

# ÖSZTRÁNVÁZAS AZA- ÉS OXACIKLUSOS VEGYÜLETEK RÉGIÓSZELEKTÍV SZINTÉZISE

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**Molnár Barnabás**

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Frank Éva

*egyetemi docens*



Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Szerves Kémiai Tanszék

SZTE Kémia Doktori Iskola

Szeged

2022

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>1. Bevezetés</b>	1
<b>2. Irodalmi előzmények</b>	4
2.1. Heterociklusos szteroidszármazékok a természetben	4
2.2. A pirazolok előállítási lehetőségei és szteránvázas képviselőik	5
2.3. A <i>Mannich</i> -reakció és lehetőségei	11
2.4. Egyéb stratégiák az aminocsoport szteránvázba építésére	14
2.5. Hibridizációra alkalmas bioaktív vegyületek (szteroidok, flavonoidok, kumarinok)	16
2.6. Az ösztrogének A-gyűrűjének jelentősége	20
<b>3. Célkitűzés</b>	22
<b>4. Kísérleti eredmények</b>	23
4.1. Pirazolil-ösztradiol származékok, pirazolokumarin-ösztradiol hibridek és analóg kismolekulák szintézise <sup>143</sup>	23
4.2. Ösztradiol-flavonoid hibridek előállítása <sup>148</sup>	31
4.3. 2-Aminometil-ösztroon és származékainak szintézise <sup>155</sup>	40
4.4. Az <i>in vitro</i> farmakológiai vizsgálatok eredményei	45
<b>5. A felhasznált vegyszerek és módszerek általános leírása</b>	49
<b>6. Az elvégzett reakciók részletes leírása</b>	50
<b>7. Összefoglalás</b>	68
<b>8. Summary</b>	72
<b>9. Köszönetnyilvánítás</b>	76
<b>10. Felhasznált irodalmak</b>	77
<b>11. Melléklet</b>	87

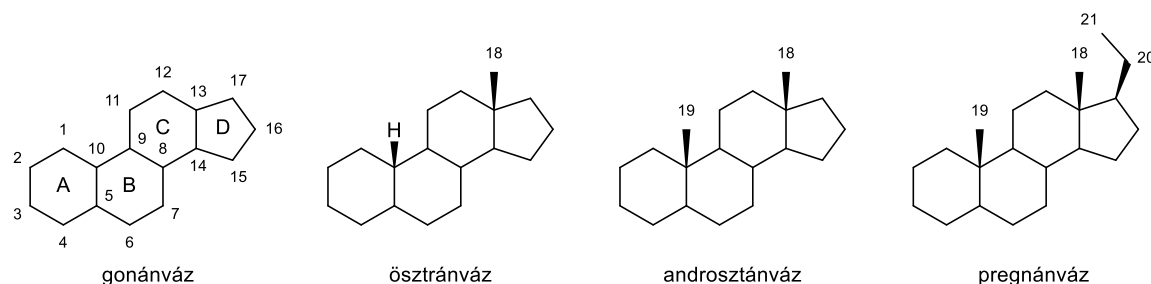
## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

2ME2	2-metoxiösztadiol
Ac	acetyl
aq	vizes oldat ( <i>aqueous</i> )
Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butoxikarbonil
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DKM	diklórmétán
DMF	dimetyl-formamid
DMSO	dimetyl-szulfoxid
E1	ösztion
E2	ösztadiol
E2M	ösztadiol-3-metiléter
MOM	metoximetil
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium-bromid
MW	mikrohullám ( <i>microwave</i> )
oQM	<i>ortho</i> -kinon-metid ( <i>ortho-quinone methide</i> )
rt	szobahőmérséklet ( <i>room temperature</i> )
TBDMS	<i>tert</i> -butil-dimetilszilil
TH2N	5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl-etylén-diamin
VRK	vékonyréteg-kromatográfia

## 1. Bevezetés

A szteroidok mind a növényi, mind az állati eredetű élőlényekben előforduló természetes szénvegyületek egyik legfontosabb csoportját alkotják. Jelenlétük kulcsfontosságú a szervezetek egészséges működése szempontjából, biológiai hatásuk alapján pedig számos további alcsoportra oszthatók. Ismertek szteroidszaponinok, epesavak, szteroid alkaloidok, mellékvesekéreg hormonok, szívre ható glikozidok, valamint nemi hormonok. Közös jellemzőjük a tetraciklusos polikondenzált 1,2-ciklopentano-perhidrofenantrén (vagy triviális nevén gonán) alapváz. A szteroidok által kifejtett farmakológiai hatást eredendően befolyásolja azok szerkezete: például az egyes funkciós csoportok minősége, azok alapvázhoz való kapcsolódásának módja, helyzete vagy térállása, de a vázat alkotó gyűrűk telítettsége és anellációjuk is meghatározó szerepet játszik. Szerkezeti sokszínűségüknek köszönhetően az emberi szervezetben betöltött feladataik is szerteágazók.

A nemi hormonok a szteroidoknak az egyik legtöbbet kutatott alosztályát képviselik. Szintézisük jelentős részben az ivarmirigyekben zajlik, de a mellékvesék és egyéb szövetek is képesek kisebb mértékben a termelésükre. A nemi hormonok közé sorolhatók az ösztrogének, a progesztogének valamint az androgének is (**1. ábra**). A hormonháztartás felborulása súlyos betegségek kialakulásához vezethet, szélsőséges esetekben pedig akár halált is okozhat.

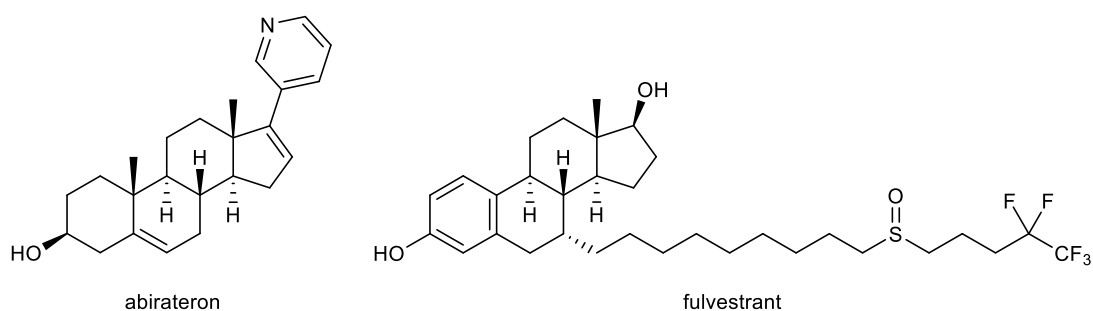


**1. ábra:** A szteránváz, annak számozása és a nemi hormonok alapvázai

A férfiak szervezetében domináns androgének (férfi nemi hormonok) kiemelten fontos képviselői a tesztoszteron, az androszténdion, az  $5\alpha$ -dihidroteszteszteron, továbbá a dehidroepiandroszteron. Elsősorban a másodlagos férfi nemi jellegek kialakításában van szerepük, de anabolikus (fehérjeszintézis-serkentő) hatással is bírnak. Jelenlétük ugyanakkor nélkülözhetetlen a női szervezetben is, ugyanis az ösztrogének bioszintézisének kiindulási anyagaiként szolgálnak. Az ösztrogének és a progesztogének alapvetően női nemi hormonok. Előbbi vegyületcsalád közös jellemzője az aromás A-gyűrű, szerepük pedig a női

másodlagos nemi jellegek kialakításában van. A pregnánvázis szteroidok főként a menstruációs ciklus szabályozásáért, valamint a terhesség fenntartásáért felelősek, de férfiakban az egészséges spermioenezishez is nélkülözhetetlenek.<sup>1</sup>

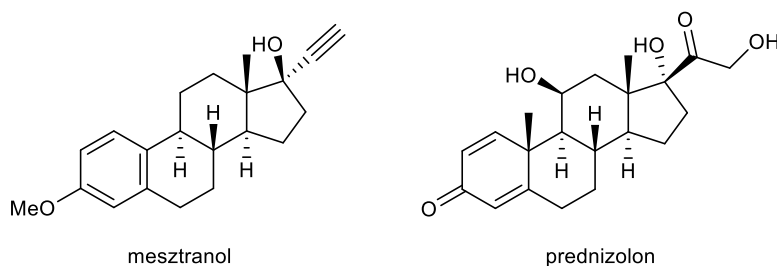
Napjainkra minden kétséget kizáróan bizonyítást nyert, hogy a megemelkedett hormonszintek és egyes daganatos megbetegedések kialakulása között egyértelmű kapcsolat van. A magas női nemihormon szint petefészek- vagy mellrákot okozhat, míg az abnormális androgénszint prosztatatarák kialakulását idézheti elő.<sup>2-5</sup> Az ilyen, úgynevezett hormonfüggő rákos megbetegedések gyógyításában ugyanakkor kiváló kiindulási alapot nyújtanak a már említett szteroidok. Módosításuk révén ugyanis új félszintetikus származékok nyerhetők, melyek enzimgátlás<sup>6-9</sup> vagy egyéb mechanizmusok (például apoptózis indukció<sup>10,11</sup> vagy szelektív ösztrogén-receptor lebontás<sup>12</sup>) révén képesek gátolni a rákos sejtek osztódását, így akár önállóan, akár kombinált terápia részeként sikeresen alkalmazhatók a daganatos megbetegedések kezelésére. Ilyen vegyületek jelenleg is használatban vannak, például az abirateront egyes prosztatatarákos-megbetegedések kezelésére használják, a fulvestrantot pedig ösztrogénreceptor-pozitív előrehaladott vagy metasztatikus mellrák gyógyítására alkalmazzák (2. ábra).



**2. ábra:** A rákterápiában használt félszintetikus szteroidok

A szteroidok gyógyászati alkalmazása természetesen nem korlátozódik teljes mértékben a rákterápiára. Számos egyéb, az életminőséget jelentősen javító felhasználásuk (például posztmenopauzális hormonterápia, policisztás petefészek-szindróma kezelése), illetve bizonyos fejlődési rendellenességek (késő vagy korai serdülés) kezelésére szolgáló felhasználásuk is ismert. Egyes glükokortikoidok (például a prednizolon) alkalmazása is viszonylag elterjedt, gyulladáscsökkentő és immunosuppresszáns hatásuk ugyanis autoimmun betegségek vagy szervátültetések esetén jelentősen növelhetik mind az életminőséget, mind a páciens várható élettartamát.<sup>13</sup> Hosszú távú felhasználásuk ugyanakkor egyik esetben sem mentes a mellékhatásoktól, például a kombinált

fogamzásgátló tablettákban található ösztrogének, mint a mesztranol, némileg növelik az iszkémiás sztrók kockázatát,<sup>14</sup> a prednizolon pedig cukorbetegség és/vagy magas vérnyomás kialakulásához vezethet (3. ábra).<sup>15</sup>



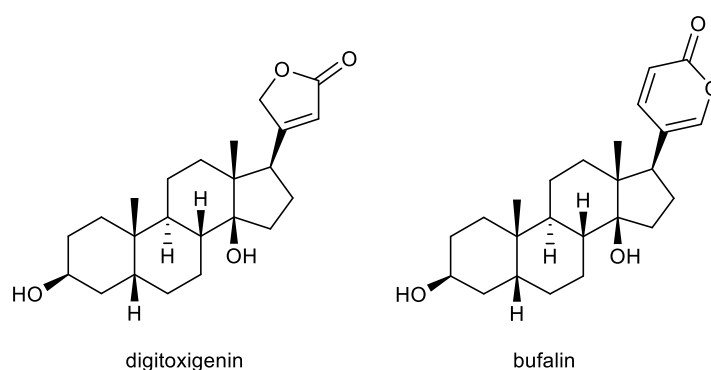
**3. ábra:** A mesztranol és a prednizolon szerkezete

Az alapvázak már minimális mértékű átalakításai is jelentős változásokat idézhetnek elő a farmakológiai viselkedésben, a kiemelt kötőhelyek – melyek jellemzően az A- vagy a D-gyűrűn helyezkednek el – módosításai pedig akár a hormonhatás teljes elvesztéséhez is vezethetnek. Ugyan a hormonális mellékhatás nem minden esetben küszöbölhető ki teljesen, jelentős mértékű csökkentése általában reális cél, ami lehetőséget nyújthat a felszintetikus szteroidszermazék terápia alkalmazására, ily módon bővítve a potenciálisan rákellenes szerek körét. A szteroidkémia ilyen irányú kutatásai évtizedes múltra tekintenek vissza, nem csak nemzetközi viszonylatban, de a Szegedi Tudományegyetemen is. A Szteroidkémiai Kutatócsoport már számos módosított szteroidszermazékot állított elő, melyek között található viszonylag egyszerű funkciós csoport módosítással kapott vegyületek<sup>16</sup>, kapcsolt<sup>17,18</sup> és kondenzált<sup>19–21</sup> heterociklusos, valamint áthidalt, alkaloidszerű molekulák is.<sup>22,23</sup> A korábbi kutatási eredmények alapján a különböző heteroatomok beépítése vagy az új heterociklusok kialakítása a szteránváz alapvegyületek jó sejtmembrán-penetrációjával párosulva gyakran eredményez antiproliferatív hatással bíró szermazékokat. Újszerű megközelítést jelenthet a további kutatások számára az úgynevezett molekuláris hibridizáció, melynek során már ismert, bioaktív anyagok molekuláris részeit integrálják, illetve közvetlenül vagy valamilyen linker segítségével kapcsolják össze. Az így nyert „kimérák” számos esetben csökkentik a kiindulási szermazék mellékhatásait, képesek lehetnek redukálni az esetleg már kialakult rezisztenciákat és akár jelentősen javíthatják a gyógyhatást is.<sup>24,25</sup> Több ilyen hibrid szteroidszermazék ismert a nemzetközi szakirodalomban, köztük például ösztrán- és androsztánváz vegyületek<sup>26,27</sup> vagy szekoszteroid-kimérák is.<sup>28,29</sup>

## 2. Irodalmi előzmények

### 2.1. Heterociklusos szteroidszármazékok a természetben

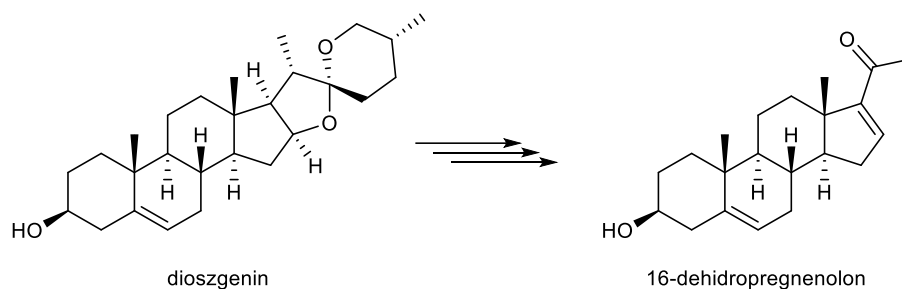
A heterociklust tartalmazó szteránvázas vegyületek nem kizárólag szintetikus származékok, a természetben is megtalálható számos képviselőjük. A növény- és állatvilágból izolálható szteroid-glikozidok és azok aglikonjai régóta ismertek a gyógyászatban.<sup>30,31</sup> Kiemelt csoportjukat alkotják a szívre ható szteroidok, az úgynevezett kardenolidok. Közös szerkezeti jellemzőjük a D-gyűrűhöz kapcsolt öttagú (bufadienolidok esetén hattagú) laktongyűrű illetve az A/B és C/D gyűrűk *cisz*-helyzetű kapcsolódása (**4. ábra**).



**4. ábra:** Két szívre ható szteroid aglikon szerkezete

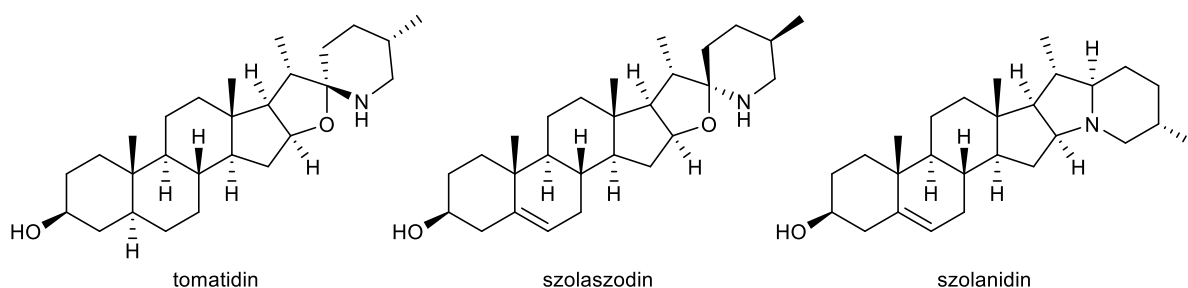
A kardenolidok hatásukat az aktív nátrium-kálium pumpa gátlása révén fejtik ki. A sejten belül megemelkedett nátriumszint közvetett következménye a kalciumszint emelkedése is, ez utóbbi pedig erősebb szívizom-összehúzódást és alacsonyabb pulzust eredményez.<sup>32</sup> Ez a kedvező hatás teszi lehetővé még napjainkban is a szívre ható szteroidok használatát a szívelégtelenség kezelésére. Fontos ugyanakkor megjegyezni, hogy a kis terápiás indexük miatt már enyhe túladagolásuk is szívmegállást és végső soron halált okozhat. A nátriumpumpa inhibíciója ugyanakkor megnyitja az utat egyéb sejtmechanizmusok irányába is; lehetséges például az erre érzékenyebb rákos sejtekben apoptózist indukálni, így akár rákterápiás alkalmazásuk sem kizárt.<sup>33–35</sup>

A kondenzált heterociklust tartalmazó származékok közül kiemelt helyet foglal el a dioszgenin. Jam gyökérből iparilag is jelentős mennyiségben izolálható és a háromlépéses *Marker*-degradáció révén 16-dehidropregnenolon vagy módosított reakciókörülmények között annak 3-acetátja nyerhető. Mindkét vegyület fontos kiindulási anyag további szteroidok, például kortikoszteroidok vagy ösztrogének szintéziséhez (**5. ábra**).<sup>36–38</sup>



**5. ábra:** A dioszgenin és a belőle nyerhető 16-dehidropregnenolon szerkezete

A dioszgenin piperidin-gyűrűt tartalmazó analógjainak tekinthető a szolaszodin és a tomatidin. A szolaszodinhoz nagyon hasonló, de spiro helyett kondenzált gyűrűt tartalmazó vegyület a szolanidin (6. ábra). A természetben a burgonyafélékből (*Solanaceae*) izolálhatók nagy mennyiségben, biológiailag pedig széles hatásspektrumot mutatnak.



**6. ábra:** Természetes szteránvázis alkaloidok

Mindhárom vegyület glikozidjai és aglikonjai is rendelkeznek rákellenes hatással, többek között MCF-7 mellrák vagy HeLa méhnyakrák sejtvonalakon,<sup>39-44</sup> tomatidin esetén pedig ismert a gyulladáscsökkentő,<sup>45</sup> illetve a szinergista hatás egyes aminoglikozid-típusú antibiotikumokkal együtt, bár önmagában nem gátolja a baktériumok osztódását.<sup>46</sup>

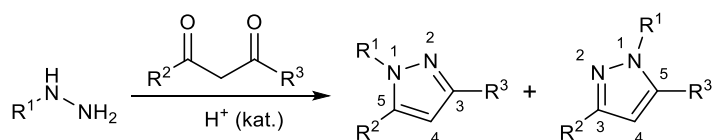
## 2.2. A pirazolok előállítási lehetőségei és szteránvázis képviselőik

Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (*Food and Drug Administration*) által jóváhagyott gyógyszerek listáján előkelő helyet foglalnak el a nitrogéntartalmú molekularészeket és funkciócsoportokat tartalmazó vegyületek. A kismolekulás származékok több, mint 80%-a legalább egy nitrogénatomot tartalmaz, és közel 60%-uk valamilyen nitrogéntartalmú heterociklust hordoz. A listán nagy lemaradással követik őket az oxigén-, kén- és fluortartalmú vegyületek, de ez természetesen nem csökkenti ezen gyógyszerek jelentőségét.<sup>47,48</sup> A trend ugyanakkor egyértelmű: a korábban



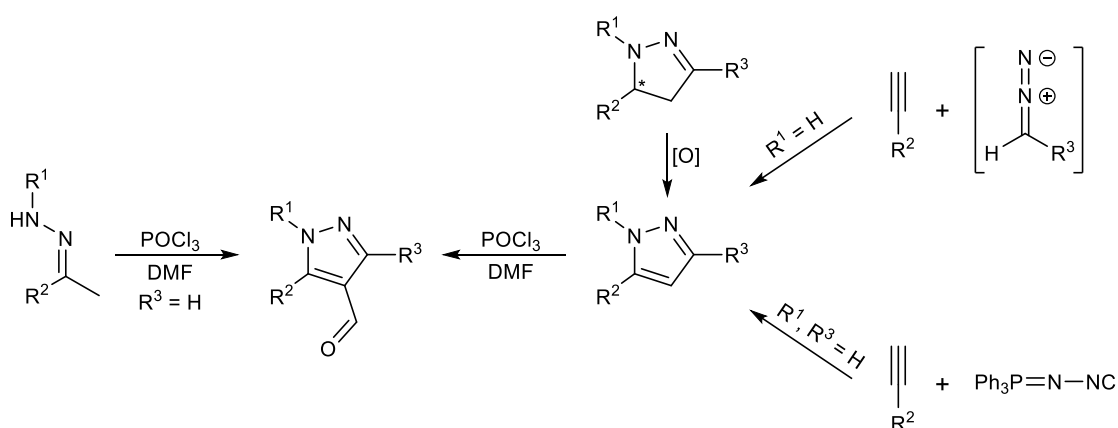
előállított és a klinikai vizsgálatokon aktívnak bizonyult hatóanyagok túlnyomó része egy vagy több nitrogénatomot tartalmaz, többnyire aromás vagy alifás heterociklus részeként.

Ebbe a tendenciába kiválóan illeszkedő szerkezeti egység a pirazolgyűrű, amely két szomszédos nitrogénatomot tartalmaz egy aromás öttagú gyűrű részeként. A szubsztituált pirazol származékok előállítására több stratégia is szóba jöhet, például a *Knorr*-féle szintézis,<sup>49</sup> amely egy 1,3-dikarbonil-vegyület és egy hidrazin vagy monoszubsztituált hidrazin között lejátszódó savkatalizált reakció (**7. ábra**).



**7. ábra:** A *Knorr*-féle pirazolszintézis és a pirazolgyűrű számozása

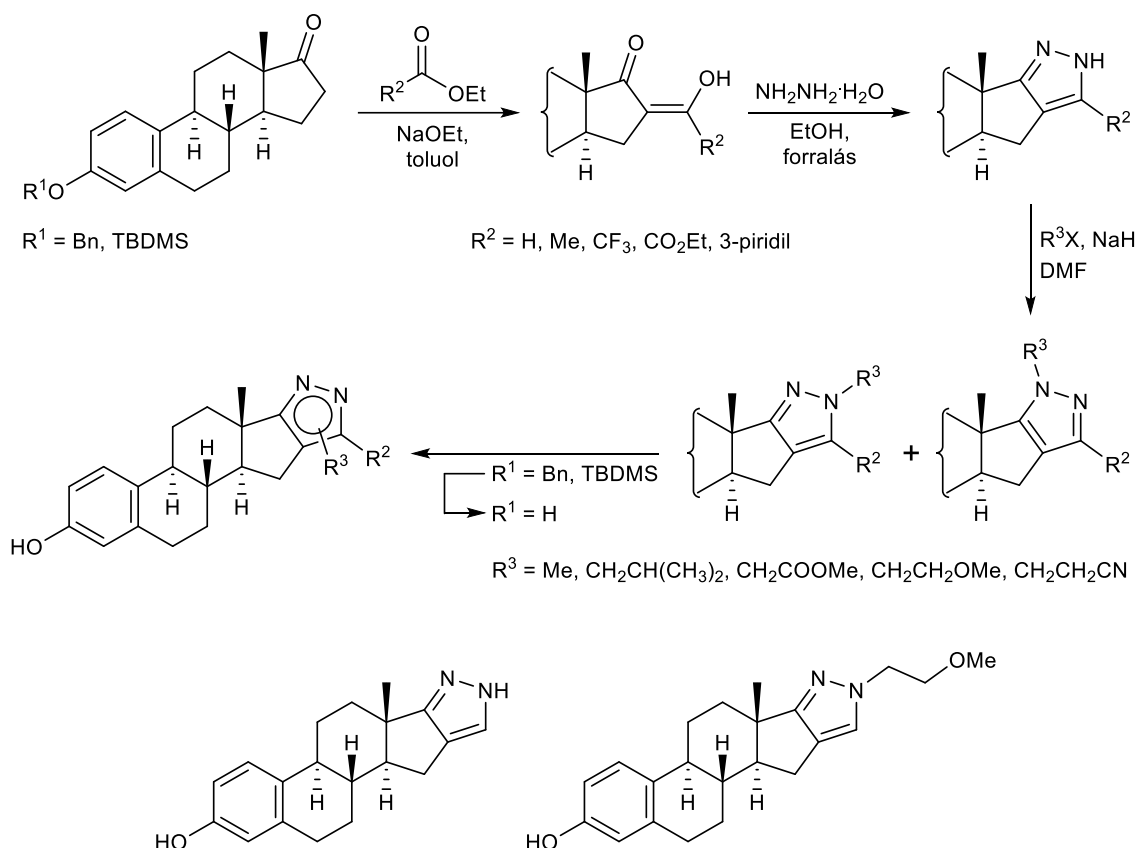
A reakciónak nagy hátránya, hogy aszimmetrikusan szubsztituált kiindulási anyagok esetén mindkét lehetséges régióizomer keletkezésével számolni kell, ami elválasztási nehézséget jelenthet. Alternatív pirazol előállítási stratégia lehet a terminális alkinekkel végrehajtott (3+2) cikloaddíció<sup>50,51</sup> vagy a más útvonalon kialakított pirazolingyűrűs termékek oxidációja,<sup>52</sup> amely akár *in situ* is megvalósítható.<sup>53</sup> Metil-kezonokból képzett hidrazonok vagy pirazolok *Vilsmeier-Haack*<sup>54</sup> reakciójában 4-formilpirazolok nyerhetők,<sup>55–57</sup> melyek a reaktív formilcsoport jelenlétének köszönhetően könnyen további átalakításokba vihetők. Ez a tulajdonság különböző szerkezeti variánsok kialakítására ad módot, és ezáltal könnyedén bővíthetővé válik a vizsgálni kívánt molekulakönyvtár (**8. ábra**).



**8. ábra:** A pirazolszintézis alternatív reakcióútjai

*Fischer* és munkatársai ösztronból kiindulva valósították meg a D-gyűrűhöz kondenzált pirazolok szintézisét. A kiindulási ösztron fenolos hidroxilcsoportjának védését

követően a 16-os helyzetben erősen bázikus közegben különféle észterekkel reagáltatták a kiindulási szteroidot, így a megfelelő hidroximetilidén-származékokhoz jutottak. A ciklizációt hidrazin-hidráttal végezték, majd a kapott pirazolingyűrűs szteroidokat alkil-halogenidekkel reagáltatva további funkcionálizációnak vetették alá, mely régióizomerek keverékét eredményezte. A védőcsoport eltávolítását követően kapott származékokat enzimgátlási vizsgálatokra bocsátották (9. ábra).<sup>58</sup>

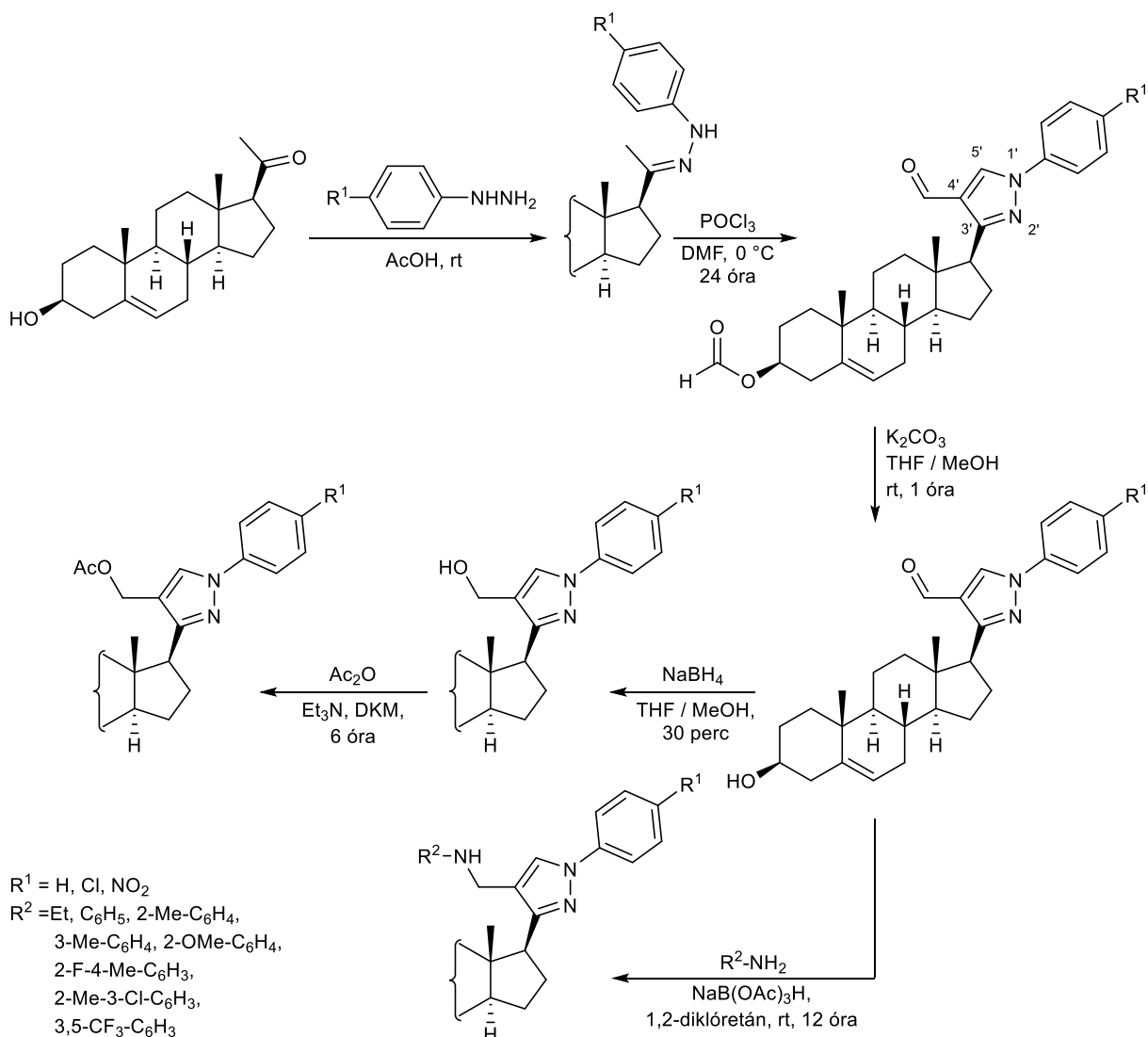


9. ábra: Ösztránváz D-gyűrűhöz kondenzált pirazolok szintézise

A 9. ábra alján kiemelt két molekula különösen jól gátolta a 17 $\beta$ -HSD enzimet, mely jó terápiás célpont lehet a hormonfüggő rákos megbetegedések gyógyítására.<sup>59</sup> Az előállított származékok közül a metoxietil oldalláncot tartalmazó vegyület ráadásul nem mutatott ösztrogénhatást. Érdeemes megemlíteni, hogy a másik régióizomer jelentősen rosszabbul teljesített a vizsgálatokon.

Li és kutatócsoportja pregnenolonból kiindulva a szteránváz D-gyűrűjéhez kapcsolt 4-formilpirazolokat állítottak elő. A kiindulási szteroid metilketon oldalláncát különféle *p*-szubsztituált fenilhidrazinokkal reagáltatták ecetsavas közegben, így jutva a megfelelő hidrazonokhoz. A kapott intermediereket ezt követően *Vilsmeier-Haack* reakcióban

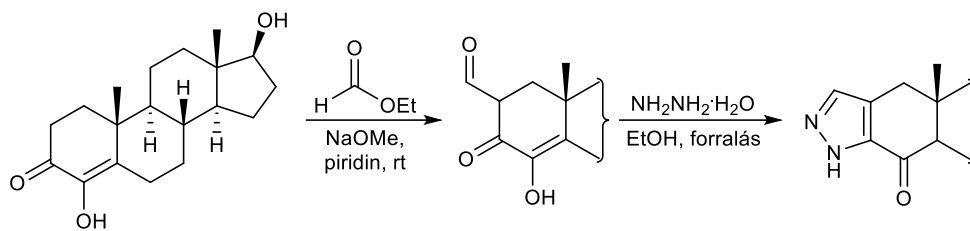
alakították tovább, és a főtermékként kapott 3-formiát észtereket lúgos közegű szolvólízisnek vetették alá. Az így nyert 4-formilpirazolonkon etilaminnal vagy különféle szubsztituált anilin-származékokkal *Borch*-féle redukív aminálást végeztek nátrium-triacetoxi-bórhidriddel vagy a formilcsoport redukcióját követően szelektíven acetilezték a nyert primer alkoholt (**10. ábra**).<sup>60</sup>



**10. ábra:** Szteránváz *D*-gyűrűjéhez kapcsolt pirazolok szintézise és módosítása

Az előállított pirazolok antiproliferatív hatását A549, HeLa és MCF-7 rákos sejtvonalakon vizsgálták. Az eredmények alapján kiemelkedően jól teljesítettek az etil-aminnal képzett származékok, továbbá a szabad hidroxilcsoportot tartalmazó redukált formilpirazol is egy nagyságrenddel jobb  $\text{IC}_{50}$  értéket mutatott, mint a kontrollként használt ciszplatin.

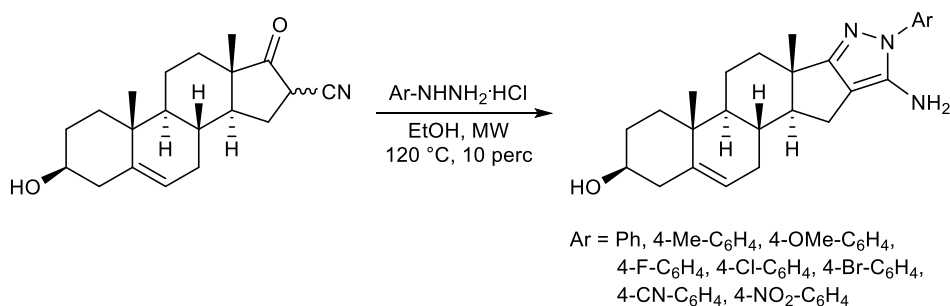
A szteránváz *A*-gyűrűjéhez kondenzált pirazolok is ismertek. *Yadav* és munkatársai androsztánvázon valósították meg a heterociklus kiépítését (**11. ábra**).



**11. ábra:** Androsztánváz A-gyűrűjéhez kondenzált pirazol szintézise

A korábbi stratégiákhoz hasonlóan először egy bázikus közegű formilezést hajtottak végre az A-gyűrű 2-es pozíciójában, majd hidrazin-hidráttal, etanolos közegben forralva jutottak a megfelelő kondenzált pirazolgyűrűs szteroidszarmazékhoz. A kapott vegyület kiváló aromataz-gátló hatást mutatott, a molekuláris dokkolási számítások eredményeivel összhangban.<sup>61</sup>

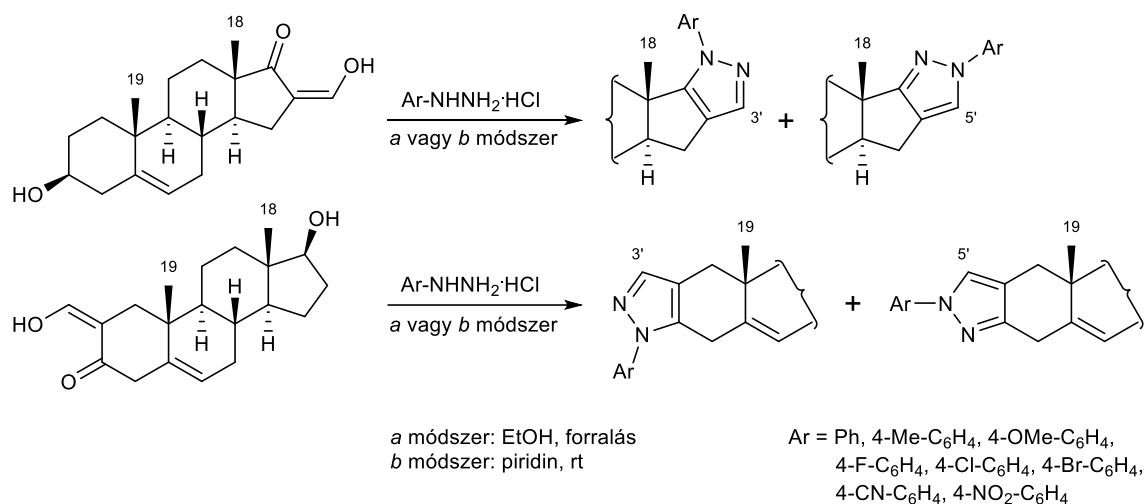
Az SZTE Szteroidkémiai Kutatócsoportban is folytak kutatások hasonló szerkezetű vegyületek szintézisével kapcsolatban. A dehidroepiandroszteronból nyerhető 16-ciano szarmazék felhasználásával 5-aminopirazol-szarmazékok nyerhetők, mikrohullámú (MW) melegítést alkalmazva pedig mindössze 10 perc elegendő a teljes konverzióhoz (**12. ábra**). A biológiai vizsgálatok eredménye alapján a *para*-nitro-szubsztituált szarmazék kimondottan hatékonyan képes gátolni a sejtosztódást, de nem szelektív a rákos sejtekre.<sup>20</sup>



**12. ábra:** 5-Aminopirazol-részlet kiépítésének egy példája a D-gyűrűn

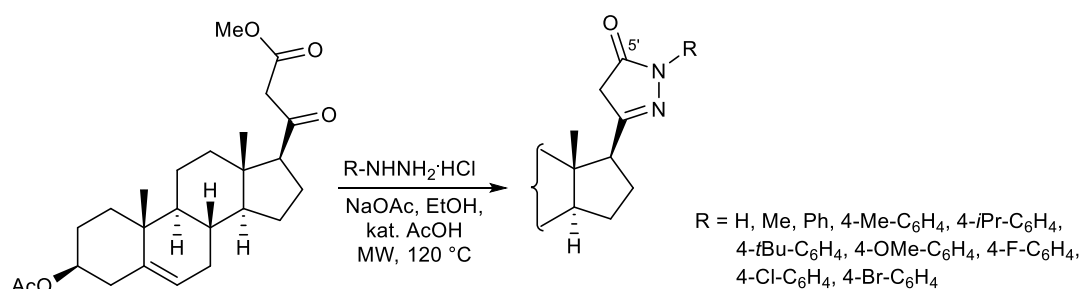
Hasonló módon nyerhetők A- vagy D-gyűrűhöz kondenzált pirazolok, ha a megfelelő hidroximetilidén-szarmazékból indul ki a szintézis. A körülményektől és az alkalmazott reaktánsok elektronikus hatásaitól függően erősen eltérhet a keletkező régióizomerek aránya: piridinben, szobahőmérsékleten kizárólag egy régióizomer (3') választható el, míg etanolban, *para*-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében mindkét izomer (3' és 5') jelen van. Az arányuk függ az aromás gyűrűn található szubsztituens elektronküldő- vagy szívó tulajdonságaitól, azaz minél erősebben dezaktivál a funkciós csoport, annál több 3'-izomer keletkezik. Az A-gyűrűn ugyanakkor ez az irányító hatás nem figyelhető meg, piridinben

végezve a reakciót is kizárólag izomerkeverékek nyerhetők. Ennek a jelenségnek a logikus magyarázata a 18-as anguláris metilcsoport sztérikus gátlásának meglétében (D-gyűrűn), illetve annak hiányában (A-gyűrűn) rejlik (**13. ábra**).<sup>62</sup>



**13. ábra:**  $\alpha$ -Hidoximetilidén-kezonokból képzett A- és D-gyűrűhöz kondenzált pirazolok szintézise

A pregnenolon-acetátból többlépéses reakcióúton keresztül nyerhető  $\beta$ -ketoészter prekuzort hidrazinokkal reagáltatva savas közegben pirazonok szintetizálhatók. Az átalakítást MW besugárzással végezve a reakcióhoz mindössze 5–30 perc elegendő, magas hozamok mellett (**14. ábra**).<sup>18</sup> A kapott szteroid-származékok közül a halogénnel és *terc*-butil csoporttal *para*-helyzetben szubsztituált fenilgyűrűs vegyületek bizonyultak hatékonynak a vizsgált ráksejt vonalakon.

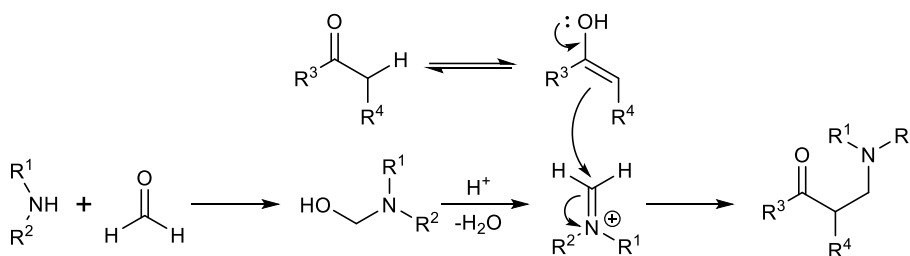


**14. ábra:**  $\beta$ -Ketoészterből nyerhető D-gyűrűhöz kapcsolt 5'-pirazonok előállítása

### 2.3. A Mannich-reakció és lehetőségei

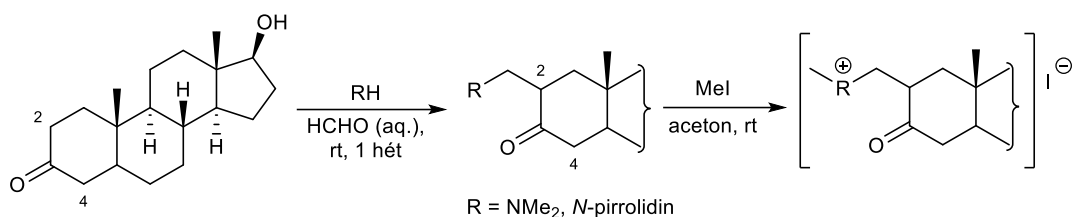
A biológiai aktivitásnak nem törvényszerű előfeltétele, hogy a nitrogén atom vagy atomok aromás gyűrűben helyezkedjenek el. Számos olyan szteroidszármazék ismert a nemzetközi irodalomban, melyek alifás nitrogéntartalmú funkciós csoportot tartalmaznak, akár egyenes, akár elágazó oldalláncokkal vagy egyszerű telített ciklus formájában. A már említett tomatidin, szolaszodin és szolanidin (**6. ábra**) is kiváló példák erre, bár egyik molekula sem szintetikus származék.

A szerves kémiai eszköztárban nélkülözhetetlen átalakítás a *Mannich*-reakció, melynek során egy enolizálható karbonilvegyület, egy szekunder amin és formaldehid reagálnak egymással, jellemzően savas közegben. Az átalakítás termékeként  $\alpha$ -helyzetben aminometilezett származékok nyerhetők, melyek a karbonilcsoportnak köszönhetően további módosításoknak vethetők alá. A mechanisztikus értelmezés szerint először a szekunder amin és az elektrofilebb karbonilvegyület – ez jellemzően a formaldehid – reagálnak egymással, majd a belőlük keletkező imínium-sóra támad az enolizálható reaktáns enol-formája (**15. ábra**). Az átalakítások fenolszármazékokkal is végrehajthatók.<sup>63–66</sup>



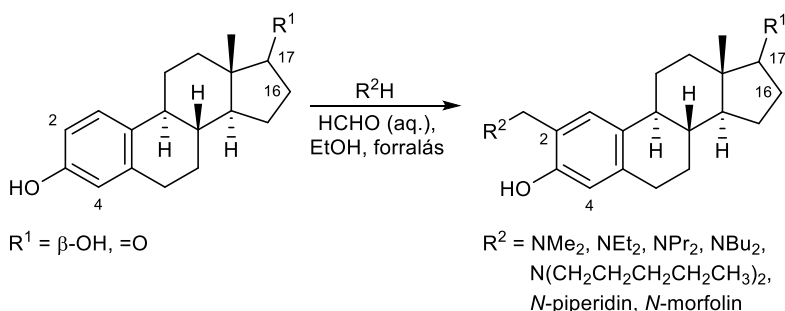
**15. ábra:** A *Mannich*-reakció mechanizmusa

Szteroidok ilyen típusú átalakításaira ismertek ösztránvázas és androsztánvázas példák is. *deStevens* és munkatársa 17 $\beta$ -hidroxi-androsztán-3-ont reagáltattak dimetil-aminnal és pirrolidinnel *Mannich*-reakcióban, és a megfelelő 2-aminometilezett szteroidokhoz jutottak (**16. ábra**). A kapott tercier aminokat metil-jodid segítségével kvaternizálták; ugyanakkor az előállított anyagok biológiai hatástani vizsgálatairól nem található információ, és a lehetséges 4-es izomer keletkezéséről sem tesznek említést.<sup>67</sup>



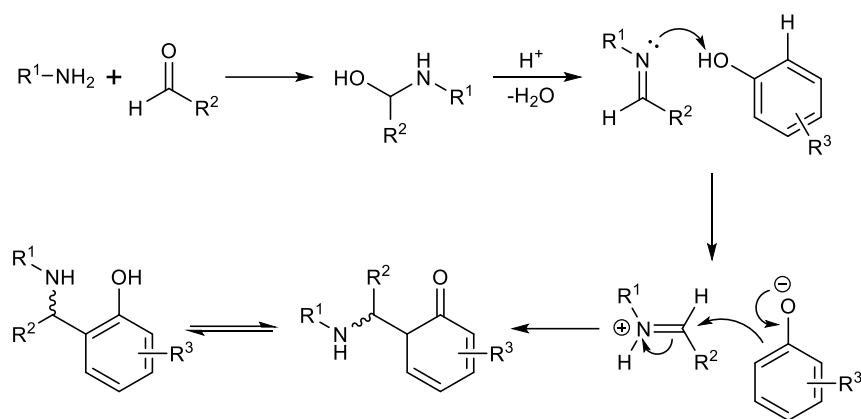
**16. ábra:** Az androsztánváz A-gyűrűjének Mannich-típusú reakciója

Patton ösztront vitt Mannich-reakcióba különféle rövid alkiláncokat tartalmazó és gyűrűs (pirimidin, morfolin) szekunder aminokat használva (**17. ábra**). Két esetben (diethylamin és piperidin) ösztradiollal is elvégezték az átalakításokat. Nagy reaktánsfelesleg és hosszú forralás mellett sem tapasztaltak diszubsztitúciót, ugyanakkor ebben az esetben említést tettek a 4-es izomerek keletkezésének lehetőségéről.<sup>68</sup> Ösztrom kiindulási anyag használatakor nem zárható ki a 16-szubsztituált származék képződése sem a 17-es ketocsoport szomszédsága miatt, de ezt a terméket nem izolálták. Ráksejtosztódás-gátló hatást ugyan nem vizsgálták, de az előállított szteroidok jelentősen gyengébb uterotróp hatást mutattak az állatkísérletekben, mint a kontrollként használt nemi hormonok.<sup>69</sup>



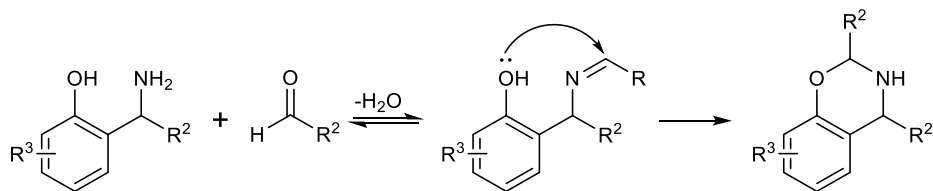
**17. ábra:** Ösztránváz fenolos A-gyűrűjén végrehajtott Mannich-reakció

Mario Betti olasz vegyész által elsőként leírt (és később róla elnevezett) Betti-reakció a Mannich-típusú átalakítások egyik alváltozatának tekinthető. Klasszikusan egy fenolszármazék, egy primer aromás amin vagy ammónia és egy aromás aldehid reagálnak egymással savkatalizált reakcióban; a mechanizmus nagyon hasonló a Mannich-reakcióéhoz (**18. ábra**).<sup>70</sup> Az átalakítás szekunder aminokkal is végrehajtható, ilyenkor egy benzilidén-diamin intermedier keletkezését feltételezik az imínium-ion helyett. Nem zárható ki az sem, hogy a reakció első lépéseként az aldehid és a fenol reakciójában keletkező *orto*-kinon-metid (oQM) intermedier reagál tovább az aminnal.<sup>71,72</sup>



**18. ábra:** A Betti-reakció mechanizmusának egy lehetséges értelmezése

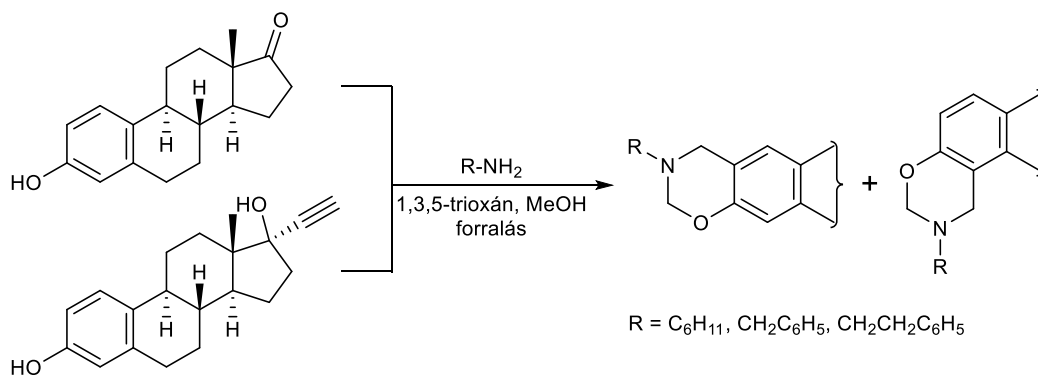
A Betti-reakcióban nyerhető aminok (Betti-bázisok) általában királisak, így indokolt lehet a reakcióelegy rezolválása, ami gyakran megoldható egyszerű tartarásóképzéssel.<sup>73</sup> A reakciót gyakran hajtják végre ammóniával, aldehidfelesleg jelenlétében, ilyenkor viszont mindenképpen számolni kell azzal, hogy a szabad amin funkciócsoport továbbreagál a reaktánsként használt aldehiddel és imint képez. Ez utóbbi vegyület intramolekuláris ciklizációra képes, és így a Betti-bázis helyett egy dihidro-1,3-oxazinyűrűs termék keletkezik (**19. ábra**), ami vizes/savas forralással elbontható.



**19. ábra:** Az oxazinyűrűs termék képződése Betti-bázisból

Kuehne és kutatócsoportja éppen ezeket az oxazinyűrűs származékokat vizsgálták; többek között ösztrom és 17 $\alpha$ -etinilösztadiol A-gyűrűjéhez kondenzált heterociklusokat is előállítottak. Mind a 2,3-, mind pedig a 3,4-kondenzált izomereket izolálták, de utóbbiakat jóval kisebb (<10%) hozamokkal nyerték a Betti-reakció során (**20. ábra**). Az N-ciklohexil és N-fenetil-csoportot tartalmazó szteroidok jó antiproliferatív hatást mutattak az E0711 ösztrogénreceptor-pozitív sejtvonalakon, de az állatkísérletek során mindegyik vegyület ösztrogénhatást fejtett ki, ha nagy dózisban adagolták őket.<sup>74</sup>

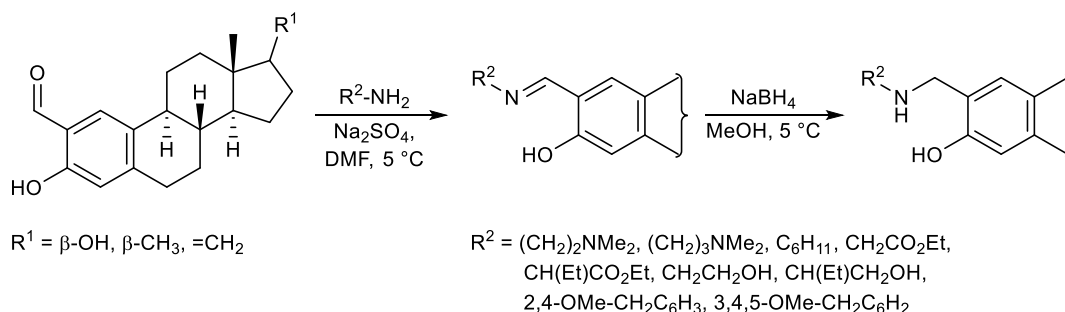




**20. ábra:** Ösztránvázás 2,3- és 3,4-kondenzált dihidrooxazingerol vegyületek szintézise

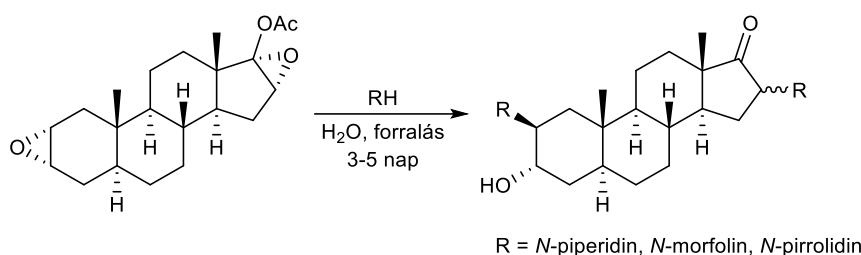
#### 2.4. Egyéb stratégiák az aminocsoport szteránvázba építésére

Ha a célmolekula előállítása nem teszi lehetővé egyszerű, többkomponensű reakciók végrehajtását, gyakran elkerülhetetlen egy többlépéses szintézisút alkalmazása. Egy ilyen stratégia lehet a redukív aminálás, hiszen számos természetes szteránváz vegyület önmagában is tartalmaz legalább egy karbonilcsoportot. *Panchapakesan* és kutatócsoportja is ezt a stratégiát választották, többek között 17 $\beta$ -hidroxil-, 17-metilén- és 17 $\beta$ -metil-ösztadiol származékokat állítottak elő 2-formilezett ösztránváz kiindulási anyagokból. Utóbbi vegyületek szintézisét *Grignard*-reagens segítségével végrehajtott, irányított *ortho*-formilezéssel oldották meg,<sup>75</sup> bár erre az átalakításra más módszerek is ismertek a nemzetközi irodalomban.<sup>76,77</sup> A formilcsoport és primer-aminok kondenzációjával nyert imineket redukálva kapták a kívánt szekunder aminokat (**21. ábra**). Ennek a reakcióútnak az előnye a *Mannich*-reakcióhoz képest az iminek izolálhatósága és a nagyfokú szelektivitás. A ráksejtostódás-gátlási vizsgálatokon a 17-metilén-csoportot tartalmazó származékok kimondottan aktívnak bizonyultak.<sup>78</sup>



**21. ábra:** Reduktív aminálás az ösztránváz A-gyűrűjének 2-es helyzetű formilcsoportján

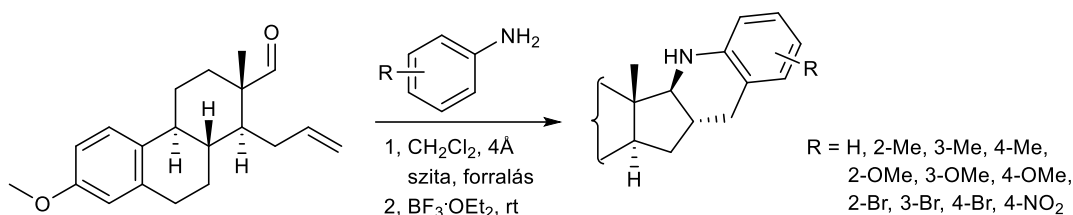
A pankurónium bromid egy kvaterner ammónium-só, izomrelaxánsként a mai napig alkalmazzák az aneszteziológiában. Az acetilkolin-receptor kompetitív antagonistája, szerkezetében fellelhető maga az acetilkolin is. Rákellenes hatása ugyanakkor nem kutatott terület, feltehetően éppen az erős izomrelaxáns-viselkedése miatt. Szintézisének egyik kulcslépése a szteránvázon 5 $\alpha$ -androszt-2-én-17-onból kalakítható diepoxid gyűrűnyitása ciklusos szekunder aminokkal (**22. ábra**).



**22. ábra:** Androsztánvázas diepoxidok gyűrűnyitásával nyerhető terciér-aminok

A reakció nem szelektív, a 16-os helyzetben epimerek keveréke keletkezik, melyek elválasztása azonban átkristályosítással könnyedén megvalósítható akár ipari léptékű méretnövelt reakciók esetén is. A ketocsoport redukcióját és a két hidroxilcsoport acetilezését követő metil-bromidos kvaternerezéssel nyerhető a végső hatóanyag.<sup>79–81</sup> Hasonló szerkezetű származékok előállítására egy másik stratégia a szteránváz brómozása, majd a megfelelő aminokkal végrehajtott S<sub>N</sub>2 reakció,<sup>82</sup> vagy a ketocsoport(ok)on elvégzett redukzív aminálás.<sup>83,84</sup> Ezeknek a módszereknek az előnye, hogy az egyes átalakítások szelektivitása finomhangolható, és a részlépések nem korlátozódnak egyetlen reaktánsra, vagyis akár teljesen eltérő szerkezeti egységek is felépíthetők a szteránváz A- és D-gyűrűjén.

A Szteroidkémiai Kutatócsoport korábbi eredményei között is szerepelnek gyűrűs nitrogéntartalmú molekularészt tartalmazó vegyületek. Az ösztron-3-metiléterből nyerhető 13-formil-16,17-szekoszteroid<sup>85</sup> különféle szubsztituált anilinnel reagáltatva Lewis-savak jelenlétében 16,17-kondenzált tetrahydrokinolin-származékokat ad (**23. ábra**).



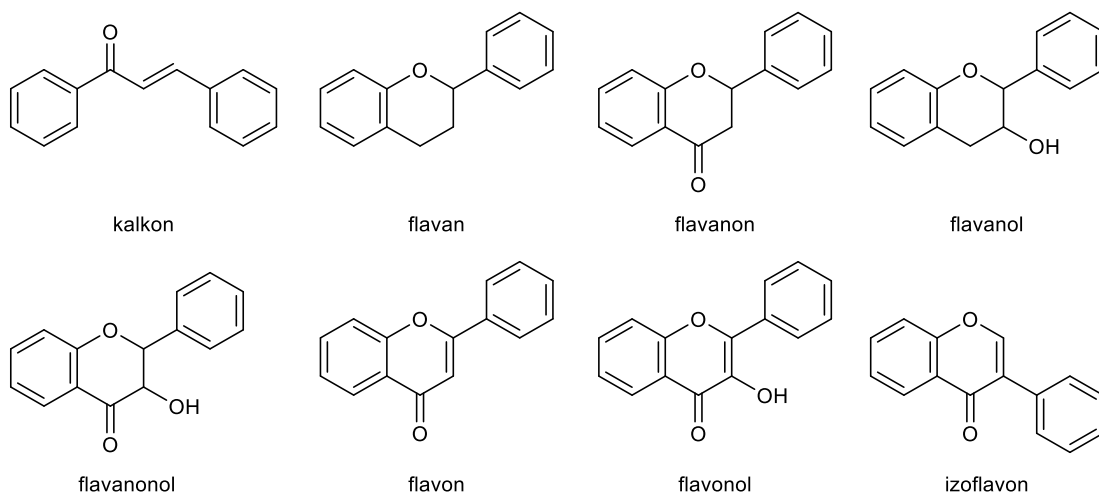
**23. ábra:** Szteránvázás tetrahidrokinolinok szintézise

Az aromás gyűrű szubsztituenseinek elektronikus hatása és az alkalmazott Lewis-sav alapvetően befolyásolják a reakció lefolyását; több esetben is egy D-homoszteroid mellékterméket izoláltak, továbbá két esetben egy  $9\alpha,13\alpha$ -kondenzált szteroid alkaloid is jelen volt a reakcióelegyben.<sup>86</sup>

## 2.5. Hibridizációra alkalmas bioaktív vegyületek (szteroidok, flavonoidok, kumarinok)

A már a bevezetőben is említett hibridizáció új vegyületsaládok felé nyithatja meg az utat azért, hogy már ismert, bioaktív molekulákat kapcsolunk össze közvetlenül vagy valamilyen linker segítségével. Az így kapott kimerák ideális esetben az őket felépítő egyedi molekulák kívánt gyógyhatású tulajdonságait (például ráksejtosztódás-gátló vagy gyulladáscsökkentő hatás) egyesítik, lehetőleg a mellékhatások egyidejű csökkenése mellett.

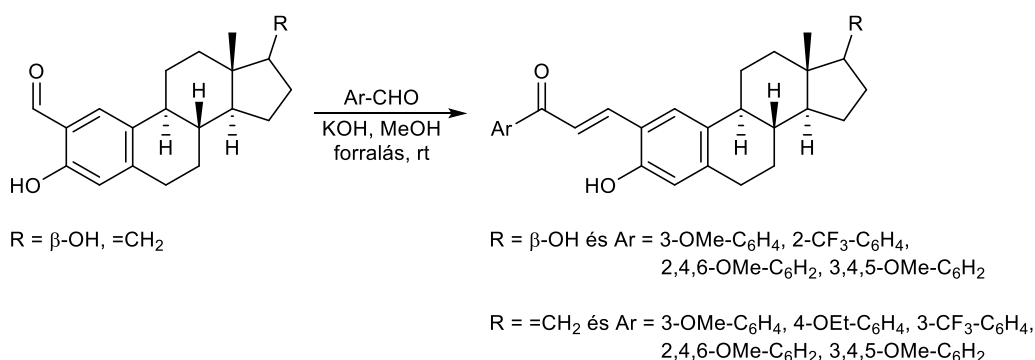
A fenti célra a szteroidok mellett kiváló jelöltek a flavonoidok, melyek a növényekben termelődő metabolitok. Az élő szervezetekre kifejtett hatásuk széles spektrumot fed le. Hatalmas vegyületsaládról van szó, aminek napjainkra közel hétezer tagja ismert, melyek egyes képviselői között komplex enzimhálózat teremt kapcsolatot.<sup>87,88</sup> Fontosabb alcsoportjainak alapvázait mutatja be a **24. ábra**.



**24. ábra:** Fontosabb flavonoid-származékok alapvázai

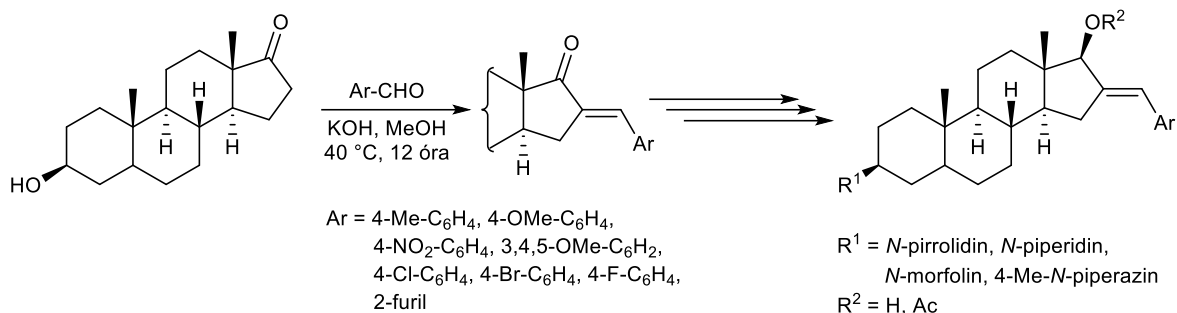
A természetben általában glikozidos formában található, de a szabad aglikon is gyakran jelen van a növényi sejtekben. Szubsztitúciós mintázatuk rendkívül összetett lehet, az aromás gyűrűkön nem ritkán vegyes OH és OMe csoportok találhatóak. Ismertek még természetes acetát- és prenil-származékaik, továbbá egyéb természetes savakkal (például galluszsav) alkotott észterek is.<sup>89</sup> A szerkezeti változatosságuknak köszönhetően nem meglepő, hogy ismerünk többek között antibakteriális,<sup>90-93</sup> fungicid,<sup>94-97</sup> gyulladáscsökkentő,<sup>98-100</sup> valamint ráksejtosztódás-gátló hatással<sup>101-106</sup> bíró flavonoidokat is.

A szakirodalomban található szteránvázis példák között szinte az összes valamilyen kalkonszármazék, bár néhány flavanon- és flavon-hibrid is ismert.<sup>107</sup> Ennek oka lehet a viszonylag egyszerű előállíthatóságuk, továbbá a szintetikus kémiai szempontból nagyon sokrétű továbbalakíthatóságuk.<sup>108</sup> *Panchapakesan* és munkatársai nemcsak a 2-formil-ösztron redukív aminálását hajtották végre, de előállították különféle szubsztituált benzaldehidekkel a megfelelő ösztradiol és 17-metilén kalkon-hibrideket is *Claisen-Schmidt* kondenzáció segítségével (**25. ábra**). Az *in vitro* vizsgálati eredmények alapján mindegyik vegyület jelentős antiproliferatív-hatást mutatott, de a 3,4,5-trimetoxifenil-oldalláncot tartalmazó kalkon különösen aktívnak bizonyult.<sup>78</sup>



**25. ábra:** Az ösztránvázis A-gyűrűjén megvalósított kalkonszintézis

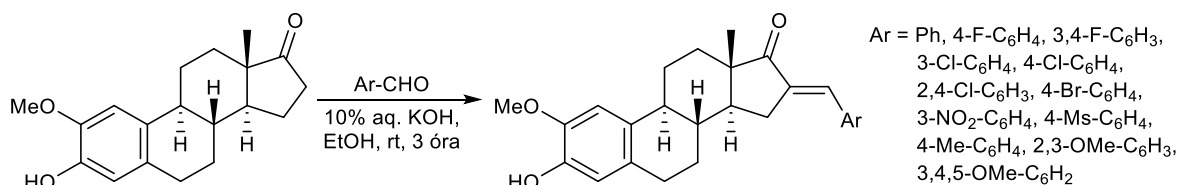
*Guo* és kutatócsoportja hasonló átalakításokat végeztek epiandroszteronból kiindulva. Az alapvegyületen végrehajtott *Claisen-Schmidt* kondenzáció révén nyert 16-arilidénszármazékokat további átalakításoknak vetették alá. A 3-as helyzetben redukív aminálással különféle gyűrűs aminokat építettek be, a 17-es ketocsoport redukcióját követően pedig a szekunder alkoholokat és annak acetát-észtereit is előállították (**26. ábra**).<sup>109</sup>



**26. ábra:** Kalkonrészt tartalmazó androsztánvázasszteroidszarmazékok előállítás

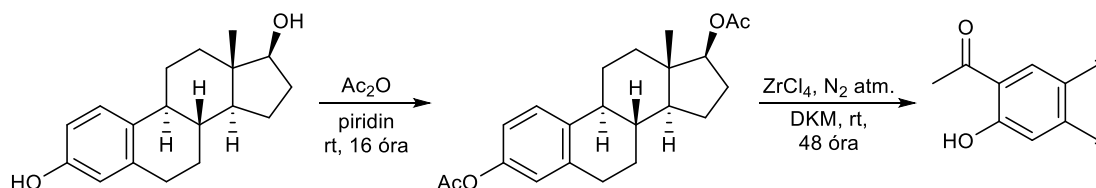
A *para*-helyzetben metil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált vegyületek szinte minden esetben kiváló és szelektív ráksejtosztódás-gátló hatást mutattak, ugyanakkor az erősen elektronszívó (például -NO<sub>2</sub> vagy halogén) szubsztituensek beépítése esetén ez a tulajdonságuk jelentősen romlott, vagy akár teljesen meg is szűnt. A 3-as helyzetben a piperidin és a pirrolidingyűrű előnyösebbnek mutatkozott, de sok esetben hasonló IC<sub>50</sub> értéket mértek a morfolin és 4-metil-piperazin részletet tartalmazó szarmazékoknál is.

Hasonló átalakításokat végzett az ösztánváz A- és D-gyűrűjén Wang és kutatócsoportja. Az első reakciósorban 2-metoxiösztan és többféle, változatosan szubsztituált aromás aldehidek között végrehajtott aldol-kondenzáció révén nyertek az előző példához hasonló szerkezetű 16-arilidén-ösztan szarmazékokat (**27. ábra**).



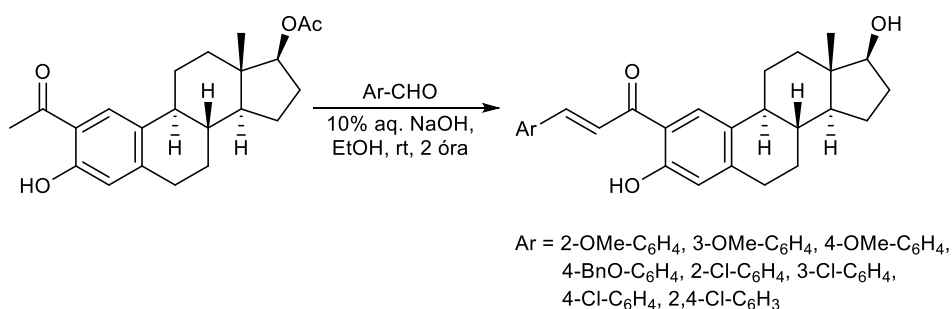
**27. ábra:** 2-Metoxiösztan D-gyűrűjén kialakított kalkonok

A másik reakcióséma kulcslépése az ösztadiol szelektív, 2-es helyzetű acetilezésére épült; az ösztadiol peracetilezésével nyerhető ösztadiol-diacetát ZrCl<sub>4</sub>-dal, inert atmoszférában elvégzett *Fries*-átrendeződése a szükséges 2-acetil-ösztadiol-17β-acetát kiindulási anyagot szolgáltatta (**28. ábra**).<sup>110</sup>



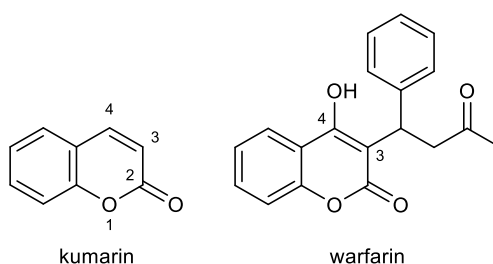
**28. ábra:** Ösztadiolból megvalósított szelektív 2-acetilezés

Az így kapott, reaktív metil-keton oldallánccal rendelkező szteroidszarmazék aromás aldehidekkel végzett *Claisen-Schmidt* kondenzációs reakciója a megfelelő A-gyűrűhöz kondenzált ösztránvázas kalkonokhoz vezetett. Az alkalmazott reakciókörülmények hatására a 17-es acetát-észter minden esetben elbomlott. (29. ábra). A citotoxicitási vizsgálatok alapján az elektronszívó csoporttal rendelkező szarmazékok – összhangban a korábbi eredményekkel – alacsonyabb IC<sub>50</sub> értékeket mutattak. A 2-es helyzetben történő átalakítás némileg javított az antiproliferatív hatáson a 16-szubsztituált szarmazékokhoz képest.<sup>111</sup>



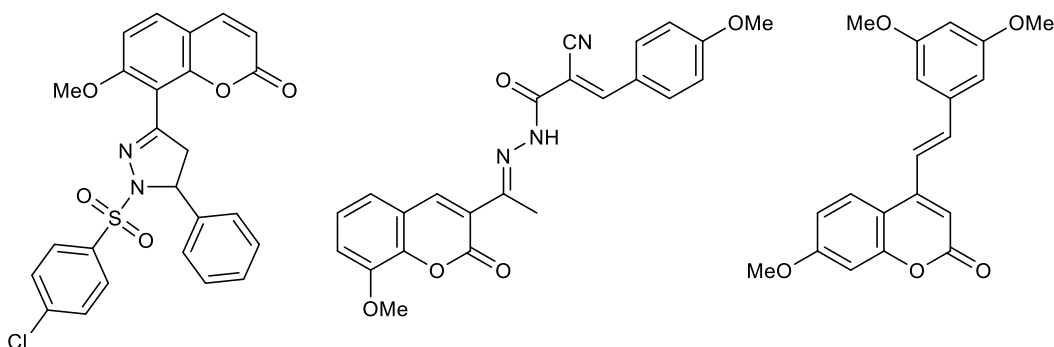
**29. ábra:** Ösztradiol A-gyűrűjébe integrált kalkon szintézise

A kumarinok szerkezetileg hasonlóak a flavonoidokhoz, azok konstitúciós izomerjeinek tekinthetők, de kémiai és biológiai viselkedésük markánsan eltér a laktongyűrű jelenléte miatt. Legegyszerűbb képviselőjük a kumarin, ami nagy mennyiségben izolálható például a tonkababból. Erős, vaníliára emlékeztető illata van, ezért előszeretettel alkalmazzák a parfüm- és élelmiszeriparban is, ugyanakkor nagymennyiségű fogyasztása károsítja a májat.<sup>112</sup> Szarmazékaik, különösen a 4-hidroxilezett és a 3-as helyzetben nagy térkitöltésű csoportot tartalmazó alosztályuk K-vitamin antagonistaként képes gátolni a véralvadást. Ez a tulajdonságuk teszi őket alkalmassá a vérrögképződés megelőzésére, és ugyanezen elv alapján hatnak egyes patkánymérgek is.<sup>113</sup> A kumarin és a vérhígítóként használt warfarin szerkezeti képleteit a 30. ábra mutatja be.



**30. ábra:** A kumarin és a warfarin szerkezete

A flavonoidokhoz hasonlóan a kumarinok között is ismerünk gyulladáscsökkentő<sup>114</sup> vagy antibakteriális<sup>115</sup> hatással bíró vegyületeket, de a kismolekulás (fél)szintetikus származékok között található rákellenes tulajdonságú molekulák is.<sup>116-120</sup> Ezek közül mutat be néhány példát a **31. ábra**.



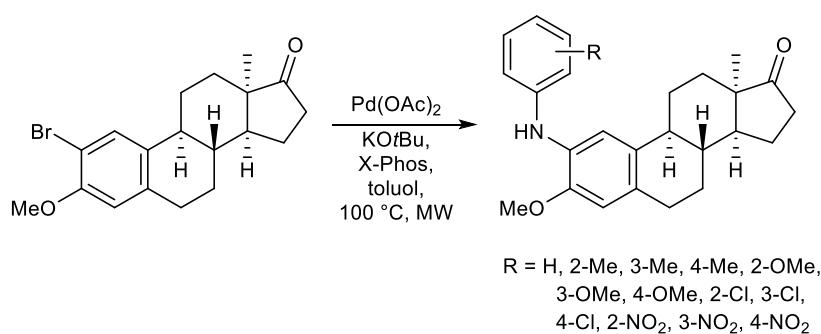
**31. ábra:** Néhány rákellenes hatású kumarinvázis vegyület

A szteroid-kumarin-hibridek irodalma már közel sem ennyire kiterjedt: a nemzetközi irodalomban inkább módszerfejlesztésre, mintsem rákellenes kutatásokra irányuló példák találhatók.<sup>121,122</sup> A hozzáférhető adatbázisokban mindössze egyetlen releváns találat van olyan ösztrogénvegyületre, melynél történtek citotoxicitási vizsgálatok, de az is valójában 3,4-dihidro-kumarin-gyűrűt tartalmaz és a ráksejtszétválás-gátló hatása is jelentősen elmarad a referenciaként használt vegyületekétől.<sup>123</sup>

## 2.6. Az ösztrogének A-gyűrűjének jelentősége

Az ösztrogének kiemelten fontos szerkezeti egysége az aromás A-gyűrű. A rajta található fenolos hidroxilcsoport H-donor és -akceptor jellege elengedhetetlen ahhoz, hogy az ösztrogének képesek legyenek kölcsönhatásba lépni a receptoraikkal. Ennek megfelelően az A-gyűrű, különösen a 2-es és 4-es pozícióban történő módosítása rendkívüli módon befolyásolhatja az ösztrogének biológiai viselkedését, és akár a hormonhatás teljes elvesztését is okozhatja.<sup>124</sup> Kiváló példa erre a 2-metoxiösztradiol (2ME2), amely az emberi szervezetben is keletkező (endogén) metabolit. A 2-es helyzetű metoxicsopornak köszönhetően a molekula hatáskvalitása drasztikusan megváltozik, gyakorlatilag nem képes kötődni az ösztrogén-receptorokhoz, ezzel szemben erős antiangiogén hatása alakul ki, így gátolni tudja a daganatokban az új vérerek képződését.<sup>125,126</sup> Hátránya, hogy nagyon alacsony a biohasznosulása, és metabolitjai között megtalálható a 2-hidroxil-ösztradiol is, ami viszont már mutat uterotróp hatást.<sup>127,128</sup>

A hidrogén-halogén helyettesítés hasonlóan hatékony enziminhibitorokhoz vezet az ösztronból vagy ösztradiolból kiindulva,<sup>129–131</sup> de az így nyerhető haloszteroidok további átalakítások értékes prekursorai is lehetnek.<sup>132–137</sup> A halogénezési reakciók megvalósítása azonban már egyáltalán nem triviális a gyakorlatban a régiószelektivitás hiánya, valamint a gyakori 2,4-diszubsztitúció miatt. A haloszteroidok nukleofil szubsztitúciós<sup>138</sup> vagy fémkatalizált kapcsolási reakciókra<sup>139,140</sup> készíthetők, így (potenciálisan) biológiailag aktív vegyületeket tartalmazó molekulakönyvtárak gyors létrehozására kínálnak lehetőséget. Egy ilyen átalakítást mutat be a **32. ábra**. A Szteroidkémiai Kutatócsoport által korábban már előállított 2-brom-13 $\alpha$ -ösztron-3-metiléter kiindulási anyagból<sup>141</sup> és szubsztituált anilinekból *Buchwald-Hartwig* reakcióban jó hozamokkal nyerhetők a közvetlenül szteránvázhoz kapcsolt szekunder aminok.<sup>142</sup>



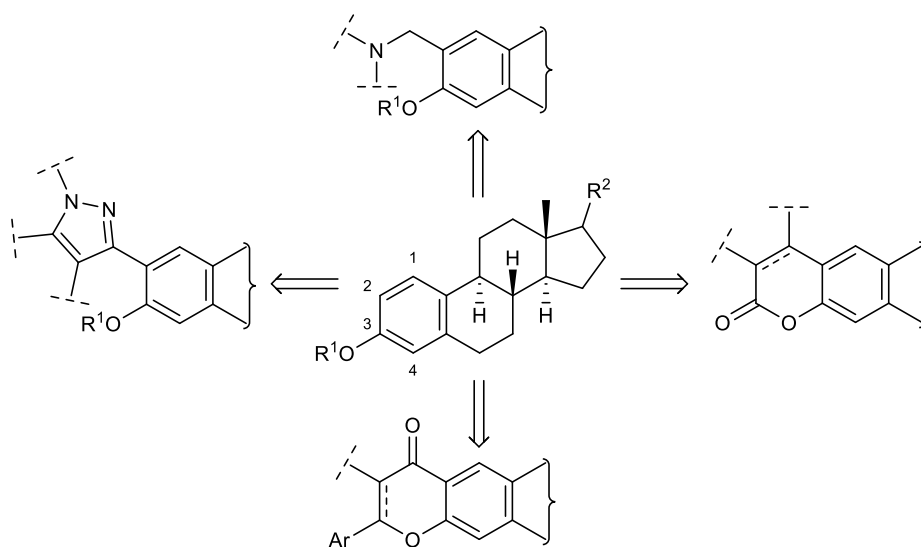
**32. ábra:** 13 $\alpha$ -Ösztronon végrehajtott *Buchwald-Hartwig* aminálás

A korábbi példák között szereplő formilezett, acetilezett, *Mannich*-típusú vagy egyéb átalakításokkal nyert szteroid-származékok jellemzően már önmagukban is mutattak antiproliferatív hatást, vagy további transzformációk segítségével ráksejtosztódás-gátló vegyületek előállításában hasznosultak. Ezzel egyidőben érdemes megemlíteni, hogy az androsztánvázas és/vagy D-gyűrűn végzett szteroidkémiai kutatások az elmúlt évtizedekben jelentősen nagyobb hangsúlyt kaptak. Ennek egyik oka lehet a könnyedén átalakítható karbonilcsoportok jelenléte, valamint az anguláris metilcsoport(ok) irányító hatása által elérhető nagy sztereoselektivitás. A fentiek tükrében mindenesetre úgy gondoltuk, hogy az ösztrogének fenolos A-gyűrűjének módosítása kiváló lehetőséget biztosíthat a további kutatásokhoz, és a kémiai tér újabb és újabb rákellenes szerekkel történő kibővítéséhez.



### 3. Célkitűzés

Doktori munkám céljaként az irodalmi előzmények alapján új, a nemzetközi szakirodalomban még ismeretlen, de várhatóan rákellenes hatással bíró ösztránvázis vegyületek szintézisét határoztuk meg. A terveinkben (4-formil)pirazolgyűrűs és egyéb, nitrogénatomot tartalmazó funkciós csoportok bevétele szerepelt, preferáltan az aromás A-gyűrű 2-es helyzetébe. Az átalakításokat 2-formilezett, 2-acetilezett, vagy ezekkel kémiai ekvivalens szintonokból terveztük végrehajtani. Szerettük volna vizsgálni az egyes flavonoid- vagy kumarin-szteroid hibridek előállíthatóságának a lehetőségeit is (**33. ábra**).



**33. ábra:** A tervezett átalakítások általános retroszintetikus sémája

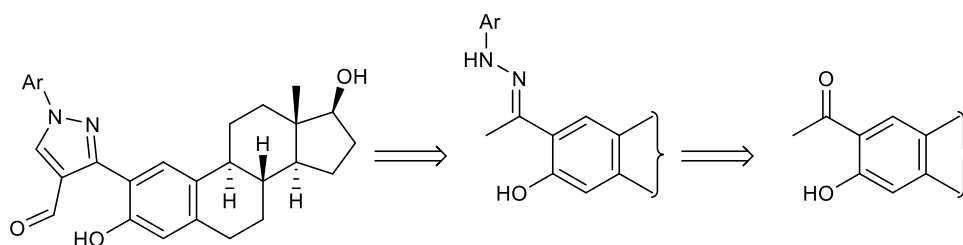
Minden esetben törekvésként fogalmazzuk meg a reakciókörülmények optimalizálását, a termékek hatékony tisztítását és nagyműszeres technikákkal (NMR, MS) történő teljeskörű szerkezetanalízisét, valamint a szintetizált vegyületek alapvető fizikai tulajdonságainak (például olvadáspont) meghatározását. Amennyiben megfigyelhető, az egyes szubsztituensek elektronikus és/vagy szterikus hatásait, továbbá a szerkezet-hatás összefüggéseket is tanulmányozni kívántuk.

Valamennyi új szteroidszármazékot *in vitro* ráksejtosztódás-gátló vizsgálatnak vetettük alá együttműködések keretében. A méréseket emberi ráksejtvonalakon a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Karának Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékén, valamint a Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében végezték.

## 4. Kísérleti eredmények

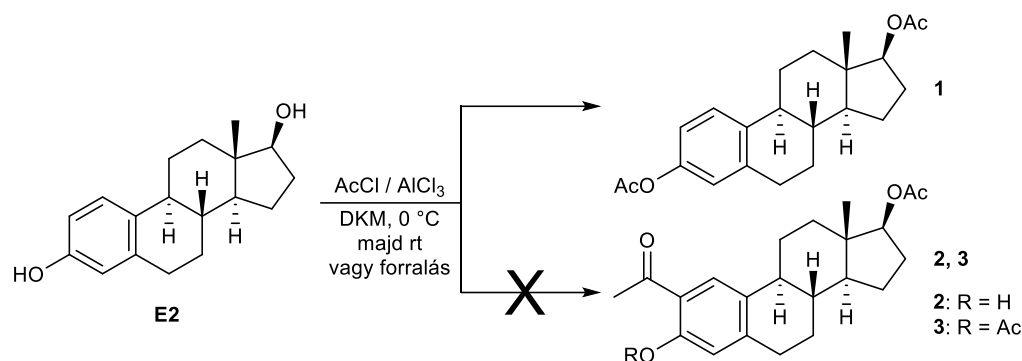
### 4.1. Pirazolil-ösztadiol származékok, pirazolokumarin-ösztadiol hibridek és analóg kismolekulák szintézise<sup>143</sup>

Kísérleti munkánk első részét 2-(4'-formilpirazol)-ösztadiol származékok előállításának vizsgálatával kezdtük; a tervezett átalakítások retroszintézisét a **34. ábra** mutatja. A heteroaromás gyűrű kialakítását a megfelelő arilszubsztituált hidrazonokon végrehajtott *Vilsmeier-Haack* reakcióval szeretnénk volna elvégezni. A reakciók kivitelezése előtt azonban szükség volt a kulcsfontosságú metilketon oldalláncot tartalmazó kiindulási anyag jó hozamú szintézisének kidolgozására.



**34. ábra:** Ösztadiol A-gyűrűjéhez kapcsolt formilpirazolok tervezett szintetikus útvonala

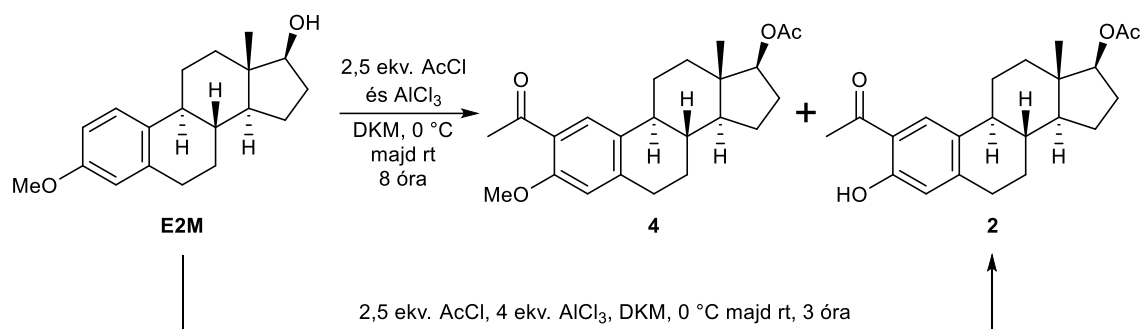
Az irodalmi előzményben már bemutatott, az ösztadiol-3,17-diacetátból kiinduló *Fries*-átrendeződéshez (**28. ábra**) vagy a vízre érzékeny  $ZrCl_4$  használatára,<sup>110</sup> vagy magas hőmérsékletű, közvetlen vagy oldószeres közegben végrehajtott  $AlCl_3$ -os reakcióra van szükség.<sup>144,145</sup> A szintetikus eljárás egyszerűsítésének érdekében az acetylcsoport bevitelét közvetlenül szeretnénk volna megvalósítani ösztadiolból (**E2**) kiindulva, így azt *Friedel-Crafts* körülményeknek vetettük alá. Sajnálatos módon,  $AlCl_3$  jelenlétében még 3 ekvivalens acetyl-kloridot ( $AcCl$ ) diklórmétánban (DKM) alkalmazva is csupán peracetileződést tapasztaltunk. A diacetáton (**1**) kívül egyéb termék nem keletkezett sem hűtve, sem szobahőmérsékleten, sem forrásponton végezve a reakciót (**35. ábra**).



**35. ábra:** Az ösztradiol Friedel-Crafts reakciója

Ezt követően a reakciót hasonló körülmények mellett, de ösztradiol-3-metiléter (**E2M**) kiindulási anyaggal is elvégeztük. Az átalakulást vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) követve megfigyeltük, hogy 2,5 ekvivalens AcCl és AlCl<sub>3</sub> jelenlétében már egyértelműen megjelent a 2-acetilezett termék foltja is. A gyors *O*-acetileződéssel egyidőben már fél óra alatt az aromás A-gyűrű szubsztitúciója is teljesen lejátszódott még 0 °C-on is. Amennyiben a reakcióelegyet szobahőmérsékletre engedték felmelegedni és tovább keveredni, egy újabb, kevésbé poláros anyag foltjának megjelenését tapasztaltuk a VRK-n (**36. ábra**). Feldolgozás után a két terméket oszlopkromatográfiával választottuk el egymástól. Az NMR vizsgálatok alapján egyértelműen a 3-OH (**2**), valamint a védett 3-OMe (**4**) származékokat azonosítottuk.

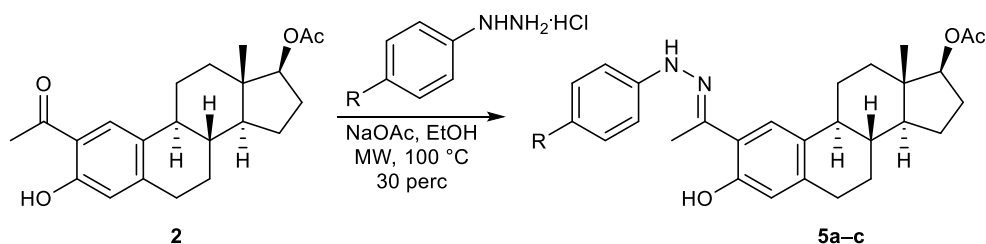
Hasonló szerkezetű, *orto*-helyzetben elektronszívó, és különösen karbonil-funkcióscsoportot (is) tartalmazó fenolszármazékok metilétereinek AlCl<sub>3</sub>-dal történő hasítására találhatók példák a szakirodalomban.<sup>146,147</sup> A szteroidon elvégzett átalakítások során azonban a metilétert jellemzően izolálják a védőcsoport-eltávolítás előtt,<sup>146</sup> vagyis Lewis-sav jelenlétében végzett *one-pot* jellegű acetilezésre/demetilezésre nem találtunk egyetlen referenciát sem. Mivel a fenti módszerrel elkerülhető az erős ásványi savak (például HBr) és egyéb érzékeny vagy irritatív reaktánsok (például BBr<sub>3</sub>, etántiol) használata a demetilezésre, érdemesnek gondoltuk megvizsgálni az alkalmazott Lewis-sav mennyiségének hatását a *Friedel-Crafts* reakcióra. Ennek megfelelően a fenti átalakítást megismételtük 3, 3,5, 4 valamint 4,5 ekvivalens AlCl<sub>3</sub>-dal. Míg 3 és 3,5 ekvivalens reaktáns jelenléte mellett még 24 és 16 óra szobahőmérsékletű kevertetés volt szükséges a teljes demetilezéshez, addig 4 ekvivalens esetén ehhez már 3 óra is elegendőnek bizonyult (**36. ábra**). A 4,5 ekvivalens Lewis-sav használata azonban nem javított sem a reakcióidőn, sem a termékhozamon. Az inert atmoszféra alkalmazása teljesen közömbösnek bizonyult a hozamok, a termékeloszlás és a melléktermék-képződés szempontjából.



**36. ábra:** A Friedel-Crafts acetilezési reakció vizsgálata különböző körülmények között

Az optimalizált reakciókörülmények birtokában a **2**-es kiindulási anyagot az **E2M**-ből egyetlen lépésben jó hozammal (80%) nyertük, sőt, még a méretnövelés sem okozott problémát, és a végterméket akár egyszerű metanolos átkristályosítással is tisztítani tudtuk. A reakció kimondottan szelektívnek bizonyult, a 4-acetil-ösztadiol-17β-acetát nem, vagy nem izolálható mennyiségben képződött, és a 3-as helyzetű OH csoport acetileződését sem tapasztaltuk az alkalmazott reaktánsfelesleg (AcCl) ellenére sem. A 2-es helyzetű szubsztitúció egyértelmű bizonyítékai az <sup>1</sup>H-NMR spektrumon látható két szingulett csúcs 6,69 (4-H), illetve 7,59 ppm-nél (1-H), továbbá a két acetátcsoport CH<sub>3</sub> és a fenolos OH 2,07, 2,60 és 12,04 ppm-nél található szingulett jelei is a feltételezett szerkezetet támasztják alá.

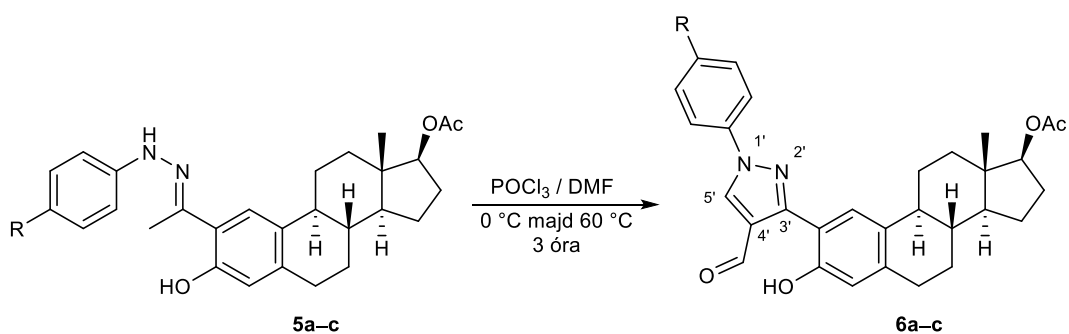
A hidrazonképzéshez a kiindulási vegyülethez (**2**) először 1,5 ekvivalens fenilhidrazin-hidrokloridot és ugyanennyi nátrium-acetátot adtunk. A kondenzációt elsőként etanolban forralva próbáltuk végrehajtani, de a VRK alapján még 5 óra elteltével is jelentős mennyiségű kiindulási anyag volt jelen a reakcióelegyben. Ezt követően megismételtük a reakciót, de a hagyományos fűtés helyett MW besugárzást alkalmaztunk. Az elegyet zárt, nyomásálló rendszerben 80 °C-on melegítve még nem tapasztaltunk javulást a reakcióidőben, ugyanakkor 100 °C-on már 10 perces besugárzást követően is igen jelentős konverziót észleltünk (VRK). A teljes átalakuláshoz pedig mindössze 30 perc reakcióidő elegendő volt. A hőmérséklet további emelésével már nagyon zavaróvá vált a melléktermék-képződés, így az negatív hatással volt a hidrazon hozamára. A tesztreakciókat követően a méretnövelt szintéziseket is végrehajtottuk, továbbá *para*-metil- és *para*-klór-fenilhidrazin-hidrokloriddal is elvégeztük az átalakításokat. Az **5a–c** vegyületeket jó hozamokkal (75–78%) nyertük (**37. ábra**); a hidrazonokat szűrést és metanolos mosást követően nem tisztítottuk tovább.



Termék	R	Hozam (%)
<b>5a</b>	H	76
<b>5b</b>	Me	78
<b>5c</b>	Cl	75

**37. ábra:** Hidrazonszintézis mikrohullámú melegítéssel

A 4-formilpirazol-gyűrű kiépítésének utolsó lépése a hidrazonok (**5a–c**) ciklizációja volt *Vilsmeier-Haack* reakció révén. A  $\text{POCl}_3$  és DMF negyed órán át jeges-vizes fürdőben előkevertetett (behűtött) elegyéhez csepegtetve a hidrazon DMF-es oldatát majd, 60 °C-on 3 órán át kevertetve az elegyet jó hozamokkal (72–78%) kaptuk a megfelelő formilpirazol-származékokat (**6a–c**) kromatográfias tisztítást követően (**38. ábra**). A klórszubsztituált vegyület esetén melléktermékként nyomokban izolálható volt a formilcsoportot nem tartalmazó pirazol is, de más elektronikus vagy szterikus hatást nem figyeltünk meg az átalakítások során.



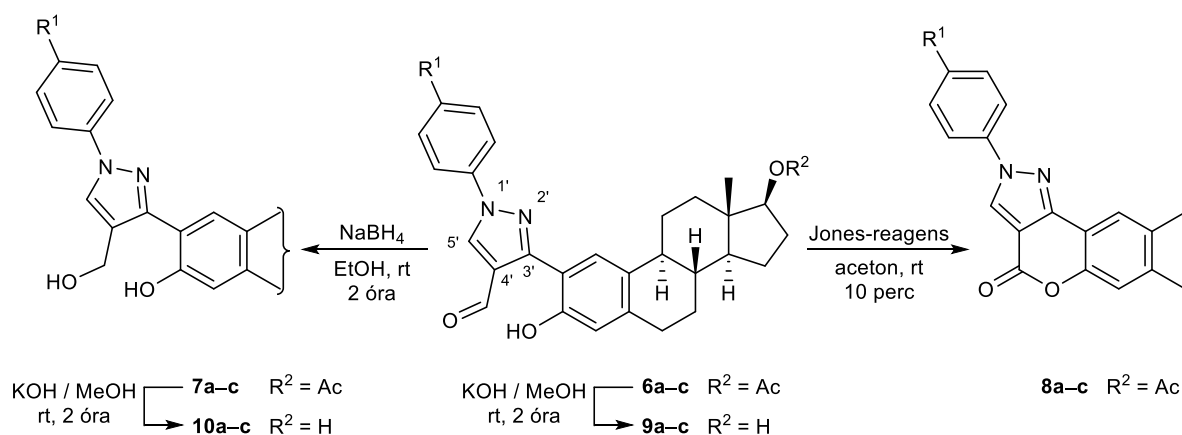
Termék	R	Hozam (%)
<b>6a</b>	H	75
<b>6b</b>	Me	78
<b>6c</b>	Cl	72

**38. ábra:** *Vilsmeier-Haack* reakcióval végrehajtott 4-formilpirazol-szintézis

A reakciósor optimalizációjára tett kísérleteink felemás eredményeket szolgáltattak. A hőmérséklet csökkentésére jelentősen megnőtt a reakcióidő, emelésére viszont a melléktermék-képződés mértéke ugrott meg. A 60 °C-on végrehajtott, de sokáig kevertetett reakció szintén sötétedést mutatott az egyre több melléktermék megjelenése miatt, így optimálisnak végül ugyanezen a hőmérsékleten a 3 óra bizonyult. A gyűrűzárás és a formilcsoport beépülésének egyértelmű bizonyítékai a 8,5 ppm körüli szingulett (5'-H) valamint a 4'-CHO csúcs 10,2 ppm-nél és a hozzátartozó pozitív <sup>13</sup>C-APT jel 185 ppm-nél.

A továbbiakban a formilcsoporton végrehajtott redoxireakciók révén szeretnénk volna bővíteni a biológiai vizsgálatra bocsátott vegyületek körét. Ennek megfelelően a kapott formilpirazolokat (**6a–c**) etanolos közegű nátrium-bórhidrides redukciónak, valamint acetonban elvégzett *Jones*-oxidációnak vetettük alá (**39. ábra**). A redukció magas hozamokkal (77–87%) szolgáltatta a kívánt primer alkoholokat (**7a–c**), az oxidáció során azonban – némileg váratlanul – az erősen poláros karbonsav helyett egy sokkal apolárosabb, de jól definiált termékfolt jelent meg a VRK-s futtatások során. Az anyagok kromatográfias tisztítását követő NMR szerkezetanalízis azt mutatta, hogy az oxidáció végbement; a formilcsoport proton- és szénjele teljesen eltűnt, ugyanakkor egy új, negatív <sup>13</sup>C-APT csúcs jelent meg 158 ppm körül, továbbá a fenolos OH jele is teljesen hiányzott a <sup>1</sup>H-NMR spektrumokból. A nagyműszeres mérések és az oxidált termékek kémiai viselkedése alapján a kapott vegyületeket gyűrűs észter származékokként (**8a–c**) azonosítottuk, melyek szerkezetüket tekintve pirazolokumarin-ösztradiol szerkezetintegrált hibridvegyületnek tekinthetők. A primer alkoholok (**7a–c**) ciklizációját is megpróbáltuk megvalósítani gyűrűs éterekké, de minden próbálkozás kudarcba fulladt, így ezt a reakcióvonalat elhagytuk.

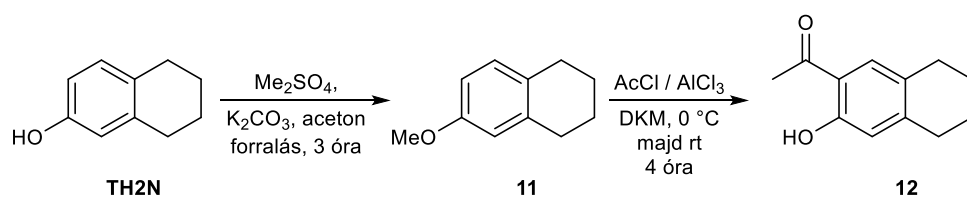
A formilpirazolok (**6a–c**) és az alkoholok (**7a–c**) esetén elvégeztük a 17-es acetátvédőcsoport eltávolítását, de a pirazolokumarinoknál már számolni kellett az átészteresítési mellékreakcióval is. A laktongyűrű felnyitását követően a metilészter ugyan még izolálható és elhidrolizálható volt, de a reciklizációt már nagyon rossz hozamokkal tudtuk csak végrehajtani. Mivel a védőcsoport eltávolítása a **8a–c** vegyületeknél több lépést is igényelt volna, így csak a 17-acetátokat küldtük farmakológiai vizsgálatokra.



Termék	R <sup>1</sup>	Hozam (%)
<b>7a</b>	H	87
<b>7b</b>	Me	85
<b>7c</b>	Cl	77
<b>8a</b>	H	73
<b>8b</b>	Me	69
<b>8c</b>	Cl	72

**39. ábra:** Ösztránvázis formilpirazolok redoxireakciói

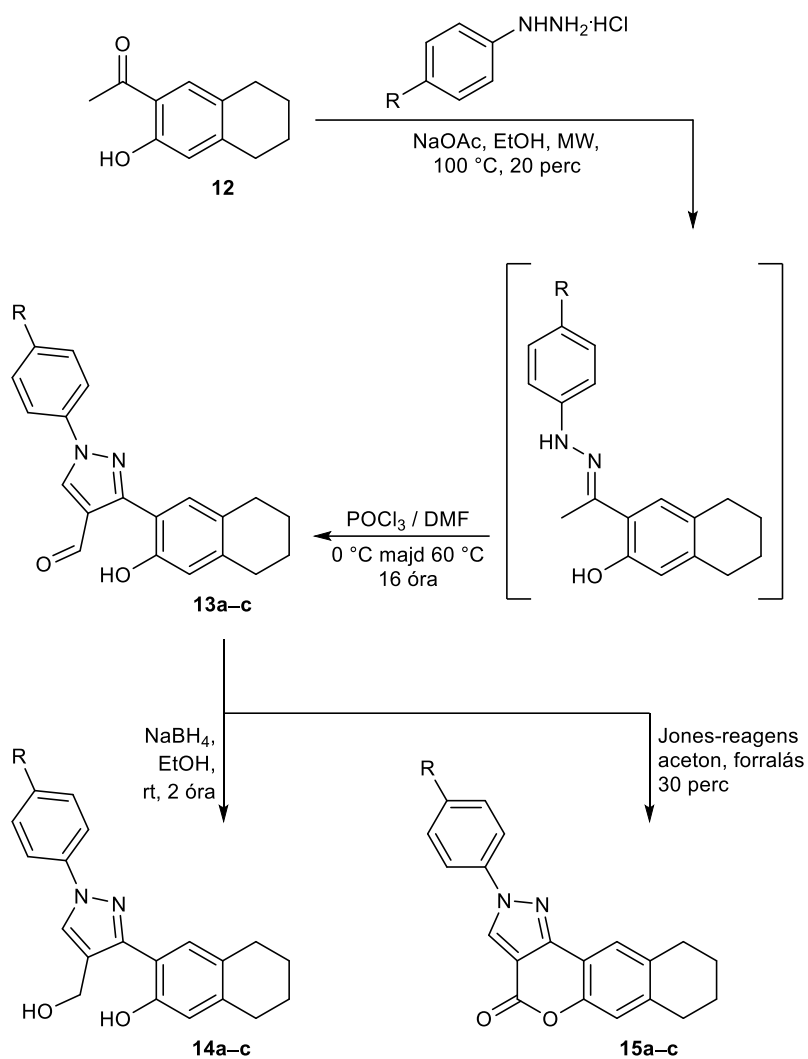
Az esetleges szerkezet-hatás összefüggések jobb megértése érdekében a korábban bemutatott reakciókat kisebb alapvázal rendelkező molekulákon is megismételtük. Ennek megfelelően a kísérletsorozatot kiterjesztettük 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftolra (**TH2N**) is, amely az ösztrogének aromás A és alifás B gyűrűinek modelljeként szolgálhat. A metiléter intermedier (**11**) képzése **TH2N**-ből dimetil-szulfáttal gyorsan és kvantitatívan ment végbe, így azt tisztítás nélkül tudtuk felhasználni a *Friedel-Crafts* acetilezési reakcióban. A kulcsfontosságú kiindulási metilketont (**12**) a szteroidokra már leírt körülmények mellett állítottuk elő (**40. ábra**), de a demetilezés némileg több időt igényelt és a reakció érzékenyebbnek bizonyult a nagy  $\text{AlCl}_3$  feleslegre, jelentősen több volt a melléktermék a VRK-s ellenőrzések során. A termék (**12**) átkristályosítására nem találtunk megfelelő oldószer(keveréke)t, így minden esetben kromatográfiára volt szükséges, ám a két lépés összesített hozama még méretnövelést követően is 69%-nak adódott.



**40. ábra:** A tetrahidronaftol vázas kiindulási keton szintézise

A további átalakításokat a már bemutatott séma alapján hajtottuk végre, de sajnos számos esetben rosszabb termékhozamokat értünk el a szteroidokhoz képest. A hidazonképzés során – bár VRK alapján szintén magas volt a konverzió – a termékeket nem lehetett izolálni, még apoláros oldószerek (például hexán) hatására sem váltak ki csapadékként. Kromatográfia során bomlást tapasztaltunk, emiatt a nyers reakcióelegyet bepárlást követően közvetlenül továbbvittük a gyűrűzárási lépésbe, ez pedig az elért hozamokban (34–41%) is megmutatkozott. A *Vilsmeier-Haack* reakció is hosszabb reakcióidőt igényelt, és közel teljes konverziót csak 16 óra után tapasztaltunk a VRK-s követés során. Az így nyert formilpirazolokat (**13a–c**) szintén redukáltuk valamint oxidáltuk, így a megfelelő tetrahidronaftolvázis alkoholokhoz (**14a–c**) és pirazolokumarin-tetrahidro-2-naftol hibridekhez (**15a–c**, **41. ábra**) jutottunk. A *Jones*-oxidáció során minden esetben oldhatósági problémákba ütköztünk, emiatt szükségessé vált a reakcióelegy melegítése, ez azonban együtt járt nem azonosított melléktermékek megjelenésével, és az ebből fakadó alacsonyabb hozamértékekkel (51–64%) is. A bórhidrides redukciók esetén a *para*-klórozott származék (**14c**) eltérő viselkedést mutatott az összes többi molekulától és kb. 17%-kal rosszabb hozamot tudtunk csak elérni a többi vegyülethez képest.





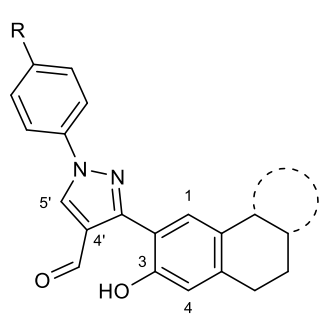
Termék	R	Hozam (%)
<b>13a</b>	H	38 <sup>a</sup>
<b>13b</b>	Me	41 <sup>a</sup>
<b>13c</b>	Cl	34 <sup>a</sup>
<b>14a</b>	H	83
<b>14b</b>	Me	83
<b>14c</b>	Cl	66
<b>15a</b>	H	64
<b>15b</b>	Me	54
<b>15c</b>	Cl	51

<sup>a</sup> Két lépés után, a kiindulási **12**-re számolva

**41. ábra:** A korábban előállított szteránvázis vegyületek kismolekulás párjainak szintézise

Az összes előállított kismolekulás pirazolszármazék szerkezetét NMR mérésekkel igazoltuk. A kulcsfontosságú jelek szinte teljesen azonos eltolódásokat mutattak a szteránvázis párjaikhoz képest, az aromás tartományban található szingulett jelek egyértelműen a 2-es helyzetű szubsztitúció bizonyítékai, továbbá a funkciós csoportokra jellemző  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  jelek kémiai eltolódásai és jelalakjaik is a feltételezett szerkezeteket támasztották alá. A teljesség igénye nélkül néhány összehasonlító spektrális adatot mutat be az **1. táblázat** a szteránvázis **6a–c** és tetrahidronaftol vázas **13a–c** formilpirazolok vonatkozásában.

**1. táblázat.** Ösztrán- és nem-szteránvázis formilpirazolok fontosabb  $^1\text{H}$ -NMR jeleinek kémiai eltolódásai

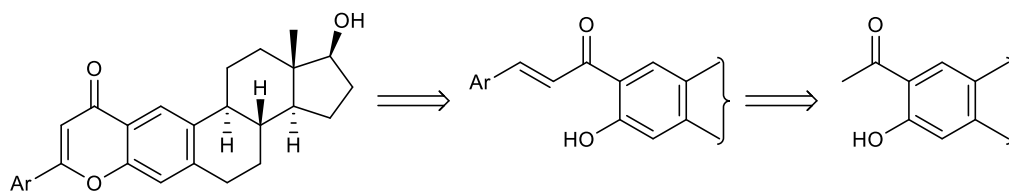
	Termék	R	$\delta$ (ppm)				
			4-H	1-H	5'-H	3-OH <sup>a</sup>	4'-CHO
	<b>6a</b>	H	6,83	7,88	8,56	9,84	10,19
	<b>6b</b>	Me	6,82	7,88	8,51	9,89	10,17
	<b>6c</b>	Cl	6,83	7,84	8,53	9,65	10,18
	<b>13a</b>	H	6,83	7,53	8,56	9,68	10,20
	<b>13b</b>	Me	6,82	7,55	8,50	9,69	10,19
	<b>13c</b>	Cl	6,82	7,51	8,52	9,45	10,18

<sup>a</sup> Széles szingulett jel

Valamennyi előállított vegyületet *in vitro* farmakológiai vizsgálatra küldtük együttműködő partnereink részére, a tetrahidronaftol vázas vegyületek szintézisét a későbbiekben pedig elvetettük. Ennek okát és a biológia vizsgálatok eredményeit a 4.4-es alfejezet fogja ismertetni.

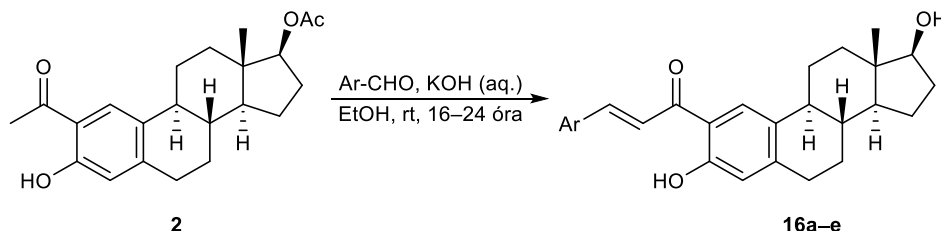
#### 4.2. Ösztradiol-flavonoid hibridek előállítása<sup>148</sup>

A kísérleti munkánk következő részében az ösztránváz A-gyűrűjéhez kondenzált, változatos szubsztituenseket hordozó flavon-részlet kialakítását tűztük ki célul, melyet a megfelelő kalkonokon keresztül terveztünk előállítani. A retroszintetikus terveket a **42. ábra** mutatja be. Az átalakítások kiindulási anyaga azonos a 4.1. alfejezetben tárgyalt 2-acetil-ösztradiol-17 $\beta$ -acetáttal (**2**), így annak szintézisét nem részletezem újra.



**42. ábra:** Az ösztránvázás flavonoidok előállításának retroszintetikus terve

Az  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok előállítását elsőként az irodalmi előzményben is ismertetett, gyakran alkalmazott *Claisen-Schmidt* kondenzációval próbáltuk elvégezni. Ennek megfelelően a kiindulási metilketont (**2**) erősen lúgos etanolos közegben reagáltattuk benzaldehiddel, annak *para*-szubsztituált származékaival, illetve heteroaromás aldehidekkel (**43. ábra**). A kezdeti próbálkozások biztató eredményeket mutattak, méretnövelt reakciók esetén is jó hozamértékeket tudtunk elérni oszlopkromatográfias tisztítást követően (69–86%). Ez alól szembetűnő kivételt képezett a *para*-brómbenzaldehiddel készített **16c**, mely a reakció alatt végig csapadékos maradt, és a reakciókörülmények változtatására (hőmérséklet és reakcióidő növelése, oldószer cseréje) sem mutatott javulást a hozamérték (24%) tekintetében. Az alkalmazott erősen bázikus közeg hatására a 17-es acetát védőcsoport minden esetben elhidrolizált és a megfelelő 17-OH vegyület képződött.



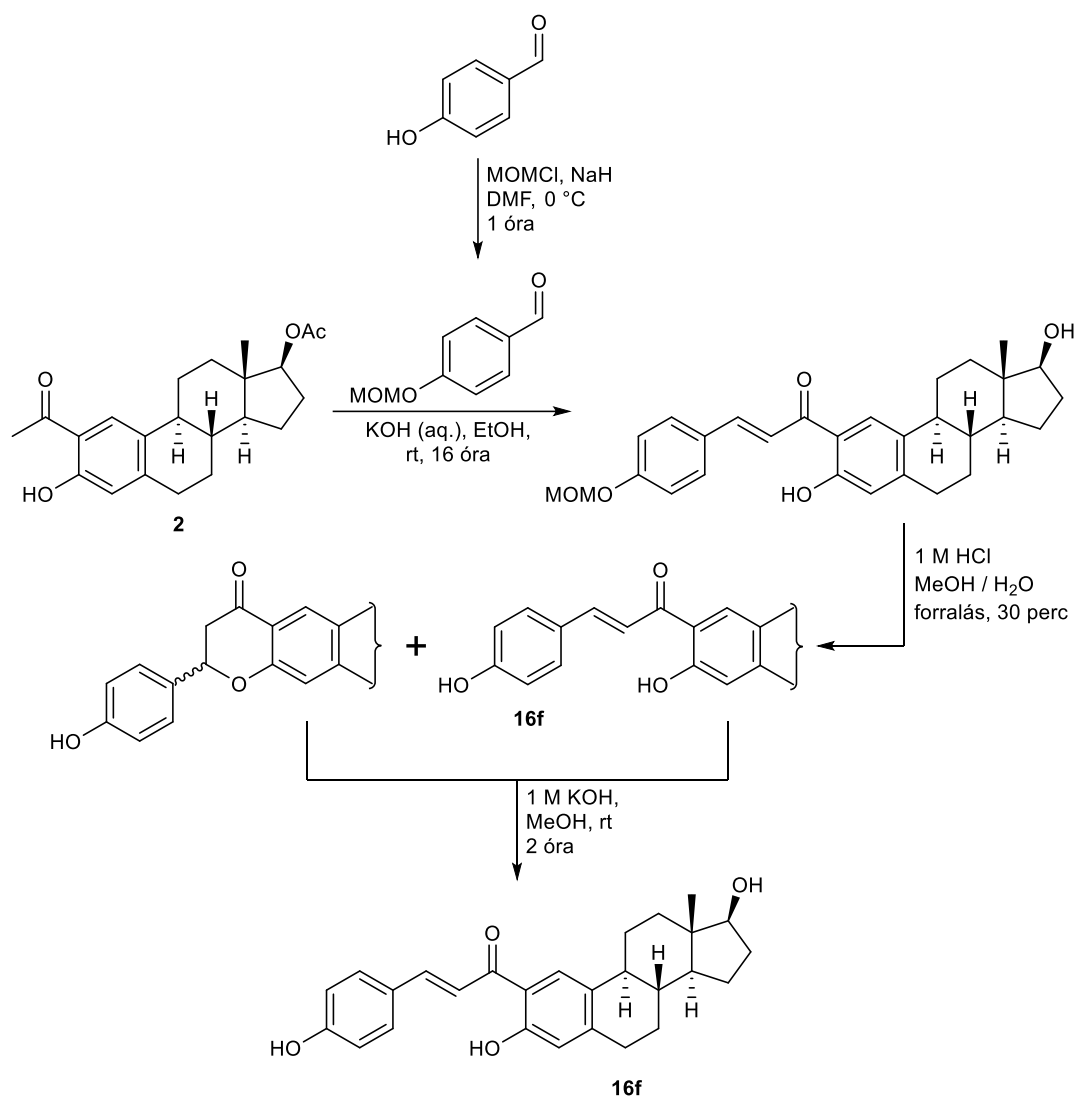
Termék	Ar	Hozam (%)
<b>16a</b>		78
<b>16b</b>		86
<b>16c</b>		24
<b>16d</b>		69
<b>16e</b>		74

**43. ábra:** A *Claisen-Schmidt* kondenzációval nyert kalkonok

Az így nyert intenzív sárga színű kristályos termékek  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumai teljes összhangban voltak a feltételezett szerkezettel. Az  $\alpha,\beta$ -telítetlen keton kettős kötésű szénatomjain lévő protonok 7,6 és 7,9 ppm körüli dublett jeleinek csatolási állandója 15–16 Hz-nek adódott minden esetben, mely – a nemzetközi irodalommal összhangban – a *transz*- és egyben a termodinamikailag stabilabb izomer keletkezésének bizonyítéka; a *cisz*-izomert nem tudtuk izolálni a reakcióelegyből. Az oszlopkromatográfiás tisztítás során még egy jól definiált melléktermék volt elkülöníthető kis mennyiségben: ezt telített gyűrűs flavanonként azonosítottuk, ami feltehetően a bázikus közeg hatására végbemenő *oxa-Michael* addícióban keletkezett.

A reakciósort ezt követően OH és OMe csoportokat tartalmazó aromás aldehidekre is szerettük volna kiterjeszteni, az irodalmi előzményeknek megfelelően ugyanis ezektől a származékoktól jó ráksejtosztódás-gátló hatást vártunk. A *Claisen-Schmidt* kondenzációt megismételtük *para*-hidroxibenzaldehiddel, de ebben az esetben a 17-es acetát védőcsoport bomlásán kívül semmilyen egyéb átalakulást nem tapasztaltunk. A reakciót próbáltuk melegítéssel, oldószer cserével, egyéb szerves vagy szervetlen bázis alkalmazásával elvégezni, de a megfelelő kalkont ezzel a módszerrel nem tudtuk előállítani. Az alternatív szintetikus útvonalak sem vezettek eredményre; a reakciót ásványi savakkal megismételve is csupán a 17-es acetát észterhidrolízisét figyeltük meg. Erős Lewis-savak ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ) jelenlétében ugyanakkor egy komplex, sötét reakcióterméket nyertünk melyből lehetetlen volt izolálni a kalkont. Ugyan a 4-metoxibenzaldehiddel az aldol-kondenzációt könnyen végre tudtuk hajtani, annak demetilézése  $\text{BBR}_3$ -dal abszolút vízmentes körülményeket és inert atmoszférát igényelt. Az ilyen irányú próbálkozásunk során hosszú reakcióidőre (> 24 óra) volt szükség, és a  $\text{BF}_3$ -hoz hasonlóan szintén egy összetett termékelegyet nyertünk, amelyből csak nyomokban sikerült tisztán izolálni a kívánt  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketont.

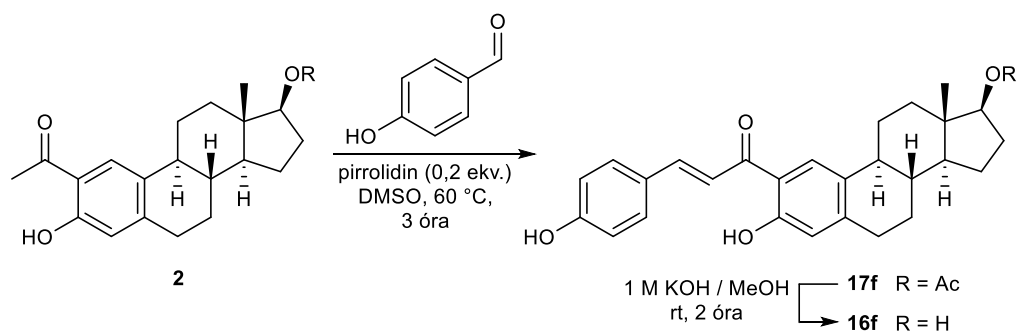
A fentiek tükrében elkerülhetetlennek tűnt védőcsoport(ok) használata, és az egyes részlépések során alkalmazott reakciókörülmények figyelembevételével végül a metoximetil (MOM) csoport mellett döntöttünk. Az OH-csoportok védését gyorsan és gyakorlatilag kvantitatívan végre tudtuk hajtani klórmetil-metiléterrel, DMF-ben nátrium-hidrid bázis jelenlétében. Az előkísérletek során a kiindulási szteroid (**2**) 3-OH csoportját is védtük, de erről a későbbiekben kiderült, hogy teljesen felesleges, a *Claisen-Schmidt* reakcióhoz elegendő csupán az aldehid fenolos OH-jára bevinni a védőcsoportot. Az aldol-kondenzáció a 4-metoximetoxi-benzaldehiddel már jól ment, így a MOM-védett kalkont oszlopkromatográfiás tisztítást követően 79%-os hozammal nyertük (**44. ábra**).



**44. ábra:** A *para*-helyzetben OH csoportot tartalmazó kalkon szintézise védőcsoport felhasználásával

A védőcsoport eltávolítása vizes-metanolos sósavval szobahőmérsékleten is elvégezhető volt, de több mint 24 óra alatt, míg a reakcióelegyet forralva mindössze 30 perc is elegendő volt a teljes konverzióhoz. A savkatalizált gyűrűzárás *oxa-Michael* addíció révén ebben az esetben is megfigyelhető volt, de szemben a korábban tapasztaltakkal ebben az esetben már a kívánt kalkonnal összemérhető mennyiségben keletkezett a flavanon melléktermék. Utóbbi erős bázisok hatására, reverzibilis reakcióban gyűrűnyitásra készíthető,<sup>149</sup> így végső soron a flavonképződés nem volt jelentős hatással a kalkon hozamára (**44. ábra**). Bár az egyedi részlépések hozamai jók, esetenként közel kvantitatívak, a sok részlépés valamint a többszörös oszlopkromatográfiai tisztítás elkerülhetetlensége miatt a **16f** származék végső hozam 68%-nak adódott.

A fenti reakcióséma igen nagy hátránya a védéshez használt klórmetil-metiléter erős karcinogén volta. Ezt a problémát szerettük volna megkerülni egy alternatív előállítású útvonallal, és a sikeresen végrehajtott kalkon-flavanon interkonverzió alapján életképes ötletnek gondoltuk a kalkon helyett a flavanon célzott szintézisét megvalósítani. Hasonló átalakítások ismertek a szakirodalomban,<sup>150,151</sup> így ezeket próbáltuk meg adaptálni a céljainkhoz. Ennek megfelelően a kiindulási szteroidot (**2**) és 4-hidroxibenzaldehydet dimetil-szulfidban (DMSO) oldottuk, és katalitikus (0,2 ekvivalens) mennyiségű pirrolidint adtunk az elegyhez (**45. ábra**). A VRK-s követés alapján a reakció már szobahőmérsékleten is ment, de mégis a 60 °C-os reakcióhőmérsékletet találtuk optimálisnak, mivel ekkor 3 óra elegendő volt a kiindulási szteroid teljes konverziójához. Magasabb hőmérsékleten jelentőssé vált a melléktermék-képződés. A pirrolidin az *oxa-Michael* addíció jó katalizátorának bizonyult, a reakcióelegy igen jelentős, kb. 1:1 arányban tartalmazta a kalkont (**17f**) és a gyűrűs flavanont is. Az amin mennyiségének növelése nem javított a reakciósebességen, csupán a ciklizációs reakciónak kedvezett, csökkentése esetén pedig nőtt a reakcióidő. A reakció során valószínűleg az aldehid és a pirrolidin kondenzációjából keletkező énamin támad a kiindulási szteroid (**2**) ketocsoportjára, hasonlóan a *Stork*-féle acilezési és alkilezési reakciókhoz.<sup>151</sup> A pirrolidin-DMSO rendszer a 17-es acetát észtert érintetlenül hagyja, ami előny lehet a további átalakításoktól függően.

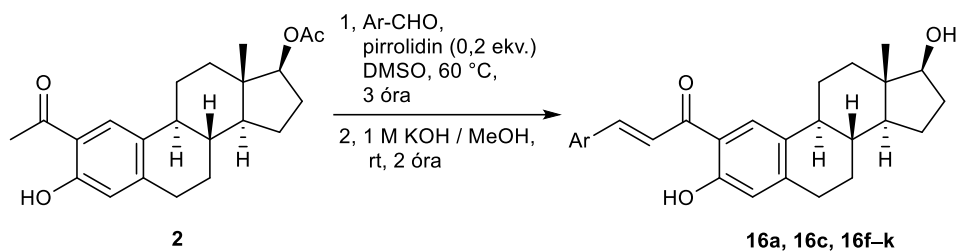


**45. ábra:** Hidroxibenzaldehyddel végrehajtott pirrolidinkatalizált kalkonképzési reakció

A reakciókeveréket 1 M KOH metanolos oldatában, szobahőmérsékleten kevertetve a flavanon ebben az esetben is felnyílt a 17-dezacetilezéssel egyidőben, így a kívánt kalkont (**16f**) szintén 68%-kal tudtuk izolálni oszlopkromatográfiát követően.

Összehasonlításként a pirrolidinnel katalizált reakciót megismételtük benzaldehyddel és *para*-brómbenzaldehyddel is. Előbbi esetben a hozamérték (73%) mindössze pár százalékkal maradt el a *Claisen-Schmidt* kondenzációtól (78%, **43. ábra**), a brómozott aldehid esetén viszont több mint kétszeres hozamnövekedést (24% helyett 58%) értünk el

oszlopkromatográfiás tisztítást követően. A pirrolidin-katalízissal tehát elkerülhető volt a klórmetil-metiléter használata, a reakciókat kevesebb lépésben, gyorsabban el tudtuk végezni, ráadásul a hozamértékek is hasonlóknak vagy jobbnak adódtak, mint az aldol-kondenzáció esetén. Mindezek miatt a továbbiakban ezt a reakciókörülményt alkalmaztuk, hogy az előállított vegyületek körét kibővítsük OH, OMe és a két csoportot vegyesen tartalmazó származékokra. A szintetizált anyagokat és hozamértékeiket a **46. ábra** foglalja össze.

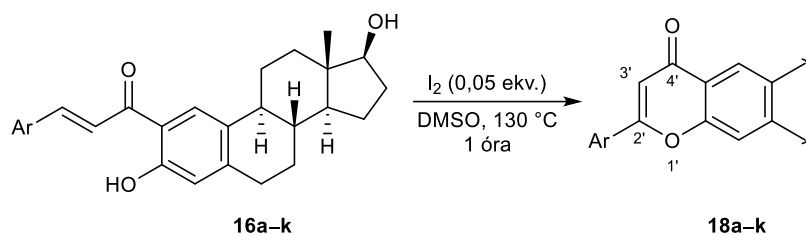


Termék	Ar	Hozam (%)
<b>16a</b>		73
<b>16c</b>		58
<b>16f</b>		68
<b>16g</b>		79
<b>16h</b>		60
<b>16i</b>		59
<b>16j</b>		63
<b>16k</b>		55

**46. ábra:** Pirrolidinkatalízissal előállított kalkonok

Munkánk következő fázisában a kalkonokat a megfelelő ösztradiol-flavon hibridekké kívántuk alakítani oxidatív ciklizáció segítségével. A szakirodalmi előzmények alapján ezt az átalakítást jódkatalizált kaszkádreakcióban terveztük elvégezni, DMSO oldószerben, mely egyben reagensként is viselkedik a gyűrűzárás során (**47. ábra**).<sup>152</sup> A

reakciókörülmények feltérképezése céljából a **16a** kalkonnal végeztünk modellreakciókat. A szteroid DMSO-val készült oldatához 0,1 ekvivalens elemi jódot adtunk, és először a reakcióhőmérséklet hatását vizsgáltuk. Ennek során végül a 130 °C-ot találtuk optimálisnak, ugyanis alacsonyabb értékeknél nagyon megnövekedett a reakcióidő, míg magasabb hőmérsékleteken igen jelentőssé vált a melléktermék-képződés, és kimondottan nehezen tisztítható termékelegyet kaptunk.



Termék	Ar	Hozam (%)
<b>18a</b>		91
<b>18b</b>		79
<b>18c</b>		89
<b>18d</b>		87
<b>18e</b>		70
<b>18f</b>		67
<b>18g</b>		68
<b>18h</b>		79
<b>18i</b>		81
<b>18j</b>		66
<b>18k</b>		76

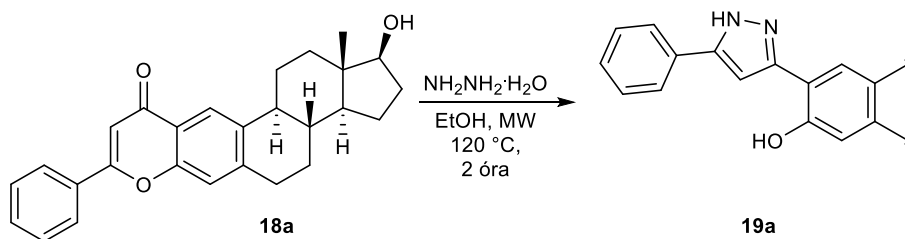
**47. ábra:** A kalkonok jódkatalizált gyűrűzárási reakciója



A hozzáadott jód mennyiségének hatását is vizsgáltuk, és az tapasztaltuk, hogy a 0,02 ekvivalens szintén hosszú reakcióidőt igényelt, míg 0,1 ekvivalens felett már zavaróvá válhat a flavonyűrű jódozódásának lehetősége,<sup>153</sup> így az optimális mennyiséget a kiindulási kalkonhoz viszonyított 0,05 ekvivalensben állapítottuk meg. A fenti körülmények mellett kb. 1 óra alatt kiváló hozamot értünk el (**18a**, 91% oszlopkromatográfiás tisztítást követően), így a többi flavont (**18b–k**) ugyanígy állítottuk elő; az eredményeket a **47. ábra** mutatja be.

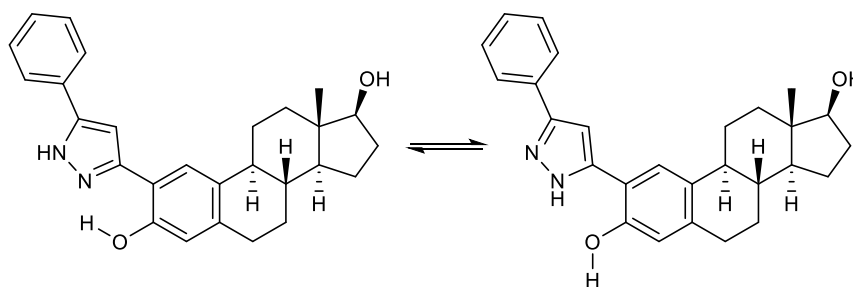
A szintetizált flavonok <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR szerkezetanalízise a feltételezett szerkezetekkel teljes egyezést mutatott. A gyűrűzárást a protonspektrumon 6,8 ppm körül megjelenő szingulett jel támasztotta alá, mely a flavonyűrű ketocsoport melletti (3'-H) hidrogénjéhez rendelhető. További bizonyíték volt a 3-OH csoporthoz tartozó csúcs hiánya. A <sup>13</sup>C-APT NMR spektrumon 173 ppm körülre tolódott el a C-4' negatív karbonil szénjele, és a kalkonokhoz képest a C-2' terciér helyett kvaterner csúcsot adott, mely szintén a sikeres oxidatív gyűrűzárás bizonyítékaként szolgált.

A 4.1 alfejezetben bemutatott pirazolokhoz (**6a–c**) hasonló származékok állíthatók elő mind a kalkonokból, mind a flavonokból. Előbbiek esetén először a pirazolingyűrűt szükséges kiépíteni,<sup>107</sup> amelynek heterogyűrűjét oxidálva nyerhető a kívánt pirazol, a flavonok esetén ugyanakkor egyetlen lépésben is kivitelezhető ez az átalakítás.<sup>154</sup> Érdeemesnek gondoltuk megvizsgálni utóbbi reakció alkalmazhatóságát az általunk előállított szteroidokra, hiszen így lehetséges lett volna még tovább bővíteni a molekulakönyvtárat. A **18a** flavont ennek megfelelően etanolban hidrazin-hidrát jelenlétében forraltuk, de még 24 óra reakcióidőt követően is alig tapasztaltunk átalakulást a VRK-s követés során. A reakciót megismételtük MW besugárzást alkalmazva, és 120 °C-on sikerült előállítani a kívánt pirazolt (**19a**), de a reakció még így is 2 órát, és nagyon nagy (10 ekvivalens) hidrazin-hidrát felesleget igényelt (**48. ábra**). A hozam oszlopkromatográfiás tisztítást követően 78%-nak adódott.



**48. ábra:** Ösztránvázis flavon-pirazol átalakítás MW melegítés segítségével

A kapott pirazol (**19a**) érdekes viselkedést mutatott az NMR mérések során; a frissen készített minta a protonspektrum aromás tartományában jelkettőződést mutatott, kb. 2:1 arányban, de az összesített integrál pontosan kiadta a molekula szerkezetét. Mivel a szénspektrum nagy zajjal volt terhelt (bár az egyes csúcsok kivehetők voltak), a mintát újból megmértük, ám az új mérések során már jelösszeolvadást tapasztaltunk, és furcsa módon a szerek aromás jelei szinte teljesen eltűntek a spektrumból. Előbbi jelenségre triviális magyarázat a tautomeria, feltehetően a DMSO-ban oldott minta elvizesedése felgyorsítja a két izomer interkonverzióját és jelkoaleszcenciát okoz (**49. ábra**), utóbbira viszont nem tudunk logikus magyarázatot adni. A minta bomlása kizárható, a VRK-s ellenőrzés alapján nem történt átalakulás állás közben.



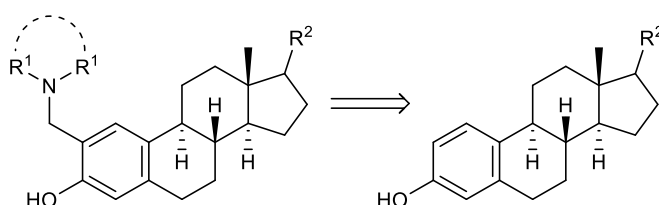
**49. ábra:** A szteroidális pirazol **19a** lehetséges tautomerei

Bár a  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR és az ESI-MS mérések alapján egyértelműen sikeres volt a szintézis, a további származékok előállítását mégis elvetettük. Ennek fő okai, hogy a reakció MW besugárzás mellett is hosszú reakcióidőt igényelt, rendkívül nagy reaktánsfeleslegre volt szükség a termék előállításához, az anomális NMR viselkedés jelentősen megnehezítette a szerkezetigazolást, valamint az előzetes biológiai vizsgálatok eredményei alapján a pirazol (**19a**) gyakorlatilag teljesen hatástalannak bizonyult.

Az kalkonokat (**16a–k**) és a flavonokat (**18a–k**) is *in vitro* farmakológiai vizsgálatokra küldtük együttműködő partnereink részére. Az eredményekről részletesebben szintén a 4.4-es alfejezet fog beszámolni.

### 4.3. 2-Aminometil-öszttron és származékainak szintézise<sup>155</sup>

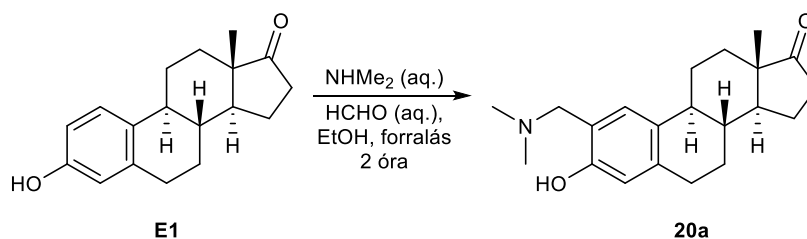
A kísérleti munkám befejező részeként nyíltláncú és ciklusos 2-aminometilezett öszttránvázas szteroidokat szeretnénk volna előállítani. A kívánt vegyületet – az irodalmi előzmények alapján – többkomponensű reakciók révén terveztük szintetizálni, az **50. ábra** szerint.



**50. ábra:** A többkomponensű aminometilezési reakciók retroszintetikus terve

Az ilyen típusú módosítások előnye hogy egyetlen lépésben elvégezhetők, nem igénylik drága vagy érzékeny vegyszerek használatát, cserébe várhatóan nem is teljesen szelektívek.

A *Mannich*-reakció feltérképezése céljából először egyszerű aminokkal végeztünk modellreakciókat. Először öszttront (**E1**) etanolban, formalin és dimetil-amin vizes oldatának jelenlétében forraltunk, és a VRK-s követés alapján mindössze 2 óra alatt teljes konverziót tapasztaltunk. Főtermékként a 2-es helyzetben szubsztituált **20a** származék képződött (**51. ábra**), míg melléktermékként a 4-es izomert izoláltuk kis mennyiségben. Oszlopkromatográfiás elválasztásukat követően a **20a** tercier amin hozama 85%-nak adódott. A reakció során 16-os helyzetben szubsztituált melléktermék keletkezését nem figyeltük meg.



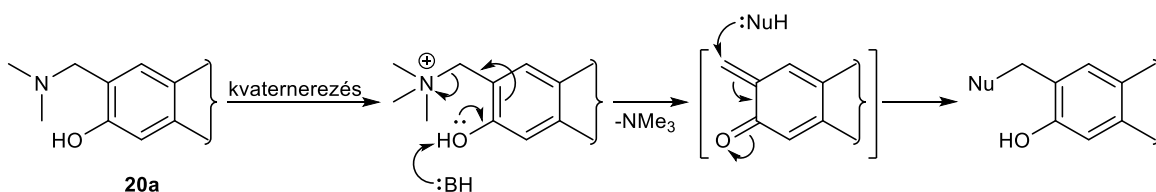
**51. ábra:** Öszttronon végrehajtott *Mannich*-reakció dimetil-aminnal

A *Mannich*-reakció dimetil-aminnal MW besugárzás mellett még gyorsabban játszódott le, a kiindulási öszttron (**E1**) 100 °C-on 10 perc alatt teljesen átalakult. A későbbi méretnövelés szükségessége miatt ugyanakkor a továbbiakban az egyszerű forralás mellett döntöttünk. A végtermék még több grammos mennyiségben is könnyen tisztítható volt

egyszerű etanolos átkristályosítással. Vizsgáltuk az egyes formaldehid-források (formalin, paraformaldehid, 1,3,5-trioxán) hatását a reakciók lefutására, de nem figyeltünk meg különbséget közöttük.

A kezdeti eredményeken felbuzdulva több ciklusos szekunder amint is szerettünk volna felhasználni a vegyületkönyvtár bővítéséhez. A reakciókat pirrolidinnel, piperidinnel és morfolinnal is megismételtük, de jóval hosszabb, 24–48 órás forralást követően is látszódott a kiindulási **E1** foltja a VRK-n. A termékek elválasztása is nehezebb feladatnak bizonyult: egyrészt jelentősen több 4-es helyzetben szubsztituált termék keletkezett, másrészt a termékelegy tisztítása többszörös oszlopkromatográfiás tisztítást igényelt, ami a hozamértékekre (40–60%) is negatív hatással volt. A *Betti*-reakcióra tett kísérletek is kudarcba fulladtak, ösztron és ösztradiol esetén sem figyeltünk meg jelentős átalakulást több reagenspárra sem. A jobb szelektivitás és nagyobb hozamok reményében elvetettük a többkomponensű reakciókat, és megpróbáltuk a kívánt származékokat más reakcióséma szerint előállítani. A redukív aminálás egy megoldás lehet, azonban az ehhez szükséges 2-formilösztron vagy 2-formilösztradiol szintézise a Szteroidkémiai Kutatócsoport korábbi eredményei alapján csak 60% körüli hozamokkal hajtható végre, vagy rendkívül erős bázist (*szek*-butil-lítium) igényelne az előállítása. Alternatív megoldásként felmerült a hidroximetilezés, majd az OH-csoport továbbalakítása, valamint az aromás A-gyűrű halogénezése és aromás nukleofil szubsztitúciója is, de előbbi reakcióra minden próbálkozásunk kudarcba fulladt, az utóbbi transzformáció pedig tapasztalataink alapján szinte egyáltalán nem szelektív, és csak viszonylag alacsony hozamokkal végezhető el.

Egy érdekes, újszerű megközelítésnek gondoltuk a nukleofil addíciót *orto*-kinonmetidekre (oQM). A **20a**-hoz hasonló, aminometilezett fenolszármazékok kvaternerezést követően *Hofmann*-eliminációhoz hasonló reakcióba vihetők erős bázisok vagy fotokémiai reakció segítségével. A keletkező reaktív, *exo*-helyzetű kettős kötést tartalmazó oQM kiváló *Michael*-akceptor, és a rearomatizáció hajtóereje miatt változatos nukleofilekkel gyors reakcióba vihető (**52. ábra**).<sup>156</sup> Mivel érdemesnek gondoltuk alaposabban is megvizsgálni ezt a transzformációt, a **20a**-t nagyobb mennyiségben is előállítottuk.

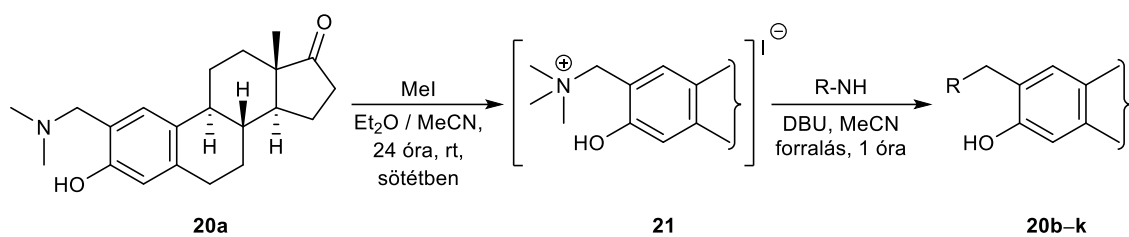


**52. ábra:** Reakcióterv *Michael*-addícióra a **20a**-ból bázikus közegen képzett oQM-re

A kvaternerezéshez a szteroid (**20a**) dietil-éteres/acetonitriles oldatát metil-jodid felesleg jelenlétében állni hagytuk 24 órán át. A reakció szobahőmérsékleten is gyakorlatilag kvantitatív, de fénytől elzárva, sötétben kell végrehajtani, különben a só fotokatalitikus bomlást szenved, és a termék oQM-en keresztül önmagával dimerizálódhat. Az átalakítás az oldószer összetételére is érzékeny, tiszta éterben rosszul oldódik a kiindulási szteroid, viszont tiszta acetonitrilben erőteljes sárgulás tapasztalható. Az éter/acetonitril 4:1 arányú elegye bizonyult az ideálisnak, a keletkező ammónium-só (**21**) éterfelesleg hatására teljesen kicsapható volt az oldatból, így a terméket szűréssel könnyedén tudtuk izolálni.

A következő lépésben a szteroid kvaterner ammónium-sót (**21**) modellreakcióban pirrolidinnel reagáltattuk, erős, nem nukleofil bázisok jelenlétében, acetonitrilben forralva. A reakciót tetrametil-etilén-diaminnal (TMEDA) végezve már 3 óra elteltével teljes konverziót tapasztaltunk, a VRK-s követés alapján egy jól definiált termék keletkezett, melyet oszlopkromatográfiás tisztítást követően a kívánt pirrolidin-származékként (**20b**) azonosítottunk. A bázis hatását is vizsgálni kívántuk, így a reakciót megismételtük kálium-hidroxiddal valamint 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-énnel (DBU) is. Előbbi esetén melléktermék-keletkezést figyeltünk meg, amely nagy valószínűséggel a 2-hidroximetilezett származék lehetett, de ezt nem izoláltuk. A DBU ugyanakkor a TMEDA-nál jobb választásnak bizonyult, mivel 1 órával rövidebb reakcióidő elegendő volt az azonos hozam (85%) eléréséhez, ugyanakkor az idő növelésével ezt nem tudtuk tovább javítani. Az optimális reakciókörülmények birtokában a fenti átalakítást megismételtük számos szekunder aminnal, az eredményeket az **53. ábra** foglalja össze. Fontos megjegyezni hogy a **20i** vegyületet nem közvetlenül, hanem a *terc*-butoxikarbonil-védett **20e**-ből (annak jóval könnyebb kezelhetősége miatt) trifluorecetsavas védőcsoport-eltávolítással nyertük. Érdemes még kiemelni a **20j** vegyületet is, ugyanis ezt közvetlenül prolinnal végrehajtott reakcióban tudtuk előállítani, vagyis nem volt szükség a szabad karboxilcsoport védelmére. Az összesített hozamok (62-89%) összemérhetők, vagy jobbak a *Mannich*-reakcióhoz képest, továbbá a 4-es izomer keletkezésével sem kellett számolni (kivéve a **20a** vegyületet), ami a tisztítást is jelentősen megkönnyítette.

Anilinnel is megkíséreltük az oQM-re történő *Michael*-addíciót, de a végtermék instabilisnek bizonyult, szilikagélen bomlott, így nem tudtuk tisztán izolálni. Bár primer aminok esetén a diszubsztitúcióval is számolni kell, ami a reagensek adagolásának sorrendjét felcserélve visszaszoríthatónak bizonyult, ennek ellenére csak szekunder aminok használata mellett maradtunk.



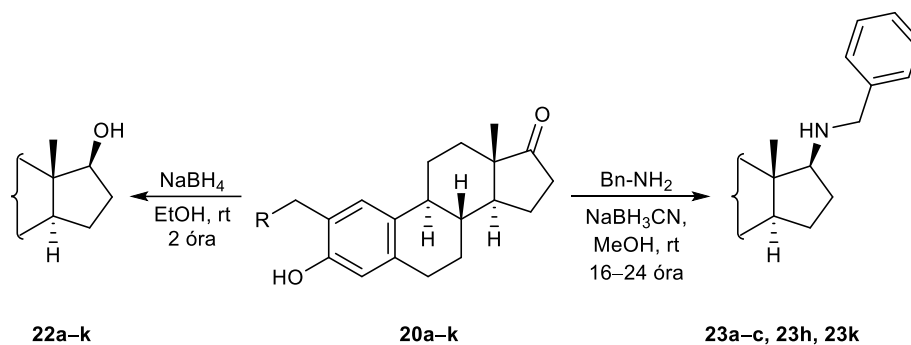
Termék	R	Hozam (%)
20b		85
20c		89
20d		79
20e		82
20f		53
20g		62
20h		71
20i		70 <sup>a</sup>
20j		76
20k		75

<sup>a</sup> Három lépés után, a kiindulási **20a**-ra számolva, **20e**-n keresztül

### 53. ábra: Az *oQM* intermediereken keresztül előállított terciér aminok

Mivel a szteránváz 17-es ketocsoportja az elvégzett reakciók során érintetlen maradt, logikus lépésnek tűnt a vegyületeket további átalakításoknak alávetni, és ily módon bővíteni a vizsgált vegyületkönyvtárat. Ennek megfelelően az összes származékot nátrium-bórhidrides redukciónak vetettük alá etanolban, szobahőmérsékleten, és sztereoselektíven, jó hozamokkal kaptuk a kívánt 17 $\beta$ -hidroxi származékokat (**22a–k**). Az együttműködő partnereink kérésére, releváns gyógyszerkémiail paraméterek (például log*P*, teljes poláris felszín terület) *in silico* modellezését követően egyes vegyületek 17-benzilezett variánsait is

előállítottuk. Ennek megfelelően a **20a–c**, **20h** és **20k** vegyületeken *Borch*-féle redukzív aminálást végeztünk metanolban, szobahőmérsékleten, benzil-amin és nátrium-cianobórhidrid jelenlétében. A kívánt termékeket (**23a–c**, **23h** és **23k**) 16–24 óra kevertetést követően nyertük, a ketocsoporton végrehajtott transzformációkat pedig az **54. ábra** foglalja össze.



Vegyület (20, 22, 23)	R	Hozam (22) (%)	Hozam (23) (%)
<b>a</b>		91	64
<b>b</b>		88	61
<b>c</b>		87	66
<b>d</b>		78	-
<b>e</b>		91	-
<b>f</b>		83	-
<b>g</b>		81	-
<b>h</b>		69	71
<b>i</b>		70	-
<b>j</b>		86	-
<b>k</b>		88	56

**54. ábra:** Az ösztránvázis ketoaminok továbbalakításai

Az  $^1\text{H-NMR}$  spektrumok aromás tartományában megjelenő két szingulett jel, melyek a szteránvázhhoz rendelhetők, egyértelmű bizonyítékai a 2-es helyzetű szubsztitúciónak. A 3,5–3,7 ppm eltolódásnál jelentkező multipllett a metilén-linkerhez kapcsolható, a **20**-as vegyületeknél pedig jól látható a  $^{13}\text{C-APT}$  spektrumon a karbonil szén jele 220 ppm körül, mely teljesen eltűnik a **22**-es és **23**-as származékok esetén. A különböző oldalláncokból származó jelek egyértelműen hozzárendelhetők, továbbá a várt jelalakok is teljes összhangban vannak a molekulák feltételezett szerkezetével. Az összes előállított vegyületet (**20a–k**, **22a–k**, **23a–c**, **23h** és **23k**) *in vitro* farmakológiai vizsgálatokra átadtuk együttműködő partnereinknek.

#### 4.4. Az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok eredményei

Az előállított anyagok *in vitro* sejtszétválasztási vizsgálatait a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Karának Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékén, illetve a Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében végezték el MTT assay segítségével.<sup>157</sup> A mérésekhez többféle daganatos ráksejtvonalat használtak, változatos koncentrációértékek mellett, kontrollként pedig egészséges fibroblasztok szolgáltak. Az  $\text{IC}_{50}$  értékeket dózis-hatás görbék alapján számolták.

A szteránvázas és kismolekulás formilpirazolok (**6a–c**, **9a–c**, **13a–c**), azok származékai (**7a–c**, **8a–c**, **10a–c**, **14a–c** és **15a–c**) és a kiindulási előanyagaik (**2**, **12**) antiproliferatív hatását MRC-5 egészséges fibroblaszt, MCF-7 mellrák, HeLa méhnyakrák és kétféle prosztaták (PC-3 és DU-145) sejtvonalon vizsgálták; a referencia vegyület a ciszplatin volt. 2,5  $\mu\text{M}$  koncentráció mellett a legtöbb szteroid ráksejtszétválasztás-gátló hatást mutatott, míg a kismolekulás párjaik többsége gyakorlatilag inaktív volt. Kivételt képezett a **14b** és a **15a**, melyek szelektív és erős gátlóhatást fejtettek ki a DU-145 prosztatákos sejtekre, és a **13c** amely MCF-7, PC-3 és DU-145 sejtvonalakon is aktív volt, de utóbbi molekula szteroid párja (**6c**) még jobbnak bizonyult. Az aromás gyűrű szubsztitúciós mintázata is jól láthatóan befolyásolta az eredményeket: a *para*-klórozott származékok jellemzően alacsonyabb sejt viabilitást okoztak, de ezt a szelektivitás rovására érték el, míg a 17-es helyzetű dezacetilezés ennek éppen az ellenkezőjét eredményezte. Összességében elmondható hogy a szteránváz jelentősen javított a hatásereőségen és a szelektivitáson is (emiatt a későbbiekben elhagytuk a kismolekulás analógok szintézisét), utóbbit viszont



csökkentette az aromás gyűrű szubsztitúciója. Néhány kiválasztott vegyület  $IC_{50}$  értékeit mutatja be a **2. táblázat**.

**2. táblázat.** Az MTT assay alapján aktívnak bizonyult vegyületek és a referencia ciszplatin  $IC_{50}$  értékei

Vegyület	$IC_{50}$ ( $\mu M \pm$ szórás)				
	MRC-5	PC-3	DU-145	MCF-7	HeLa
<b>6a</b>	5,90 $\pm$ 1,0	3,63 $\pm$ 1,0	6,93 $\pm$ 1,0	4,49 $\pm$ 1,0	4,18 $\pm$ 1,0
<b>6c</b>	4,76 $\pm$ 1,1	2,14 $\pm$ 1,1	3,37 $\pm$ 1,0	1,99 $\pm$ 1,1	5,32 $\pm$ 1,1
<b>8a</b>	6,41 $\pm$ 1,1	4,22 $\pm$ 1,0	5,66 $\pm$ 1,0	4,94 $\pm$ 1,0	1,55 $\pm$ 1,0
<b>9a</b>	5,12 $\pm$ 1,0	3,05 $\pm$ 1,0	6,46 $\pm$ 1,0	5,03 $\pm$ 1,0	4,09 $\pm$ 1,0
<b>9a</b>	5,53 $\pm$ 1,0	5,08 $\pm$ 1,0	4,82 $\pm$ 1,0	5,34 $\pm$ 1,0	3,39 $\pm$ 1,0
<b>10a</b>	>7,00 $\pm$ 1,0	2,90 $\pm$ 1,3	>7,00 $\pm$ 1,0	6,80 $\pm$ 1,0	4,30 $\pm$ 1,0
<b>12</b>	>7,00 $\pm$ 1,2	>7,00 $\pm$ 1,4	>7,00 $\pm$ 1,2	>7,00 $\pm$ 1,2	3,60 $\pm$ 1,2
<b>13a</b>	6,26 $\pm$ 1,1	4,30 $\pm$ 1,0	5,62 $\pm$ 1,0	5,17 $\pm$ 1,0	2,20 $\pm$ 1,1
<b>13c</b>	5,72 $\pm$ 1,1	4,39 $\pm$ 1,0	7,45 $\pm$ 1,0	4,12 $\pm$ 1,0	6,23 $\pm$ 1,0
<b>14b</b>	>7,00 $\pm$ 1,2	>7,00 $\pm$ 1,5	2,70 $\pm$ 1,1	>7,00 $\pm$ 1,0	>7,00 $\pm$ 1,1
<b>15a</b>	>7,00 $\pm$ 1,5	4,70 $\pm$ 1,0	1,41 $\pm$ 1,1	6,83 $\pm$ 1,1	>7,00 $\pm$ 1,1
<b>ciszplatin</b>	34,3 $\pm$ 1,0	>330 $\pm$ 1,0	116,1 $\pm$ 1,1	>330 $\pm$ 1,0	297,1 $\pm$ 1,0

Az előállított flavonoid-hibrideket (**16a–k** és **18a–k**), valamint a belőlük képzett pirazolt (**19a**) azonos körülmények mellett, ugyanazon sejtvonalakon vizsgálták. A kalcinonok alacsony koncentrációk esetén – némileg váratlanul – szinte teljesen hatástalannak bizonyultak, még az OH- és OMe-csoportokat tartalmazó származékok sem mutattak számottevő biológiai aktivitást. A flavonok közül a **18a–c** és **18i** vegyületek bizonyultak hatásosnak, de utóbbi vegyület szelektivitása jelentősen elmaradt a többitől, az egészséges fibroblaszt MRC-5 sejtek osztódását is gátolta. Ebben az esetben is a formilpirazolokhoz hasonló konklúziók vonhatók le, vagyis az aromás gyűrű szubsztitúciója általában véve rontott a hatáserősségen és a szelektivitáson is. A mérések során a ciszplatinon kívül alkalmazott apigenin és ösztadiol referenciák az adott körülmények között nem fejtettek ki antiproliferatív hatást. Az elvégzett MTT assay alapján kiválasztott vegyületek  $IC_{50}$  értékeit a **3. táblázat** mutatja be.

**3. táblázat.** *A viabilitási vizsgálatok alapján kiválasztott szteránvázias flavonok és a referencia ciszplatin IC<sub>50</sub> értékei*

Vegyület	IC <sub>50</sub> (μM ± szórás)				
	MRC-5	PC-3	DU-145	MCF-7	HeLa
<b>18a</b>	10,5 ± 1,1	6,2 ± 1,1	5,6 ± 1,0	5,6 ± 1,0	3,9 ± 1,1
<b>18b</b>	9,5 ± 1,0	8,7 ± 1,0	9,7 ± 1,1	8,0 ± 1,0	6,3 ± 1,0
<b>18c</b>	>10	9,5 ± 1,1	6,2 ± 1,2	7,8 ± 1,1	6,9 ± 1,0
<b>ciszplatin</b>	32 ± 1,2	>330	118 ± 1,1	296 ± 1,1	>330

A 2-es helyzetben aminometil-csoportot tartalmazó vegyületeket HeLa méhnyak-, A-2780 petefészek- és MDA-MB-231 emlőrákos sejtvonalakon, továbbá NIH/3T3 egér embrionális fibroblasztokon vizsgálták. Az ösztronszármazékok közül a **20a–c**, **20e** és **20k** vegyületek voltak hatékonyak, mindegyik jelentős aktivitást mutatott A2780 sejtvonalon, és a **20a**, **20c** és **20k** vegyületek a HeLa daganatos sejtek osztódását is képesek voltak gátolni. A **20k** ezen felül egyedülként az MDA-MB-231 sejtvonalon is antiproliferatív hatást fejtett ki. A redukcióval nyert 17β-OH analógok között a **22a**, **22b**, **22g** és **22k** származékok bizonyultak kiemelkedőnek, és a 17-ketocsoportot tartalmazó párjaikhoz képest jellemzően aktívabban viselkedtek. A **22a** például több, mint 15-ször erősebb gátlóhatást mutatott, továbbá a **22b** és **22e** vegyületek már a HeLa sejtvonalon is képesek voltak akadályozni a sejtosztódást. Ebben az esetben is egyedül a **22k** volt aktív az MDA-MB-231 sejtek ellen. A 17-es helyzetű benzilezés hatására ugyan igen erőssé válik az antiproliferatív hatás, de a szelektivitás gyakorlatilag teljesen elveszik. Az összes vizsgált származék (**23a–c**, **23h** és **23k**) minden sejtvonalon (beleértve az egészséges fibroblasztokat is) 6 μM-nál kisebb IC<sub>50</sub> értékeket mutatott.

Összességében tehát a dimetil-, dimetoxietán-, pirrolidin illetve *N-terc*-butoxikarbonilezett piperazin oldalláncot tartalmazó aminometilezett szteroidok voltak a legeredményesebb találatok. A 17-es benzil-származékok esetén ugyan egy nagy ugrás volt tapasztalható az IC<sub>50</sub> értékekben (feltehetően a jelentősen megnövekedett lipofilitás miatt), de a szelektivitás teljes hiánya miatt zsákutcának tekinthetők a további kutatások szempontjából. A **4. táblázat** foglalja össze a vizsgált vegyületek megfelelő sejtvonalakon elért IC<sub>50</sub> értékeit; referenciaként a szerkezetileg hasonló 2-metoxiösztradiolt (2ME2) használták.

**4. táblázat.** Az előzetes viabilitási vizsgálatok eredménye alapján kiválasztott 2-aminometilezett szteroidok IC<sub>50</sub> értékei daganatos és egészséges sejtvonalakon

Vegyület	IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>			
	NIH/3T3	HeLa	A-2780	MDA-MB-231
<b>20a</b>	30,72	16,35	20,67	-
<b>20b</b>	50,99	-	21,79	-
<b>20c</b>	23,52	19,78	18,26	-
<b>20e</b>	65,54	-	15,58	-
<b>20k</b>	34,89	10,50	32,82	17,61
<b>22a</b>	70,88	4,53	27,53	-
<b>22b</b>	30,79	8,08	-	-
<b>22e</b>	18,49	6,78	7,62	-
<b>22k</b>	24,24	7,38	13,92	14,28
<b>23a</b>	1,53	1,07	1,29	1,50
<b>23b</b>	5,32	5,09	3,39	4,50
<b>23c</b>	2,92	1,82	3,51	3,21
<b>23h</b>	1,18	3,68	2,50	1,16
<b>23k</b>	1,15	3,07	2,20	2,18
<b>2ME2</b>	2,53	1,15	0,70	1,35

<sup>a</sup> Csak akkor lett meghatározva, ha a sejtosztódás-gátlás 30 μM esetén legalább 50%-ot ért el

## 5. A felhasznált vegyszerek és módszerek általános leírása

A felhasznált reagenseket és oldószereket kereskedelmi forgalmazóktól (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, TCI, Molar Chemicals) vásároltuk, és további tisztítás nélkül használtuk őket. A mikrohullámú besugárzással végzett reakciókat egy CEM Discover SP reaktorban hajtottuk végre. Az olvadáspontokat egy SRS Optimelt digitális készüléken mértük és nem végeztünk rajtuk korrekciót. Az átalakításokat vékonyréteg-kromatográfiával követtük, amihez 0,2 mm vastag Kieselgel 60 F254 lapokat (Merck) használtunk. A kromatogramok előhívásához foszformolibdénsav vizes foszforsavoldatát vagy ánizsaldehid kénsavas ecetsavoldatát használtuk és hőlégfúvóval melegítettük a lapokat a foltok megjelenéséig. A reakciótermékek oszlopkromatográfiás tisztítását Kieselgel 60 (Merck, 40–63  $\mu\text{m}$  szemcseméret) álló fázissal töltött oszlopokon hajtottuk végre. Az összes eluensösszetételt térfogatszázalékban (v/v%) adtuk meg. Az NMR spektrumokat egy Bruker DRX 500-as készüléken vettük fel, szobahőmérsékleten,  $\text{CDCl}_3$  vagy  $\text{DMSO}-d_6$  oldószerekben, belső referenciának pedig tetrametilszilánt vagy az oldószerjeleket használtuk. A kémiai eltolódásokat ppm-ben, a csatolási állandókat ( $J$ ) Hz-ben adtuk meg. Az  $^1\text{H}$ -NMR spektrum jeleinek multiplicitását az alábbiak szerint jelöltük: s (szingulett), bs (széles szingulett), d (dublett), t (triplett), dd (dupla dublett) vagy m (multipllett). A  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumokat proton lecsatolással vettük fel, és APT pulzusszekvenciás technikát alkalmaztunk, így a szénatomhoz kapcsolódó protonok számának függvényében pozitív ( $\text{CH}_3$  és  $\text{CH}$ ) vagy negatív ( $\text{CH}_2$  és  $\text{C}$ ) jeleket kaptunk. A tömegspektrometriás mérésekhez a tiszta anyagokat acetronitrilben oldottuk, és egy Agilent 1290 Infinity II folyadékkromatográfiás pumpa révén egy Agilent 6470 tandem tömegspektrométer elektropray ionizációs kamrájába juttattuk. Az áramlási sebesség 0,5 mL/perc volt, és 0,1%-os hangysav- vagy ammóniaoldatot használtunk az ionizáció elősegítése céljából. A fragmentor feszültség 135 V volt, a spektrumokat pedig 200-tól 600  $m/z$  értékig vettük fel, valamint minden esetben korrigáltuk őket a háttérrel.

## 6. Az elvégzett reakciók részletes leírása

### 6.1. 2-Acetil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol-17-acetát szintézise (2)

Vízmentes AlCl<sub>3</sub>-ot (10,5 g, 78,6 mmol) száraz DKM-ban (75 mL) szuszpendáltunk jeges-vizes hűtés mellett. Acetil-kloridot (3,1 mL, 43,6 mmol) adagoltunk cseppenként a reakcióelegyhez, majd hagytuk keveredni 15 percet. Ezt követően ösztadiol-3-metiléter (5,0 g, 17,5 mmol) száraz DKM-os oldatát (25 mL) adtuk hozzá cseppenként kb. 10 perc alatt, majd negyed órát hagytuk keveredni 0 °C-on, utána hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. A kiindulási anyag és a 3-metiléter intermedier foltjainak eltűnését követően (VRK-s követés) a reakcióelegyet jégre öntöttük, és hagytuk keveredni 10 percet. A szerves fázist elválasztottuk, a vizes fázist pedig DKM-nal extraháltuk (2 × 50 mL). Az egyesített szerves fázisokat cc. NaCl oldattal mostuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A kapott sárga nyersterméket átkristályosítottuk forró metanolból vagy oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: DKM). A termék (2) tús, pelyhes fehér szilárd anyag, tömege 4,95 g (80%) lett. Op. 200–202 °C; C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> 356,46.

### 6.2. Általános szintézismódszer szteránvázas formilpirazolok (6a–c) előállítására

A kiindulási metilketon (2, 713 mg, 2,0 mmol) etanos oldatához (5 mL) vízmentes nátrium-acetátot (246 mg, 3,0 mmol) és (*para*-szubsztituált) fenilhidrazin-hidrokloridot (3,0 mmol) adtuk, majd 100 °C-on 30 percig MW besugárzásnak tettük ki. A reakcióedényt fagyasztószekrényben hagytuk lehűlni, a levált csapadékot (5a–c) pedig szűrtük és hideg metanollal mostuk. A következő lépésben POCl<sub>3</sub>-ot (1,0 mL, 10,7 mmol) adtuk DMF-hez (10 mL), jeges-vizes hűtés mellett. 15 perc kevertetést követően a hidrazonok (5a–c) DMF-es oldatát (5 mL) adtuk cseppenként a *Vilsmeier-Haack* reagenshez, majd 60 °C-ra melegítettük, és hagytuk keveredni 3 órát. A reakcióelegyet jeges vízre öntöttük, extraháltuk EtOAc-tal (3 × 25 mL), az egyesített szerves fázisokat mostuk cc. NaCl oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A nyerstermékeket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/DKM = 1:99).

### **6.2.1. 2-(1'-Fenil-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (6a)**

6.2. szerint 435 mg fenilhidrazin-hidrokloridot használtunk. A hidrazon (5a) sárga por, tömege 678 mg (76%) lett. A termék (6a) halványsárga por, tömege 550 mg (75%) lett. Op. 230–232 °C; C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 484,60.

### **6.2.2. 2-(4'-Formil-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (6b)**

6.2. szerint 475 mg 4-tolilhidrazin-hidrokloridot használtunk. A hidrazon (5b) sárga por, tömege 717 mg (78%) lett. A termék (6b) fehér por, tömege 607 mg (78%) lett. Op. 229–231 °C; C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 498,62.

### **6.2.3. 2-(4'-Formil-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (6c)**

6.2. szerint 539 mg 4-klórfenilhidrazin-hidrokloridot használtunk. A hidrazon (5c) törtfehér por, tömege 722 mg (75%) lett. A termék (6b) fehér por, tömege 560 mg (72%) lett. Op. 268–270 °C; C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 519,04.

## **6.3. Általános szintézismódszer a szteránvázis formilpirazolok redukciójára (7a–c)**

A 4-formilpirazol (6a–c, 0,30 mmol) etanoszuszpenziójához (10 mL) nátriumbórhidridet (45 mg, 1,2 mmol) adtunk. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül, majd vízre öntöttük és 10%-os sósavval semlegesítettük. A keletkező csapadékot leszűrtük, mostuk desztillált vízzel, megszártottuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: EtOAc/DKM = 5:95).

### **6.3.1. 3-(1'-Fenil-4'-hidroximetil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (7a)**

6.3. szerint 145 mg 6a-t használtunk. A termék fehér por, tömege 127 mg (87%) lett. Op. 257–259 °C; C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 486,60.

### **6.3.2. 3-(4'-(Hidroximetil)-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (7b)**

**6.3.** szerint 150 mg **6b**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 128 mg (85%) lett. Op. 254–256 °C; C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 500,64.

### **6.3.3. 3-(4'-(Hidroximetil)-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (7c)**

**6.3.** szerint 156 mg **6c**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 120 mg (77%) lett. Op. 288–290 °C; C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 521,05.

## **6.4. Általános szintézismódszer a szteránvázis formilpirazolok oxidatív laktonizációjára (8a–c)**

A 4-formilpirazol (**6a–c**, 0,30 mmol) acetonos szuszpenziójához (10 mL) *Jones*-reagenst adtunk ameddig annak vörösbarna színe megmaradt. A reakciókeveréket ezután szobahőmérsékleten kevertettük még 10 percet, majd vízre öntöttük (15 mL). A levált csapadékot extraháltuk EtOAc-tal (3 × 10 mL), és az egyesített szerves fázisokat mostuk cc. NaCl oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A nyerste mékeket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/hexán = 20:80).

### **6.4.1. 11β-Acetoxi-2-fenilpirazolo[3,4:4,5]pirano[2,3:3,2]ösztra-1,3,5(10)-trién-4(2H)-on (8a)**

**6.4.** szerint 145 mg **6a**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 106 mg (73%) lett. Op. 198–200 °C; C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 482,58.

### **6.4.2. 11β-Acetoxi-2-(4'-tolil)-pirazolo[3,4:4,5]pirano[2,3:3,2]ösztra-1,3,5(10)-trién-4(2H)-on (8b)**

**6.4.** szerint 150 mg **6b**-t használtunk. A termék törtfehér por, tömege 103 mg (69%) lett. Op. 264–266 °C; C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 496,61.

### **6.4.3. 11β-Acetoxi-2-(4'-klórfenil)-pirazolo[3,4:4,5]pirano[2,3:3,2]ösztra-1,3,5(10)-trién-4(2H)-on (8c)**

**6.4.** szerint 156 mg **6c**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 112 mg (72%) lett. Op. 283–285 °C; C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 517,02.

### **6.5. Általános szintézismódszer a 6a–c és 7a–c vegyületek dezacetilezésére (9a–c, 10a–c)**

A 4-formilpirazolokat (**6a–c**, 0,30 mmol) vagy azok redukált származékait (**7a–c**, 0,30 mmol) metanolban (10 mL) oldottuk, és KOH-ot (50 mg, 0,89 mmol) adtunk hozzá. A keletkező intenzív sárga színű oldatot szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán át, majd vízre öntöttük és 10%-os sósavval semlegesítettük. A leváló csapadékot szűrtük, mostuk desztillált vízzel és megszáritottuk.

#### **6.5.1. 2-(1'-Fenil-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (9a)**

**6.5.** szerint 145 mg **6a**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 118 mg (89%) lett. Op. 172–174 °C; C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 442,56.

#### **6.5.2. 2-(4'-Formil-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (9b)**

**6.5.** szerint 150 mg **6b**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 125 mg (91%) lett. Op. >190 °C (bomlik); C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 456,59.

#### **6.5.3. 2-(4'-Formil-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (9c)**

**6.5.** szerint 156 mg **6c**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 124 mg (87%) lett. Op. >190 °C (bomlik); C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 477,00.

#### **6.5.4. 3-(1'-Fenil-4'-hidroximetil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (10a)**

**6.5.** szerint 146 mg **7a**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 121 mg (91%) lett. Op. 141–143 °C; C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 444,57.

#### **6.5.5. 3-(4'-(Hidroximetil)-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (10b)**

**6.5.** szerint 150 mg **7b**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 122 mg (89%) lett. Op. 201–203 °C; C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 458,60.



### 6.5.6. 3-(4'-Hidroximetil)-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (10c)

6.5. szerint 156 mg **7c**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 126 mg (88%) lett. Op. 240–242 °C; C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 479,02.

### 6.6. 3-Acetil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol szintézise (12)

Az 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (2,6 g, 17,6 mmol) acetonos oldatához (30 mL) vízmentes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot (3,7 g, 26,8 mmol) és dimetil-szulfátot (2,5 mL, 26,4 mmol) adtunk, majd forraltuk 3 órán át. A reakcióelegyet ezt követően 100 mL 1 M NaOH oldathoz öntöttük, és hagytuk keveredni 1 órán keresztül hogy a dimetil-szulfát felesleget elbontsuk, majd EtOAc-tal extraháltuk (2 × 50 mL). Az egyesített szerves fázisokat cc. NaCl oldattal mostuk, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A kapott intermediert (**11**) tisztítás nélkül vittük tovább.

A *Friedel-Crafts* acilezés körülményei és feldolgozása teljesen azonos a **6.1.** pontban leírtakkal. A terméket (**12**) oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: DKM/hexán = 50:50), a kapott fehér por tömege 2,29g (69%) lett. Op. 70–72 °C; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 190,24.

### 6.7. Általános szintézismódszer a kismolekulás formilpirazolok előállítására (13a–c)

A kiindulási metilketon (**12**, 380 mg, 2,0 mmol) etanolos oldatához (5 mL) vízmentes nátrium-acetátot (246 mg, 3,0 mmol) és (*para*-szubsztituált) fenilhidrazin-hidrokloridot (3,0 mmol) adtunk, majd 100 °C-on 20 percig MW besugárzásnak tettük ki. A hidrazonok izolálása sikertelen volt, így a reakcióelegyet bepároltuk és közvetlenül vittük tovább. A következő lépésben POCl<sub>3</sub>-ot (1,0 mL, 10,7 mmol) adtunk DMF-hez (10 mL), jeges-vizes hűtés mellett. 15 perc kevertetést követően a hidrazonok DMF-es oldatát (5 mL) adtuk cseppenként a *Vilsmeier-Haack* reagenshez, majd 60 °C-ra melegítettük és hagytuk keveredni 16 órát. A reakcióelegyet jeges vízre öntöttük, extraháltuk EtOAc-tal (3 × 25 mL), az egyesített szerves fázisokat mostuk cc. NaCl oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A nyerste mékeket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: DKM/hexán = 20:80).

**6.7.1. 3'-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-1'-fenil-1'H-pirazol-4'-karbaldehid (13a)**

6.7. szerint 435 mg fenilhidrazin-hidrokloridot használtunk. A termék fehér por, tömege 242 mg (38%) lett. Op. 137–138 °C; C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 318,38.

**6.7.2. 3'-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-4'-karbaldehid (13b)**

6.7. szerint 475 mg 4-tolilhidrazin-hidrokloridot használtunk. A termék fehér por, tömege 273 mg (41%) lett. Op. 151–153 °C; C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 332,40.

**6.7.3. 3'-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-4'-karbaldehid (13c)**

6.7. szerint 540 mg 4-klórfenilhidrazin-hidrokloridot használtunk. A termék fehér por, tömege 240 mg (34%) lett. Op. 182–184 °C; C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 352,82.

**6.8. Általános szintézismódszer a kismolekulás formilpirazolok redukciónjára (14a–c)**

A 4-formilpirazol (**13a–c**, 0,50 mmol) etanos szuszpenziójához (10 mL) nátriumbórhidridet (45 mg, 1,2 mmol) adtunk. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán keresztül, majd vízre öntöttük és 10%-os sósavval semlegesítettük. A keletkező csapadékot leszűrtük, mostuk desztillált vízzel, megszáritottuk és oszlopkromatográfiával tisztítottuk (eluens: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:98).

**6.8.1. 3-(1'-Fenil-4'-hidroximetil)-1'H-pirazol-3'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (14a)**

6.8. szerint 159 mg **13a**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 133 mg (83%) lett. Op. 135–137 °C; C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 320,39.

**6.8.2. 3-(4'-Hidroximetil)-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (14b)**

6.8. szerint 166 mg **13b**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 139 mg (83%) lett. Op. 163–165 °C; C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 334,42.

### 6.8.3. 3-(4'-Hidroximetil)-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (14c)

6.8. szerint 176 mg **13c**-t használtunk. A termék törtfehér por, tömege 117 mg (66%) lett. Op. 154–156 °C; C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 354,83.

### 6.9. Általános szintézismódszer a kismolekulás formilpirazolok oxidatív laktonizációjára (15a–c)

A 4-formilpirazol (**13a–c**, 0,50 mmol) forró acetonos szuszpenziójához (10 mL) *Jones*-reagenst adtunk ameddig annak vörösbarna színe megmaradt. A reakciókeveréket ezután forraltuk még 30 percet, majd vízre öntöttük (15 mL). A levált csapadékot extraháltuk EtOAc-tal (3 × 10 mL), és az egyesített szerves fázisokat mostuk cc. NaCl oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A nyerstermékeket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/hexán = 20:80).

#### 6.9.1. 2-Fenil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[6,7]kromén[4,3-c]pirazol-4(2H)-on (15a)

6.9. szerint 159 mg **13a**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 101 mg (64%) lett. Op. 221–223 °C; C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 316,36.

#### 6.9.2. 2-(4'-Tolil)-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[6,7]kromén[4,3-c]pirazol-4(2H)-on (15b)

6.9. szerint 166 mg **13b**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 89 mg (54%) lett. Op. 224–226 °C; C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 330,39.

#### 6.9.3. 2-(4'-Klórfenil)-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[6,7]kromén[4,3-c]pirazol-4(2H)-on (15c)

6.9. szerint 176 mg **13c**-t használtunk. A termék fehér por, tömege 89 mg (51%) lett. Op. 291–293 °C; C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 350,80.

### 6.10. Általános szintézismódszer kalkonok előállítására *Claisen-Schmidt* kondenzációval (16a–e)

A kiindulási keton (**2**, 750 mg, 2,1 mmol) etanolos szuszpenziójához (30 mL) hozzáadtuk az aromás aldehidet (2,7 mmol), majd jeges-vizes hűtés mellett részletekben hozzácsepegtettünk 15 mL 40%-os vizes KOH oldatot. A kapott homogén elegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 16–24 órán át kevertettük. A reakcióelegyet ezt

követően vízre öntöttük (100 mL), majd 10%-os sósavval semlegesítettük. A kapott intenzív, sárga-narancssárga színű csapadékot leszűrtük, mostuk desztillált vízzel és megszáritottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/DKM = 2:98).

**6.10.1. (*E*)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-fenilprop-2'-én-1'-on (16a)**

**6.10.** szerint 0,28 mL benzaldehydet használtunk. A termék sárga por, tömege 659 mg (78%) lett. Op. 205–207 °C; C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 402,53.

**6.10.2. (*E*)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-tolil)-prop-2'-én-1'-on (16b)**

**6.10.** szerint 0,32 mL 4-tolilaldehydet használtunk. A termék sárga por, tömege 752 mg (86%) lett. Op. 199–201 °C; C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 416,56.

**6.10.3. (*E*)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-brómfenil)-prop-2'-én-1'-on (16c)**

**6.10.** szerint 499 mg 4-brómbenzaldehydet használtunk. A termék narancssárga por, tömege 243 mg (24%) lett. Op. 201–203 °C; C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 481,43.

**6.10.4. (*E*)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-tiofenil-prop-2'-én-1'-on (16d)**

**6.10.** szerint 0,25 mL tiofén-2-karbaldehydet használtunk. A termék sárga por, tömege 592 mg (69%) lett. Op. 193–195 °C; C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S; M<sub>r</sub> = 408,56.

**6.10.5. (*E*)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-fural-prop-2'-én-1'-on (16e)**

**6.10.** szerint 0,22 mL furfuralt használtunk. A termék sárga por, tömege 610 mg (74%) lett. Op. >100 °C (bomlik); C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 392,49.

### **6.11. (E)-1'-(3,17β-Dihidroxiösztro-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-hidroxifenil)-prop-2'-én-1'-on szintézise védőcsoport segítségével (16f)**

A 4-hidroxibenzaldehyd (79 mg, 0,65 mmol) DMF-es oldatához (5 mL) jeges-vizes hűtés mellett kis részletekben NaH-et (32 mg, 60%-os olajos szuszpenzió, 0,8 mmol) adtunk, és hagytuk keveredni 15 percet. Ezt követően hozzáadtuk a klórmetil-metiléter 2,1 M toluolos oldatát (0,62 mL),<sup>158</sup> a reakciót hagytuk szobahőmérsékletre melegedni és 1 órán át kevertettük. Az aldehid teljes konverzióját követően (VRK-s követés) az elegyhez vizet (10 mL) adtunk, és intenzíven kevertettük 30 percen át hogy elbontsuk a klórmetil-metiléter maradékát. A reakcióelegyet EtOAc-tal extraháltuk (2 × 10 mL), az egyesített szerves fázisokat mostuk cc. NaCl oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A nyerstermékeket tisztítás nélkül vittük tovább.

A 2-acetil-ösztrodiol-17β-acetát (2, 178 mg, 0,5 mmol) etanolos szuszpenziójához (10 mL) hozzáadtuk az előző lépésben nyert 4-metoximetoxibenzaldehydet, majd 4 mL 40% vizes KOH oldatot adtunk hozzá. A homogén elegyet 16 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd vízre öntöttük (30 mL) és 10%-os sósavval semlegesítettük. A levált sárga csapadékot szűrtük, teljesen savmentesre mostuk desztillált vízzel és megszártottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/hexán = 40:60), a termék tömege 183 mg (79%) lett.

Az előző lépésben nyert 4-MOM-védett kalkont metanolban (10 mL) oldottuk, és 10%-os vizes sósavat adtunk hozzá (5 mL), majd 30 percen keresztül forraltuk. Ezt követően a reakcióhoz még adtunk vizet (40 mL), a keletkező csapadékot szűrtük, mostuk és szárítottuk. Az így kapott kalkon-flavanon keveréket ismét metanolban oldottuk (10 mL), és KOH-ot adtunk hozzá (560 mg), majd 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Végül ismét vízre öntöttük (40 mL), 10% sósavval semlegesítettük, a csapadékot szűrtük, mostuk és szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/DKM = 20:80), a termék sárga por, tömege 142 mg (68% a kiindulási 2-es vegyületre számolva) lett. Op. 255–257 °C; C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 418,53.

### **6.12. Általános szintézismódszer kalkonok előállítására pirrolidin-katalízissel (16a, 16c, 16f–k)**

A kiindulási keton (2, 356 mg, 1,0 mmol) DMSO-s oldatához (10 mL) hozzáadtuk az aldehidet (1,5 mmol) és a pirrolidint (17 μL). A sötétvörös elegyet 3 órán át kevertettük 60 °C-on, majd vízre (75 mL) öntöttük és 10%-os sósavval semlegesítettük. A keletkezett

sárga csapadékot szűrtük, mostuk desztillált vízzel, megszáritottuk, majd 1 M KOH metanolos oldatában (10 mL) kevertettük szobahőmérsékleten 2 órán át. A mélyvörös-lilás oldatot vízre öntöttük (75 mL) és 10% sósavval semlegesítettük. A keletkezett sárga csapadékot szűrtük, mostuk desztillált vízzel és megszáritottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

**6.12.1. (*E*)-1'-(3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-fenilprop-2'-én-1'-on (16a)**

**6.12.** szerint 0,15 mL benzaldehydet használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 2:98. A termék sárga por, tömege 294 mg (73%) lett. Op. 205–207 °C; C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 402,53.

**6.12.2. (*E*)-1'-(3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-brómfenil)-2'-én-1'-on (16c)**

**6.12.** szerint 278 mg 4-brómbenzaldehydet használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 2:98. A termék narancssárga por, tömege 279 mg (58%) lett. Op. 201–203 °C; C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 481,43.

**6.12.3. (*E*)-1'-(3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-hidroxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16f)**

**6.12.** szerint 183 mg 4-hidroxibenzaldehydet használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék sárga por, tömege 285 mg (68%) lett. Op. 255–257 °C; C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 418,53.

**6.12.4. (*E*)-1'-(3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-metoxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16g)**

**6.12.** szerint 0,18 mL 4-ánizsaldehydet használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 2:98. A termék sárga por, tömege 342 mg (79%) lett. Op. 205–207 °C; C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 432,56.

**6.12.5. (*E*)-1'-(3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-hidroxi-3''-metoxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16h)**

**6.12.** szerint 228 mg vanillint használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék sárga por, tömege 269 mg (60%) lett. Op. 190–192 °C; C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>; M<sub>r</sub> = 448,56.

**6.12.6. (*E*)-1'--(3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(3''-hidroxi-4''-metoxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16i)**

**6.12.** szerint 228 mg izovanillint használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék narancssárga por, tömege 265 mg (59%) lett. Op. 221–223 °C; C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>; M<sub>r</sub> = 448,56.

**6.12.7. (*E*)-1'--(3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(3'',4''-dihidroxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16j)**

**6.12.** szerint 207 mg 3,4-dihidroxibenzaldehydet használtunk, eluens: EtOAc/DKM/AcOH = 50:50:0,5. A termék sárga por, tömege 274 mg (63%) lett. Op. 212–214 °C; C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>; M<sub>r</sub> = 434,53.

**6.12.8. (*E*)-1'--(3,17 $\beta$ -Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(3'',4''-dimetoxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16k)**

**6.12.** szerint 249 mg 3,4-dimetoxibenzaldehydet használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék narancssárga por, tömege 254 mg (55%) lett. Op. 204–206 °C; C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>; M<sub>r</sub> = 462,59.

**6.13. Általános szintézismódszer flavonok előállítására jódkatalizált oxidatív gyűrűzárással (18a–k)**

A kalkonok (**16a–k**, 0,5 mmol) DMSO-s oldatához (5 mL) elemi jódot (6 mg, 0,024 mmol) adtunk. A keletkező sötétbarna oldatot 130 °C-on 1 órán át kevertettük, majd vízre (75 mL) öntöttük és cc. NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oldattal semlegesítettük. A keletkezett csapadékot leszűrtük, mostuk desztillált vízzel és megszáritottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

**6.13.1. 2'-Fenil-17 $\beta$ -hidroxi-4'*H*-pirano[5',6'-2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18a)**

**6.13.** szerint 200 mg **16a**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 182 mg (91%) lett. Op. 244–246 °C; C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 400,52.

**6.13.2. 17 $\beta$ -Hidroxi-2'-(4''-tolil)-4'*H*-pirano[5',6'-2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18b)**

**6.13.** szerint 208 mg **16b**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 164 mg (79%) lett. Op. 256–258 °C; C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 414,55.

**6.13.3. 2'-(4''-Brómfenil)-17β-hidroxi-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18c)**

**6.13.** szerint 241 mg **16c**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 213 mg (89%) lett. Op. 263–265 °C; C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 479,41.

**6.13.4. 17β-Hidroxi-2'-tiofenil-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18d)**

**6.13.** szerint 204 mg **16d**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 177 mg (87%) lett. Op. 268–270 °C; C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S; M<sub>r</sub> = 406,54.

**6.13.5. 2'-Furil-17β-hidroxi-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18e)**

**6.13.** szerint 196 mg **16e**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 137 mg (70%) lett. Op. 292–294 °C; C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 390,48.

**6.13.6. 17β-Hidroxi-2'-(4''-hidroxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18f)**

**6.13.** szerint 209 mg **16f**-t használtunk, eluens: MeOH/DKM = 5:95. A termék fehér por, tömege 140 mg (67%) lett. Op. >300 °C (bomlik); C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 416,52.

**6.13.7. 17β-Hidroxi-2'-(4''-metoxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18g)**

**6.13.** szerint 216 mg **16g**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 146 mg (68%) lett. Op. 226–228 °C; C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 430,54.

**6.13.8. 17β-Hidroxi-2'-(4''-hidroxi-3''-metoxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18h)**

**6.13.** szerint 224 mg **16h**-t használtunk, eluens: MeOH/DKM = 5:95. A termék fehér por, tömege 176 mg (79%) lett. Op. >300 °C (bomlik); C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>; M<sub>r</sub> = 446,54.

**6.13.9. 17β-Hidroxi-2'-(3''-hidroxi-4''-metoxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18i)**

**6.13.** szerint 224 mg **16i**-t használtunk, eluens: MeOH/DKM = 5:95. A termék fehér por, tömege 181 mg (81%) lett. Op. >260 °C (bomlik); C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>; M<sub>r</sub> = 446,54.



**6.13.10. 17 $\beta$ -Hidroxi-2'-(3'',4''-dihidroxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18j)**

6.13. szerint 217 mg **16j**-t használtunk, eluens: MeOH/DKM/AcOH = 5:95:1. A termék törtfehér por, tömege 143 mg (66%) lett. Op. >300 °C (bomlik); C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>; M<sub>r</sub> = 432,52.

**6.13.11. 2'-(3'',4''-Dimetoxifenil)-17 $\beta$ -hidroxi-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18k)**

6.13. szerint 231 mg **16k**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 175 mg (76%) lett. Op. 238–240 °C; C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>; M<sub>r</sub> = 460,57.

**6.14. 2-(3'-Fenil-1'H-pirazol-5'-il)-3,17 $\beta$ -dihidroxiösztra-1,3,5(10)-trién szintézise (19a)**

A flavon (**18a**, 0,5 mmol, 200 mg) absz. etanolos szuszpenziójához (4 mL) 50%-os hidrazin-hidrát oldatot (0,16 mL, 5 ekv.) adtunk, majd 120 °C-on MW besugárzásnak tettük ki 1 órán át. Ezt követően újabb 0,16 mL hidrazin-hidrátot adtunk hozzá, és a halványsárga oldatot újabb 1 órán át 120 °C-on kevertettük MW besugárzás mellett. A nyers reakcióelegyet vízre (50 mL) öntöttük, EtOAc-tal extraháltuk (2 × 10 mL), az egyesített szerves fázisokat mostuk cc. NaCl oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/DKM = 20:80), a termék fehér por, tömege 161 mg (78%) lett. Op. >280°C (bomlik); C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 414,55.

**6.15. 2-((Dimetilamino)metil)-ösztron szintézise (20a)**

Ösztron (270 mg, 1,0 mmol) absz. etanolos szuszpenziójához (10 mL) dimetil-amint (40%-os vizes oldat, 0,63 mL, 5 ekv.) és formalint (35% vizes oldat, 0,37 mL, 5 ekv.) adtunk, majd az elegyet forraltuk 2 órán át. A termék hűlés közben kiválik, de a könnyebb kezelhetőség érdekében vízre öntöttük (50 mL), a keletkezett fehér csapadékot leszűrtük, mostuk desztillált vízzel és megszáritottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/DKM = 10:80) vagy átkristályosítottuk forró absz. etanolból. A termék fehér por, tömege 278 mg (85%) lett. Op. 169–171 °C; C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 327,47.

## **6.16. Általános szintézismódszer 2-aminometilezett ösztron-származékok előállítására (20b–h, 20j, 20k)**

A kiindulási dimetilamino-ösztron (**20a**, 327 mg, 1,0 mmol) dietil-éter/acetonitril = 4:1 arányú oldatához (20 mL) metil-jodidot (0,6 mL, 10 ekv.) adtunk, és sötétben állni hagytuk 24 órán át. A kapott kvaterner ammónium-sót (**21**) nagy dietil-éter felesleggel kicsaptuk az oldatból, a kapott szuszpenziót fagyasztószekrényben hagytuk lehűlni, majd a fehér csapadékot leszűrtük, mostuk dietil-éterrel és megszáritottuk. A terméket (**21**) további tisztítás nélkül vittük tovább.

Az előző lépésben kapott kvaterner ammónium-sót (**21**) acetonitrilben oldottuk (20 mL), majd hozzáadtuk a szekunder amint (2,0 mmol, 2 ekv.) és a DBU-t (0,3 mL, 2 ekv.). A kapott halványsárga oldatot 1 órán át forraltuk, majd vízre öntöttük (75 mL), a keletkezett csapadékot leszűrtük, mostuk desztillált vízzel és megszáritottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

### **6.16.1. 2-((Pirrolidin-1-il)metil)-ösztron (20b)**

**6.16.** szerint 0,17 mL pirrolidint használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék fehér por, tömege 300 mg (85%) lett. Op. 161–163 °C;  $C_{23}H_{31}NO_2$ ;  $M_r = 353,51$ .

### **6.16.2. 2-((Piperidin-1-il)metil)-ösztron (20c)**

**6.16.** szerint 0,20 mL piperidint használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék fehér por, tömege 327 mg (89%) lett. Op. 195–197 °C;  $C_{24}H_{33}NO_2$ ;  $M_r = 367,53$ .

### **6.16.3. 2-((Morfolino)metil)-ösztron (20d)**

**6.16.** szerint 0,17 mL morfolint használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék fehér por, tömege 292 mg (79%) lett. Op. 210–212 °C;  $C_{23}H_{31}NO_3$ ;  $M_r = 369,50$ .

### **6.16.4. 2-((4-*terc*-Butoxikarbonil)piperazin-1-il)metil)-ösztron (20e)**

**6.16.** szerint 373 mg 1-*terc*-butoxikarbonil-piperazint használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 10:90. A termék fehér por, tömege 384 mg (82%) lett. Op. 190–192 °C;  $C_{28}H_{40}N_2O_4$ ;  $M_r = 468,64$ .

#### **6.16.5. 2-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-öszttron (20f)**

**6.16.** szerint 0,22 mL 1-metil-piperazint használtunk, eluens: acetone. A termék fehér por, tömege 203 mg (53%) lett. Op. 165–167 °C; C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 382,55.

#### **6.16.6. 2-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-öszttron (20g)**

**6.16.** szerint 0,26 mL 1-etil-piperazint használtunk, eluens: EtOAc. A termék fehér por, tömege 245 mg (62%) lett. Op. 166–168 °C; C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 396,57.

#### **6.16.7. 2-((4-Izopropilpiperazin-1-il)metil)-öszttron (20h)**

**6.16.** szerint 0,29 mL 1-izopropil-piperazint használtunk, eluens: EtOAc. A termék fehér por, tömege 291 mg (71%) lett. Op. 160–163 °C; C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 410,60.

#### **6.16.8. 2-(((L)-Prolin-1-il)metil)-öszttron (20j)**

**6.16.** szerint 231 mg prolint használtunk, feldolgozás során a pH-t semlegesre állítottuk, eluens: MeOH/EtOAc = 30:70. A termék halvány rózsaszín por, tömege 302 mg (76%) lett. Op. >210 °C (bomlik); C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 397,51.

#### **6.16.9. 2-((bisz(2-Metoxietil)amino)metil)-öszttron (20k)**

**6.16.** szerint 0,30 mL bisz(2-metoxietil)amint használtunk, eluens: EtOAc/hexán = 40:60. A termék színtelen olaj, tömege 312 mg (75%) lett. C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 415,57.

#### **6.17. 2-((Piperazin-1-il)metil)-öszttron szintézise (20i)**

A Boc-védett amint (**20e**, 468 mg, 1,0 mmol) 10 mL absz. DKM-ban oldottuk és 1 mL trifluorecetsavat adtunk hozzá, majd szobahőmérsékleten kevertettük 24 órán át. Ezt követően vízre öntöttük, a pH-t 8-ra állítottuk 1 M KOH oldattal, EtOAc-tal extraháltuk (3 × 25 mL), az egyesített szerves fázisokat mostuk cc. NaCl oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A nyersteget oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (eluens: EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N = 85:10:5). A termék törtfehér por, tömege 313 mg (85%) lett. Op. >200°C (bomlik); C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 368,52.

## 6.18. Általános szintézismódszer 2-aminometilezett ösztradiol-származékok előállítására (22a–k)

Az ösztroon-származékokat (**20a–k**, 0,5 mmol) absz. etanolban oldottuk (10 mL), majd nátrium-bórhidridet (45 mg, 1,2 mmol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán át, majd vízre öntöttük, 10% sósavval semlegesítettük, majd a pH-t 8-ra állítottuk 1 M KOH oldattal. A keletkezett csapadékot leszűrtük, mostuk desztillált vízzel és megszáritottuk. A nyersteget oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk.

### 6.18.1. 2-((Dimetilamino)metil)-ösztradiol (22a)

**6.18.** szerint 164 mg **20a**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék fehér por, tömege 150 mg (91%) lett. Op. 148–150 °C; C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 329,48.

### 6.18.2. 2-((Pirrolidin-1-il)metil)-ösztradiol (22b)

**6.18.** szerint 177 mg **20b**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék fehér por, tömege 156 mg (88%) lett. Op. >90 °C (bomlik); C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 355,52.

### 6.18.3. 2-((Piperidin-1-il)metil)-ösztradiol (22c)

**6.18.** szerint 184 mg **20c**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék fehér por, tömege 161 mg (87%) lett. Op. 92–94 °C; C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 369,55.

### 6.18.4. 2-((Morfolino)metil)-ösztradiol (22d)

**6.18.** szerint 185 mg **20d**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80. A termék fehér por, tömege 145 mg (78%) lett. Op. 169–171 °C; C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 371,52.

### 6.18.5. 2-((4-*terc*-Butoxikarbonil)piperazin-1-il)metil)-ösztradiol (22e)

**6.18.** szerint 234 mg **20e**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 10:90. A termék fehér por, tömege 214 mg (91%) lett. Op. 181–183 °C; C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 470,65.

### 6.18.6. 2-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-ösztradiol (22f)

**6.18.** szerint 191 mg **20f**-t használtunk, eluens: acetone. A termék fehér por, tömege 160 mg (83%) lett. Op. 166–167 °C; C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 384,56.

#### **6.18.7. 2-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-ösztadiol (22g)**

**6.18.** szerint 198 mg **20g**-t használtunk, eluens: acetone. A termék fehér por, tömege 161 mg (81%) lett. Op. 179–181 °C; C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 398,59.

#### **6.18.8. 2-((4-Izopropilpiperazin-1-il)metil)-ösztadiol (22h)**

**6.18.** szerint 205 mg **20h**-t használtunk, eluens: acetone. A termék fehér por, tömege 142 mg (69%) lett. Op. 183–185 °C; C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 412,62.

#### **6.18.9. 2-((Piperazin-1-il)metil)-ösztadiol (22i)**

**6.18.** szerint 184 mg **20i**-t használtunk, eluens: EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N = 85:10:5. A termék fehér por, tömege 130 mg (70%) lett. Op. 187–189 °C (bomlik); C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; M<sub>r</sub> = 370,54.

#### **6.18.10. 2-(((L)-Prolin-1-il)metil)-ösztadiol (22j)**

**6.18.** szerint 199 mg **20j**-t használtunk, feldolgozás során a pH-t semlegesre állítottuk, eluens: MeOH/EtOAc = 30:70. A termék fehér por, tömege 172 mg (86%) lett. Op. >190 °C (bomlik); C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 399,53.

#### **6.18.11. 2-((bisz(2-Metoxietil)amino)metil)-ösztadiol (22k)**

**6.18.** szerint 208 mg **20k**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80 → 50:50. A termék színtelen olaj, tömege 184 mg (88%) lett. C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>; M<sub>r</sub> = 417,59.

#### **6.19. Általános szintézismódszer a 17β-benzilamino-származékok előállítására (23a–c, 23h, 23k)**

A kiindulási ösztroon-származék (**20a–c**, **20h**, **20k**, 0,5 mmol) metanolos oldatához (10 mL) benzilamint (0,22 mL, 4 ekv.) és nátrium-cianobórhidridet (47 mg, 0,75 mmol) adtunk, a pH-t 6-ra állítottuk jégcettel, majd szobahőmérsékleten kevertettük 16–24 órán át (VRK-s követés). A nyers reakcióelegyet 10% NaHCO<sub>3</sub> oldatra öntöttük (50 mL), EtOAc-tal extraháltuk (2 × 10 mL), az egyesített szerves fázisokat mostuk cc. NaCl oldattal, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottuk majd bepároltuk. A nyersterméket oszlop-kromatográfia segítségével tisztítottuk.

**6.19.1. 17β-(Benzilamino)-2-((dimetilamino)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23a)**

**6.19.** szerint 164 mg **20a**-t használtunk, eluens: EtOAc. A termék törtfehér por, tömege 134 mg (64%) lett. Op. 168–170 °C; C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O; M<sub>r</sub> = 418,62.

**6.19.2. 17β-(Benzilamino)-2-((pirrolidin-1-il)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23b)**

**6.19.** szerint 177 mg **20b**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 135 mg (61%) lett. Op. 191–193 °C; C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O; M<sub>r</sub> = 444,66.

**6.19.3. 17β-(Benzilamino)-2-((piperidin-1-il)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23c)**

**6.19.** szerint 184 mg **20c**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 50:50. A termék fehér por, tömege 151 mg (66%) lett. Op. 160–162 °C; C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O; M<sub>r</sub> = 458,69.

**6.19.4. 17β-(Benzilamino)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23h)**

**6.19.** szerint 205 mg **20h**-t használtunk, eluens: aceton. A termék fehér por, tömege 178 mg (71%) lett. Op. 118–120 °C; C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O; M<sub>r</sub> = 501,76.

**6.19.5. 17β-(Benzilamino)-2-((bisz(2-metoxietil)amino)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23k)**

**6.19.** szerint 208 mg **20k**-t használtunk, eluens: EtOAc/DKM = 20:80 → 50:50. A termék színtelen olaj ami állás közben lassan kristályosodik, tömege 142 mg (56%) lett. Op. 97–98 °C; C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; M<sub>r</sub> = 506,73.

## 7. Összefoglalás

A doktori munkám során a kitűzött célokat sikeresen megvalósítottam, az ösztránváz A-gyűrűjének szelektív módosításai révén kapcsolt vagy kondenzált heterociklusos származékokat, köztük természetes szteroid-flavonoid hibrideket állítottam elő.

A kísérleti munkánk első fázisában ösztradiol-3-metiléter (**E2M**) *Friedel-Crafts* reakciójában, nagy  $\text{AlCl}_3$  felesleg jelenlétében végbemenő *in situ* demetilézéssel egyidejűleg jó hozamokkal nyertük a további átalakítások kulcsfontosságú 2-acetil-ösztradiol-17 $\beta$ -acetát (**2**) kiindulási anyagát. A metilketonokat *para*-helyzetben szubsztituált arilhidrazinok hidroklorid-sóival reagáltattuk, nátrium-acetát bázis jelenlétében, etanolban, MW besugárzás alkalmazásával, így gyorsan és jó hozamokkal kaptuk a megfelelő hidrazonokat (**5a–c**). Az intermedierek a reakció során csapadékként leváltak, így metanolos mosást követően, egyéb tisztítási lépés nélkül vittük őket a következő reakcióba. *Vilsmeier-Haack* körülmények mellett a hidrazonokból a megfelelő formilpirazol-származékokat nyertük (**6a–c**), és további redoxireakciók révén bővítettük a vizsgált vegyületkönyvtárat. Nátrium-bórhidrides redukcióval a megfelelő primer alkoholokhoz (**7a–c**), *Jones*-reagenssel pedig (oxidatív laktonizáció révén) pirazolokumarin-ösztradiol hibridekhez (**8a–c**) jutottunk, mindkét esetben jó hozamértékek mellett. Az átalakítások során végig érintetlen maradt a 17-es acetát védőcsoport, melyet lúgos-metanolos közegben szeretnénk volna elbontani, de a laktonok esetén a kompetitív gyűrűnyitási reakciók miatt ezt végül csak a formilpirazolok és a primer alkoholok esetén hajtottuk végre, így nyerve a megfelelő 17-OH származékokat (**9a–c**, **10a–c**).

A szerkezet-hatás összefüggések jobb megértése érdekében a fenti reakciósémát kiterjesztettük a 5,6,7,8-tetrahidro-2-nafoltra is, mely az ösztránváz A- és B-gyűrűinek modelljeként szolgált. A *Friedel-Crafts* reakciót azonos körülmények mellett elvégezve szintén jó hozamokkal nyertük a 2-acetilezett kiindulási anyagot (**12**), a kismolekulás hidrazonokat azonban már nem tudtuk izolálni. Utóbbi megfigyelés ellenére ugyan a *Vilsmeier-Haack* reakcióban sikeresen elő tudtuk állítani a megfelelő formilpirazolokat (**13a–c**), de a hozamok jelentősen alacsonyabbnak bizonyultak a szteránváz pársaikhoz képest. A már említett redoxireakciókat ebben az esetben is végrehajtottuk, a tetrahidronaftol-váz primer alkoholokat (**14a–c**) teljesen azonos körülmények mellett állítottuk elő, a szteroidokhoz hasonló hozamértékek mellett, míg a pirazolokumarin-származékok (**15a–c**) esetén már forralás volt szükséges, ami negatív hatást fejtett ki a

hozamokra a jelentős melléktermék-képződés miatt. A szintetikus tapasztalatok és az előzetes farmakológiai eredmények birtokában a későbbiekben elvetettük a kismolekulás analógok előállítását.

A munka következő részében a már korábban előállított 2-acetil-ösztadiol-17 $\beta$ -acetát (**2**) módosításával először szteroid kalkonokat állítottunk elő *Claisen-Schmidt* kondenzációs reakcióban. A reakció számos aromás aldehiddel jól ment (**16a**, **16b**, **16d**, **16e**), de *para*-brómbenzaldehiddel már oldhatósági problémákba ütköztünk, és csak kimondottan alacsony (**16c**, 24%) hozamértéket tudtunk elérni, amin a reakcióparaméterek változtatása sem javított. Még nagyobb akadálynak bizonyult a szabad OH csoportot tartalmazó benzaldehid-származékok használata, ekkor ugyanis egyáltalán nem tapasztaltunk konverziót a klasszikus kondenzációs körülmények alkalmazása mellett. A reakcióparaméterek változtatása (hőmérséklet, reakcióidő, oldószer és bázis minősége, stb.) ebben az esetben sem hozott áttörést, így kerülőúton, metoximetil-védett *para*-hidroxibenzaldehiddel próbáltuk végrehajtani a szintézist. Az egyes részlépések ugyan jól mentek, és sikeresen izolálni tudtuk a kívánt kalkont (**16f**), de a rendkívül karcinogén klórmetil-metil éter használata, valamint a sok részlépés szükségessége miatt alternatív útvonalat kerestünk. Megoldásként a pirrolidin-katalizált, dimetil-szulfoxidban végzett, *in situ* keletkező énaminon keresztül végrehajtott kondenzációs reakciót azonosítottuk. Ennek az átalakításnak hátránya a jelentős flavonon-melléktermék képződés *oxa-Michael* addíció révén, de ez a melléktermék KOH/metanolos kezelés hatására felnyitható, így végső soron nem bizonyult zavarónak. Az új reakciósémával egyetlen lépésben, mindössze 3 óra alatt elő tudtuk állítani a szabad OH csoporto(ka)t (is) tartalmazó kalkonokat (**16f-k**), a *para*-brómozott származék (**16c**) hozama pedig több, mint a duplájára (58%) emelkedett. A vegyületek az alkalmazott erősen bázikus körülmények hatására minden esetben dezacetileződtek, így kizárólag a 17-OH származékokhoz jutottunk.

Az előállított kalkonokat ezt követően jódkatalizált oxidatív gyűrűzárásnak vetettük alá, így a megfelelő flavon-származékokat kaptuk. A szteroidok DMSO-s oldatát – a reakciókörülmények optimalizációját követően – 1 órán át 130 °C-on melegítettük 0,05 ekv. elemi jód jelenlétében, és jó, esetenként kiváló hozamokkal tudtuk izolálni a kívánt ösztadiol-flavon hibrideket (**18a-k**). A vegyületcsalád bővítésének céljából megkíséreltük a flavonokat közvetlenül pirazollá alakítani hidrazin-hidráttal, de a reakció nagy reaktánsfelesleget és hosszú MW besugárzást igényelt, klasszikus fűtési technikákkal pedig egyáltalán nem tudtuk előállítani a kívánt végterméket. A modellkísérletek során nyert



származék (**19a**) anomális NMR viselkedése és biológiai hatástalansága miatt ezt a reakciósort a későbbiekben nem folytattuk.

Az aromás A-gyűrű szelektív átalakításait először multikomponensű reakciókkal szeretnénk volna végrehajtani. A *Betti*-reakcióra tett próbálkozásaink során azonban komplex termékelegyeket nyertünk, vagy egyszerűen nem történt átalakulás. A *Mannich*-reakció dimetil-ammóniummal (**20a**) kiváló hozammal és szelektivitással ment, de más szekunder aminokkal jóval hosszabb reakcióidők voltak szükségesek, valamint a 4-es izomer keletkezése is egyre jelentősebbé vált. Az izomerek elválasztása rendkívül nehéznek bizonyult kromatográfiai módszerekkel, így alternatív szintetikus útvonalnak a **20a** vegyület kvaternizációját követő *Hofmann*-eliminációval nyerhető *orto*-kinon-metideken végzett *aza-Michael*-addíciót azonosítottuk. A kvaterner-ammónium sókat könnyen és közel kvantitatívan előállítottuk **20a** és metil-jodid acetonitril/dietil-éteres közegű reakciójában, de az átalakítást sötétben kellett végrehajtani a termék (**21**) bomlékonysága miatt. A pirrolidinnel elvégzett modellreakciók alapján a DBU-t azonosítottuk ideális bázisnak a fenolos OH deprotonálására és a reakciók jó termékhozamokkal járó kivitelezésére. Ezt követően a reakcióesémát kiterjesztettük számos más szekunder aminra is (**20b–k**). A termékeket oszlopkromatográfiai tisztítást követően jó hozamokkal tudtuk izolálni.

A vizsgált anyagok körét a 17-es ketocsoport átalakításával bővítettük. Ennek megfelelően a 2-aminometilezett ösztron-származékokat etanolban nátrium-bórhidrides redukciónak vetettük alá, így nyerve a megfelelő 17-OH párjaikat (**22a–k**) jó hozamokkal. Az együttműködő partnereink kérésére – *in silico* modellezési eredmények alapján – egyes esetekben a 17-es benzilezett származékokat is előállítottuk (**23a–c**, **23h**, **23k**). Utóbbi transzformációhoz a *Borch*-féle redukzív aminálást választottuk, a ketocsoportot tartalmazó szteroidokat metanolos közegben benzil-ammóniummal reagáltattuk nátrium-cianobórhidrid jelenlétében. A kívánt vegyületeket oszlopkromatográfiai tisztítást követően közepes hozamokkal kaptuk.

Az összes előállított új vegyület esetén nagyműszeres szerkezetigazolási vizsgálatokat végeztünk ( $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR, ESI-MS). A szubsztitúciós mintázatra jellemző karakterisztikus jelek, továbbá a beépített oldalláncokból származó csúcsok alapján a szintézisek egyértelműen sikeresek voltak az összes esetben, és ezt a tömegspektrometriai mérések is alátámasztották.

Mindegyik származékot *in vitro* sejtosztódásgátlási vizsgálatra küldtük, melyet az SZTE TTIK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszékén, illetve az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében végeztek el. A vegyületek között több olyan származékot is sikerült azonosítani, amelyek szelektív antiproliferatív hatást fejtettek ki emberi daganatos sejtvonalakon. Az eredményekből levonható szerkezet-hatás összefüggések nagy segítséget nyújthatnak a Szteroidkémiai Kutatócsoport számára további rákellenes szteroidok fejlesztéséhez.

## 8. Summary

Over the course of my PhD work, I have successfully achieved my stated goals. By selectively modifying the A-ring of the estrane core, I have synthesized novel ring connected or condensed heterocyclic derivatives, including natural steroid-flavone hybrids.

At the beginning of our work, we have prepared the key starting material, 2-acetyl-estradiol-17 $\beta$ -acetate (**2**) via *Friedel-Crafts* acetylation and simultaneous demethylation of estradiol-3-methyl ether (**E2M**) in the presence of large amounts of AlCl<sub>3</sub>. The methyl ketone was then reacted with *para*-substituted arylhydrazine hydrochlorides in the presence of sodium acetate base in ethanol using MW irradiation, and the corresponding hydrazones (**5a–c**) were obtained rapidly and in good yields. During the reaction the hydrazones have precipitated, therefore, after washing the products with methanol, they were used in the next step without further purification. By exposing the hydrazones to *Vilsmeier-Haack* conditions, the corresponding formylpyrazoles (**6a–c**) were obtained. Reduction with sodium borohydride furnished primary alcohols **7a–c**, while treatment with *Jones*-reagent produced pyrazolocoumarin-estradiol hybrids (**8a–c**) in good yields via oxidative lactonization. During these transformations the 17-acetate protecting group was left untouched in every case, however, the lactones have suffered from ring-opening side reactions when a methanolic solution of potassium hydroxide was employed. For this reason, only the formylpyrazoles and the primary alcohols were deacetylated to provide the corresponding 17-OH derivatives (**9a–c**, **10a–c**).

To better understand the structure-activity relationships, the aforementioned reaction scheme was expanded to include 5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol, which served as the model of rings A and B of the estrane core. The *Friedel-Crafts* reaction was carried out using the exact same reaction conditions to obtain the 2-acetylated starting material **12**. However, the non-steroidal hydrazones could not be isolated in the next step, therefore, we had to perform the *Vilsmeier-Haack* reaction on the unpurified, crude reaction mixture. The corresponding formylpyrazoles (**13a–c**) were still obtained, but the yields were severely diminished due to the exaggerated side-product formation. The redox reactions were also carried out, and performing the reduction using the same reaction conditions provided primary alcohols **14a–c** in very similar yields. In the case of pyrazolocoumarin-hybrids (**15a–c**) oxidation required prolonged heating of the reaction mixture, which resulted in lower yields due to side reactions. Based on the experimental findings and the preliminary pharmacological

results, the syntheses of further small molecular analogs were not pursued due to the much better performance of the steroidal derivatives.

In the next phase of our work, the previously prepared 2-acetyl-estradiol-17 $\beta$ -acetate (**2**) was modified by exposing it to *Claisen-Schmidt* conditions in the presence of various aromatic aldehydes. The reaction proceeded reasonably well in a few cases (notably **16a**, **16b**, **16d** and **16e**), but when *para*-bromobenzaldehyde was employed – presumably due to solubility issues – the yield of the product (**16c**) was only 24%, and modifying the reaction parameters did not improve this to any significant degree. An even bigger obstacle was the use of aromatic aldehydes containing OH group(s), since in these cases no conversion was observed at all, even when reaction parameters (such as temperature, reaction time, solvent or base used) were changed. A multistep pathway was devised, which required methoxymethyl protected *para*-hydroxybenzaldehyde, and we were able to isolate the desired chalcone **16f**. While the individual reaction steps had high conversion rates, due to the need for multiple chromatographic purification steps the overall yield was 68%. Furthermore, the use of the strongly carcinogenic chloromethyl methyl ether was required to protect the aldehyde(s). To avoid these issues, a new, pyrrolidine catalyzed reaction sequence performed in DMSO was employed, which presumably proceeds through an enamine intermediate. A major drawback of this method is the formation of flavanone by-products through an *oxa-Michael* addition, however, this issue can be circumvented by a reversible ring-opening reaction performed in methanolic potassium hydroxide solution. This new two-step reaction sequence furnished the desired OH group containing chalcones (**16f–k**) much more rapidly and in moderate yields, and when the reaction was repeated with the *para*-bromo derivative (**16c**), the yield has more than doubled from 24% to 58%. Because of the strongly alkaline medium, the 17-OH compounds were obtained in all cases.

The chalcones were then converted into the corresponding flavone derivatives via oxidative cyclization. The steroids were dissolved in DMSO and – after optimizing of the reaction conditions – were heated at 130 °C for 1 h in the presence of 0.05 eq. of elemental iodine, after which the flavones (**18a–k**) were obtained in good to excellent yields. To expand the scope of our investigations, we have attempted to directly transform the flavones into pyrazole derivatives using hydrazine hydrate, however, the reaction required large excesses of the reagent and long MW irradiation, while the use of conventional heating techniques gave no conversion at all. During our model experiments, **19a** was isolated, but

because of its anomalous NMR behaviour and poor performance during the preliminary pharmacological assays, this reaction scheme was abandoned.

To modify the aromatic A-ring of the estrane core, we have first attempted to perform multicomponent reactions. In the case of *Betti* reaction, the results were mixed, either we obtained a complex reaction mixture with no clear main product, or no conversion was observed at all. The *Mannich* reaction with dimethylamine has proceeded smoothly to provide **20a** in good yields and with excellent selectivity, but when the same transformation was repeated with multiple different secondary amines, much longer reaction times were necessary and selectivity diminished as more and more of the C4 isomer was present in the reaction mixture. Since we have struggled to isolate the pure isomers, we identified the *aza-Michael* addition of the amines to *in situ* formed *ortho*-quinone methides as a viable strategy, since the latter can easily be obtained by performing *Hofmann* elimination on a quaternary salt obtained from **20a**. Quaternization was easily performed nearly quantitatively by reacting **20a** with methyl iodide in acetonitrile/diethyl ether, but this transformation must be performed in the dark as the product (**21**) can undergo photocatalytic degradation. In our model reaction with pyrrolidine in refluxing acetonitrile, of all the bases that were tested DBU gave the best results, and the reaction sequence was repeated with several other secondary amines to obtain the desired 2-aminomethylated steroidal derivatives **20b–k**. The products were obtained in good yields after chromatographic purification.

To once again widen the scope of our investigations, the 17-keto group of compounds **20a–k** were reduced with sodium borohydride to obtain the secondary alcohols **22a–k**. At the request of our partners – based on the results of *in silico* modeling – the 17-benzyl derivatives of certain compounds have also been prepared. By performing a *Borch* reductive amination on the ketones in the presence of benzylamine and sodium cyanoborohydride, the desired compounds (**23a–c**, **23h**, **23k**) were obtained in moderate yields after chromatographic purification.

The structure of every novel synthesized compound was confirmed by both <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR measurements. The characteristic signals emerging from the substitution patterns matched perfectly with our expectations, and further evidence was provided by ESI-MS measurements which also supported the assumed structures.

Every compound was subjected to *in vitro* cell proliferation studies, which were performed by the Department of Biochemistry and Molecular Biology or the Department of

Pharmacodynamics and Biopharmacy at University of Szeged. Several compounds were identified that exhibited pronounced and selective antiproliferative effect on numerous human cancer cell lines. The observed structure-activity relationships may prove to be valuable in the future development of new steroidal anticancer drugs.

## 9. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Frank Éva egyetemi docensnek, amiért a doktori tanulmányaim mellett már alap- és mesterszakos hallgatóként is nélkülözhetetlen szakmai segítséget nyújtott. Hálával tartozom neki a rengeteg segítségért, amit a publikációk és a disszertáció megírásához nyújtott, valamint a számtalan elméleti és gyakorlati tanácsáért. Köszönöm a doktori értekezésem alapos áttanulmányozását, valamint az írása során felmerült problémák megoldására tett javaslatait is.

Köszönettel tartozom Dr. Wölfling János egyetemi tanárnak a szakmai tanácsaiért és segítségéért, továbbá hogy munkámat az SZTE Szerves Kémiai Tanszékén végezhettem.

Köszönöm a Sztteroidkémiai Kutatócsoport többi tagjának, különösen Kiss Márton Attilának és Kovács Ferencnek a labormunka során felmerült szintetikus problémák megoldására nyújtott tanácsaikat, valamint hogy mindig elmosták helyettem az NMR csöveket.

Hálával tartozom Dr. Kiricsi Mónika adjunktusnak, Dr. Zupkó István egyetemi docensnek és kutatócsoportjaiknak az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok elvégzéséért.

Köszönöm továbbá a disszertáció alapját képező közlemények, posztterek és előadások összes társszerzőjének a közreműködésüket.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretnék köszönetet mondani a családomnak, barátaimnak és a páromnak a végtelen türelmükért az egyetemi és doktori tanulmányaim alatt.

## 10. Felhasznált irodalmak

1. Zeelen, F. J. *Princ. Med. Biol.* **1997**, *8*, 427–463.
2. Fu, X.-D.; Russo, E.; Zullino, S.; Genazzani, A. R.; Simoncini, T. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* **2010**, *3*, 383–389.
3. Cauley, J. A.; Lucas, F. L.; Kuller, L. H.; Stone, K.; Browner, W.; Cummings, S. R. *Ann. Intern. Med.* **1999**, *130*, 270–277.
4. Lévesque, É.; Huang, S.-P.; Audet-Walsh, É.; Lacombe, L.; Bao, B.-Y.; Fradet, Y.; Laverdière, I.; Rouleau, M.; Huang, C.-Y.; Yu, C.-C.; Caron, P.; Guillemette, C. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 699–709.
5. Klap, J.; Schmid, M.; Loughlin, K. R. *J. Urol.* **2015**, *193*, 403–414.
6. Ondré, D.; Wölfling, J.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Schneider, G. *Steroids* **2009**, *74*, 1025–1032.
7. Zhu, N.; Ling, Y.; Lei, X.; Handratta, V.; Brodie, A. M. H. *Steroids* **2003**, *68*, 603–611.
8. Vasaitis, T. S.; Bruno, R. D.; Njar, V. C. O. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *125*, 23–31.
9. Salvador, J. A. R.; Pinto, R. M. A.; Silvestre, S. M. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 199–222.
10. Cham, B. E. *Res. J. Biol. Sci.* **2007**, *2*, 503–514.
11. Liu, M.-J.; Wang, Z.; Ju, Y.; Wong, R. N.-S.; Wu, Q.-Y. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *55*, 79–90.
12. Lai, A. C.; Crews, C. M. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16*, 101–114.
13. Cutolo, M.; Straub, R. H. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2020**, *16*, 628–644.
14. Carlton, C.; Banks, M.; Sundararajan, S. *Stroke* **2018**, *49*, 157–159.
15. Pillai, A. A.; Levitsky, J. *World J. Gastroenterol.* **2009**, *15*, 4225–4233.
16. Frank, É.; Schneider, G. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *137*, 301–315.
17. Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, G.; Zupkó, I.; Frank, É. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1396–1402.



18. Mótyán, G.; Mérai, L.; Kiss, M. A.; Schelz, Z.; Sinka, I.; Zupkó, I.; Frank, É. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2589–2596.
19. Mótyán, G.; Molnár, B.; Wölfling, J.; Frank, É. *Molecules* **2019**, *24*, 569.
20. Mótyán, G.; Baji, Á.; Maré, M. A.; Gopisetty, M. K.; Adamecz, D. I.; Kiricsi, M.; Enyedy, É. A.; Frank, É. *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 229.
21. Baji, Á.; Kiss, T.; Wölfling, J.; Kovács, D.; Igaz, N.; Gopisetty, M. K.; Kiricsi, M.; Frank, É. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2017**, *172*, 79–88.
22. Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.; Tietze, L. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 200–201.
23. Frank, É.; Schneider, G.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3544–3553.
24. Ivasiv, V.; Albertini, C.; Gonçalves, A. E.; Rossi, M.; Bolognesi, M. L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2019**, *19*, 1694–1711.
25. Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Bolzani, V. da S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.* *14*, 1829–1852.
26. Hou, Q.; Lin, X.; Lu, X.; Bai, C.; Wei, H.; Luo, G.; Xiang, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115763.
27. Baji, Á.; Gyovai, A.; Wölfling, J.; Minorics, R.; Ocsovszki, I.; Zupkó, I.; Frank, É. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27501–27516.
28. Borah, P.; Chowdhury, P. *Curr. Drug Ther.* **2017**, *12*, 3–22.
29. Tietze, L. F.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Fecher, A.; Nöbel, T.; Petersen, S.; Schuberth, I.; Wulff, C. *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 3755–3760.
30. Bessen, H. A. *J. Emerg. Med.* **1986**, *4*, 243–248.
31. Radford, D. J.; Gillies, A. D.; Hinds, J. A.; Duffy, P. *Med. J. Aust.* **1986**, *144*, 540–544.
32. Scheiner-Bobis, G. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 2424–2433.
33. Mijatovic, T.; Van Quaquebeke, E.; Delest, B.; Debeir, O.; Darro, F.; Kiss, R. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Rev. Cancer* **2007**, *1776*, 32–57.
34. Newman, R. A.; Yang, P.; Pawlus, A. D.; Block, K. I. *Mol. Interv.* **2008**, *8*, 36–49.

35. Prassas, I.; Diamandis, E. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 926–935.
36. Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Piatak, D. M. *Synthesis* **1990**, *7*, 591–592.
37. Marker, R. E.; Rohrmann, Ewald. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3592–3593.
38. Goswami, A.; Kotoky, R.; Rastogi, R. C.; Ghosh, A. C. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 306–308.
39. Choi, S.-H.; Lee, S.-H.; Kim, H.-J.; Lee, I.-S.; Kozukue, N.; Levin, C. E.; Friedman, M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 7547–7556.
40. Friedman, M.; Levin, C. E.; Lee, S.-U.; Kim, H.-J.; Lee, I.-S.; Byun, J.-O.; Kozukue, N. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 5727–5733.
41. Hsieh, M.-H.; Yang, J.-S.; Lin, R.-C.; Hsieh, Y.-H.; Yang, S.-F.; Chang, H.-R.; Lu, K.-H. *Molecules* **2020**, *25*, 326.
42. Hameed, A.; Ijaz, S.; Mohammad, I. S.; Muhammad, K. S.; Akhtar, N.; Khan, H. M. *S. Biomed. Pharmacother.* **2017**, *94*, 446–457.
43. Daunter, B.; Cham, B. E. *Cancer Lett.* **1990**, *55*, 209–220.
44. Friedman, M.; Henika, P. R.; Mackey, B. E. *Food Chem. Toxicol.* **2003**, *41*, 61–71.
45. Chiu, F.-L.; Lin, J.-K. *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 2407–2412.
46. Mitchell, G.; Lafrance, M.; Boulanger, S.; Séguin, D. L.; Guay, I.; Gattuso, M.; Marsault, É.; Bouarab, K.; Malouin, F. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 559–568.
47. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
48. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
49. Knorr, L. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597–2599.
50. Yi, F.; Zhao, W.; Wang, Z.; Bi, X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3158–3161.
51. Wu, L.-L.; Ge, Y.-C.; He, T.; Zhang, L.; Fu, X.-L.; Fu, H.-Y.; Chen, H.; Li, R.-X. *Synthesis* **2012**, *44*, 1577–1583.
52. Lellek, V.; Chen, C.; Yang, W.; Liu, J.; Ji, X.; Faessler, R. *Synlett* **2018**, *29*, 1071–1075.
53. Zhang, X.; Kang, J.; Niu, P.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10170–10178.

54. Vilsmeier, A.; Haack, A. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1927**, *60*, 119–122.
55. Kira, M. A.; Abdel-Rahman, M. O.; Gadalla, K. Z. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 109–110.
56. Kira, M. A.; Nofal, Z. M.; Gadalla, K. Z. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4215–4217.
57. Chen, H.; Qian, D.-Q.; Xu, G.-X.; Liu, Y.-X.; Chen, X.-D.; Shi, X.-D.; Cao, R.-Z.; Liu, L.-Z. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4025–4033.
58. 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*, 5749–5770.
59. Vihko, P.; Härkönen, P.; Oduwale, O.; Törn, S.; Kurkela, R.; Porvari, K.; Pulkka, A.; Isomaa, V. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2002**, *83*, 119–122.
60. Li, J.; Zhao, X.; Li, L.; Yuan, Z.; Tan, F.; Shi, B.; Zhang, J. *Steroids* **2016**, *107*, 45–54.
61. Yadav, M. R.; Sabale, P. M.; Giridhar, R.; Zimmer, C.; Hauptenthal, J.; Hartmann, R. W. *Steroids* **2011**, *76*, 464–470.
62. Baji, Á.; Kovács, F.; Mótyán, G.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Sinka, I.; Zupkó, I.; Ocsosvzki, I.; Frank, É. *Steroids* **2017**, *126*, 35–49.
63. Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1912**, *250*, 647–667.
64. Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, *1973*, 703–775.
65. Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791–1837.
66. Cummings, T. F.; Shelton, J. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 419–423.
67. deStevens, G.; Halamandaris, A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1614–1617.
68. Patton, T. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2148–2152.
69. Patton, T. L.; Dmochowski, L. *Arch. Biochem. Biophys.* **1963**, *101*, 181–185.
70. Cardellicchio, C.; Capozzi, M. A. M.; Naso, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 507–517.
71. Littman, J. B.; Brode, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1655–1659.

72. Szatmári, I.; Belasri, K.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *ChemistryOpen* **2019**, *8*, 961–971.
73. Cardellicchio, C.; Ciccarella, G.; Naso, F.; Schingaro, E.; Scordari, F. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 3667–3675.
74. Kuehne, M. E.; Konopka, E. A.; Lambert, B. F. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 281–296.
75. Peters, R. H.; Chao, W.-R.; Sato, B.; Shigeno, K.; Zaveri, N. T.; Tanabe, M. *Steroids* **2003**, *68*, 97–110.
76. Pert, D. J.; Ridley, D. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 405–419.
77. Solum, E. J.; Cheng, J.-J.; Sylte, I.; Vik, A.; Hansen, T. V. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 32497–32504.
78. Panchapakesan, G.; Dhayalan, V.; Moorthy, N. D.; Saranya, N.; Mohanakrishnan, A. K. *Steroids* **2011**, *76*, 1491–1504.
79. Buckett, W. R.; Hewett, C. L.; Savage, D. S. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1116–1124.
80. Lewis, J. J.; Martin-Sith, M.; Muir, T. C.; Ross, H. H. *J. Pharm. Pharmacol.* **1967**, *19*, 502–508.
81. Ciceri, S.; Colombo, D.; Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Iannone, M.; Mori, M.; Meneghetti, F. *Steroids* **2021**, *176*, 108928.
82. Dubey, S.; Jindal, D. P.; Piplani, P.; Young, L. C.; Fathi, B.; Harvey, A. L. *Med. Chem. Res.* **2005**, *14*, 229–240.
83. Hu, H.; Rao, Z.; Feng, M.; Wu, Z.; Xu, J.; Chen, H.; Liu, P.; Xiao, Y.; Hong, X.; Hu, X.; Ke, X. *Steroids* **2015**, *96*, 103–114.
84. Hu, H.; Rao, Z.; Xu, J.; Zhu, Q.; Altenbach, H.-J.; Chen, H.; Zhou, D.; Xiao, Y.; Ke, X.; Guo, H.; Wu, Z.; Liu, P.; Hu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 332–347.
85. Schneider, G.; Hackler, Lás.; Wölfling, J.; Bottka, Sán.; Sohár, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 263–267.
86. Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.; Tietze, L. F. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 3013–3020.

87. Nabavi, S. M.; Šamec, D.; Tomczyk, M.; Milella, L.; Russo, D.; Habtemariam, S.; Suntar, I.; Rastrelli, L.; Daglia, M.; Xiao, J.; Giampieri, F.; Battino, M.; Sobarzo-Sanchez, E.; Nabavi, S. F.; Yousefi, B.; Jeandet, P.; Xu, S.; Shirooie, S. *Biotechnol. Adv.* **2020**, *38*, 107316.
88. Rozmer, Z.; Perjési, P. *Phytochem. Rev.* **2016**, *15*, 87–120.
89. Brodowska, K. M. *Eur. J. Biol. Res.* **2017**, *7*, 108–123.
90. Go, M. L.; Wu, X.; Liu, X. L. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 483–499.
91. Nowakowska, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125–137.
92. Otsuka, N.; Liu, M.-H.; Shiota, S.; Ogawa, W.; Kuroda, T.; Hatano, T.; Tsuchiya, T. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 1794–1797.
93. Šmejkal, K.; Chudík, S.; Klouček, P.; Marek, R.; Cvačka, J.; Urbanová, M.; Julínek, O.; Kokoška, L.; Šlapetová, T.; Holubová, P.; Zima, A.; Dvorská, M. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 706–709.
94. Svetaz, L.; Tapia, A.; López, S. N.; Furlán, R. L. E.; Petenatti, E.; Pioli, R.; Schmeda-Hirschmann, G.; Zacchino, S. A. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 3297–3300.
95. ElSohly, H. N.; Joshi, A. S.; Nimrod, A. C.; Walker, L. A.; Clark, A. M. *Planta Med.* **2001**, *67*, 87–89.
96. Edziri, H.; Mastouri, M.; Mahjoub, M. A.; Mighri, Z.; Mahjoub, A.; Verschaeve, L. *Molecules* **2012**, *17*, 7284–7293.
97. Salazar-Aranda, R.; Granados-Guzmán, G.; Pérez-Meseguer, J.; González, G. M.; De Torres, N. W. *Molecules* **2015**, *20*, 17903–17912.
98. Orlikova, B.; Tasmir, D.; Golais, F.; Dicato, M.; Diederich, M. *Genes Nutr.* **2011**, *6*, 125–147.
99. Gao, F.; Wei, D.; Bian, T.; Xie, P.; Zou, J.; Mu, H.; Zhang, B.; Zhou, X. *Pharmacology* **2012**, *89*, 229–236.
100. González Mosquera, D. m.; Hernández Ortega, Y.; Fernández, P. l.; González, Y.; Doens, D.; Vander Heyden, Y.; Foubert, K.; Pieters, L. *Phytother. Res.* **2018**, *32*, 1750–1754.

101. Miranda, C. L.; Stevens, J. F.; Helmrich, A.; Henderson, M. C.; Rodriguez, R. J.; Yang, Y.-H.; Deinzer, M. L.; Barnes, D. W.; Buhler, D. R. *Food Chem. Toxicol.* **1999**, *37*, 271–285.
102. Maggiolini, M.; Statti, G.; Vivacqua, A.; Gabriele, S.; Rago, V.; Loizzo, M.; Menichini, F.; Amdò, S. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2002**, *82*, 315–322.
103. Kandaswami, C.; Perkins, E.; Soloniuk, D. S.; Drzewiecki, G.; Middleton, E. *Cancer Lett.* **1991**, *56*, 147–152.
104. Mori, A.; Nishino, C.; Enoki, N.; Tawata, S. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1017–1020.
105. Scambia, G.; Ranelletti, F. O.; Panici, P. B.; Piantelli, M.; Bonanno, G.; De Vincenzo, R.; Ferrandina, G.; Rumi, C.; Larocca, L. M.; Mancuso, S. *Br. J. Cancer* **1990**, *62*, 942–946.
106. Scambia, G.; Ranelletti, F. O.; Panici, P. B.; Piantelli, M.; Bonanno, G.; de Vincenzo, R.; Ferrandina, G.; Pierelli, L.; Capelli, A.; Mancuso, S. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1991**, *28*, 255–258.
107. Omar, A.; Ahmed, I.; AboulWafa, O.; Hassan, A.; Ismail, K.; El-Din, M.; Mansour, N. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 25–32.
108. Kamal, R.; Kumar, R.; Kumar, V.; Bhardwaj, V. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 11578–11603.
109. Guo, H.; Wu, H.; Yang, J.; Xiao, Y.; Altenbach, H.-J.; Qiu, G.; Hu, H.; Wu, Z.; He, X.; Zhou, D.; Hu, X. *Steroids* **2011**, *76*, 709–723.
110. Rao, P. N.; Cessac, J. W. *Steroids* **2002**, *67*, 1065–1070.
111. Wang, C.; Li, L.; Fu, D.; Qin, T.; Ran, Y.; Xu, F.; Du, X.; Gao, H.; Sun, S.; Yang, T.; Zhang, X.; Huo, J.; Zhao, W.; Zhang, Z.; Shi, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *176*, 135–148.
112. Abernethy, J. L. *J. Chem. Educ.* **1969**, *46*, 561.
113. Link, K. P. *Circulation* **1959**, *19*, 97–107.
114. Lin, C.-M.; Huang, S.-T.; Lee, F.-W.; Kuo, H.-S.; Lin, M.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4402–4409.
115. Shi, Y.; Zhou, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 956–960.

116. Mokale, S. N.; Begum, A.; Sakle, N. S.; Shelke, V. R.; Bhavale, S. A. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *89*, 966–972.
117. Elshemy, H. A. H.; Zaki, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1066–1075.
118. Belluti, F.; Fontana, G.; Bo, L. D.; Carenini, N.; Giommarelli, C.; Zunino, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3543–3550.
119. Amin, K. M.; Eissa, A. A. M.; Abou-Seri, S. M.; Awadallah, F. M.; Hassan, G. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 187–198.
120. Sashidhara, K. V.; Kumar, A.; Kumar, M.; Sarkar, J.; Sinha, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7205–7211.
121. Roy, S.; Motiwala, H. F.; Koshlap, K. M.; Aubé, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 306–315.
122. Takadate, A.; Irikura, M.; Suehiro, T.; Fujino, H.; Goya, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1164–1169.
123. Singh, P.; Faridi, U.; Srivastava, S.; Kumar, J. K.; Darokar, M. P.; Luqman, S.; Shanker, K.; Chanotiya, C. S.; Gupta, A.; Gupta, M. M.; Negi, A. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 242–246.
124. Gantchev, T. G.; Ali, H.; van Lier, J. E. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4164–4176.
125. Lakhani, N. J.; Sarkar, M. A.; Venitz, J.; Figg, W. D. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **2003**, *23*, 165–172.
126. Verenich, S.; Gerk, P. M. *Mol. Pharm.* **2010**, *7*, 2030–2039.
127. Lakhani, N. J.; Sparreboom, A.; Xu, X. i. a.; Veenstra, T. D.; Venitz, J.; Dahut, W. L.; Figg, W. D. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 1821–1831.
128. Kuiper, G. G. J. M.; Carlsson, B.; Grandien, K.; Enmark, E.; Häggblad, J.; Nilsson, S.; Gustafsson, J.-Å. *Endocrinology* **1997**, *138*, 863–870.
129. Numazawa, M.; Ando, M.; Watari, Y.; Tominaga, T.; Hayata, Y.; Yoshimura, A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *96*, 51–58.
130. Möller, G.; Deluca, D.; Gege, C.; Rosinus, A.; Kowalik, D.; Peters, O.; Droescher, P.; Elger, W.; Adamski, J.; Hillisch, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6740–6744.

131. Phan, C.-M.; Liu, Y.; Kim, B.; Mostafa, Y.; Taylor, S. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5999–6005.
132. Utne, T.; Jobson, R. B.; Babson, R. D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2469–2473.
133. Njar, V. C. O.; Arunachalam, T.; Caspi, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1007–1011.
134. Sweet, F.; Patrick, T. B.; Mudd, J. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2296–2298.
135. Horiuchi, C. A.; Satoh, J. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, *12*, 671–672.
136. Slaunwhite, W. R.; Neely, L. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1749–1752.
137. Bacsá, I.; Herman, B. E.; Jójárt, R.; Herman, K. S.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Varga, M.; Tömböly, C.; Rižner, T. L.; Szécsi, M.; Mernyák, E. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 1271–1282.
138. Perreault, M.; Maltais, R.; Roy, J.; Dutour, R.; Poirier, D. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 177–182.
139. Bacsá, I.; Konc, C.; Orosz, A. B.; Kecskeméti, G.; Rigó, R.; Özvegy-Laczka, C.; Mernyák, E. *Molecules* **2018**, *23*, 821.
140. Ivanov, A.; Ejaz, S. A.; Shah, S. J. A.; Ehlers, P.; Villinger, A.; Frank, E.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Rahman, Q.; Iqbal, J.; Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 949–962.
141. Bacsá, I.; Jójárt, R.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Maróti, P.; Herman, B. E.; Szécsi, M.; Mernyák, E. *Steroids* **2015**, *104*, 230–236.
142. Bacsá, I.; Szemerédi, D.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Fekete, L.; Mernyák, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 998–1003.
143. Molnár, B.; Gopisetty, M. K.; Adamecz, D. I.; Kiricsi, M.; Frank, É. *Molecules* **2020**, *25*, 4039.
144. Yerande, S. G.; Shendage, D. M.; Wakchaure, P. B.; Phadtare, G. R.; Bhoite, M. Y.; Gangopadhyay, A. K.; Nagarajan, K.; Rupp, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2426–2429.
145. Procopiou, P. A.; Coe, D. M.; Procopiou, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4766–4768.



146. Bubert, C.; Leese, M. P.; Mahon, M. F.; Ferrandis, E.; Regis-Lydi, S.; Kasprzyk, P. G.; Newman, S. P.; Ho, Y. T.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4431–4443.
147. Kawamura, Y.; Takatsuki, H.; Torii, F.; Horie, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 511–515.
148. Molnár, B.; Gopisetty, M. K.; Nagy, F. I.; Adamecz, D. I.; Kása, Z.; Kiricsi, M.; Frank, É. *Steroids* **2022**, *187*, 109099.
149. Cisak, A.; Mielczarek, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, *9*, 1603–1607.
150. Naik, M. M.; Tilve, S. G.; Kamat, V. P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3340–3343.
151. Xiong, W.; Wang, X.; Shen, X.; Hu, C.; Wang, X.; Wang, F.; Zhang, G.; Wang, C. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13160–13176.
152. Tamás Patonay; Jose A. S. Cavaleiro; Albert Lévai; Artur M. S. Silva. *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 223–230.
153. Patil, A. M.; Kamble, D. A.; Lokhande, P. D. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 1299–1307.
154. Bandgar, B. P.; Totre, J. V.; Gawande, S. S.; Khobragade, C. N.; Warangkar, S. C.; Kadam, P. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6149–6155.
155. Molnár, B.; Kinyua, N. I.; Mótyán, G.; Leits, P.; Zupkó, I.; Minorics, R.; Balogh, G. T.; Frank, É. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2022**, *219*, 106064.
156. Modica, E.; Zanaletti, R.; Freccero, M.; Mella, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 41–52.
157. Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55–63.
158. Berliner, M. A.; Belecki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9618–9621.

## 11. Melléklet

Az előállított vegyületek  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR és MS adatai<sup>143,148,155</sup>

### 2-Acetil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol-17-acetát (2)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0,84 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,27–1,58 (átfedő m, 7H), 1,76 (m, 1H), 1,87–1,92 (átfedő m, 2H), 2,07 (s, 3H, AcO- $\text{CH}_3$ ), 2,15–2,32 (átfedő m, 3H), 2,60 (s, 3H, 2-Ac- $\text{CH}_3$ ), 2,87 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,70 (t, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 17-H), 6,69 (s, 1H, 4-H), 7,59 (s, 1H, 1-H), 12,04 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  12,2 (C-18), 21,4 (AcO- $\text{CH}_3$ ), 23,4 ( $\text{CH}_2$ ), 26,3 ( $\text{CH}_2$ ), 26,7 (2-Ac- $\text{CH}_3$ ), 26,9 ( $\text{CH}_2$ ), 27,7 ( $\text{CH}_2$ ), 30,0 ( $\text{CH}_2$ ), 36,8 ( $\text{CH}_2$ ), 38,4 (CH), 43,0 (C-13), 43,5 (CH), 49,9 (CH), 82,7 (C-17), 117,7 (C-4), 118,0 (C-2), 127,4 (C-1), 131,5 (C-10), 147,3 (C-5), 160,2 (C-3), 171,4 (AcO-CO), 204,2 (2-Ac-CO); ESI-MS 357 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-(1'-Fenil-4'-formil-1' $H$ -pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol-17-acetát (6a)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0,85 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,26–1,61 (átfedő m, 7H), 1,76 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 2,07 (s, 3H, AcO- $\text{CH}_3$ ), 2,20–2,30 (átfedő m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,90 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,69 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 17-H), 6,83 (s, 1H, 4-H), 7,43 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,54 (t-szerű m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,88 (d, 2H,  $J = 7,9$  Hz, 2''-H és 6''-H), 7,88 (s, 1H, 1-H), 8,56 (s, 1H, 5-H), 9,84 (bs, 1H, 3-OH), 10,19 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  12,2 (C-18), 21,4 (AcO- $\text{CH}_3$ ), 23,4 ( $\text{CH}_2$ ), 26,5 ( $\text{CH}_2$ ), 27,3 ( $\text{CH}_2$ ), 27,8 ( $\text{CH}_2$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ), 36,9 ( $\text{CH}_2$ ), 38,6 (CH), 43,0 (C-13), 43,9 (CH), 49,9 (CH), 82,9 (C-17), 113,2 (C-4'), 117,1 (C-4), 119,7 (2C, C-2'' és C-6''), 123,1 (C-2), 126,9 (C-1), 128,5 (C-4''), 130,0 (2C, C-3'' és C-5''), 132,2 (C-10), 132,7 (C-5'), 138,4 (C-1''), 140,7 (C-5), 153,2 (C-3'), 153,8 (C-3), 171,4 (AcO-CO), 184,5 (CHO); ESI-MS 485 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-(4'-Formil-1'-(4''-tolil)-1' $H$ -pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 $\beta$ -diol-17-acetát (6b)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0,85 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,27–1,59 (átfedő m, 7H), 1,76 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,07 (s, 3H, AcO- $\text{CH}_3$ ), 2,20–2,29 (átfedő m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,43 (s, 3H, 4''- $\text{CH}_3$ ), 2,90 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 4,69 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 17-H), 6,82 (s, 1H, 4-H), 7,32 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,59 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, 2''-H és 6''-H), 7,88 (s, 1H, 1-H), 8,51 (s, 1H, 5'-H), 9,89 (bs, 1H, 3-OH), 10,17 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  12,2 (C-18), 21,2 (4''-CH<sub>3</sub>), 21,4 (AcO-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 27,8 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 43,0 (C-13), 43,9 (CH), 49,9 (CH), 82,9 (C-17), 113,2 (C-4'), 117,1 (C-4), 119,6 (2C, C-2'' és C-6''), 122,9 (C-2), 126,9 (C-1), 130,5 (2C, C-3'' és C-5''), 132,1 (C-10), 132,6 (C-5'), 136,1 (C-4''), 138,6 (C-1''), 140,6 (C-5), 153,0 (C-3'), 153,8 (C-3), 171,4 (AcO-CO), 184,5 (CHO); ESI-MS 499 [M + H]<sup>+</sup>.

**2-(4'-Formil-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (6c)**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0,85 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,26–1,59 (átfedő m, 7H), 1,76 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 2,07 (s, 3H, AcO-CH<sub>3</sub>), 2,20–2,29 (átfedő m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,90 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 4,69 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 17-H), 6,83 (s, 1H, 4-H), 7,51 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,67 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, 2''-H és 6''-H), 7,84 (s, 1H, 1-H), 8,53 (s, 1H, 5'-H), 9,65 (bs, 1H, 3-OH), 10,18 (s, 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  12,2 (C-18), 21,4 (AcO-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 27,8 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 43,0 (C-13), 43,8 (CH), 49,9 (CH), 82,9 (C-17), 113,0 (C-4'), 117,2 (C-4), 120,9 (2C, C-2'' és C-6''), 123,3 (C-2), 126,9 (C-1), 130,2 (2C, C-3'' és C-5''), 132,3 (C-10), 132,6 (C-5'), 134,3 (C-4''), 136,9 (C-1''), 140,9 (C-5), 153,4 (C-3'), 153,7 (C-3), 171,4 (AcO-CO), 184,5 (CHO); ESI-MS 519 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(1'-Fenil-4'-hidroximetil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (7a)**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0,84 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,28–1,57 (átfedő m, 7H), 1,76 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,07 (s, 3H, AcO-CH<sub>3</sub>), 2,20–2,27 (átfedő m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,87 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 4,69 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 17-H), 4,87 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 6,80 (s, 1H, 4-H), 7,31 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,47 (t-szerű m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,65 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, 2''-H és 6''-H), 7,68 (s, 1H, 1-H), 8,02 (s, 1H, 5'-H), 10,56 (3-OH);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  12,2 (C-18), 21,4 (AcO-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,4 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 37,1 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (CH), 43,0 (C-13), 44,0 (CH), 49,9 (CH), 56,7 (CH<sub>2</sub>OH), 82,9 (C-17), 114,4 (C-2), 116,8 (C-4), 118,7 (2C, C-2'' és C-6''), 120,9 (C-4'), 125,0 (C-4''), 126,9 (C-1), 127,9 (C-5'), 129,8 (2C, C-3'' és C-5''), 131,6 (C-10), 138,8 (C-5), 139,1 (C-1''), 150,6 (C-3'), 153,9 (C-3), 171,4 (AcO-CO); ESI-MS 487 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(4'-(Hidroximetil)-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (7b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,84 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,26–1,57 (átfedő m, 7H), 1,74 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 2,06 (s, 3H, AcO-CH<sub>3</sub>), 2,16–2,25 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,39 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2,87 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 4,68 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 4,84 (d-szerű m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 6,79 (s, 1H, 4-H), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,67 (s, 1H, 1-H), 7,96 (s, 1H, 5'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 12,2 (C-18), 21,1 (4''-CH<sub>3</sub>), 21,4 (AcO-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (CH), 43,0 (C-13), 44,0 (CH), 49,9 (CH), 56,7 (CH<sub>2</sub>OH), 82,9 (C-17), 114,5 (C-2), 116,8 (C-4), 118,7 (2C, C-2'' és C-6''), 120,6 (C-4'), 125,0 (C-1), 127,8 (C-5'), 130,2 (2C, C-3'' és C-5''), 131,6 (C-4''), 136,8 (C-10), 136,9 (C-1''), 138,7 (C-5), 150,2 (C-3'), 153,8 (C-3), 171,4 (AcO-CO); ESI-MS 501 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(4'-(Hidroximetil)-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol-17-acetát (7c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,79 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,28–1,43 (átfedő m, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,01 (s, 3H, AcO-CH<sub>3</sub>), 2,11 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,79 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 4,51 (d-szerű m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4,61 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz, 17-H), 5,15 (t-szerű m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 6,65 (s, 1H, 4-H), 7,56 (s, 1H, 1-H), 7,57 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,87 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2''-H és 6''-H), 8,54 (s, 1H, 5'-H), 9,93 (3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 12,0 (C-18), 20,9 (AcO-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (CH), 42,5 (C-13), 43,3 (CH), 49,1 (CH), 54,7 (CH<sub>2</sub>OH), 81,9 (C-17), 115,5 (C-2), 115,8 (C-4), 119,6 (2C, C-2'' és C-6''), 123,2 (C-4'), 126,5 (C-1), 128,3 (C-5'), 129,6 (2C, C-3'' és C-5''), 130,2 és 130,8: C-4'' és C-10, 137,9 (2C): C-5 és C-1'', 150,0 (C-3'), 152,9 (C-3), 171,4 (AcO-CO); ESI-MS 521 [M + H]<sup>+</sup>.

**11β-Acetoxi-2-fenilpirazolo[3,4:4,5]pirano[2,3:3,2]ösztra-1,3,5(10)-trién-4(2H)-on (8a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,86 (s, 3H, 11a-CH<sub>3</sub>), 1,28–1,64 (átfedő m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,07 (s, 3H, 11-AcO-CH<sub>3</sub>), 2,19–2,35 (átfedő m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,97 (m, 2H, 7-H<sub>2</sub>), 4,71 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 11-H), 7,10 (s, 1H, 6-H), 7,44 (t-szerű m, 1H, 4'-H), 7,55 (t-szerű m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7,84 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 2'-H és 6'-H), 8,05 (s, 1H, 14-H), 8,65 (s, 1H, 3-H);

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 12,2 (11a-CH<sub>3</sub>), 21,4 (11-AcO-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (CH), 43,0 (C-11a), 44,1 (CH), 50,0 (CH), 82,8 (C-11), 109,4 (C-3a), 112,1 (C-14a), 117,3 (C-6), 119,6 (C-4'), 120,6 (2C, C-2' és C-6'), 128,6 (C-14), 129,6 (C-3), 130,0 (2C, C-3' és C-5'), 137,5 (C-13b), 139,4 (C-1'), 140,7 (C-6a), 150,4 és 151,3 (C-5a, C-14b), 158,5 (C-4), 171,4 (11a-AcO-CO); ESI-MS 483 [M + H]<sup>+</sup>.

**11β-Acetoxi-2-(4'-tolil)-pirazolo[3,4:4,5]pirano[2,3:3,2]ösztra-1,3,5(10)-trién-4(2H)-on (8b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,86 (s, 3H, 11a-CH<sub>3</sub>), 1,28–1,65 (átfedő m, 7H), 1,77 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,07 (s, 3H, 11-AcO-CH<sub>3</sub>), 2,20–2,33 (átfedő m, 2H), 2,43 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2,50 (m, 1H), 2,97 (m, 2H, 7-H<sub>2</sub>), 4,71 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 11-H), 7,09 (s, 1H, 6-H), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 3'-H és 5'-H), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2'-H és 6'-H), 8,04 (s, 1H, 14-H), 8,60 (s, 1H, 3-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 12,2 (11a-CH<sub>3</sub>), 21,2 (4'-CH<sub>3</sub>), 21,4 (11-AcO-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (CH), 43,0 (C-11a), 44,1 (CH), 50,0 (CH), 82,8 (C-11), 109,2 (C-3a), 112,1 (C-14a), 117,2 (C-6), 119,6 (C-14), 120,4 (2C, C-2' és C-6'), 129,4 (C-3), 130,4 (2C, C-3' és C-5'), 137,1 (C-4'), 137,4 (C-13b), 138,8 (C-1'), 140,5 (C-6a), 150,3 és 151,3 (C-5a, C-14b), 158,5 (C-4), 171,4 (11a-AcO-CO); ESI-MS 497 [M + H]<sup>+</sup>.

**11β-Acetoxi-2-(4'-klórfenil)-pirazolo[3,4:4,5]pirano[2,3:3,2]ösztra-1,3,5(10)-trién-4(2H)-on (8c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,86 (s, 3H, 11a-CH<sub>3</sub>), 1,27–1,65 (átfedő m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,06 (s, 3H, 11-AcO-CH<sub>3</sub>), 2,21–2,34 (átfedő m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,97 (m, 2H, 7-H<sub>2</sub>), 4,71 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 11-H), 7,09 (s, 1H, 6-H), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 3'-H és 5'-H), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2'-H és 6'-H), 8,03 (s, 1H, 14-H), 8,62 (s, 1H, 3-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 12,2 (11a-CH<sub>3</sub>), 21,4 (11-AcO-CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,9 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (CH), 43,0 (C-11a), 44,1 (CH), 50,0 (CH), 82,7 (C-11), 109,4 (C-3a), 111,8 (C-14a), 117,3 (C-6), 119,6 (C-14), 121,6 (2C, C-2' és C-6'), 129,5 (C-3), 130,1 (2C, C-3' és C-5'), 134,3 (C-4'), 137,6 (C-13b), 137,9 (C-1'), 140,9 (C-6a), 150,6 és 151,3 (C-5a, C-14b), 158,2 (C-4), 171,4 (11a-AcO-CO); ESI-MS 518 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-(1'-Fenil-4'-formil-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (9a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,81 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,30–1,43 (átfedő m, 4H), 1,45–1,63 (átfedő m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,90 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 6,83 (s, 1H, 4-H), 7,43 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,55 (t-szerű m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,73 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,90 (s, 1H, 1-H), 8,57 (s, 1H, 5'-H), 10,20 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,1 (C-18), 23,2 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (CH), 43,3 (C-13), 43,9 (CH), 50,1 (CH), 81,9 (C-17), 113,0 (C-4'), 117,0 (C-4), 119,6 (2C, C-2'' és C-6''), 123,0 (C-2), 126,8 (C-1), 128,4 (C-4''), 129,9 (2C, C-3'' és C-5''), 132,2 (C-10), 132,7 (C-5'), 138,2 (C-1''), 140,7 (C-5), 153,1 (C-3'), 153,7 (C-3), 184,4 (CHO); ESI-MS 443 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-(4'-Formil-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (9b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,80 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,30–1,43 (átfedő m, 4H), 1,44–1,62 (átfedő m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,43 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2,90 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,75 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 6,83 (s, 1H, 4-H), 7,32 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,90 (s, 1H, 1-H), 8,52 (s, 1H, 5'-H), 9,90 (bs, 1H, 3-OH), 10,20 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 21,2 (4''-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,9 (CH), 43,4 (C-13), 44,0 (CH), 50,2 (CH), 82,0 (C-17), 113,2 (C-4'), 117,1 (C-4), 119,6 (2C, C-2'' és C-6''), 122,9 (C-2), 126,9 (C-1), 130,5 (2C, C-3'' és C-5''), 132,2 (C-10), 132,6 (C-5'), 136,1 (C-4''), 138,7 (C-1''), 140,7 (C-5), 153,1 (C-3'), 153,8 (C-3), 184,6 (CHO); ESI-MS 457 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-(4'-Formil-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (9c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,80 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,30–1,43 (átfedő m, 4H), 1,44–1,62 (átfedő m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,90 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,75 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 6,83 (s, 1H, 4-H), 7,50 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,85 (s, 1H, 1-H), 8,53 (s, 1H, 5'-H), 9,66 (bs, 1H, 3-OH), 10,18 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,9 (CH), 43,4 (C-13), 44,0 (CH), 50,2 (CH), 82,0 (C-17), 113,0 (C-4'), 117,2 (C-4), 120,8 (2C, C-2'' és C-6''), 123,3 (C-2), 126,9 (C-1), 130,2 (2C, C-3'' és C-5''), 132,4 (C-10), 132,7 (C-5'),

134,2 (C-4''), 136,9 (C-1''), 141,0 (C-5), 153,5 (C-3'), 153,7 (C-3), 184,5 (CHO); ESI-MS 478 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(1'-Fenil-4'-hidroximetil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (10a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,68 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,10–1,44 (átfedő m, 7H), 1,59 (m, 1H), 1,80–1,90 (átfedő m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,77 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,54 (m, 1H, 17-H), 4,51 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 4,56 (d, 2H, *J* = 4,9 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5,15 (t, 1H, *J* = 4,9 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 6,65 (s, 1H, 4-H), 7,31 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,53 (t-szerű m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,65 (s, 1H, 1-H), 7,83 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 2''-H és 6''-H), 8,60 (s, 1H, 5'-H), 10,14 (3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,3 (C-18), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,6 (CH), 49,6 (CH), 54,7 (CH<sub>2</sub>OH), 80,1 (C-17), 115,2 (C-2), 115,8 (C-4), 118,0 (2C, C-2'' és C-6''), 122,6 (C-4'), 126,2 (2C, C-4'' és C-1), 128,4 (C-5'), 129,7 (2C, C-3'' és C-5''), 131,1 (C-10), 137,9 (C-5), 139,0 (C-1''), 149,8 (C-3'), 152,9 (C-3); ESI-MS 445 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(4'-(Hidroximetil)-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (10b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,69 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,11–1,43 (átfedő m, 7H), 1,60 (m, 1H), 1,81–1,94 (átfedő m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,36 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2,78 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,55 (m, 1H, 17-H), 4,52 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 17-OH), 4,56 (d, 2H, *J* = 4,9 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5,18 (t, 1H, *J* = 4,9 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 6,65 (s, 1H, 4-H), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,67 (s, 1H, 1-H), 7,72 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,96 (s, 1H, 5'-H), 9,95 (3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,3 (C-18), 20,4 (4''-CH<sub>3</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,6 (CH), 49,6 (CH), 54,7 (CH<sub>2</sub>OH), 80,1 (C-17), 115,2 (C-2), 115,8 (C-4), 117,9 (2C, C-2'' és C-6''), 122,2 (C-4'), 126,1 (C-1), 128,3 (C-5'), 130,1 (2C, C-3'' és C-5''), 131,0 (C-4''), 135,6 (C-10), 136,8 (C-1''), 137,8 (C-5), 149,5 (C-3'), 152,9 (C-3); ESI-MS 459 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(4'-(Hidroximetil)-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (10c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,68 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,10–1,44 (átfedő m, 7H), 1,59 (m, 1H), 1,79–1,93 (átfedő m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,77 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,54 (m, 1H, 17-H), 4,50 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 17-OH), 4,53 (d, 2H, *J* = 4,9 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5,18 (t, 1H,

$J = 4,9$  Hz, CH<sub>2</sub>OH), 6,64 (s, 1H, 4-H), 7,57 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,59 (s, 1H, 1-H), 7,87 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, 2''-H és 6''-H), 8,55 (s, 1H, 5'-H), 9,95 (3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_C$  11,3 (C-18), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,6 (CH), 49,6 (CH), 54,7 (CH<sub>2</sub>OH), 80,1 (C-17), 115,3 (C-2), 115,8 (C-4), 119,6 (2C, C-2'' és C-6''), 123,1 (C-4'), 126,4 (C-1), 128,4 (C-5'), 129,6 (2C, C-3'' és C-5''), 130,2 és 131,1: C-4'' és C-10, 137,9 (C) és 138,0 (C): C-5 és C-1'', 150,0 (C-3'), 152,9 (C-3); ESI-MS 479 [M + H]<sup>+</sup>.

### **3-Acetil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (12)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_H$  1,78 (t-szerű m, 4H, 6-H<sub>2</sub> és 7-H<sub>2</sub>), 2,59 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2,71 (m, 2H) és 2,76 (m, 2H): 5-H<sub>2</sub> és 8-H<sub>2</sub>, 6,67 (s, 1H, 1-H), 7,40 (s, 1H, 4-H), 11,97 (s, 1H, OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C$  22,8 és 23,3: C-6 és C-7, 26,7 (Ac-CH<sub>3</sub>), 28,7 és 30,1: C-5 és C-8, 117,7 (C-1), 118,1 (C-3), 128,0 (C-4a), 131,0 (C-4), 147,6 (C-8a), 160,0 (C-2), 204,1 (Ac-CO); ESI-MS 191 [M + H]<sup>+</sup>.

### **3'-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-1'-fenil-1'H-pirazol-4'-karbaldehid (13a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_H$  1,82 (t-szerű m, 4H, 6-H<sub>2</sub> és 7-H<sub>2</sub>), 2,79 (d-szerű m, 4H, 5-H<sub>2</sub> és 8-H<sub>2</sub>), 6,83 (s, 1H, 4-H), 7,42 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,53 (m, 3H, 1-H, 3''-H és 5''-H), 7,72 (d, 2H,  $J = 7,7$  Hz, 2''-H és 6''-H), 8,56 (s, 1H, 5'-H), 9,68 (bs, 1H, 3-OH), 10,20 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C$  23,1 és 23,5: C-6 és C-7, 28,8 és 29,6: C-5 és C-8, 113,3 (C-4'), 117,2 (C-4), 119,7 (2C, C-2'' és C-6''), 123,0 (C-2), 128,5 (C-1), 128,8 (C-8a), 130,0 (2C, C-3'' és C-5''), 130,1 (C-4''), 132,0 (C-5'), 138,4 (C-1''), 140,7 (C-4a), 153,1 (C-3'), 153,6 (C-3), 184,9 (CHO); ESI-MS 319 [M + H]<sup>+</sup>.

### **3'-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-4'-karbaldehid (13b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_H$  1,82 (t-szerű m, 4H, 6-H<sub>2</sub> és 7-H<sub>2</sub>), 2,42 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2,79 (d-szerű m, 4H, 5-H<sub>2</sub> és 8-H<sub>2</sub>), 6,82 (s, 1H, 4-H), 7,32 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz, 3''-H és 5''-H), 7,55 (s, 1H, 1-H), 7,59 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, 2''-H és 6''-H), 8,50 (s, 1H, 5'-H), 9,69 (bs, 1H, 3-OH), 10,19 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C$  21,2 (4''-CH<sub>3</sub>), 23,2 és 23,6: C-6 és C-7, 28,8 és 29,7: C-5 és C-8, 113,5 (C-4'), 117,2 (C-4), 119,7 (2C, C-2'' és C-6''), 122,9 (C-2), 128,8 (C-8a), 130,1 (C-1), 130,5 (2C, C-3'' és C-5''), 131,9 (C-5'), 136,2



(C-4''), 138,6 (C-1''), 140,9 (C-4a), 153,0 (C-3'), 153,7 (C-3), 184,8 (CHO); ESI-MS 333 [M + H]<sup>+</sup>.

**3'-(3-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-4'-karbaldehid (13c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,82 (t-szerű m, 4H, 6-H<sub>2</sub> és 7-H<sub>2</sub>), 2,79 (d-szerű m, 4H, 5-H<sub>2</sub> és 8-H<sub>2</sub>), 6,82 (s, 1H, 4-H), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,51 (s, 1H, 1-H), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2''-H és 6''-H), 8,52 (s, 1H, 5'-H), 9,45 (bs, 1H, 3-OH), 10,18 (s, 1H, CHO); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 23,1 és 23,5: C-6 és C-7, 28,8 és 29,7: C-5 és C-8, 113,3 (C-4'), 117,3 (C-4), 120,9 (2C, C-2'' és C-6''), 123,4 (C-2), 129,0 (C-8a), 130,1 (C-1), 130,2 (2C, C-3'' és C-5''), 132,0 (C-5'), 134,3 (C-4''), 137,0 (C-1''), 141,3 (C-4a), 153,4 (C-3'), 153,6 (C-3), 184,8 (CHO); ESI-MS 353 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(1'-Fenil-4'-hidroximetil)-1'H-pirazol-3'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (14a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,80 (m, 4H, 6-H<sub>2</sub> és 7-H<sub>2</sub>), 2,76 (d-szerű m, 4H, 5-H<sub>2</sub> és 8-H<sub>2</sub>), 4,87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 6,79 (s, 1H, 1-H), 7,31 (t-szerű m, 1H, 4''-H), 7,37 (s, 1H, 4-H), 7,46 (t-szerű m, 2H, 3''-H és 5''-H), 7,64 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, 2''-H és 6''-H), 8,00 (s, 1H, 5'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 23,3 és 23,6: C-6 és C-7, 29,0 és 29,5: C-5 és C-8, 56,8 (CH<sub>2</sub>OH), 114,6 (C-3), 116,9 (C-1), 118,7 (2C, C-2'' és C-6''), 121,1 (C-4'), 126,9 (C-4), 127,8 (C-5'), 128,1 (C-4''), 128,2 (C-4a), 129,7 (2C, C-3'' és C-5''), 139,1 (C-1''), 139,2 (C-8a), 150,1 (C-3'), 153,7 (C-2); ESI-MS 321 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(4'-Hidroximetil)-1'-(4''-tolil)-1'H-pirazol-3'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (14b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,80 (m, 4H, 6-H<sub>2</sub> és 7-H<sub>2</sub>), 2,39 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2,76 (d-szerű m, 4H, 5-H<sub>2</sub> és 8-H<sub>2</sub>), 4,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 6,79 (s, 1H, 1-H), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,37 (s, 1H, 4-H), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,96 (s, 1H, 5'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 21,1 (4''-CH<sub>3</sub>), 23,3 és 23,7: C-6 és C-7, 29,0 és 29,6: C-5 és C-8, 56,8 (CH<sub>2</sub>OH), 114,8 (C-3), 116,9 (C-1), 118,8 (2C, C-2'' és C-6''), 120,8 (C-4'), 127,8 (C-4), 128,1 (C-5'), 128,2 (C-4a), 130,2 (2C, C-3'' és C-5''), 136,8 (C-4''), 137,0 (C-1''), 139,1 (C-8a), 149,9 (C-3'), 153,8 (C-2); ESI-MS 335 [M + H]<sup>+</sup>.

**3-(4'-Hidroximetil)-1'-(4''-klórfenil)-1'H-pirazol-3'-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (14c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,80 (m, 4H, 6-H<sub>2</sub> és 7-H<sub>2</sub>), 2,76 (d-szerű m, 4H, 5-H<sub>2</sub> és 8-H<sub>2</sub>), 4,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 6,79 (s, 1H, 1-H), 7,34 (s, 1H, 4-H), 7,43 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,57 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2''-H és 6''-H), 7,97 (s, 1H, 5'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 23,3 és 23,7: C-6 és C-7, 29,0 és 29,6: C-5 és C-8, 56,8 (CH<sub>2</sub>OH), 114,5 (C-3), 117,0 (C-1), 119,9 (2C, C-2'' és C-6''), 121,6 (C-4'), 127,7 (C-4), 128,2 (C-5'), 128,4 (C-4a), 129,9 (2C, C-3'' és C-5''), 132,4 (C-4''), 137,8 (C-1''), 139,5 (C-8a), 150,4 (C-3'), 153,8 (C-2); ESI-MS 355 [M + H]<sup>+</sup>.

**2-Fenil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[6,7]kromén[4,3-c]pirazol-4(2H)-on (15a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,84 (m, 4H, 8-H<sub>2</sub> és 9-H<sub>2</sub>), 2,87 (d-szerű m, 4H, 7-H<sub>2</sub> és 10-H<sub>2</sub>), 7,09 (s, 1H, 6-H), 7,44 (t-szerű m, 1H, 4'-H), 7,55 (t-szerű m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7,83 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, 2'-H és 6'-H), 7,85 (s, 1H, 11-H), 8,64 (s, 1H, 3-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 22,9 és 23,2: C-8 és C-9, 29,0 és 29,9: C-7 és C-10, 109,5 (C-3a), 112,0 (C-11a), 117,4 (C-6), 117,4 (2C, C-2' és C-6'), 122,8 (C-4'), 128,6 (C-11), 129,6 (C-3), 129,9 (2C, C-3' és C-5'), 134,1 (C-10a), 139,4 (C-1'), 140,9 (C-6a), 150,3 (C-5a), 151,2 (C-11b), 158,5 (C-4); ESI-MS 317 [M + H]<sup>+</sup>.

**2-(4'-Tolil)-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[6,7]kromén[4,3-c]pirazol-4(2H)-on (15b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,84 (m, 4H, 8-H<sub>2</sub> és 9-H<sub>2</sub>), 2,43 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2,86 (d-szerű m, 4H, 7-H<sub>2</sub> és 10-H<sub>2</sub>), 7,08 (s, 1H, 6-H), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 3'-H és 5'-H), 7,69 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2'-H és 6'-H), 7,84 (s, 1H, 11-H), 8,59 (s, 1H, 3-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 21,2 (4'-CH<sub>3</sub>), 23,0 és 23,2: C-8 és C-9, 29,0 és 29,9: C-7 és C-10, 109,3 (C-3a), 112,2 (C-11a), 117,3 (C-6), 120,4 (2C, C-2' és C-6'), 122,8 (C-11), 129,4 (C-3), 130,4 (2C, C-3' és C-5'), 134,0 (C-10a), 137,2 (C-4'), 138,7 (C-1'), 140,8 (C-6a), 150,2 (C-5a), 151,2 (C-11b), 158,5 (C-4); ESI-MS 331 [M + H]<sup>+</sup>.

**2-(4'-Klórfenil)-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[6,7]kromén[4,3-c]pirazol-4(2H)-on (15c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1,85 (m, 4H, 8-H<sub>2</sub> és 9-H<sub>2</sub>), 2,87 (d-szerű m, 4H, 7-H<sub>2</sub> és 10-H<sub>2</sub>), 7,09 (s, 1H, 6-H), 7,52 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 3'-H és 5'-H), 7,79 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2'-H és 6'-H), 7,83 (s, 1H, 11-H), 8,61 (s, 1H, 3-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 22,9 és 23,2: C-8 és C-9, 29,0 és 30,0: C-7 és C-10, 109,9 (C-3a), 111,9 (C-11a), 117,4 (C-6),

121,6 (2C, C-2' és C-6'), 122,9 (C-11), 129,5 (C-3), 130,1 (2C, C-3' és C-5'), 134,2 (C-10a), 134,4 (C-4'), 138,0 (C-1'), 141,2 (C-6a), 150,5 (C-5a), 151,3 (C-11b), 158,3 (C-4); ESI-MS 351 [M + H]<sup>+</sup>.

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-fenilprop-2'-én-1'-on (16a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,17–1,66 (átfedő m, 7H), 1,68–1,77 (m, 1H), 1,87–1,94 (m, 1H), 2,00–2,05 (m, 1H), 2,08–2,26 (m, 2H), 2,36–2,44 (m, 1H), 2,82–2,96 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 6,75 (s, 1H, 4-H), 7,42–7,49 (m, 3H, 3''-, 4''- és 5''-H), 7,63 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, 2'-H), 7,65–7,70 (m, 2H, 2''- és 6''-H), 7,79 (s, 1H, 1-H), 7,90 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, 3'-H), 12,61 (s, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (CH), 43,3 (C-13), 43,7 (CH<sub>2</sub>), 50,2 (CH<sub>2</sub>), 82,0 (C-17), 118,0 (C-4), 118,3 (C-2), 120,5 (C-2'), 126,3 (C-4''), 128,8 (2C, C-2'' és C-6''), 129,2 (2C, C-3'' és C-5''), 130,9 (C-1), 131,6 (C-10), 134,9 (C-1''), 145,1 (C-3'), 147,5 (C-5), 161,4 (C-3), 193,5 (C-1'); ESI-MS 401,0 [M-H]<sup>-</sup>.

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-tolil)-prop-2'-én-1'-on (16b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,18–1,26 (m, 1H), 1,29–1,66 (átfedő m, 6H), 1,67–1,77 (m, 1H), 1,86–1,95 (m, 1H), 2,00–2,04 (m, 1H), 2,07–2,25 (m, 2H), 2,36–2,44 (átfedő m, 4H, amiből 3H 4''-CH<sub>3</sub>), 2,81–2,95 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 6,74 (s, 1H, 4-H), 7,25 (átfed az oldószerjellel, d, 2H, *J* = 7,9 Hz, 2''- és 6''-H), 7,55–7,61 (m, 3H, amiből 2H 3''- és 5''-H, és 1H, *J* = 15,4 Hz, 2'-H), 7,78 (s, 1H, 1-H), 7,88 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, 3'-H), 12,65 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 21,7 (4''-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (CH), 43,3 (C-13), 43,8 (CH), 50,2 (CH), 82,0 (C-17), 117,9 (C-4), 118,3 (C-2), 119,5 (C-2'), 126,3 (C-1), 128,8 (2C, C-3'' és C-5''), 129,9 (2C, C-2'' és C-6''), 131,6 (C-1''), 132,2 (C-10), 141,5 (C-4''), 145,1 (C-3'), 147,4 (C-5), 161,4 (C-3), 193,6 (C-1'); ESI-MS 415,0 [M-H]<sup>-</sup>.

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-brómfenil)-prop-2'-én-1'-on (16c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,17–1,28 (m, 1H), 1,29–1,56 (átfedő m, 5H), 1,55–1,66 (m, 1H), 1,67–1,78 (m, 1H), 1,87–1,95 (m, 1H), 1,99–2,06 (m, 1H), 2,08–2,25 (átfedő m, 2H), 2,35–2,43 (m, 1H), 2,82–2,95 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,75 (m, 1H, 17-H), 6,75

(s, 1H, 4-H), 7,50–7,56 (m, 2H), 7,55–7,63 (m, 3H), 7,75 (s, 1H, 1-H), 7,82 (d, 1H,  $J = 15,4$  Hz, 3'-H), 12,52 (s, 1H, 3-OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  11,2 (C-18), 23,3 ( $\text{CH}_2$ ), 26,6 ( $\text{CH}_2$ ), 27,0 ( $\text{CH}_2$ ), 30,2 ( $\text{CH}_2$ ), 30,8 ( $\text{CH}_2$ ), 36,7 ( $\text{CH}_2$ ), 38,8 (CH), 43,4 (C-13), 43,7 (CH), 50,2 (CH), 82,0 (C-17), 118,0 (C-4), 118,2 (C-2), 121,1 (C-2'), 125,2 (C-4''), 126,2 (C-1), 130,1 (2C, C-2'' és C-6''), 131,7 (C-10), 132,4 (2C, C-3'' és C-5''), 133,9 (C-1''), 143,6 (C-3'), 147,8 (C-5), 161,5 (C-3), 193,2 (C-1'); ESI-MS 479,0  $[\text{M-H}]^-$ , 481,0  $[\text{M-H}]^-$ .

**(E)-1'-(3,17 $\beta$ -Dihidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-tiofenil-prop-2'-én-1'-on (16d)**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0,81 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,16–1,28 (m, 1H), 1,26–1,66 (átfedő m, 6H), 1,67–1,77 (m, 1H), 1,86–1,94 (m, 1H), 1,99–2,08 (m, 1H), 2,08–2,25 (átfedő m, 2H), 2,35–2,43 (m, 1H), 2,81–2,95 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,76 (t, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 17-H), 6,73 (s, 1H, 4-H), 7,12 (dd, 1H,  $J = 3,6, 5,1$  Hz, 4''-H), 7,37–7,45 (átfedő m, 2H, amiből 1H,  $J = 15,1$  Hz 2'-H és 1H,  $J = 5,1$  Hz, 3''-H), 7,46 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, 5''-H), 7,73 (s, 1H, 1-H), 8,02 (d, 1H,  $J = 15,1$  Hz, 3'-H), 12,62 (bs, 1H, 3-OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  11,2 (C-18), 23,3 ( $\text{CH}_2$ ), 26,5 ( $\text{CH}_2$ ), 27,0 ( $\text{CH}_2$ ), 30,2 ( $\text{CH}_2$ ), 30,8 ( $\text{CH}_2$ ), 36,7 ( $\text{CH}_2$ ), 38,8 (CH), 43,3 (C-13), 43,7 (CH), 50,2 (CH), 82,0 (C-17), 117,9 (C-4), 118,2 (C-2), 119,3 (C-3''), 126,1 (C-1), 128,6 (C-2'), 129,4 (C-4''), 131,6 (C-10), 132,5 (C-5''), 137,4 (C-3'), 140,4 (C-2''), 147,5 (C-5), 161,3 (C-3), 192,9 (C-1'); ESI-MS 407,0  $[\text{M-H}]^-$ .

**(E)-1'-(3,17 $\beta$ -Dihidroxiösztra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-fúril-prop-2'-én-1'-on (16e)**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  0,81 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,17–1,65 (átfedő m, 7H), 1,67–1,77 (m, 1H), 1,85–1,94 (m, 1H), 1,98–2,08 (m, 1H), 2,07–2,24 (m, 2H), 2,38–2,46 (m, 1H), 2,81–2,95 (m, 2H, 6- $\text{H}_2$ ), 3,76 (t, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 17-H), 6,54 (dd, 1H,  $J = 1,8, 3,4$  Hz, 4''-H), 6,69–6,78 (m, 2H, 4-H és 3''-H), 7,52 (d, 1H,  $J = 15,2$  Hz, 2'-H), 7,58 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, 5''-H), 7,66 (d, 1H,  $J = 15,1$  Hz, 3'-H), 7,77 (s, 1H, 1-H), 12,68 (bs, 1H, 3-OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}}$  11,2 (C-18), 23,3 ( $\text{CH}_2$ ), 26,5 ( $\text{CH}_2$ ), 27,0 ( $\text{CH}_2$ ), 30,1 ( $\text{CH}_2$ ), 30,8 ( $\text{CH}_2$ ), 36,7 ( $\text{CH}_2$ ), 38,8 (CH), 43,3 (C-13), 43,8 (CH), 50,2 (CH), 82,0 (C-17), 113,0 (C-4''), 117,0 (C-3''), 117,87 (C-4), 117,93 (C-3'), 118,3 (C-2), 126,3 (C-1), 130,8 (C-2'), 131,6 (C-10), 145,4 (C-5''), 147,4 (C-5), 151,8 (C-2''), 161,3 (C-3), 193,0 (C-1'); ESI-MS 393,2  $[\text{M+H}]^+$ .

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-hidroxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16f)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,68 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,08–1,47 (átfedő m, 7H), 1,54–1,64 (m, 1H), 1,75–1,83 (m, 1H), 1,83–1,95 (m, 2H), 2,09–2,18 (m, 1H), 2,55–2,62 (m, 1H), 2,74–2,87 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,54 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 4,50 (bs, 1H, 17-OH), 6,66 (s, 1H, 4-H), 6,82–6,89 (d-szerű m, 2H), 7,74–7,84 (m, 4H), 7,95 (s, 1H, 1-H), 10,17 (bs, 1H, 4''-OH), 12,72 (s, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH), 42,8 (C-13), 43,4 (CH), 49,5 (CH), 80,0 (C-17), 115,8 (2C, C-3'' és C-5''), 117,0 (C-2'), 117,5 (C-4), 118,3 (C-2), 125,6 (C-1''), 126,8 (C-1), 131,48 (C-10), 131,55 (2C, C-2'' és C-6''), 145,3 (C-3'), 146,5 (C-5), 160,0 (C-4''), 160,5 (C-3), 193,2 (C-1'); ESI-MS 417,0 [M-H]<sup>-</sup>.

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-metoxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16g)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,17–1,29 (m, 1H), 1,29–1,66 (átfedő m, 6H), 1,67–1,77 (m, 1H), 1,86–1,95 (m, 1H), 1,99–2,06 (m, 1H), 2,09–2,25 (átfedő m, 2H), 2,36–2,44 (m, 1H), 2,81–2,95 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (m, 1H, 17-H), 3,87 (s, 3H, 4''-O-CH<sub>3</sub>), 6,74 (s, 1H, 4-H), 6,93–7,00 (d-szerű m, 2H, 2''- és 6''-H), 7,50 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, 2'-H), 7,60–7,67 (d-szerű m, 2H, 3''- és 5''-H), 7,78 (s, 1H, 4-H), 7,88 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, 3'-H), 12,70 (s, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (CH), 43,4 (C-13), 43,8 (CH), 50,2 (CH), 55,6 (4''-O-CH<sub>3</sub>), 82,0 (C-17), 114,6 (2C, C-2'' és C-6''), 117,9 (C-4), 118,0 (C-2'), 118,4 (C-2), 126,2 (C-1), 127,7 (C-1''), 130,6 (2C, C-3'' és C-5''), 131,5 (C-10), 144,9 (C-3'), 147,2 (C-5), 161,4 (C-3), 162,1 (C-4''), 193,5 (C-1'); ESI-MS 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(4''-hidroxi-3''-metoxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16h)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,68 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,09–1,44 (átfedő m, 7H), 1,54–1,64 (m, 1H), 1,75–1,83 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 2,10–2,19 (m, 1H), 2,54–2,61 (m, 1H), 2,78–2,88 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,54 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17-H), 3,86 (s, 3H, 3''-O-CH<sub>3</sub>), 4,49 (s, 1H, 17-OH), 6,67 (s, 1H, 4-H), 6,86 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, 5''-H), 7,42 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,3 Hz, 6''-H), 7,48 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, 2''-H), 7,80 (dd, 2H, *J* = 3,5, 15,4 Hz, 2'- és 3'-H), 7,95 (s, 1H, 1-H), 9,77 (bs, 1H, 4''-OH), 12,69 (s, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4

(CH), 42,7 (C-13), 43,4 (CH), 49,5 (CH), 55,9 (3''-O-CH<sub>3</sub>), 80,0 (C-17), 113,3 (C-2''), 115,8 (C-5''), 117,0 (C-2'), 117,9 (C-4), 118,4 (C-2), 123,8 (C-6''), 126,1 (C-1''), 126,9 (C-1), 131,4 (C-10), 145,7 (C-3'), 146,4 (C-5), 147,9 (C-4''), 150,1 (C-3''), 159,9 (C-3), 193,2 (C-1'); ESI-MS 447,0 [M-H]<sup>-</sup>.

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(3''-hidroxi-4''-metoxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16i)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,69 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,08–1,15 (m, 1H), 1,18–1,46 (átfedő m, 6H), 1,54–1,64 (m, 1H), 1,75–1,83 (m, 1H), 1,84–1,95 (m, 2H), 2,09–2,18 (m, 1H), 2,53–2,60 (m, 1H), 2,72–2,88 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,54 (m, 1H, 17-H), 3,85 (s, 3H, 4''-O-CH<sub>3</sub>), 4,50 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,66 (s, 1H, 4-H), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, 5''-H), 7,31 (dd, 1H, *J* = 2,1, 8,3 Hz, 6''-H), 7,39 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, 2''-H), 7,68–7,80 (dd-szerű m, 2H, 2'- és 3'-H), 7,94 (s, 1H, 1-H), 9,20 (s, 1H, 3''-OH), 12,60 (s, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH), 42,7 (C-13), 43,4 (CH), 49,5 (CH), 55,7 (4''-O-CH<sub>3</sub>), 80,0 (C-17), 111,9 (C-5''), 114,9 (C-2''), 117,0 (C-4), 118,4 (C-2), 118,7 (C-2'), 122,8 (C-6''), 126,9 (C-1), 127,5 (C-1''), 131,5 (C-10), 145,2 (C-3'), 146,5 (C-3''), 146,7 (C-5), 150,6 (C-4''), 159,9 (C-3), 193,1 (C-1'); ESI-MS 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(3'',4''-dihidroxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16j)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,69 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,08–1,47 (átfedő m, 7H), 1,54–1,64 (m, 1H), 1,75–1,83 (m, 1H), 1,89–1,95 (m, 2H), 2,10–2,19 (m, 1H), 2,53–2,59 (m, 1H), 2,74–2,87 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,54 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 4,51 (bs, 1H, 17-OH), 6,66 (s, 1H, 4-H), 6,82 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, 5''-H), 7,23 (dd, 1H, *J* = 2,1, 8,3 Hz, 6''-H), 7,32 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, 2''-H), 7,70 (átfedő m, 2H, 2'- és 3'-H), 7,93 (s, 1H, 1-H), 9,44 (bs, 2H, 3''- és 4''-OH), 12,68 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH), 42,7 (C-13), 43,4 (CH), 49,5 (CH), 80,0 (C-17), 115,73 és 115,75 (2C, C-2'' és C-5''), 117,0 (C-2'), 117,4 (C-4), 118,4 (C-2), 122,9 (C-6''), 126,1 (C-1''), 126,8 (C-1), 131,5 (C-10), 145,6 (C-5), 145,7 (C-3'), 146,4 (C-3''), 149,2 (C-4''), 159,9 (C-3), 193,1 (C-1'); ESI-MS 433,0 [M-H]<sup>-</sup>.

**(E)-1'-(3,17β-Dihidroxiöszttra-1,3,5(10)-trién-2-il)-3'-(3'',4''-dimetoxifenil)-prop-2'-én-1'-on (16k)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,17–1,29 (m, 1H), 1,29–1,55 (átfedő m, 5H), 1,54–1,66 (m, 1H), 1,67–1,77 (m, 1H), 1,86–1,94 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,09–2,24 (átfedő m, 2H), 2,34–2,42 (m, 1H), 2,84–2,94 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,75 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17-H), 3,95 (két átfedő s, 6H, 3''-O-CH<sub>3</sub> és 4''-O-CH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H, 4-H), 6,93 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, 5''-H), 7,14 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz, 2''-H), 7,31 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 6''-H), 7,47 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, 2'-H), 7,77 (s, 1H, 1-H), 7,85 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, 3'-H), 12,67 (s, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,8 (CH), 43,3 (C-13), 43,8 (CH), 50,2 (CH), 56,2 és 56,3 (2C, 3''-O-CH<sub>3</sub> és 4''-O-CH<sub>3</sub>), 82,0 (C-17), 111,41 és 111,44 (C-2'' és C-5''), 117,9 (C-4), 118,3 (C-2), 118,4 (C-2'), 122,9 (C-6''), 126,2 (C-1), 128,0 (C-1''), 131,5 (C-10), 145,2 (C-3'), 147,2 (C-5), 149,4 (C-4''), 151,8 (C-3''), 161,3 (C-3), 193,4 (C-1'); ESI-MS 463,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2'-Fenil-17β-hidroxi-4'H-pirano[5',6'-2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,19–1,27 (m, 1H), 1,29–1,58 (átfedő m, 5H), 1,61–1,67 (m, 1H), 1,69–1,76 (m, 1H), 1,91–2,00 (m, 1H), 2,00–2,07 (m, 1H), 2,08–2,19 (m, 1H), 2,26–2,35 (m, 1H), 2,49–2,59 (m, 1H), 2,94–3,10 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,77 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17-H), 6,78 (s, 1H, 3'-H), 7,28 (s, 1H, 4-H), 7,47–7,55 (m, 3H, 3''-, 4''- és 5''-H), 7,88–7,94 (m, 2H, 2''- és 6''-H), 8,12 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,1 (C-18), 23,2 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 30,5 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH), 43,3 (C-13), 44,2 (CH), 50,3 (CH), 81,8 (C-17), 107,3 (C-3'), 117,2 (C-4), 121,7 (C-2), 121,9 (C-1), 126,2 (2C, C-2'' és C-6''), 129,0 (2C, C-3'' és C-5''), 131,4 (C-4''), 132,1 (C-1''), 138,7 (C-10), 144,6 (C-5), 154,5 (C-3), 163,0 (C-2'), 178,6 (C-4'); ESI-MS 401,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**17β-Hidroxi-2'-(4''-tolil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]öszttra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,80 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,29–1,56 (átfedő m, 5H), 1,58–1,78 (átfedő m, 3H), 1,90–1,99 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,07–2,19 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,43 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>), 2,49–2,58 (m, 1H), 2,95–3,06 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17-H), 6,74 (s, 1H, 3'-H), 7,27 (s, 1H, 4-H), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, 2''- és 6''-H), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, 3''- és 5''-H), 8,11 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 21,6 (4''-CH<sub>3</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH), 43,4 (C-13), 44,3 (CH), 50,4 (CH), 81,9 (C-17), 106,8 (C-3'), 117,3 (C-4), 121,8

(C-2), 122,0 (C-1), 126,3 (2C, C-3'' és C-5''), 129,4 (C-1''), 129,8 (2C, C-2'' és C-6''), 138,7 (C-10), 142,1 (C-4''), 144,5 (C-5), 154,6 (C-3), 163,3 (C-2'), 178,8 (C-4'); ESI-MS 415,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2'-(4''-Brómfenil)-17β-hidroxi-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,80 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,17–1,78 (átfedő m, 8H), 1,92–1,99 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H, *J* = 3,4, 12,8 Hz), 2,08–2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,49–2,57 (m, 1H), 2,94–3,11 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,72–3,80 (m, 1H, 17-H), 6,74 (s, 1H, 3'-H), 7,27 (s, 1H, 4-H), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, 3''- és 5''-H), 7,76 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2''- és 6''-H), 8,11 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH), 43,4 (C-13), 44,3 (CH), 50,4 (CH), 81,9 (C-17), 107,6 (C-3'), 117,3 (C-4), 121,8 (C-2), 122,1 (C-1), 126,2 (C-4''), 127,8 (2C, C-2'' és C-6''), 131,2 (C-1''), 132,4 (2C, C-3'' és C-5''), 139,0 (C-10), 144,9 (C-5), 154,5 (C-3), 162,0 (C-2'), 178,5 (C-4'); ESI-MS 479,1 [M+H]<sup>+</sup>, 481,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**17β-Hidroxi-2'-tiofenil-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18d)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,80 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,18–1,77 (átfedő m, 8H), 1,90–1,98 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,07–2,18 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,48–2,56 (m, 1H), 2,92–3,08 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 6,64 (s, 1H, 3'-H), 7,16 (dd, 1H, *J* = 3,8, 5,0 Hz, 4''-H), 7,23 (s, 1H, 4-H), 7,55 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 3''-H), 7,68 (dd, 1H, *J* = 1,1, 3,7 Hz, 5''-H), 8,09 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,5 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH), 43,4 (C-13), 44,3 (CH), 50,4 (CH), 81,8 (C-17), 106,1 (C-3'), 117,2 (C-4), 121,8 (C-2), 122,0 (C-1), 128,2 (C-3''), 128,5 (C-4''), 130,1 (C-5''), 135,6 (C-2''), 138,8 (C-10), 144,7 (C-5), 154,3 (C-3), 158,8 (C-2'), 178,2 (C-4'); ESI-MS 407,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2'-Furil-17β-hidroxi-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18e)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,80 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,18–1,68 (átfedő m, 7H), 1,67–1,77 (m, 1H), 1,90–1,99 (m, 1H), 2,02 (m, 1H, *J* = 3,3, 12,5 Hz), 2,08–2,19 (m, 1H), 2,24–2,33 (m, 1H), 2,49–2,57 (m, 1H), 2,93–3,09 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 6,59 (dd, 1H, *J* = 1,7, 3,4 Hz, 4''-H), 6,69 (s, 1H, 3'-H), 7,08 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz, 3''-H), 7,21 (s, 1H, 4-H), 7,61 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, 5''-H), 8,10 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH), 43,4 (C-13), 44,3 (CH), 50,4 (CH), 81,9 (C-17), 105,5 (C-3'), 112,6 (C-4''), 112,7



(C-3''), 117,2 (C-4), 122,08 (C-2), 122,13 (C-1), 138,7 (C-10), 144,6 (C-2''), 145,7 (C-5''), 146,8 (C-5), 154,2 (C-3), 155,0 (C-2'), 178,1 (C-4'); ESI-MS 391,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**17β-Hidroxi-2'-(4''-hidroxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18f)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,67 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,06–1,53 (átfedő m, 7H), 1,54–1,64 (m, 1H), 1,79–1,93 (átfedő m, 3H), 2,16–2,25 (m, 1H), 2,30–2,39 (m, 1H), 2,87–3,02 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,52 (m, 1H, 17-H), 4,50 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, 17-OH), 6,77 (s, 1H, 3'-H), 6,93 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 3''-H és 5''-H), 7,38 (s, 1H, 4-H), 7,85 (s, 1H, 1-H), 7,91 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2''- és 6''-H), 10,26 (s, 1H, 4''-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,1 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH), 42,7 (C-13), 43,4 (CH), 49,6 (CH), 79,9 (C-17), 104,5 (C-3'), 115,9 (2C, C-3'' és C-5''), 117,2 (C-4), 120,5 (C-1), 121,0 (C-2), 121,8 (C-1''), 128,1 (2C, C-2'' és C-6''), 138,1 (C-10), 144,1 (C-5), 153,6 (C-3), 160,8 (C-4''), 162,6 (C-2'), 176,8 (C-4'); ESI-MS 417,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**17β-Hidroxi-2'-(4''-metoxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18g)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,81 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,17–1,57 (átfedő m, 6H), 1,58–1,78 (m, 2H), 1,91–1,99 (m, 1H), 1,99–2,07 (m, 1H), 2,08–2,19 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,49–2,58 (m, 1H), 2,94–3,08 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 3,88 (s, 3H, 4''-O-CH<sub>3</sub>), 6,69 (s, 1H, 3'-H), 7,01 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 3''- és 5''-H), 7,25 (s, 1H, 4-H), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2''- és 6''-H), 8,11 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 43,4 (C-13), 44,3 (CH), 50,5 (CH), 55,6 (4''-O-CH<sub>3</sub>), 81,9 (C-17), 106,1 (C-3'), 114,6 (2C, C-3'' és C-5''), 117,2 (C-4), 121,9 (C-2), 122,0 (C-1), 124,6 (C-1''), 128,1 (2C, C-2'' és C-6''), 138,7 (C-10), 144,4 (C-5), 154,6 (C-3), 162,5 (C-2'), 163,2 (C-4''), 178,6 (C-4'); ESI-MS 431,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**17β-Hidroxi-2'-(4''-hidroxi-3''-metoxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18h)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,67 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,07–1,53 (átfedő m, 7H), 1,54–1,64 (m, 1H), 1,80–1,94 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H, *J* = 4,1, 9,5 Hz), 2,86–3,03 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,53 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 3,88 (s, 3H, 3''-O-CH<sub>3</sub>), 4,51 (bs, 1H, 17-OH), 6,84 (s, 1H, 3'-H), 6,91 (d-szerű m, 1H), 7,41 (s, 1H, 4-H), 7,49–7,56 (m, 2H), 7,85 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO): δ<sub>C</sub> 11,1 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH), 42,7 (C-13), 43,4 (CH), 49,6 (CH), 55,8

(4''-O-CH<sub>3</sub>), 79,9 (C-17), 104,4 (C-3'), 109,9 (C-2''), 115,9 (C-5''), 117,2 (C-4), 120,1 (C-6''), 120,5 (C-1), 121,0 (C-2), 138,0 (C-10), 144,0 (C-5), 148,2 (C-4''), 151,7 (C) 153,6 (C-3), 162,7 (C-2'), 169,3 (C), 176,8 (C-4'); ESI-MS 447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**17β-Hidroxi-2'-(3''-hidroxi-4''-metoxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18i)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,66 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,05–1,52 (átfedő m, 7H), 1,53–1,63 (m, 1H), 1,79–1,93 (átfedő m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,28–2,38 (m, 1H), 2,87–3,02 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,52 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 3,86 (s, 3H, 4''-O-CH<sub>3</sub>), 4,50 (s, 1H, 17-OH), 6,72 (s, 1H, 3'-H), 7,08 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, 5''-H), 7,37 (s, 1H, 4-H), 7,42 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, 2''-H), 7,51 (dd, 1H, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 6''-H), 7,84 (s, 1H, 1-H), 9,41 (s, 1H, 3''-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,1 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 37,8 (CH), 42,7 (C-13), 43,4 (CH), 49,6 (CH), 55,7 (4''-O-CH<sub>3</sub>), 79,9 (C-17), 105,1 (C-3'), 112,1 (C-2''), 112,9 (C-5''), 117,1 (C-4), 118,3 (C-6''), 120,5 (C-1), 121,0 (C-2), 123,6 (C-1''), 138,2 (C-10), 144,2 (C-5), 146,8 (C-3''), 150,8 (C-4''), 153,6 (C-3), 162,4 (C-2'), 176,7 (C-4'); ESI-MS 447,2 [M+H]<sup>+</sup>, 469,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**17β-Hidroxi-2'-(3'',4''-dihidroxifenil)-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra-1,3,5(10)-trién-4'-on (18j)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,67 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,07–1,53 (átfedő m, 7H), 1,54–1,64 (m, 1H), 1,79–1,92 (átfedő m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,31–2,38 (m, 1H), 2,87–3,03 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,52 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 4,49 (bs, 1H, 17-OH), 6,65 (s, 1H, 3'-H), 6,89 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, 5''-H), 7,36 (s, 1H, 4-H), 7,37–7,43 (m, 2H, 2''- és 6''-H), 7,85 (s, 1H, 1-H), 9,62 (bs, 2H, 3''- és 4''-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,1 (C-13), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 26,3 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 36,4 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH), 42,7 (C-13), 43,4 (CH), 49,6 (CH), 79,9 (C-17), 104,5 (C-3'), 113,2 (C-2''), 115,9 (C-5''), 117,1 (C-4), 118,6 (C-6''), 120,5 (C-1), 121,0 (C-2), 122,1 (C-1''), 138,1 (C-10), 144,1 (C-5), 145,7 (C-3''), 149,3 (C-4''), 153,6 (C-3), 162,8 (C-2'), 176,7 (C-4'); ESI-MS 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2'-(3'',4''-Dimetoxifenil)-17β-hidroxi-4'H-pirano[5',6'-2,3]ösztra 1,3,5(10)-trién-4'-on (18k)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,80 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,18–1,28 (m, 1H), 1,29–1,57 (átfedő m, 5H), 1,57–1,77 (m, 2H), 1,91–1,99 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,08–2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,49–2,58 (m, 1H), 2,94–3,08 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,76 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 3,96 (s,

3H, 4''-O-CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, 3''-O-CH<sub>3</sub>), 6,71 (s, 1H, 3'-H), 6,97 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, 5''-H), 7,27 (s, 1H, 4-H), 7,38 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, 2''-H), 7,54 (dd, 1H,  $J = 2,1, 8,5$  Hz, 6''-H), 8,11 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C$  11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 43,4 (C-13), 44,3 (CH), 50,4 (CH), 56,2 (2C, 3''- és 4''-O-CH<sub>3</sub>), 81,9 (C-17), 106,3 (C-3'), 109,0 (C-2''), 111,3 (C-5''), 117,3 (C-4), 120,0 (C-6''), 121,8 (C-2), 122,0 (C-1), 124,7 (C-1''), 138,7 (C-10), 144,5 (C-5), 149,4 (C-3''), 152,1 (C-4''), 154,6 (C-3), 163,1 (C-2'), 178,7 (C-4'); ESI-MS 461,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-(3'-Fenil-1'H-pirazol-5'-il)-3,17 $\beta$ -dihidroxiözstra-1,3,5(10)-trién (19a)

Két tautomer, (a) és (b) kb 2:1 arányú keveréke. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta_H$  0,69 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,11–1,44 (átfedő m, 7H), 1,55–1,64 (m, 1H), 1,76–1,83 (m, 1H), 1,84–1,94 (m, 2H), 2,09–2,19 (m, 1H), 2,43–2,53 (m, 1H), 2,70–2,80 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,50–3,58 (m, 1H, 17-H), 4,50 (d, 1H,  $J = 4,9$  Hz, 17-OH), 6,60 (bs, a) és 6,65 (bs, b): 4'-H, 7,14 (bs, 4-H, b), 7,29–7,31 (t-szerű m, b, 4''-H), 7,37–7,44 (m, 3''-H, 5''-H (b) és 4-H (a) és 4''-H (a)), 7,50 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3''-H, 5''-H (a)), 7,57 (bs, b) és 7,65 (bs, a): 1-H, 7,86 (d, 2H,  $J = 7,5$  Hz, 2''-H és 6''-H), 9,90 (s, b) és 10,64 (s, a): 3-OH, 12,77 (bs, b) és 13,53 (bs, a): NH; <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta_C$  11,3 (C-18), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,6 (CH), 49,6 (CH), 80,1 (C-17), 99,6 (a) és 100,7 (b): C-4', 113,6 (b) és 114,5 (a): C-2, 115,9 (a) és 123,4 (b): C-4, 124,1 (b) és 125,0 (a): C-1, 125,4 (2C, C-2'' és C-6''), 127,1 (b) és 128,6 (a): C-4'', 128,8 (b) és 129,7 (a): C-10, 129,0 (2C, C-3'' és C-5''), 131,1 (a) és 131,2 (b): C-4'', 137,3 (C-5), 141,2 (b) és 142,9 (a): C-3', 151,7 (b) és 151,9 (a): C-5', 153,1 (C-3); ESI-MS 415,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 2-((Dimetilamino)metil)-özsztron (20a)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_H$  0,82 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,25–1,61 (átfedő m, 6H), 1,70–1,80 (m, 1H), 1,86–2,00 (átfedő m, 2H) 2,00–2,10 (m, 1H), 2,10–2,15 (m, 1H), 2,26 (s, 6H, 2  $\times$  N-CH<sub>3</sub>), 2,28–2,31 (m, 1H), 2,39–2,47 (m, 1H), 2,69–2,81 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,44–3,55 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 6,41 (s, 1H, 4-H), 6,94 (s, 1H, 1-H), 10,43 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_C$  13,5 (C-18), 21,1 (CH<sub>2</sub>), 25,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 31,4 (CH<sub>2</sub>), 35,4 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH), 43,4 (CH), 44,3 (2C, 2  $\times$  N-CH<sub>3</sub>), 47,3 (C-13), 49,6 (CH), 60,8 (N-CH<sub>2</sub>), 115,0 (C-4), 120,0 (C-2), 125,6 (C-1), 129,7 (C-10), 135,9 (C-5), 154,8 (C-3), 219,7 (C-17); ESI-MS 328,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((Pirrolidin-1-il)metil)-ösztron (20b)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  0,83 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,26–1,62 (m, 6H), 1,68–1,79 (m, 5H, amiből 4H gyűrű CH<sub>2</sub>), 1,87–2,00 (m, 2H), 2,00–2,09 (m, 1H), 2,10–2,17 (m, 1H), 2,26–2,34 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H, *J* = 8,5, 18,9 Hz.), 2,49–2,54 (m, 4H, átfed az oldószerjellel, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,68–2,82 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,62–3,73 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,41 (s, 1H, 4-H), 6,94 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  13,5 (C-18), 21,1 (CH<sub>2</sub>), 23,2 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 25,6 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 31,4 (CH<sub>2</sub>), 35,4 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH), 43,4 (CH), 47,3 (C-13), 49,6 (CH), 53,0 (2C, 2 × gyűrű *N*-CH<sub>2</sub>), 56,7 (*N*-CH<sub>2</sub>), 115,0 (C-4), 120,5 (C-2), 125,3 (C-1), 129,6 (C-10), 135,8 (C-5), 154,7 (C-3), 219,7 (C-17); ESI-MS 354,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((Piperidin-1-il)metil)-ösztron (20c)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  0,91 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,36–1,68 (átfedő m, 12H, amiből 6H gyűrű CH<sub>2</sub>), 1,91–2,03 (m, 2H), 2,01–2,07 (m, 1H), 2,07–2,17 (m, 1H), 2,18–2,24 (m, 1H), 2,32–2,72 (m, 6H, amiből 4H gyűrű *N*-CH<sub>2</sub>), 2,80–2,91 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,54–3,68 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,56 (s, 1H, 4-H), 6,86 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  14,1 (C-18), 21,7 (CH<sub>2</sub>), 24,2 (gyűrű CH<sub>2</sub>), 26,0 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (CH), 44,2 (CH), 48,2 (C-13), 50,7 (CH), 54,1 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 62,4 (*N*-CH<sub>2</sub>), 116,0 (C-4), 119,4 (C-2), 125,4 (C-1), 130,3 (C-10), 136,9 (C-5), 156,1 (C-3), 220,9 (C-17); ESI-MS 368,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((Morfolino)metil)-ösztron (20d)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  0,90 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,35–1,68 (átfedő m, 6H), 1,90–2,25 (m, 5H), 2,33–2,38 (m, 1H), 2,46–2,53 (m, 1H), 2,63 (bs, 4H, gyűrű *N*-CH<sub>2</sub>), 2,80–2,90 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,60–3,87 (átfedő m, 6H, amiből 2H *N*-CH<sub>2</sub> és 4H gyűrű *O*-CH<sub>2</sub>), 6,61 (s, 1H, 4-H), 6,92 (s, 1H, 1-H), 10,23 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  14,0 (C-18), 21,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 44,1 (CH), 48,1 (C-13), 50,7 (CH), 53,2 (2C, 2 × *N*-CH<sub>2</sub>), 62,1 (*N*-CH<sub>2</sub>), 67,0 (2C, 2 × *O*-CH<sub>2</sub>), 116,1 (C-4), 118,4 (C-2), 125,8 (C-1), 130,8 (C-10), 137,5 (C-5), 155,5 (C-3), 220,8 (C-17); ESI-MS 370,1 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((4-*terc*-Butoxikarbonil)piperazin-1-il)metil)-ösztron (20e)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  0,91 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,40–1,44 (m, 1H), 1,45 (s, 9H, Boc CH), 1,46–1,68 (átfedő m, 5H), 1,90–2,26 (átfedő m, 5H), 2,33–2,38 (m, 1H), 2,46–2,53 (m,

1H), 2,63 (bs, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,82–2,90 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,55 (bs, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 3,68–3,85 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,65 (s, 1H, 4-H), 6,92 (s, 1H, 1-H), 10,20 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 14,0 (C-18), 21,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 28,6 (3C, 3 × Boc CH<sub>3</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 44,1 (CH), 48,1 (C-13), 50,7 (CH), 52,6 (bs, 4C, 4 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 61,8 (*N*-CH<sub>2</sub>), 80,1 (Boc CH), 116,2 (C-4), 118,6 (C-2), 125,8 (C-1), 130,8 (C-10), 137,5 (C-5), 154,7 (Boc CO), 155,5 (C-3), 220,8 (C-17); ESI-MS 469,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### **2-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-ösztron (20f)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,82 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,26–1,50 (m, 6H), 1,50–1,58 (m, 1H), 1,72–1,78 (m, 1H), 1,87–1,99 (m, 2H), 2,01–2,09 (m, 1H), 2,10–2,18 (átfedő m, 4H, amiből 3H *N*-CH<sub>3</sub>), 2,24–2,38 (m, 6H), 2,38–2,47 (m, 3H), 2,69–2,80 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,51–3,62 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,42 (s, 1H, 4-H), 6,94 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 13,5 (C-18), 21,0 (CH<sub>2</sub>), 25,5 (CH<sub>2</sub>), 26,0 (CH<sub>2</sub>), 28,6 (CH<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>), 35,3 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH), 43,3 (CH), 45,5 (*N*-CH<sub>3</sub>), 47,2 (C-13), 49,6 (CH), 51,9 (2C, 2 × *N*-CH<sub>2</sub>), 54,5 (2C, 2 × *N*-CH<sub>2</sub>), 59,1 (*N*-CH<sub>2</sub>), 115,0 (C-4), 119,3 (C-2), 125,7 (C-1), 129,7 (C-10), 135,9 (C-5), 154,5 (C-3), 219,4 (C-17), ESI-MS 383,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### **2-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-ösztron (20g)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,90 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,12 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, etil CH<sub>3</sub>), 1,34–1,67 (m, 6H), 1,92–2,23 (m, 5H), 2,34–3,06 (átfedő m, 14H, amiből 8H gyűrű CH<sub>2</sub>, 2H 6-H<sub>2</sub>, 2H etil CH<sub>2</sub>), 3,60–3,74 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,56 (s, 1H, 4-H), 6,88 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,8 (etil CH<sub>3</sub>), 14,0 (18-H<sub>3</sub>), 21,7 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 31,7 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 44,1 (CH), 48,1 (C-13), 50,6 (CH), 52,27 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 52,31 (etil CH<sub>2</sub>), 52,6 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 61,5 (*N*-CH<sub>2</sub>), 116,0 (C-4), 118,7 (C-2), 125,7 (C-1), 130,6 (C-10), 137,3 (C-5), 155,6 (C-3), 221,0 (C-17), ESI-MS 397,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### **2-((4-Izopropilpiperazin-1-il)metil)-ösztron (20h)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,91 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,08 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz, 2 × izopropil CH<sub>3</sub>), 1,35–1,67 (átfedő m, 6H), 1,89–2,25 (átfedő m, 5H), 2,33–2,38 (m, 1H), 2,45–2,53 (m, 1H), 2,64 (bs-szerű m, 8H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,72–2,77 (m, 1H, izopropil CH), 2,81–2,89 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,61–3,73 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,56 (s, 1H, 4-H), 6,88 (s, 1H, 1-H), 10,55 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 14,0 (C-18), 18,7 (2C, 2 × izopropil CH<sub>3</sub>), 21,7

(CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 31,8 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 44,2 (CH), 48,7 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 50,7 (CH), 53,1 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 54,5 (izopropil CH), 61,7 (N-CH<sub>2</sub>), 116,0 (C-4), 119,0 (C-2), 125,6 (C-1), 130,5 (C-10), 137,1 (C-5), 155,7 (C-3), 220,8 (C-17); ESI-MS 411,3 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-((Piperazin-1-il)metil)-ösztron (20i)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,82 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,25–1,61 (m, 6H), 1,71–1,79 (m, 1H), 1,86–1,99 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,09–2,17 (m, 1H), 2,25–2,48 (átfedő m, 6H, amiből 4H gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,69 (t, 4H, *J* = 4,9 Hz, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,72–2,77 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,49–3,59 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 6,41 (s, 1H, 4-H), 6,93 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 13,5 (C-18), 21,1 (CH<sub>2</sub>), 25,6 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>), 35,3 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH), 43,4 (CH), 45,6 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 47,3 (C-13), 49,6 (CH), 53,4 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 60,1 (N-CH<sub>2</sub>), 115,1 (C-4), 119,2 (C-2), 125,8 (C-1), 129,7 (C-10), 135,9 (C-5), 154,7 (C-3), 219,6 (C-17); ESI-MS 369,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-(((L)-Prolin-1-il)metil)-ösztron (20j)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,83 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,28–1,58 (m, 6H), 1,63–1,71 (m, 1H), 1,73–1,78 (m, 1H), 1,80–1,87 (m, 1H), 1,93–1,99 (m, 3H), 2,00–2,09 (m, 1H), 2,11–2,21 (m, 2H), 2,28–2,36 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H, *J* = 8,5, 18,9 Hz), 2,73–2,78 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,15 (t, 1H, *J* = 3,5 Hz, gyűrű CH), 3,50 (dd, 2H, *J* = 5,3, 9,1 Hz), 3,79 (d, 1H, *J* = 13,0 Hz, egyik N-CH<sub>2</sub>), 4,15 (d, 1H, *J* = 13,0 Hz, másik N-CH<sub>2</sub>), 6,57 (s, 1H, 4-H), 7,14 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 13,4 (C-18), 21,0 (CH<sub>2</sub>), 22,9 (gyűrű CH<sub>2</sub>), 25,5 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (gyűrű CH<sub>2</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>), 35,3 (CH<sub>2</sub>), 37,8 (CH), 43,2 (CH), 47,2 (C-13), 49,5 (CH), 52,7 (N-CH<sub>2</sub>), 54,0 (CH<sub>2</sub>), 66,8 (gyűrű CH), 115,1 (C-4), 117,4 (C-2), 127,5 (C-1), 129,9 (C-10), 137,6 (C-5), 154,1 (C-3), 171,4 (COOH), 219,4 (C-17); ESI-MS 398,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-((bisz(2-Metoxietil)amino)metil)-ösztron (20k)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,90 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,35–1,67 (átfedő m, 6H), 1,91–2,25 (átfedő m, 5H) 2,32–2,37 (m, 1H), 2,49 (dd, 1H, *J* = 8,7, 19,0 Hz), 2,78–2,87 (átfedő m, 6H, 6-H<sub>2</sub>, 2 × N-CH<sub>2</sub>), 3,32 (s, 6H, 2 × O-CH<sub>3</sub>), 3,52 (t, 4H, *J* = 5,6 Hz, 2 × O-CH<sub>2</sub>), 3,76–3,88 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 6,56 (s, 1H, 4-H), 6,87 (s, 1H, 1-H), 10,25 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 14,0 (C-18), 21,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 31,7 (CH<sub>2</sub>), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH), 44,0 (CH), 48,1 (C-13), 50,6 (CH), 53,3 (2C, 2 × N-CH<sub>2</sub>),

58,4 (*N*-CH<sub>2</sub>), 58,9 (2C, 2 × *O*-CH<sub>3</sub>), 70,4 (2C, 2 × *O*-CH<sub>2</sub>), 116,3 (C-4), 119,9 (C-2), 125,7 (C-1), 130,4 (C-10), 137,1 (C-5), 155,7 (C-3), 221,1 (C-17); ESI-MS 416,3 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-((Dimetilamino)metil)-ösztadiol (22a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,78 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,14–1,54 (átfedő m, 7H), 1,65–1,73 (m, 1H), 1,82–1,88 (m, 1H), 1,91–1,96 (m, 1H), 2,07–2,19 (m, 2H), 2,25–2,30 (m, 1H), 2,32 (s, 6H, 2 × *N*-CH<sub>3</sub>), 2,75–2,87 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,53–3,67 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 3,72 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz, 17-H), 6,56 (s, 1H, 4-H), 6,87 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,1 (C-18), 23,2 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,9 (CH), 43,3 (C-13), 43,9 (CH), 44,5 (2C, 2 × *N*-CH<sub>3</sub>), 50,1 (CH), 62,9 (*N*-CH<sub>2</sub>), 82,0 (C-17), 115,9 (C-4), 119,3 (C-2), 125,2 (C-1), 130,9 (C-10), 137,3 (C-5), 155,6 (C-3); ESI-MS 330,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-((Pirrolidin-1-il)metil)-ösztadiol (22b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,66 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,04–1,42 (m, 7H), 1,53–1,59 (m, 1H), 1,70–1,79 (átfedő m, 5H, amiből 4H gyűrű CH<sub>2</sub>), 1,80–1,92 (m, 2H), 2,02–2,08 (m, 1H), 2,19–2,25 (m, 1H), 2,46–2,50 (m, átfed az oldószerjellel, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,62–2,72 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,51 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 3,60–3,71 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 4,49 (bs, 1H, 17-OH), 6,38 (s, 1H, 4-H), 6,93 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,3 (C-18), 22,8 (CH<sub>2</sub>), 23,2 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,7 (CH), 42,8 (C-13), 43,5 (CH), 49,5 (CH), 53,0 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 56,8 (*N*-CH<sub>2</sub>), 80,1 (C-17), 114,9 (C-4), 120,5 (C-2), 125,2 (C-1), 130,0 (C-10), 135,7 (C-5), 154,6 (C-3); ESI-MS 356,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### **2-((Piperidin-1-il)metil)-ösztadiol (22c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,66 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,06–1,46 (átfedő m, 9H, amiből 2H gyűrű CH<sub>2</sub>), 1,48–1,54 (t-szerű m, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 1,54–1,60 (m, 1H), 1,73–1,78 (m, 1H), 1,80–1,92 (m, 2H), 2,01–2,08 (m, 1H), 2,19–2,25 (m, 1H), 2,39 (bs-szerű m, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,62–2,75 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,48–3,59 (m, 3H, *N*-CH<sub>2</sub> és 17-H), 4,47 (bs, 1H, 17-OH), 6,37 (s, 1H, 4-H), 6,90 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 22,7 (gyűrű CH<sub>2</sub>), 23,6 (CH<sub>2</sub>), 25,5 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,5 (CH), 49,5 (CH), 53,2 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 60,4 (*N*-CH<sub>2</sub>), 80,0 (C-17), 115,0 (C-4), 119,3 (C-2), 125,5 (C-1), 130,2 (C-10), 135,9 (C-5), 154,8 (C-3); ESI-MS 370,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((Morfolino)metil)-ösztadiol (22d)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,78 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,14–1,22 (m, 1H), 1,23–1,52 (m, 6H), 1,65–1,73 (m, 1H), 1,82–1,89 (m, 1H), 1,91–1,96 (m, 1H), 2,06–2,18 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,61 (bs, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,75–2,87 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,64–3,82 (átfedő m, 7H, amiből 1H 17-H, 2H *N*-CH<sub>2</sub> és 4H gyűrű CH<sub>2</sub>), 6,58 (s, 1H, 4-H), 6,91 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,5 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>), 39,1 (CH), 43,4 (C-13), 44,1 (CH), 50,3 (CH), 53,2 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 62,2 (*N*-CH<sub>2</sub>), 67,0 (2C, 2 × *O*-CH<sub>2</sub>), 82,1 (C-17), 116,1 (C-4), 118,2 (C-2), 125,8 (C-1), 131,4 (C-10), 137,7 (C-5), 155,3 (C-3); ESI-MS 372,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((4-*terc*-Butoxikarbonil)piperazin-1-il)metil)-ösztadiol (22e)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,78 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,14–1,21 (m, 1H), 1,24–1,52 (átfedő m, 15H, amiből 9H 3 × Boc CH<sub>3</sub>), 1,65–1,73 (m, 1H), 1,83–1,89 (m, 1H), 1,91–1,96 (m, 1H), 2,07–2,17 (m, 2H), 2,24–2,30 (m, 1H), 2,50 (bs, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,75–2,87 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,47 (bs, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 3,60–3,75 (m, 3H, *N*-CH<sub>2</sub> és 17-H), 6,56 (s, 1H, 4-H), 6,88 (s, 1H, 1-H), 10,24 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,1 (C-18), 23,1 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (3C, 3 × Boc CH<sub>3</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,9 (CH), 43,3 (C-13), 43,9 (CH), 50,1 (CH), 52,4 (bs, 4C, 4 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 61,7 (*N*-CH<sub>2</sub>), 80,0 (Boc CH), 81,9 (C-17), 116,0 (C-4), 118,2 (C-2), 125,7 (C-1), 131,3 (C-10), 137,6 (C-5), 154,6 (Boc CO), 155,1 (C-3); ESI-MS 471,3 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-ösztadiol (22f)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,66 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,03–1,42 (m, 7H), 1,53–1,60 (m, 1H), 1,73–1,79 (m, 1H), 1,80–1,90 (m, 2H), 2,01–2,08 (m, 1H), 2,16 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,19–2,25 (m, 1H), 2,26–2,54 (átfedő m, 8H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,62–2,75 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,48–3,60 (m, 3H, *N*-CH<sub>2</sub> és 17-H), 4,45 (bs, 1H, 17-OH), 6,39 (s, 1H, 4-H), 6,93 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,5 (CH), 45,5 (*N*-CH<sub>3</sub>), 49,5 (CH), 52,0 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 54,6 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 59,2 (*N*-CH<sub>2</sub>), 80,0 (C-17), 115,1 (C-4), 119,2 (C-2), 125,8 (C-1), 130,3 (C-10), 136,0 (C-5), 154,4 (C-3); ESI-MS 385,3 [M + H]<sup>+</sup>.



### 2-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-ösztradiol (22g)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  0,66 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 0,98 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, etil CH<sub>3</sub>), 1,04–1,43 (m, 7H), 1,53–1,60 (m, 1H), 1,73–1,79 (m, 1H), 1,80–1,91 (m, 2H), 2,01–2,08 (m, 1H), 2,19–2,25 (m, 1H), 2,31 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, etil CH<sub>2</sub>), 2,43 (bs, 8H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,62–2,75 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,47–3,60 (m, 3H, *N*-CH<sub>2</sub> és 17-H), 4,45 (bs, 1H, 17-OH), 6,38 (s, 1H, 4-H), 6,93 (s, 1H, 1-H), 10,23 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  11,2 (C-18), 11,9 (etil CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,5 (CH), 49,5 (CH), 51,4 (etil CH<sub>2</sub>), 52,1 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 52,2 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 59,3 (*N*-CH<sub>2</sub>), 80,0 (C-17), 115,0 (C-4), 119,2 (C-2), 125,7 (C-1), 130,2 (C-10), 136,0 (C-5), 154,4 (C-3); ESI-MS 399,3 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((4-Izopropilpiperazin-1-il)metil)-ösztradiol (22h)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  0,78 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,05 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz, 2 × izopropil CH<sub>3</sub>), 1,14–1,21 (m, 1H), 1,22–1,53 (m, 6H), 1,65–1,73 (m, 1H), 1,83–1,89 (m, 1H), 1,91–1,97 (m, 1H), 2,07–2,19 (m, 2H), 2,25–2,32 (m, 1H), 2,59 (bs, 8H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,69 (p, 1H, *J* = 6,5 Hz, izopropil CH), 2,75–2,87 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,58–3,77 (átfedő m, 3H, *N*-CH<sub>2</sub> és 17-H), 6,54 (s, 1H, 4-H), 6,89 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  11,1 (C-18), 18,5 (2C, 2 × izopropil CH<sub>3</sub>), 23,2 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 36,8 (CH<sub>2</sub>), 38,9 (CH), 43,3 (C-13), 43,9 (CH), 48,5 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 50,1 (CH), 52,9 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 54,4 (izopropil CH), 61,5 (*N*-CH<sub>2</sub>), 81,9 (C-17), 115,8 (C-4), 118,6 (C-2), 125,5 (C-1), 131,0 (C-10), 137,3 (C-5), 155,4 (C-3); ESI-MS 413,3 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2-((Piperazin-1-il)metil)-ösztradiol (22i)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  0,66 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,05–1,43 (m, 7H), 1,53–1,60 (m, 1H), 1,73–1,79 (m, 1H), 1,80–1,92 (m, 2H), 2,00–2,10 (m, 2H), 2,19–2,26 (m, 1H), 2,35 (bs-szerű m, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,65–2,75 (m, 5H, amiből 2H 6-H<sub>2</sub>), 3,49–3,57 (átfedő m, 3H, 17-H és *N*-CH<sub>2</sub>), 4,47 (bs, 1H, 17-OH), 6,38 (s, 1H, 4-H), 6,92 (s, 1H, 1-H), 10,40 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  11,2 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,5 (CH), 45,6 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 49,5 (CH), 53,4 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 60,2 (*N*-CH<sub>2</sub>), 80,0 (C-17), 115,0 (C-4), 119,1 (C-2), 125,7 (C-1), 130,2 (C-10), 135,9 (C-5), 154,6 (C-3); ESI-MS 371,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**2-((*L*)-Prolin-1-il)metil)-ösztadiol (22j)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,65 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,04–1,42 (m, 7H), 1,53–1,61 (m, 1H), 1,63–1,71 (m, 1H), 1,73–1,79 (m, 1H), 1,80–1,91 (m, 3H), 1,91–1,99 (m, 1H), 2,02–2,09 (m, 1H), 2,11–2,20 (m, 1H), 2,22–2,27 (m, 1H), 2,65–2,73 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 2,75–2,83 (m, 1H), 3,16–3,23 (m, 1H), 3,48–3,58 (átfedő m, 2H, amiből 1H 17-H), 3,84 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz, egyik *N*-CH<sub>2</sub>), 4,17 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz, másik *N*-CH<sub>2</sub>), 4,51 (s, 1H, 17-OH), 6,58 (s, 1H, 4-H), 7,15 (s, 1H, 1-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 23,0 (gyűrű CH<sub>2</sub>), 26,1 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (gyűrű CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 36,5 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH), 42,8 (C-13), 43,4 (CH), 49,5 (CH), 52,8 (gyűrű CH<sub>2</sub>), 53,8 (gyűrű CH<sub>2</sub>), 67,0 (gyűrű CH), 80,0 (C-17), 115,2 (C-4), 116,8 (C-2), 127,9 (C-1), 130,5 (C-10), 137,9 (C-5), 154,1 (C-3), 171,1 (COOH); ESI-MS 400,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**2-((*bis*z(2-Metoxietil)amino)metil)-ösztadiol (22k)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,78 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,14–1,21 (m, 1H), 1,23–1,54 (átfedő m, 6H), 1,65–1,73 (m, 1H), 1,82–1,87 (m, 1H), 1,91–1,96 (m, 1H), 2,06–2,18 (átfedő m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,76–2,89 (átfedő m, 6H, amiből 4H 2 × *N*-CH<sub>2</sub> és 2H 6-H<sub>2</sub>), 3,33 (s, 6H, 2 × *O*-CH<sub>3</sub>), 3,55 (t, 4H, *J* = 5,5 Hz, 2 × *O*-CH<sub>2</sub>), 3,72 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 3,78–3,91 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,57 (s, 1H, 4-H), 6,89 (s, 1H, 1-H), 10,19 (bs, 1H, 3-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 11,2 (C-18), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 26,6 (CH<sub>2</sub>), 27,5 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 30,8 (CH<sub>2</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>), 39,1 (CH), 43,4 (C-13), 44,1 (CH), 50,3 (CH), 53,4 (2C, 2 × *N*-CH<sub>2</sub>), 58,7 (*N*-CH<sub>2</sub>), 58,9 (2C, 2 × OMe), 70,6 (2C, 2 × *O*-CH<sub>2</sub>), 82,1 (C-17), 116,2 (C-4), 119,9 (C-2), 125,6 (C-1), 131,0 (C-10), 137,3 (C-5), 155,7 (C-3); ESI-MS 418,2 [M + H]<sup>+</sup>, 440,2 [M + Na]<sup>+</sup>.

**17β-(Benzilamino)-2-((dimetilamino)metil)ösztetra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23a)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,79 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,16–1,55 (m, 7H), 1,67–1,74 (m, 1H), 1,82–1,87 (m, 1H), 1,99–2,12 (m, 2H), 2,11–2,18 (m, 1H), 2,21–2,28 (m, 1H), 2,31 (s, 6H, 2 *N*-CH<sub>3</sub>), 2,67 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz, 17-H), 2,77–2,86 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,55 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz, egyik Bn CH<sub>2</sub>), 3,63 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz, másik Bn CH<sub>2</sub>), 3,81–3,90 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,55 (s, 1H, 4-H), 6,86 (s, 1H, 1-H), 7,23–7,28 (t-szerű m, 1H, 4'-H), 7,31–7,37 (m, 4H, 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 12,1 (C-18), 23,7 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 29,56 (CH<sub>2</sub>), 29,65 (CH<sub>2</sub>), 38,2 (CH<sub>2</sub>), 39,0 (CH), 43,3 (C-13), 44,1 (CH), 44,7 (2C, *N*-CH<sub>3</sub>), 52,4 (CH), 52,8 (Bn CH<sub>2</sub>), 63,1 (*N*-CH<sub>2</sub>), 68,3 (C-17), 115,9 (C-4), 119,4 (C-

2), 125,2 (C-1), 127,0 (C-4'), 128,2 (2C, 2 × Bn gyűrű), 128,5 (2C, 2 × Bn gyűrű), 131,0 (C-10), 137,3 (C-5), 140,9 (C-1'), 155,7 (C-3); ESI-MS 419,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**17β-(Benzilamino)-2-((pirrolidin-1-il)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23b)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,83 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,16–1,54 (m, 7H), 1,67–1,74 (m, 1H), 1,80–1,87 (átfedő m, 5H, amiből 4H gyűrű CH<sub>2</sub>), 1,99–2,10 (m, 2H), 2,10–2,18 (m, 1H), 2,21–2,28 (m, 1H), 2,62 (bs, 4H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,67 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz, 17-H), 2,77–2,86 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,72 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz, Bn CH<sub>2</sub>), 3,80–3,87 (átfedő m, 2H, 1H Bn CH<sub>2</sub> és egyik *N*-CH<sub>2</sub>), 3,93 (d, 1H, *J* = 13,4 Hz, másik *N*-CH<sub>2</sub>), 6,54 (s, 1H, 4-H), 6,87 (s, 1H, 1-H), 7,27 (t-szerű m, 1H, 4'-H), 7,31–7,36 (m, 2H, 2'- és 6'-H), 7,39 (m, 2H, 3'- és 5'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 12,1 (C-18), 23,7 (CH<sub>2</sub>), 23,9 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH<sub>2</sub>), 39,1 (CH), 43,4 (C-13), 44,2 (CH), 52,6 (CH), 53,0 (Bn CH<sub>2</sub>) 53,7 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 59,2 (*N*-CH<sub>2</sub>), 68,7 (C-17), 115,9 (C-4), 120,0 (C-2), 124,8 (C-1), 126,9 (C-4') 128,1 (2C, 2 × Bn gyűrű), 128,4 (2C, 2 × Bn gyűrű), 131,0 (C-10), 137,2 (C-5), 141,5 (C-1'), 155,8 (C-3); ESI-MS 445,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**17β-(Benzilamino)-2-((piperidin-1-il)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23c)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0,79 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,15–1,55 (m, 9H, amiből 2H gyűrű CH<sub>2</sub>), 1,63 (p, 4H, *J* = 5,6 Hz, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 1,67–1,74 (m, 1H), 1,83–1,88 (m, 1H), 1,98–2,12 (m, 2H), 2,11–2,18 (m, 1H), 2,21–2,27 (m, 1H), 2,50 (bs, 4H, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,67 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz, 17-H), 2,73–2,88 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,55–3,68 (m, 2H, Bn CH<sub>2</sub>), 3,80–3,89 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,54 (s, 1H, 4-H), 6,86 (s, 1H, 1-H), 7,24 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz, 4'-H), 7,29–7,38 (m, 4H, 2'-,3'-,5'- és 6'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 12,1 (C-18), 23,7 (CH<sub>2</sub>), 24,3 (*N*-CH<sub>2</sub>), 26,1 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH<sub>2</sub>), 39,1 (CH), 43,4 (C-13), 44,2 (CH), 52,6 (CH), 53,0 (CH<sub>2</sub>), 54,1 (2C, 2 × gyűrű CH<sub>2</sub>), 62,5 (*N*-CH<sub>2</sub>), 68,7 (C-17), 115,9 (C-4), 119,2 (C-2), 125,4 (C-1), 126,9 (C-4'), 128,1 (2C, 2 × Bn gyűrű), 128,4 (2C, 2 × Bn gyűrű), 131,1 (C-10), 137,2 (C-5), 141,5 (C-1'), 155,8 (C-3); ESI-MS 459,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**17β-(Benzilamino)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23h)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0,71 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 0,95 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz, 2 × izopropil CH<sub>3</sub>), 1,06–1,38 (m, 7H), 1,55–1,64 (m, 1H), 1,73–1,78 (m, 1H), 1,87–1,98 (m, 2H), 2,01–2,08 (m, 1H), 2,18–2,23 (m, 1H), 2,44 (bs, 8H, gyűrű CH<sub>2</sub>), 2,52 (t, átfed az oldószerjellel,

1H,  $J = 8,5$  Hz, 17-H), 2,61 (p, 1H,  $J = 6,5$  Hz, izopropil CH), 2,65–2,75 (m, 2H, 6-H<sub>2</sub>), 3,50–3,60 (m, 2H, Bn CH<sub>2</sub>), 3,68–3,79 (m, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>), 6,37 (s, 1H, 4-H), 6,91 (s, 1H, 1-H), 7,21 (t-szerű m, 1H, 4'-H), 7,26–7,33 (m, 2H, 3'- és 5'-H), 7,33–7,37 (m, 2H, 2'- és 6'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_C$  11,9 (C-18), 18,2 (2C, 2  $\times$  izopropil CH<sub>3</sub>), 23,1 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 37,6 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH), 42,8 (C-13), 43,5 (CH), 47,9 (2C, 2  $\times$  gyűrű CH<sub>2</sub>), 51,7 (CH), 51,9 (Bn CH<sub>2</sub>), 52,5 (2C, 2  $\times$  gyűrű CH<sub>2</sub>), 53,5 (izopropil CH), 59,4 (*N*-CH<sub>2</sub>), 67,8 (C-17), 115,0 (C-4), 119,1 (C-2), 125,7 (C-1), 126,3 (C-4'), 127,8 (2C, 2  $\times$  Bn gyűrű), 128,0 (2C, 2  $\times$  Bn gyűrű), 130,2 (C-10), 136,0 (C-5), 141,6 (C-1'), 154,5 (C-3); ESI-MS 502,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**17 $\beta$ -(Benzilamino)-2-((bisz(2-metoxietil)amino)metil)ösztra-1,3,5(10)-trién-3-ol (23k)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_H$  0,71 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,07–1,38 (m, 7H), 1,56–1,64 (m, 1H), 1,72–1,78 (m, 1H), 1,86–1,99 (m, 2H), 2,01–2,09 (m, 1H), 2,18–2,24 (m, 1H), 2,52 (t-szerű m, átfed az oldószerjellel, 1H, 17-H), 2,61–2,75 (átfedő m, 6H, 2  $\times$  *N*-CH<sub>2</sub> és 2H 6-H<sub>2</sub>), 3,21 (s, 6H, 2  $\times$  *O*-CH<sub>3</sub>), 3,42 (t, 4H,  $J = 5,7$  Hz, 2  $\times$  *O*-CH<sub>2</sub>), 3,63–3,79 (m, 4H, *N*-CH<sub>2</sub> és Bn CH<sub>2</sub>), 6,37 (s, 1H, 4-H), 6,93 (s, 1H, 1-H), 7,21 (t-szerű m, 1H, 4'-H), 7,26–7,37 (m, 4H, 2'-,3'-,5'- és 6'-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_C$  11,9 (C-18), 23,1 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>), 37,6 (CH<sub>2</sub>), 38,6 (CH), 42,8 (C-13), 43,5 (CH), 51,7 (CH), 51,9 (Bn CH<sub>2</sub>), 52,4 (2C, 2  $\times$  *N*-CH<sub>2</sub>), 56,4 (*N*-CH<sub>2</sub>), 58,0 (2C, 2  $\times$  *O*-CH<sub>3</sub>), 67,8 (C-17), 69,6 (2C, 2  $\times$  *O*-CH<sub>2</sub>), 115,1 (C-4), 120,2 (C-2), 125,7 (C-1), 126,3 (C-4'), 127,8 (2C, 2  $\times$  Bn gyűrű), 128,0 (2C, 2  $\times$  Bn gyűrű), 130,2 (C-10), 135,9 (C-5), 141,6 (C-1'), 154,7 (C-3); ESI-MS 507,3 [M + H]<sup>+</sup>, 529,3 [M+Na]<sup>+</sup>.