SZTERÁNVÁZHOZ KONDENZÁLT NITROGÉNTARTALMÚ HETEROCIKLUSOK SZINTÉZISE BIFUNKCIÓS NEMI HORMON SZÁRMAZÉKOKBÓL

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Baji Ádám

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Frank Éva

egyetemi docens

Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Szerves Kémiai Tanszék

SZTE Kémia Doktori Iskola

Szeged

2018

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés 1

2. Irodalmi előzmények 4

2.1. Kinolinszármazékok biológiai jelentősége és bifunkciós vegyületekből történő előállítási lehetőségei 4

2.2. Pirazolok biológiai jelentősége és előállítási lehetőségeik 8

2.3. Pirimidinszármazékok biológiai jelentősége és előállítási lehetőségeik 15

3. Célkitűzés 21

4. Kísérleti eredmények tárgyalása 22

4.1. Szteránvázhoz kondenzált kinolinszármazékok szintézise 22

4.2. Androsztánvázhoz kondenzált pirazolok szintézise 30

4.3. Szteránvázhoz kondenzált pirimidinszármazékok előállítása multikomponensű reakciókkal 40

5. Az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok eredményei 45

6. Általános kísérleti rész 47

7. Részletes kísérleti rész 48

8. Összefoglalás 66

9. Summary 71

10. Köszönetnyilvánítás 75

Felhasznált irodalmak 76

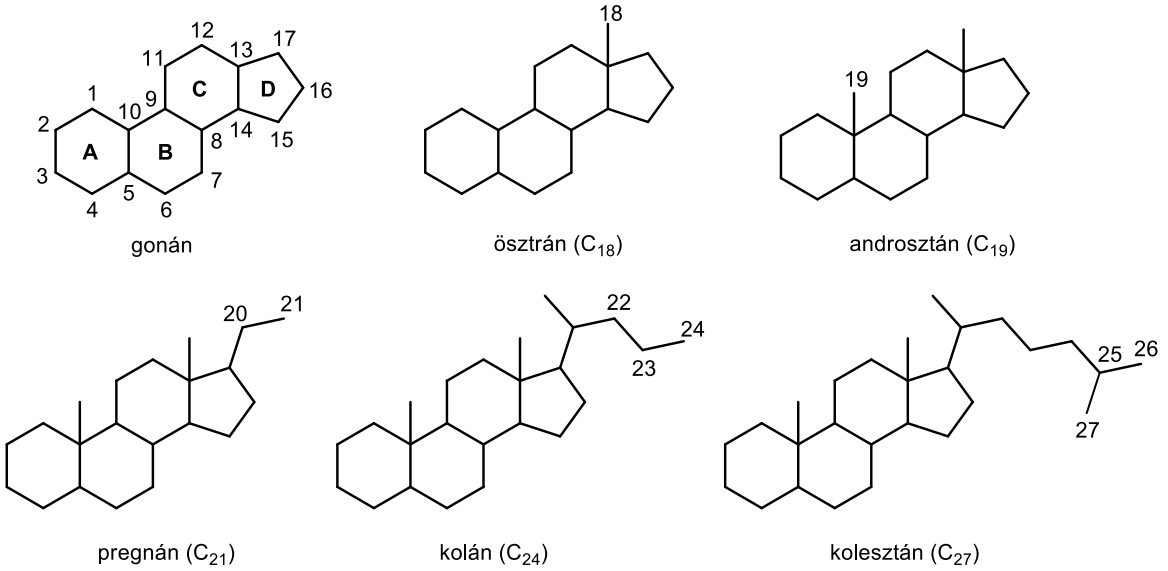
Melléklet 82

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

DEA	dehidroepiandroszteron
DHT	dihidrotesztoszteron
DK	diketon
DMF	*N*, *N*-dimetilformamid
IR	infravörös (infrared)
kat.	katalitikus mennyiségű
KE	keto-enol
MS	tömesgspektrometria (mass spectrometry)
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium-bromid
MW	mikrohullám (microwave)
NMR	mágneses magrezonancia (Nuclear Magnetic Resonance)
ox.	oxidáció
rt	szobahőmérséklet
TMSCl	trimetil-szilil-klorid
Ts	tozil-csoport
VRK	vékonyréteg-kromatográfia

1. Bevezetés

A szteroidok az élő szervezetekben megtalálható természetes szénvegyületek, melyek közös szerkezeti elemét egy 3 hattagú és 1 öttagú kondenzált gyűrűkből álló tetraciklus, az 1,2-ciklopentano-perhidrofenantrén, más néven gonánváz képezi. Az alkilszubsztituált származékok a szénatomszámuk alapján további alcsoportokba sorolhatók. A leggyakoribb alapvázakat az **1. ábra** szemlélteti. A növényekben, az állatokban és a gombákban egyaránt előforduló molekulák egyes képviselőit a biológiai hatásuk alapján is rendszerezhetjük, így megkülönböztethetünk például szterineket, szívre ható glikozidokat, szteroid szaponinokat, epesavakat, mellékvesekéreg-hormonokat, szteroid alkaloidokat és nemi hormonokat. A szteránvázas vegyületek legrégebben ismert tagja az 1815-ben *Chevreul* által az epekőből kristályos formában izolált koleszterin, amelynek felfedezése a tudományos közönség figyelmét a vegyületcsaládra irányította. A 19. század óta folyamatosan zajló kutatások eredményeképpen a több aszimmetriacentrumot is tartalmazó természetes szteroidok pontos térszerkezete és hatásmechanizmusa is ismertté vált. A szteránvázas vegyületek biológiai hatásának sokszínűsége az egyes molekulák különböző térszerkezetének, azaz a gyűrűk *cisz* vagy *transz* kapcsolódási módjának, a bennük található kettős kötések számának és helyének, az aromás gyűrű esetleges jelenlétének, valamint a vázhoz kapcsolódó eltérő funkciós csoportok minőségének, helyzetének és térállásának köszönhető.



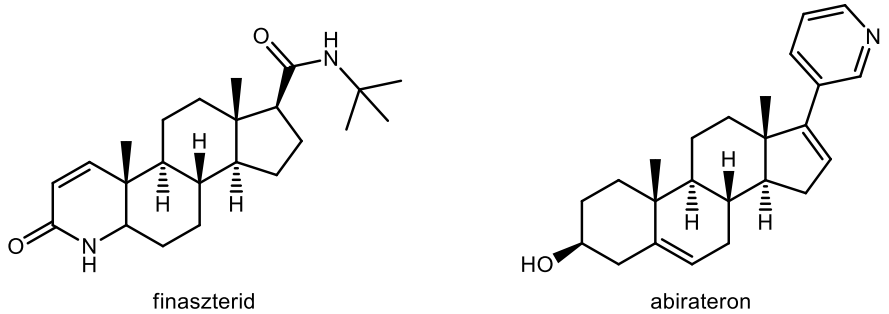
1. ábra: Néhány ismert szteroid alapváz

Az emberi szervezetben megtalálható szteroidok közül talán a legtöbbet a nemi hormon származékokat tanulmányozták. Ezen vegyületek főként az ivarmirigyekben, kisebb

mennyiségben a mellékvesekéregben termelődnek. A vegyületcsoport képviselői sokrétű hatással bírnak; szerepük van a másodlagos nemi jelleg kialakításában, befolyással vannak az anyagcserére, és szabályozzák a reproduktív szervek növekedését és működését. Az ösztrogének és a progeszteron továbbá szerepet játszanak a menstruációs ciklus szabályozásában és a terhesség fenntartásában. Az androgének anabolikus hatással is rendelkeznek, valamint az endogén szteroidogenezis során az ösztrogének előanyagaiként is felhasználódnak.[1]

Napjainkban a szteroidkutatás egyik fő irányát olyan félszintetikus nemi hormon származékok előállítása képezi, melyeknél a klasszikus, elsődleges hatás háttérbe szorul, vagy teljesen megszűnik, és egy új, teljesen más bioaktivitás kerül előtérbe. A leggyakoribb szerkezeti módosítások a nemi hormonokon lévő 3-as, 17-es, illetve 20-as helyzetű szénatomokon már eleve meglévő funkciós csoportokat érintik. Emellett gyakori az előbb említett pozíciók szomszédos (2-es, 4-es, 16-os, 21-es) szénatomjain elvégzett szubsztitúció, kihasználva a már jelen lévő funkciós csoportok kémiai reaktivitását. Az A- és D-gyűrűkön végrehajtott átalakítások a könnyebb szintetikus megvalósíthatóság mellett azért is ésszerűek, mert az itt található csoportoknak alapvető szerepük van a hormonreceptorokhoz való kötődésben, így megváltoztatásukkal feltehetően a hormonális hatás is mérséklődik.

Számos kutatás igazolta, hogy a nemi hormonok szervezeten belüli mennyisége összefüggésbe hozható a rákos megbetegedésekkel, így a magas női hormonszint szerepet játszhat a mell- és petefészekrák kialakulásában, míg a megemelkedett androgén szint a prosztatarák gyakoriságát növeli.[2–4] Ilyen esetekben terápiás megoldásként merülhet fel a szteroidok bioszintézisében résztvevő valamely enzim inhibíciója.[5–7] Napjainkban a gyógyászatban ilyen céllal használt szerek egy része heterociklusos szteránvázas vegyület, melyek közül említésre méltó a jóindulatú prosztata megnagyobbodás kezelésére szolgáló finaszterid (5α-reduktáz gátló), valamint az ugyancsak forgalomban lévő, a kasztráció-rezisztens prosztatarák terápiájában alkalmazott abirateron (citokróm P_{450}-függő 17α-hidroxiláz-$C_{17,20}$-liáz gátló) (**2. ábra**).



2. ábra: A gyógyászatban használt szteránvázas heterociklusok

A daganatos megbetegedések kezelésének egy másik lehetősége a ráksejtek osztódásának közvetlen gátlása. A sejtciklus befolyásolása és a programozott sejthalál (apoptózis) előidézése megfelelő stratégia lehet ez utóbbi előidézésére. Számos, a szakirodalomban megtalálható heterociklusos szteránvázas vegyületről bizonyított, hogy direkt antiproliferatív hatással rendelkezik.[8,9] A tumorellenes szerek fejlesztésére folyamatos a gyógyszeripari igény, nem csupán a nemkívánatos mellékhatások kiküszöbölése, de a ráksejtek gyors mutációja miatti rezisztencia következtében kialakuló hatáscsökkenés megakadályozása érdekében is.

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő Szteroidkémiai Kutatócsoport évtizedek óta foglalkozik félszintetikus szteroidok előállításával. A csoport egyik kutatási irányvonalát a citosztatikus hatású nemi hormon származékok szintézise képezi.[10–15] A szerkezetmódosítások további célja az eredeti hormonális aktivitás csökkentése vagy teljes megszüntetése a nem kívánt és kellemetlen mellékhatások kiküszöbölése érdekében.

A kísérleti tapasztalatok azt mutatják, hogy az alapvegyületeken végzett egyszerűbb változtatások (pl. kisméretű funkciós csoportok bevitele, telítetlenség kialakítása vagy megszüntetése) csak kismértékben befolyásolják a hormonális hatást. Jelentősebb módosítás (pl. gyűrűfelnyílási vagy gyűrűzárási reakciók,[16–18] az alapváz geometriájának megváltoztatása,[19] heteroatomok beépítése,[20] vagy szteroid heterociklusok kialakítása[21–23]) már nagyobb eséllyel eredményez olyan új, félszintetikus származékot, amely már nem képes kapcsolódni a hormonreceptorhoz, ugyanakkor más biológiai célmolekulával való kölcsönhatása révén egy újfajta főhatással rendelkezik. A nemi hormonok az alapvázukban található *transz* gyűrűkapcsolódás miatt síkszerű alkattal bírnak, királis jellegüknél fogva pedig jó modell vegyületekként szolgálhatnak a különböző kémiai reakciók alkalmazhatóságának tanulmányozására, e folyamatok korlátainak és szelektivitásának megismerésére.

Jelen doktori munka új típusú félszintetikus, várhatóan a hormonhatástól eltérő biológiai aktivitással rendelkező öt- és hattagú kondenzált heterociklusokat tartalmazó szteroidok szintézisén, a reakciókörülmények és a kémiai megvalósíthatóság vizsgálatán alapul.

2. Irodalmi előzmények

A szerves kémiai szintézisek egyik legfontosabb célja a kezdetektől fogva olyan vegyületek keresése, melyek új fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságokat mutatnak. A molekuláris hibridek előállítása megfelelő stratégia lehet ezen cél eléréséhez. A hibrid molekulák két vagy több különböző szerkezeti elemből épülnek fel, melyek közül legalább az egyik farmakológiai aktivitással rendelkező természetes származék. A biológiailag aktív elemek ilyen módon történő összekapcsolása más szerkezeti elemekkel napjainkban a gyógyszerkutatás, ezen belül is a rákkutatás egyik fő irányvonalát képezi. A hibridek előállításának előnye lehet, hogy az alapvegyület fizikokémiai paraméterei megváltoznak,[24] ezáltal optimalizálhatók a farmakokinetikai sajátságai is. A szakirodalomban megtalálható hibrid citosztatikumok között fellelhetünk benzimidazol, kumarin, pirimidin, pirazol, kinolin, izatin és triazol egységeket tartalmazó vegyületeket is.[25]

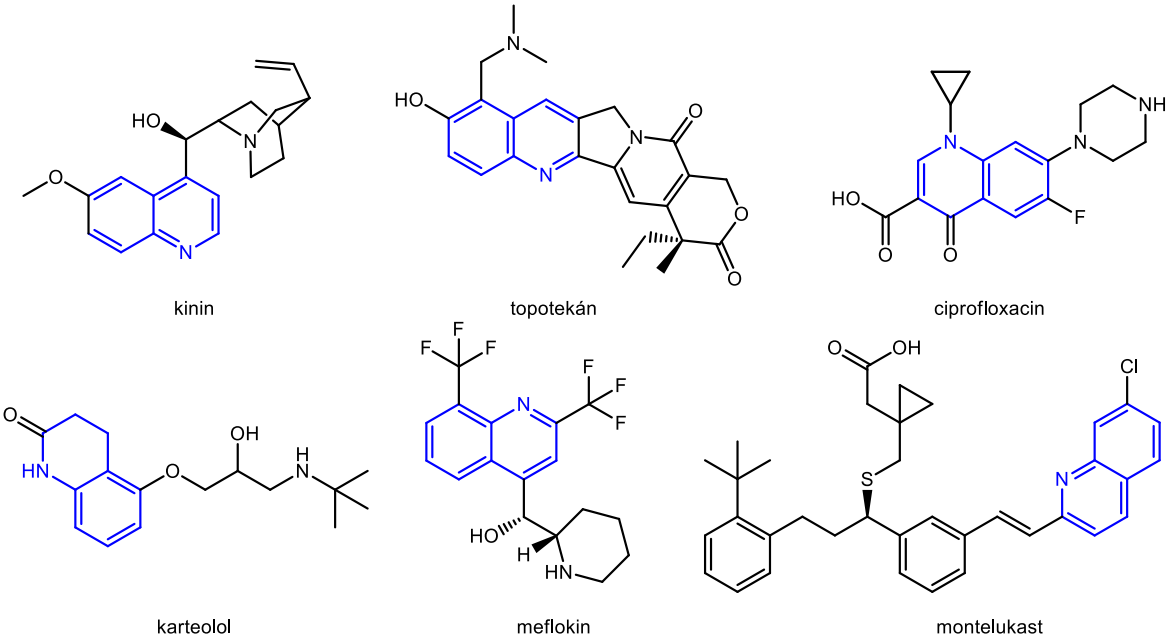
A szteroidok megfelelő komponensei lehetnek a hibrid vegyületeknek. A széleskörű természetes előfordulásuk, a merev vázszerkezetük, a változatos hatásuk és a sejtmembránon való átjutási képességük mind ideális tulajdonságok a gyógyszertervezés szempontjából.[26,27] Számos szteroidból képzett hibrid molekula esetén a receptorkötődés jelentősen módosul, ezáltal az alap hatástól lényegesen eltérő farmakológiai aktivitás kerül előtérbe, egy, az eredetitől eltérő biológiai támadásponton.[28]

Az utóbbi években számottevő figyelem irányult a szteránváz A- és D-gyűrűjéhez kondenzált heterociklusok szintézisére, köztük a pirazol(in),[10, 29–31] az (iz)oxazol(id)in,[32–34] a tiazol,[35] a piri(mi)din,[36–38] vagy a triazol[39] gyűrűt tartalmazó vegyületek előállítására. Többségükről az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok során kiderült, hogy direkt antiproliferatív, illetve gyulladásgátló[40,41] vagy antibakteriális[42] aktivitással rendelkeznek.

2.1. Kinolinszármazékok biológiai jelentősége és bifunkciós vegyületekből történő előállítási lehetőségei

A kinolin egy nitrogéntartalmú aromás heterociklus, mely a piridin benzollal kondenzált származéka. Számos természetes vegyületben előfordul, melyek közül talán legismertebb a kinin. Ennek a tiszta formában kristályos alkaloidnak a láz-, és fájdalomcsillapító, valamint a gyulladáscsökkentő hatása mellett a legismertebb a malária terápiájában való felhasználása. Napjaink gyógyászatában megtalálhatók egyéb kinolin molekularészt

tartalmazó félszintetikus és szintetikus származékok is. Említhetünk köztük továbbfejlesztett malériaellenes hatóanyagokat (klorokin, meflokin), vírusellenes (szakinavir), antibakteriális (ciprofloxacin, sparflocaxin), kardiotóniás (karteolol), asztmaellenes (montelukast) és rákellenes (topotekán, irinotekán) szereket is (**3. ábra**).[43]

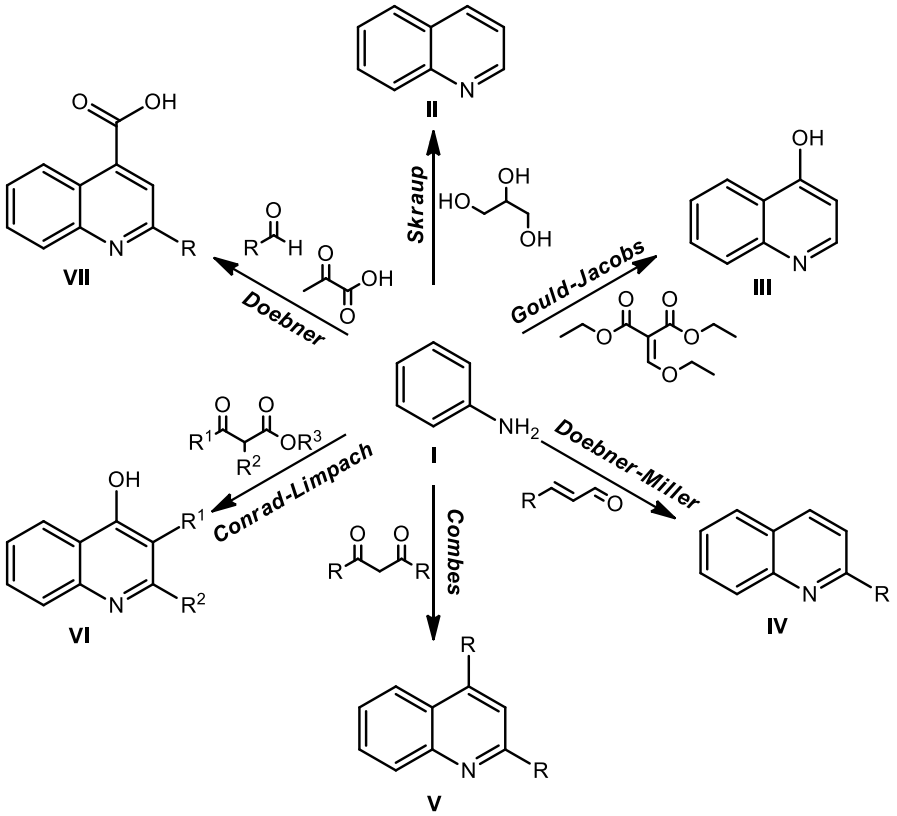


3. ábra: A gyógyászatban használt néhány kinolinszármazék szerkezeti képlete

Mindezen változatos farmakológiai aktivitás ellenére a szakirodalomban kevés példa található a szteránvázhoz kondenzált kinolinszármazékok szintézisére.[44,45]

A kinolin és szubsztituált származékainak előállítására gyakran alkalmazott módszerek anilinből (**I**) és bifunkciós molekularészt tartalmazó szerves vegyületekből indulnak ki (**4. ábra**). A *Skraup* által 1880-ban kidolgozott szintézismódszer szerint az arilamint (**I**) nitrobenzollal, kénsavval és glicerinnel hevítve kinolin (**II**) izolálható a reakció termékeként.[46,47] A *Gould-Jacobs* módszer szerint az aromás amin (**I**) és az etoximetilén-malonát reakciója melegítés hatására először hidroxikarbonsav-észtert, majd ennek lúgos közegű észterhidrolízise és hő hatására bekövetkező dekarboxileződése kinolin-4-olt (**III**) eredményez.[48] Monoalkil-szubsztituált heteroaromás származékok (**IV**) szintézisére *Doebner* és *Miller* dolgoztak ki eljárást, melyben α,β-telítetlen karbonilvegyületet reagáltatnak anilinnel (**I**).[49,50] A *Combes* által megvalósított reakcióban β-diketonokból *Schiff*-bázis intermedieren keresztül savkatalizált gyűrűzárási reakcióban 2,4-dialkilszubsztituált kinolinokat (**V**) lehet előállítani.[51,52] Hasonló szerkezetű köztiterméken keresztül képzett *Conrad* és *Limpach* anilinből (**I**) és β-ketoészterekből 2,3-diszubsztituált kinolin-4-olt (**VI**).[53] A *Doebner*-reakcióban az aromás amin (**I**) mellett

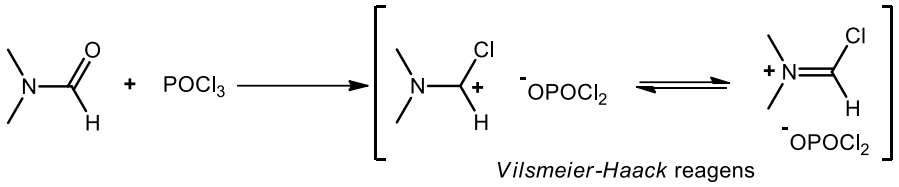
piroszőlősav és formilvegyület van jelen. A folyamat során alkilszubsztituált kinolin-karbonsavak (**VII**) keletkeznek.[54]



4. ábra: Kinolinszármazékok előállítási lehetőségei anilinből és bifunkciós molekularészt tartalmazó vegyületekből

Az említett szintézismódszerek a sokoldalúságuk ellenére számos hátrányos tulajdonsággal rendelkeznek, mint például a többlépéses reakcióút, az erélyes reakciókörülmények, a drága adalékok és a bonyolult feldolgozási folyamatok szükségessége, valamint a termékek mindezek ellenére is alacsony hozama. Ennek hatására folyamatos a törekvés az új és „tisztább" eljárások kidolgozására a kinolin molekularészt tartalmazó származékok szintézise érdekében.

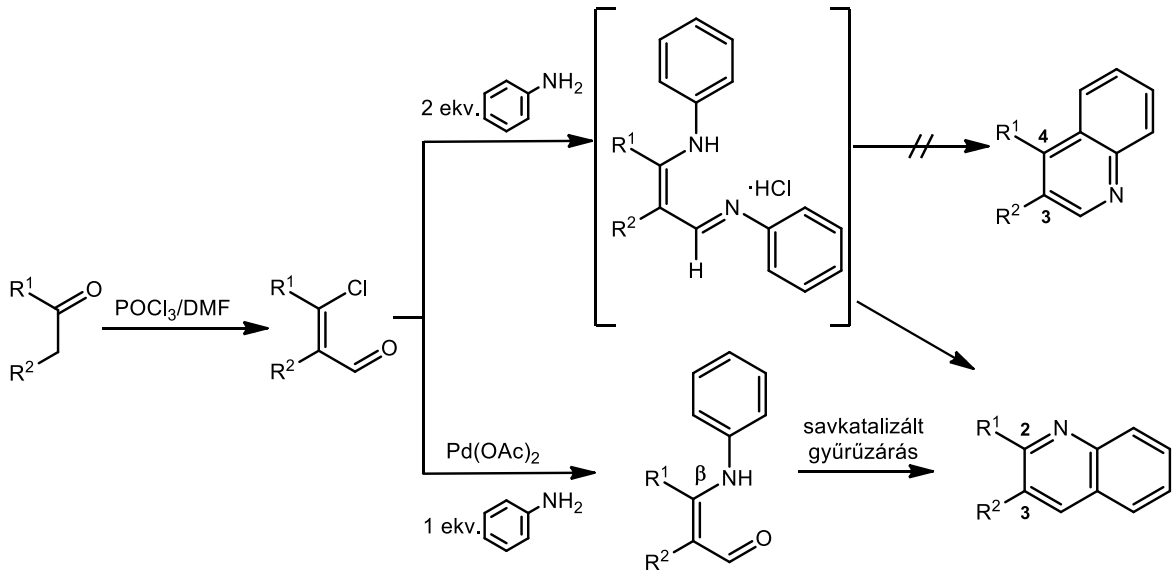
Az utóbbi években jelentős figyelem irányult a β-halovinil-aldehidekre, melyek α-helyzetű metiléncsoportot tartalmazó ketonokból a *Vilsmeier-Haack* reagenssel egyszerűen előállíthatók. A reakciókban *in situ* képződő komplex valamilyen szervetlen savhalogenidből ($SOCl_2$, $POCl_3$, PBr_3) és *tercier* amidból (például *N,N*-dimetilformamid (DMF)) keletkező sószerű adduktum (**5. ábra**).[55]



5. ábra: A $POCl_3$ és DMF elegyéből *in situ* képződő reagens

Az alacsony hőmérsékleten, általában $POCl_3$ és DMF reakciójával előállított elektrofil sajátságú vegyület (*N,N*-dimetil-klórmetilén-imíniumsó) a reaktivitásából adódóan igen változatos átalakításokban alkalmazható. Formilezhetők vele aromás és heteroaromás rendszerek, emellett reakcióba vihető karbonilvegyületekkel és származékaikkal is.[56–58] A megfelelő szerkezetű ketonokból a reagenssel β-klórvinil-aldehidek nyerhetők, melyek azaarének szintetikus előállításakor értékes kiindulási anyagként szolgálnak.[59–61]

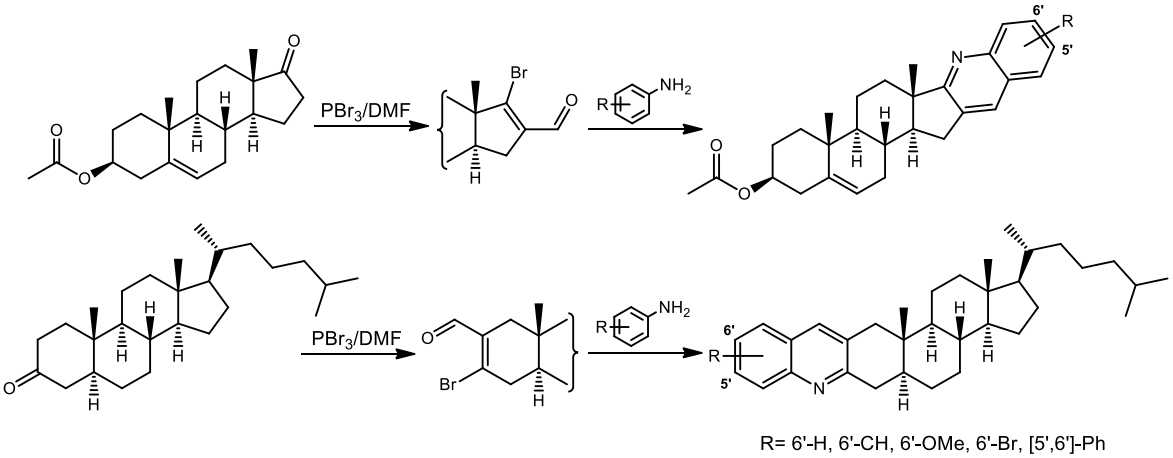
A β-halovinil-aldehid 2 ekvivalens aromás aminnal reagálva *N*-arilénaminoimin-hidrogénhalogenid intermediert szolgáltat, melynek oldószeres közegű[62] vagy oldószermentes[63] termolízise régiószelektíven 2,3-diszubsztituált kinolint eredményez. A reakcióban 3,4-diszubsztituált heterociklusos származék keletkezését nem tapasztalták (**6. ábra**). Palládium(II)-acetát katalizátort alkalmazva a β-halovinil-aldehidekből szelektíven, a formilcsoporthoz képest β-helyzetű arilaminok képezhetők.[64,65] A katalitikus folyamatban kapott eredmények alapján számos kutatócsoport kétlépéses szintézisút kifejlesztésén dolgozott a kinolin heterociklusok szintézisének céljából. Az *N*-arilaminovinil-aldehidek előállításához keresztkapcsolásos reakciókat alkalmaztak, majd a kapott termék savkatalizált gyűrűzárásával kinolinszármazékokat nyertek.[62]



6. ábra: 2,3-diszubsztituált kinolinszármazékok előállítási lehetőségei β-klórvinil-aldehidekből

Megkísérelték ezt a szintézisutat egy lépésben is végrehajtani, de konvencionális fűtés alkalmazásakor a reakcióidő megnövekedett,[66,67] míg mikrohullámú besugárzás hatására a folyamat során számos melléktermék képződését tapasztalták.[68]

2012-ben *Gogoi* és munkatársai arról számoltak be, hogy *Vilsmeier-Haack* reakció segítségével, PBr_3 és DMF alkalmazásával kloroformos forralás mellett szteránvázas β-brómvinil-aldehidek szintézisét végezték el (**7. ábra**).[63]



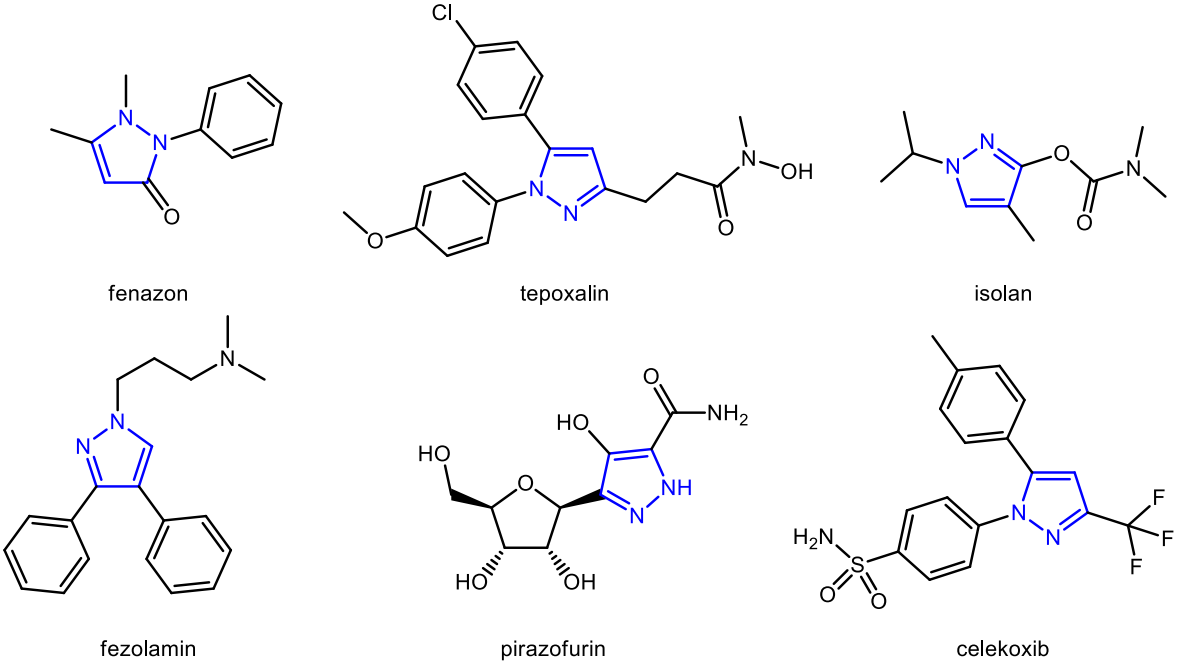
7. ábra: Szteránvázhoz kondenzált kinolinszármazékok

A dehidroepiandroszteron-3β-acetát D-gyűrűjén, valamint az 5α-kolesztanon A-gyűrűjén kialakított bifunkciós molekularészt tartalmazó kiindulási anyagokat mikrohullámú besugárzás mellett anilinnel és különböző szubsztituált anilinszármazékokkal reagáltatták. Az oldószermentes közegben végzett kísérletek Δ^5-androszténváz D- és kolesztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált kinolinszármazékokat eredményeztek kiváló hozamokkal, az aromás amin szubsztituensétől függetlenül. Az előállított 10 származékot *in vitro* antibakteriális hatásvizsgálatnak vetették alá, mely során a dehidroepiandroszteronból képzett vegyületek közül több, a referenciaként alkalmazott aminoglikozid antibiotikummal (gentamicin-szulfát) összemérhető aktivitást mutatott.

2.2. Pirazolok biológiai jelentősége és előállítási lehetőségeik

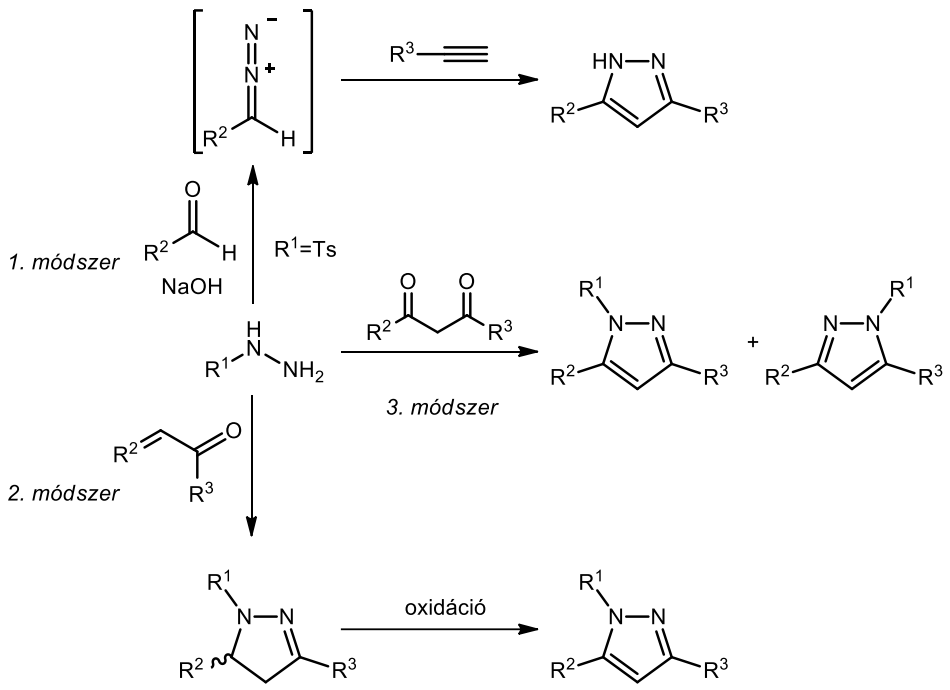
A pirazolok öttagú, két nitrogénatomot tartalmazó planáris szerkezetű heteroaromás vegyületek. Természetes előfordulásuk az 1950-es évekig nem volt ismert, míg 1954-ben *Kosuge* és *Okada* a kaméleonvirágból 3-*n*-nonilpirazolt izoláltak, megcáfolva ezzel a korábbi nézetet. Később ugyanezen kutatócsoport pirazol szerkezeti elemet tartalmazó aminosavat vont ki görögdinnye magjaiból.[69,70] A szintetikus pirazolszármazékok között ismertek antibakteriális, gyulladáscsökkentő (tepoxalin, celekoxib), antidepresszáns

(fezolamin), görcsoldó-, és rákellenes (pirazofurin) hatásúak, de a heterociklus ugyancsak megtalálható növényvédő szerekben (isolan), állatgyógyászati készítményekben és színezékekben (**8. ábra**). [71–75]



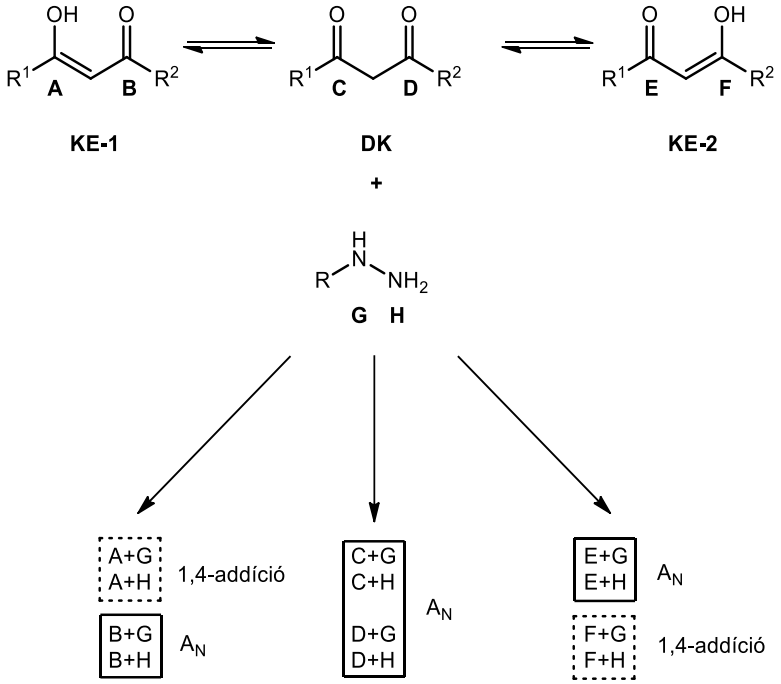
8. ábra: A gyakorlatban alkalmazott néhány pirazolszármazék szerkezeti képlete

A heterogyűrű szintézisét először 1883-ban *Knorr* végezte el, aki kinolinszármazékok előállítása közben azt tapasztalta, hogy a reakcióban 2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (fenazon) (**8. ábra**) keletkezik.[76] Az izolált származék jelentős láz- és fájdalomcsillapító hatással rendelkezett, így a tudományos érdeklődés a pirazolkémia felé fordult. 1898-ban *von Pechmann* diazometánból és acetilénből sikeresen állította elő a szubsztituálatlan pirazolt.[77] A szubsztituált pirazolok szintézisére számos lehetőség áll rendelkezésre. A leggyakrabban alkalmazott módszer a hidrazinból vagy szubsztituált hidrazin-származékokból kiinduló előállítás (**9. ábra**). Az aldehidek tozilhidrazinnal képzett tozilhidrazonjaiból lúgos közegben *in situ* diazoalkán 1,3-dipólusok képződnek, melyek cikloaddíciós folyamatban terminális alkin dipolarofilekkel pirazolokat eredményeznek (**9. ábra**, *1. módszer*).[78] Hasonlóan, kétlépéses szintézisúton lehet elérni a kívánt pirazolokat, ha a hidrazinokat α,β-telítetlen ketonokkal reagáltatjuk (**9. ábra**, *2. módszer*). A folyamat első lépésében pirazolin termék keletkezik, melynek oxidációja a kívánt pirazolhoz vezet.[79]



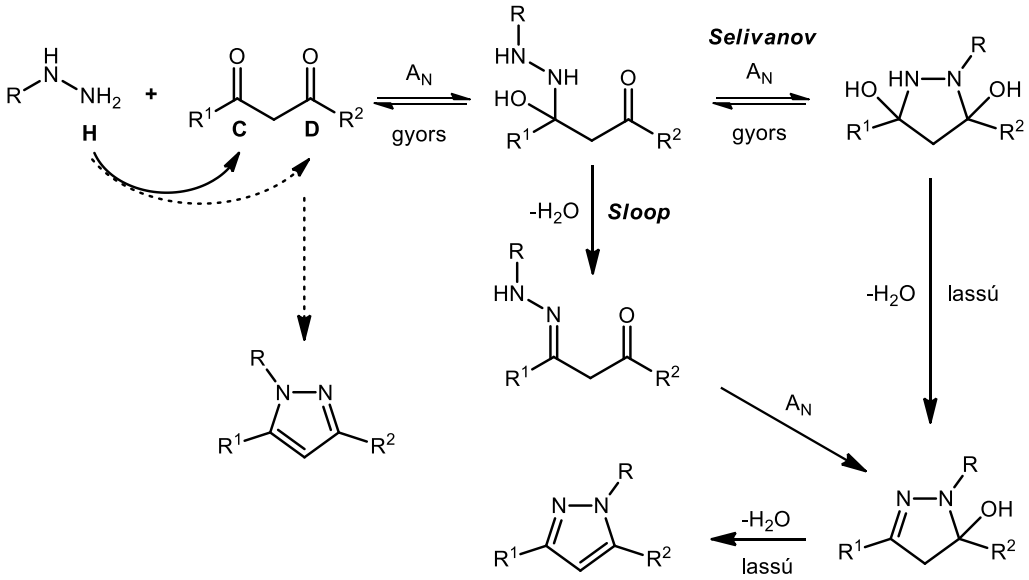
9. ábra: Szubsztituált pirazolok szintézise hidrazinszármazékokból

A heterogyűrű kialakításának egyik legalkalmasabb módszere azonban máig a *Knorr* által kidolgozott szintézis, mely 1,3-dikarbonilvegyületek és hidrazinok savas közegű reakcióján alapul (**9. ábra**, *3. módszer*).[80] Aszimmetrikus β-diketonok esetén a folyamatban két régióizomer keletkezésére van lehetőség, azonban ezek arányai nagy mértékben függenek az alkalmazott reakciókörülményektől. A folyamat mechanizmusának felderítésére sokan tettek kísérletet. A kiindulási vegyületre jellemző tautoméria miatt aszimmetrikus molekula esetén két keto-enol (**KE-1** és **KE-2**) és egy dikarbonil (**DK**) forma létezik (**10. ábra**). Mindhárom formának két-két aktív centruma van (**A** és **B**, **C** és **D**, **E** és **F**). A hidrazinnak a binukleofil jellegéből adódóan mindkét nitrogénje (**G** és **H**) alkalmas nukleofil addíció (A_N) és 1,4-addíció kivitelezésére is, így elméletileg összesen 12 kombináció eredményezheti a termékeket.[81]



10. ábra: 1,3-dikarbonilvegyületek és hidrazinszármazékok lehetséges reakciói

Selivanov és munkatársai acetilaceton és hidrazin vagy metilhidrazin reakciójának „stopped-flow" NMR vizsgálatakor azt tapasztalták, hogy az enolos molekularész nem reagál a hidrazinnal, amely az 1,4-aza-*Michael*-addíciós folyamatok lehetőségét kizárja.[82] A ^{1}H-NMR mérések alapján a reakció első két, gyors lépésében a hidrazinszármazék nukleofil addíciója 3,5-dihidroxipirazolidin köztiterméket eredményez (**11. ábra**).



11. ábra: A dikarbonil vegyületekből képződő pirazolok reakciójának feltételezett mechanizmusai

Az ezt követő lassú vízeliminációs lépésekben először hidroxipirazolin, majd a második, szintén lassú dehidratációval pirazolszármazék képződik. Amennyiben a hidrazinszármazék

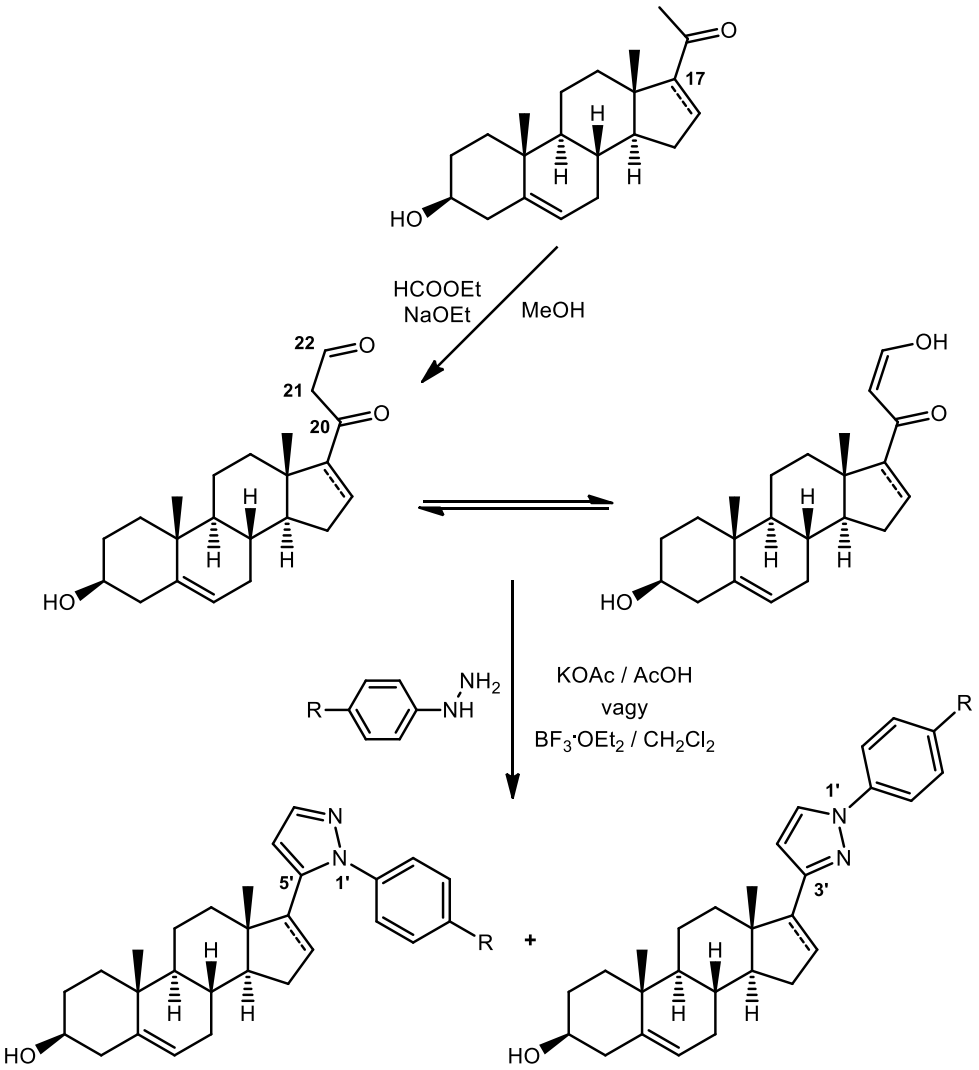
a másik karbonilszénre (**D**) intéz nukleofil támadást, akkor a másik régióizomer keletkezik (**11. ábra**).

Sloop és munkatársai fluortartalmú 1,3-diketonok és arilhidrazinok reakcióit követték ^{19}F-NMR spektroszkópiás módszerrel.[83] A reakciók során az első nukleofil addíciós lépést követően vízeliminációt tapasztaltak, mely után egy fenilhidrazon köztiterméket tudtak kimutatni (**11. ábra**). A második nukleofil addíciós lépést követően a *Selivanov* és munkatársai által meghatározott reakcióúton zajlik tovább a folyamat, 5-hidroxi-2-pirazolin intermedieren keresztül. Ugyancsak alátámasztja a két feltételezett mechanizmust az a tény, hogy az arilhidrazinok esetén a terminális nitrogénatom (**H**) nukleofilitása nagyobb, mint a köztes nitrogénatomé (**G**), mivel az utóbbi elektronsűrűségét a nemkötő elektronpárjának az aromás gyűrűvel való konjugációja csökkenti.[84]

Oldat fázisban a β-dikarbonil vegyületek tautomer egyensúlyát döntően az oldószer polaritása és protikus jellege, valamint a közeg pH-ja befolyásolja.[83,85,86] A kisméretű R funkciós csoportokat tartalmazó vegyületek szerves oldószerekben főként – a molekulán belül kialakuló H-híd kötés miatt – a kevésbé poláris keto-enol (**KE**) formában vannak jelen, emellett az elegyben csak néhány százalékban létezik a dikarbonil (**DK**) tautomer. Az oldószer polaritásának növelésével a **DK** forma nagyobb oldatbeli arányával lehet számolni. Az alacsony pH, valamint a nagyobb térkitöltésű R csoportok jelenléte szintén ebbe az irányba tolja el a tautomerek egyensúlyát. A β-ketoaldehidek esetén gyakran megfigyelhető, hogy az egyik pirazol régióizomer nagyobb mennyiségben keletkezik a másikhoz képest. Ez a megfigyelés az aldehid szénatom nukleofilekkel szembeni nagyobb reaktivitásával magyarázható.[81] A reakció régiószelektivitását azonban az alkalmazott oldószer és a pH ilyen esetekben is befolyásolhatja.

Szteránvázas pirazolszármazékok szintézisére a szakirodalomban számos példa található. Fellelhetők köztük a váz A- és D-gyűrűjéhez kondenzált, valamint a D-gyűrűhöz kapcsolódó pirazol egységet tartalmazó vegyületek is. A Szteroidkémiai Kutatócsoportban korábban 17-*exo*-pirazolilszármazékok szintézisét végezték el. A vázhoz kapcsolódó heterociklusok előállításához pregnenolonból, illetve pregnadienolonból *Claisen*-kondenzációval etil-formiáttal és nátrium-etiláttal kialakított β-ketoaldehideket használtak fel. A kiindulási bifunkciós vegyületeket ezután arilhidrazin-hidroklorid sókkal KOAc jelenlétében, ecetsavas közegben reagáltatták (**12. ábra**).[87,88] A gyűrűzárások eredményeként mindkét lehetséges régióizomer keletkezését tapasztalták. A főtermék minden esetben a 1′,5′-diszubsztituált régióizomer volt, melyet az aldehid karbonil szénatomjának nagyobb reaktivitásával magyaráztak. A kísérleteket *Lewis*-sav ($BF_3 \cdot OEt_2$)

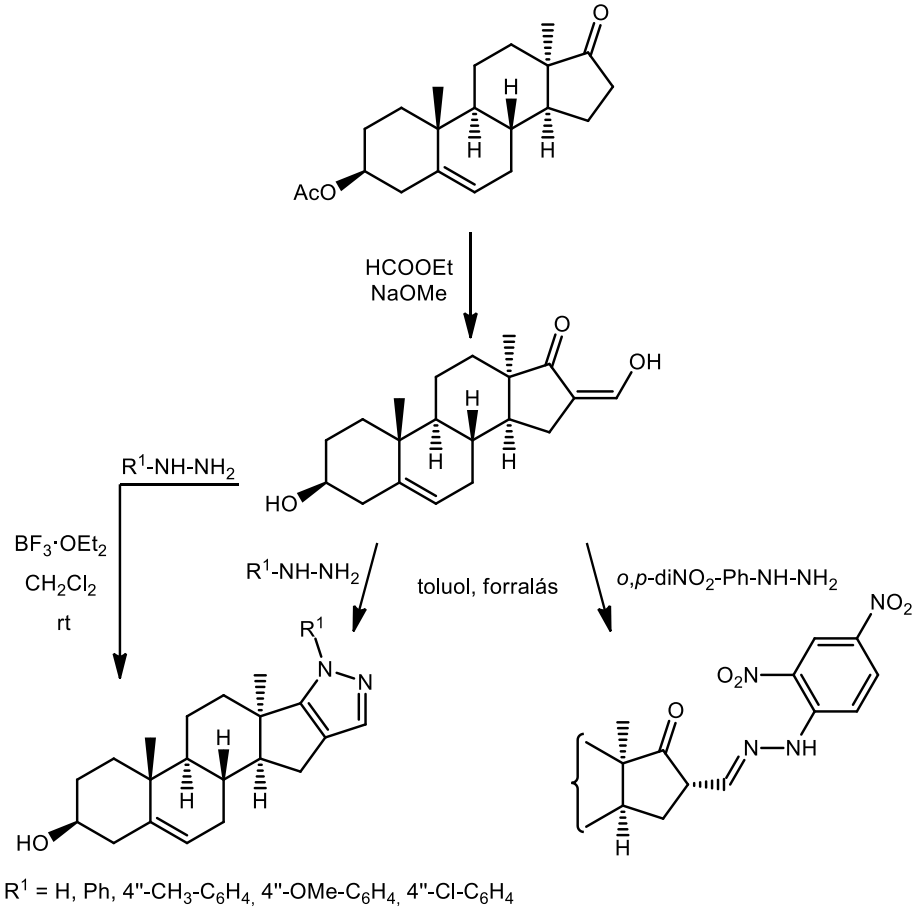
hozzáadásával megismételve azt tapasztalták, hogy a megváltozott körülmények hatására az 1′,3′-diszubsztituált izomer képződése volt számottevő. A különböző termékeloszlást a kétféle oldószerrendszerben érvényesülő eltérő tautomer egyensúllyal értelmezték.



12. ábra: Szteránvázas 17-*exo*-pirazolilszármazékok szintézise

A gyűrűzárási reakciókban ugyancsak megfigyelték az arilhidrazin fenilcsoportján lévő *para*-helyzetű funkciós csoport elektronikus karakterének befolyását a termékeloszlásra. Elektronvonzó szubsztituenst tartalmazó reagensek esetén az 5′-származékok, míg elektronküldő funkciós csoporttal rendelkezők esetén a 3′-pirazolil termékek nagyobb mennyiségű képződését tapasztalták. A szubsztituenshatást azzal magyarázták, hogy az elektronküldő csoportok esetén a reagens terminális nitrogénatomjának nukleofilitása megnövekszik, így a C-20 keto- és a C-22 formilcsoporttal is képes reakcióba lépni.

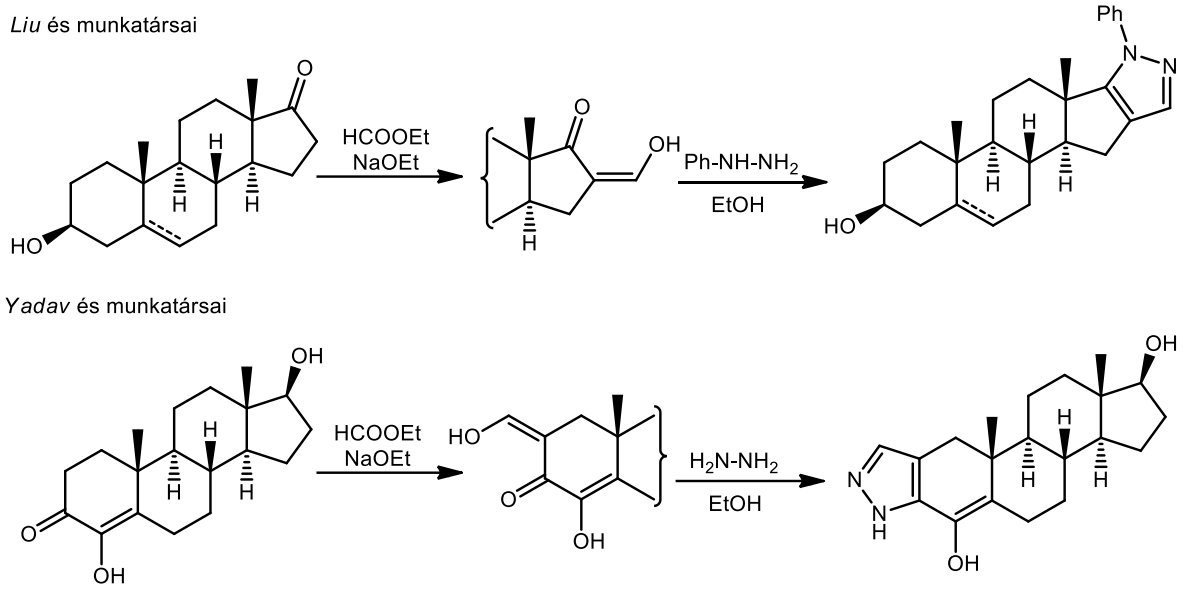
Wölfling és munkatársai a 13-epi-dehidroepiandroszteron-3β-acetátból kiindulva a szteránváz D-gyűrűjén 16-os és 17-es helyzetben alakították ki a β-ketoaldehid molekularészt az előbbiekben ismertetett *Claisen*-kondenzációs módszerrel (**13. ábra**).[89]



13. ábra: A 13-epi-androszt-5-én vázhoz kondenzált pirazolok szintézise

A kiindulási, bifunkciós molekularészt tartalmazó vegyület hidrazin-hidráttal, illetve szubsztituált arilhidrazinokkal végbemenő, toluolban történő forralással végzett gyűrűzárása a célvegyület egyetlen régióizomerét eredményezte (**13. ábra**). Az *o,p*-dinitro-fenilhidrazin reagens használatakor azonban kizárólag fenilhidrazon keletkezett. A kondenzált heterociklus kialakítását ezután megkísérelték CH_2Cl_2 oldószerben $BF_3 \cdot OEt_2$ hozzáadásával szobahőmérsékleten elvégezni, mely során minden esetben a kívánt pirazolszármazékot kapták.

Liu és munkatársai epiandroszteron és dehidroepiandroszteron formilezésével nyert β-ketoaldehideket fenilhidrazinnal, etanolos forralás mellett reagáltatva, régiószelektíven androsztánvázhoz kondenzált pirazolokat állítottak elő[90] (**14. ábra**). A vegyületek egy női emlőrák sejtek által is termelt angiogenezist indukáló növekedési faktor hatásos inhibitorainak bizonyultak.

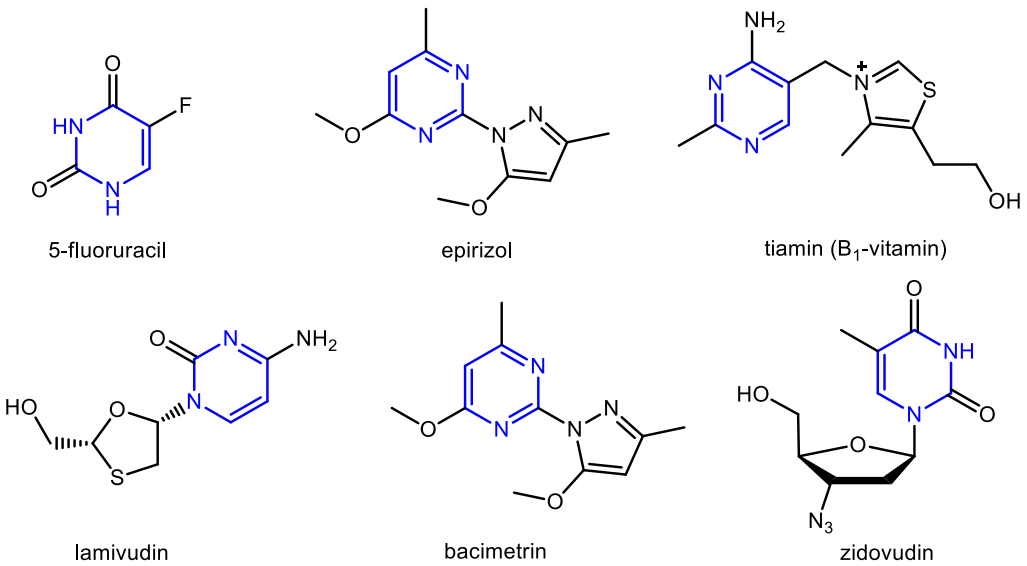


14. ábra: Szteránvázhoz kondenzált pirazolok előállítása etanolos közegben

Yadav és munkatársai a szakirodalomban kevésbé gyakori, A-gyűrűhöz kondenzált pirazolszármazék szintézisét végezték (**14. ábra**).[7] A 4,17β-dihidroxi-androszt-4-én-3-on 2-formil származékát hidrazin-hidráttal reagáltatva pirazol gyűrűt alakítottak ki. Az előállított származék jelentős mértékben gátolta a szteroidok bioszintézisében résztvevő aromatáz enzim működését.

2.3. Pirimidinszármazékok biológiai jelentősége és előállítási lehetőségeik

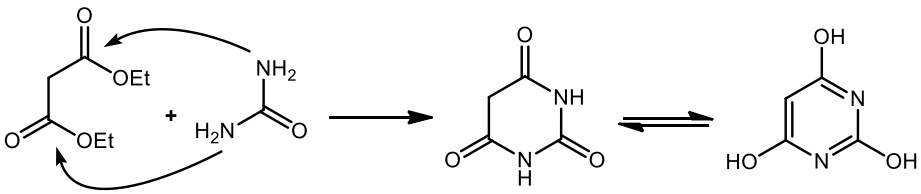
A pirimidin (1,3-diazin) egy 2 nitrogénatomot tartalmazó hattagú gyűrűből álló aromás vegyület. A pirimidinek számos természetes előfordulása közül a legismertebb az örökítőanyag alkotóiként betöltött szerepük. A három pirimidin nukleobázis közül a timin csak a DNS-ben, az uracil csak az RNS-ben, a citozin mindkettőben megtalálható. A pirimidin gyűrűt tartalmazó molekulák széles biológiai hatásspektrummal rendelkeznek. Számos farmakológiailag aktív vegyület tartalmazza ezt az egységet. Találhatók köztük antibakteriális (bacimetrin), antimikrobális, gyulladáscsökkentő (epirizol), rákellenes (5-fluoruracil), vírusellenes hatásúak (lamivudin, zidovudin), de a vegyületcsaládba sorolhatók a barbiturátok és a B_1-vitamin is (**15. ábra**).[91–93]



15. ábra: A gyógyászatban használt néhány pirimidinszármazék szerkezeti képlete

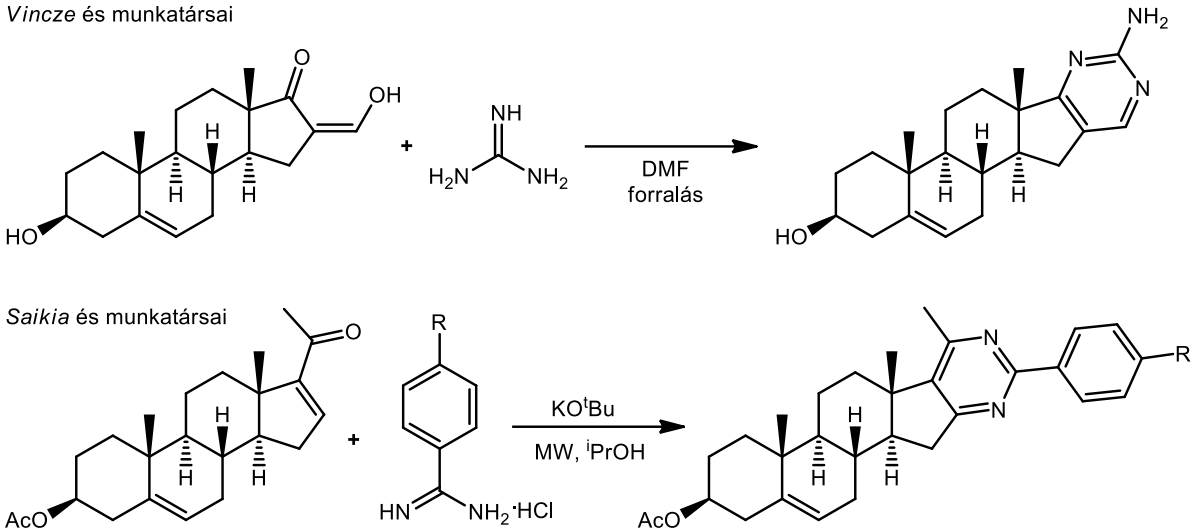
A pirimidin származékai már a 19. század elején ismertek voltak, első laboratóriumi szintézisükre azonban 1879-ig várni kellett, amikor *Grimaux* karbamidból és malonsavból barbitursavat állított elő $POCl_3$ jelenlétében.[94] A figyelem ezután a heterociklus tanulmányozására irányult, melynek hatására *Pinner* 1884-ben etil-acetoacetátból és szubsztituált amidinekből pirimidinszármazékokat szintetizált.[95]

A pirimidinre, mint hereoaromás vegyületre a nagyfokú stabilitás jellemző, így származékai szintézisére kevésbé járható az az út, mely során alapvegyületből kiindulva új szubsztituensek beépítésével hozzuk létre az új molekulát. A heterogyűrűn esetleg jelenlévő funkciós csoportok esetén ugyan lehetőség van keresztkapcsolásos reakcióval funkcionálni a heterociklust, de a szintetikus stratégiák zöme mégis a több reaktánsból kiinduló gyűrűzárási reakciókra épül.[96,97] A kétkomponensű reakciók során egy 1,3-dikarbonilvegyületből (esetleg α,β-telítetlen karbonilvegyületből) és egy N-C-N fragmenst (amidinek, karbamid, tiokarbamid, guanidin) tartalmazó vegyületből állíthatók elő pirimidinek. Ily módon barbitursav vagy szubsztituált származékai nyerhetők malonészter vagy helyettesített vegyületei és karbamid kétszeres nukleofil acil szubsztitúciós reakciójával (**16. ábra**).



16. ábra: Barbitursav előállítása malonészterből és karbamidból

Szteránvázhoz kondenzált pirimidinek 1,3-dikarbonil vegyületekből és N-C-N fragmenst tartalmazó származékokból történő előállításra a Szteroidkémiai Kutatócsoportban is történtek kísérletek. *Vincze* és munkatársai 16-hidroximetilidén-dehidroepiandroszteron és guanidínium-karbonát reakciójával az androszt-5-én váz D-gyűrűjéhez kondenzált heterociklusos származékot szintetizáltak (**17. ábra**).[98]

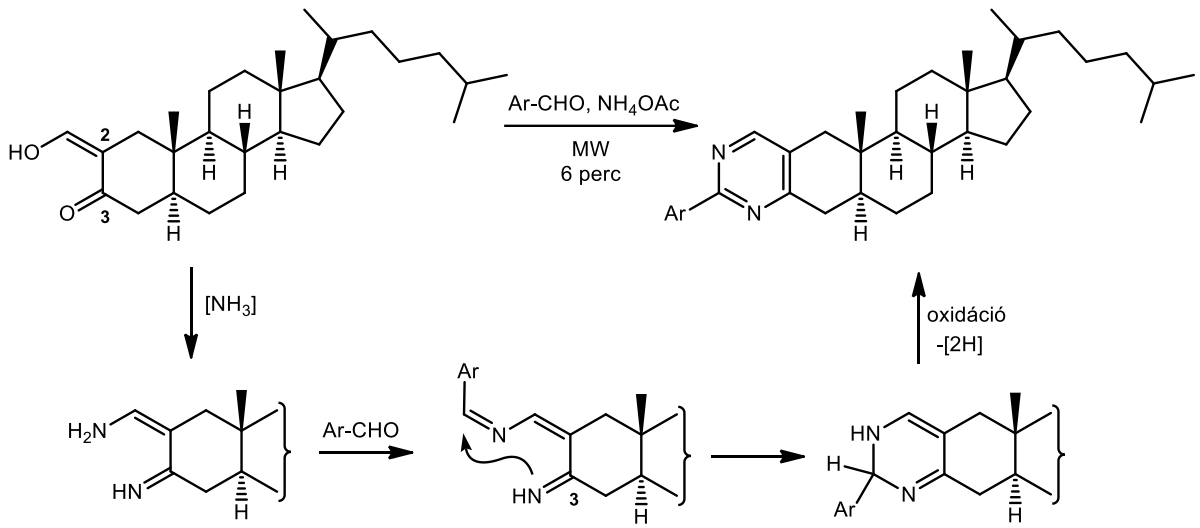


17. ábra: Szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált pirimidinszármazékok szintézise

Saikia és munkatársai pregnadienolon-acetát és szubsztituált benzamidin-hidroklorid származékok báziskatalizált, izopropil-alkoholos közegű, mikrohullámmal aktivált reakcióival D-gyűrűhöz kondenzált arilpirimidineket kaptak (**17. ábra**).[99]

A heterogyűrűk nagymértékben funkcionalizált származékainak kialakítására jelenleg az egyik legelterjedtebb szintetikus stratégia a multikomponensű reakciók alkalmazása.[97,100,101] A folyamatokban legalább három reakciópartner egyidejűleg vesz részt, melyek atomjainak nagy része beépül az újonnan képződő molekulába. A magas atomhasznosítás mellett a multikomponensű reakciók másik előnye az, hogy egylépéses folyamatok, így csökken a tisztítási műveletek száma, ezáltal idő- és költséghatékonyabbak a hagyományos kétkomponensű reakciókhoz képest.

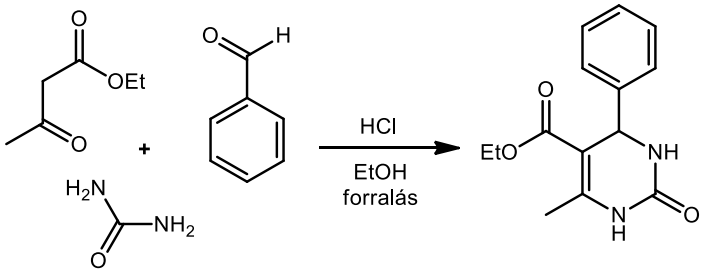
2009-ben *Barthakur* és munkatársai kolesztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált pirimidinszármazékok multikomponensű reakcióval történő előállításáról számoltak be.[102] A szilikagél hordozón, szilárd fázisban, 6 perces mikrohullámú besugárzással végzett szintézisek során 2-hidroximetilidén-5α-kolesztán-3-ont, szubsztituált benzaldehideket és ammónium-acetátot 1:2:2 mólarányban alkalmazva a kívánt kondenzált heterociklusos származékokat 78–88%-os hozamokkal nyerték (**18. ábra**).



18. ábra: Koleszténváz A-gyűrűjéhez kondenzált arilpirimidinek előállítása

A reakció első lépésében a melegítés hatására az ammónium-acetátból ammónia szabadul fel, mely a formil- és karbonilcsoportokkal kondenzációs reakciókban énamino-imin molekularészt alakít ki. Az amin és az arilaldehid addícióját és egy vízkilépést követően diimin köztitermék keletkezik. A 3-as helyzetű szénatomhoz kapcsolódó imin-nitrogén nemkötő elektronpárja ezután nukleofil támadást intéz az aromás gyűrű melletti parciálisan pozitív szénatomra, mely gyűrűzárás után egy dihidropirimidin származékot eredményez. A folyamatot egy autooxidációs lépés zárja.

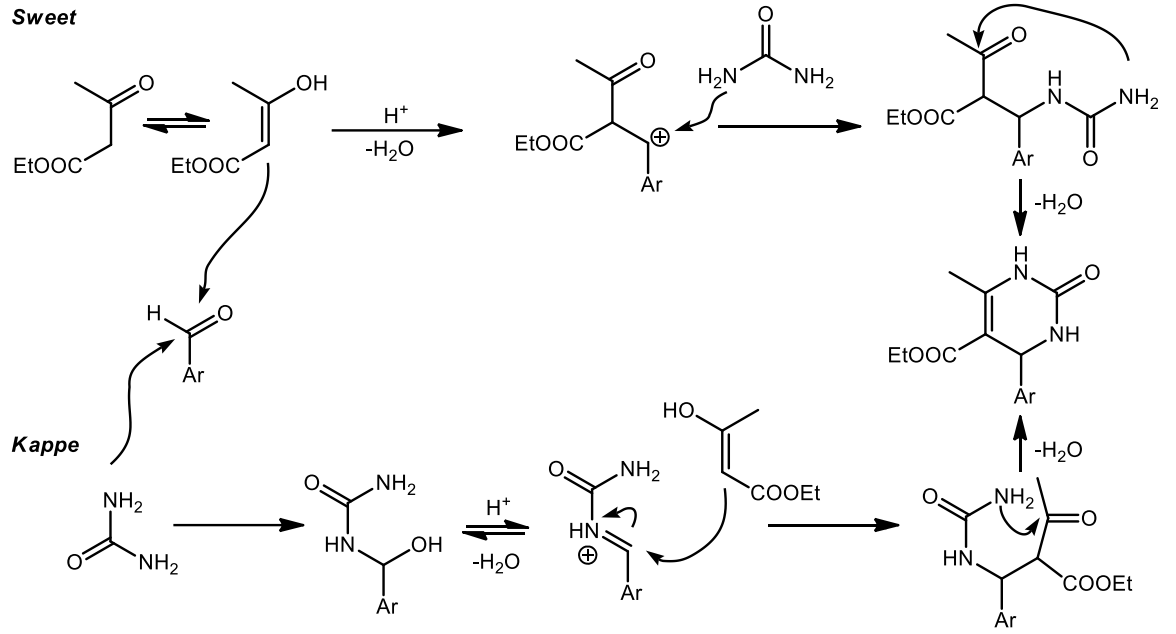
A szakirodalomban dihidropirimidinonok multikomponensű reakciókkal történő előállítására is található példa. A heterociklus kialakításának elterjedt módszere a *Biginelli*-reakció, amely egy dikarbonilvegyületből (a klasszikus reakcióban etil-acetoacetát), egy aromás aldehidből és karbamidból kiinduló, *Brønsted* vagy *Lewis*-sav által katalizálható folyamat (**19. ábra**).[103–107]



19. ábra: A klasszikus *Biginelli*-reakció

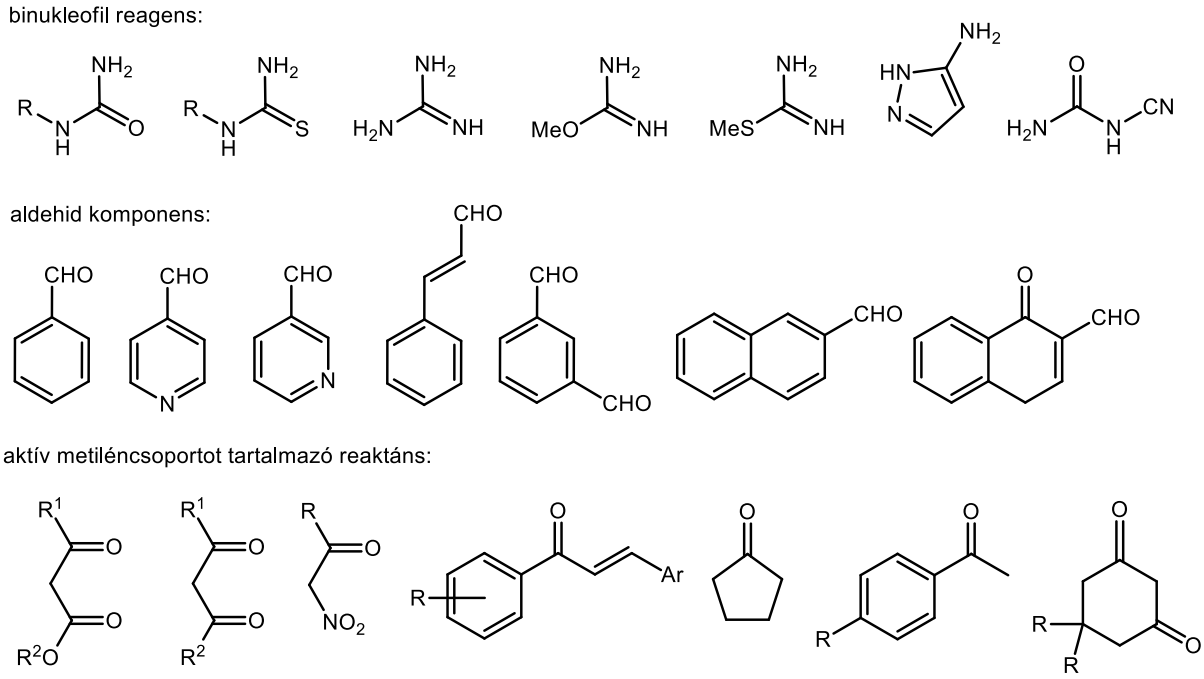
A reakció mechanizmusára vonatkozóan többféle teória is született, melyek közül a legismertebbek a *Sweet* és *Fissekis* által 1973-ban, valamint a *Kappe* által 1997-ben javasolt reakciómechanizmusok (**20. ábra**).[108,109] A korábbi elmélet szerint az első, és egyben sebességmeghatározó lépés az etil-acetoacetát és az aldehid között végbemenő savkatalizált

aldolkondenzáció, mely során karbokation képződik. Ezt követi a karbamid nukleofil addíciója a pozitív töltést hordozó szénatomra. A keletkező intermedier gyors dehidratáció után a kívánt dihidropirimidinont eredményezi.



20. ábra: A *Biginelli*-reakció lehetséges mechanizmusai

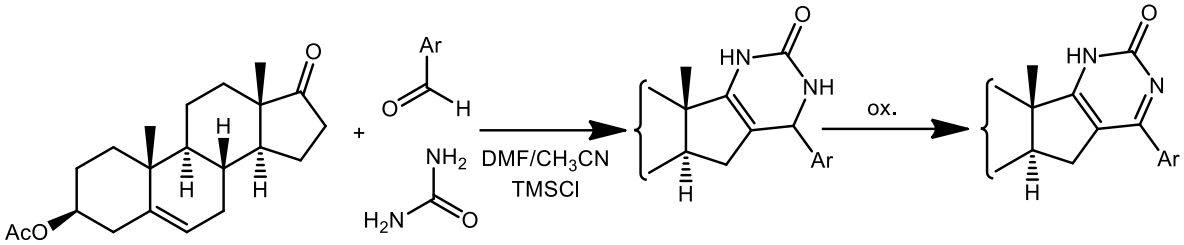
A másik (*Kappe*) elmélet első lépése a karbamid nukleofil addíciója az aldehid karbonil szénatomjára. A létrejövő intermedieren protonálódást követő vízkilépés hatására kialakul egy pozitív töltésű imínium ion. Végül az etil-acetoacetát az imin szénatomjára történő addíciója és egy intramolekuláris kondenzáció vezet a heterociklushoz.



21. ábra: A módosított *Biginelli*-reakciókhoz használható komponensek néhány képviselője

A *Biginelli*-reakciónak számos módosított változata ismert. Binukleofil reagensként karbamid, tiokarbamid, guanidin és ezek szubsztituált származékai, valamint amidinek, aldehid komponensként aromás és heteroaromás aldehidek, aktív metiléncsoportot tartalmazó reaktánsként pedig aldehidek, ketonok, karbonsav-észterek széles köre használható fel (**21. ábra**).[105-107]

Wang és munkatársai ösztron-3-metiléter, 3β-acetoxi-epiandroszteron és 3β-acetoxi-dehidroepiandroszteron kiindulási karbonilvegyületekből alakítottak ki szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált pirimidin származékokat módosított *Biginelli*-reakcióval.[37]



22. ábra: Szteránvázas pirimidinonok előállítása módosított *Biginelli*-reakcióval

A szteroidszármazékokhoz karbamidot és aromás aldehideket adtak 1:2:1,5 mólarányban, és a keveréket DMF/acetonitril oldószerelegyben trimetil-szilil-klorid (TMSCl) katalizátor jelenlétében reagáltatták. A folyamat első lépésben dihidropirimidinonokat eredményezett, melyek a levegőn állva hidroxipirimidinekké oxidálódtak.

Az irodalmi áttekintésből kitűnik, hogy a szteránváz A- és D-gyűrűjéhez kondenzált heterociklusok előállítására kevés példa található. A meglévő származékok esetében sem mindig végeztek hatástani vizsgálatokat, ezért indokolt az új vegyületek szintézise és biologiai aktivitásának vizsgálata. Ugyancsak érdekes lehet a már meglévőkhöz hasonló szerkezetű analogonok előállítása és hatástani feltérképezése is.

3. Célkitűzés

Az irodalmi előzmények ismeretében doktori munkám célja új, a szakirodalomban még nem ismert, várhatóan biológiailag aktív, a szteránváz A- és D-gyűrűjéhez kondenzált kinolin-, pirazol- és pirimidinszármazékok szintézise volt, bifunkciós kiindulási anyagokból. A kinolin molekularészt *Vilsmeier-Haack* reakcióval előállított, szteránvázas β-klórvinil-aldehidek és aromás aminok reakciójával kívántuk kialakítani. A pirazolok *Knorr*-típusú szintézisét 1,3-dikarbonil egységet tartalmazó szteránvázas analogonokból terveztük megvalósítani. További célként szerepelt a pirimidin heterociklus szteránvázas 1,3-dikarbonilvegyületekből, valamint ketonokból történő előállítása multikomponensű reakciókkal, melyek során a bifunkció *in situ* a reakcióban képződik.

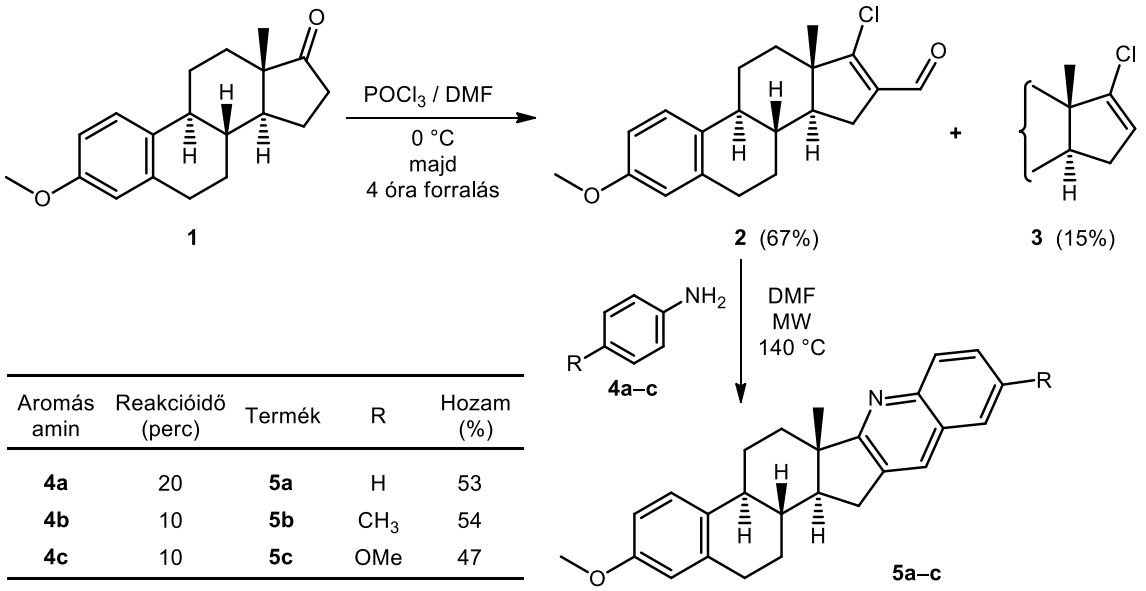
Céljaink között szerepelt az egyes reakciók körülményeinek optimalizálása és az alkalmazott reaktánsok termékhozamokra gyakorolt hatásának vizsgálata. Az előállított vegyületek szerkezetét nagyműszeres módszerekkel (NMR, MS és IR) kívántuk alátámasztani. Emellett terveztük az újonnan szintetizált származékok fizikai paramétereinek (retenciós faktor, olvadáspont) meghatározását is.

Szándékaink között szerepelt az előállított vegyületek *in vitro* farmakológiai vizsgálata különböző humán daganatos sejteken a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetével, valamint a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékével való együttműködések keretében.

4. Kísérleti eredmények tárgyalása

4.1. Szteránvázhoz kondenzált kinolinszármazékok szintézise [110]

Kísérleti munkánk első részében ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált kinolinszármazékok szintézisét végeztük el. A heterogyűrű kialakításához szükséges kiindulási anyagot (**2**) ösztron-3-metil-éterből (**1**) kloroformban, *Vilsmeier-Haack* reagens ($POCl_3$ és DMF) hozzáadása mellett, 4 órás forralással állítottuk elő. A reakcióban a kívánt β-klórvinil-aldehid (**2**) mellett kis mennyiségben vinil-halogenid melléktermék (**3**) keletkezését is tapasztaltuk (**23. ábra**).[111]

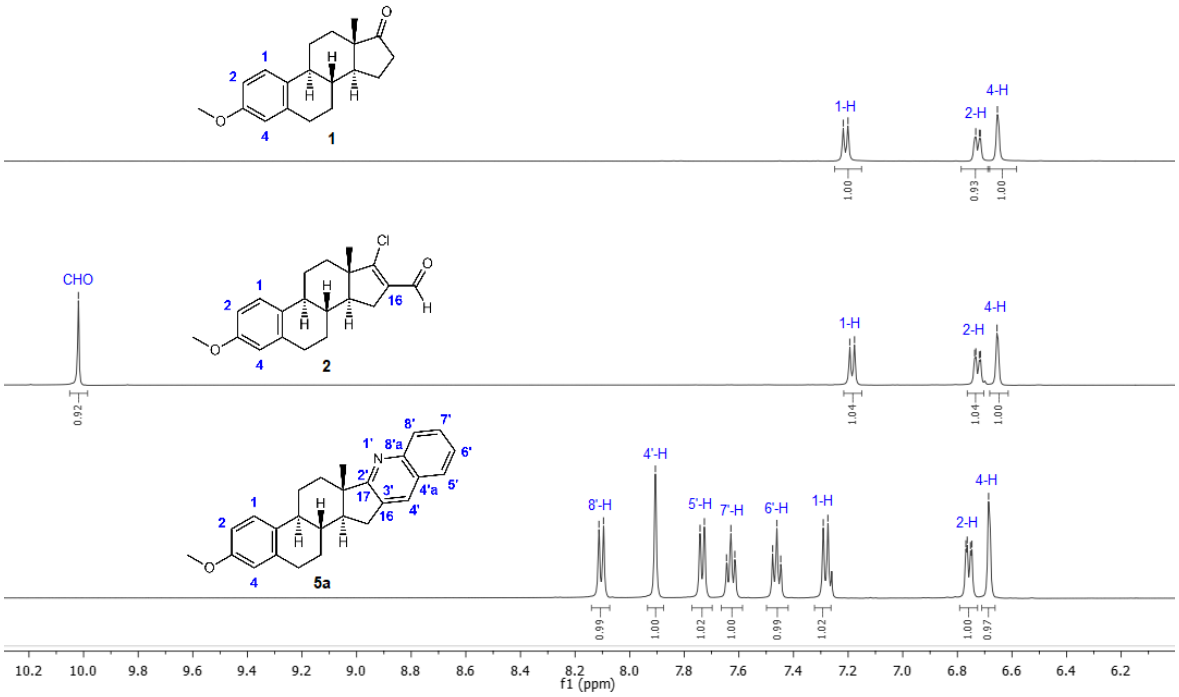


Aromás amin	Reakcióidő (perc)	Termék	R	Hozam (%)
4a	20	**5a**	H	53
4b	10	**5b**	CH_3	54
4c	10	**5c**	OMe	47

23. ábra: Ösztránvázas kinolinok szintézise

A heterociklizációt első lépésben a szakirodalomból már ismert, *Gogoi* és munkatársai által az androsztánváz D-gyűrűjén kidolgozott oldószermentes körülmények alkalmazásával kívántuk elvégezni.[63] A 140 °C-on, mikrohullámú besugárzással végrehajtott reakcióban az ösztránvázas bifunkciós vegyülethez (**2**) 2 ekvivalens mennyiségű anilint (**4a**) adtunk. A reakcióidő elteltével a vékonyréteg-kromatográfiás (VRK) ellenőrzés során számos nem azonosított melléktermék keletkezését tapasztaltuk, mely a további tisztítást és a termék kinyerését megnehezítette. A reakciót ezért 1 ekvivalens anilin alkalmazásával DMF-ben megismételtük (**23. ábra**), mely jó oldószernek bizonyult hasonló reakciókban.[62,112] Az oldószermentes körülményekkel azonos hőmérsékleten és megegyező ideig végzett kísérletet követően a VRK szerint lényegesen csökkent a melléktermékek száma, de a teljes konverzió eléréséhez további 10 perc reakcióidőre volt szükség. A kromatogramon jelentkező fő folt mellett néhány polárisabb termék jelenlétét figyeltük meg, de ezek

mennyisége a reakcióidő növelésével sem változott. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált kinolinszármazékot (**5a**) 53%-os hozammal nyertük. A kapott termék mennyiségét kétszeres reagensfelesleg (**4a**) alkalmazásával sem sikerült tovább növelni.



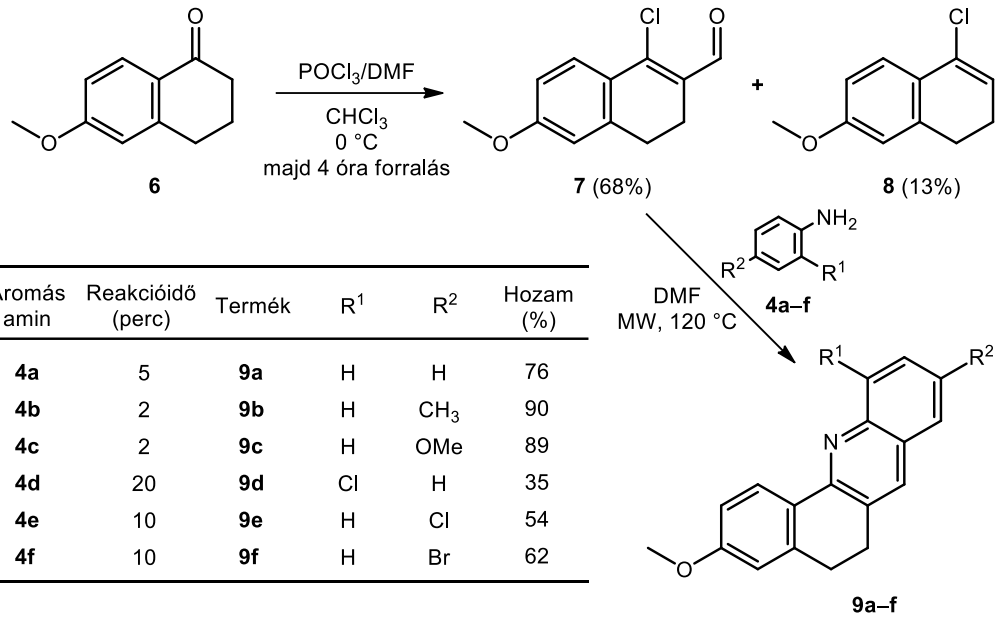
24. ábra: Az ösztron-3-metil-éter (**1**), az ösztránvázas β-klórvinil-aldehid (**2**) és az előállított D-gyűrűhöz kondenzált kinolinszármazék (**5a**) ^{1}H-NMR spektrumainak aromás tartománya

A **24. ábrán** az alapvegyületként szolgáló ösztron-3-metil-éter (**1**), a kiindulási bifunkciós vegyület (**2**) és a belőle anilinnel előállított heterociklusos származék (**5a**) ^{1}H-NMR spektrumainak részletei láthatók. A *Vilsmeier-Haack* reakcióval kapott β-klórvinil-aldehid származék (**2**) spektrumán 10 ppm felett egy szingulett jel látható, mely a 16-os helyzetű formilcsoport jelenlétére utal. A vegyület (**2**) anilinnel (**4a**) történő reakciója után az előbb említett csúcs már nem található meg a spektrumon, ami a gyűrűzárást igazolja. További bizonyíték a kondenzált heterociklus (**5a**) kialakulására az aromás tartományban 7,4 és 8,2 ppm között jelentkező 5 új jel (a 4'-H szingulettje, a 5'-H és a 8'-H dublettjei, valamint a 6'-H és a 7'-H triplett jelei).

A továbbiakban a reakciót elvégeztük *para*-helyzetben elektronküldő csoportot tartalmazó anilinszármazékokkal (**4b**, **4c**) is. Azt tapasztaltuk, hogy mindkét esetben 10 perc alatt a kívánt heterociklusos származékok (**5b**, **5c**) keletkeztek. *Orto*-toluidin alkalmazásakor ugyanakkor 30 perces reakcióidőt követően sem volt termékképződés, mely

az aromás gyűrűn található szubsztituens gyűrűzárást gátló sztérikus hatásának tulajdonítható. Elektronvonzó csoportot tartalmazó reagensek (4-klóranilin, 4-nitroanilin) esetén a reakcióban keletkező intermedierek és termékek a feldolgozási vagy tisztítási lépések során elbomlottak.

A szteránváz részben vagy teljesen telített A- és D-gyűrűjének azonos reakciókörülmények közötti eltérő viselkedését már korábban megfigyelték.[12,14] Az öttagú D-gyűrű a nagyobb merevsége és a 13-as helyzetben lévő anguláris metilcsoport jelenléte miatt esetenként kisebb reaktivitást mutat, mint a hattagú, flexibilisebb A-gyűrű. Tekintettel arra, hogy az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált kinolinokat (**5a–c**) közepes hozamokkal kaptuk, a továbbiakban olyan próbareakciók elvégzése mellett döntöttünk, amelyekben a szteránváz hattagú A-gyűrűjének modellezésére a 6-metoxi-tetralont (**6**) használtuk (**25. ábra**).



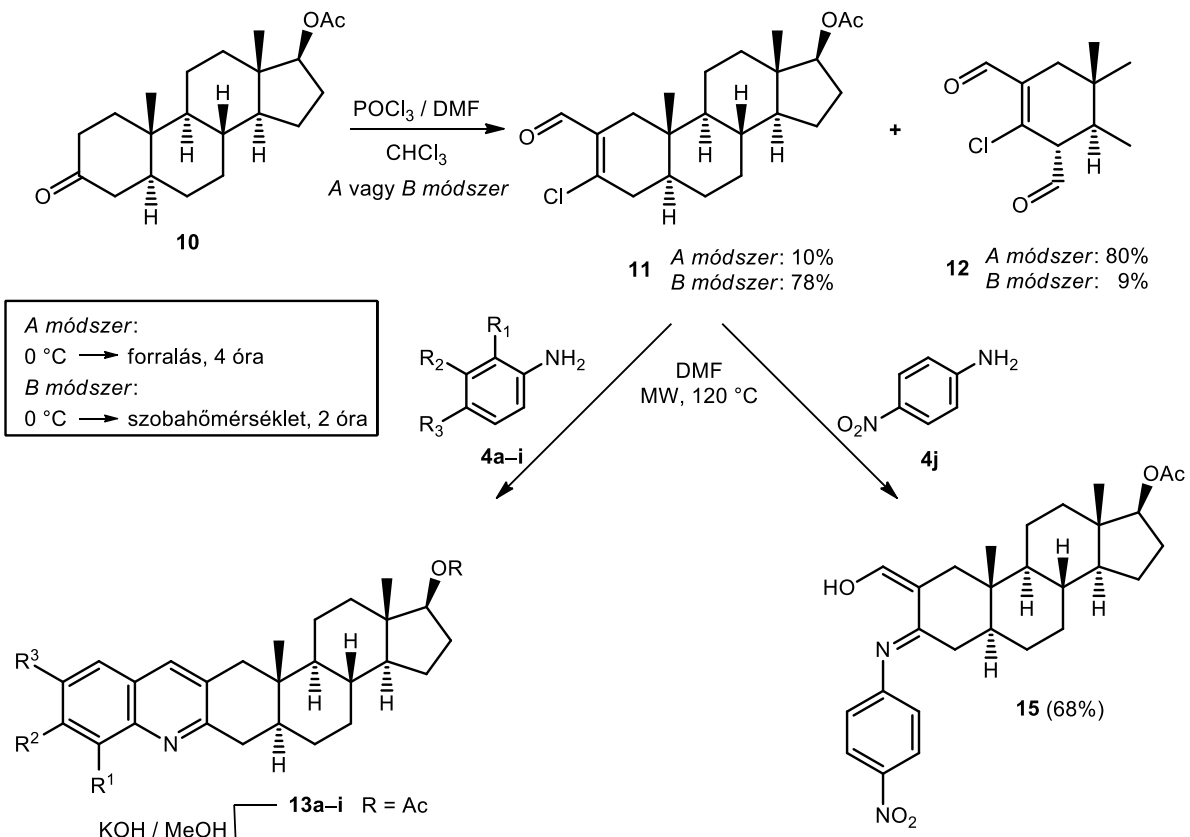
Aromás amin	Reakcióidő (perc)	Termék	R^1	R^2	Hozam (%)
4a	5	**9a**	H	H	76
4b	2	**9b**	H	CH_3	90
4c	2	**9c**	H	OMe	89
4d	20	**9d**	Cl	H	35
4e	10	**9e**	H	Cl	54
4f	10	**9f**	H	Br	62

25. ábra: A 6-metoxi-tetralonhoz kondenzált kinolinszármazékok szintézise

A kiindulási vegyületből (**6**) *Vilsmeier-Haack* reakcióval, az ösztron-3-metil-éternél alkalmazott körülmények mellett, β-klórvinil-aldehid molekularészt tartalmazó vegyületet (**7**)[113] szintetizáltunk, melyet a reakcióban képződő 4-klór-1,2-dihidro-7-metoxinaftalén melléktermékről (**8**)[114] elválasztottunk. A bifunkciós vegyületet anilinnel (**4a**) és szubsztituált anilinszármazékokkal (**4b–f**) reagáltattuk DMF-es közegben, mikrohullámú hőközlést alkalmazva. A **7**-es vegyület reakciója az aromás aminokkal (**4a–f**) minden esetben stabilis termékeket (**9a**,[63] **9b**[63] és **9c–f**) eredményezett a szubsztituens elektronigényétől és az aromás gyűrűn elfoglalt pozíciójától függetlenül. A kísérleti tapasztalatok azt mutatták, hogy a reakciók már 120 °C-on lejátszódtak, ugyanakkor a

reakciósebesség az aromás amin szubsztituensének függvényében változott. Elektronküldő csoportot tartalmazó reagensek (**4b**, **4c**) esetén a teljes konverzió eléréséhez 2 perces besugárzási idő is elegendő volt, szemben az anilinnél (**4a**) alkalmazott 5 perces melegítéssel. A kromatográfiás tisztítást követően mindhárom esetben jó hozamokkal (76–90%) sikerült a kívánt termékeket (**9a–c**) kinyerni. A reakciót *orto*- (**4d**) valamint *para*-helyzetben (**4e, 4f**) elektronvonzó csoportot tartalmazó reagenssekkel elvégezve azt tapasztaltuk, hogy az első esetben a reakcióidő 20 percre növekedett, és a termékhozam 35%-ra csökkent, mely az aromás gyűrűn található funkciós csoport sztérikus gátlásával volt értelmezhető. Az amin funkcióhoz képest távolabbi *para*-szubsztituensek esetén a teljes konverzióhoz 10 perc mikrohullámú besugárzásra volt szükség, melynek eredményeként a termékeket (**9e–f**) 54–62%-os hozamokkal kaptuk.

A modellkísérletek során szerzett tapasztalatok alapján úgy döntöttünk, hogy a továbbiakban a kinolin heterogyűrű kiépítését a szteránváz hattagú A-gyűrűjén is elvégezzük (**26. ábra**). A bifunkciós szteroid szintéziséhez a *Vilsmeier-Haack* reakcióban 17β-acetoxi-5α-dihidrotesztoszteront (**10**) használtunk kiindulási anyagként. A korábbi reakciókörülményeket alkalmazva (**26. ábra**, *A módszer*) azonban főként *bisz*-formilezett vegyület (**12**)[115] keletkezését tapasztaltuk a kívánt termék (**11**)[116] csekély mértékű képződése mellett. A kísérletet rövidebb ideig, alacsonyabb hőmérsékleten elvégezve (**26. ábra**, *B módszer*) a *bisz*-formileződés visszaszoríthatóvá vált, a bifunkciós molekularészt tartalmazó szteroidot (**11**) a tisztítást követően 78%-os hozammal nyertük. Az előállított β-klórvinil-aldehidet (**11**) ezután anilinnel (**4a**) és szubsztituált anilinszármazékokkal (**4b–j**) reagáltattuk a modellkísérlet körülményei mellett (DMF, MW, 120 °C). A reakciók során a 6-metoxi-tetralonból (**6**) képzett származékokhoz (**9a–f**) hasonlóan itt is markánsan megnyilvánult a reagens szubsztituensének elektronikus és sztérikus hatása a gyűrűzárási folyamatokban (**26. ábra**). Elektronküldő funkciós csoportot tartalmazó reagensek esetén (**4b**, **4c**) a reakcióidő 2 percre csökkent, szemben az anilinnel végzett kísérletekkel (5 perc). Az elért termékhozamok ugyanakkor magasabbnak (91–92%) bizonyultak, mint a szubsztituenst nem tartalmazó aromás amin (**4a**) használatakor (76%). A *meta*-toluidinnel (**4i**) végzett reakció a lehetséges 2 régióizomer (**13i**, **13i'**) keverékét eredményezte, jó összhozammal (90%). A termékeket oszlopkromatográfiával nem tudtuk elválasztani, 3:1 termékarányukat ^{1}H-NMR spektroszkópiás módszerrel határoztuk meg. Az amino-csoporttal szomszédos metil-szubsztituenst tartalmazó reagens (*orto*-toluidin, **4h**) alkalmazásakor a termékhozam csökkent (73%), mely a szubsztituens gyűrűzárási folyamatra kifejtett sztérikus gátlásának tulajdonítható.



Aromás amin	R^1	R^2	R^3	Reakcióidő (perc)	Termék(ek)	Hozam* (%)
4a	H	H	H	5	**13a**	76
4b	H	H	CH_3	2	**13b**	91
4c	H	H	OMe	2	**13c**	92
4d	Cl	H	H	20	**13d**	43
4e	H	H	Cl	10	**13e**	59
4f	H	H	Br	10	**13f**	60
4g	H	Cl	H	10	**13g** + **13g'**	46 + 16
4h	CH_3	H	H	5	**13h**	73
4i	H	CH_3	H	2	**13i** + **13i'**	90**

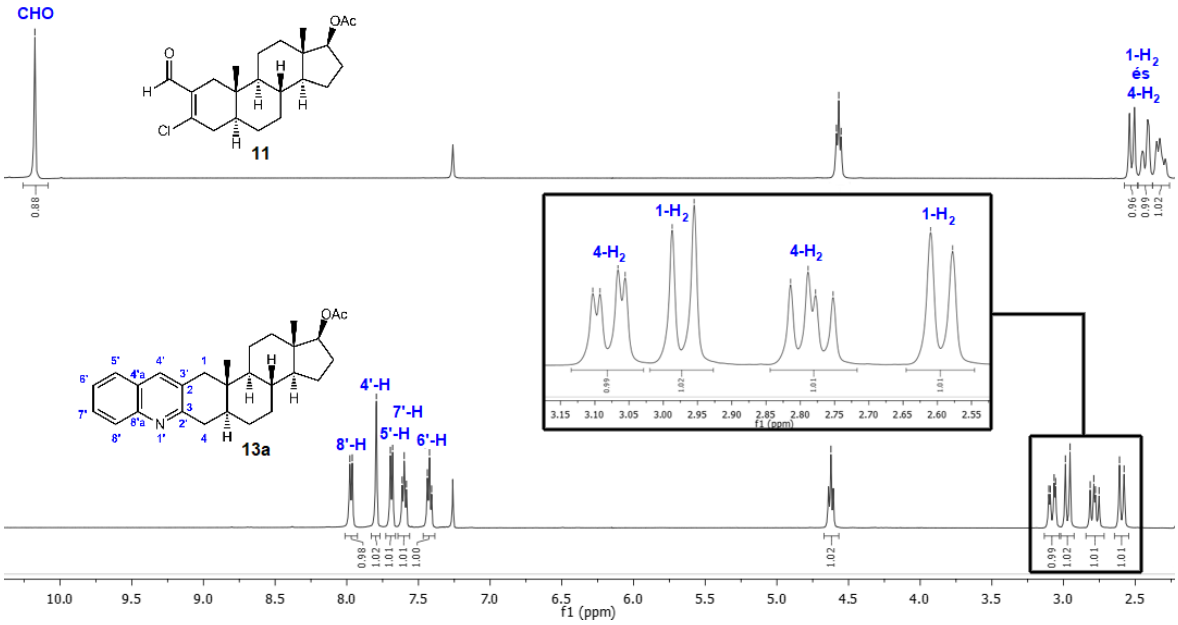
* oszlopkromatográfiás tisztítást követően
** az oszlopkromatográfiával nem elválasztható keverék összhozama (^{1}H-NMR spektroszkópiával meghatározott arányuk: 3:1)

26. ábra: Androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált kinolinok szintézise

Elektronvonzó, *para*-helyzetű szubsztituenst tartalmazó anilinek esetén (**4e**, **4f**) a 10 percre növelt reakcióidő ellenére is csökkentek a termékhozamok (59–60%). A kísérlet *meta*-klóranilinnel (**4g**) a *meta*-toluidinhez (**4i**) hasonlóan régióizomerek keverékét eredményezte, közepes összhozammal. A vegyületek ebben az esetben azonban oszlopkromatográfiával elválaszthatók voltak, a tisztítás utáni termékarányuk **13g**:**13g'** = 3:1. A legnagyobb mértékű reakciósebesség és termékhozam csökkenést (43%)

orto-klóranilin (**4d**) alkalmazásakor tapasztaltuk, mely a szubsztituens együttes kedvezőtlen elektronikus és sztérikus hatásával magyarázható.

A **27. ábrán** szereplő ^{1}H-NMR spektrumok bizonyítják a szteránváz 2,3-helyzetéhez kondenzált kinolingyűrű kialakulását. A **13a** spektrumán az aromás tartományban az öt új csúcs megjelenése mellett megfigyelhető a formil jel hiánya a kiindulási vegyülethez (**11**) képest. További megerősítést jelentenek a kondenzált heteroaromás gyűrű jelenlétére az 1-H_2 és a 4-H_2 protonok csúcsai, melyek a korábbi átfedő multiplett helyett magasabb kémiai eltolódásnál jelentkező diszkrét jelekként azonosíthatók.

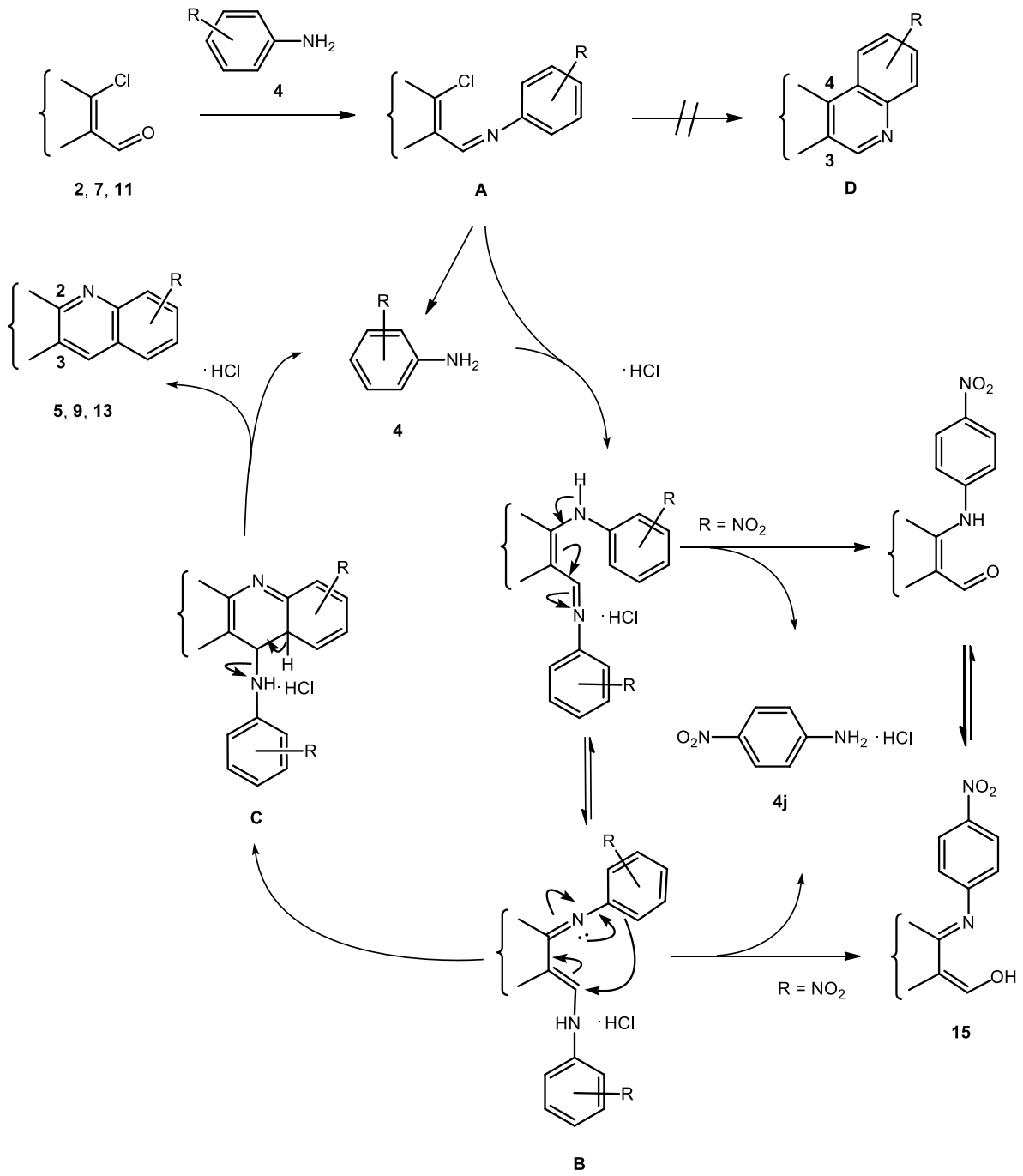


27. ábra: A kiindulási β-klórvinil-aldehid (**11**) és az anilinnel képzett származék (**13a**) ^{1}H-NMR spektrumainak részlete

A heterociklizáció egy esetben nem volt sikeres. A erősen elektronvonzó csoportot tartalmazó 4-nitroanilin (**4j**) és a bifunkciós szteroid (**11**) reakciójában a megnövelt reakcióidő vagy hőmérséklet ellenére sem sikerült kondenzált kinolinszármazékot előállítani (**26. ábra**). A keletkező β-arilaminovinil-aldehid származék (**15**) imino-enol (**26. ábra**) szerkezetét a ^{1}H-NMR spektroszkópiával igazoltuk. A tiszta formában izolált kondenzált heterociklusos termékek (**13a–h**, **13g'**) lúgos közegű dezacetilezésével (KOH/MeOH) 17β-OH származékokat (**14a–h**, **14g'**) nyertünk (**26. ábra**).

A kísérleti tapasztalatok alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára vonatkozóan (**28. ábra**). A β-klórvinil aldehidek (**2**, **7**, **11**) reakciói anilinnel (vagy

származékaival) (**4**) minden esetben 2,3-diszubsztituált kinolinokat (**5**, **9**, **13**) eredményeznek, a másik lehetséges 3,4-diszubsztituált régióizomer (**28. ábra**, **D**) keletkezése nélkül, függetlenül az alkalmazott reakciókörülményektől.[62, 117] Így, korábban az 1 ekvivalens anilinnel végzett kísérletek során azt feltételezték, hogy a reakció első lépésében keletkező1-klórvinil(*N*-aril)imin (**28. ábra**, **A**) egy bonyolult, többlépéses, tetrahidropirimidin gyűrűs intermediert tartalmazó intermolekuláris gyűrűzáráson keresztül eredményezi a 2,3-diszubsztituált kinolinokat.[112]



28. ábra: A gyűrűzárási folyamat javasolt mechanizmusa

Sokkal valószínűbb azonban, hogy az **A** vegyület a DMF-ben jelenlévő víztartalom hatására kis mértékben bomlik és a felszabaduló anilin (**4**) a maradék iminnel (**A**) elreagálva *N*-aril-énamino-imin-hidroklorid köztiterméket (**B**) eredményez.[62] Ez utóbbi **C** intermedieren keresztül lejátszódó gyűrűzárása a heterociklusos származékhoz (**5**, **9** vagy **13**) vezet, az aromás gyűrűn lévő szubsztituens helyezetétől és elektronikus karakterétől függő hozammal. Az elektronküldő csoportot tartalmazó reagensek kedvezőek a gyűrűzárási folyamatra nézve, míg az elektronvonzó funkciót magukon hordozó vegyületek kedvezőtlenek. A *para*-helyzetben erősen elektronvonzó nitrocsoportot tartalmazó aromás amin (**4j**) meggátolja a gyűrűzárási lépést, és a **B** intermedier *N*-aril-aminovinil-aldehiddé bomlik, mely a tautomériára való hajlama miatt a stabilisabb imino-enol formájává (**15**) alakul át.[117] *Orto*-helyzetű szubsztituenst tartalmazó reagensek esetében a funkciós csoport, valamint a szteránváz egyes szerkezeti elemei (13-as helyzetű anguláris metilcsoport) sztérikusan gátolhatják a gyűrűzárási folyamatot.

Mindezek alapján megállapítottuk, hogy a szteránváz D- és A-gyűrűjéhez kondenzált kinolinszármazékok előállítása során jelentős reaktivitásbeli különbség van a váz két gyűrűje között. Továbbá sikerült következtetéseket levonni a szubsztituált anilinszármazékok funkciós csoportjainak a gyűrűzárási folyamatra gyakorolt sztérikus és elektronikus hatásairól. A kísérleti tapasztalatok alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára. Az egyes vegyületek szerkezetét ^{1}H- és ^{13}C-NMR, továbbá tömegspektrometriai mérésekkel igazoltuk.

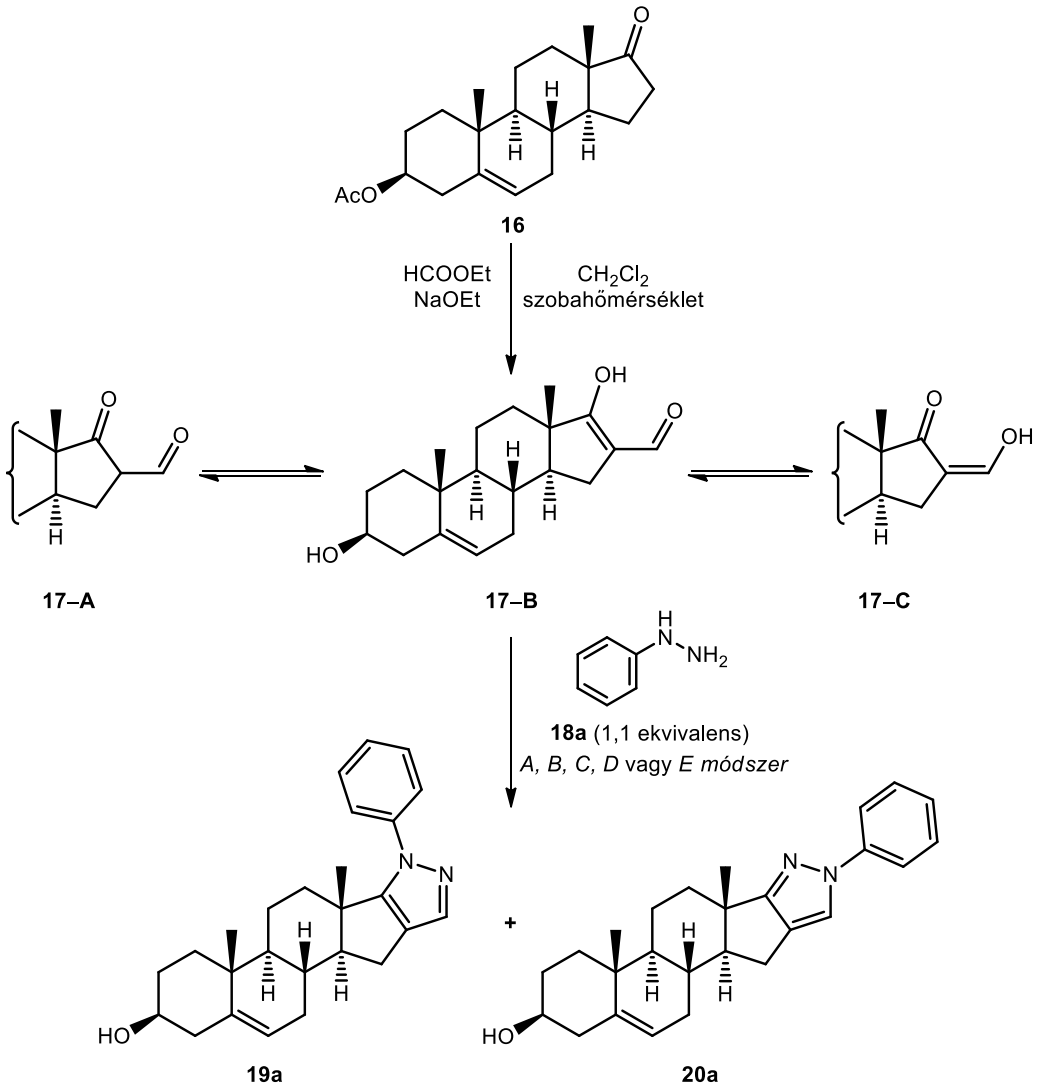
Az összes általunk tiszta formában izolált származékot (**5a–c**, **9a–f**, **13a–h**, **13g'**, **14a–h**, **14g'**) együttműködés keretében *in vitro* farmakológiai vizsgálatok alá vetették, melyek eredményei az 5. fejezetben kerülnek bemutatásra.

4.2. Androsztánvázhoz kondenzált pirazolok szintézise [118]

Kísérleti munkánk további részében a szteránváz A- és D-gyűrűjéhez kondenzált pirazolok szintézisét végeztük el. Utóbbi származékok kiindulási anyagaként a 16-hidroximetilén-dehidroepiandroszteront (formil-DEA) (**17**) választottuk, melyet dehidroepiandroszteron-3β-acetátból (**16**), az irodalomból már ismert *Claisen*-kondenzációs módszerrel állítottunk elő (**29. ábra**).[119] Elméletileg a **17**-es származéknak 3 tautomer formája (**29. ábra**, **17–A**, **17–B**, **17–C**) létezik, melyek egyensúlyát nagymértékben befolyásolja az oldószer protikus jellege, polaritása és a közeg savassága, valamint hatással lehetnek rá sztérikus faktorok is. A szakirodalom alapján a szerves oldószerekben a **17–B** és a **17–C** formák dominálnak,[120] azonban a pH csökkenése vagy az oldószer polaritásának növelése az egyensúlyt a **17–A** forma felé tolja el.

A szintézis paramétereinek optimalizálása érdekében a kiindulási bifunkciós 1,3-dikarbonil vegyületet (**17**) először a *Knorr*-reakció klasszikus körülményei között etanolos közegben fenilhidrazinnal (**18a**) reagáltattuk, katalitikus mennyiségű ecetsav jelenlétében (**29. ábra**, *B módszer*), illetve hiányában (**29. ábra**, *A módszer*). Az utóbbi esetben a reakció a forralás ellenére is lassabban (1 óra) játszódott le, mint a szobahőmérsékletű katalitikus átalakítás (30 perc). A szakirodalomban leírtakkal összhangban[90] mindkét reakció során a **19a** termék régiószelektív keletkezését tapasztaltuk. Mivel a körülmények optimalizálásának egyik célja az volt, hogy a reakciót a későbbiekben a kereskedelmi forgalomban hidroklorid sóként kapható szubsztituált fenilhidrazin származékokra is kiterjesszük, a szintézist elvégeztük fenilhidrazin-hidrokloriddal (**18a**·HCl) is, a reagenssel ekvivalens mennyiségű (1,1 ekv.) KOH jelenlétében, etanolos forralás mellett (**29. ábra**, *C módszer*). A gyűrűzárás ezúttal is régiószelektíven a **19a** termék képződéséhez vezetett. Figyelembe véve, hogy a kiindulási anyag (**17**) tautomer egyensúlya a közeg pH-jának változtatásával eltolható, a kísérletet megismételtük a KOH helyett 0,3 ekvivalens mennyiségű *p*-TsOH hozzáadásával is (**29. ábra**, *D módszer*). A ciklokondenzáció etanolos forralás mellett 10 perc alatt lejátszódott a lehetséges régióizomerek (**19a** és **20a**) 1:1 arányú keverékét eredményezve. Mivel a fenilhidrazin-hidroklorid (**18a·HCl**) sójából való felszabadításához a szakirodalomban bázis (KOH, NaOAc, K_2CO_3 vagy Et_3N) alkalmazására többnyire csak etanolos közegben van példa, a

reakciót elvégeztük piridinben is, mely egyszerre szolgált a szintézis során bázisként és oldószerként (**29. ábra**, *E módszer*).



Módszer	Reagens	Oldószer	Katalizátor vagy bázis	Hőmérséklet	Reakcióidő	**19a**	**20a**
A	**18a**	EtOH	–	forralás	1 óra	✓	–
B	**18a**	EtOH	AcOH*	szobahőmérséklet	30 perc	✓	–
C	**18a** · HCl	EtOH	KOH**	forralás	1 óra	✓	–
D	**18a** · HCl	EtOH	*p*-TsOH***	forralás	10 perc	✓	✓
E	**18a** · HCl	piridin	–	szobahőmérséklet	5 perc	✓	–

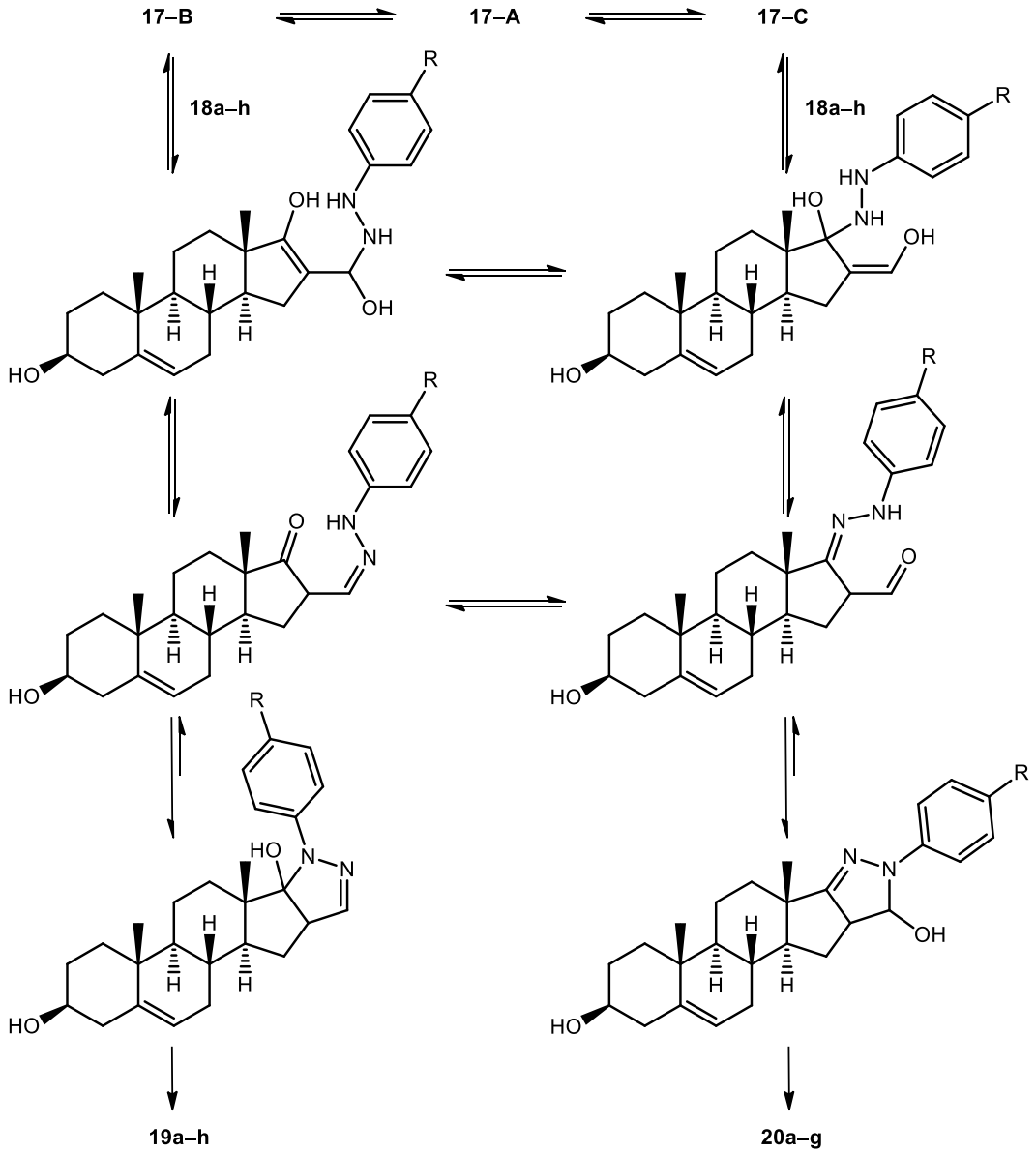
* katalitikus mennyiség
** ekvivalens mennyiség
*** 0,3 ekvivalens mennyiség

29. ábra: A dehidroepiandroszteron-3β-acetátból (**16**) előállított D-gyűrűhöz kondenzált pirazolok (**19a** és **20a**) szintézise és az alkalmazott reakciókörülmények

A VRK-s ellenőrzés alapján ez utóbbi átalakulás szobahőmérsékleten szinte pillanatszerűen játszódott le, és kizárólagosan a **19a** termék régiószelektív keletkezését eredményezte.

A **19a** izomer gyorsabb képződése és ezáltal a régiószelektivitás a fenilhidrazinnak (**18a**) a kiindulási vegyület (**17**) elektrofilebb aldehid szénatomjára való támadásával értelmezhető (**30. ábra**). A szelektív termékképződés ugyancsak magyarázható a megfelelő fenilhidrazon köztitermék képződésekor a 17-es ketocsoporthoz képest α-helyzetű szénatomon jelenlévő anguláris metilcsoport által okozott sztérikus zsúfoltsággal.[83] Ezenkívül a végső sebességmeghatározó dehidratációs lépés (5-hidroxipirazolinből pirazol) egy *tercier* alkohol esetén gyorsabb, mint egy *szekunder* alkoholnál (**30. ábra**). Mindkét régióizomer (**19a** és **20a**) keletkezése erősen savas közegben annak tulajdonítható, hogy a pH csökkenése befolyásolja a folyamat sebességmeghatározó lépését.[83] A sav jelenléte gyorsíthatja a reakciót azáltal, hogy a köztitermékek OH-csoportjainak protonálásával elősegíti a víz kilépését az intermedierekből.

Az oszlopkromatográfiával keverékfrakció nélkül elválasztott termékeket (**19a**, **20a**) NMR spektroszkópiával vizsgáltuk. A **19a** és **20a** származékok esetében, ahol a nitrogénhez közvetlenül fenilcsoport kapcsolódik, a ^{1}H-NMR spektrumokon 7,18 és 7,62 ppm kémiai eltolódás között megjelentek az aromás gyűrű jellegzetes multiplettjei. Ebben a tartományban ugyancsak megfigyelhető a **19a** vegyület heterogyűrűjén lévő 3'-H szingulettje 7,39 ppm-nél, valamint a **20a** származék pirazolgyűrűjén lévő 5'-H szingulett jele 7,51 ppm-nél. A két izomert (**19a** és **20a**) a ^{1}H-NMR spektrumaik alapján nem tudtuk megkülönböztetni, de a 17-C atomjaik, valamint a 3'-C (**19a**) és az 5'-C (**20a**) atomok eltérő kémiai eltolódásainak összehasonlítása erre lehetőséget adott. Az irodalomban megtalálható szteránvázas β-ketoaldehidek hidrazinnal történő gyűrűzárásával, majd a heterogyűrű alkilszulfonilezésével[121] vagy alkilezésével[122] indirekt módon korábban nyert A- és D-gyűrűhöz kondenzált pirazol régióizomerek spektrális adatai alapján a származékok azonosítása sikerrel járt. A piridinszerű környezetben lévő szénatom (C=N) nagyobb kémiai eltolódásnál ad jelet, mint a pirrolszerű környezetben lévő (N-C=), így a 17-es és a pirazol gyűrűben lévő 3' vagy 5' szénatom jelei alapján lehetőség volt az izomerek szerkezetigazolására. A **20a** vegyület 17-C jele 170,8 ppm-nél míg a **19a** vegyületé 157,2 ppm-nél jelentkezik. Ugyanez a tendencia figyelhető meg a 3'-C és az 5'-C csúcsoknál is, ahol az előbbi a **19a** esetében 135 ppm-nél, míg az utóbbi a **20a** vegyületnél 121,0 ppm-nél található a ^{13}C-NMR spektrumokon.

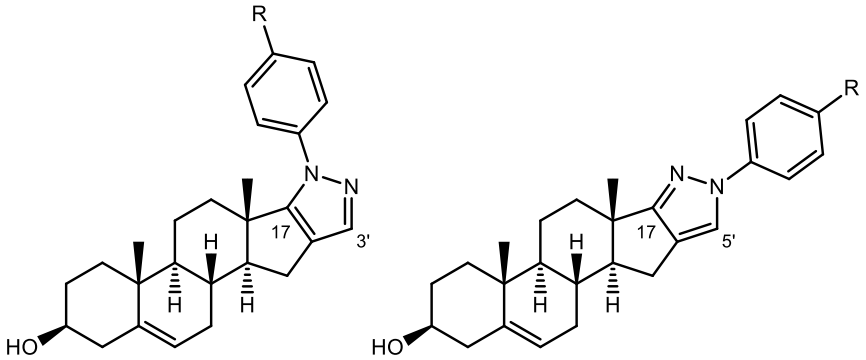


Reagens*	R	Régióizomerek aránya** **19** : **20**	Összhozam*** (%)
18a	H	1 : 1	85
18b	CH_3	1 : 2	87
18c	OMe	1 : 2	80
18d	F	2 : 1	83
18e	Cl	2 : 1	82
18f	Br	2 : 1	85
18g	CN	10 : 1	82
18h	NO_2	1 : 0	84

* 1,1 ekvivalens hidroklorid só, 0,3 ekvivalens *p*-TsOH, EtOH, forralás, 10 perc
** ^{1}H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték
*** oszlopkromatográfiás tisztítást követően

30. ábra: A formil-DEA (**17**) és az arilhidrazinok (**18a–h**) között végbemenő reakció javasolt mechanizmusa

Az azonosítást segítette a Kutatócsoportban korábban egy telítetlen oldalláncú D-*szeko*-aldehid arilhidrazonjának intramolekuláris 1,3-dipoláris cikloaddíciójával előállított szteránvázas vegyület is,[29] mely az általunk szintetizált **20c**-vel szerkezeti analógiát mutatott. A **31. ábrán** a régióizomerek megkülönböztetésére szolgáló karakterisztikus ^{1}H- és ^{13}C-NMR eltolódási értékek láthatók.



19a–h **20a–g**

Vegyület	R	δ (ppm)				
		3'-H	5'-H	3'-C	5'-C	17-C
19a	H	7,39	–	135,0	–	157,2
20a		–	7,51	–	121,0	170,8
19b	CH_3	7,37	–	135,0	–	157,2
20b		–	7,47	–	121,1	170,4
19c	OMe	7,46	–	134,3	–	157,2
20c		–	7,41	–	121,3	170,2
19d	F	7,37	–	135,0	–	157,3
20d		–	7,45	–	121,2	170,9
19e	Cl	7,41	–	135,3	–	157,2
20e		–	7,47	–	121,0	171,1
19f	Br	7,40	–	135,3	–	157,3
20f		–	7,48	–	120,8	171,2
19g	CN	7,47	–	n.a	–	n.a
20g		–	7,56	–	120,7	171,2
19h	NO_2	7,47	–	136,9	–	157,5

31. ábra: A D-gyűrűhöz kondenzált pirazol régióizomerek szerkezete és az azonosításukhoz használt NMR eltolódás értékek

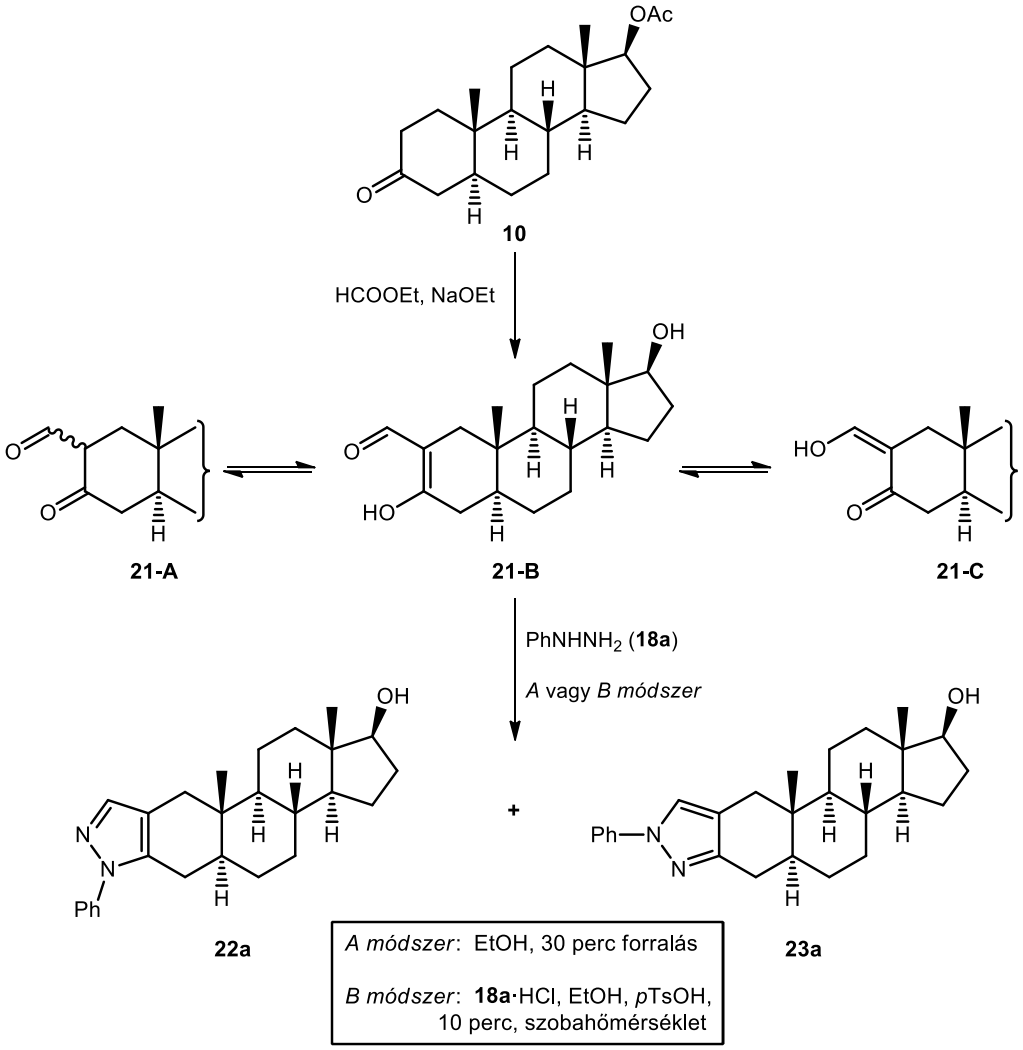
A továbbiakban a kiindulási bifunkciós szteroid (**17**) és helyettesített fenilhidrazin-hidroklorid sók (**18b–h**) reakcióit végeztük el mind savas etanolos, mind piridines közegben a szubsztituensek termékeloszlásra gyakorolt esetleges hatásának feltérképezése érdekében. A piridinben végzett kísérletek során minden esetben régiószelektíven egy termék (**19b–h**) képződését tapasztaltuk, azonban etanolos közegben, *p*-TsOH hozzáadása mellett, a 4-nitro-fenilhidrazin (**18h**) kivételével a két lehetséges régióizomer (**19a–g**, **20a–g**)

keverékét kaptuk (**30. ábra**). Az erősen elektronvonzó nitrocsoportot tartalmazó reagens (**18h**) esetén a szelektivitás azzal magyarázható, hogy a szubsztituens hatására a hidrazinszármazék terminális nitrogénjének elektronsűrűsége és ezáltal nukleofilitása lecsökken, így csak a kiindulási anyag **17-B** tautomerjének 16-os helyzetű formilcsoportjával képes reakcióba lépni. Más, elektronvonzó szubsztituenst tartalmazó reagensek (**18d–g**) alkalmazása is a **19**-es régióizomer felé tolta el a termékarányt. Elektronküldő funkciós csoportot tartalmazó arilhidrazinok (**18b**, **18c**) használatakor ugyanakkor a **20**-as izomer nagyobb mennyiségű keletkezése volt tapasztalható. Az utóbbi kísérleti megfigyelés azzal értelmezhető, hogy a reagens a terminális nitrogénjén megnövekedett elektronsűrűség hatására a kiindulási vegyület mindkét funkciós csoportjával (16-formil, 17-keto) képes elreagálni, és a második intramolekuláris nukleofil addíciós lépés az aldehid szénatomon gyorsabb.

A régióizomer párok (**19a–g** és **20a–g**) oszlopkromatográfiás elválasztását követően a kapott termékarányok jól korreláltak az ^{1}H-NMR spektroszkópiával meghatározott értékekkel. A tisztán kinyert anyagok szerkezetét ^{1}H- és ^{13}C-NMR spektroszkópiával igazoltuk. A heterogyűrű nitrogénatomjaihoz kapcsolódó szénatomok kémiai eltolódás értékeinél a következő relációk érvényesültek: δ(C-3′)$_{\mathbf{19}}$ > δ(C-5′)$_{\mathbf{20}}$ és δ(C-17)$_{\mathbf{20}}$ > δ(C-17)$_{\mathbf{19}}$. A **20**-as izomer 5'-H protonjának kisebb árnyékoltsága, ezáltal magasabb kémiai eltolódása (a **19**-es izomer 3'-H protonjához képest), ugyanakkor a szomszédos nitrogénatomhoz kapcsolódó aromás gyűrű mágneses anizotrópiájának tulajdonítható.[123]

A szteránváz A-gyűrűjéhez kondenzált hasonló származékok szintéziséhez kiindulási anyagként a 2-hidroximetilén-5α-dihidrotesztoszteront (**21**)[124] választottuk, melyet 17β-acetoxi-5α-dihidrotesztoszteronból (**10**) *Claisen*-kondenzációval nyertünk (**32. ábra**).[119] A kiindulási β-ketoaldehid a D-gyűrűs származékhoz (**17**) hasonlóan 3 tautomer formájának keverékeként van jelen oldat fázisban, melyet a VRK-ellenőrzésnél meg is figyeltünk. A származék a ^{1}H-NMR spektruma alapján döntően a **21-B** és a **21-C** formáiban van jelen deuterált kloroformban ($CDCl_3$).

Első lépésben a szteránvázas 1,3-dikarbonil vegyületet (**21**) fenilhidrazinnal (**18a**) reagáltattuk etanolos közegben (**32. ábra**, *A módszer*). A kiindulási anyag rossz oldhatósága miatt a reakció teljes lejátszódásához 30 perces forralásra volt szükség.

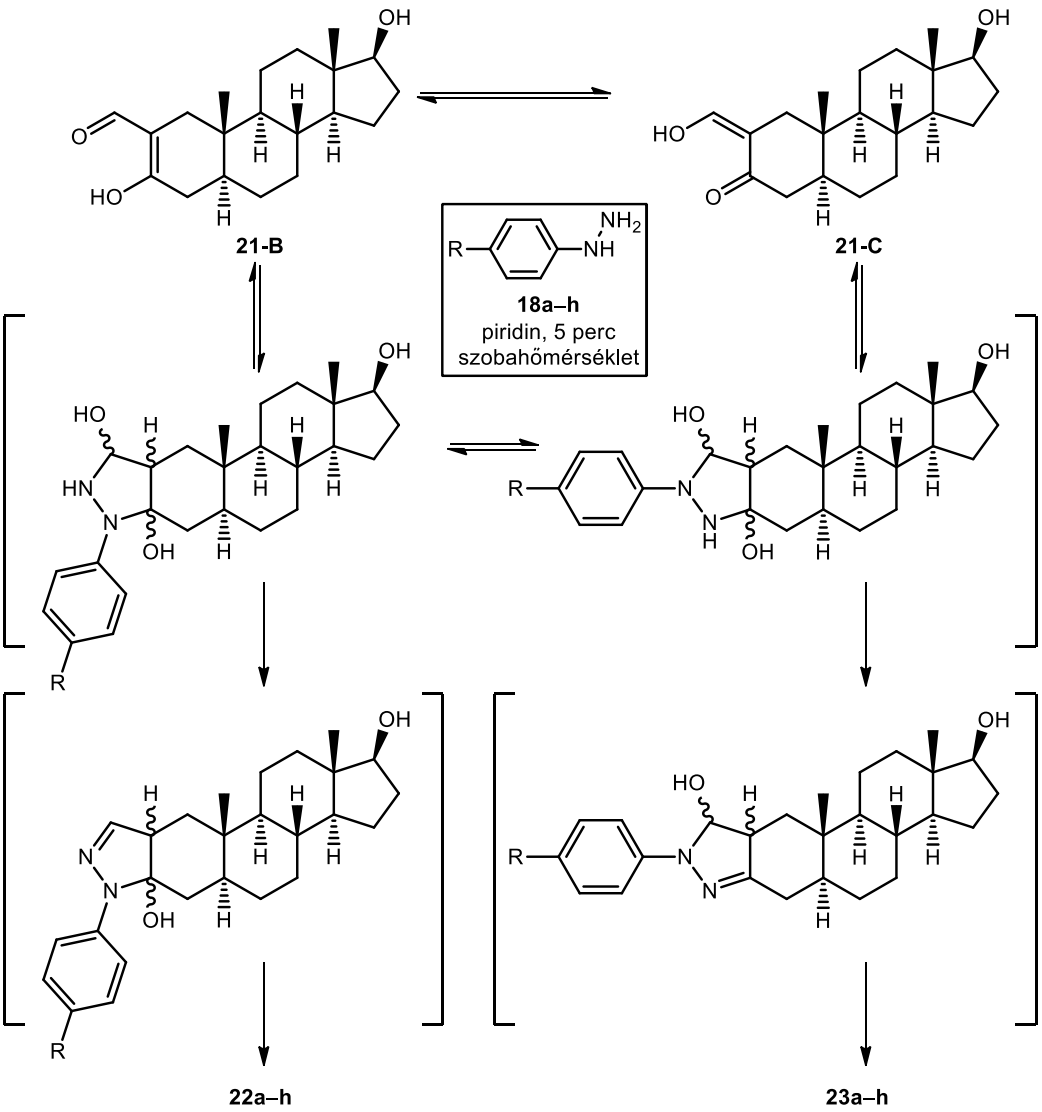


32. ábra: Androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált fenil-szubsztituált pirazol régióizomerek előállítása

A kísérlet során a **21**-es vegyület bifunkciós hattagú A-gyűrűje nagyobb reaktivitást mutatott, mint a **17**-es származék öttagú D-gyűrűje. A szakirodalomban megtalálható hasonló pirazolképzés[125] régiószelektív jellegével (**22a**-nak megfelelő termék) ellentétben a reakció esetünkben a két lehetséges régióizomer (**22a** és **23a**) 4:3 arányú keverékéhez vezetett, 90%-os összhozammal. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a D-gyűrűs vegyületnél (**17**) semleges etanolos közegben a közeli 18-as anguláris metilcsoport jelentősen hozzájárul a szelektív termékképződéshez. Ezzel szemben a ciklokondenzációt a **21**-es származéknál nem gátolja nagy térkitöltésű szubsztituens sem az aldehid-, sem a keto-funkciós csoport szomszédságában, így mindkét lehetséges izomer (**22a** és **23a**) keletkezése megfigyelhető. A reakciót etanolban fenilhidrazin-hidrokloriddal (**18a**·HCl) 0,3 ekvivalens *p*-TsOH jelenlétében (**32. ábra**, *B módszer*) megismételve a kiindulási bifunkciós szteroid

(**21**) azonnal feloldódott, és a folyamat szobahőmérsékleten mindössze 10 perc alatt teljesen lejátszódott, 1:1 arányú termékkeveréket (**22a** és **23a**) eredményezve.

A szintézist piridinben elvégezve ugyanakkor a VRK-ellenőrzés szerint 5 perc után teljes volt a konverzió, és a savmentes etanolban végzett kísérlettel azonos 4:3 arányú termékkeverék képződött (**33. ábra**). A reakciókat ezután szubsztituált arilhidrazin-hidrokloridokkal (**18b–h**·HCl) is elvégeztük piridines közegben. Az átalakítások minden esetben régióizomer párokat (**22b–h**, **23b–h)** eredményeztek jó összhozamokkal (**33. ábra**). A termékarányokat ^{1}H-NMR spektroszkópiával határoztuk meg. Erősen elektronvonzó szubsztituenst (CN, NO_2) tartalmazó reagensek (**18g**, **18h**) esetén az arány a **23**-as izomer felé tolódott el, míg az elektronküldő (CH_3, OMe) funkciós csoportokat tartalmazó (**18b**, **18c**), illetve a halogéntartalmú (F, Cl, Br) fenilhidrazin származékok (**18d–f**) nem gyakoroltak jelentős hatást a keletkező termékek eloszlására a fenilhidrazinnal (**18a**) végzett kísérlethez képest. Ha a reakció a szteránváz A-gyűrűjén is hidrazon intermedieren keresztül játszódna le, mint a D-gyűrűs származékok esetében (**30. ábra**), vagy a Kutatócsoportban *Iványi* és munkatársai által korábban szintetizált 17-*exo*-pirazoloknál, [87,88] akkor fordított termékarány keletkezését kellett volna tapasztalnunk az elektronvonzó funkciós csoportok esetén. Az általunk megfigyelt szubsztituenshatás azonban nem példa nélküli. Hasonló jelenséget figyeltek meg korábban a β-ketoaldehidekhez hasonló reaktivitású alkil-trifluormetil-1,3-diketonok fenilhidrazinnal és 2,4-dinitro-fenilhidrazinnal való reakciója során, melyet a két egyensúlyban lévő 3,5-dihidroxi-pirazolidin köztitermék eltérő dehidratációs sebességével magyaráztak.[81] Mivel az arilhidrazinok terminális nitrogénjének a közbülsőnél nagyobb a nukleofilitása,[84] gyengén bázikus körülmények között a **33. ábrán** szereplő reakciómechanizmus feltételezhető. A **21**-es bifunkciós vegyület és a 2,4-dinitro-fenilhidrazin reakcióját elvégezve heterociklus kialakulását nem tapasztaltuk, a folyamatban a megfelelő hidrazon csekély mértékű keletkezése mellett számos nem azonosított melléktermék keverékét kaptuk. Ez a megfigyelés bázikus közegben egy elég összetett reakciómechanizmus feltételezésére utal.

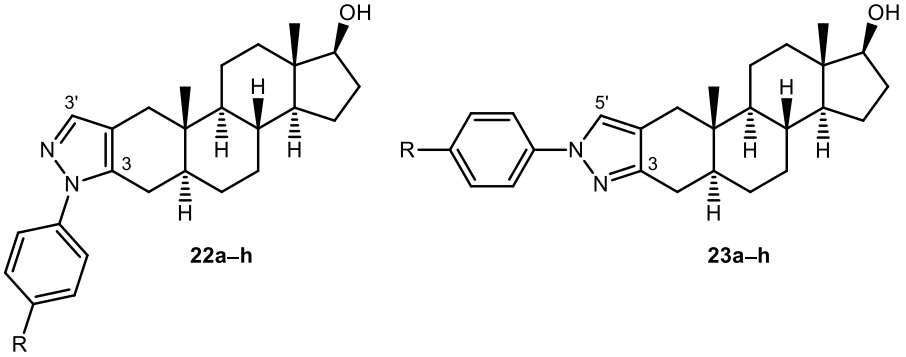


Reagens*	R	Régióizomerek aránya** **22** : **23**	Összhozam*** (%)
18a	H	4 : 3	89
18b	CH_3	1 : 1	82
18c	OMe	1 : 1	82
18d	F	4 : 3	79
18e	Cl	4 : 3	85
18f	Br	4 : 3	84
18g	CN	1 : 2	78
18h	NO_2	1 : 2	84

* 1,1 ekvivalens hidroklorid só, piridin, 5 perc, szobahőmérséklet
** ^{1}H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték
*** oszlopkromatográfiás tisztítást követően

33. ábra: 5α-Androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált pirazolok szintézise piridines közegben

A kapott régióizomereket (**22a–h**, **23a–h**) ^{1}H- és ^{13}C-NMR spektrumaik alapján azonosítottuk (**34. ábra**). A karakterisztikus kémiai eltolódás értékek hasonló tendenciát mutattak, mint a D-gyűrűhöz kondenzált származékok (**19a–h**, **20a–g**) esetén.



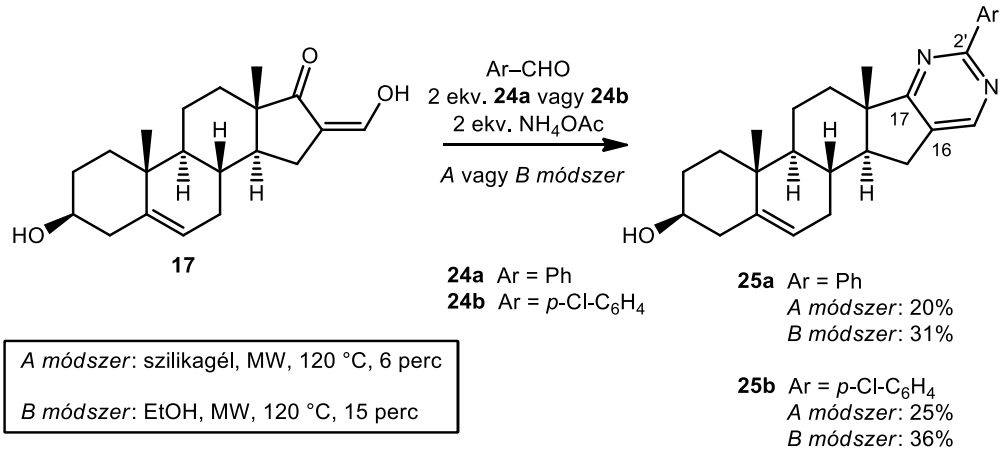
Vegyület	R	δ (ppm)				
		3'-H	5'-H	3'-C	5'-C	3-C
22a	H	7,51	–	138,9	–	137,2
23a		–	7,60	–	124,3	150,1
22b	CH_3	7,43	–	138,6	–	137,0
23b		–	7,55	–	124,2	149,8
22c	OMe	7,41	–	138,3	–	137,1
23c		–	7,50	–	124,6	149,8
22d	F	7,43	–	138,9	–	137,1
23d		–	7,53	–	124,5	150,2
22e	Cl	7,44	–	139,3	–	137,1
23e		–	7,55	–	124,1	150,6
22f	Br	7,46	–	139,2	–	137,2
23f		–	7,56	–	124,1	150,6
22g	CN	7,51	–	n.a	–	n.a
23g		–	7,65	–	124,2	152,1
22h	NO_2	7,53	–	141,0	–	137,6
23h		–	7,69	–	124,4	152,6

34. ábra: Az A-gyűrűhöz kondenzált pirazol régióizomerek szerkezete és az azonosításukhoz használt NMR eltolódás értékek

Az összes előállított szteránvázhoz kondenzált pirazol (**19a–h**, **20a–g**, **22a–h**, **23a–h**) a kinolinszármazékokhoz hasonlóan *in vitro* farmakológiai vizsgálatra került együttműködés keretében. A hatástani vizsgálatok eredményeit az 5. fejezet tartalmazza.

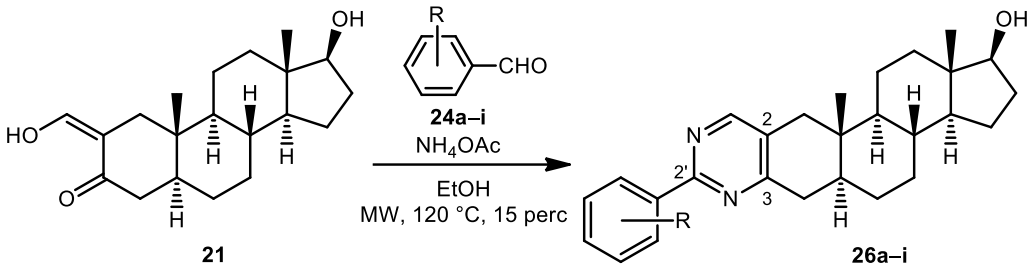
4.3. Szteránvázhoz kondenzált pirimidinszármazékok előállítása multikomponensű reakciókkal[126]

A kísérleti munka befejező részében androsztánvázhoz kondenzált pirimidinszármazékok szintézisét valósítottuk meg multikomponensű reakciókkal. Első lépésben az irodalmi előzményekben ismertetett, *Barthakur* és munkatársai által a kolesztánváz A-gyűrűjén kidolgozott reakciókörülmények[102] alkalmazásával kíséreltük meg a szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált hattagú heterociklus kialakítását. A kiindulási anyagként választott 16-hidroximetilén-dehidroepiandroszteront (**17**) 2 ekvivalens benzaldehiddel (**24a**) vagy *p*-klór-benzaldehiddel (**24b**) és 2 ekvivalens ammónium-acetáttal reagáltattuk oldószermentes közegben 120 °C-on, mikrohullámú melegítés segítségével (**35. ábra**, *A módszer*). A szakirodalomban megtalálható jó hozamokkal (78–88%) ellentétben[102] azonban a kromatográfiás tisztítást követően csak kis mennyiségű (20–25%) heterociklusos származék (**25a** és **25b**) keletkezését tapasztaltuk. A **17**-es vegyület VRK-n megfigyelt teljes konverziója során számos nem azonosított poláris melléktermék keletkezését figyeltük meg, melyek csökkentették a kívánt termékek hozamát. A reakciót az oldószermentes körülménnyel azonos reagensarány és hőmérséklet alkalmazásával etanolos közegben is megismételtük (**35. ábra**, *B módszer*). A mikrohullámú besugárzást ebben az esetben 15 percre növeltük, a kiindulási anyag teljes átalakulása érdekében. Az oldószer alkalmazásával a tisztítást követően a pirimidinszármazékokat (**25a** és **25b**) körülbelül 10%-kal magasabb hozamokkal (31–36%) sikerült kinyerni.



35. ábra: A 16-hidroximetilén-dehidroepiandroszteon (**17**), arilaldehidek (**24a**, **24b**) és ammónium-acetát reakciói oldószermentes és etanolos közegben

A korábbi kísérleteinkhez hasonlóan ebben az esetben is meg kívántuk vizsgálni a szteránváz hattagú A- és öttagú D-gyűrűjének reaktivitásbeli különbségét a ciklizációs folyamatban. Az összehasonlításhoz kiindulási anyagként 2-hidroximetilén-5α-dihidrotesztoszteront (**21**) választottunk, melyet a D-gyűrűn etanolban végzett reakcióval megegyező körülmények és azonos reagensarány mellett először benzaldehiddel (**24a**) és NH_4OAc-tal reagáltattunk. A hattagú A-gyűrűn a keletkező vázhoz kondenzált heterociklus hozama 45%-ra nőtt. A reagensek anyagmennyiség arányainak optimalizálásával (**21**:**24a**:NH_4OAc = 1:5:5) a pirimidinszármazék elérhető maximális mennyisége 60%-ra emelkedett (**36. ábra**). Az eredmények alátámasztották azt a korábbi megállapításunkat, hogy a viszonylag merev és sztérikusan gátolt D-gyűrű kevésbé reaktív, mint a flexibilisebb A-gyűrű a hattagú kondenzált heterociklusok szintézise során.[110]



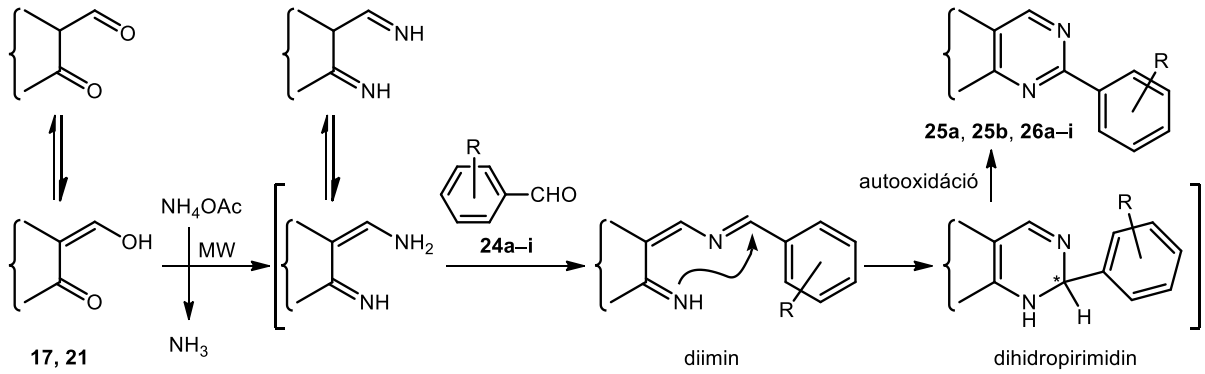
Aldehid*	R	Termék	Hozam** (%)
24a	H	**26a**	60
24b	*p*-Cl	**26b**	62
24c	*p*-Br	**26c**	62
24d	*p*-F	**26d**	60
24e	*p*-NO_2	**26e**	69
24f	*p*-OMe	**26f**	44
24g	*p*-CH_3	**26g**	49
24h	*m*-CH_3	**26h**	43
24i	*o*-CH_3	**26i**	10

* A reaktánsok mólaránya: **21**:**24**:NH_4OAc = 1:5:5
** oszlopkromatográfiás tisztítást követően

36. ábra: Androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált pirimidinszármazékok előállítása

A továbbiakban hasonló 2'-arilpirimidinek multikomponensű szintézisét végeztük el a korábbiakban optimalizált reakciókörülmények mellett *orto*-, *meta*- és *para*-szubsztituált benzaldehid származékokkal (**24g–i**) abból a célból, hogy megvizsgáljuk a reagens aromás gyűrűjén található R szubsztituens sztérikus hatását a folyamat kimenetelére. A kiindulási bifunkciós szteroid *orto*- (**24i**) *meta*- (**24h**) és *para*-tolualdehiddel (**24g**), ammónium-acetát jelenlétében végzett reakciói során kimutattuk a szubsztituens helyzetének befolyását a

ciklizációs folyamatra. Minél távolabb helyezkedett el az R csoport a reakciócentrumtól, annál nagyobb volt a keletkezett termék hozama (**36. ábra**). A **24i** reagens *orto*-helyzetű szubsztituense jelentős sztérikus gátlást gyakorolt a gyűrűzárási folyamatra. Ebben az esetben melléktermékként olyan vegyületet is izoláltunk, melynek ^{1}H-NMR spektrumán jól látszott, hogy két *orto*-tolualdehid (**24i**) épült be a molekulába a szteránvázhoz kondenzált nitrogéntartalmú heterociklus kialakulása nélkül. Ez utóbbi mellékreakció a többi reagens alkalmazásakor is elképzelhető, valamint a multikomponensű reakciók során más melléktermékek keletkezésére is van mód, mivel a három reaktáns változatos módon képes reakcióba lépni egymással. Ez lehet a fő oka a szintézisek során kapott mérsékelt termékhozamoknak. Mivel a kondenzált heterociklusos származék legnagyobb hozamát *para*-tolualdehidnél értük el, a funkciós csoportok elektronikus hatásának feltérképezésére különböző *para*-szubsztituált benzaldehidekkel (**24b–g**) további kísérleteket végeztünk (**36. ábra**). Az elektronvonzó (F, Cl, Br, NO_2) szubsztituenst tartalmazó reagensek (**24b–e**) esetén nagyobb mennyiségű kondenzált arilpirimidin származék keletkezését figyeltük meg, mint az elektronküldő (CH_3, OMe) funkciós csoportot tartalmazó arilaldehideknél (**24f**, **24g**). Mind a sztérikus, mind az elektronikus hatás jól magyarázható a **37. ábrán** szereplő feltételezett reakciómechanizmussal.

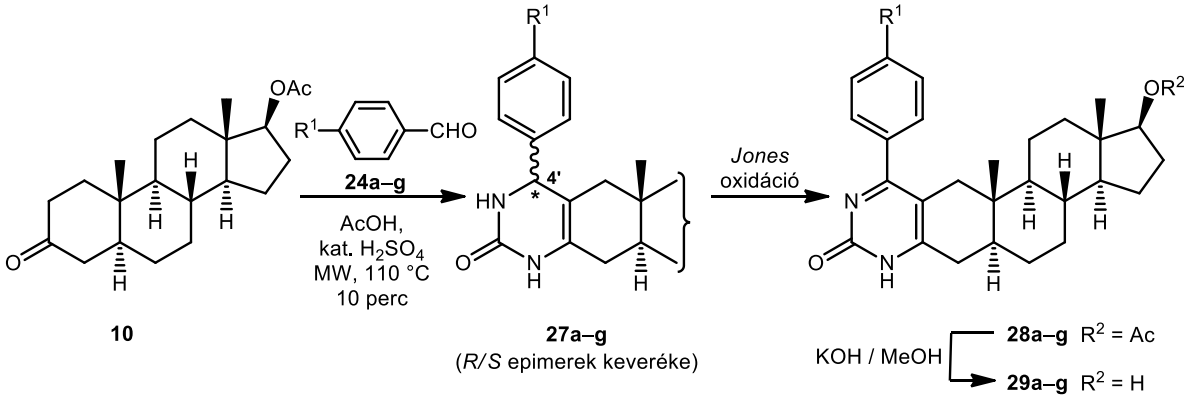


37. ábra: Az 1,3-ketoaldehid, az aromás aldehid és az ammónium-acetát multikomponensű reakciójának javasolt mechanizmusa

A folyamat első lépésében egy diimin intermedier képződik, melyben az aromás gyűrű elektronvonzó R szubsztituense növeli, míg az elektronküldő funkciós csoportja csökkenti a fenilcsoport mellett lévő imin-szénatom parciális pozitív töltését, így elősegíti vagy akadályozza a ketimin nitrogénjének intramolekuláris nukleofil támadását. A gyűrűzárást a reakciócentrumhoz közeli *orto*-helyzetű funkciós csoport sztérikusan gátolja. A háromkomponensű reakcióban először dihidropirimidinek epimer elegye keletkezik, mely a

reakciókörülmények, valamint a levegő oxigénjének hatására autooxidációs folyamatban pirimidinné alakul (**37. ábra**).

A következőkben hasonló, A-gyűrűhöz kondenzált pirimidinszármazékok szintézisét végeztük el egy másik multikomponensű folyamat segítségével. Mivel a korábbi kísérleteink azt mutatták, hogy a D-gyűrű reaktivitása az A-gyűrűhöz képest kisebb, így az öttagú gyűrűhöz anellált heterociklusok előállítási lehetőségeit ez esetben nem vizsgáltuk. A módosított *Biginelli*-reakció kiindulási anyagának a 17β-acetoxi-5α-dihidrotesztoszteront (**10**) választottuk, melyet benzaldehiddel (**24a**) és *p*-szubsztituált arilaldehidekkel (**24b–g**) valamint karbamiddal reagáltattunk (**38. ábra**). Először a **10**:**24a**:karbamid = 1:2:1 mólarányú keverékét ecetsavas közegben, katalitikus mennyiségű kénsav hozzáadásával, 10 percig mikrohullámú besugárzás segítségével 110 °C-on melegítettük. A szintézis végén a VRK lapon 3 új foltot észleltünk. Az NMR mérések alapján a két, közel azonos R_f értékkel rendelkező komponens a reakció során újonnan kialakuló aszimmetriacentrum miatt keletkezett dihidropirimidinon diasztereomerek (**27a**-4'*R* és **27a**-4'*S*) oszlop-kromatográfiával nem elválasztható 3:1 arányú keveréke volt.



Aldehid*	R^1	Termék	Hozam** (%)
24a	H	**28a**	67
24b	Cl	**28b**	62
24c	Br	**28c**	62
24d	F	**28d**	64
24e	NO_2	**28e**	69
24f	OMe	**28f**	60
24g	CH_3	**28g**	63

* A reaktánsok mólaránya: **10**:**24**:karbamid = 1:2:1
** oszlopkromatográfiás tisztítást követően

38. ábra: A *Biginelli*-típusú reakcióval előállított szteránvázas pirimidinonok szintézise

A spektroszkópiai adatok alapján a kromatogramon észlelt harmadik folt az elegyben katalizátorként jelenlévő kénsav oxidáló hatására keletkező pirimidinon (**28a**) származéknak

felelt meg. A multikomponensű reakció során létrejött kiralitáscentrum megszüntetése érdekében az elsődlegesen képződő izomerkeverék oxidációja mellett döntöttünk. Mivel a dihidropirimidinonok dehidrogénezése erélyes oxidálószert igényel, ezért a szintézist *Jones*-reagenssel végeztük el. A folyamat eredményeként az androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált pirimidinont 67%-os hozammal kaptuk. Az oxidációs lépés további előnye volt, hogy a kromatográfiás tisztítást megnehezítő, feleslegben alkalmazott benzaldehidtől (**24a**) is sikerült megszabadulnunk. Ezt követően az alkalmazott arilaldehidek (**24b–g**) szubsztituenseinek hatását vizsgáltuk a multikomponensű reakciók során (**38. ábra**), de az izolált termékek (**28b–g**) hozamai (60–69%) között jelentős különbséget nem tapasztaltunk.

A 17β-OH származékokat (**29a–g**) – melyek az esetek többségében nagyobb biológiai aktivitással rendelkeznek,[10] mint acetátjaik (**28a–g**) – lúgos közegű dezacetilezéssel állítottuk elő, kiváló hozamokkal (> 90%).

A szintetizált szteránvázhoz kondenzált pirimidinek (**25a**, **25b**, **26a–i**) és pirimidinonok (**28a–g**, **29a–g**) szerkezetét ^{1}H- és ^{13}C-NMR spektroszkópiával bizonyítottuk. A vegyületek a korábbiakhoz hasonlóan *in vitro* farmakológiai vizsgálatokra kerültek, melyek eredményét az 5. fejezet ismerteti.

5. Az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok eredményei

Az előállított vegyületek *in vitro* sejtosztódásgátlási vizsgálatait az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében (**5a–c**, **9a–f**, **13a–h**, **13g'**, **14a–h**, **14g'**, **19a–h**, **20a–h**, **22a–h**, **23a–h** származékok esetében) különböző humán adherens nőgyógyászati daganatos sejtvonalakon, valamint az SZTE TTIK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékén (**25a**, **25b**, **26a–i**, **28a–g**, **29a–g**) egy méhnyak és kétféle prosztata ráksejtvonalon végezték el. A vizsgálatokat eltérő vegyület koncentrációkat alkalmazva MTT assay[127] segítségével hajtották végre. A százalékos sejtosztódás gátlási és számított IC_{50} értékeket (az a koncentráció, ahol a sejtek fele elpusztul) tartalmazó táblázat a mellékletben található.

A szteránvázhoz kondenzált kinolinszármazékok antiproliferatív hatását 3 méhnyak- (C33A, HeLa, SiHa) és 4 emlőrák (MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-361, T47D) sejtvonalon vizsgálták. Az MTT méréseket 10 és 30 μM koncentrációban végezték 72 órás inkubációs idővel, referenciaként ciszplatint alkalmazva. A magasabb (30 μM koncentrációnál legalább 50%) sejtosztódás gátlási értékkel rendelkező származékok IC_{50} értékeit is meghatározták. A D-gyűrűhöz kondenzált származékok (**5a–c**) a vizsgálatok során csak csekély mértékben bizonyultak hatásosnak, csupán 30–50%-os gátlást mutattak a magasabb koncentrációban alkalmazva. A tetralonból képzett benz[*c*]akridinek (**9a–f**) az előbbiekhez képest gyengébb eredményekkel rendelkeztek, kivéve a **9e** és **9f** származékokat, melyek a referenciaként használt ciszplatinnal összemérhető aktivitást mutattak. Az A-gyűrűhöz kondenzált heterociklusos anyagok közül a 17β-OAc származékok (**13a–c**, **13e–g**) a megfelelő 17β-OH vegyületekhez (**14a–c**, **14e–f**) képest kevésbé bizonyultak hatásosnak a proliferációs vizsgálatokban. A **14**-es vegyületeknél a heterogyűrű funkciós csoportjának minősége nem mutatott szignifikáns hatást a biológiai aktivitásra, azonban a 6'-pozícióban lévő szubsztituens kedvezőnek tűnt az *assay* során. A heterogyűrű 6'-helyzetében OMe és a szteránváz 17-es pozíciójában OH csoportot tartalmazó vegyület (**14c**) a ciszplatinnal összemérhető aktivitást mutatott a T47D sejtvonalon, így további sejtciklus és kaszpáz-3 enzim indukciós vizsgálatoknak vetették alá. A mérések alapján a vegyület bizonyíthatóan szerepet játszott a programozott sejthalál beindításában.

Az androsztánvázhoz kondenzált pirazolok hatástani vizsgálatait 3 különböző nőgyógyászati adenocarcinomán (MCF7, T47D, MDA-MB-231) a kinolinszármazékokkal azonos koncentrációk (10 és 30 μM) alkalmazásával végezték el, referenciaként ciszplatint

használva. Az eredmények alapján általánosságban elmondható, hogy a **19**-es vagy a **22**-es vegyületek nagyobb hatásfokkal gátolták a rákos sejtek osztódását, mint a megfelelő **20**-as vagy **23**-as régióizomer párjaik. A heterogyűrű szteránvázon elfoglalt pozícióját tekintve a D-gyűrűhöz kondenzált pirazolszármazékok (ezen belül is a **19a–h** vegyületek) bizonyultak aktívabbnak az *in vitro* vizsgálatok során. Az A-gyűrűhöz anellált molekulák (**22a–h**) esetében ugyanakkor kis mértékű szubsztituenshatás is megfigyelhető volt. A szubsztituálatlan fenilcsoportot (**22a**), a *p*-CH_3 (**22b**) vagy a leginkább *p*-F (**22d**) funkciós csoportot tartalmazó vegyületek bizonyultak a leghatásosabbnak. A nagyobb térkitöltésű (OMe, Cl, Br) vagy az erősen elektronvonzó csoporttal (CN, NO_2) rendelkező származékok kevésbé gátolták a rákos sejtek proliferációját. A legjobb eredménnyel rendelkező A- és D-gyűrűs származékok (**19g** és **22g**) sejtciklusra gyakorolt aktivitását is megvizsgálták.

A szteránvázas pirimidin- (**25a**, **25b**, **26a–i**) és pirimidinongyűrűt (**28a–g**, **29a–g**) tartalmazó analogonokat egy méhnyak- (MCF7) és két különböző prosztatarák (DU145 és PC3) sejtvonalon, emellett összehasonlításként egészséges (MRC5) sejteken is vizsgálták. A korábbiaktól eltérően az *in vitro* MTT méréseket rövidebb ideig (24 óra) magasabb koncentrációban (64 μM) végezték el a ciszplatin mellett doxorubicin referenciavegyület alkalmazásával is. A *Biginelli*-reakcióval előállított vegyületek esetén a 17β-OAc származékok (**28a–g**) minden esetben szinte a teljes sejtállományt elpusztították a vizsgált időtartamon belül. A 17β-OH megfelelőik közül néhány mérsékelt aktivitással rendelkezett, de ráksejt szelektivitás nem volt megfigyelhető. Az első típusú multikomponensű reakcióval előállított származékok közül 3 (**25b**, **26d**, **26h**) citotoxikusnak és szelektívnek bizonyult prosztatarák sejtvonalon. A vegyületek IC_{50} értékei mindkét referencia anyagnál alacsonyabbnak bizonyultak a rákos sejtvonalakon, míg az egészséges sejteket a doxorubicinnél kevésbé pusztították.

Az *in vitro* farmakológiai eredmények alapján elmondható, hogy az általunk szintetizált származékok közül számos vegyület direkt citotoxikus vagy antiproliferatív hatásúnak bizonyult a vizsgált humán daganatos sejtvonalakon.

6. Általános kísérleti rész

A mikrohullámú aktiválással végzett reakciókat CEM Discover SP készülékkel hajtottuk végre.

A ^{1}H- és ^{13}C-NMR spektrumok felvétele Bruker DRX500 készülékkel történt, a ^{1}H-NMR esetén a $CDCl_3$ szingulett jelét (δ = 7,26 ppm), a ^{13}C-NMR esetén a $CDCl_3$ triplett jelét (δ = 77,0 ppm) használva belső standardként. A mérések során használt egyéb deuterált oldószereket (DMSO-d_6, CD_3OD) a megfelelő adatoknál tüntettük fel.

Az IR spektrumok felvétele Jasco FT/IR-4700 készülékkel történt ATR feltétet használva.

Az olvadáspontokat SRS Optimelt digitális olvadáspontmérővel határoztuk meg az értékek korrekciója nélkül.

A tömegspektrumok Agilent 1100/Agilent 1946A HPLC/MS készülékkel, ESI ionizációs technikával készültek.

Az elemanalízisek meghatározása Perkin Elmer CHN 2400 készülékkel történt. A szén és hidrogén analízisek során nyert adatok mért és számított értékei a hibahatáron belül megegyeztek egymással.

A reakciótermékek elválasztása, illetve tisztítása 40–63 µm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK) típusú álló fázissal töltött oszlopon történt. A reakciók lefutását VRK-val követtük, Kieselgel 60 F254 (MERCK), 0,2 mm vastagságú lapokat használva. A kromatogramokat a következő összetételű reagenssel való lefújással, és azt követő 10 perces 100–120 °C-on történő melegítéssel hívtuk elő: 2,5 g $P_2O_5 \cdot 24MoO_3 \cdot H_2O$, 25 ml 85%-os H_3PO_4, 25 ml víz.

A retenciós faktorokat (R_f) 254 és/vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben észlelt foltok alapján határoztuk meg. Az R_f-értékek számítása során alkalmazott egyes oldószereket vagy oldószerelegyeket a vegyületek megfelelő adatainál jelöltük.

Az előállított vegyületek ^{1}H- és ^{13}C-NMR, valamint MS-adatait a Melléklet tartalmazza.

7. Részletes kísérleti rész

7.1. β-klórvinil-aldehidek előállítása (*általános szintézismódszer*)

Ösztron-3-metil-éter (**1**, 5,69g, 20,0 mmol), 6-metoxi-1-tetralon (**6**, 3,52 g, 20,0 mmol) vagy 17β-acetoxi-5α-dihidrotesztoszteron (**10**, 6,64 g, 20,0 mmol) 120 ml $CHCl_3$-os oldatához jeges hűtés mellett 30 ml $POCl_3$-ot és 30 ml DMF-et egyszerre hozzácsepegtettünk. Az elegyet 0 °C-on 10 percig kevertük, majd hagytuk szobahőmérsékletűre melegedni. Ezután 4 órán keresztül forraltuk (*A módszer*, **1**, **6**, vagy **10** esetén), vagy 25 °C-on kevertük 2 órán keresztül (*B módszer*, **10** esetén). A reakcióidő letelte után a reakcióelegyet jégre öntöttük, CH_2Cl_2-nal extraháltuk (3 × 50ml) és a szerves fázist NH_4Cl-dal mostuk. Az egyesített szerves fázist izzított Na_2SO_4-on szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

7.1.1. 17-klór-3-metoxiösztra-1,3,5(10),16-tetraén-16-karbaldehid (2)

Kiindulási vegyület: **1**. Az oszlopkromatográfiás tisztítás hexán:CH_2Cl_2 = 25:75 eluenssel történt. Termékek: **2** (4,43g, 67%), fehér szilárd anyag és **3**[111] (0,91g, 15%) fehér szilárd anyag.
Olvadáspont: 129−131 °C; $C_{20}H_{23}ClO_2$, M_r = 330,85.

7.2. Steránvázhoz kondenzált kinolinok (5 és 13) és benz[*c*]akridinek (9) előállítása (*általános szintézismódszer*)

1,00 mmol szteránvázas (**2** vagy **11**) vagy nem szteroid β-klórvinil-aldehid (**7**), 1,00 mmol (szubsztituált) anilin (**4a–i**) 3 ml DMF-es elegyét zárt reaktorcsőben, mikrohullámmal 140 °C-ra vagy 120 °C-ra melegítettünk. A reakcióidő leteltével az elegyet 10 ml vízre öntöttük és a kivált csapadékot szűrtük, szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

7.2.1. 3-Metoxiösztra-1,3,5(10),16-tetraeno[16,17:3',2']kinolin (5a)

A reakcióhoz 331 mg ösztránvázas β-klórvinil-aldehidet (**2**) és 0,091 ml anilint (**4a**) használtunk. Hőmérséklet: 140 °C, reakcióidő 20 perc. A nyersterméket CH_2Cl_2 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**5a**) tömege: 196 mg (53%).
Olvadáspont: 179−181 °C; $C_{26}H_{27}NO$, M_r = 369,50.

7.2.2. 3-Metoxiösztra-6'-metil-1,3,5(10),16-tetraeno[16,17:3',2']kinolin (5b)

A reakcióhoz 331 mg ösztránvázas β-klórvinil-aldehidet (**2**) és 107 mg *p*-toluidint (**4b**) használtunk. Hőmérséklet: 140 °C, reakcióidő 10 perc. A nyersterméket CH_2Cl_2 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**5b**) tömege: 207 mg (54%).
Olvadáspont: 201−204 °C; $C_{27}H_{29}NO$, M_r = 383,53.

7.2.3. 3-Metoxiösztra-6'-metoxi-1,3,5(10),16-tetraeno[16,17:3',2']kinolin (5c)

A reakcióhoz 331 mg ösztránvázas β-klórvinil-aldehidet (**2**) és 123 mg *p*-anizidint (**4c**) használtunk. Hőmérséklet: 140 °C, reakcióidő 10 perc. A nyersterméket CH_2Cl_2 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**5c**) tömege: 188 mg (47%).
Olvadáspont: 203−205 °C; $C_{27}H_{29}NO_2$, M_r = 399,52.

7.2.4. 5,6-Dihidro-3,9-dimetoxibenz[*c*]akridin (9c)

A reakcióhoz 223 mg nem szteroid β-klórvinil-aldehidet (**7**) és 123 mg *p*-anizidint (**4c**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 2 perc. A nyersterméket CH_2Cl_2 eluenssel tisztítottuk. A sárgásfehér szilárd termék (**9c**) tömege: 259 mg (89%).
Olvadáspont: 135−137 °C; $C_{19}H_{17}NO_2$, M_r = 291,13.

7.2.5. 11-Klór-5,6-dihidro-3-metoxibenz[*c*]akridin (9d)

A reakcióhoz 223 mg nem szteroid β-klórvinil-aldehidet (**7**) és 0,10 ml *o*-klóranilint (**4d**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 20 perc. A nyersterméket hexán:CH_2Cl_2 = 70:30 eluenssel tisztítottuk. A sárgásfehér szilárd termék (**9d**) tömege: 104 mg (35%).
Olvadáspont: 143−145 °C; $C_{18}H_{14}ClNO$, M_r = 295,76.

7.2.6. 9-Klór-5,6-dihidro-3-metoxibenz[*c*]akridin (9e)

A reakcióhoz 223 mg nem szteroid β-klórvinil-aldehidet (**7**) és 128 mg *p*-klóranilint (**4e**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 10 perc. A nyersterméket EtOAc:hexán = 10:90 eluenssel tisztítottuk. A sárgásfehér szilárd termék (**9e**) tömege: 160 mg (54%).
Olvadáspont: 122−124 °C; $C_{18}H_{14}ClNO$, M_r = 295,76.

7.2.7. 9-Bróm-5,6-dihidro-3-metoxibenz[*c*]akridin (9f)

A reakcióhoz 223 mg nem szteroid β-klórvinil-aldehidet (**7**) és 172 mg *p*-brómanilint (**4f**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 10 perc. A nyersterméket hexán:CH_2Cl_2 = 20:80 eluenssel tisztítottuk. A narancssárga szilárd termék (**9f**) tömege: 211 mg (62%).
Olvadáspont: 122−124 °C; $C_{18}H_{14}BrNO$, M_r = 340,21.

7.2.8. 17β-Acetoxi-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13a)

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 0,091 ml anilint (**4a**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 5 perc. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**13a**) tömege: 317 mg (76%).
Olvadáspont: 226−228 °C; $C_{28}H_{35}NO_2$, M_r = 417,58.

7.2.9. 17β-Acetoxi-6'-metil-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13b)

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 107 mg *p*-toluidint (**4b**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 5 perc. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**13b**) tömege: 393 mg (91%).
Olvadáspont: 247−249 °C; $C_{29}H_{37}NO_2$, M_r = 431,61.

7.2.10. 17β-Acetoxi-6'-metoxi-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13c)

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 123 mg *p*-anizidint (**4c**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 2 perc. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**13c**) tömege: 412 mg (91%).
Olvadáspont: 247−249 °C; $C_{29}H_{37}NO_3$, M_r = 447,61.

7.2.11. 17β-Acetoxi-8'-klór-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13d)

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 0,1 ml *o*-klóranilint (**4d**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 20 perc. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**13d**) tömege: 194 mg (43%).
Olvadáspont: 310 °C felett bomlik; $C_{28}H_{34}ClNO_2$, M_r = 452,03.

7.2.12. 17β-Acetoxi-6'-klór-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13e)

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 128 mg *p*-klóranilint (**4e**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 10 perc. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**13e**) tömege: 267 mg (59%).

Olvadáspont: 288−291 °C, $C_{28}H_{34}ClNO_2$, M_r = 452,03.

7.2.13. 17β-Acetoxi-6'-bróm-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13f)

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 172 mg *p*-brómanilint (**4f**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 10 perc. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**13f**) tömege: 298 mg (60%).

Olvadáspont: 295−297 °C, $C_{28}H_{34}BrNO_2$, M_r = 496,48.

7.2.14. 17β-Acetoxi-7'-klór-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13g) és 17β-Acetoxi-7'-klór-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13g')

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 0,1 ml *m*-klóranilint (**4g**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 10 perc. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 2:98 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termékek tömege: **13g** 208 mg (46%) és **13g'** 72 mg (16%).

Olvadáspont: 258−260 °C (**13g**) és 262–265 °C (**13g'**) $C_{28}H_{34}ClNO_2$, M_r = 452,03.

7.2.15. 17β-Acetoxi-8'-metil-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13h)

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 0,1 ml *o*-toluidint (**4h**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 5 perc. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95 eluenssel tisztítottuk. A fehér szilárd termék (**13h**) tömege: 315 mg (73%).

Olvadáspont: 262−265 °C; $C_{29}H_{37}NO_2$, M_r = 431,61.

7.2.16. 17β-Acetoxi-7'-metil-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13i) és 17β-Acetoxi-7'-metil-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (13i')

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 0,1 ml *m*-toluidint (**4i**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 2 perc. A termékek oszlopkromatogáfiával nem voltak elválaszthatók. A fehér szilárd termékek össztömege: **13i+13i'** 388 mg (90%). $C_{29}H_{37}NO_2$, M_r = 431,61.

7.2.17. 17β-Acetoxi-3-[4'-nitrofenil]amino-5α-androszt-2-én-2-karbaldehid (15)

A reakcióhoz 379 mg androsztánvázas β-klórvinil-aldehidet (**11**) és 138 mg *p*-niroanilint (**4j**) használtunk. Hőmérséklet: 120 °C, reakcióidő 40 perc. A besugárzást követően a VRK-n nem tapasztaltunk változást. Az elegy 3 napos szobahőmérsékletű keverése után narancssárga szilárd anyag vált ki, melyet szűrtünk, szárítottunk. A nyersterméket EtOAc:CH_2Cl_2 = 2:98 eluenssel tisztítottuk. A narancssárga szilárd termék (**15**) tömege: 326 mg (68%).
Olvadáspont: 270 °C felett bomlik, $C_{28}H_{36}N_2O_5$, M_r = 480,60.

7.3. Androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált kinolinok 17β-OH származékainak előállítása (*általános szintézismódszer*)

0,3 mmol 17β-OAc származékot (**13**) 10 ml metanolban oldottunk és 1 mmol (56 mg) KOH-ot adtunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd vízre öntöttük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk.

7.3.1. 17β-Hidroxi-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14a)

Kiindulási anyag: **13a** (125 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 101 mg (90%).
Olvadáspont: 232−235 °C; $C_{26}H_{33}NO$, M_r = 375,55.

7.3.2. 17β-Hidroxi-6'-metil-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14b)

Kiindulási anyag: **13b** (129 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 106 mg (91%).
Olvadáspont: 228−230 °C; $C_{27}H_{35}NO$, M_r = 389,57.

7.3.3. 17β-Hidroxi-6'-metoxi-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14c)

Kiindulási anyag: **13c** (134 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 112 mg (92%). Olvadáspont: 193−195 °C; $C_{27}H_{35}NO_2$, M_r = 405,57.

7.3.4. 17β-Hidroxi-8'-klór-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14d)

Kiindulási anyag: **13d** (136 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 112 mg (91%). Olvadáspont: 300 °C felett bomlik; $C_{26}H_{32}ClNO$, M_r = 409,99.

7.3.5. 17β-Hidroxi-6'-klór-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14e)

Kiindulási anyag: **13e** (136 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 111 mg (90%). Olvadáspont: 242−244 °C; $C_{26}H_{32}ClNO$, M_r = 409,99.

7.3.6. 17β-Hidroxi-6'-bróm-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14f)

Kiindulási anyag: **13f** (149 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 125 mg (92%). Olvadáspont: 247−249 °C; $C_{26}H_{32}BrNO$, M_r = 454,44.

7.3.7. 17β-Hidroxi-7'-klór-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14g)

Kiindulási anyag: **13g** (136 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 111 mg (90%). Olvadáspont: 229−232 °C; $C_{26}H_{32}ClNO$, M_r = 409,99.

7.3.8. 17β-Hidroxi-5'-klór-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14g')

Kiindulási anyag: **13g'** (136 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 112 mg (91%). Olvadáspont: 140−142 °C; $C_{26}H_{32}ClNO$, M_r = 409,99.

7.3.9. 17β-Hidroxi-8'-metil-5α-androsztano[2,3: 3',2']kinolin (14h)

Kiindulási anyag: **13h** (129 mg). A kapott szilárd fehér anyag tömege: 105 mg (90%). Olvadáspont: 233−235 °C; $C_{27}H_{35}NO$, M_r = 389,57.

7.4. A 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3β-ol-17-on (17) reakciói arilhidrazin-hidrokloridokkal (18a–h·HCl) és a 2-hidroximetilén-5α-androszt-17β-ol-3-on (21) reakciója fenilhidrazin-hidrokloriddal (18a) savas etanolos közegben (*általános szintézismódszer*)

10 ml etanolban oldott 1,00 mmol kiindulási szteránvázas dikarbonil vegyület (**17**: 316 mg, vagy **21**: 318 mg) és 0,3 mmol (57 mg) *p*-TsOH elegyéhez 1,10 mmol fenilhidrazin-hidrokloridot (**18a**·HCl) vagy szubsztituált arilhidrazin-hidroklorid sót (**18b–h**·HCl) adtunk. A reakcióelegyet 10 percen keresztül forraltuk (**17** esetén) vagy szobahőmérsékleten kevertük (**21** esetén). Az elegyet ezután vízre öntöttük, $NaHCO_3$-tal semlegesítettük, majd 2 × 10 ml CH_2Cl_2-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist izzított Na_2SO_4-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90 eluens használatával. Elúciós sorrend: **20** > **19**, illetve **23** > **22**.
A R_f értékeket az alábbi oldószerelegyekkel (ss) határoztuk meg: (A) EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95; (B) EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90; (C) EtOAc:CH_2Cl_2 = 20:80.

7.4.1. 3β-Hidroxi-1'-fenilpirazolo[4',5':16,17]androszt-5-én (19a)[90] és 3β-hidroxi-1'-fenilpirazolo[4',3':16,17]androszt-5-én (20a)

A szintézishez a **17**-es β-ketoaldehidet és 159 mg fenilhidrazin-hidrokloridot (**18a**·HCl) használtunk. A kapott termékek tömege: 171 mg **19a** (44%, fehér szilárd anyag) és 160 mg **20a** (41%, fehér szilárd anyag). R_f = 0,34 (**19a**, ss C) és 0,46 (**20a**, ss C).
Olvadáspont: 229−231 °C (**19a**), 178−181 °C (**20a**); $C_{26}H_{32}N_2O$, M_r = 388,55.

7.4.2. 3β-Hidroxi-1'-(4''-tolil)-pirazolo[4',5':16,17]androszt-5-én (19b) és 3β-hidroxi-1'-(4''-tolil)-pirazolo[4',3':16,17]androszt-5-én (20b)

A szintézishez a **17**-es β-ketoaldehidet és 174 mg 4-tolilhidrazin-hidrokloridot (**18b**·HCl) használtunk. A kapott termékek tömege: 129 mg **19b** (32%, fehér szilárd anyag) és 222 mg **20b** (55%, fehér szilárd anyag). R_f = 0,28 (**19b**, ss B) és 0,32 (**20b**, ss B).
Olvadáspont: 248−251 °C (**19b**), 250−253 °C (**20b**); $C_{27}H_{34}N_2O$, M_r = 402,57.

7.4.3. 3β-Hidroxi-1'-(4''-metoxi)-fenilpirazolo[4',5':16,17]androszt-5-én (19c) és 3β-hidroxi-1'-(4''-metoxi)-fenilpirazolo[4',3':16,17]androszt-5-én (20c)[29]

A szintézishez a **17**-es β-ketoaldehidet és 192 mg 4-metoxi-fenilhidrazin-hidrokloridot (**18c**·HCl) használtunk. A kapott termékek tömege: 108 mg **19c** (25%, fehér szilárd anyag) és 230 mg **20c** (55%, fehér szilárd anyag). R_f = 0,26 (**19c**, ss C) és 0,40 (**20c**, ss C). Olvadáspont: 241−243 °C (**19c**), 224−226 °C (**20c**); $C_{27}H_{34}N_2O_2$, M_r = 418,57.

7.4.4. 3β-Hidroxi-1'-(4''-fluor)-fenilpirazolo[4',5':16,17]androszt-5-én (19d) és 3β-hidroxi-1'-(4''-fluor)-fenilpirazolo[4',3':16,17]androszt-5-én (20d)

A szintézishez a **17**-es β-ketoaldehidet és 179 mg 4-fluor-fenilhidrazin-hidrokloridot (**18d**·HCl) használtunk. A kapott termékek tömege: 216 mg **19d** (53%, fehér szilárd anyag) és 122 mg **20d** (30%, fehér szilárd anyag). R_f = 0,34 (**19d**, ss C) és 0,40 (**20d**, ss C). Olvadáspont: 245−247 °C (**19d**), 184−187 °C (**20d**); $C_{26}H_{31}FN_2O$, M_r = 406,54.

7.4.5. 3β-Hidroxi-1'-(4''-klór)-fenilpirazolo[4',5':16,17]androszt-5-én (19e) és 3β-hidroxi-1'-(4''-klór)-fenilpirazolo[4',3':16,17]androszt-5-én (20e)

A szintézishez a **17**-es β-ketoaldehidet és 197 mg 4-klór-fenilhidrazin-hidrokloridot (**18e**·HCl) használtunk. A kapott termékek tömege: 224 mg **19e** (53%, fehér szilárd anyag) és 123 mg **20e** (29%, fehér szilárd anyag). R_f = 0,20 (**19e**, ss B) és 0,28 (**20e**, ss B). Olvadáspont: 209−211 °C (**19e**), 254−256 °C (**20e**); $C_{26}H_{31}ClN_2O$, M_r = 422,99.

7.4.6. 3β-Hidroxi-1'-(4''-bróm)-fenilpirazolo[4',5':16,17]androszt-5-én (19f) és 3β-hidroxi-1'-(4''-fluor)-fenilpirazolo[4',3':16,17]androszt-5-én (20f)

A szintézishez a **17**-es β-ketoaldehidet és 246 mg 4-bróm-fenilhidrazin-hidrokloridot (**18f**·HCl) használtunk. A kapott termékek tömege: 271 mg **19f** (58%, fehér szilárd anyag) és 126 mg **20f** (27%, fehér szilárd anyag). R_f = 0,22 (**19f**, ss B) és 0,28 (**20f**, ss B). Olvadáspont: 222−225 °C (**19f**), 262−265 °C (**20f**); $C_{26}H_{31}BrN_2O$, M_r = 467,44.

7.4.7. 3β-Hidroxi-1'-(4''-ciano)-fenilpirazolo[4',5':16,17]androszt-5-én (19g) és 3β-hidroxi-1'-(4''-ciano)-fenilpirazolo[4',3':16,17]androszt-5-én (20g)

A szintézishez a **17**-es β-ketoaldehidet és 187 mg 4-ciano-fenilhidrazin-hidrokloridot (**18g**·HCl) használtunk. A kapott termékek tömege: 319 mg **19g** (77%, fehér szilárd anyag) és 41 mg **20g** (10%, olaj). R_f = 0,26 (**19g**, ss B) és 0,30 (**20g**, ss B).
Olvadáspont: 237−239 °C (**19g**); $C_{27}H_{31}N_3O$, M_r = 413,55.

7.4.8. 3β-Hidroxi-1'-(4''-nitro)-fenilpirazolo[4',5':16,17]androszt-5-én (19h)

A szintézishez a **17**-es β-ketoaldehidet és 209 mg 4-nitro-fenilhidrazin-hidrokloridot (**18h**·HCl) használtunk. A kapott termék tömege: 365 mg (84%, sárga szilárd anyag).
R_f = 0,26 (ss B).
Olvadáspont: 237−239 °C; $C_{26}H_{31}BrN_3O_3$, M_r = 433,54.

7.4.9. 17β-Hidroxi-1'-fenilpirazolo[4',5':2,3]5α-androsztán (22a) és 17β-hidroxi-1'-fenilpirazolo[4',3':2,3]5α androsztán (23a)

A szintézishez a **21**-es β-ketoaldehidet és 159 mg fenilhidrazin-hidrokloridot (**18a**·HCl) használtunk. A kapott termékek tömege: 168 mg **22a** (43%, olaj) és 184 mg **23a** (47%, fehér szilárd anyag). R_f = 0,40 (**22a**, ss C) és 0,46 (**23a**, ss C).
Olvadáspont: 238−241 °C (**23a**); $C_{26}H_{34}N_2O$, M_r = 390,56.

7.5. A 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3β-ol-17-on (17) és a 2-hidroximetilén-5α-androszt-17β-ol-3-on (21) reakciói arilhidrazin-hidrokloridokkal (18a–h·HCl) piridines közegben (*általános szintézismódszer*)

1,00 mmol kiindulási szteránvázas dikarbonil vegyület (**17**: 316 mg, vagy **21**: 318 mg) 5 ml piridines oldatához 1,10 mmol fenilhidrazin-hidrokloridot (**18a**·HCl) vagy szubsztituált arilhidrazin-hidroklorid sót (**18b–h**·HCl) adtunk. A reakcióelegyet 5 percig szobahőmérsékleten kevertük, majd 2,5 ml cc. H_2SO_4-at tartalmazó jégre öntöttük. Szobahőmérsékletre történő felmelegedést követően 2 × 10 ml CH_2Cl_2-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mostuk, ezután izzított Na_2SO_4-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95 (ss A) vagy EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90 (ss B) eluenssel. A D-gyűrűn 1,3-dikarbonil molekularészt tartalmazó kiindulási anyagból (**17**) végzett szintézisek régiószelektíven a **19**-es termékeket

szolgáltatták, míg az A-gyűrűn bifunkciós szerkezeti elemet tartalmazó esetén minden kísérlet során a **22** és a **23** régióizomerek keverékét kaptuk. Elúciós sorrend: **23** > **22**. A R_f értékeket az alábbi oldószerelegyekkel (ss) határoztuk meg: (A) EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95; (B) EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90; (C) EtOAc:CH_2Cl_2 = 20:80.

7.5.1. A 17-es vegyület reakciója fenilhidrazin-hidrokloriddal (18a)

Az *általános szintézismódszer* szerint 159 mg **18a** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 335 mg (86%) **19a**.

7.5.2. A 17-es vegyület reakciója 4-tolilhidrazin-hidrokloriddal (18b)

Az *általános szintézismódszer* szerint 174 mg **18b** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 363 mg (90%) **19b**.

7.5.3. A 17-es vegyület reakciója 4-metoxi-fenilhidrazin-hidrokloriddal (18c)

Az *általános szintézismódszer* szerint 192 mg **18c** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 344 mg (82%) **19c**.

7.5.4. A 17-es vegyület reakciója 4-fluor-fenilhidrazin-hidrokloriddal (18d)

Az *általános szintézismódszer* szerint 179 mg **18d** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 346 mg (85%) **19d**.

7.5.5. A 17-es vegyület reakciója 4-klór-fenilhidrazin-hidrokloriddal (18e)

Az *általános szintézismódszer* szerint 197 mg **18e** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 351 mg (83%) **19e**.

7.5.6. A 17-es vegyület reakciója 4-bróm-fenilhidrazin-hidrokloriddal (18f)

Az *általános szintézismódszer* szerint 246 mg **18f** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 383 mg (82%) **19f**.

7.5.7. A 17-es vegyület reakciója 4-ciano-fenilhidrazin-hidrokloriddal (18g)

Az *általános szintézismódszer* szerint 187 mg **18g** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 352 mg (85%) **19g**.

7.5.8. A 17-es vegyület reakciója 4-nitro-fenilhidrazin-hidrokloriddal (18h)

Az *általános szintézismódszer* szerint 209 mg **18g** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 369 mg (85%) **19h**.

7.5.9. A 21-es vegyület reakciója fenilhidrazin-hidrokloriddal (18a)

Az *általános szintézismódszer* szerint 159 mg **18a** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 196 mg (50%) **22a** és 192 mg (49%) **23a**.

7.5.10. 17β-Hidroxi-1'-(4''-tolil)-pirazolo[4',5':2,3]androsztán (22b) és 17β-hidroxi-1'-(4''-tolil)-pirazolo[4',3':2,3]androsztán (23b)

Az *általános szintézismódszer* szerint a **21**-es kindulási anyagot és 174 mg **18b** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 182 mg (45%) **22b** (fehér szilárd anyag) és 150 mg (37%) **23b** (fehér szilárd anyag). R_f = 0,39 (**22b**, ss C) és 0,48 (**23b**, ss C).
Olvadáspont: 168−170 °C (**22b**), 211−214 °C (**23b**); $C_{27}H_{36}N_2O$, M_r = 404,59.

7.5.11. 17β-Hidroxi-1'-(4''-metoxi)-fenilpirazolo[4',5':2,3]androsztán (22c) és 17β-hidroxi-1'-(4''-metoxi)-fenilpirazolo[4',3':2,3]androsztán (23c)

Az *általános szintézismódszer* szerint a **21**-es kindulási anyagot és 192 mg **18c** reagenst használtunk. Eluens: ss A. Hozam: 156 mg (37%) **22c** (olaj) és 189 mg (45%) **23c** (fehér szilárd anyag). R_f = 0,42 (**22c**, ss C) és 0,40 (**23c**, ss A).
Olvadáspont: 198−200 °C (**23c**); $C_{27}H_{36}N_2O_2$, M_r = 420,59.

7.5.12. 17β-Hidroxi-1'-(4''-fluor)-fenilpirazolo[4',5':2,3]androsztán (22d) és 17β-hidroxi-1'-(4''-fluor)-fenilpirazolo[4',3':2,3]androsztán (23d)

Az *általános szintézismódszer* szerint a **21**-es kindulási anyagot és 179 mg **18d** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 180 mg (44%) **22d** (olaj) és 143 mg (35%) **23d** (olaj). R_f = 0,39 (**22d**, ss B) és 0,48 (**23d**, ss B).
$C_{26}H_{33}FN_2O$, M_r = 408,55.

7.5.13. 17β-Hidroxi-1'-(4''-klór)-fenilpirazolo[4',5':2,3]androsztán (22e) és 17β-hidroxi-1'-(4''-klór)-fenilpirazolo[4',3':2,3]androsztán (23e)

Az *általános szintézismódszer* szerint a **21**-es kindulási anyagot és 197 mg **18e** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 191 mg (45%) **22e** (fehér szilárd anyag) és 170 mg (40%) **23e** (fehér szilárd anyag). R_f = 0,44 (**22e**, ss C) és 0,50 (**23e**, ss B).
Olvadáspont: 142−144 °C (**22e**), 210−213 °C (**23e**); $C_{26}H_{33}ClN_2O$, M_r = 425,01.

7.5.14. 17β-Hidroxi-1'-(4''-bróm)-fenilpirazolo[4',5':2,3]androsztán (22f) és 17β-hidroxi-1'-(4''-bróm)-fenilpirazolo[4',3':2,3]androsztán (23f)

Az *általános szintézismódszer* szerint a **21**-es kindulási anyagot és 246 mg **18f** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 244 mg (52%) **22f** (fehér szilárd anyag) és 150 mg (32%) **23f** (fehér szilárd anyag). R_f = 0,43 (**22f**, ss C) és 0,51 (**23f**, ss B).
Olvadáspont: 174−176 °C (**22f**), 237−239 °C (**23f**); $C_{26}H_{33}BrN_2O$, M_r = 469,46.

7.5.15. 17β-Hidroxi-1'-(4''-ciano)-fenilpirazolo[4',5':2,3]androsztán (22g) és 17β-hidroxi-1'-(4''-ciano)-fenilpirazolo[4',3':2,3]androsztán (23g)

Az *általános szintézismódszer* szerint a **21**-es kindulási anyagot és 187 mg **18g** reagenst használtunk. Eluens: ss B. Hozam: 83 mg (20%) **22g** (fehér szilárd anyag) és 241 mg (58%) **23g** (fehér szilárd anyag). R_f = 0,41 (**22g**, ss C) és 0,38 (**23g**, ss B).
Olvadáspont: 311−314 °C (**22g**), 271−273 °C (**23g**); $C_{27}H_{33}N_3O$, M_r = 415,57.

7.5.13. 17β-Hidroxi-1'-(4''-nitro)-fenilpirazolo[4',5':2,3]androsztán (22h) és 17β-hidroxi-1'-(4''-nitro)-fenilpirazolo[4',3':2,3]androsztán (23h)

Az *általános szintézismódszer* szerint a **21**-es kindulási anyagot és 209 mg **18h** reagenst használtunk. Eluens: ss A. Hozam: 109 mg (25%) **22h** (narancssárga szilárd anyag) és 257 mg (59%) **23h** (narancssárga szilárd anyag). R_f = 0,31 (**22h**, ss B) és 0,47 (**23h**, ss B).
Olvadáspont: 248−251 °C (**22h**), 267−270 °C (**23h**); $C_{26}H_{33}N_3O_3$, M_r = 435,56.

7.6. Szteránváz D-gyűrűjéhez kondenzált 2'-arilpirimidinek előállítása (*általános szintézismódszer*)

A módszer: 1,00 mmol (316 mg) 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3β-ol-17-ont (**17**), 2,00 mmol benzaldehidet (**24a**, 0,20 ml) vagy 2,00 mmol *p*-klór-benzaldehidet (**24b**, 281 mg) és 2,00 mmol (154 mg) NH_4OAc-ot 2 g szilikagéllel (40–63μm) dörzsmozsárban elkevertünk, majd reaktorcsőbe helyeztük és zárt rendszerben 6 percen keresztül mikrohullámmal 120 °C-on melegítettük. A reakcióelegyet feldolgozás nélkül oszlopkromatográfiával tisztítottuk EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90 összetételű eluenssel.

B módszer: 1,00 mmol (316 mg) 16-hidroximetilén-androszt-5-én-3β-ol-17-ont (**17**), 2,00 mmol benzaldehidet (**24a**, 0,20 ml) vagy 2,00 mmol *p*-klór-benzaldehidet (**24b**, 281 mg) és 2,00 mmol (154 mg) NH_4OAc-ot 3 ml EtOH-ban oldottunk, majd reaktorcsőbe helyeztük és zárt rendszerben 15 percen keresztül mikrohullámmal 120 °C-on melegítettük. A reakcióelegyet bepároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90 összetételű eluenssel.

7.6.1. 3β-Hidroxi-2'-fenilpirimidino[4',5':17,16]-androszt-5-én (25a)

A kapott fehér szilárd termék (**25a**) mennyisége: 80 mg (*A módszer*) vagy 124 mg (*B módszer*).
R_f = 0,35 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 187−187 °C; $C_{27}H_{32}N_2O$, M_r = 400,56.

7.6.2. 3β-Hidroxi-2'-(4''-klórfenil)-pirimidino[4',5':17,16]-androszt-5-én (25b)

A kapott fehér szilárd termék (**25b**) mennyisége: 109 mg (*A módszer*) vagy 157 mg (*B módszer*).
R_f = 0,46 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 170−173 °C; $C_{27}H_{31}ClN_2O$, M_r = 435,00.

7.6. Szteránváz A-gyűrűjéhez kondenzált 2'-arilpirimidinek előállítása (*általános szintézismódszer*)

1,00 mmol (318 mg) 2-hidroximetilén-5α-androszt-17β-ol-3-ont (**21**) 5,00 mmol (szubsztituált) benzaldehidet (**24a–i**) és 5,00 mmol (386 mg) NH_4OAc-ot 3 ml EtOH-ban oldottunk, majd reaktorcsőbe helyeztük és zárt rendszerben 15 percen keresztül

mikrohullámmal 120 °C-on melegítettük. A reakcióelegyet bepároltuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

7.6.1. 17β-Hidroxi-2'-fenilpirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26a)

A reakcióhoz 0,51 ml **24a** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 242 mg. R_f = 0,31 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 238−241 °C; $C_{27}H_{34}N_2O$, M_r = 402,57.

7.6.2. 17β-Hidroxi-2'-(4''-klórfenil)-pirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26b)

A reakcióhoz 703 mg **24b** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 271 mg. R_f = 0,37 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 277−280 °C; $C_{27}H_{33}ClN_2O$, M_r = 437,02.

7.6.3. 17β-Hidroxi-2'-(4''-brómfenil)-pirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26c)

A reakcióhoz 925 mg **24c** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 299 mg. R_f = 0,38 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 268−271 °C; $C_{27}H_{33}BrN_2O$, M_r = 481,47.

7.6.4. 17β-Hidroxi-2'-(4''-fluorfenil)-pirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26d)

A reakcióhoz 0,54 ml **24d** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 252 mg. R_f = 0,34 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 247−250 °C; $C_{27}H_{33}FN_2O$, M_r = 420,56.

7.6.5. 17β-Hidroxi-2'-(4''-nitrofenil)-pirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26e)

A reakcióhoz 756 mg **24e** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 10:90.
A kapott sárga szilárd anyag tömege: 309 mg. R_f = 0,39 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 302−304 °C; $C_{27}H_{33}N_3O_3$, M_r = 447,57.

7.6.6. 17β-Hidroxi-2'-(4''-metoxifenil)-pirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26f)

A reakcióhoz 0,61 ml **24f** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 190 mg. R_f = 0,24 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 250−252 °C; $C_{28}H_{36}N_2O_2$, M_r = 432,60.

7.6.7. 17β-Hidroxi-2'-(4''-tolil)-pirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26g)

A reakcióhoz 0,59 ml **24g** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 183 mg. R_f = 0,34 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 250−253 °C; $C_{28}H_{36}N_2O$, M_r = 416,60.

7.6.8. 17β-Hidroxi-2'-(3''-tolil)-pirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26h)

A reakcióhoz 0,59 ml **24h** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 179 mg. R_f = 0,34 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 221−224 °C; $C_{28}H_{36}N_2O$, M_r = 416,60.

7.6.9. 17β-Hidroxi-2'-(2''-tolil)-pirimidino[4',5':3,2]5α-androsztán (26i)

A reakcióhoz 0,58 ml **24i** aldehidet használtunk. Eluens: EtOAc:CH_2Cl_2 = 5:95.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 42 mg. R_f = 0,27 (EtOAc:CH_2Cl_2 = 15:85).
Olvadáspont: 177−180 °C; $C_{28}H_{36}N_2O$, M_r = 416,60.

7.7. Szteránváz A-gyűrűjéhez kondenzált 4'-aril-3',4'-dihidropirimidin-2'(1H)-onok (27a–g) és ezek oxidációjával nyert 4'-arilpirimidin-2'(1H)-onok előállítása (28a–g) (*általános szintézismódszer*)

1,00 mmol (318 mg) 17β-acetoxi-5α-androsztán-3-on (**10**), 2,00 mmol (szubsztituált) benzaldehid (**24a–g**) és 1,00 mmol (60 mg) karbamid 10 ml ecetsavas elegyéhez 2 csepp cc. H_2SO_4-at adtunk. A keveréket zárt rendszerben 10 percig mikrohullámú besugárzással 110 °C-on melegítettük. A reakcióelegyet 10 ml telített $NaHCO_3$ oldatra öntöttük, 2 × 10 ml CH_2Cl_2-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mostuk, izzított Na_2SO_4-on szárítottuk és bepároltuk. A kapott terméket 20 ml acetonban oldottuk, majd 1 ml 1,8 M *Jones*-reagenst adtunk hozzá és 30 percig szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet ezután vízre öntöttük, 2 × 10 ml CH_2Cl_2-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mostuk, izzított Na_2SO_4-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk MeOH:CH_2Cl_2 = 5:95 eluenssel.

7.7.1. 17β-Acetoxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-fenilpirimidin-2(1H)-on (28a)

A reakcióhoz 0,2 ml **24a** aldehidet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 309 mg. R_f = 0,42 (MeOH:CH_2Cl_2 = 7:93).
Olvadáspont: 159−162 °C; $C_{29}H_{36}N_2O_3$, M_r = 460,61.

7.7.2. 17β-Acetoxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-klórfenil)-pirimidin-2(1H)-on (28b)

A reakcióhoz 281 mg **24b** aldehidet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 307 mg. R_f = 0,43 (MeOH:CH_2Cl_2 = 7:93).
Olvadáspont: 193−196 °C; $C_{29}H_{35}ClN_2O_3$, M_r = 495,05.

7.7.3. 17β-Acetoxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-brómfenil)-pirimidin-2(1H)-on (28c)

A reakcióhoz 370 mg **24c** aldehidet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 334 mg. R_f = 0,40 (MeOH:CH_2Cl_2 = 7:93).
Olvadáspont: 231−234 °C; $C_{29}H_{35}BrN_2O_3$, M_r = 539,50.

7.7.4. 17β-Acetoxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-fluorfenil)-pirimidin-2(1H)-on (28d)

A reakcióhoz 0,21 ml **24d** aldehidet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 306 mg. R_f = 0,40 (MeOH:CH_2Cl_2 = 7:93).
Olvadáspont: 182−185 °C; $C_{29}H_{35}FN_2O_3$, M_r = 478,60.

7.7.5. 17β-Acetoxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-nitrofenil)-pirimidin-2(1H)-on (28e)

A reakcióhoz 302 mg **24e** aldehidet használtunk.
A kapott narancssárga szilárd anyag tömege: 349 mg. R_f = 0,38 (MeOH:CH_2Cl_2 = 7:93).
Olvadáspont: 209−212 °C; $C_{29}H_{35}N_3O_5$, M_r = 505,61.

7.7.6. 17β-Acetoxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-metoxifenil)-pirimidin-2(1H)-on (28f)

A reakcióhoz 0,24 ml **24f** aldehidet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 294 mg. R_f = 0,38 (MeOH:CH_2Cl_2 = 7:93).
Olvadáspont: 199−202 °C; $C_{30}H_{38}N_2O_4$, M_r = 490,63.

7.7.7. 17β-Acetoxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-tolil)-pirimidin-2(1H)-on (28g)

A reakcióhoz 281 mg **24g** aldehidet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 299 mg. R_f = 0,39 (MeOH:CH_2Cl_2 = 7:93).
Olvadáspont: 231−234 °C; $C_{30}H_{38}N_2O_3$, M_r = 474,63.

7.8. A 28a–g származékok 17β-hidroxi analogonjainak (29a–g) előállítása (*általános szintézismódszer*)

0,25 mmol **28a–g** vegyületet 10 ml MeOH-ban oldottunk és 1 mmol (56 mg) KOH-ot adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 8 órán át kevertük, majd vízre öntöttük és NH_4Cl-dal kisóztuk. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel semlegesre mostuk és szárítottuk.

7.8.1. 17β-Hidroxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-fenilpirimidin-2(1H)-on (29a)

A reakcióhoz 115 mg **28a** vegyületet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 91 mg (87%). R_f = 0,43 (MeOH:CH_2Cl_2 = 10:90).
Olvadáspont: 173−176 °C; $C_{27}H_{34}N_2O_2$, M_r = 418,57.

7.8.2. 17β-Hidroxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-klórfenil)-pirimidin-2(1H)-on (29b)

A reakcióhoz 124 mg **28b** vegyületet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 102 mg (90%). R_f = 0,59 (MeOH:CH_2Cl_2 = 10:90).
Olvadáspont: 242−245 °C; $C_{27}H_{33}ClN_2O_2$, M_r = 453,02.

7.8.3. 17β-Hidroxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-brómfenil)-pirimidin-2(1H)-on (29c)

A reakcióhoz 135 mg **28c** vegyületet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 109 mg (88%). R_f = 0,44 (MeOH:CH_2Cl_2 = 10:90).
Olvadáspont: 220−222 °C; $C_{27}H_{33}BrN_2O_2$, M_r = 497,47.

7.8.4. 17β-Hidroxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-fluorfenil)-pirimidin-2(1H)-on (29d)

A reakcióhoz 120 mg **28d** vegyületet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 100 mg (92%). R_f = 0,43 (MeOH:CH_2Cl_2 = 10:90).
Olvadáspont: 206−208 °C; $C_{27}H_{33}FN_2O_2$, M_r = 436,56.

7.8.5. 17β-Hidroxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-nitrofenil)-pirimidin-2(1H)-on (29e)

A reakcióhoz 126 mg **28e** vegyületet használtunk.
A kapott sárga szilárd anyag tömege: 110 mg (95%). R_f = 0,44 (MeOH:CH_2Cl_2 = 10:90).
Olvadáspont: 300 °C felett bomlik; $C_{27}H_{33}N_3O_4$, M_r = 463,57.

7.8.6. 17β-Hidroxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-metoxifenil)-pirimidin-2(1H)-on (29f)

A reakcióhoz 123 mg **28f** vegyületet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 95 mg (85%). R_f = 0,40 (MeOH:CH_2Cl_2 = 10:90).
Olvadáspont: 195−198 °C; $C_{28}H_{36}N_2O_3$, M_r = 448,60.

7.8.2. 17β-Hidroxi-5α-androsztano[2,3:5',6']-4'-(4''-tolil)-pirimidin-2(1H)-on (29g)

A reakcióhoz 119 mg **28g** vegyületet használtunk.
A kapott fehér szilárd anyag tömege: 98 mg (91%). R_f = 0,40 (MeOH:CH_2Cl_2 = 10:90).
Olvadáspont: 191−194 °C; $C_{28}H_{36}N_2O_2$, M_r = 432,60.

8. Összefoglalás

A doktori munkám során tett célkitűzések megvalósultak, a nemi hormon alapvázakhoz anellált nitrogéntartamú heterociklusok előállítását sikeresen végrehajtottuk.

A kísérleti munkánk első részében ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált kinolinszármazékok szintézisét végeztük el. A heterogyűrű kialakításához szükséges kiindulási β-klórvinil-aldehidet (**2**) ösztron-3-metil-éterből (**1**) *Vilsmeier-Haack* reakcióval állítottuk elő. A ciklizációt első lépésben oldószermentes körülmények alkalmazásával valósítottuk meg. A mikrohullámú melegítéssel végrehajtott reakcióban a bifunkciós vegyülethez (**2**) anilint (**4a**) adtunk. A folyamat végén a VRK lapon számos nem azonosított melléktermék képződését tapasztaltunk, ezért a kísérletet DMF-ben megismételtük. Az oldószeres közegben végzett reakciók során a melléktermékek száma csökkent. A tisztítást követően az **5a** származékot 53%-os hozammal kaptuk. A szintézist elvégeztük *para*-helyzetben elektronküldő csoportot (CH_3, OMe) tartalmazó aromás aminokkal (**4b** és **4c**) is. Mindkét esetben a kívánt heterociklusos (**5b** és **5c**) származékokat közepes hozamokkal (47% és 54%) sikerült kinyerni a reakcióelegyekből. *Orto*-toluidin (**4h**) alkalmazásakor nem tapasztaltuk heterociklus képződését, ugyanakkor a *para*-helyzetben elektronvonzó csoportot (Cl, NO_2) tartalmazó reagensek használatakor a szintézisek során a VRK alapján megfigyelhető volt a termék keletkezése, de a feldolgozási vagy a tisztítási lépések során ezek a vegyületek elbomlottak.

A szteránváz részben vagy teljesen telített A- és D-gyűrűje azonos reakciókörülmények között eltérő viselkedést mutathat. Tekintettel arra, hogy az ösztránváz D-gyűrűjéhez kondenzált kinolinokat (**5a–c**) csak közepes hozamokkal (47–54%) kaptuk, olyan próbareakciók elvégzése mellett döntöttünk, melyekben a szteránváz hattagú A-gyűrűjét 6-metoxi-tetralonnal (**6**) modelleztük. A *Vilsmeier-Haack* reakcióval előállított nem szteroid β-klórvinil-aldehidet (**7**) anilinnel (**4a**) és szubsztituált anilinszármazékokkal (**4b–f**) reagáltattuk DMF-es közegben, mikrohullámú fűtést alkalmazva. A kísérletek minden esetben a reagensek funkciós csoportjainak aromás gyűrűn elfoglalt pozíciójától és elektronigényétől függetlenül stabilis termékeket (**9a–f**) eredményeztek. Az aromás aminok szubsztituensei azonban befolyásolták a reakciósebességet. Az elektronküldő funkciós csoportokat (CH_3, OMe) tartalmazó aromás aminok (**4b**, **4c**) növelték, míg az elektronvonzók (Cl, Br) (**4d–f**) csökkentették a heterociklus kialakulásának gyorsaságát az anilinnel (**4a**) végzett kísérlethez képest. Az *orto*-helyzetű szubsztituens (**4d**) ciklizációra

gyakorolt sztérikus gátlása is megfigyelhető volt, mely az alacsonyabb termékhozamban és a csökkent reakciósebességben mutatkozott meg.

A modellkísérletek során szerzett tapasztalatok alapján úgy döntöttünk, hogy a kinolin heterogyűrűt az androsztánváz hattagú A-gyűrűjén is kiépítjük. A bifunkciós szteroid szintéziséhez a *Vilsmeier-Haack* reakcióban 17β-acetoxi-5α-dihidrotesztoszteront (**10**) használtunk kiindulási anyagként. Az ösztron-3-metil-éternél (**1**) illetve a 6-metoxi-tetralonnál (**6**) alkalmazott körülmények között azonban főként *bisz*-formilezett termék (**12**) keletkezését tapasztaltuk. A szintézist szobahőmérsékleten megismételve a mellékreakciót sikeresen visszaszorítottuk, és a bifunkciós szteroidot (**11**) jó hozammal nyertük. A β-klórvinil-aldehidet (**11**) ezután anilinnel (**4a**) és szubsztituált anilinszármazékokkal (**4b–j**) reagáltattuk DMF-es közegben, mikrohullámú besugárzás mellett. A szintézisek során minden esetben stabilis terméket (**13a–f**, **13h**) kaptunk, *meta*-szubsztituált anilinek alkalmazásakor azonban régióizomerek keveréke (**13g**, **13g'** és **13i**, **13i'**) képződött. A modellkísérletekkel azonos szubsztituenshatást figyeltünk meg a szteránváz A-gyűrűjéhez anellált analogonok esetén is. A 4-nitroanilin (**4j**) és a β-klórvinil-aldehid (**11**) reakciójában a kondenzált kinolingyűrű kialakulása nem volt sikeres, helyette kis mennyiségben β-arilaminovinil-aldehid (**15**) keletkezését figyeltük meg. A tiszta formában izolált származékok lúgos közegben végzett dezacetilezési reakcióival 17β-OH származékokat (**14a–g**, **14g'**) állítottunk elő. A kísérleti tapasztalatok alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára, mellyel jól magyarázható a régiószelektív termékképződés, és a reagensek szubsztituenseinek hatása is a gyűrűzárási folyamatban.

A munka további részében szteránváz A- és D-gyűrűjéhez kondenzált pirazolok szintézisét végeztük el. Utóbbi származékok kiindulási anyaga a 3β-acetoxi-dehidroepiandroszteronból (**16**) *Claisen*-kondenzációval előállított 16-hidroximetilén-DEA (**17**) volt. A szintézis paramétereinek optimalizálása érdekében az 1,3-dikarbonil vegyületet (**17**) először a *Knorr*-reakció klasszikus körülményei között etanolos közegben fenilhidrazinnal (**18a**) reagáltattuk katalitikus mennyiségű ecetsav alkalmazásával vagy anélkül. Mindkét esetben régiószelektív termékképződést (kizárólag **19a**) figyeltünk meg. A szobahőmérsékleten, savas közegben lejátszódó folyamat esetén nagyobb reakciósebességet tapasztaltunk, mint a tiszta etanolos, forralással végzett reakciónál. Az optimalizálás egyik fő célja az volt, hogy az átalakítást a kereskedelmi forgalomban kapható arilhidrazin-hidrokloridokra (**18a–h**·HCl) is kiterjesszük, így a szintézist fenilhidrazin-hidrokloriddal (**18a**·HCl) etanolban ekvivalens mennyiségű KOH vagy 0,3 ekv. *p*-TsOH hozzáadásával is

elvégeztük. Az utóbbi körülmény alkalmazásakor a reakcióban a lehetséges régióizomerek (**19a** és **20a**) 1:1 arányú keverékét kaptuk. Az átalakítást piridinben is végrehajtottuk, mely egyszerre szolgált bázisként a reagens sójából való felszabadításához és oldószerként is, és a folyamat során ismét csak egy termék (**19a**) keletkezését figyeltük meg. A továbbiakban a kiindulási bifunkciós szteroid (**17**) és helyettesített fenilhidrazin-hidroklorid sók (**18b–h**·HCl) reakcióit hajtottuk végre piridines és savas etanolos közegben. Az előbbi oldószer alkalmazásakor minden esetben régiószelektíven a **19**-es izomer keletkezett. Savas etanolos közegben azonban a két lehetséges izomer (**19** és **20**) keverékét kaptuk, az alkalmazott reagens szubsztituensétől függő arányban. Kivételt jelentett a 4-nitro-fenilhidrazin reakciója, ahol szelektíven a **19h** termék keletkezett. A ^{1}H-NMR spektroszkópiával meghatározott termékarányok jól korreláltak az oszlopkromatográfiás tisztítást követő hozamokkal. A kísérleti tapasztalatok alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára a szteránváz D-gyűrűjén. Az androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált pirazolok szintéziséhez 17β-acetoxi-dihidrotesztoszteronból (**10**) *Claisen*-kondenzációval előállított 2-hidroximetilén-DHT-t (**21**) használtunk. A bifunkciós szteroid (**21**) és fenilhidrazin (**18a**), valamint hidrokloridjának (**18a**·HCl) reakcióját három eltérő körülmény alkalmazása mellett vizsgáltuk. Az etanolban forralással végzett szintézis esetén a D-gyűrűs származékhoz (**17**) képest növekedett a reakciósebesség, a folyamat a korábbiakhoz hasonlóan régiószelektíven játszódott le (**22a** termék). A β-ketoaldehid (**21**) és a fenilhidrazin sójának (**18a**·HCl) szobahőmérsékleten, savas etanolos közegben vagy piridinben végzett kísérletei azonban minden esetben régióizomer párokat (**22a** és **23a**) eredményeztek. A szintéziseket ezután mindkét körülmény mellett elvégeztük szubsztituált arilhidrazin-hidrokloridokkal (**18b–h**) is. Minden esetben termékkeverékek (**22b–h** és **23b–h**) keletkezését figyeltük meg. Erősen elektronvonzó szubsztituenst (CN, NO_2) tartalmazó reagensek (**18g** és 1**8h**) használatakor a termékarány a **23**-as izomer felé tolódott el, míg halogéntartalmú (F, Cl, Br) (**18d–f**) vagy elektronküldő (CH_3, OMe) (**18b**, **18c**) csoportot tartalmazó arilhidrazinok nem gyakoroltak jelentős hatást a keletkező termékek eloszlására a fenilhidrazinhoz (**18a**) képest. A korábbival eltérő tapasztalatok alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára az androsztánváz hattagú A-gyűrűjén is.

A kísérleti munka befejező részében androsztánvázhoz kondenzált pirimidinszármazékok szintézisét valósítottuk meg multikomponensű reakciókkal. A kiindulási anyagként választott 16-hidroximetilén-dehidroepiandroszteront (**17**) benzaldehiddel (**24a**) vagy *p*-Cl-benzaldehiddel (**24b**) és ammónium-acetáttal,

mikrohullámú besugárzás mellett reagáltattuk. Az első, oldószermentes szintézis során csekély termékhozamot (20–25%) tapasztaltunk mindkét esetben, ezért etanolos közegben megismételtük a kísérletet. Az oldószer alkalmazásakor a kapott termékek mennyisége 10%-kal növekedett. Összehasonlító reakciót végeztünk benzaldehiddel (**24a**) NH_4OAc-tal és 2-hidroximetilén-dihidrotesztoszteronnal (**21**) etanolban, a szteránváz A-gyűrűjén, mely során nagyobb mennyiségű (45%) androsztánvázhoz kondenzált arilpirimidin (**26a**) keletkezését tapasztaltuk a D-gyűrűn végzett szintézisekhez képest. Ezután a reagensek arányát optimalizáltuk (**21**:**24a**:NH_4OAc = 1:5:5) a maximális hozam (60%) elérése érdekében. A továbbiakban *o*- (**24i**), *m*- (**24h**), és *p*-tolualdehiddel (**24g**) vizsgáltuk a reagensek sztérikus hatását a multikomponensű reakcióban. A kapott hozamok (10–43%) alapján elmondható, hogy a közeli *o*- és *m*-helyzetű funkciós csoportok nem kedvezők a ciklizációs folyamatban. Ezután vizsgáltuk a reagensek elektronikus hatását az intermolekuláris gyűrűzárásra nézve. Az elektronküldő csoportot (OMe, CH_3) tartalmazó származékok (**24f**, **24g**) csökkentették (44–49%), míg az elektronvonzó szubsztituenst (F, Cl, Br, NO_2) tartalmazó aromás aldehidek (**24b–e**) a benzaldehiddel (**24a**) végzett szintézisekhez képest növelték (60–69%) a termékek hozamát. A kísérleti tapasztalatok jól magyarázhatók voltak az általunk feltételezett reakciómechanizmussal. Androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált pirimidinszármazékok kialakítására a *Biginelli*-reakció is alkalmazható. A korábbi többkomponensű kísérletek tapasztalatai miatt a reakciót a szteránváz D-gyűrűjén nem végeztük el. A multikomponensű szintézis során, amelyben a bifunkciós molekularész *in situ* keletkezik, 17β-acetoxi-DHT-t (**10**) karbamiddal és benzaldehiddel (**24a**) vagy *p*-szubsztituált arilaldehidekkel (**24b–g**) reagáltattunk. A szintézisek eredményeként a folyamatban kialakuló új aszimmetriacentrum miatt dihidropirimidinon diasztereomerek oszlopkromatográfiával nem elválasztható keverékét kaptuk, kis mennyiségű pirimidinon termék keletkezése mellett. A termékkeveréket ezért *Jones*-reagenssel oxidáltuk. A reakciókban tapasztalt hozamok alapján a reagens szubsztituensének jellege csekély hatást gyakorolt a gyűrűzárási folyamatra. A vegyületek (**28a–g**) lúgos közegű (KOH/MeOH) dezacetilezésével a megfelelő 17β-OH vegyületeket (**28a–g**) nyertük.

A fizikai adatok (olvadáspont, retenciós faktor) meghatározása mellett az előállított vegyületek szerkezetét nagyműszeres analitikai módszerekkel (IR, NMR, ESI-MS) igazoltuk.

Az általunk előállított vegyületek *in vitro* sejtosztódásgátlási vizsgálatokra kerültek együttműködések keretében. A farmakológiai vizsgálatokat a SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében, valamint a SZTE TTIK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékén végezték el, több különböző humán daganatos sejtvonalon. A mérések során több származék antiproliferatív vagy direkt citotoxikus aktivitást mutatott.

9. Summary

During my PhD work all our experimental objectives were achieved, and various nitrogen-containing heterocycles fused to ring A or D of the strerane core were succesfuly synthesized.

At the beginning of our research, we prepared estrone derivatives bearing a quinoline heterocycle condensed to ring D. For the preparation of β-chlorovinyl aldehyde (**2**) suitable for heterocycle formation, estrone 3-methyl ether (**1**) was used as starting material. The addition of *Vilsmeier-Haack* reagent ($POCl_3$/DMF) in $CHCl_3$ to the steroid, and subsequent reflux for 4 h afforded the bifunctional aldehyde (**2**). The microwave-assisted solvent-free reaction of **2** with aniline (**4a**) at 140 °C for 10 minutes was first attempted, but the TLC (thin layer chromatography) control indicated several by-products, which made purification difficult. The reaction was repeated in DMF. We observed less unwanted products, and after the purification process the desired fused quinoline derivative (**5a**) was obtained in a yield of 53%. Similar transformations were carried out with *p*-toluidine (**4b**) and *p*-anisidine (**4c**) resulting the heterocyclic products (**5b**, **5c**) in moderate yields. Interestingly, *o*-toluidine was not sufficiently reactive, which suggested the steric hindrance of the *ortho*-CH_3 substituent on the ring-closure reaction. Transformations failed with aniline derivatives containing electron withdrawing groups (EWG) (Cl, NO_2), only certain intermediates could be detected by TLC, which underwent decomposition during the purification process.

The different behavior of rings A and D of the sterane core under identical conditions has often been observed. 6-Methoxytetralone (**6**) was used for further experiments as a model of ring A. Non-steroidal β-chlorovinyl aldehyde (**7**) was prepared similarly to the synthesis of **2** with *Vilsmeier-Haack* complex. The microwave-assisted reactions of **7** with aniline (**4a**) and substituted anilines (**4b–f**) in DMF at 120 °C resulted in benz[*c*]acridine derivatives (**9a–f**) in varying yields, depending on the steric and electronic character of the substituents on the aromatic moiety. Electron-donating groups (EDGs) favored, while EWGs hampered the cyclization process. *Ortho*-substituents also showed steric effects to the ring-closures.

These results led us to investigate the similar reactions on ring A of the androstane skeleton. Applying similar conditions to those used previously in the *Vilsmeier-Haack* reaction for the synthesis of bifunctional streoid derivative, the transformation of 17β-acetoxy-5α-dihydrotestosterone (**10**) resulted in an unwanted *bis*-formylated product (**12**).

Repeating the reaction at room temperature afforded the desired β-chlorovinyl aldehide (**11**). This compound (**11**) was reacted with aniline (**4a**) and substituted aromatic amines (**4b–i**), and the observations were quite similar to the reacitons of **7** with aromatic amines. The ring A-fused quinolines were deacetylated in alkaline MeOH to give the 17β-OH analogs (**14a–h**, **14g'**). The experimental findings can be explained by the reaction mechanism proposed by us.

As a continuation of our work, novel pyrazoles condensed to the sterane skeleton were synthesized *via Knorr*-type reactions. For the ring-closure reactions on ring D, 16-hydroxymethylenedehydroepiandrosterone (**17**) was synsthesized from dehydroepiandrosterone acetate (**16**) and ethyl formate in the presence of NaOEt by the *Claisen* condensation and subsequent acidification. During preliminary reactions, compound **17** was treated with phenylhydrazine (**18a**) under general *Knorr* conditions in ethanol in the presence or absence of acetic acid catalyst. The former reaction proved to be faster, it rapidly occurred at room temperature. Both transformations led to the regioselective formation of a single arylpyrazole (**19a**). Since the scope of the transformation was proposed to extend later to substituted phyenylhydrazines, which are available commercially as hydrochloride salts, the reaction of **17** with phenylhydrazine hydrochloride (**18a**·HCl), applying an equivalent amount of KOH or 0.3 equivalent of *p*-TsOH was carried out. The basic conditions proved to be regioselective, while in acidic medium we observed the formation of the two possible regioisomers (**19a** and **20a**) in a ratio of 1:1. We also tried pyridine acting as both solvent and base in the cyclization process. The reaction of **17** with phenylhydrazine hydrochloride (**18a**·HCl) occurred almost immediately at room temperature. TLC monitoring showed full conversion after 5 min leading to the regioselective formation of **19a**. For further studies similar reactions with **17** and *p*-substituted arylhydrazines (**18b–h**) in both acidic EtOH and pyridine were also performed in order to investigate the possible substituent effect on the regioisomeric ratio. The transformations were found to be regioselective in pyridine at room temperature, independently of the substituents of the reagents leading to **19b–h** in good yields, while mixtures of regioisomers (**19** and **20**) were obtained in hot acidic EtOH. The ratio of the regioisomeric pairs was shifted toward the formation of **19** over **20** in case of EWGs and **20** over **19** in case of EDGs. The reaction of **17** with 4-nitrophenylhydrazine (**18h**) led to the regioselective formation of **19h**. The experimental observations on the substituent effects were explained by the proposed reaction mechanism on ring D.

For the preparation of analogous ring A-fused pyrazole derivatives in order to compare the reactivity and regioselectivity, 2-hydroxymethylenedihydrotestosterone (**21**) was used as 1,3-dicarbonyl starting material. First, compound **21** was reacted with phenylhydrazine (**18a**) in refluxing ethanol. The regioselective transformation seemed to be faster than the similar reactions on ring D. Syntheses were also performed in pyridine and acidic (*p*-TsOH) ethanol with phenylhydrazine hydrochloride (**18a**). Both reactions led to the mixture of the possible regioisomers (**22a** and **23a**) at room temperature. Subsequently, intermolecular ring closures of **21** with different substituted arylhydrazine hydrochlorides (**18b–h**) were also performed in both acidic EtOH and pyridine. All transformations resulted in regioisomeric mixtures which were separated by column chromatography. The major formation of **23** over **22** in case of strong EWG-containing (CN, NO_2) reagents (**18g**, **18h**) was observed. EDGs on the hydrazines did not have any significant impact on the isomeric distribution. According to the observations, the formation of ring A-fused pyrazoles followed a different reaction mechanism than that of the ring D-condensed analogues.

In the last stage of our work, steroidal pyrimidines were synthesized *via* multicomponent reactions. During the initial attempts, 16-hydroxymethylenedehydroepiandrosterone (**17**), benzaldehyde (**24a**) or 4-chlorobenzaldehyde (**24b**) and ammonium acetate were mixed (1:2:2 molar ratio) in a mortar with silica gel as solid support and was irradiated in a closed vessel with microwave at 120 °C for 6 minutes. We obtained the desired products (**25a** or **25b**) only in 20–25% yields. The MW-assisted reactions were repeated in EtOH using the same reactant ratios for 15 min resulting in a yield improvement of about 10%. Next, the reactivity of ring A and D was compared. 2-Hydroxymethylene-5α-dihydrotestosterone was used (**21**) as starting material under the same reaction conditions and reagent ratios. The synthesis resulted in the product **26a** in 45% yield. After optimization of the reagent ratios (steroid:aldehyde:ammonium-acetate = 1:5:5) the yield increased to 60%. Thereinafter, the syntheses of similar 2'-arylpyrimidines were carried out under the optimized conditions by using different substituted benzaldehyde derivatives (**24b–i**) in order to investigate the steric and electronic effects of the substituens of the reagents on the yields of the desired products. The greater the distance of the group R from the reaction center was, the higher yield of the heterocyclic compound could be obtained. EWGs facilitated the reactions while EDGs were less favorable for the ring-closure step, which could be explained well with the proposed mechanism.

Pyrimidine derivatives were also synthesized by *Biginelli*-type multicomponent reactions from 17β-acetoxy-5α-dihydrotestosterone (**10**), urea and different benzaldehyde derivatives (**24a–g**). Since previous experiments indicated the lower reactivity of ring D compared with ring A, the synthesis of ring D-fused derivatives was abandoned. The microwave-promoted heterocyclization was first carried out with benzaldehyde (**24a**), steroidal ketone (**10**) and urea in a molar ratio of 1:2:1. After 10 min at 110 °C three main spots were observed on the TLC plate. Two of them were the inseparable mixture of dihydropyrimidine diastereomers (**27a**-2*R* and **27a**-2*S*), while the third one was a pyrimidinone derivative (**28a**) according to NMR measurements. We decided to apply a subsequent *Jones* oxidation to remove the unwanted asymmetric center. Steroidal pyrimidinone derivative (**28a**) was obtained in 67% yield after cromatographic purification. Substituent effects of the reagents were not observed during the multicomponent reactions. For the preparation of 17β-OH analogs, deacetylation of the steroidal 2'-arylpyrimidinones was carried out in alkaline MeOH to furnish **29a–g** in excellent yields.

The structures of all synthesized compounds were confirmed by NMR, ESI-MS and IR measurements. Physical data (melting point, retention factor) were also determined.

The novel semi-synthetic compounds were subjected to *in vitro* pharmacologycal studies. Antiproliferative effects were determined in cooperation with the Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy and the Department of Biochemistry and Molecular Biology (University of Szeged). *In vitro* tests on different human malignant cell lines indicated that several derivatives displayed strong cytotoxic or antiproliferative activity.

10. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Frank Éva egyetemi docensnek a doktori tanulmányaim mellett az alap- és mesterképzés során nyújtott szakmai segítségéért. Hálával tartozom neki a rengeteg elméleti és gyakorlati tanácsért és iránymutatásért, valamint a disszertációhoz szükséges publikációk elkészítésében nyújtott közreműködéséért. Köszönöm az értekezés alapos áttanulmányozását és a felmerülő problémákban nyújtott készséges segítségét.

Köszönettel tartozom Dr. Wölfling János egyetemi tanárnak a szakmai segítségéért és a lehetőségért, hogy doktori tanulmányaimat a Szerves Kémiai Tanszéken végezhettem el.

Hálás vagyok Dr. Schneider Gyula professor emeritusnak, aki a tanulmányaim során értékes elméleti és gyakorlati tanácsaival segítette elő a szakmai fejlődésemet.

Köszönettel tartozom Dr. Kovács Dórának és Dr. Mótyán Gergőnek, akik a kísérleti munkám során jelentkező akadályok elhárításában nélkülözhetetlen segítséget nyújtottak. Külön köszönet a Szteroidkémiai Kutatócsoport további munkatársainak a hasznos elméleti tanácsokért.

Az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok elvégzéséért köszönetet mondok Dr. Kiricsi Mónika adjunktusnak és Dr. Zupkó István egyetemi docensnek és kutatócsoportjaiknak.

A disszertáció alapját képező közlemények, előadások és poszterek valamennyi társszerzőjének hálás vagyok a közreműködéséért.

Köszönettel tartozom a Richter Gedeon Talentum Alapítványnak a doktori tanulmányaim alatt nyújtott anyagi segítségéért. Köszönet illeti az OTKA-t (K-109107) és a GINOP-ot (2.3.2-15-2016-00038) a támogatásért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak, kedvesemnek és barátaimnak a sok szeretetért, támogatásért, melyet egyetemi éveim és doktori tanulmányaim alatt nyújtottak, és nyújtanak nekem mind a mai napig.

Felhasznált irodalmak

1. Zeelen, F. J. *Princ. Med. Biol.* **1997**, *8*, 427.
2. Herington, A. C.; Chopin, L. K.; Jeffery, P.; de Amorim, L.; Veveris-Lowe, T.; Bui, L.; Clements, J. A. *AsPac J. Mol. Biol. Biotechnol.* **2010**, *18*, 63.
3. Fu, X. D.; Russo, E.; Zullino, S.; Genazzani, A. R.; Simoncini, T. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* **2010**, *3*, 383.
4. Levesque, E.; Huang, S. P.; Audet-Walsh, E.; Lacombe, L.; Bao, B. Y.; Fradet, Y.; Laverdiere, I.; Rouleau, M.; Huang, C. Y.; Yu, C. C.; Caron, P.; Guillemette, C. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 699.
5. Zhu, N.; Ling, Y.; Lei, X.; Handratta, V.; Brodie, A. M. H. *Steroids* **2003**, *68*, 603.
6. Ondré, D.; Wölfling, J.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider, Gy. *Steroids* **2009**, *74*, 1025.
7. Yadav, M. R.; Sabale, P. M.; Giridhar, R.; Zimmer, C.; Haupenthal, J.; Hartmann, R. W. *Steroids* **2011**, *76*, 464.
8. Cham, B. E. *Res. J. Biol. Sci.* **2007**, *2*, 503.
9. Liu, M. J.; Wang, Z.; Ju, Y.; Wong, R. N.; Wu, Q. Y. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *55*, 79.
10. Frank, É.; Mucsi, Z.; Zupkó, I.; Réthy, B.; Falkay, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3894.
11. Mótyán, G.; Baji, Á.; Zupkó, I.; Frank, É. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1110*, 143.
12. Kádár, Z.; Baji, Á.; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Frank, É. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8051.
13. Kádár, Z.; Kovács, D.; Frank, É.; Schneider, Gy.; Huber, J.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J. *Molecules* **2011**, *16*, 4786.
14. Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, Gy.; Zupkó, I.; Frank, É. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1396.
15. Frank, É.; Kovács, D.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Bartók, T.; Zupkó, I. *Mol. Divers.* **2014**, *18*, 521.
16. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2003**, *68*, 277.
17. Frank, É.; Wölfling, J.; Aukszi, B.; König, V.; Schneider, Gy. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6843.
18. Frank, É.; Schneider, Gy.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *21*, 3544.

19. Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487.
20. Huang, Y.; Yang, C.; Zhan, J.; Gan, C.; Liu, Z.; Pang, C.; Chen, H.; Cui, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2952.
21. Stulov, S. V.; Misharin, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2013**, *48*, 1431.
22. Rivera, D. G.; Peseke, K.; Jomarrón, I.; Montero, A.; Molina, R.; Coll, F. *Molecules* **2003**, *8*, 444.
23. Mernyák, E.; Kozma, E.; Hetényi, A.; Márk, L.; Schneider, Gy.; Wölfling, J. *Steroids* **2009**, *74*, 520.
24. Jianguo, C.; Liang, L.; Chunfang, G.; Qi, X.; Yanmin, H. *Progr. Chem.* **2014**, *26*, 320.
25. Kerru, N.; Singh, P.; Koorbanally, N.; Raj, R.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017** *142*, 179.
26. Balogh, J.; Skoda-Földes, R.; Vazdar, K.; Habuš, I. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *703*, 51.
27. Singh, R.; Panda, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2853.
28. Decker, M. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1464.
29. Mótyán, G.; Zupkó, I.; Minorics, R.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Frank, É. *Mol. Divers.* **2015**, *19*, 511.
30. Abdalla, M. M.; Al-Omar, M. A.; Bhat, M. A.; Amr, A. G. E.; Al-Mohizea, A. M.; *Int. J. Biol. Macromol*. **2012**, *50*, 1127.
31. Laitonjam, W. S.; Rajkumar, T. S.; Chingakham, B. S. *Steroids* **2002**, *67*, 203.
32. Camoutsis, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 539.
33. Frank, É.; Mucsi, Z.; Szécsi, M.; Zupkó, I.; Wölfling J.; Schneider, Gy. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2671.
34. Mótyán, G.; Kádár, Z.; Kovács, D.; Wölfling J.; Frank, É. *Steroids* **2014**, *87*, 76.
35. Zhang, B.-L.; Zhang, E.; Pang, L.-P.; Song, L.-X.; Li, Y.-F.; Yu B.; Liu, H.-M. *Steroids* **2013**, *78*, 1200.
36. Yan, J. Z.; Li, J.; Rao, G. W. *Steroids* **2007**, *72*, 736.
37. Wang, C.; Xu, H.; Xie, Z.; Wang, X.; Zhang Z.; Sun, Q. *Steroids* **2010**, *75*, 1033.
38. Huang, L. H.; Zheng, Y. F.; Song, C. J.; Wang, Y. G.; Xie, Z. Y.; Lai, Y. W.; Lu Y. Z.; Liu, H. M. *Steroids* **2012**, *77*, 367.
39. Sakač, M. N.; Gakovic, A. R.; Csanádi, J. J.; Djurendić, E. A.; Klisurić, O.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Penov Gaši, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4107.

40. Latta, K.; Krieg, R. G.; Hisano, S.; Veldhuis, J. D.; Chan, J. C. M. *Eur. J. Endocrinol.* **1999**, *140*, 441.
41. Amr, A.-G. E.; Abdulla, M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4341.
42. Abdelhalim, M. M.; El-Saidi, M. M. T.; Rabie, S. T.; Elmegeed, G. A. *Steroids* **2007**, *72*, 459.
43. Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, R.; Ali, R.; Kumar, R.; Jaggi, M.; Bawa, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 871.
44. Borsche, W.; Frank, R. *Ber. Dtsch. Chem.Ges.* **1924**, *57*, 1373.
45. Hassner, A.; Haddadin, M. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1911.
46. Skraup, Z. H. *Ber. Dtsch. Chem.Ges.* **1880,** *13*, 2086.
47. Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24463.
48. Gould, R. G.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890.
49. Doebner, O.; Miller, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881, *14***,2812.
50. Yamashkin, S. A.; Oreshkina, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 701.
51. Combes, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1888**, *49*, 89.
52. Yamashkin, S.A.; Yudin, L.G.; Kost, A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 845.
53. Conrad, M.; Limpach, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 944.
54. Doebner, O. *Liebigs Ann.* **1887**, *242*, 265.
55. Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119.
56. Rajput, A. P.; Girase, P. D. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2012**, *3*, 25.
57. Kumar, N. R.; Suresh, T.; Dhanabal, T.; Mohan, P. S. *Indian J. Chem.* **2004**, *43B*, 846.
58. Marson, C. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3659.
59. Sekhar, B. C.; Ramadas, S. R.; Ramana, D. V. *Heterocycles* **2000**, *53*, 741.
60. Soibgui, A.; Gaucher, A.; Marrot, J.; Bourdreux, F.; Aloui, F.; Hassine, B. B.; Prim, D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3042.
61. Siddiqui, A. U.; Rao, V. U. M.; Maimirani, M.; Siddiqui, A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 353.
62. Karthikeyan, P.; Rani, A. M.; Saiganesh, R.; Balasubramanian, K. K.; Kabilan, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 811.
63. Gogoi, S.; Shekarrao, K.; Duarah, A.; Bora, T. C.; Gogoi S.; Boruah, R. C. *Steroids* **2012**, *77*, 1438.
64. Hesse, S.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6534.
65. Some, S.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5013.

66. Cho, C. S.; Kim, H. B.; Ren W. X.; Yoon, N. S. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 817.
67. Prasad, K. R.; Darbarwar, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 547.
68. Shekarrao, K.; Kaishap, P. P.; Saddanapu, V.; Addlagatta, A.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24001.
69. Kosuge, T.; Okeda, H. *J. Biochem.* **1954**, 41, 183.
70. Kosuge, T.; Okeda, H.; *J. Pharm. Soc. Jap.* **1954**, 74, 1086.
71. Liu, X. H.; Cui, P.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Zhu, H. L.; Wang, S. F. *Bioorg. Med. Chem*. **2008**, *16*, 4075.
72. Menozzi, G.; Mosti, L.; Schenone, P.; D'Amico, M.; Falciani, M.; Filippelli, W. *Farmaco* **1994**, *49*, 115.
73. Bailey, D. M.; Hansen, P. E.; Hlavac, A. G.; Baizman, E. R.; Pearl, J.; DeFelice, A. F.; Feigenson, M. E. *J. Med. Chem*. **1985**, *28*, 256.
74. Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16.
75. Khan, M. F.; Alam, M. M.; Verma, G.; Akhtar, W.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. *Eur. J. Med. Chem*. **2016**, *120*, 170.
76. Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597.
77. von Pechmann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2950.
78. Wu, L.-L.; Ge, Y.-C.; He, T.; Zhang, L.; Fu, X.-L.; Fu, H.-Y.; Chen, H.; Li, R.-X. *Synthesis* **2012**, *44*, 1577.
79. Zhang, X.; Kang, J.; Niu, P.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10170.
80. Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2756.
81. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem*. **2000**, *78*, 1109.
82. Selivanov, S. I.; Bogatkin, R. A.; Ershov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1981**, *17*, 886.
83. Sloop, J. C.; Lechner, B.; Washington, G.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D.; Creasy, W.; *Int. J. Chem. Kinetics* **2008,** *40*, 370.
84. Song, H.; Lee, H.; Kim, J.; Park, S. B. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 66.
85. Ferrari, E.; Saladini, M.; Pignedoli, F.; Spagnolo, F.; Benassi, R. *New J. Chem*. **2011**, *35*, 2840.
86. Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, P.; Yao, X.; Li, C-J. *New J. Chem.* **2008,** *32*, 694.
87. Iványi, Z.; Wölfling, J.; Görbe, T.; Szécsi, M.; Wittmann, T.; Schneider, Gy. *Steroids* **2010**, *75*, 450.

88. Iványi, Z.; Szabó, N.; Wölfling, J.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider, Gy. *Steroids*, **2012**, *77*, 1152.
89. Wölfling, J.; Szájli, Á. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 1431.
90. Liu, H. S.; Zheng, H. L.; Ge, M.; Xia, P.; Chen, Y.; *Chinese Chem. Lett.* **2011**, *22*, 757.
91. Selvan, T. P.; James, C. R.; Dniandev, P. V.; Valzira, S. K. *Res. Pharm.* **2012**, *24*, 1.
92. Baumann, M.; Baxendale, I. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2265.
93. Singh, K.; Kaur, T. *Med. Chem. Comm.* **2016**, *7*, 749.
94. Grimaux, E. *C.R. Hebd. Acad. Sci.* **1879**, *88*,85.
95. Pinner, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2519.
96. Movassaghi, M.; Hill, M. D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836.
97. Roopan, S. M.; Sompalle, R. *Synth. Comm.* **2016**, *46*, 645.
98. Forgó, P.; Vincze, I. *Steroids* **2002**, *67*, 749.
99. Saikia, P.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 2106.
100. Singh, M. S.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4547.
101. Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. C*hem. Rev.* **2014**, *114*, 8323.
102. Barthakur, G. M.; Gogoi, S.; Dutta, M.; Boruah, R. C. *Steroids* **2009**, *74*, 730.
103. Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317.
104. Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962.
105. Sandhu, S.; Sandhu, J. S. *ARKIVOC* **2012**, 66.
106. Alvim, H. G. O.; da Silva, E. N.; Neto, B. A. D *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282.
107. Nagarajaiah, H.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135.
108. Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
109. Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
110. Baji, Á.; Gyovai, A.; Wölfling, J.; Minorics, R.; Ocsovszki, I.; Zupkó, I.; Frank, É. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27501.
111. Pan, J.; Wang, X.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4974.
112. Bera, R.; Dhananjaya, G.; Singh, S. N.; Ramu, B.; Kiran, S. U.; Kumar, P. R.; Mukkanti, K.; Pal, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 582.
113. LaFrate, A. L.; Gunther, J. R.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10075.
114. Lilienkampf, A.; Johansson, M. P.; Wähälä, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3387.
115. Hara, O.; Isao, S.; Eiichi, H.; Saji, S.; Kimura, M.; Ono, T. *Patent* WO2012026316 A1.

116. Jones, G.; Stanforth, S. P. *Organic Reactions* (szerk: Overman, L. E.) **2000**, *56*.
117. Gagan, J. M. F.; Lloyd, D. *J. Chem. Soc.* **1970**, 2488.
118. Baji, Á.; Kovács, F.; Mótyán, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Sinka, I.; Zupkó, I.; Ocsovszki, I.; Frank, É. *Steroids* **2017**, *126*, 35.
119. Huang, Y.; Liu, M.; Meng, L.; Feng, P.; Guo, Y.; Ying, M.; Zhu, X.; Chen, Y. *Steroids* **2015**, *101*, 7.
120. Oda, T.; Sato, R.; Sato, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 502.
121. Christiansen, R. G.; Bell, M. R.; D'Ambra, T. E.; Mallamo, J. P.; Herrmann, J. L.; Ackerman, J. H.; Opalka, C. J.; Kullnig, R. K.; Winneker, R. C.; Snyder, B. W.; Batzold, F. H.; Schane, H. P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2094.
122. Fischer, D. S.; Allan, G. M.; Bubert, C.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H. J.; Purohit, A.; Wood, L.; Packham, G.; Mahon, M. F.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5749.
123. Longin, O.; Černý, I.; Drašar, P. *Steroids* **2015**, *97*, 67.
124. Doorenbos, N. J.; Milewich, L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3193.
125. Clinton, R. O.; Manson, A. J.; Stonner, F. W.; Neumann, H. C.; Christiansen, R. G.; Clarke, R. L.; Ackerman, J. H.; Page, D. F.; Dean, J. W.; Dickinson, W. B.; Carabates, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1478.
126. Baji, Á.; Kiss, T.; Wölfling, J.; Kovács, D.; Igaz, N.; Gopisetty, M. K.; Kiricsi, M.; Frank, É. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2017**, *172*, 79.
127. Mossmann T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.

Melléklet

Az előállított vegyületek NMR, IR és MS adatai

2: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.00 (s, 3H, 18-CH_3), 1.44 (m, 1H), 1.57-1.68 (átfedő m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H, *J* = 14.7 Hz, *J* = 6.4 Hz), 2.90 (m, 2H, 6-CH_2), 3.78 (s, 3H, 3-OMe), 6.65 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, 4-H), 6.73 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2-H), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 10.02 (s, 1H, 16-COH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 15.2 (C-18), 25.9 (CH_2), 27.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 33.0 (CH_2), 37.2 (CH), 44.0 (CH), 51.0 (C-13), 53.0 (CH), 55.2 (3-OMe), 111.6 (C-2), 113.8 (C-4), 125.9 (C-1), 131.8 (C-10), 136.4 (C-16), 137.7 (C-5), 157.6 (C-3), 162.4 (C-17), 188.0 (16-COH); ESI-MS: 331 $[M+H]^+$; $C_{20}H_{23}ClO_2$.

5a: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.10 (s, 3H, 18-CH_3), 1.55 (m, 1H), 1.74-1.94 (átfedő m, 4H), 2.08 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.98 (m, 3H), 3.80 (s, 3H, 3-OMe), 6.69 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 6.76 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2-H), 7.28 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.46 (t-szerű m, 1H, 6′-H), 7.63 (t-szerű m, 1H, 7′-H), 7.74 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, 5′-H), 7.91 (s, 1H, 4′-H), 8.10 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 17.7 (C-18), 26.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.7 (CH_2), 30.0 (CH_2), 33.8 (CH_2), 37.9 (CH), 44.3 (CH), 46.1 (C-13), 54.6 (CH), 55.2 (3-OMe), 111.5 (C-2), 113.9 (C-4), 125.4 (C-6′), 126.2 (C-1), 127.5 (C-4a′), 127.6, 128.2 és 128.9 (C-5′, C-7′ és C-8′), 131.0 (C-4′), 132.5 (C-10), 134.9 (C-3′), 137.7 (C-5), 147.3 (C-8a′), 157.5 (C-3), 174.4 (C-2′); ESI-MS: 370 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{27}NO$.

5b: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.09 (s, 3H, 18-CH_3), 1.54 (m, 1H), 1.72-1.92 (átfedő m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.51 (s, 3H, 6′-CH_3), 2.53 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 3.80 (s, 3H, 3-OMe), 6.68 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 6.75 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2-H), 7.28 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.46 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, 7′-H), 7.50 (s, 1H, 5′-H), 7.83 (s, 1H, 4′-H), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 17.6 (C-18), 21.4 (6′-CH_3), 26.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.9 (CH_2), 33.8 (CH_2), 37.8 (CH), 44.3 (CH), 46.0 (C-13), 54.6 (CH), 55.2 (3-OMe), 111.5 (C-2), 113.9 (C-4), 126.2 (C-1), 126.5 (C-5′), 127.6 (C-4a′), 128.2, 130.5 és 130.8 (C-4′, C-7′ és C-8′), 132.5 (C-10), 134.9 (2C, C-3′ és C-6′), 135.9 (C-8a′), 137.7 (C-5), 157.5 (C-3), 174.4 (C-2′); ESI-MS: 384 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{29}NO$.

5c: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 1.08 (s, 3H, 18-CH_3), 1.54 (m, 1H), 1.72-1.91 (átfedő m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.96 (m, 3H), 3.79 (s, 3H, 3-OMe), 3.91 (s, 3H, 6′-OMe), 6.68 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 6.75 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2-H), 7.03 (s, 1H, 4′-H), 7.28 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H), 7.28 (dd, 1H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.6 Hz, 7′-H), 7.83 (s, 1H, 5′-H), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 17.7 (C-18), 26.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 30.0 (CH_2), 33.8 (CH_2), 37.8 (CH), 44.3 (CH), 45.9 (C-13), 54.7 (CH), 55.2 (3-OMe), 55.5 (6′-OMe), 105.9 (C-5′), 111.4 (C-2), 113.9 (C-4), 120.2 (C-7′), 126.2 (C-1), 128.5 (2C, C-3′ és C-4a′), 129.9 és 130.4 (C-4′ és C-

8′), 132.5 (C-10), 135.3 (C-8a′), 137.7 (C-5), 157.1 (C-3), 157.5 (C-6′), 171.9 (C-2′); ESI-MS: 400 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{29}NO_2$.

9c: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 2.96 (m, 2H) és 3.08 (m, 2H): 5-CH_2 és 6-CH_2, 3.87 (s, 3H, 3-OMe), 3.91 (s, 3H, 9-OMe), 6.78 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 6.96 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2-H), 7.00 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, 8-H), 7.29 (dd, 1H, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 10-H), 7.77 (s, 1H, 7-H), 8.01 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, 11-H), 8.47 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 28.7 és 28.9 (C-5 és C-6), 55.3 (3-OMe), 55.5 (9-OMe), 104.8 (C-8), 112.9 (2C, C-2 és C-4), 121.0 (C-10), 127.3 (C-1), 128.3 (C-7a), 130.3 (C-6a), 130.4 (C-11), 132.5 (C-7), 134.5 (C-12), 140.8 (C-4a), 148.8 (C-11a), 151.1 (C-12a), 157.3 (C-9), 160.6 (C-3); ESI-MS: 400 $[M+H]^+$; $C_{19}H_{17}NO_2$.

9d: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 2.98 (m, 2H) és 3.11 (m, 2H): 5-CH_2 és 6-CH_2, 3.88 (s, 3H, 3-OMe), 6.78 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 6.97 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2-H), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, 9-H), 7.62 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, 8-H), 7.74 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, 10-H), 7.86 (s, 1H, 7-H), 8.63 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 28.5 és 28.6 (C-5 és C-6), 55.3 (3-OMe), 112.8 és 113.2: C-2 és C-4, 125.4 és 125.9: C-8 és C-9, 127.5 (C-7a), 128.4 és 128.7: C-1 és C-10, 128.7 (C-12), 130.8 (C-6a), 133.3 (C-11), 133.8 (C-7), 141.2 (C-4a), 143.6 (C-11a), 153.9 (C-12a), 161.2 (C-3); ESI-MS: 296 $[M+H]^+$; $C_{18}H_{14}ClNO$.

9e: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 2.96 (m, 2H) és 3.08 (m, 2H): 5-CH_2 és 6-CH_2, 3.87 (s, 3H, 3-OMe), 6.79 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 6.96 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2-H), 7.55 (dd, 1H, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.2 Hz, 10-H), 7.67 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, 8-H), 7.76 (s, 1H, 7-H), 8.02 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, 11-H), 8.48 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 28.5 és 28.8 (C-5 és C-6), 55.3 (3-OMe), 112.9 és 113.1 (C-2 és C-4), 125.5 (C-8), 127.3 (C-7a), 127.8 (C-1), 128.0 (C-6a), 129.4 (C-10), 130.6 (C-11), 131.0 és 131.1 (C-9 és C-12), 132.5 (C-7), 141.2 (C-4a), 148.4 (C-11a), 153.6 (C-12a), 161.1 (C-3); ESI-MS: 296 $[M+H]^+$; $C_{18}H_{14}ClNO$.

9f: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 2.96 (m, 2H) és 3.09 (m, 2H): 5-CH_2 és 6-CH_2, 3.87 (s, 3H, 3-OMe), 6.78 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, 4-H), 6.96 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.3 Hz, 2-H), 7.68 (dd, 1H, *J* = 8.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 10-H), 7.75 (s, 1H, 7-H), 7.85 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, 8-H), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, 11-H), 8.48 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 28.2 és 28.4 (C-5 és C-6), 55.0 (3-OMe), 112.6 és 112.8 (C-2 és C-4), 118.9 (C-9), 127.5 (C-1), 128.2 (C-7a), 128.5 (C-8), 130.3 (C-11), 130.6 (C-6a), 131.6 (C-10), 132.1 (C-7), 134.5 (C-12), 140.9 (C-4a), 147.1 (C-11a), 153.4 (C-12a), 160.8 (C-3); ESI-MS: 340 $[M+H]^+$; $C_{18}H_{14}BrNO$.

13a: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.80 (s, 3H, 18-CH_3), 0.82 (s, 3H, 19-CH_3), 0.88 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.29-1.55 (átfedő m, 5H), 1.66-1.82 (átfedő m, 6H), 2.05 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.17 (m, 1H), 2.60 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.79 (dd, 1H, *J* = 18.5 Hz, *J* = 12.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.97 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, a másik 1-H_2), 3.08 (dd, 1H, *J* = 18.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, a másik 4-H_2), 4.62 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.42 (t-szerű m, 1H, 6′-H), 7.60 (t-szerű m, 1H, 7′-H), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 5′-H), 7.79 (s, 1H,

4′-H), 7.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.6 (C-19), 12.0 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.3 (CH), 36.9 (CH_2), 37.3 (CH_2), 42.2 (CH), 42.5 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.7 (CH), 53.5 (CH), 82.8 (C-17), 125.5 (C-6′), 126.8 (C-5′), 127.2 (C-4a′), 128.2 és 128.5 (C-7′ és C-8′), 130.0 (C-3′), 135.8 (C-4′), 146.6 (C-8a′), 158.3 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 418 $[M+H]^+$; Anal. Calcd for $C_{28}H_{35}NO_2$ C, 80.53; H, 8.45. Found: C, 80.34; H, 8.30.

13b: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.79 (s, 3H, 18-CH_3), 0.82 (s, 3H, 19-CH_3), 0.86 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.28-1.54 (átfedő m, 5H), 1.64-1.82 (átfedő m, 6H), 2.05 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.17 (m, 1H), 2.49 (s, 3H, 6′-CH_3), 2.58 (d, 1H, J = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.77 (dd, 1H, J = 18.3 Hz, J = 12.8 Hz, az egyik 4-H_2), 2.95 (d, 1H, J = 16.0 Hz, a másik 1-H_2), 3.06 (dd, 1H, J = 18.3 Hz, J = 4.7 Hz, a másik 4-H_2), 4.62 (t-szerű m, 1H, 17-H), 7.44 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 7′-H), 7.44 (s, 1H, 5′-H), 7.71 (s, 1H, 4′-H), 7.88 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.6 (C-19), 12.0 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 21.5 (6′-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.3 (CH), 36.9 (CH_2), 37.1 (CH_2), 42.2 (CH), 42.5 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.7 (CH), 53.5 (CH), 82.8 (C-17), 125.6 (C-5′), 127.2 (C-4a′), 127.7 (C-8′), 130.0 (C-3′), 131.0 (C-7′), 135.3 (C-6′), 135.4 (C-4′), 146.4 (C-8a′), 157.2 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 432 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{37}NO_2$.

13c: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.79 (s, 3H, 18-CH_3), 0.81 (s, 3H, 19-CH_3), 0.86 (m, 1H), 0.96 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.28-1.54 (átfedő m, 5H), 1.64-1.82 (átfedő m, 6H), 2.05 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.17 (m, 1H), 2.57 (d, 1H, J = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.74 (dd, 1H, J = 18.2 Hz, J = 12.7 Hz, az egyik 4-H_2), 2.93 (d, 1H, J = 16.0 Hz, a másik 1-H_2), 3.05 (dd, 1H, J = 18.2 Hz, J = 5.4 Hz, a másik 4-H_2), 3.89 (s, 3H, 6′-OMe), 4.62 (t, 1H, J = 8.7 Hz, 17-H), 6.95 (d, 1H, J = 2.6 Hz, 5′-H), 7.26 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.6 Hz, 7′-H), 7.68 (s, 1H, 4′-H), 7.86 (d, 1H, J = 9.1 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.6 (C-19), 12.0 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.3 (CH), 36.9 (CH_2), 37.0 (CH_2), 42.2 (CH), 42.5 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.7 (CH), 53.5 (CH), 55.4 (6′-OMe), 82.8 (C-17), 104.3 (C-5′), 121.3 (C-7′), 128.0 (C-4a′), 129.6 (C-8′), 130.3 (C-3′), 134.7 (C-4′), 146.5 (C-8a′), 155.5 és 157.1 (C-2′ és C-6′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 448 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{37}NO_3$.

13d: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.79 (s, 3H, 18-CH_3), 0.81 (s, 3H, 19-CH_3), 0.87 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.28-1.55 (átfedő m, 5H), 1.65-1.82 (átfedő m, 6H), 2.05 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.17 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, J = 16.1 Hz, az egyik 1-H_2), 2.87 (dd, 1H, J = 18.6 Hz, J = 12.8 Hz, az egyik 4-H_2), 2.98 (d, 1H, J = 16.1 Hz, a másik 1-H_2), 3.21 (dd, 1H, J = 18.6 Hz, J = 5.3 Hz, a másik 4-H_2), 4.62 (t, 1H, J = 8.6 Hz, 17-H), 7.33 (t-szerű m, 1H, 6′-H), 7.61 (d, 1H, J = 8.1 Hz, 5′-H), 7.71 (d, 1H, J = 7.3 Hz, 7′-H), 7.80 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.7 (C-19), 12.0 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.2 (C-10), 35.3 (CH), 36.9 (CH_2), 37.5 (CH_2), 42.1 (CH), 42.5 (C-13), 43.3 (CH_2), 50.7 (CH), 53.4 (CH), 82.7 (C-17), 125.3 és 126.0 (C-5′ és C-6′), 128.5 (C-4a′), 128.5 (C-7′), 131.1 (C-3′), 132.3 (C-8′), 136.1 (C-4′), 142.8 (C-8a′), 159.6 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 453 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{34}ClNO_2$.

13e: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.79 (s, 3H, 18-CH_3), 0.82 (s, 3H, 19-CH_3), 0.88 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.29-1.55 (átfedő m, 5H), 1.64-1.82 (átfedő m, 6H), 2.05 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.17 (m, 1H), 2.59 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.76 (dd, 1H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 12.9 Hz, az egyik 4-H_2), 2.97 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, a másik 1-H_2), 3.05 (dd, 1H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 5.2 Hz, a másik 4-H_2), 4.62 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 7.53 (dd, 1H, *J* = 8.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 7′-H), 7.66 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, 5′-H), 7.70 (s, 1H, 4′-H), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.8 (C-19), 12.0 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.3 (CH), 36.9 (CH_2), 37.2 (CH_2), 42.1 (CH), 42.5 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.7 (CH), 53.4 (CH), 82.7 (C-17), 125.4 (C-5′), 127.8 (C-4a′), 129.4 és 129.8 (C-7′ és C-8′), 131.1 (2C, C-6′ és C-3′), 134.8 (C-4′), 144.9 (C-8a′), 158.7 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 453 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{34}ClNO_2$.

13f: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.79 (s, 3H, 18-CH_3), 0.82 (s, 3H, 19-CH_3), 0.88 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.28-1.55 (átfedő m, 5H), 1.64-1.82 (átfedő m, 6H), 2.05 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.17 (m, 1H), 2.59 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.75 (dd, 1H, *J* = 18.5 Hz, *J* = 12.7 Hz, az egyik 4-H_2), 2.97 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, a másik 1-H_2), 3.04 (dd, 1H, *J* = 18.5 Hz, *J* = 5.4 Hz, a másik 4-H_2), 4.62 (t-szerű m, 1H, 17-H), 7.65 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 7′-H), 7.69 (s, 1H, 5′-H), 7.82 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, 8′-H), 7.83 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.7 (C-19), 12.1 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.3 (CH), 36.9 (CH_2), 37.3 (CH_2), 42.1 (CH), 42.5 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.7 (CH), 53.4 (CH), 82.7 (C-17), 119.2 (C-6′), 128.3 (C-4a′), 128.8 (C-5′), 130.0 (C-8′), 131.1 (C-3′), 131.9 (C-7′), 134.7 (C-4′), 145.2 (C-8a′), 158.9 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 498 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{34}BrNO_2$.

13g: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.78 (s, 3H, 18-CH_3), 0.81 (s, 3H, 19-CH_3), 0.86 (m, 1H), 0.96 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.29-1.55 (átfedő m, 5H), 1.64-1.82 (átfedő m, 6H), 2.05 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.17 (m, 1H), 2.56 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, az egyik 1-H_2), 2.76 (dd, 1H, *J* = 18.5 Hz, *J* = 12.7 Hz, az egyik 4-H_2), 2.94 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, a másik 1-H_2), 3.05 (dd, 1H, *J* = 18.5 Hz, *J* = 5.4 Hz, a másik 4-H_2), 4.62 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 17-H), 7.37 (dd, 1H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 6′-H), 7.61 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, 5′-H), 7.76 (s, 1H, 4′-H), 7.96 (dd, 1H, *J* = 1.8 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.7 (C-19), 12.0 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.3 (CH), 36.9 (CH_2), 37.3 (CH_2), 42.1 (CH), 42.5 (C-13), 43.4 (CH_2), 50.7 (CH), 53.4 (CH), 82.7 (C-17), 125.5 (C-4a′), 126.5 (C-6′), 127.3 (C-8′), 128.0 (C-5′), 130.4 (C-3′), 134.2 (C-7′), 135.6 (C-4′), 146.9 (C-8a′), 159.5 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 453 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{34}ClNO_2$.

13g′: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.80 (s, 3H, 18-CH_3), 0.82 (s, 3H, 19-CH_3), 0.89 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.28-1.55 (átfedő m, 5H), 1.66-1.83 (átfedő m, 6H), 2.05 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.18 (m, 1H), 2.63 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.78 (dd, 1H, *J* = 18.5 Hz, *J* = 12.7 Hz, az egyik 4-H_2), 3.06 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, a másik 1-H_2), 3.10 (dd, 1H, *J* = 18.5 Hz, *J* = 5.4 Hz, a másik 4-H_2), 4.63 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 17-H), 7.50 (m, 2H, 6′-H és 7′-H), 7.90 (dd, 1H, *J* = 5.9 Hz, *J* = 3.1 Hz, 8′-H), 8.20 (s, 1H, 4′-H);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.7 (C-19), 12.1 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (CH), 35.3 (C-10), 36.9 (CH_2), 37.1 (CH_2), 42.1 (CH), 42.5 (C-13), 43.6 (CH_2), 50.7 (CH), 53.4 (CH), 82.7 (C-17), 125.3 (C-4a′), 125.5, 127.5 és 128.2 (C-6′, C-7′ és C-8′), 130.4 (C-5′), 131.3 (C-3′), 132.6 (C-4′), 147.2 (C-8a′), 159.2 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 453 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{34}ClNO_2$.

13h: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.81 (s, 3H, 18-CH_3), 0.82 (s, 3H, 19-CH_3), 0.87 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.29-1.55 (átfedő m, 5H), 1.66-1.82 (átfedő m, 6H), 2.06 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.18 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, J = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.78 (s, 3H, 8′-CH_3), 2.82 (dd, 1H, J = 18.2 Hz, J = 12.7 Hz, az egyik 4-H_2), 2.97 (d, 1H, J = 16.0 Hz, a másik 1-H_2), 3.12 (dd, 1H, J = 18.2 Hz, J = 3.8 Hz, a másik 4-H_2), 4.62 (t-szerű m, 1H, 17-H), 7.31 (t-szerű m, 1H, 6′-H), 7.45 (d, 1H, J = 6.8 Hz, 7′-H), 7.54 (d, 1H, J = 8.1 Hz, 5′-H), 7.75 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.7 (C-19), 12.0 (C-18), 18.0 (8′-CH_3), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.2 (C-10), 35.4 (CH), 36.9 (CH_2), 37.6 (CH_2), 42.3 (CH), 42.5 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.7 (CH), 53.5 (CH), 82.8 (C-17), 124.9 és 125.2 (C-5′ és C-6′), 127.1 (C-4a′), 128.5 (C-7′), 129.6 (C-3′), 132.1 (C-8′), 135.9 (C-4′), 136.0 (C-8a′), 157.2 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 432 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{37}NO_2$.

13i: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-CH_3), 0.81 (s, 3H, 19-CH_3), 0.85 (m, 1H), 0.96 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.29-1.55 (átfedő m, 5H), 1.64-1.80 (átfedő m, 6H), 2.04 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.15 (m, 1H), 2.51 (s, 3H, 7′-CH_3), 2.55 (d, 1H, J = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.75 (dd, 1H, J = 18.3 Hz, J = 12.3 Hz, az egyik 4-H_2), 2.93 (d, 1H, J = 16.0 Hz, a másik 1-H_2), 3.05 (dd, 1H, J = 18.5 Hz, J = 5.8 Hz, a másik 4-H_2), 4.61 (t-szerű m, 1H, 17-H), 7.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 6′-H), 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 5′-H), 7.73 (s, 1H) és 7.75 (s, 1H): 4′-H és 8′-H; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.6 (C-19), 12.0 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 21.8 (7′-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.3 (CH), 36.9 (CH_2), 37.3 (CH_2), 42.1 (CH), 42.5 (C-13), 43.4 (CH_2), 50.7 (CH), 53.4 (CH), 82.8 (C-17), 125.3 (C-4a′), 126.4 (C-6′), 127.2 (C-8′), 127.8 (C-5′), 129.1 (C-3′), 135.5 (C-4′), 138.6 (C-7′), 146.9 (C-8a′), 158.1 (C-2′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 432 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{37}NO_2$.

14a: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 0.85 (m, 1H), 0.96 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.24-1.48 (átfedő m, 5H), 1.63-1.75 (átfedő m, 6H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, J = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.79 (dd, 1H, J = 18.1 Hz, J = 14.1 Hz, az egyik 4-H_2), 2.98 (d, 1H, J = 16.0 Hz, a másik 1-H_2), 3.08 (dd, 1H, J = 18.1 Hz, J = 4.1 Hz, a másik 4-H_2), 3.66 (t, 1H, J = 7.5 Hz, 17-H), 7.42 (t-szerű m, 1H, 6′-H), 7.60 (t-szerű m, 1H, 7′-H), 7.69 (d, 1H, J = 7.8 Hz, 5′-H), 7.79 (s, 1H, 4′-H), 7.97 (d, 1H, J = 8.1 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.1 (C-19), 11.7 (C-18), 20.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.6 (CH), 36.7 (CH_2), 37.3 (CH_2), 42.3 (CH), 42.9 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.9 (CH), 53.7 (CH), 81.8 (C-17), 125.5 (C-6′), 126.8 (C-5′), 127.2 (C-4a′), 128.1 és 128.6 (C-7′ és C-8′), 130.1 (C-3′), 135.8 (C-4′), 146.5 (C-8a′), 158.3 (C-2′); ESI-MS: 476 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}NO$.

14b: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 0.85 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.25-1.50 (átfedő m, 5H), 1.60-1.73 (átfedő m, 6H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.49 (s, 3H, 6′-CH_3), 2.57 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.77 (dd, 1H, *J* = 18.1 Hz, *J* = 13.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.96 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, a másik 1-H_2), 3.06 (dd, 1H, *J* = 18.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, a másik 4-H_2), 3.67 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, 17-H), 7.44 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, 7′-H), 7.44 (s, 1H, 5′-H), 7.70 (s, 1H, 4′-H), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.1 (C-19), 11.6 (C-18), 20.9 (CH_2), 21.5 (6′-CH_3), 23.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.6 (CH), 36.7 (CH_2), 37.1 (CH_2), 42.2 (CH), 42.8 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.9 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 125.6 (C-5′), 127.2 (C-4a′), 127.6 (C-8′), 130.0 (C-5′), 131.0 (C-7′), 135.3 (C-3′), 135.4 (C-4′), 144.9 (C-8a′), 157.2 (C-2′); ESI-MS: 390 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{35}NO$.

14c: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.63 (m, 1H), 0.73 (s, 3H) és 0.74 (s, 3H): 18-CH_3 és 19-CH_3, 0.81 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 1.22-1.56 (átfedő m, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.43 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.66 (dd, 1H, *J* = 17.2 Hz, *J* = 13.2 Hz, az egyik 4-H_2), 2.93 (m, 2H, a másik 1-H_2, a másik 4-H_2), 3.55 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, 17-H), 3.90 (s, 3H, 6′-OMe), 7.14 (s, 1H, 5′-H), 7.29 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, 7′-H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, 8′-H), 7.88 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.6 (C-19), 11.9 (C-18), 22.0 (CH_2), 24.3 (CH_2), 29.7 (CH_2), 30.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 36.3 (C-10), 36.9 (CH), 37.5 (CH_2), 38.0 (CH_2), 43.3 (CH), 44.0 (C-13), 44.4 (CH_2), 52.2 (CH), 55.0 (CH), 56.1 (6′-OMe), 82.5 (C-17), 105.8 (C-5′), 123.1 (C-7′), 129.2 (C-8′), 130.0 (C-4a′), 132.1 (C-3′), 137.2 (C-4′), 143.2 (C-8a′), 156.5 és 159.0 (C-2′ és C-6′); ESI-MS: 406 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{35}NO_2$.

14d: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-CH_3), 0.80 (s, 3H, 19-CH_3), 0.86 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.25-1.52 (átfedő m, 5H), 1.60-1.77 (átfedő m, 6H), 1.88 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.59 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, az egyik 1-H_2), 2.87 (dd, 1H, *J* = 18.6 Hz, *J* = 12.8 Hz, az egyik 4-H_2), 2.99 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, a másik 1-H_2), 3.20 (dd, 1H, *J* = 18.6 Hz, *J* = 5.4 Hz, a másik 4-H_2), 3.66 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 7.32 (t-szerű m, 1H, 6′-H), 7.61 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, 5′-H), 7.71 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, 7′-H), 7.79 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.1 (C-19), 11.7 (C-18), 20.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.6 (CH), 36.7 (CH_2), 37.6 (CH_2), 42.2 (CH), 42.8 (C-13), 43.4 (CH_2), 50.9 (CH), 53.6 (CH), 81.9 (C-17), 124.9 és 125.3 (C-5′ és C-6′), 128.5 (C-4a′), 128.5 (C-7′), 131.2 (C-3′), 132.4 (C-8′), 136.1 (C-4′), 142.9 (C-8a′), 159.7 (C-2′); ESI-MS: 410 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{32}ClNO$.

14e: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.78 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 0.86 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.26-1.51 (átfedő m, 5H), 1.57-1.73 (átfedő m, 6H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, az egyik 1-H_2), 2.76 (dd, 1H, *J* = 18.1 Hz, *J* = 13.4 Hz, az egyik 4-H_2), 2.98 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, a másik 1-H_2), 3.05 (dd, 1H, *J* = 18.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, a másik 4-H_2), 3.67 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 17-H), 7.53 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 7′-H), 7.66 (s, 1H, 5′-H), 7.69 (s, 1H, 4′-H), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.1 (C-19), 11.7 (C-18), 20.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.6 (CH), 36.7 (CH_2), 37.3 (CH_2), 42.2 (CH), 42.9 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.9 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 125.4 (C-5′), 127.8 (C-4a′), 129.4 és 129.8 (C-7′ és C-

8′), 131.1 (C-6′), 131.2 (C-3′), 134.8 (C-4′), 144.9 (C-8a′), 158.8 (C-2′); ESI-MS: 410 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{32}ClNO$.

14f: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 0.86 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.24-1.51 (átfedő m, 5H), 1.60-1.76 (átfedő m, 6H), 1.88 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.75 (dd, 1H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 12.8 Hz, az egyik 4-H_2), 2.97 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, a másik 1-H_2), 3.04 (dd, 1H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 5.3 Hz, a másik 4-H_2), 3.67 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.65 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, 7′-H), 7.69 (s, 1H, 5′-H), 7.83 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, 8′-H), 7.84 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.1 (C-19), 11.7 (C-18), 20.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.6 (CH), 36.7 (CH_2), 37.2 (CH_2), 42.1 (CH), 42.8 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.9 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 119.2 (C-6′), 128.3 (C-4a′), 128.8 (C-5′), 129.9 (C-8′), 131.2 (C-3′), 132.0 (C-7′), 134.7 (C-4′), 145.1 (C-8a′), 158.9 (C-2′); ESI-MS: 454 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{32}BrNO$.

14g: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 0.85 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.24-1.51 (átfedő m, 5H), 1.60-1.77 (átfedő m, 6H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.56 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, az egyik 1-H_2), 2.75 (dd, 1H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 12.7 Hz, az egyik 4-H_2), 2.96 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, a másik 1-H_2), 3.05 (dd, 1H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 5.3 Hz, a másik 4-H_2), 3.67 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, 6′-H), 7.61 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, 5′-H), 7.76 (s, 1H, 4′-H), 7.97 (s, 1H, 8′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.1 (C-19), 11.7 (C-18), 20.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.6 (CH), 36.7 (CH_2), 37.3 (CH_2), 42.1 (CH), 42.8 (C-13), 43.5 (CH_2), 50.9 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 125.5 (C-4a′), 126.6 (C-6′), 127.2 (C-8′), 128.0 (C-5′), 130.5 (C-3′), 134.2 (C-7′), 135.6 (C-4′), 146.8 (C-8a′), 159.6 (C-2′); ESI-MS: 410 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{32}ClNO$.

14g′: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.78 (s, 3H, 18-CH_3), 0.80 (s, 3H, 19-CH_3), 0.87 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.25-1.52 (átfedő m, 5H), 1.59-1.77 (átfedő m, 6H), 1.88 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.63 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.79 (dd, 1H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 13.0 Hz, az egyik 4-H_2), 3.07 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, a másik 1-H_2), 3.08 (dd, 1H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, a másik 4-H_2), 3.67 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, 17-H), 7.50 (m, 2H, 6′-H és 7′-H), 7.90 (m, 1H, 8′-H), 8.20 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.1 (C-19), 11.7 (C-18), 20.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.6 (CH), 36.7 (CH_2), 37.1 (CH_2), 42.2 (CH), 42.9 (C-13), 43.7 (CH_2), 50.9 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 125.3 (C-4a′), 125.5, 127.4 és 128.2 (C-6′, C-7′ és C-8′), 130.4 (C-5′), 131.3 (C-3′), 132.6 (C-4′), 147.2 (C-8a′), 159.3 (C-2′); ESI-MS: 410 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{32}ClNO$.

14h: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-CH_3), 0.81 (s, 3H, 19-CH_3), 0.87 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.25-1.51 (átfedő m, 6H), 1.60-1.77 (átfedő m, 5H), 1.87 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, az egyik 1-H_2), 2.79 (s, 3H, 8′-CH_3), 2.83 (dd, 1H, *J* = 18.2 Hz, *J* = 12.7 Hz, az egyik 4-H_2), 2.97 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, a másik 1-H_2), 3.14 (m, 1H, a másik 4-H_2), 3.65 (m, 1H, 17-H), 7.32 (t-szerű m, 1H, 6′-H), 7.45 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, 7′-H), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 5′-H), 7.77 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.1 (C-19), 11.7 (C-18), 18.1 (8′-CH_3), 20.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 29.7

(CH_2), 30.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.3 (C-10), 35.6 (CH), 36.7 (CH_2), 42.3 (CH), 42.8 (C-13), 43.4 (CH_2), 50.9 (CH), 53.6 (CH), 81.9 (C-17), 124.9 és 125.3 (C-5′ és C-6′), 127.1 (C-4a′), 128.7 (C-7′), 129.7 (C-3′), 132.1 (C-8′), 135.8 (C-4′), 136.0 (C-8a′), 157.3 (C-2′); ESI-MS: 390 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{35}NO$.

15: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 0.81 (s, 3H), 0.82 (s + m, 4H): 18-H_3, 19-H_3 és 1H, 0.94 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.14-1.25 (átfedő m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.46-1.54 (átfedő m, 2H), 1.58-1.68 (átfedő m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.09-2.18 (átfedő m, 2H, az egyik 4-H_2 és 1H), 2.22 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz, az egyik 1-H_2), 2.35 (dd, 1H, *J* = 19.2 Hz, *J* = 5.6 Hz, a másik 4-H_2), 2.42 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz, a másik 1-H_2), 4.61 (t-szerű m, 1H, 17-H), 7.03 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, 2′-H és 6′-H), 7.09 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, CH-OH), 8.18 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, 3′-H és 5′-H), 11.98 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, OH); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C = 11.5 (C-19), 12.0 (C-18), 20.8 (CH_2), 21.2 (Ac-CH_3), 23.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 28.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 35.3 (CH), 35.7 (C-10), 36.8 (CH_2), 41.7 (CH), 42.3 (C-13), 42.4 (C-4), 42.5 (C-1), 50.7 (CH), 53.1 (CH), 82.7 (C-17), 108.2 (C-2), 112.5 (C-3), 114.7 (2C, C-2′ és C-6′), 126.0 (2C, C-3′ és C-5′), 139.4 (CH-OH), 142.2 (C-1′), 146.2 (C-4′), 171.2 (Ac-CO); ESI-MS: 503 $[M+Na]^+$; $C_{28}H_{36}N_2O_5$.

19b: IR (cm^{-1}):3485 (OH), 1601 (Ph C=C), 1533 (C=N), 1520 (Ph C=C), 1055, 1040 (C-O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.04 (s, 3H, 18-CH_3), 1.06 (s, 3H, 19-CH_3), 1.10 (m, 2H), 1.45-2.31 (átfedő m, 14H), 2.38 (s, 3H, 4″-CH_3), 2.56 (dd, 1H, *J* = 13.6 Hz, *J* = 6.1 Hz, az egyik 15-H_2),, 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 7.22 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.37 (s, 1H, 3′-H), 7.38 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 3″- és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 17.5 (C-18), 19.3 (C-19), 20.3 (CH_2), 21.0 (4″-CH_3), 24.2 (CH_2), 30.7 (CH), 31.2 (CH_2), 31.5 (CH_2), 34.7 (CH_2), 36.6 (C-10), 37.0 (CH_2), 42.2 (CH_2), 42.3 (C-13), 50.2 (CH), 63.0 (CH), 71.5 (C-3), 121.0 (C-6), 123.5 (2C, C-2″ és C-6″), 125.8 (C-16), 129.4 (2C, C-3″ és C-5″), 135.0 (C-3′), 137.2 és 137.7: C-1″ és C-4″, 141.0 (C-5), 157.2 (C-17); ESI-MS: 403 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{34}N_2O$.

19c: IR (cm^{-1}):3358 (OH), 1609(Ph C=C), 1537 (C=N), 1519 (Ph C=C), 1048, 1029 (C-O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.04 (s, 3H, 18-CH_3), 1.07 (s, 3H, 19-CH_3), 1.09 (m, 2H), 1.45-2.33 (átfedő m, 14H), 2.61 (dd, 1H, *J* = 13.8 Hz, *J* = 6.2 Hz, az egyik 15-H_2), 3.53 (m, 1H, 3-H), 3.85 (s, 3H, 4″-OMe), 5.39 (m, 1H, 6-H), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 2″- és 6″-H), 7.46 (s, 1H, 3′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 17.5 (C-18), 19.3 (C-19), 20.3 (CH_2), 24.2 (CH_2), 30.7 (CH), 31.2 (CH_2), 31.5 (CH_2), 34.7 (CH_2), 36.6 (C-10), 37.0 (CH_2), 42.2 (CH_2), 42.3 (C-13), 50.2 (CH), 55.5 (4″-OMe), 63.0 (CH), 71.5 (C-3), 114.0 (2C, C-3″ és C-5″), 121.0 (C-6), 125.2 (2C, C-2″ és C-6″), 125.4 (C-16), 133.4 (C-1″), 134.3 (C-3′), 141.0 (C-5), 157.2 (C-17), 158.8 (C-4″); ESI-MS 419 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{34}N_2O_2$.

19d: IR (cm^{-1}):3463 (OH), 1534 (C=N), 1518 (Ph C=C), 1057, 1042 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.04 (s, 3H, 18-CH_3), 1.06 (s, 3H, 19-CH_3), 1.08 (m, 2H), 1.45-2.33 (átfedő m, 14H), 2.56 (dd, 1H, *J* = 13.7 Hz, *J* = 6.2 Hz, az egyik 15-H_2), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 7.12 (m, 2H, 3″-H és 5″-H), 7.37 (s, 1H, 3′-H), 7.46 (m, 2H, 2″- és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 17.6 (C-18), 19.3 (C-19), 20.4 (CH_2), 24.2

(CH_2), 30.7 (CH), 31.2 (CH_2), 31.5 (CH_2), 34.8 (CH_2), 36.6 (C-10), 37.0 (CH_2), 42.2 (CH_2), 42.3 (C-13), 50.1 (CH), 63.0 (CH), 71.5 (C-3), 115.8 (d, 2C, J = 22.9 Hz, C-3″ és C-5″), 121.0 (C-6), 125.4 (d, 2C, J = 8.5 Hz, C-2″ és C-6″), 126.1 (C-16), 135.0 (C-3′), 136.4 (C-1″), 141.0 (C-5), 157.3 (C-17), 161.7 (d, J = 246.8 Hz, C-4″); ESI-MS 407 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{31}FN_2O$.

19e: IR (cm^{-1}):3355 (OH), 1595 (Ph C=C), 1535 (C=N), 1505 (Ph C=C), 1091, 1053 (C-O). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.04 (s, 3H, 18-CH_3), 1.07 (s, 3H, 19-CH_3), 1.09 (m, 2H), 1.45-2.33 (átfedő m, 14H), 2.56 (dd, 1H, J = 13.7 Hz, J = 6.2 Hz, az egyik 15-H_2), 3.51 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 7.40 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.41 (s, 1H, 3′-H), 7.45 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 3″- és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 17.6 (C-18), 19.3 (C-19), 20.4 (CH_2), 24.1 (CH_2), 30.7 (CH), 31.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 34.8 (CH_2), 36.6 (C-10), 37.0 (CH_2), 42.2 (CH_2), 42.5 (C-13), 50.1 (CH), 63.1 (CH), 71.5 (C-3), 121.0 (C-6), 124.6 (2C, C-2″ és C-6″), 126.6 (C-16), 129.1 (2C, C-3″ és C-5″), 132.8 (C-4″), 135.3 (C-3′), 138.8 (C-1″), 141.0 (C-5), 157.2 (C-17); ESI-MS 423 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{31}ClN_2O$.

19f: IR (cm^{-1}): 3232 (OH), 1591 (Ph C=C), 1536 (C=N), 1500 (Ph C=C), 1095, 1053 (C-O). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.05 (s, 3H, 18-CH_3), 1.07 (s, 3H, 19-CH_3), 1.09 (m, 2H), 1.45-1.72 (átfedő m, 5H), 1.80-1.88 (átfedő m, 3H), 2.03-2.13 (átfedő m, 3H), 2.21-2.24 (átfedő m, 3H), 2.56 (dd, 1H, J = 13.8 Hz, J = 6.2 Hz, az egyik 15-H_2), 3.52 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 7.40 (s, 1H, 3′-H és d, 2H, J = 8.7 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.56 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 3″- és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 17.6 (C-18), 19.3 (C-19), 20.4 (CH_2), 24.1 (CH_2), 30.7 (CH), 31.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 34.8 (CH_2), 36.6 (C-10), 37.0 (CH_2), 42.2 (CH_2), 42.6 (C-13), 50.1 (CH), 63.1 (CH), 71.5 (C-3), 120.8 (C-4″), 121.0 (C-6), 124.9 (2C, C-2″ és C-6″), 126.7 (C-16), 132.1 (2C, C-3″ és C-5″), 135.3 (C-3′), 139.1 (C-1″), 141.0 (C-5), 157.3 (C-17); ESI-MS 467 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{31}BrN_2O$.

19g: IR (cm^{-1}): 3305 (OH), 2228 (C≡N), 1605 (Ph C=C), 1537 (C=N), 1513 (Ph C=C), 1051 (C-O).
^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.07 (s, 3H, 18-CH_3), 1.11 (m, 2H), 1.13 (s, 3H, 19-CH_3), 1.47-1.72 (átfedő m, 5H), 1.82-1.91 (átfedő m, 3H), 2.06-2.16 (átfedő m, 3H), 2.23-2.35 (átfedő m, 3H), 2.59 (dd, 1H, J = 13.4 Hz, J = 6.2 Hz, az egyik 15-H_2), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 7.47 (s, 1H, 3′-H), 7.68 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 3″- és 5″-H); ESI-MS 414 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{31}N_3O$.

19h: IR (cm^{-1}): 3312 (OH), 1594 (Ph C=C), 1540 (C=N) 1519 (Ph C=C), 1504 (N=O), 1377 (N=O), 1052, 1041 (C-O).
^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.06 (s, 3H, 18-CH_3), 1.10 (m, 2H), 1.14 (s, 3H, 19-CH_3), 1.46-1.72 (átfedő m, 5H), 1.80-1.91 (átfedő m, 3H), 2.06-2.33 (átfedő m, 3H), 2.58 (dd, 1H, J = 13.8 Hz, J = 6.2 Hz, az egyik 15-H_2), 3.53 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 7.47 (s, 1H, 3′-H), 7.72 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.32 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 3″- és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 17.5 (C-18), 19.3 (C-19), 20.4 (CH_2), 24.0 (CH_2), 30.7 (CH), 31.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 35.0 (CH_2), 36.6 (C-10), 37.0 (CH_2), 42.2 (CH_2), 43.1 (C-13), 50.0 (CH), 63.2 (CH), 71.5 (C-3), 120.9 (C-6), 122.5 (2C, C-2″ és C-6″), 124.8 (2C, C-3″ és C-5″),

128.5 (C-16), 136.9 (C-3′), 141.0 (C-5), 145.0 és 145.8: C-1″ és C-1″, 157.5 (C-17); ESI-MS 434 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{31}N_3O_3$.

20a: IR (cm^{-1}):3287 (OH), 1599 (Ph C=C), 1581 (C=N), 1507 (Ph C=C), 1054, 1036 (C-O). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.09 (s, 3H) és 1.10 (s, 3H): 18-H_3 és 19-H_3, 1.12- 2.43 (átfedő m, 16H), 2.62 (dd, 1H, *J* = 14.1 Hz, *J* = 5.8 Hz, az egyik 15-H_2), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 7.20 (m, 1H, 4″-H), 7.39 (m, 2H, 3″-H és 5″-H), 7.51 (s, 1H, 5′-H), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): □ 18.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.6 (CH_2), 24.2 (CH_2), 30.9 (CH), 31.4 (CH_2), 31.6 (CH_2), 33.9 (CH_2), 36.8 (C-10), 37.2 (CH_2), 40.7 (C-13), 42.3 (CH_2), 50.5 (CH), 62.0 (CH), 71.6 (C-3), 119.0 (2C, C-2″ és C-6″), 121.0 (2C, C-6 és C-5′), 124.4 (C-16), 125.4 (C-4″), 129.3 (2C, C-3″ és C-5″), 140.8 (C-1″), 141.2 (C-5), 170.8 (C-17); ESI-MS: 389 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{32}N_2O$.

20b: IR (cm^{-1}):3439 (OH), 1589 (Ph C=C), 1577 (C=N), 1519 (Ph C=C), 1069, 1026 (C-O). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.09 (s, 6H, 18-H_3 és 19-H_3), 1.12-2.35 (átfedő m, 16H), 2.61 (dd, 1H, *J* = 14.2 Hz, *J* = 5.9 Hz, az egyik 15-H_2), 3.53 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.47 (s, 1H, 5′-H), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, 3″- és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.6 (CH_2), 20.8 (4″-CH_3), 24.2 (CH_2), 30.9 (CH), 31.4 (CH_2), 31.6 (CH_2), 33.9 (CH_2), 36.8 (C-10), 37.2 (CH_2), 40.7 (C-13), 42.3 (CH_2), 50.6 (CH), 62.0 (CH), 71.6 (C-3), 119.0 (2C, C-2″ és C-6″), 121.1 (2C, C-6 és C-5′), 124.1 (C-16), 129.8 (2C, C-3″ és C-5″), 135.2 (C-4″), 138.5 (C-1″), 141.2 (C-5), 170.4 (C-17); ESI-MS 403 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{34}N_2O$.

20d: IR (cm^{-1}):3458 (OH), 1605 (Ph C=C), 1584 (C=N), 1515 (Ph C=C), 1054, 1041 (C-O). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.10 (s, 6H, 18-H_3 és 19-H_3), 1.13 (m, 2H), 1.47-2.35 (átfedő m, 14H), 2.63 (dd, 1H, *J* = 14.2 Hz, *J* = 5.9 Hz, az egyik 15-H_2), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.40 (m, 1H, 6-H), 7.09 (m, 2H, 3″-H és 5″-H), 7.45 (s, 1H, 5′-H), 7.57 (m, 2H, 2″- és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.5 (CH_2), 24.2 (CH_2), 30.9 (CH), 31.4 (CH_2), 31.6 (CH_2), 33.8 (CH_2), 36.8 (C-10), 37.1 (CH_2), 40.7 (C-13), 42.3 (CH_2), 50.5 (CH), 61.9 (CH), 71.6 (C-3), 115.9 (d, 2C, *J* = 22.8 Hz, C-3″ és C-5″), 120.7 (d, 2C, *J* = 8.1 Hz, C-2″ és C-6″), 121.0 (C-6), 121.2 (C-5′), 124.5 (C-16), 137.2 (C-1″), 141.2 (C-5), 160.4 (d, *J* = 245.0 Hz, C-4″), 170.9 (C-17); ESI-MS 407 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{31}FN_2O$.

20e: IR (cm^{-1}):3466 (OH), 1591 (Ph C=C), 1576 (C=N), 1502 (Ph C=C), 1092, 1057 (C-O). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.09 (s, 6H, 18-H_3 és 19-H_3), 1.12 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.64-2.35 (átfedő m, 13H), 2.62 (dd, 1H, *J* = 14.3 Hz, *J* = 5.9 Hz, az egyik 15-H_2), 3.53 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.47 (s, 1H, 5′-H), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3″- és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.0 (C-18), 19.4 (C-19), 20.5 (CH_2), 24.2 (CH_2), 30.9 (CH), 31.4 (CH_2), 31.6 (CH_2), 33.8 (CH_2), 36.8 (C-10), 37.2 (CH_2), 40.7 (C-13), 42.3 (CH_2), 50.5 (CH), 61.9 (CH), 71.6 (C-3), 120.0 (2C, C-2″ és C-6″), 121.0 (2C, C-6 és C-5′), 124.9 (C-16), 129.3 (2C, C-3″ és C-5″), 130.7 (C-4″), 139.3 (C-1″), 141.2 (C-5), 171.1 (C-17); ESI-MS 423 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{31}ClN_2O$.

20f: IR (cm^{-1}): 3467 (OH), 1587 (Ph C=C), 1572 (C=N), 1498 (Ph C=C), 1068, 1056 (C-O). ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.09 (s, 6H, 18-H_3 és 19-H_3), 1.13 (m, 2H), 1.52 (m, 1H),

1.66-1.74 (átfedő m, 3H), 1.84-1.94 (átfedő m, 5H), 2.10 (m, 1H), 2.24-2.35 (átfedő m, 4H), 2.62 (dd, 1H, J = 14.3 Hz, J = 5.8 Hz, az egyik 15-H_2), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 7.48 (s, 1H, 5′-H), 7.50 (bs, 4H, 2″-H és 6″-H és 3″- és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.1 (C-18), 19.4 (C-19), 20.6 (CH_2), 24.2 (CH_2), 30.9 (CH), 31.4 (CH_2), 31.6 (CH_2), 33.8 (CH_2), 36.8 (C-10), 37.2 (CH_2), 40.7 (C-13), 42.3 (CH_2), 50.5 (CH), 61.9 (CH), 71.7 (C-3), 118.3 (C-4″), 120.2 (2C, C-2″ és C-6″), 120.8 (C-5′), 121.0 (C-6), 124.9 (C-16), 132.2 (2C, C-3″ és C-5″), 139.9 (C-1″), 141.2 (C-5), 171.2 (C-17); ESI-MS 467 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{31}BrN_2O$.

20g: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.09 (s, 6H, 18-H_3 és 19-H_3), 1.13 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.57-1.74 (átfedő m, 3H), 1.82-1.94 (átfedő m, 5H), 2.10 (m, 1H), 2.24-2.34 (átfedő m, 4H), 2.62 (dd, 1H, J = 14.8 Hz, J = 5.3 Hz, az egyik 15-H_2), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 7.56 (s, 1H, 5′-H), 7.67 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.73 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 3″- és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 17.9 (C-18), 19.4 (C-19), 20.5 (CH_2), 24.2 (CH_2), 30.9 (CH), 31.4 (CH_2), 31.6 (CH_2), 33.8 (CH_2), 36.8 (C-10), 37.2 (CH_2), 40.7 (C-13), 42.3 (CH_2), 50.5 (CH), 61.8 (CH), 71.7 (C-3), 118.2 (2C, C-2″ és C-6″), 118.7 (C-4″), 120.7 (C-5′), 121.0 (C-6), 126.2 (C-16), 133.2 (2C, C-3″ és C-5″), 141.2 (C-5), 143.8 (C-1″), 171.2 (C-17); ESI-MS 414 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{31}N_3O$.

22a: IR (cm^{-1}): 3382, 3321 (OH), 1599 (Ph C=C), 1504 (Ph C=C), 1383 (CH_3), 1081, 1059 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.78 (s, 3H, 18-CH_3), 0.83 (s, 3H, 19-CH_3), 2.20 (d, 1H, J = 15.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.43 (dd, 1H, J = 16.3 Hz, J = 11.4 Hz, az egyik 4-H_2), 2.60 (dd, 1H, J = 16.3 Hz, J = 4.1 Hz, a másik 4-H_2), 2.67 (d, 1H, J = 15.2 Hz, a másik 1-H_2), 3.66 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.34 (t-szerű m, 1H, 4″-H), 7.46 (t-szerű m, 2H, 3″-H és 5″-H), 7.51 (s, 1H, 3′-H), 7.53 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.5 (C-19), 20.7 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.9 (C-4), 29.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 31,2 (CH_2), 35.1 (C-1), 35,7 (C-5), 35.9 (C-10), 36.6 (C-16), 42.4 (C-9), 42.8 (C-13), 50.8 (C-14), 53.9 (C-8), 81.8 (C-17), 117.7 (C-2), 122.8 (2C, C-2″ és C-6″), 126.7 (C-4″), 129.0 (2C, C-3″ és C-5″), 137.2 (C-3), 138.9 (C-3′), 139.8 (C-1″); ESI-MS 391 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{34}N_2O$.

22b: IR (cm^{-1}): 3401, 3273 (OH),1601 (Ph C=C), 1518 (Ph C=C), 1380 (CH_3), 1077, 1057 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.82 (s, 3H, 19-CH_3), 2.17 (d, 1H, J = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.38 (s + dd, 4H, 4″-CH_3 és az egyik 4-H_2), 2,57 (dd, 1H, J = 16.4 Hz, J = 4.2 Hz, a másik 4-H_2), 2.63 (d, 1H, J = 15.3 Hz, a másik 1-H_2), 3.64 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.23 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.39 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.43 (s, 1H, 3′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11,0 (C-18), 11.5 (C-19), 20.7 (CH_2), 21.0 (4″-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.9 (C-4), 29.1 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.2 (C-1), 35.7 (C-5), 36.0 (C-10), 36.7 (C-16), 42.5 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.9 (C-8), 81.8 (C-17), 116.9 (C-2), 122.7 (2C, C-2″ és C-6″), 129.6 (2C, C-3″ és C-5″), 136.5, 137.0 és 137.5: C-1″, C-4″ és C-3, 138.6 (C-3′); ESI-MS 405 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{36}N_2O$.

22c: IR (cm^{-1}): 3331 (OH),1595 (Ph C=C), 1516 (Ph C=C), 1380 (CH_3), 1056, 1026 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.80 (s, 3H, 19-CH_3), 2.17 (d, 1H, J =

15.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.34 (dd, 1H, *J* = 16.6 Hz, *J* = 12.4 Hz, az egyik 4-H_2), 2.51 (dd, 1H, *J* = 16.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, a másik 4-H_2), 2.63 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, a másik 1-H_2), 3.63 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 3.83 (s, 3H, 4″-CH_3), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.41 (s, 1H, 3′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.5 (C-19), 20.7 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.6 (C-4), 29.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.1 (CH_2), 35.7 (C-5), 36.0 (C-10), 36.6 (C-16), 42.4 (C-9), 42.8 (C-13), 50.8 (C-14), 53.9 (C-8), 55.5 (4″-OMe), 81.8 (C-17), 114.2 (2C, C-3″ és C-5″), 116.7 (C-2), 124.5 (2C, C-2″ és C-6″), 133.0 (C-1″), 137.1 (C-3), 138.3 (C-3′), 158.3 (C-4″); ESI-MS 421 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{36}N_2O_2$.

22d: IR (cm^{-1}): 3379 (OH), 1605 (Ph C=C), 1583 (C=N), 1512 (Ph C=C), 1383 (CH_3), 1076, 1058 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.81 (s, 3H, 19-CH_3), 2.17 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.37 (dd, 1H, *J* = 16.2 Hz, *J* = 11.6 Hz, az egyik 4-H_2), 2.54 (dd, 1H, *J* = 16.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, a másik 4-H_2), 2.63 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, a másik 1-H_2), 3.64 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.13 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.43 (s, 1H, 3′-H), 7.47 (m, 2H, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.5 (C-19), 20.7 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.8 (C-4), 29.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.1 (CH_2), 35.7 (C-5), 36.0 (C-10), 36.6 (C-16), 42.4 (C-9), 42.8 (C-13), 50.8 (C-14), 53.9 (C-8), 81.8 (C-17), 115.9 (d, 2C, *J* = 22.9 Hz, C-3″ és C-5″), 117.2 (C-2), 124.5 (d, 2C, *J* = 8.4 Hz, C-2″ és C-6″), 136.0 (C-1″), 137.1 (C-3), 138.9 (C-3′), 161.2 (d, 2C, *J* = 246.3 Hz, C-4″); ESI-MS 409 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}FN_2O$.

22e: IR (cm^{-1}): 3373, 3233 (OH), 1591 (Ph C=C), 1504 (Ph C=C), 1386 (CH_3), 1074, 1055 (C-O)
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.81 (s, 3H, 19-CH_3), 2.17 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.40 (dd, 1H, *J* = 16.0 Hz, *J* = 11.4 Hz, az egyik 4-H_2), 2.56 (dd, 1H, *J* = 16.0 Hz, *J* = 3.9 Hz, a másik 4-H_2), 2.63 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, a másik 1-H_2), 3.64 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 2″- és 6″-H), 7.44 (s, 1H, 3′-H), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3″-H és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.5 (C-19), 20.7 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.0 (C-4), 29.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.1 (C-1), 35.6 (C-5), 35.9 (C-10), 36.6 (C-16), 42.4 (C-9), 42.8 (C-13), 50.8 (C-14), 53.9 (C-8), 81.8 (C-17), 117.6 (C-2), 123.7 (2C, C-2″ és C-6″), 129.2 (2C, C-3″ és C-5″), 132.1 (C-4″), 137.1 (C-3), 138.4 (C-1″), 139.3 (C-3′); ESI-MS 425 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}ClN_2O$.

22f: IR (cm^{-1}): 3400, 3371 (OH), 1590 (Ph C=C), 1500 (Ph C=C), 1384 (CH_3), 1057 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.82 (s, 3H, 19-CH_3), 2.17 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.40 (dd, 1H, *J* = 16.1 Hz, *J* = 11.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.57 (dd, 1H, *J* = 16.1 Hz, *J* = 4.1 Hz, a másik 4-H_2), 2.63 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, a másik 1-H_2), 3.64 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 17-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.46 (s, 1H, 3′-H), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3″-H és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.5 (C-19), 20.7 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.0 (C-4), 29.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.1 (C-1), 35.7 (C-5), 35.9 (C-10), 36.6 (C-16), 42.4 (C-9), 42.8 (C-13), 50.8 (C-14), 53.9 (C-8), 81.8 (C-17),

117.7 (C-2), 120.1 (C-4″), 124.0 (2C, C-2″ és C-6″), 132.2 (2C, C-3″ és C-5″), 137.2 (C-3), 138.8 (C-1″), 139.2 (C-3′); ESI-MS 469 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}BrN_2O$.

22g: IR (cm^{-1}): 3538, 2224 (C≡N), 1602 (Ph C=C),1573 (C=N) 1514 (Ph C=C), 1383 (CH_3),1058, 1041 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.78 (s, 3H, 18-CH_3), 0.83 (s, 3H, 19-CH_3), 2.19 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, az egyik 1-H_2), 2.49 (m, 1H, az egyik 4-H_2), 2.65 (m, 2H, a másik 1-H_2 és 4-H_2), 3.66 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 7.51 (s, 1H, 3′-H), 7.72 (m, 4H, 2″-H, 6″-H és 3″-H, 5″-H); ESI-MS 416 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}N_3O$.

22h: IR (cm^{-1}): 3583 (OH), 1610 (Ph C=C), 1592 (C=N), 1504 (Ph C=C), 1381 (CH_3), 1075, 1060 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.77 (s, 3H, 18-CH_3), 0.84 (s, 3H, 19-CH_3), 2.19 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.52 (dd, 1H, *J* = 16.2 Hz, *J* = 11.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.65 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, a másik 1-H_2), 2.70 (dd, 1H, *J* = 16.2 Hz, *J* = 4.7 Hz, a másik 4-H_2), 3.65 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 7.53 (s, 1H, 3′-H), 7.77 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.32 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, 3″-H és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.7 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.8 (C-4), 29.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 35.1 (C-1), 35.6 (C-5), 35.8 (C-10), 36.6 (C-16), 42.5 (C-9), 42.8 (C-13), 50.8 (C-14), 53.8 (C-8), 81.8 (C-17), 119.3 (C-2), 121.5 (2C, C-2″ és C-6″), 124.9 (2C, C-3″ és C-5″), 137.6 (C-3), 141.0 (C-3′), 144.9 és 145,1: C-1″ és C-4″; ESI-MS 436 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}N_3O_3$.

23a: IR (cm^{-1}): 3481, 3330 (OH), 1598 (Ph C=C), 1567 (C=N), 1498 (Ph C=C),1378 (CH_3) 1071, 1047 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.80 (s, 3H, 19-CH_3), 2.14 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.38 (dd, 1H, *J* = 16.7 Hz, *J* = 12.4 Hz, az egyik 4-H_2), 2.69 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, a másik 1-H_2), 2.74 (dd, 1H, *J* = 16.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, a másik 4-H_2), 3.64 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 7.21 (t-szerű m, 1H, 4″-H), 7.40 (t-szerű m, 2H, 3″-H és 5″-H), 7.60 (s, 1H, 5′-H), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.6 (C-4), 29.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 34.8 (C-1), 35.8 (C-5), 36.3 (C-10), 36.7 (C-16), 42.5 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.9 (C-8), 81.9 (C-17), 117.8 (C-2), 118.5 (2C, C-2″ és C-6″), 124.3 (C-5′), 125.6 (C-4″), 129.3 (2C, C-3″ és C-5″), 140.2 (C-1″), 150.1 (C-3); ESI-MS 391 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{34}N_2O$.

23b: IR (cm^{-1}): 3492, 3330 (OH), 1613 (Ph C=C), 1568 (C=N), 1518 (Ph C=C), 1376 (CH_3), 1042, 1026 (C-O)
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 2.15 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.35 (s, 3H, 4″-CH_3), 2.37 (dd, 1H, *J* = 16.2 Hz, *J* = 12.2 Hz, az egyik 4-H_2), 2.68 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, a másik 1-H_2), 2.71 (dd, 1H, *J* = 16.2 Hz, *J* = 4.6 Hz, a másik 4-H_2), 3.64 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 7.19 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.50 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.55 (s, 1H, 5′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.8 (CH_2), 20.8 (4″-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.6 (C-4), 29.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 34.8 (C-1), 35.8 (C-5), 36.3 (C-10), 36.7 (C-16), 42.5 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.9 (C-8), 81.9 (C-17), 117.5 (C-2), 118.5 (2C, C-2″ és C-6″), 124.2 (C-5′),

129.8 (2C, C-3″ és C-5″), 135.3 (C-4″), 138.0 (C-1″), 149.8 (C-3); ESI-MS 405 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{36}N_2O$.

23c: IR (cm^{-1}): 3330, 3231 (OH), 1567 (C=N), 1518 (Ph C=C), 1380 (CH_3),1046, 1029 (C-O)
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 2.15 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.37 (dd, 1H, *J* = 16.4 Hz, *J* = 12.3 Hz, az egyik 4-H_2), 2.68 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, a másik 1-H_2), 2.73 (dd, 1H, *J* = 16.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, a másik 4-H_2), 3.64 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 3.81 (s, 3H, 4″-OMe), 6.92 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.50 (s, 1H, 5′-H), 7.52 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.5 (C-4), 29.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 34.8 (C-1), 35.8 (C-5), 36.3 (C-10), 36.7 (C-16), 42.5 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.9 (C-8), 55.5 (4″-OMe), 81.9 (C-17), 114.4 (2C, C-3″ és C-5″), 117.3 (C-2), 120.3 (2C, C-2″ és C-6″), 124.6 (C-5′), 133.9 (C-1″), 149.8 (C-3), 157.7 (C-4″); ESI-MS 421 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{36}N_2O_2$.

23d: IR (cm^{-1}): 3385, 3226 (OH), 1610 (Ph C=C), 1569 (C=N), 1515 (Ph C=C), 1379 (CH_3), 1058, 1044 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 2.16 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.37 (dd, 1H, *J* = 16.7 Hz, *J* = 12.3 Hz, az egyik 4-H_2), 2.68 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, a másik 1-H_2), 2.72 (dd, 1H, *J* = 16.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, a másik 4-H_2), 3.64 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 7.09 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.53 (s, 1H, 5′-H), 7.57 (m, 2H, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.5 (C-4), 29.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 34.7 (C-1), 35.8 (C-5), 36.3 (C-10), 36.7 (C-16), 42.4 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.9 (C-8), 55.5 (4″-OMe), 81.9 (C-17), 116.0 (d, 2C, *J* = 22.9 Hz, C-3″ és C-5″), 117.9 (C-2), 120.2 (d, 2C, *J* = 8.1 Hz, C-2″ és C-6″), 124.5 (C-5′), 136.5 (C-1″), 150.2 (C-3), 160.6 (d, 2C, *J* = 245.1 Hz, C-4″); ESI-MS 409 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}FN_2O$.

23e: IR (cm^{-1}): 3614, 3480 (OH), 1597 (Ph C=C), 1569 (C=N), 1499 (Ph C=C), 1375 (CH_3), 1040 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.78 (s, 3H, 19-CH_3), 2.15 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.36 (dd, 1H, *J* = 16.7 Hz, *J* = 12.1 Hz, az egyik 4-H_2), 2.68 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, a másik 1-H_2), 2.69 (dd, 1H, *J* = 16.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, a másik 4-H_2), 3.64 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.55 (s, 1H, 5′-H), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3″-H és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.5 (C-4), 29.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 34.8 (C-1), 35.7 (C-5), 36.3 (C-10), 36.7 (C-16), 42.4 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.9 (C-8), 81.9 (C-17), 118.3 (C-2), 119.5 (2C, C-2″ és C-6″), 124.1 (C-5′), 129.5 (2C, C-3″ és C-5″), 130.8 (C-4″), 138.8 (C-1″), 150.6 (C-3); ESI-MS 425 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}ClN_2O$.

23f: IR (cm^{-1}): 3612, 3454 (OH), 1592 (Ph C=C), 1566 (C=N), 1495 (Ph C=C), 1375 (CH_3), 1077, 1041 (C-O)
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.78 (s, 3H, 19-CH_3), 2.14 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.36 (dd, 1H, *J* = 16.2 Hz, *J* = 12.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.70 (m,

2H, a másik 4-H_2 és 1-H_2), 3.64 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 17-H), 7.50 (m, 4H, 2″-H, 3″-H, 5″-H és 6″-H), 7.56 (s, 1H, 5′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.5 (C-4), 29.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 34.8 (C-1), 35.7 (C-5), 36.3 (C-10), 36.7 (C-16), 42.4 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.8 (C-8), 81.9 (C-17), 118.3 és 118.5: C-2 és C-4″, 119.8 (2C, C-2″ és C-6″), 124.1 (C-5′), 132.3 (2C, C-3″ és C-5″), 139.2 (C-1″), 150,6 (C-3); ESI-MS 469 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}BrN_2O$

23g: IR (cm^{-1}): 3509, 3458 (OH) , 2222 (C≡N), 1604 (Ph C=C),1586 (C=N) 1514 (Ph C=C), 1058, 1041 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.78 (s, 3H, 19-CH_3), 2.16 (d, 1H, J = 15.4 Hz, az egyik 1-H_2), 2.37 (dd, 1H, J = 16.4 Hz, J = 12.1 Hz, az egyik 4-H_2), 2.70 (d, 1H, J = 15.4 Hz, a másik 1-H_2), 2.72 (dd, 1H, J = 16.4 Hz, J = 5.3 Hz, a másik 4-H_2), 3.64 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.65 (s, 1H, 5′-H), 7,68 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 2″-H és 6″-H), 7.73 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 3″-H és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.5 (C-4), 29.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 34.7 (C-1), 35.7 (C-5), 36.2 (C-10), 36.7 (C-16), 42.3 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.8 (C-8), 81.8 (C-17), 108.3 (C-4″), 118.0 (2C, C-2″ és C-6″), 118.6 (C-2), 119.6 (CN), 124.2 (C-5′), 133.5 (2C, C-3″ és C-5″), 143.0 (C-1″), 152.1 (C-3); ESI-MS 416 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}N_3O$.

23h: IR (cm^{-1}): 3550 (OH), 1595 (Ph C=C), 1576 (C=N), 1507 (Ph C=C),1376 (CH_3), 1080, 1056 (C-O).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.76 (s, 3H, 18-CH_3), 0.79 (s, 3H, 19-CH_3), 2.16 (d, 1H, J = 15.5 Hz, az egyik 1-H_2), 2.37 (dd, 1H, J = 16.6 Hz, J = 12.4 Hz, az egyik 4-H_2), 2.72 (d, 1H, J = 15.5 Hz, a másik 1-H_2), 2.73 (dd, 1H, J = 16.6 Hz, J = 5.2 Hz, a másik 4-H_2), 3.65 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.69 (s, 1H, 5′-H), 7.77 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.28 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3″-H és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 (C-18), 11.6 (C-19), 20.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 27.5 (C-4), 29.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 34.7 (C-1), 35.7 (C-5), 36.2 (C-10), 36.7 (C-16), 42.3 (C-9), 42.8 (C-13), 50.9 (C-14), 53.8 (C-8), 81.8 (C-17), 117.5 (2C, C-2″ és C-6″), 120.0 (C-2), 124.4 (C-5′), 125.4 (2C, C-3″ és C-5″), 144.5 (2C, C-1″ és C-4″), 152.6 (C-3); ESI-MS 436 $[M+H]^+$; $C_{26}H_{33}N_3O_3$.

25a: IR (cm^{-1}): 3395, 3254, 1704, 1588, 1542, 1378, 1040, 767, 700, 691
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 1.04 (s, 3H, 18-H_3), 1.10 (s, 3H, 19-H_3), 1.13 (m, 2H), 1.49-1.91 (átfedő m, 9H), 2.12-2.36 (átfedő m, 4H), 2.53 (t, 1H, J = 13.6 Hz, az egyik 15-H_2), 2.80 (dd, 1H, J = 15.0 Hz, J = 6.3 Hz, a másik 15-H_2), 3.55 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 7.45 (m, 3H, 3″-H, 4″-H és 5″-H), 8.43 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.56 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 16.9 (C-19), 19.4 (C-18) 20.5 (CH_2), 28.1 (C-21), 30.8 (CH), 31.3 (CH_2), 31.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 36.8 (C-10), 37.1 (CH_2), 42.2 (CH_2), 46.0 (C-13), 50.6 (CH), 55.8 (CH), 71.6 (CH), 120.8 (C-6), 128.1 (2C) és 128.4 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″ és C-5″), 130.2 (C-4″), 131.7 (C-1″), 138.0 (C-16), 141.3 (C-5), 151.5 (C-6′), 162.9 (C-2′), 182.2 (C-17); ESI-MS: 401 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{32}N_2O$.

25b: IR (cm^{-1}): 3440, 3297, 1715, 1587, 1542, 1404, 1382, 1090, 1013, 847, 802
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 1.04 (s, 3H, 18-H_3), 1.10 (s, 3H, 19-H_3), 1.13 (m, 2H), 1.49-1.91 (átfedő m, 9H), 2.12-2.33 (átfedő m, 4H), 2.53 (t, 1H, J = 14.2 Hz, az egyik 15-

H_2), 2.80 (dd, 1H, *J* = 15.0 Hz, *J* = 6.2 Hz, a másik 15-H_2), 3.54 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 7.43 (m, 2H, 3″-H és 5″-H), 8.39 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.54 (s, 1H, 4′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 16.9 (C-19), 19.4 (C-18) 20.5 (CH_2), 28.1 (C-21), 30.8 (CH), 31.3 (CH_2), 31.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 36.8 (C-10), 37.1 (CH_2), 42.2 (CH_2), 46.1 (C-13), 50.6 (CH), 55.8 (CH), 71.6 (CH), 120.8 (C-6), 128.6 (2C, C-2″ és C-6″), 129.5 (2C, C-3″ és C-5″), 132.0 (2C, C-16 és C-4″), 136.4 (C-1″), 141.3 (C-5), 151.5 (C-6′), 161.9 (C-2′), 182.3 (C-17). ESI-MS: 436 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{31}ClN_2O$.

26a: IR (cm^{-1}): 3375, 1573, 1544, 1422, 1395, 1043, 1026, 747, 693
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.79 (s, 3H, 18-H_3), 0.81 (s, 3H, 19-H_3), 0.89 (m, 1H), 0.93-1.04 (átfedő m, 2H), 1.14 (m, 1H), 1.26-1.56 (átfedő m, 5H), 1.60-1.73 (átfedő m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.41 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.63 (dd, 1H, *J* = 18.8 Hz, *J* = 12.6 Hz, az egyik 4-H_2), 2.77 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, a másik 1-H_2), 2.89 (dd, 1H, *J* = 18.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, a másik 4-H_2), 3.65 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.45 (m, 3H, 3″-H, 4″-H és 5″-H), 8.39 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.45 (s, 1H, 6′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.1 (C-18), 11.8 (C-19), 21.1 (CH_2), 23.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 35.4 (C-10), 35.9 (C-5)), 36.4 (CH_2), 37.0 (CH_2), 40.1 (CH_2), 41.9 (CH), 43.1 (C-13), 51.3 (CH), 54.1 (CH), 82.0 (C-17), 127.0 (C-2), 127.9 (2C) és 128.5 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″, C-5″, 130.2 (C-4″), 138.0 (C-1″), 157.4 (C-6′), 162.2 (C-2′), 165.5 (C-3); ESI-MS: 403 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{34}N_2O$.

26b: IR (cm^{-1}): 3477, 1582, 1546, 1438, 1425, 1407, 1375, 1088, 1013, 845, 786
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.76 (s, 3H, 18-H_3), 0.77 (s, 3H, 19-H_3), 0.84 (m, 1H), 0.90-1.00 (átfedő m, 2H), 1.11 (m, 1H), 1.23-1.50 (átfedő m, 5H), 1.59-1.69 (átfedő m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.37 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.60 (dd, 1H, *J* = 18.9 Hz, *J* = 12.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.76 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, a másik 1-H_2), 2.86 (dd, 1H, *J* = 18.9 Hz, *J* = 4.5 Hz, a másik 4-H_2), 3.65 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 3″-H és 5″-H), 8.35 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.42 (s, 1H, 6′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.1 (C-18), 11.7 (C-19), 20.9 (CH_2), 23.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.0 (CH_2), 35.1 (C-10), 35.5 (C-5), 36.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 41.4 (CH), 42.8 (C-13), 50.8 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 127.4 (C-2), 128.7 (2C, C-2″ és C-6″), 129.3 (2C, C-3″ és C-5″), 136.1 (C-4″), 136.4 (C-1″), 157.3 (C-6′), 160.8 (C-2′), 165.7 (C-3); ESI-MS: 437 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}ClN_2O$.

26c: IR (cm^{-1}): 3474, 1579, 1569, 1545, 1436, 1426, 1406, 1386, 1078, 1066, 1027, 1010, 844, 784, 752
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.77 (2 × s, 2 × 3H, 18-H_3 és 19-H_3), 0.84 (m, 1H), 0.90-1.00 (átfedő m, 2H), 1.11 (m, 1H), 1.24-1.51 (átfedő m, 5H), 1.59-1.69 (átfedő m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.36 (d, 1H, *J*= 16.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.59 (dd, 1H, *J* = 18.9 Hz, *J* = 12.1 Hz, az egyik 4-H_2), 2.75 (d, 1H, *J*= 16.3 Hz, a másik 1-H_2), 2.86 (dd, 1H, *J* = 18.9 Hz, *J* = 5.0 Hz, a másik 4-H_2), 3.66 (t, 1H, *J*= 8.4 Hz, 17-H), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.28 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 3″-H és 5″-H), 8.41 (s, 1H, 6′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.1 (C-18), 11.7 (C-19), 20.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 28.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.0 (CH_2), 35.1 (C-10), 35.5 (C-5), 36.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 39.8 (CH_2), 41.4 (CH),

42.8 (C-13), 50.9 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 124.9 (C-4″), 127.4 (C-2), 129.5 (2C, C-2″ és C-6″), 131.6 (2C, C-3″ és C-5″), 136.7 (C-1″), 157.4 (C-6′), 160.9 (C-2′), 165.6 (C-3); ESI-MS: 481 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}BrN_2O$.

26d: IR (cm^{-1}): 3377, 1601, 1577, 1545, 1511, 1439, 1426, 1414, 1389, 1218, 1148, 1082, 1057, 1045, 1027, 1013, 851, 790
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.76 (s, 3H, 18-H_3), 0.77 (s, 3H, 19-H_3), 0.84 (m, 1H), 0.90-1.00 (átfedő m, 2H), 1.11 (m, 1H), 1.23-1.50 (átfedő m, 5H), 1.60-1.69 (átfedő m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.37 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.59 (dd, 1H, *J* = 18.8 Hz, *J* = 12.4 Hz, az egyik 4-H_2), 2.75 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, a másik 1-H_2), 2.86 (dd, 1H, *J* = 18.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, a másik 4-H_2), 3.65 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 7.12 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, 3″-H és 5″-H), 8.38 (m, 2H, 2″-H és 6″-H), 8.40 (s, 1H, 6′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.0 (C-18), 11.7 (C-19), 20.9 (CH_2), 23.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 31.0 (CH_2), 35.1 (C-10), 35.5 (C-5), 36.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 41.4 (CH), 42.8 (C-13), 50.8 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 115.4 (d, 2C, *J* = 21.6 Hz, C-2″ és C-6″), 127.0 (C-2), 130.0 (d, 2C, *J* = 8.5 Hz, C-3″ és C-5″), 133.9 (C-1″), 157.4 (C-6′), 161.0 (C-2′), 164.3 (d, *J* = 249.6 Hz, C-4″), 165.5 (C-3); ESI-MS: 421 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}FN_2O$.

26e: IR (cm^{-1}): 3354, 1598, 1572, 1549, 1511, 1440, 1414, 1385, 1350, 1084, 1059, 1045, 1014, 874, 854, 743
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.78 (s, 3H) és 0.82 (s, 3H): 18-H_3 és 19-H_3., 0.90 (m, 1H), 0.95-1.04 (átfedő m, 2H), 1.14 (m, 1H), 1.25-1.53 (átfedő m, 5H), 1.61-1.72 (átfedő m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.44 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, az egyik 1-H_2), 2.64 (dd, 1H, *J* = 18.9 Hz, *J* = 12.6 Hz, az egyik 4-H_2), 2.82 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, a másik 1-H_2), 2.91 (dd, 1H, *J* = 18.9 Hz, *J* = 5.1 Hz, a másik 4-H_2), 3.67 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 17-H), 8.30 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.49 (s, 1H, 6′-H), 8.59 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 3″-H és 5″-H); ESI-MS: 448 $[M+H]^+$; Anal. Calcd for $C_{27}H_{33}N_3O_3$.

26f: IR (cm^{-1}): 3393, 1607, 1585, 1573, 1543, 1514, 1437, 1417, 1395, 1247, 1164, 1105, 1080, 1028, 842, 789
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.76 (s, 3H, 18-H_3), 0.77 (s, 3H, 19-H_3), 0.84 (m, 1H), 0.90-1.00 (átfedő m, 2H), 1.10 (m, 1H), 1.23-1.50 (átfedő m, 5H), 1.60-1.70 (átfedő m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.36 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, az egyik 1-H_2), 2.59 (dd, 1H, *J* = 18.7 Hz, *J* = 12.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.73 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, a másik 1-H_2), 2.85 (dd, 1H, *J* = 18.7 Hz, *J* = 4.6 Hz, a másik 4-H_2), 3.65 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 3.86 (s, 3H, 4″-OMe), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 3″-H és 5″-H), 8.34 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.39 (s, 1H, 6′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.0 (C-18), 11.7 (C-19), 20.9 (CH_2), 23.3 (CH_2), 28.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.0 (CH_2), 35.1 (C-10), 35.5 (C-5), 36.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 41.5 (CH), 42.8 (C-13), 50.8 (CH), 53.6 (CH), 55.3 (4″-OMe), 81.8 (C-17), 113.8 (2C, C-3″ és C-5″), 126.2 (C-2), 129.4 (2C, C-2″ és C-6″), 130.4 (C-1″), 157.3 (C-6′), 161.4 (C-4″), 161.7 (C-2′), 165.3 (C-3); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{36}N_2O_2$.

26g: IR (cm^{-1}): 3384, 1610, 1571, 1541, 1434, 1423, 1082, 1028, 1018, 838, 783
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.79 (s, 3H, 18-H_3), 0.80 (s, 3H, 19-H_3), 0.88 (m, 1H), 0.92-1.03 (átfedő m, 2H), 1.13 (m, 1H), 1.26-1.54 (átfedő m, 5H), 1.60-1.72 (átfedő m, 4H),

1.78 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.38 (d, 1H, J = 16.2 Hz, az egyik 1-H_2), 2.40 (s, 3H, 4″-CH_3), 2.61 (dd, 1H, J = 18.9 Hz, J = 12.3 Hz, az egyik 4-H_2), 2.75 (d, 1H, J = 16.2 Hz, other of 1-H_2), 2.87 (dd, 1H, J = 18.9 Hz, J = 5.0 Hz, other of 4-H_2), 3.66 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H), 7.26 (d, 2H, J = 7.7 Hz, 3″-H és 5″-H), 8.32 (d, 2H, J = 7.7 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.41 (s, 1H, 6′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.1 (C-18), 11.8 (C-19), 21.1 (CH_2), 21.3 (4″-CH_3), 23.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 35.4 (C-10), 35.9 (C-5), 36.5 (CH_2), 37.0 (CH_2), 40.1 (CH_2), 41.9 (CH), 43.1 (C-13), 51.3 (CH), 54.1 (CH), 82.0 (C-17), 126.6 (C-2), 128.1 (2C) és 129.2 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″, C-5″, 135.4 (C-1″), 140.3 (C-4″), 157.4 (C-6′), 162.3 (C-2′), 165.4 (C-3); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{36}N_2O$.

26h: IR (cm^{-1}): 3470, 1575, 1543, 1425, 1398, 1383, 1255, 1115, 1081, 1061, 1043, 1007, 771, 696
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-H_3), 0.78 (s, 3H, 19-H_3), 0.85 (m, 1H), 0.89-1.00 (átfedő m, 2H), 1.10 (m, 1H), 1.23-1.50 (átfedő m, 5H), 1.59-1.70 (átfedő m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.37 (d, 1H, J = 16.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.43 (s, 3H, 3″-CH_3), 2.61 (dd, 1H, J = 18.8 Hz, J = 12.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.76 (d, 1H, J = 16.3 Hz, a másik 1-H_2), 2.89 (dd, 1H, J = 18.8 Hz, J =5.0 Hz, a másik 4-H_2), 3.65 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.26 (d, 2H, J = 7.6 Hz, 4″-H), 7.35 (t, 1H, J = 7.6 Hz, 5″-H), 8.18 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 6″-H), 8.19 (s, 1H, 2″-H), 8.44 (s, 1H, 6′-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.0 (C-18), 11.7 (C-19), 20.9 (CH_2), 21.5 (3″-CH_3), 23.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.0 (CH_2), 35.1 (C-10), 35.5 (C-5), 36.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 41.4 (CH), 42.8 (C-13), 50.8 (CH), 53.6 (CH), 81.8 (C-17), 125.1 (C-6″), 127.0 (C-2), 128.4 (2C, C-2″ és C-5″), 131.0 (C-4″), 137.5 és 138.1: C-1″ és C-3″, 157.3 (C-6′), 162.0 (C-2′), 165.5 (C-3); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{36}N_2O$.

26i: IR (cm^{-1}): 3384, 1713, 1667, 1575, 1543, 1433, 1420, 1040, 1025, 939, 750
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.77 (s, 3H, 18-H_3), 0.81 (s, 3H, 19-H_3), 2.42 (d, 1H, J = 16.3 Hz, az egyik 1-H_2), 2.49 (s, 3H, 2″-CH_3), 2.61 (dd, 1H, J = 18.9 Hz, J = 12.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.79 (d, 1H, J = 16.3 Hz, a másik 1-H_2), 2.89 (dd, 1H, J = 18.9 Hz, J = 5.2 Hz, a másik 4-H_2), 3.65 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.25-7.31 (átfedő m, 3H, 3″-H, 4″-H, 5″-H), 7.69 (d, 1H, J = 7.44 Hz, 6″-H), 8.47 (s, 1H, 6′-H); ESI-MS: 417 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{36}N_2O$.

28a: IR (cm^{-1}): 1732, 1640, 1612, 1545, 1450, 1419, 1238, 793, 775, 703
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.66 (s, 3H, 19-H_3), 0.73 (s, 3H, 18-H_3), 0.79-0.96 (átfedő m, 2H), 1.02 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.24-1.39 (átfedő m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.58-1.73 (átfedő m, 5H), 2.01 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.14 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, J = 15.7 Hz, az egyik 1-H_2), 2.47 (d, 1H, J = 15.7 Hz, a másik 1-H_2), 2.51 (dd, 1H, J = 19.3 Hz, J = 12.4 Hz, az egyik 4-H_2), 2.87 (dd, 1H, J = 19.3 Hz, J = 4.7 Hz, a másik 4-H_2), 4.57 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H), 7.44 (m, 3H, 3″-H, 4″-H és 5″-H), 7.57 (d, 2H, J = 7.4 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.3 (C-19), 11.9 (C-18), 20.6 (CH_2), 21.1 (Ac-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 32.0 (C-4), 35.1 (C-8), 35.6 (C-10), 36.7 (C-16), 39.3 (C-1), 40.2 (C-5), 42.3 (C-13), 50.5 (C-14), 53.3 (C-9), 82.6 (C-17), 111.1 (C-2), 128.1 (2C) és 128.8 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″ és C-5″, 130.1 (C-4″), 136.2 (C-1″), 158.1 (C-3), 171.1 (Ac-CO) –

a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 461 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{36}N_2O_3$.

28b: IR (cm^{-1}): 1732, 1640, 1612, 14903, 1433, 1238, 1101, 1090, 835, 790, 723
^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.66 (s, 3H, 19-H_3), 0.74 (s, 3H, 18-H_3), 0.82-0.96 (átfedő m, 2H), 1.02 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.22-1.37 (átfedő m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.58-1.74 (átfedő m, 5H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.15 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.43 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, a másik 1-H_2), 2.50 (dd, 1H, *J* = 19.1 Hz, *J* = 12.5 Hz, az egyik 4-H_2), 2.87 (dd, 1H, *J* = 19.1 Hz, *J* = 4.8 Hz, a másik 4-H_2), 4.57 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz) és 7.54 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz): 3″-H, 5″-H és 2″-H, 6″-H; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.4 (C-19), 11.9 (C-18), 20.6 (CH_2), 21.1 (Ac-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.8 (C-4), 35.1 (C-8), 35.6 (C-10), 36.7 (C-16), 39.3 (C-1), 40.1 (C-5), 42.3 (C-13), 50.5 (C-14), 53.3 (C-9), 82.6 (C-17), 111.1 (C-2), 128.4 (2C) és 130.3 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″, C-5″, 134.7 (C-1″), 136.5 (C-4″), 157.7 (C-3), 171.1 (Ac-CO) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 496 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{35}ClN_2O_3$.

28c: IR (cm^{-1}): 1732, 1661, 1615, 1602, 1510, 1235, 1020, 841, 792
^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.65 (s, 3H, 19-H_3), 0.74 (s, 3H, 18-H_3), 0.81 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.19-1.37 (átfedő m, 5H), 1.47 (m, 1H), 1.57-1.73 (átfedő m, 5H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.15 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.43 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, a másik 1-H_2), 2.49 (dd, 1H, *J* = 19.3 Hz, *J* = 12.3 Hz, az egyik 4-H_2), 2.85 (dd, 1H, *J* = 19.3 Hz, *J* = 4.8 Hz, a másik 4-H_2), 4.56 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, 17-H), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz) és 7.56 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz): 3″-H, 5″-H és 2″-H, 6″-H; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.3 (C-19), 11.9 (C-18), 20.6 (CH_2), 21.1 (Ac-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.7 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.8 (C-4), 35.1 (C-8), 35.7 (C-10), 36.6 (C-16), 39.3 (C-1), 40.1 (C-5), 42.3 (C-13), 50.5 (C-14), 53.3 (C-9), 82.6 (C-17), 111.0 (C-2), 124.8 (C-4″), 130.5 (2C) és 131.4 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″, C-5″, 135.5 (C-1″), 158.1 (C-3), 171.1 (Ac-CO) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 540 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{35}BrN_2O_3$.

28d: IR (cm^{-1}): 3097, 1726, 1670, 1604, 1585, 1565, 1418, 1236, 1011, 840, 790, 733
^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.65 (s, 3H, 19-H_3), 0.74 (s, 3H, 18-H_3), 0.81 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.20-1.37 (átfedő m, 5H), 1.46 (m, 1H), 1.58-1.73 (átfedő m, 5H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.15 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.45 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, a másik 1-H_2), 2.50 (dd, 1H, *J* = 19.2 Hz, *J* = 12.2 Hz, az egyik 4-H_2), 2.86 (dd, 1H, *J* = 19.2 Hz, *J* = 4.8 Hz, a másik 4-H_2), 4.57 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.12 (m, 2H, 3″-H és 5″-H), 7.60 (m, 2H, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.3 (C-19), 11.9 (C-18), 20.6 (CH_2), 21.1 (Ac-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.8 (C-4), 35.1 (C-8), 35.7 (C-10), 36.7 (C-16), 39.4 (C-1), 40.1 (C-5), 42.3 (C-13), 50.5 (C-14), 53.3 (C-9), 82.6 (C-17), 111.1 (C-2), 115.3 (d, 2C, *J* = 21.7 Hz, C-3″ és C-5″), 131.1 (d, 2C, *J* = 8.5 Hz, C-2″ és C-6″), 132.5 (C-1″), 158.0 (C-3), 163.8 (d, *J* = 251.2 Hz, C-4″), 171.2 (Ac-CO) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 480 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{35}FN_2O_3$.

28e: IR (cm^{-1}): 3112, 1731, 1644, 1614, 1521, 1344, 1322, 1216, 1101, 1022, 847, 792, 709 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.68 (s, 3H, 19-H_3), 0.74 (s, 3H, 18-H_3), 0.80-0.96 (átfedő m, 2H), 1.02 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.21-1.38 (átfedő m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.59-1.74 (átfedő m, 5H), 2.01 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.15 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.35 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, a másik 1-H_2), 2.55 (dd, 1H, *J* = 19.3 Hz, *J* = 12.2 Hz, az egyik 4-H_2), 2.89 (dd, 1H, *J* = 19.3 Hz, *J* = 4.5 Hz, a másik 4-H_2), 4.55 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.30 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 3″-H és 5″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.4 (C-19), 11.9 (C-18), 20.6 (CH_2), 21.1 (Ac-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.7 (CH_2), 30.7 (CH_2), 31.6 (C-4), 35.1 (C-8), 35.6 (C-10), 36.6 (C-16), 39.0 (C-1), 40.0 (C-5), 42.3 (C-13), 50.5 (C-14), 53.2 (C-9), 82.6 (C-17), 111.3 (C-2), 123.4 (2C, C-2″ és C-6″), 129.8 (2C, C-3″ és C-5″), 142.5 (C-1″), 148.7 (2C, C-4″ és C-3), 171.1 (Ac-CO) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 506 $[M+H]^+$; $C_{29}H_{35}N_3O_5$.

28f: IR (cm^{-1}): 1732, 1644, 1597, 1511, 1364, 1348, 1245, 1021, 837, 788
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.64 (s, 3H, 19-H_3), 0.74 (s, 3H, 18-H_3), 0.84 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.20-1.41 (átfedő m, 5H), 1.48 (m, 1H), 1.58-1.73 (átfedő m, 5H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.15 (m, 1H), 2.27 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, az egyik 1-H_2), 2.46-2.53 (átfedő m, 2H, a másik 1-H_2 és az egyik 4-H_2), 2.84 (dd, 1H, *J* = 19.3 Hz, *J* = 4.7 Hz, a másik 4-H_2), 3.85 (s, 3H, 4″-OMe), 4.57 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.3 (C-19), 11.9 (C-18), 20.7 (CH_2), 21.1 (Ac-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 32.2 (C-4), 35.1 (C-8), 35.6 (C-10), 36.7 (C-16), 39.4 (C-1), 40.2 (C-5), 42.4 (C-13), 50.6 (C-14), 53.4 (C-9), 55.3 (4″-OMe), 82.7 (C-17), 110.9 (C-2), 113.5 (2C, C-3″ és C-5″), 128.4 (C-1″), 130.9 (2C, C-2″ és C-6″), 158.0 (C-3), 161.3 (C-4″), 171.1 (Ac-CO) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 491 $[M+H]^+$; $C_{30}H_{38}N_2O_4$.

28g: IR (cm^{-1}): 3096, 1734, 1658, 1610, 1431, 1368, 1237, 1021, 829, 791;
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.65 (s, 3H, 19-H_3), 0.74 (s, 3H, 18-H_3), 0.82 (m, 1H), 0.92 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.20-1.39 (átfedő m, 5H), 1.47 (m, 1H), 1.58-1.73 (átfedő m, 5H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH_3), 2.14 (m, 1H), 2.25 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.39 (s, 3H, 4″-CH_3), 2.46-2.51 (átfedő m, 2H, a másik 1-H_2 és az egyik 4-H_2), 2.85 (dd, 1H, *J* = 19.4 Hz, *J* = 5.0 Hz, a másik 4-H_2), 4.57 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 7.24 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.49 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.3 (C-19), 11.9 (C-18), 20.7 (CH_2), 21.1 (Ac-CH_3), 21.4 (4″-CH_3), 23.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 32.3 (C-4), 35.1 (C-8), 35.6 (C-10), 36.7 (C-16), 39.4 (C-1), 40.3 (C-5), 42.4 (C-13), 50.6 (C-14), 53.3 (C-9), 82.7 (C-17), 111.1 (C-2), 128.9 (4C, C-2″, C-6″ és C-3″, C-5″), 133.4 (C-1″), 140.5 (C-4″), 158.2 (C-3), 171.1 (Ac-CO) – the signals of C-2′ és C-4′ cannot be detected; ESI-MS: 433 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{36}N_2O_2$.

29a: IR (cm^{-1}): 3394, 1638, 1612, 1540, 1495, 1418, 1387, 1364, 1027, 794, 775, 703
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.67 (s, 3H) és 0.69 (s, 3H): 19-H_3 és 18-H_3, 0.80 (m, 1H), 0.85-0.97 (átfedő m, 2H), 1.04 (m, 1H), 1.21-1.42 (átfedő m, 6H), 1.57-1.64 (átfedő m, 3H),

1.74 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.47-2.55 (átfedő m, 2H, a másik 1-H_2 és az egyik 4-H_2), 2.86 (dd, 1H, J = 19.4 Hz, J = 4.9 Hz, a másik 4-H_2), 3.62 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H), 7.46 (m, 3H, 3″-H, 4″-H és 5″-H), 7.57 (d, 2H, J = 7.4 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.0 és 11.4: C-18 és C-19, 20.7 (CH_2), 23.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.9 (CH_2), 32.1 (C-4), 35.4 (C-8), 35.6 (C-10), 36.5 (C-16), 39.3 (C-1), 40.3 (C-5), 42.7 (C-13), 50.8 (C-14), 53.5 (C-9), 81.8 (C-17), 111.2 (C-2), 128.2 (2C) és 128.8 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″ és C-5″, 130.2 (C-4″), 135.8 (C-1″), 157.7 (C-3) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 419 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{34}N_2O_2$.

29b: IR (cm^{-1}): 3384, 1637, 1611, 1540, 1491, 1418, 1385, 1015, 833, 792
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.66 (s, 3H, 19-H_3), 0.69 (s, 3H, 18-H_3), 0.80 (m, 1H), 0.86-0.96 (átfedő m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.20-1.45 (átfedő m, 6H), 1.58-1.65 (átfedő m, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (d, 1H, J = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.43 (d, 1H, J = 15.6 Hz, a másik 1-H_2), 2.50 (dd, 1H, J = 19.4 Hz, J = 12.3 Hz, az egyik 4-H_2), 2.86 (dd, 1H, J = 19.4 Hz, J = 4.8 Hz, a másik 4-H_2), 3.62 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.41 (d, 2H, J = 8.1 Hz) és 7.54 (d, 2H, J = 8.1 Hz): 3″-H, 5″-H és 2″-H, 6″-H; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.0 és 11.4: C-18 és C-19, 20.8 (CH_2), 23.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.8 (C-4), 35.3 (C-8), 35.7 (C-10), 36.5 (C-16), 39.3 (C-1), 40.2 (C-5), 42.7 (C-13), 50.8 (C-14), 53.4 (C-9), 81.8 (C-17), 111.1 (C-2), 128.5 (2C) és 130.3 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″, C-5″, 134.7 (C-1″), 136.5 (C-4″), 157.6 (C-3) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 453 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}ClN_2O_2$.

29c: IR (cm^{-1}): 3385, 3096, 1656, 1612, 1588, 1568, 1011, 834, 786
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.66 (s, 3H, 19-H_3), 0.69 (s, 3H, 18-H_3), 0.80 (m, 1H), 0.86-0.96 (átfedő m, 2H), 1.04 (m, 1H), 1.20-1.43 (átfedő m, 6H), 1.57-1.65 (átfedő m, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (d, 1H, J = 15.5 Hz, az egyik 1-H_2), 2.43 (d, 1H, J = 15.5 Hz, a másik 1-H_2), 2.50 (dd, 1H, J = 19.2 Hz, J = 12.1 Hz, az egyik 4-H_2), 2.85 (dd, 1H, J = 19.2 Hz, J = 5.0 Hz, a másik 4-H_2), 3.62 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.47 (d, 2H, J = 8.0 Hz) és 7.56 (d, 2H, J = 8.0 Hz): 3″-H, 5″-H és 2″-H, 6″-H; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.0 és 11.4: C-18 és C-19, 20.8 (CH_2), 23.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.7 (C-4), 35.3 (C-8), 35.7 (C-10), 36.5 (C-16), 39.3 (C-1), 40.2 (C-5), 42.7 (C-13), 50.8 (C-14), 53.4 (C-9), 81.8 (C-17), 111.1 (C-2), 124.8 (C-4″), 130.5 (2C) és 131.4 (2C): C-2″, C-6″ és C-3″, C-5″, 135.5 (C-1″), 158.2 (C-3) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 498 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}BrN_2O_2$.

29d: IR (cm^{-1}): 3370, 1644, 1603, 1556, 1506, 1229, 1157, 840, 808, 793
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.67 (s, 3H, 19-H_3), 0.71 (s, 3H, 18-H_3), 0.81 (m, 1H), 0.86-0.98 (átfedő m, 2H), 1.07 (m, 1H), 1.22-1.46 (átfedő m, 6H), 1.57-1.64 (átfedő m, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.22 (d, 1H, J = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.46-2.52 (átfedő m, 2H, a másik 1-H_2 és az egyik 4-H_2), 2.83 (dd, 1H, J = 19.6 Hz, J = 5.0 Hz, a másik 4-H_2), 3.63 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.13 (m, 2H, 3″-H és 5″-H), 7.61 (m, 2H, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ_C = 11.0 és 11.3: C-18 és C-19, 20.7 (CH_2), 23.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.9 (CH_2), 32.8 (C-4), 35.3 (C-8), 35.7 (C-10), 36.5 (C-16), 39.5 (C-1),

40.3 (C-5), 42.7 (C-13), 50.8 (C-14), 53.5 (C-9), 81.8 (C-17), 111.0 (C-2), 115.2 (d, 2C, J = 20.1 Hz, C-3″ és C-5″), 131.0 (d, 2C, J = 7.8 Hz, C-2″ és C-6″), 132.5 (C-1″), 159.0 (C-3), 163.7 (d, J = 250.5 Hz, C-4″) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 437 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}FN_2O_2$.

29e: IR (cm^{-1}): 3354, 1650, 1558, 1520, 1344, 1014, 847, 811, 795, 709
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ_H = 0.70 (s, 6H, 19-H_3 és 18-H_3), 0.82 (m, 1H), 0.86-0.98 (átfedő m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.23-1.45 (átfedő m, 6H), 1.57-1.65 (átfedő m, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.40 (d, 1H, J = 15.6 Hz, a másik 1-H_2), 2.54 (dd, 1H, J = 19.1 Hz, J = 12.3 Hz, az egyik 4-H_2), 2.85 (dd, 1H, J = 19.1 Hz, J = 5.3 Hz, a másik 4-H_2), 3.64 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2″-H és 6″-H), 8.32 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 3″-H és 5″-H); ESI-MS: 464 $[M+H]^+$; $C_{27}H_{33}N_3O_4$.

29f: IR (cm^{-1}): 3370, 1640, 1560, 1510, 1252, 1172, 1078, 836, 790
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.64 (s, 3H, 19-H_3), 0.69 (s, 3H, 18-H_3), 0.80 (m, 1H), 0.85-0.96 (átfedő m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.20-1.41 (átfedő m, 6H), 1.57-1.64 (átfedő m, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.26 (d, 1H, J = 15.5 Hz, az egyik 1-H_2), 2.46-2.53 (átfedő m, 2H, a másik 1-H_2 és az egyik 4-H_2), 2.84 (dd, 1H, J = 19.3 Hz, J = 4.7 Hz, a másik 4-H_2), 3.61 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H), 3.87 (s, 3H, 4″-OMe), 6.93 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.58 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 és 11.3: C-18 és C-19, 20.8 (CH_2), 23.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.9 (CH_2), 32.2 (C-4), 35.3 (C-8), 35.7 (C-10), 36.5 (C-16), 39.7 (C-1), 40.3 (C-5), 42.7 (C-13), 50.8 (C-14), 53.5 (C-9), 55.3 (4″-OMe), 81.8 (C-17), 110.9 (C-2), 113.5 (2C, C-3″ és C-5″), 128.4 (C-1″), 130.9 (2C, C-2″ és C-6″), 158.7 (C-3), 161.1 (C-4″) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 449 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{36}N_2O_3$.

29g: IR (cm^{-1}): 3384, 1639, 1606, 1540, 1509, 1184, 960, 943, 821, 790
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.65 (s, 3H, 19-H_3), 0.69 (s, 3H, 18-H_3), 0.80 (m, 1H), 0.85-0.96 (átfedő m, 2H), 1.05 (m, 1H), 1.20-1.41 (átfedő m, 6H), 1.57-1.64 (átfedő m, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.23 (d, 1H, J = 15.6 Hz, az egyik 1-H_2), 2.39 (s, 3H, 4″-CH_3), 2.46-2.52 (átfedő m, 2H, a másik 1-H_2 és az egyik 4-H_2), 2.85 (dd, 1H, J = 19.6 Hz, J = 5.0 Hz, a másik 4-H_2), 3.61 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H), 7.24 (d, 2H, J = 7.8 Hz, 3″-H és 5″-H), 7.48 (d, 2H, J = 7.8 Hz, 2″-H és 6″-H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 11.0 és 11.3: C-18 és C-19, 20.7 (CH_2), 21.4 (4″-CH_3), 23.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.9 (CH_2), 32.2 (C-4), 35.3 (C-8), 35.6 (C-10), 36.5 (C-16), 39.4 (C-1), 40.3 (C-5), 42.7 (C-13), 50.8 (C-14), 53.5 (C-9), 81.8 (C-17), 111.1 (C-2), 128.9 (4C, C-2″, C-6″ és C-3″, C-5″), 133.4 (C-1″), 140.4 (C-4″), 158.2 (C-3) – a C-2′ és C-4′ jelek a tautoméria miatt nem láthatóak a spektrumon; ESI-MS: 433 $[M+H]^+$; $C_{28}H_{36}N_2O_2$.

Származék	Konc. (μM)	Növekedés gátlás % ± SEM [számított IC_{50} érték (μM)]						
		C33A	HeLa	SiHa	MCF7	MDA-MB-231	MDA-MB-361	T47D
5a	10	-*	30.8 ± 1.2	-	26.0 ± 1.4	-	-	-
	30	47.7 ± 0.5	59.5 ± 1.1 [21.2]	-	51.2 ± 1.7 [29.6]	37.3 ± 2.1	29.9 ± 1.9	37.2 ± 0.7
5b	10	-	-	-	21.9 ± 0.4	-	25.4 ± 1.3	32.9 ± 2.9
	30	35.8 ± 1.0	46.5 ± 0.8	-	46.1 ± 0.6	29.5 ± 2.1	41.1 ± 0.7	48.1 ± 1.8
5c	10	-	28.3 ± 1.5	-	27.1 ± 1.9	-	-	32.0 ± 1.9
	30	40.6 ± 1.0	43.9 ± 0.8	24.6 ± 1.7	57.0 ± 1.5 [24.1]	45.0 ± 1.8	47.2 ± 3.7	63.0 ± 2.2 [18.9]
9a	10	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	31.5 ± 2.2	-	-	-
9b	10	-	-	24.7 ± 1.4	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-
9c	10	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	26.7 ± 1.9	-	35.6 ± 1.1	-	-	-
9d	10	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	25.6 ± 1.0	21.3 ± 2.5	-	-	-
9e	10	-	25.9 ± 2.3	-	35.3 ± 2.2	-	-	-
	30	-	96.6 ± 0.4 [12.3]	-	40.2 ± 2.1	-	-	-
9f	10	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	89.4 ± 0.7 [13.1]	25.0 ± 2.6	26.4 ± 1.7	-	21.1 ± 2.8	-
13a	10	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	28.1 ± 1.2	-	38.6 ± 1.4	-	-	-
13b	10	37.1 ± 2.5	-	-	-	-	-	-
	30	61.0 ± 1.8 [16.2]	-	-	38.7 ± 2.8	-	27.5 ± 1.9	-

13c	10	-	-	-	-	-	-	-
	30	38.9 ± 1.3	42.5 ± 1.1	35.2 ± 0.7	47.5 ± 0.7	71.2 ± 0.9 [21.5]	28.5 ± 1.2	49.9 ± 1.1
13d	10	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	30	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
13e	10	-	38.5 ± 0.7	28.0 ± 0.8	25.9 ± 0.9	-	45.2 ± 0.8	-
	30	32.0 ± 2.5	34.0 ± 0.9	43.0 ± 1.5	37.0 ± 0.7	24.4 ± 2.7	66.0 ± 0.9 [12.6]	48.2 ± 1.1
13f	10	-	-	-	28.3 ± 1.7	-	33.7 ± 1.7	-
	30	57.9 ± 2.4 [26.5]	48.0 ± 2.7	65.9 ± 0.5 [23.6]	51.5 ± 2.2 [27.9]	48.0 ± 1.1	68.2 ± 0.5 [16.8]	57.0 ± 0.8 [20.8]
13g	10	37.9 ± 1.7	46.9 ± 0.7	-	36.1 ± 2.4	-	-	-
	30	46.1 ± 1.7	51.6 ± 0.6 [20.3]	31.3 ± 2.0	62.9 ± 0.9 [17.6]	30.3 ± 0.9	59.9 ± 1.5 [16.8]	48.6 ± 1.5
13g'	10	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	30	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
13h	10	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	30	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
14a	10	24.3 ± 1.2	-	-	-	-	-	24.1 ± 0.6
	30	93.6 ± 0.2 [11.8]	-	47.8 ± 1.0	91.3 ± 0.2 [18.7]	44.2 ± 0.9	48.0 ± 1.6	89.5 ± 0.6 [12.4]
14b	10	43.2 ± 0.5	-	-	-	-	-	-
	30	71.0 ± 1.0 [20.1]	-	49.4 ± 1.5	-	37.9 ± 3.1	47.7 ± 1.6	31.5 ± 1.9
14c	10	44.8 ± 1.8	-	-	20.3 ± 1.4	-	-	47.3 ± 1.4
	30	78.8 ± 0.9 [10.2]	-	35.3 ± 2.4	73.6 ± 0.7 [19.1]	41.3 ± 1.0	45.7 ± 1.1	80.4 ± 0.4 [10.2]
14d	10	-	-	-	-	26.6 ± 1.8	42.7 ± 1.4	-
	30	53.6 ± 0.7 [15.4]	48.6 ± 1.6	35.4 ± 0.7	51.8 ± 0.6 [29.9]	63.0 ± 2.0 [18.7]	73.1 ± 0.3 [12.8]	59.7 ± 1.3 [27.1]
14e	10	27.1 ± 0.5	-	-	-	-	29.6 ± 1.5	22.4 ± 1.6
	30	86.4 ± 0.6	-	47.5 ± 2.1	79.8 ± 1.6	43.7 ± 1.0	47.1 ± 0.7	61.0 ± 1.1

		[12.2]			[24.9]			[23.4]
14f	10	48.6 ± 2.5	-	-	-	-	23.1 ± 2.1	-
	30	86.9 ± 2.5	-	38.1 ± 0.6	64.7 ± 1.0	31.9 ± 1.9	40.1 ± 1.5	62.2 ± 0.4
		[12.3]			[23.3]			[18.5]
14g	10	-	-	-	-	-	-	-
	30	74.7 ± 0.7	-	39.9 ± 2.3	62.0 ± 1.3	76.0 ± 0.8	40.8 ± 1.9	48.8 ± 0.9
		[18.6]			[24.2]	[22.4]		
14g'	10	-	-	-	-	-	-	-
	30	80.4 ± 0.4	-	43.5 ± 1.2	58.8 ± 1.0	44.2 ± 0.4	47.9 ± 1.4	65.5 ± 1.4
		[20.5]			[16.4]			[24.0]
14h	10	24.0 ± 0.7	22.9 ± 2.0	-	-	26.5 ± 1.5	46.2 ± 0.7	-
	30	63.5 ± 0.3	31.31 ± 0.3	30.7 ± 0.2	42.5 ± 0.9	34.4 ± 1.9	75.2 ± 0.9	46.8 ± 1.4
		[20.0]					[10.5]	
ciszplatin	10	43.5 ± 1.8	42.6 ± 2.3	88.6 ± 0.5	66.9 ± 1.8	-	67.5 ± 1.0	51.0 ± 2.0
	30	74.0 ± 2.3	99.9 ± 0.3	90.2 ± 1.8	96.8 ± 0.4	71.5 ± 1.2	87.8 ± 1.1	55.0 ± 1.5
		[3.69]	[12.43]	[7.84]	[5.78]	[19.13]	[3.74]	[9.78]

Származék	R	Konc. μM	Gátlás (%) ± SEM[a]		
			MCF7	T47D	MDA-MB-231
19a	H	10	37.5 ± 1.9	67.5 ± 1.1	49.4 ± 0.9
		30	39.6 ± 1.7	73.8 ± 1.0	69.0 ± 2.1
20a		10	-[b]	36.9 ± 1.5	-
		30	-	46.7 ± 2.3	27.8 ± 2.1
19b	CH_3	10	56.3 ± 1.1	64.9 ± 2.0	70.8 ± 1.2
		30	71.3 ± 0.7	81.6 ± 2.5	90.6 ± 0.5
20b		10	41.2 ± 2.4	42.5 ± 1.6	-
		30	75.7 ± 1.0	69.6 ± 0.7	57.8 ± 1.2
19c	OMe	10	52.9 ± 1.1	60.4 ± 2.9	48.3 ± 0.7
		30	57.9 ± 1.2	69.9 ± 1.5	80.3 ± 1.2
20c		10	43.1 ± 1.1	47.7 ± 1.2	34.6 ± 1.4
		30	88.2 ± 1.0	66.2 ± 2.5	91.5 ± 0.6
19d	F	10	38.9 ± 0.9	47.2 ± 1.6	25.8 ± 2.2
		30	76.6 ± 0.6	71.6 ± 2.4	91.1 ± 1.7
20d		10	46.9 ± 1.4	31.7 ± 2.4	37.5 ± 2.0
		30	84.8 ± 2.9	56.9 ± 1.4	93.6 ± 0.7
19e	Cl	10	-	54.4 ± 1.5	-
		30	77.9 ± 0.7	91.9 ± 0.8	86.4 ± 1.1
20e		10	32.6 ± 1.6	50.2 ± 1.6	45.8 ± 2.0
		30	81.2 ± 0.2	93.8 ± 0.5	93.9 ± 1.4
19f	Br	10	-	56.7 ± 1.1	-
		30	79.3 ± 0.8	92.3 ± 0.5	89.5 ± 0.5
20f		10	27.4 ± 2.3	36.2 ± 0.7	31.7 ± 1.5
		30	77.2 ± 0.5	79.9 ± 0.9	91.5 ± 1.4
19g	CN	10	49.1 ± 1.1	87.4 ± 0.9	52.1 ± 1.4
		30	59.4 ± 1.0	90.9 ± 0.4	77.9 ± 0.3
20g		10	-	-	-
		30	39.3 ± 2.7	34.9 ± 1.6	79.9 ± 0.9
19h	NO_2	10	44.2 ± 1.2	43.3 ± 2.8	63.7 ± 1.5
		30	81.5 ± 0.9	72.8 ± 1.7	94.6 ± 0.6
ciszplatin[c]	-	10	66.9 ± 1.8	51.0 ± 2.0	-
		30	96.8 ± 0.4	57.9 ± 1.4	71.7 ± 1.2

Származék	R	Konc. μM	Gátlás (%) ± SEM[a]		
			MCF7	T47D	MDA-MB-231
8a	H	10	60.5±0.7	36.4±3.1	76.5±2.4
		30	81.4±1.1	80.5±1.1	81.1±1.0
9a		10	-[b]	-	-
		30	31.4±0.7	43.4±0.8	-
8b	CH_3	10	71.2±1.3	34.2±2.4	71.3±2.7
		30	83.9±0.8	84.0±0.6	78.8±1.3
9b		10	-	-	-
		30	41.9±1.2	35.4±2.1	34.4±0.8
8c	OMe	10	-	33.0±1.7	63.1±1.3
		30	-	76.8±0.6	66.3±1.1
9c		10	-	30.3±2.5	-
		30	74.5±0.8	85.7±0.8	86.6±0.6
8d	F	10	84.4±1.2	53.5±1.4	84.1±1.1
		30	92.6±0.3	83.0±1.2	91.6±0.8
9d		10	-	-	-
		30	26.4±2.5	54.4±1.2	42.8±3.3
8e	Cl	10	55.0±0.9	41.3±2.3	62.9±1.1
		30	81.3±1.5	60.9±2.3	68.0±0.8
9e		10	-	-	-
		30	45.2±1.4	50.6±1.7	-
8f	Br	10	42.7±1.2	-	43.2±1.2
		30	68.6±1.4	32.0±2.2	70.7±1.7
9f		10	-	-	-
		30	70.8±1.0	81.7±1.9	52.0±1.2
8g	CN	10	-	28.8±3.0	-
		30	41.0±1.7	42.9±0.6	42.6±3.0
9g		10	-	26.7±2.6	-
		30	40.2±1.7	38.5±1.4	25.7±1.9
8h	NO_2	10	-	32.2±2.0	-
		30	-	29.1±1.7	-
9h		10	-	-	-
		30	-	-	-
ciszplatin[c]	-	10	66.9 ± 1.8	51.0 ± 2.0	-
		30	96.8 ± 0.4	57.9 ± 1.4	71.7 ± 1.2

	Viabilitás (%)			
Származék	DU 145	PC-3	MCF-7	MRC-5
25a	19.99	26.78	37.37	17.85
25b	45.82	35.39	72.04	99.25
26a	100.00	74.98	107.17	100.00
26i	58.38	4.35	37.65	4.33
26h	18.28	12.76	54.66	52.82
26g	13.86	24.10	68.96	23.07
26f	100.00	49.21	75.59	93.01
26d	22.79	27.25	36.25	67.62
28a	0.68	2.01	2.90	2.34
29a	98.81	84.69	71.67	59.12
28g	1.14	2.68	1.12	2.34
29g	53.38	47.53	40.08	36.23
28f	0.91	2.34	1.03	2.34
29f	62.92	57.24	54.47	70.84
28d	2.50	2.34	2.15	2.70
29d	71.78	76.66	69.14	62.55
28b	0.68	2.34	1.03	1.62
29b	54.29	32.47	38.03	38.39
28c	0.91	2.34	1.12	2.16
29c	43.84	23.77	29.90	24.15
28e	0.91	2.68	1.31	2.88
29e	68.82	77.99	62.98	51.55