,33 (átfedő szinguletek, 12H, $4\times\text{CH}_3$); 2,96 (m, 2H, 6- H_2); 4,13 (m, 1H, 15-H); 4,41 és 4,61 (2xd, $2\times 1\text{H}$, $J = 12,5$ Hz, OCH_2); 4,45 (m, 2H); 6,39 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, 4-H); 6,50 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 2-H); 7,01 (d, 1H, $J = 8,6$

Hz, 1-H); 8,10 (s, 1H, C≡CH); 9,01 (s, 1H, OH); ¹³C-NMR δ ppm: 12,7 (2C); 14,0 (2C); 14,6 (2C); 16,4; 17,2 (C-18); 25,3; 25,4; 27,2; 28,0; 28,8; 30,0; 32,3; 34,4; 42,6; 43,3; 46,5; 48,9; 53,0; 54,8; 61,6; 73,0; 112,5; 114,9; 123,9; 125,7; 130,0 (3C); 132,2 (2C); 136,0; 136,1; 137,0; 143,9 (2C); 144,3; 154,9 (2C); 218,7. MS m/z (%): 706 (100, [M - F]⁺).

191 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,95 (s, 3H, 18-H₃); 1,01 (t, 6H, *J* = 7,5 Hz, 2xCH₂CH₃); 2,26 és 2,47 (2xs, 2x6H, 4xCH₃); 2,37 (q, 4H, *J* = 7,5 Hz, 2xCH₂CH₃); 2,90 (m, 2H, 6-H₂); 3,05 (m, 2H); 4,46(m, 2H, N-CH₂); 6,79 (s, 1H, 4-H); 7,29 (s, 1H, 1-H); 7,79 (s, 1H, C≡CH/OH); ¹³C-NMR δ [ppm]: 12,4 (2C); 13,4 (2C); 13,8 (2C); 14,8 (C-18); 17,1; 21,6; 26,0; 26,4; 27,5; 28,6; 29,2; 30,3; 31,5; 35,9; 38,2; 43,8; 48,0; 50,4; 50,5; 111,5; 117,3; 118,6; 122,6; 130,8 (2C); 131,1; 132,9 (2C); 135,3 (2C); 138,7; 142,9 (2C); 147,9; 152,6; 153,7; 220,9(C-17). MS m/z (%): 696 (100, [M + H]⁺).