

Vázmódosított ösztrom származékok átmenetifém- katalizált átalakításai

Doktori (Ph.D.) értekezés

Traj Péter

Témavezető:

Dr. Mernyák Erzsébet

egyetemi adjunktus, PhD



Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Molekuláris és Analitikai Kémiai Tanszék

Kémia Doktori Iskola

Szeged

2024

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi előzmények	2
2.1. Átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók	2
2.2. Fenol-észterek C–H aktiválási reakciói	5
2.3. Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás fenol-észterekkel	8
2.4. Fenoléterek előállítása. Chan–Lam kapcsolás és Ullmann-féle éterszintézis	11
3. Biológiai előzmények	14
4. Célkitűzés	21
5. Kísérleti eredmények	22
5.1. Irányító csoportok kialakítása a fenolos hidroxilcsoporton és Suzuki–Miyaura- keresztkapcsolás a C-3 helyzetben	22
5.2. Az előállított 56,59 és 63 fenol-észterek <i>orto</i> -helyzetű C–H aktiválási reakciói	28
5.3. A 74a-1 diaril-éterek előállítása Chan–Lam kapcsolással a 13 α -ösztron sorban.....	33
6. Kísérleti rész	42
7. Részletes kísérleti rész	43
7.1. Kiindulási anyagok előállítása	43
7.2. Fenol-észterek szintézise 13 α -ösztronon és 17-dezoxi-származékán.....	44
7.3. Fenol-észterek Suzuki–Miyaura keresztkapcsolási reakciói	45
7.4. C–H aktiválás C-2 helyzetben az 56 aril-karbamáton vagy az 59 aril-pivaláton	46
7.5. A 74a-1 Diaril-éterek előállítása Chan–Lam kapcsolással	47
8. Számításos kémiai vizsgálatok	48
9. Összefoglalás	53
10. Summary	58
11. Az értekezés alapját képező közlemények	64
12. Irodalomjegyzék	65
13. Köszönetnyilvánítás	71
14. Mellékletek	72

Rövidítések jegyzéke

1,2-DCE	1,2-Diklóretán
17 β -HSD1	17 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusú izozim
17 β -HSD2	17 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 2-es típusú izozim
17 β -HSD3	17 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 3-as típusú izozim
A2780	Petefészekrák sejtvonala
DIPEA	<i>N,N</i> -Diizopropil-etil-amin
DKM	Diklóretán
DMAP	4-Dimetilamino-piridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimetil-formamid
DMSO	Dimetil-szulfoxid
HeLa	Méhnyakrák sejtvonala
IC ₅₀	50%-os gátló koncentráció
MCF-7	Mellrák sejtvonala
MS	Tömegspektrometria
MW	Mikrohullám
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
NCS	<i>N</i> -klórszukcinimid
NiCl ₂ (PCy ₃) ₂	<i>Bisz</i> -(triciklohexilfoszfinil)-nikkel(II)-klorid
NIS	<i>N</i> -jódszukcinimid
NMR	Mágneses magrezonancia spektroszkópia
OATP	Szerves anion transzporter fehérje
SiHa	Méhnyakrák sejtvonala
STS	Szteroid szulfatáz enzim
TFA	Trifluorecetsav
VRK	Vékonyréteg-kromatográfia
XPhos	2-Diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

1. Bevezetés

Az ösztrogének az élővilágban jelentős biológiai szerepet betöltő szteránvázis vegyületek, amelyek az emberi szervezetben elsődleges női nemi hormonokként funkcionálnak. A női szaporító szervek mellett, a másodlagos nemi jellegek kialakulásáért is felelősek és a sejtosztódás szabályozásában is fontos szerepük van.¹

A sejtproliferáció során az osztódó sejtek szigorú kontroll mellett fejlődnek. Ha a (hormonális) szabályozás zavart szenved, például az ösztrogének túltermelése miatt, ez serkenti a hormon-érzékeny sejtek növekedését/osztódását, ami hormonfüggő malignus sejtgyűlések kialakulásához vezethet, ezzel emlő-, petefészek-, vagy méhdaganatokat előidézve.²

Ezek az ösztrogénfüggő tumoros megbetegedések hormonmegvonáson alapuló eljárásokkal kezelhetők. A módszer alapja az ösztrogének bioszintézisének gátlása szintetikusan módosított származékokkal. A szintetikus származékok hátránya lehet viszont, hogy megtartják ösztrogén hatásukat, emiatt nagyszámú mellékhatást idéznek elő (pl. hüvelyi vérzés, endometrium hiperplázia, trombózisos betegségek és invazív endometriumrák).³

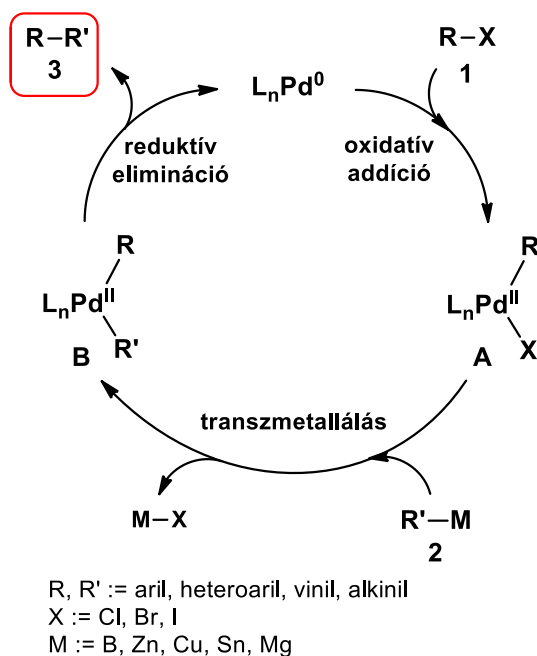
Ebből kifolyólag fontos cél olyan vegyületek szintézise, amelyek hormonálisan inaktívak és szelektív tumorelles hatást fejtenek ki. Erre megoldás lehet a természetes ösztron D-gyűrűjének módosítása vagy a 13 α -epimer alkalmazása. Doktori értekezésemben a 13 α -epimer szerkezeti módosításait mutatom be.

A zöld kémia alapelveinek betartása olyan szintetikus eljárások kidolgozását követelheti meg, amely nem alkalmaz veszélyes és környezetszennyező, oxidatív reaktánsokat. Olyan átalakítások a kedvezményezettek, amely aromás vegyületek esetében egy C–C kötés kialakítását halogénezett intermedier előállításával valósítják meg. A környezetbarát eljárásokban gyakori eljárás a palládium-nikkel csere, vagy az aril-halogenid reaktánsok helyett zöldebb alternatívák, így pl. a megfelelő fenol-észterek (karbamátok, pivalátok, szulfamátok) használata. Szükség esetén környezetbarát segédanyagokat célszerű alkalmazni. Olyan enyhe reakciókörülmények kutatása a cél, amelyekkel lehetőség szerint szobahőmérsékleten kivitelezhetők az átalakítások. Hagyományos melegítés helyett mikrohullámú technikák alkalmazása is olyan módszerekhez vezethet, amelyekkel gyorsabb átalakításokat valósíthatunk meg.

2. Irodalmi előzmények

2.1. Átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók

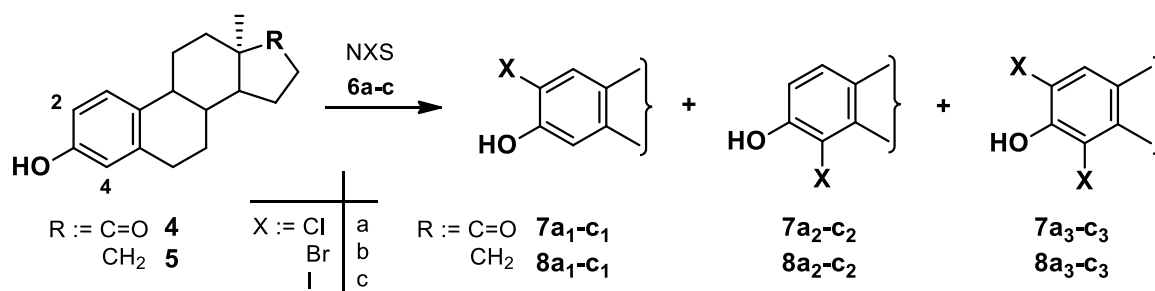
Az utóbbi évtizedben az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók egyre dinamikusabban kutató területté váltak. A palládium egyike azon kevés fémeknek, amely a szerves vegyületeket, pl. **1** aril-halogenideket egyedülállóan tudja aktiválni, majd reakcióba vinni. A palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók fontosságát mutatja, hogy 2010-ben megosztott kémiai Nobel-díjat kapott Akira Suzuki, Ei-ichi Negishi és Richard F. Heck a palládium-katalizált C–C kapcsolási eljárások kidolgozásáért. Ezek olyan módszerek, amelyek kiváló funkciós csoport toleranciával rendelkeznek és kiterjeszthetők biológiailag aktív vegyületek szintézisére is. A palládium-katalizált keresztkapcsolás általános reakció-mechanizmusa szerint a kiindulási **1** szerves halogenid⁵ a L_nPd^0 katalizátorhoz kapcsolódva adja a *transz*- $R-L_nPd^{II}-X$ komplex **A** intermediert az oxidatív addíciónak köszönhetően. Ezt követően egy **2** fémorganikus vegyület ($R'-M$) jelenlétében **B** *transz*- $R-L_nPd^{II}-R'$ komplex-szé alakul. A redukzív elimináció során egy új C–C kötés alakul ki, amely során a kívánt **3** termék képződik és az L_nPd^0 katalizátor újra a katalitikus ciklusba kerül (**1. ábra**).⁴



1. ábra: A palládium-katalizált C–C keresztkapcsolási reakció mechanizmusa

Az ilyen típusú, új C–C kötés kialakítására alkalmas reakciók bővítették a szerves kémiai szintézisek alternatíváit, hiszen ezen a reakcióúton lehetővé vált az alapvetően elektrofil szubsztitúcióra hajlamos aromás vegyületek nukleofil reagensekkel való reakciója is.⁶ A palládiumnak az aromás gyűrű és a halogén közé való beékelődése, majd a halogén nukleofilekkel való cseréje oda vezetett, hogy mára már tervezhető a folyamatok kemo- és regioselektivitása.

Az SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszékén működő Sztteroidkémiai Kutatócsoport ösztránvázas vegyületek A-gyűrűjén végzett átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciókat. Alapvegyületként a hormonálisan inaktív 13 α -ösztron megfelelő halogénezett származékait választották, amelyek aromás gyűrűjére különböző térkitöltésű és polaritású csoportok beépítését tűzték ki célul. A szintézisstratégia első lépéseként, aromás elektrofil szubsztitúcióval, *N*-haloszukcinimid (**6a-c**) reagenseket alkalmazva, klór-, bróm- és jód beépítését végezték el az alapvegyületeken (**4** és **5**). A **7a₁-c₃** 17-keto vagy **8a₁-c₃** 17-dezoxi származékok szintézisét későbbi szerkezet-hatás összefüggések megállapítása érdekében végezték (**2. ábra**).⁷



2. ábra: A **4** 13 α -ösztron és **5** 17-dezoxi származékának halogénezése **6a-c** *N*-haloszukcinimidekkel

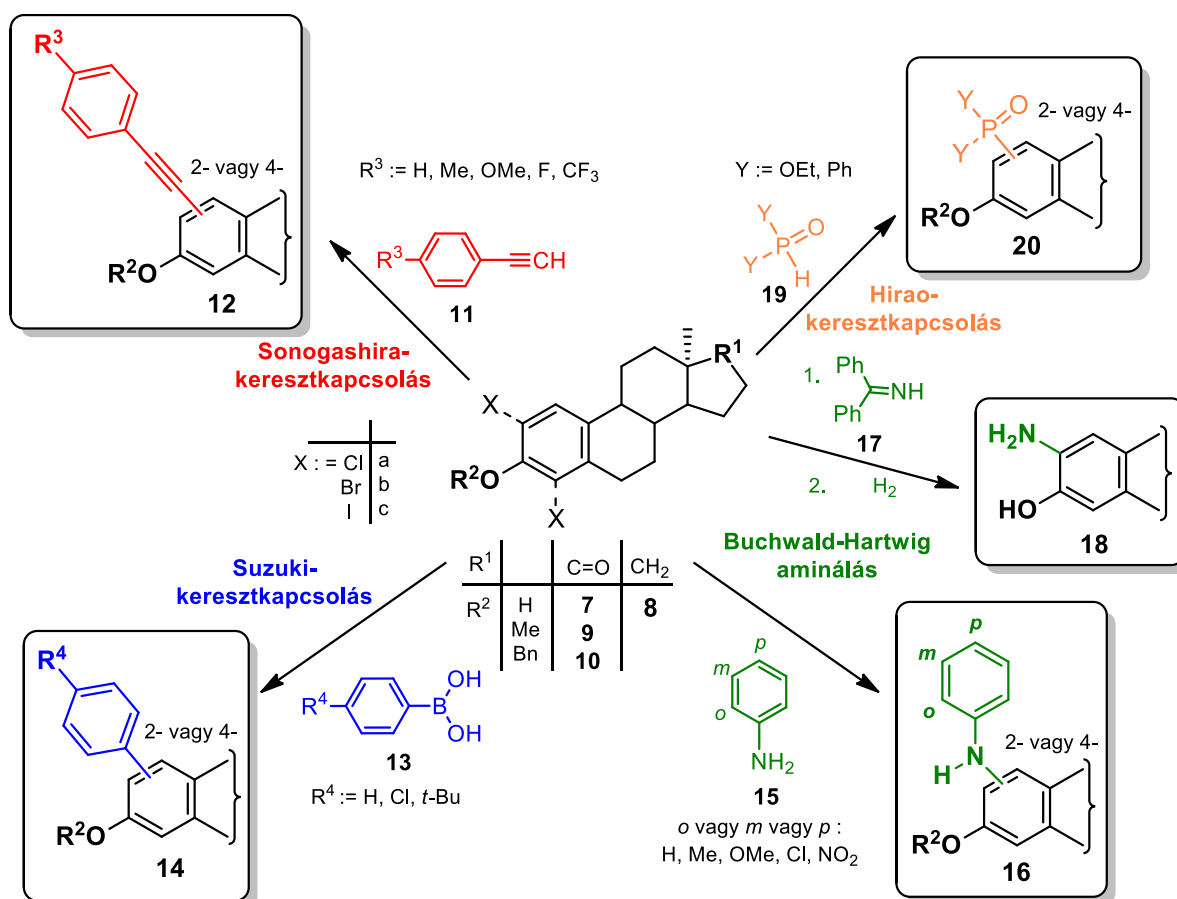
A **7a₁-8c₃** halogénszármazékokat nemcsak a 3-hidroxi, hanem a **9** 3-metil- és a **10** benziléter sorban is előállították. Az aril-halogenideket mikrohullámmal segített palládium-katalizált C–C⁸, C–N⁹, valamint C–P¹⁰ kapcsolásnak vetették alá (**3. ábra**).

A Sonogashira keresztkapcsolásnál **11** fenilacetilén reagensek alkalmazásával alakítottak ki C(sp²)–C(sp) kötések a szteránvázas A-gyűrűjén. Katalizátorként Pd(PPh₃)₄-t vagy Pd(PPh₃)₂Cl₂-ot, ko-katalizátorként CuI-ot alkalmaztak, bázisként Et₃N-t használtak. Ezzel a módszerrel a szteroidon lévő halogén helyzetétől függően (2-es vagy a 4-es helyzetbe) sikeresen építettek be (szubszt.)feniletinil-csoportot (**12**-es számú vegyület).

A Suzuki keresztkapcsolás során a kiindulási **7-10** aril-halogenideket **13** fenilboronsav származékokkal reagáltatták, Pd(PPh₃)₄ katalizátor és K₂CO₃ bázis jelenlétében. Ezzel a reakcióval sikeresen állítottak elő a **14** 2- vagy 4-fenil származékokat.

A Buchwald-Hartwig aminálás során különböző pozícióban elektronküldő vagy elektronvonzó csoportokkal szubsztituált **15,17** anilin reagenseket alkalmaztak, Pd(OAc)₂ katalizátor, KO^tBu bázis és XPhos segédligandum jelenlétében. Ezen módszerrel sikeresen építettek be a szteroid aromás gyűrűjére C-2- és C-4 pozícióban fenilamino-csoportot (**16**) vagy aminocsoportot (**18**).

A Hirao keresztkapcsolásnál **19** dietil-foszfítot vagy difenilfoszfin-oxidot használtak reagensként Pd(PPh₃)₄ katalizátor és K₂CO₃ bázis jelenlétében. A reakciók során a **20** 2- vagy 4-foszforilált származékokat nyerték.



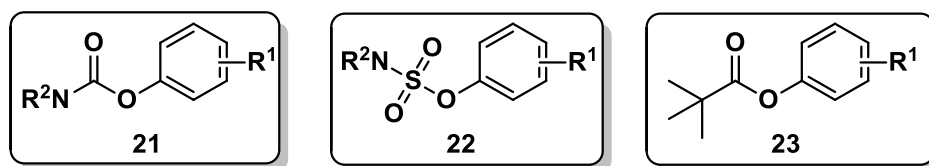
3. ábra: Keresztkapcsolási reakciók a 13 α -ösztérán vázon

A **3. ábra** jól mutatja, hogy a kutatócsoport olyan célzott átalakításokat valósított meg a hormonálisan inaktív 13 α -ösztérán vázon, amelyek változatos szerkezetű származékokhoz

vezettek. A céltermékek különböző méretű és polaritású szubsztituenseket tartalmaznak ugyanazon pozíciókban. Ezen vegyülettár széleskörű biológiai hatásvizsgálata fontos szerkezet-hatás összefüggéseket tárt fel, amelyek a **3. Biológiai előzmények** című fejezetben kerülnek tárgyalásra (**18–19. oldal**).

2.2. Fenol-észterek C–H aktiválási reakciói

A zöld kémia alapelveinek betartása¹¹ olyan eljárások kidolgozását követeli meg napjainkban, amelyek során C–C kötés alakítható ki aromás vegyületen, azok előhalogénezése nélkül. A környezetbarát eljárásokban gyakori a palládium katalizátor nikkellel való cseréje, és az aril-halogenid reaktánsok helyett zöldebb alternatívák, pl. a megfelelő fenol-észterek (**21** karbamátok, **22** pivalátok, **23** szulfamátok) használata. Az észter csoportok irányító tulajdonságát kihasználva C–H aktiválási reakciók kivitelezésére van lehetőség (**4. ábra**).

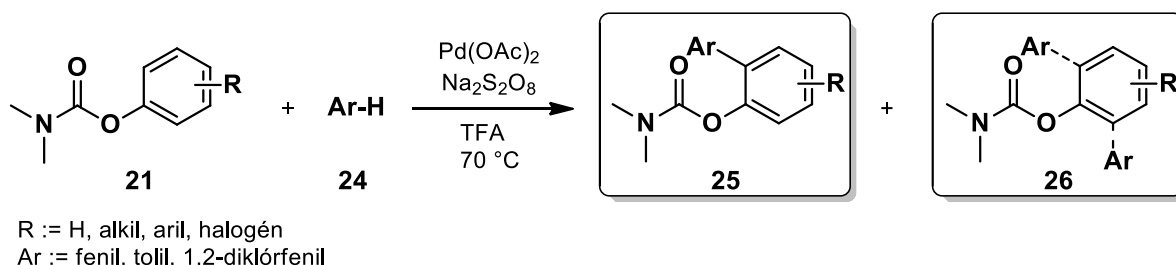


R¹ := alkil, aril, halogén
R² := alkil

4. ábra: C–H aktiválási reakciók kivitelezésére alkalmas fenol-észterek

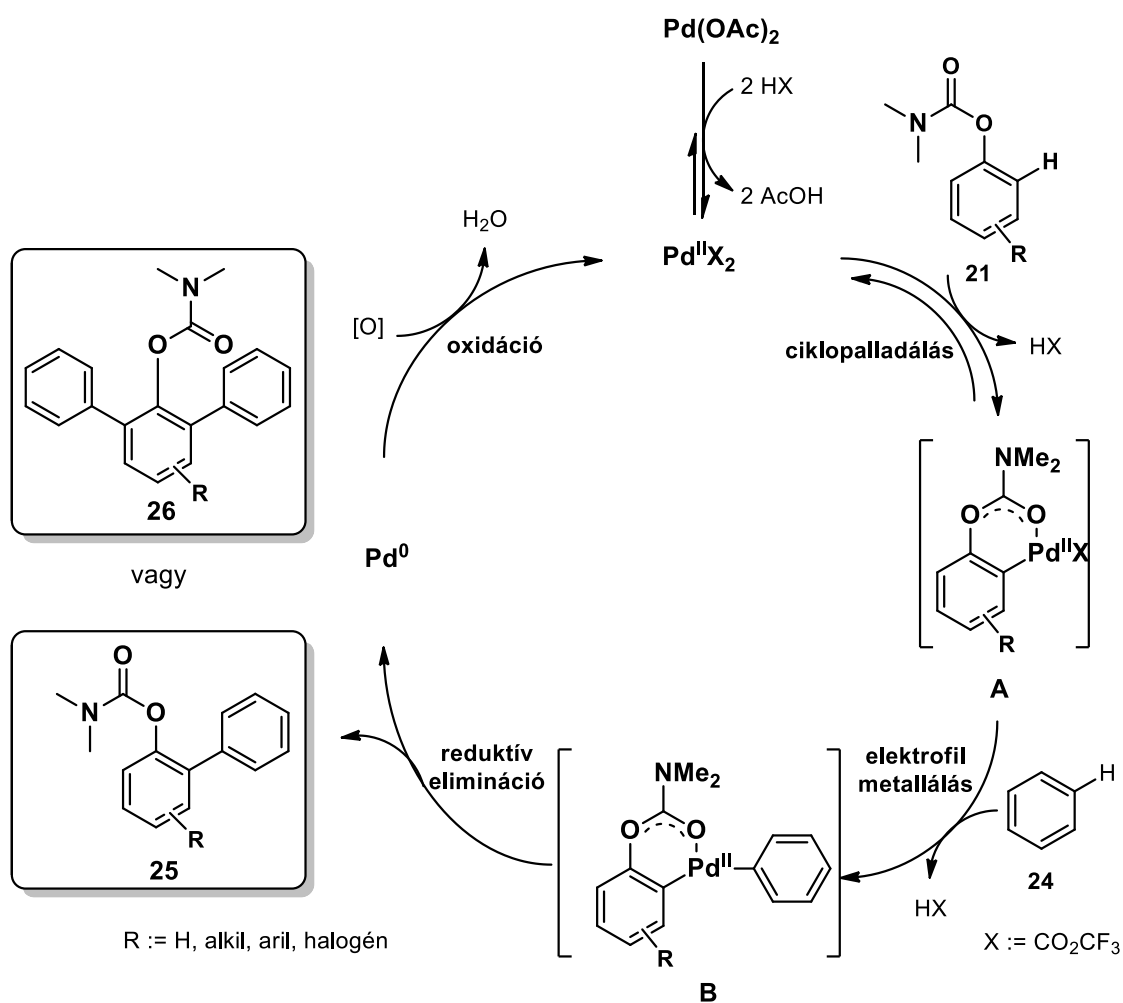
A **21–23** fenol-észterek előnye, hogy könnyen előállíthatók, robusztusak, önmagukban is értékes biológiai aktivitással rendelkezhetnek, szelektíven továbbalakíthatók C–H aktiválási reakciókban és könnyen eltávolíthatók. Általánosságban elmondható róluk, hogy átmenetifém-katalizált reakciókban stabilak és napjainkra egyre nagyobb népszerűségnek örvendenek.¹² A **22** szulfamát funkciós csoport kialakítása analóg a **21** karbamátéval, a kiindulási fenol hidroxilcsoportját NaH-del aktiválják, majd a megfelelő *N,N*-dialkil-karbamoil- vagy *N,N*-dialkil-szulfamoil-kloriddal reagáltatva nyerik a kívánt vegyületet. A **23** pivalát funkciós csoport kialakítása körülményesebb.¹³ Ehhez Et₃N vagy DMAP bázisra van szükség, DKM oldószerben pivaloil-klorid reagens hozzáadásával. A **23** pivalát-észterek kevésbé érzékenyek hidrolízisre, mint az egyéb fenol-észterek.^{14,15}

Az új C–C kötés kialakításához a kereskedelemben könnyen hozzáférhető, környezetbarát, olcsó és jól kezelhető $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ oxidálószer használható palládium-katalizált oxidatív C–H aktiválási reakciókban. Zhao és munkatársai megállapították, hogy az erős oxidálószer alkalmazása elősegíti a katalizátor regenerálódását a redukzív eliminációs lépést követően, segítve a katalitikus ciklushoz szükséges aktív forma kialakulását. Ehhez a kiindulási fenolokat NaH-del deprotonálják, és **21** fenil-karbamátokat képeznek *N,N*-dimetil-karbamoil-kloriddal. Ezután a **21** vegyületeket **24** arénekkal reagáltatva $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizátor, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ oxidálószer, valamint TFA oldószer jelenlétében, az irányító karbamát funkciós csoporthoz képest *ortho*-helyzetben szubsztituált **25** származék vagy **26** diszubsztituált termék is képződik (5. ábra).¹⁶



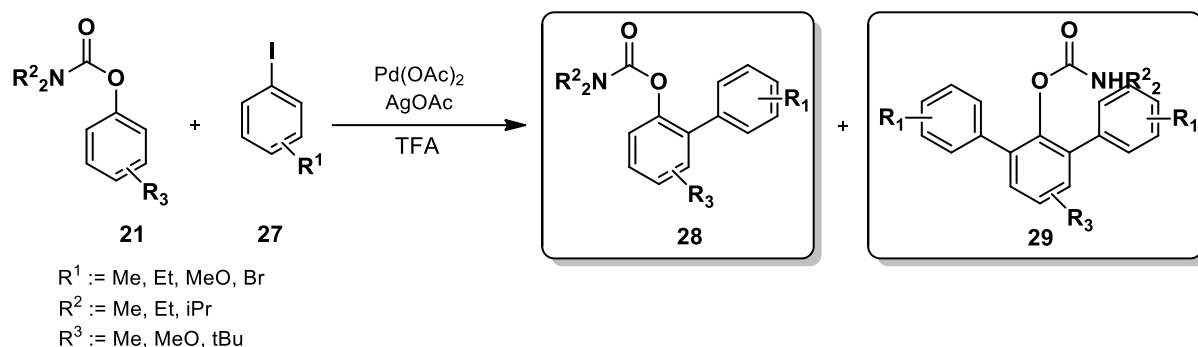
5. ábra: A **21** Fenil-karbamát *ortho*-helyzetű C–H aktiválása és arilezése

A katalitikus körfolyamat során változatos, *ortho*-helyzetben szubsztituált fenol származékok előállítására van lehetőség. Eszerint a **21** fenil-karbamát *ortho*-helyzetű C–H aktiválását elsőként a palladaciklus kialakulása idézi elő (ciklopalladálási lépés). Ezt követően a Pd^{II} katalizátor beékelődik az irányító csoport és az *ortho*-helyzetű szénatom közé (A intermedier), majd a **24** arén C–H aktiválása elektrofil metallálással történik meg, mialatt a Pd^{II} elektrofil támadásával a **B** Wheland intermediert kapjuk. A palládium komplexen keresztül megtörténik a C–C kötés kialakulása, és redukzív eliminációval képződik a kívánt, *ortho*-helyzetben szubsztituált **25** vagy **26** termék. A katalitikus cikluszáró lépésben a Pd^0 katalizátor reaktiválása történik aktív Pd^{II} katalizátorra az oxidálószer hatására. A rendszerben jelenlévő TFA növeli a központi palládium elektrofilitását, ezzel segítve az elektrofil metallálást. A reakciót követően a karbamát védőcsoport szelektíven eltávolítható¹⁷, sőt, a szakirodalomban található olyan példa, ahol bizonyos esetekben a védőcsoport még a reakció során elhidrolizál (6. ábra).¹⁸



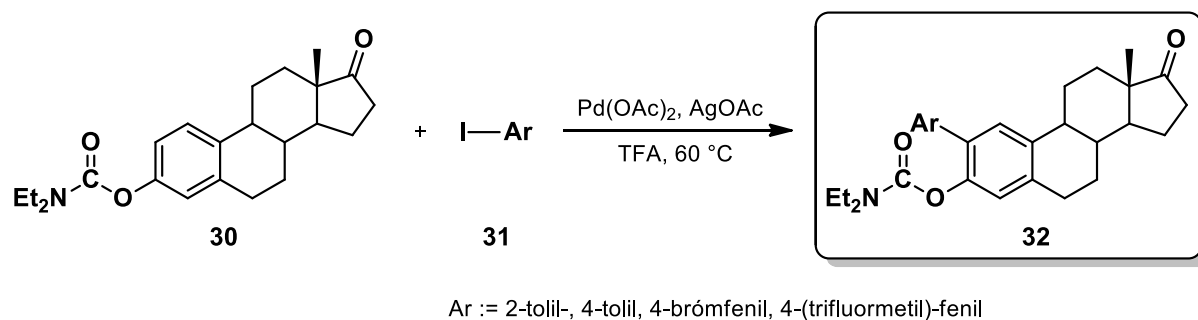
6. ábra: Fenil-karbamátok palládium-katalizált *ortho*-arilezésének feltételezett mechanizmusa

Bedford és munkatársai **21** aril-karbamátok *ortho*-arilezési reakcióit hajtották végre kismolekulákon, palládium-katalizált C–H aktiváláson keresztül. A reakciók során **27** jódbenzolt használtak reaktánsként, Pd(OAc)₂ katalizátor jelenlétében. Az AgOAc a reakcióban bázis, csapadékképző ágens és oxidálószer is. A **27** reaktánsból kilépő jodid anionokkal AgI csapadékot képez, elősegítve az arilcsoport katalizátorhoz való koordinálódását. Az Ag⁺ ionok oxidálják vissza a redukció során képződő Pd⁰ katalizátort. Nem utolsó sorban az acetát anion extra ligandumforrás a Pd(OAc)₂-hoz. Az első kísérletek során **28** mono- és **29** diszubsztituált származékokat is nyertek 40–60%-os izolált hozammal. A kemoszelektivitás javítása érdekében változtatták az alkalmazott AgOAc és jódbenzol mennyiségét, illetve megvizsgálták a reakció hőmérsékletfüggését és a reakcióidőt (**7. ábra**).¹⁹



7. ábra: Aril-karbamátok *ortho*-helyzetű C–H aktiválási reakciói

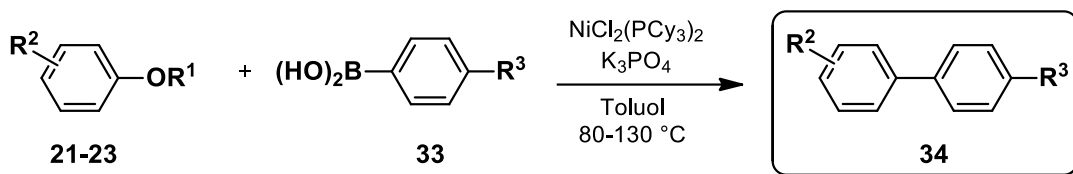
Az optimált reakciókörülményekkel végül 70% feletti izolált hozamot tudtak elérni a **28** mono-arilezett származék esetében, és mikrohullámú reaktorban elvégezve a reakciót, a reakcióidő jelentős csökkenését sikerült elérniük. Ezek után kiterjesztették az eljárást bonyolultabb, többgyűrűs rendszerekre is. A **30** szteránvázis származékoknál a reakciókat hagyományos melegítéssel végezték el. Hosszabb reakcióidővel, de magas regioszelektivitással nyerték a tervezett **32** terméket (**8. ábra**).²⁰



8. ábra: Palládium-katalizált *ortho*-arilezés az ösztron sorban

2.3. Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás fenol-észterekkel

A **21-23** fenol-észterek nemcsak *ortho*-helyzetű C–H aktiválásra használhatók, hanem aril-származékokkal átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakcióba is vihetők. A Suzuki–Miyaura keresztkapcsolási reakciókban a **21-23** származékokat $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ katalizátor és K_3PO_4 bázis jelenlétében, toluol oldószerben reagáltatták a **33** aril-boronsav reaktánsokkal (**9. ábra**).²¹⁻²³



R^1 := C(O)NMe₂, SO₂NMe₂, C(O)CMe₃

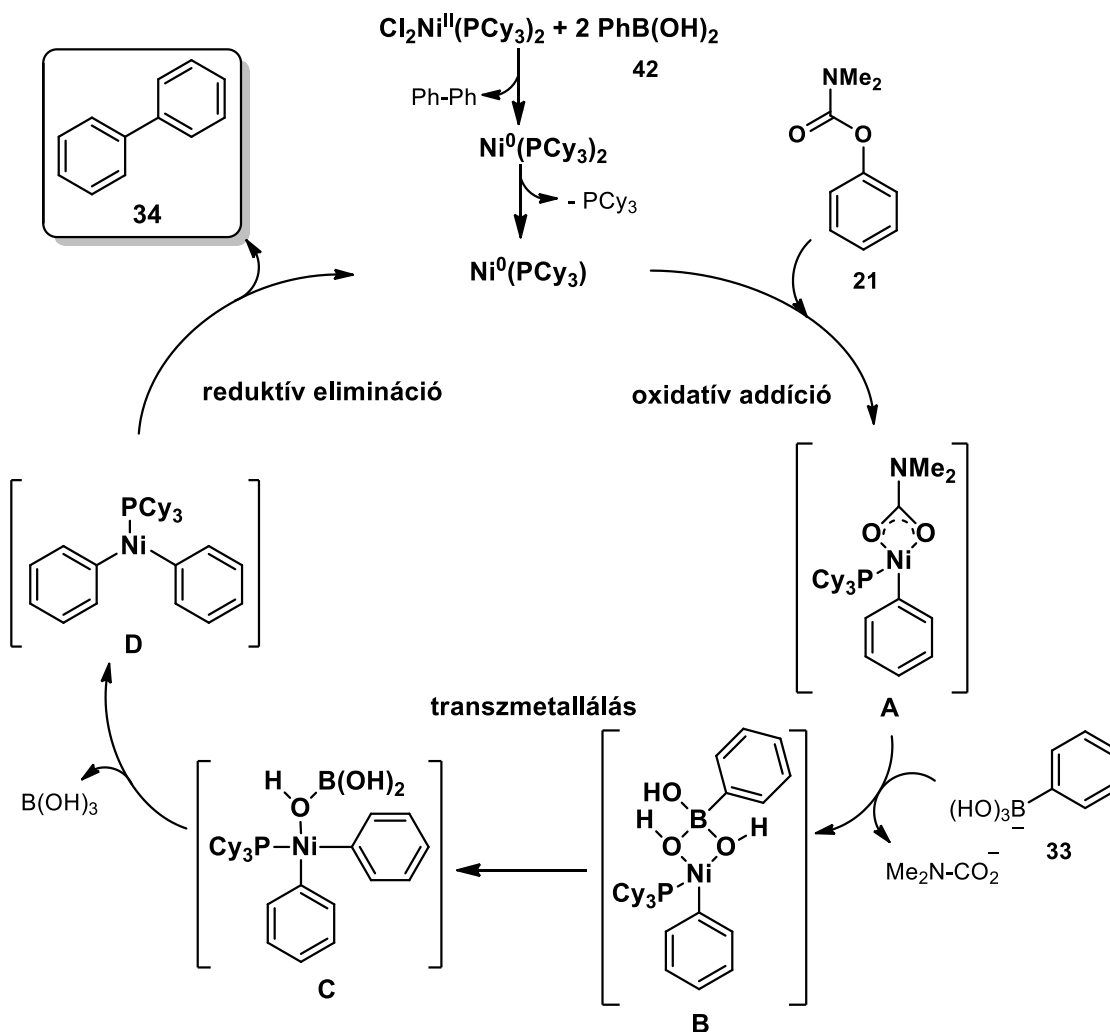
R^2 := H, Me, CF₃, halogén

R^3 := H, Me, OMe, CN, CF₃, halogén

9. ábra: Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás fenol-észterekből

A **33** boronsavak reagensként való felhasználását számos előnyös tulajdonságuk indokolja, ilyen például az alacsony toxicitás, a könnyű hozzáférhetőség, a vízzel és a levegővel szembeni stabilitás.²⁴⁻²⁶ A nikk-el-alapú katalizátor előnye a palládium-alapúakkal ellentétben, hogy olcsóbb, könnyen előállítható, és kiváló stabilitással rendelkezik.^{27,28} Nem utolsó sorban a palládiumhoz viszonyítva kevésbé környezetszennyező.

A Suzuki–Miyaura keresztkapcsolási reakció feltételezett mechanizmusát a **21** *N,N*-dimetil-fenil-karbamátot keresztül mutatom be. A katalitikus ciklus három fő lépésre bontható, az oxidatív addícióra, a transzmetallálásra és a redukzív eliminációra. Először a nikk-el(II)-katalizátort aktiválja a reakcióban feleslegben lévő **33** boronsav, majd megtörténik a ligandum disszociációja, ami a Ni(PCy₃) kialakulásához vezet. Ezt követően az **21** aril-karbamát oxidatív addíció révén kapcsolódik a Ni⁰-katalizátorhoz, kialakítva az **A** aril-Ni^{II}-karbamát komplexet. Ez egy öttagú átmeneti állapotot keresztül valósul meg, amelyben az egyligandumos nikk-el koordinálódik a karbamát-oxigénekkal. A kialakult komplex fenil-boronáttal való ligandumcseréje a **B** aril-Ni^{II}-boronát intermedierhez, illetve a karbamát ion távozásához vezet. Ezt követi a folyamat sebességhatározó lépése, a transzmetallálás, amely során egy négycentrumú **C** átmeneti állapotot keresztül a két fenilcsoport *cis*-helyzetben helyezkedik el. A *transz*-átmeneti állapot szterikus okok miatt kevésbé stabil. Egy bórsav kilépésével kialakul a **D** intermedier, amelyből a redukzív eliminációs lépéssel képződik a kívánt **34** bifenil származék. Ezzel párhuzamosan a Ni(PCy₃) katalizátor regenerálódik az újabb katalitikus ciklushoz (**10. ábra**).



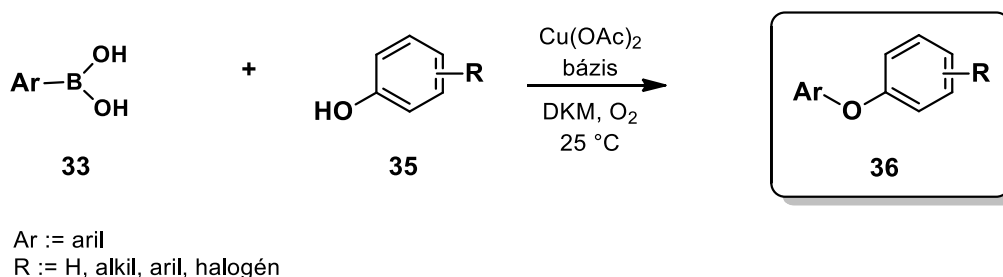
10. ábra: A **21** aril-karbamát Suzuki–Miyaura nikkell-katalizált keresztkapcsolási reakciójának mechanizmusa

A különböző fenol-észterek különböző sebességgel reagálnak a keresztkapcsolási reakciókban. Az oxidatív addíciós lépésben az **22** aril-szulfamátok nagyobb reakciókészséget mutatnak a megfelelő **21** aril-karbamátoknál. Ennek oka, hogy a szulfamát anion jobb távozó csoport a karbamát anionnál. A kiindulási anyag és az alkalmazott reagens minőségén túlmenően a reakcióközeg, például a víz jelenléte is befolyásolja a reakcióidőt. **21** Fenil-karbamátok reakciójánál a víz koordinálódhat a nikkell katalizátorhoz, ezáltal megnövelve a transzmetallálás aktiválási energiáját, ami a reakciókészség csökkenését eredményezi. Ezzel szemben a **22** fenil-szulfamáttal való kapcsolás során a víz koordinációja a katalizátorhoz nem változtatja meg a transzmetallálás aktiválási energiáját, így megállapítható, hogy a **22** aril-szulfamátok az **21** aril-karbamátoknál kevésbé érzékenyebb vegyületek vízre Suzuki–Miyaura kapcsolási reakciókban.

2.4. Fenoléterek előállítása. Chan–Lam kapcsolás és Ullmann-féle éterszintézis

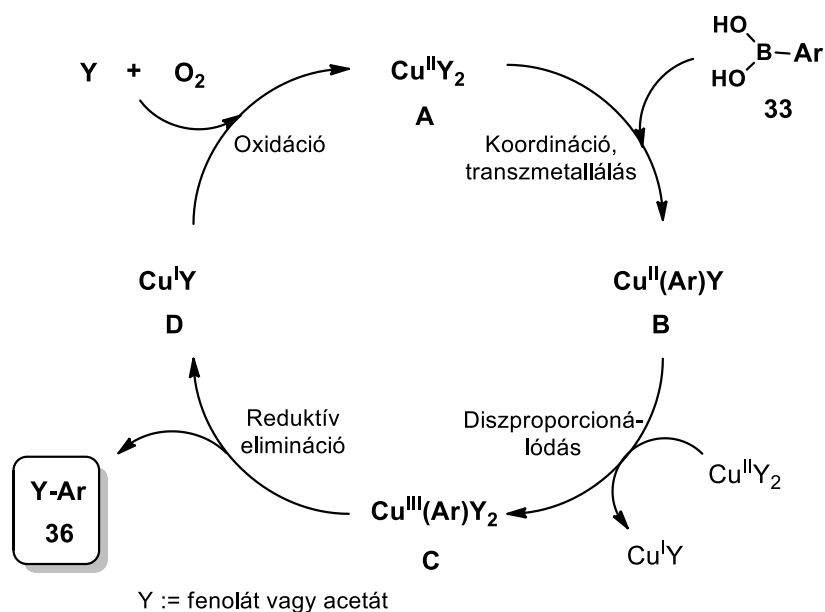
Napjainkban a szerves kémia egyik fő célja a nagy hatékonyságú, környezetbarát szintetikus módszerek kifejlesztése.²⁹ Gyakran kulcsfontosságú kihívás a preparatív vegyészek számára a szén-heteroatom (C–X) kötés kialakítása.³⁰⁻³⁶ Egyre nagyobb igény mutatkozik enyhe reakciókörülményű, de hatékony módszerek kidolgozására, amelyek lehetővé teszik a C–X kötés kiépítését magas funkcionális csoport toleranciával. Irányító csoportok kialakítása nélkül is lehetőség van olyan reakciók kivitelezésére, ahol új szén-szén³⁷ vagy szén-heteroatom^{38,39} kötés jön létre.

Az ezredfordulón, Chan, Evans és Lam publikálta aril-boronsavak kapcsolási reakcióit nukleofilekkel, amelyet napjainkban Chan–Lam kapcsolásként neveznek.⁴⁰⁻⁴² Ezen oxidatív éterképzési reakciók során a **35** fenolos hidroxilcsoporttal rendelkező vegyületek **33** aril-boronsavakkal reagálnak aerob oxidációval, szobahőmérsékleten. A kapcsolás során oldószerként általában DKM-t alkalmaznak, sztöchiometrikus mennyiségű Cu^{II}-katalizátor és feleslegben alkalmazott bázis jelenlétében (**11. ábra**). A bázis leggyakrabban Et₃N, de a szakirodalomban található példa szervesetlen bázisok⁴³ és DMAP⁴⁴ alkalmazására is.



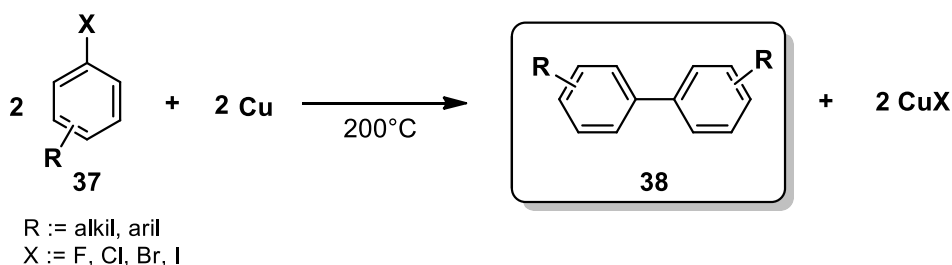
11. ábra: A Cu^{II}-katalizálta diaril-éter szintézis általános reakcióegyenlete

A C–O kötés kialakulásának javasolt mechanizmusa szerint⁴¹ a bázis deprotonálja a **35** fenol hidroxilcsoportját, képezve a fenolát-aniont, ami így koordinálódhat a katalizátorhoz (**A** intermedier). Ezt a **33** aril-boronsavval történő transzmetallálás lépés követi, ami a **B** köztitermék kialakulásához vezethet. Ebből egy diszproporcionálódási lépéssel alakulhat ki a **C** köztitermék, amiből redukzív eliminációval képződhet a kívánt **36** éter. A levegő oxigénje, mint terminális oxidálószer oxidálhatja vissza a **D** intermediert a ciklus indító lépéshez (**12. ábra**).



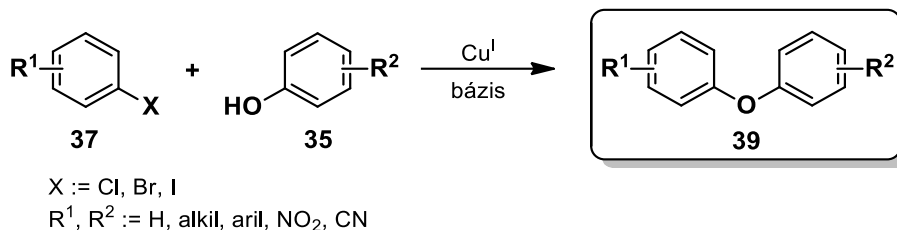
12. ábra: A Chan–Lam kapcsolás általános mechanizmusa

A szakirodalomban több példát találunk még más típusú, új C–C és C–X kötés kialakítására is, amelyek közül kiemelendő az Ullmann-reakció.⁴⁵⁻⁴⁷ Két típusa a legelterjedtebb, amelyek közül egyik a klasszikus Ullmann-reakció⁴⁸⁻⁵¹, amely során **37** aril-halogenidekből vagy aril-diazónium-hidrogénszulfátokból szimmetrikus **38** biaril származékok állíthatók elő. Az elfogadott mechanizmus alapján magas hőmérsékleten (~200 °C) a sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazott Cu⁰ beékelődik az arilcsoport és halogén közé, majd a halogén távozásával képződő intermedierhez oxidatív addíció révén kapcsolódik egy újabb aril-halogenid. A kialakult Cu(III)-komplexből reductív eliminációval nyerhető a kívánt **38** bifenil termék (**13. ábra**).



13. ábra: Klasszikus Ullmann-reakcióval előállítható szimmetrikus bifenilek

A másik az Ullmann-féle éterszintézis, ahol a reakció során valamely **35** fenol származékot egy **37** aril-halogeniddel reagáltatnak a megfelelő Cu^I- vagy Cu^{II}-katalizátor és bázis jelenlétében, amely során képződik a kívánt **39** éter (**14. ábra**).⁵²⁻⁵⁷



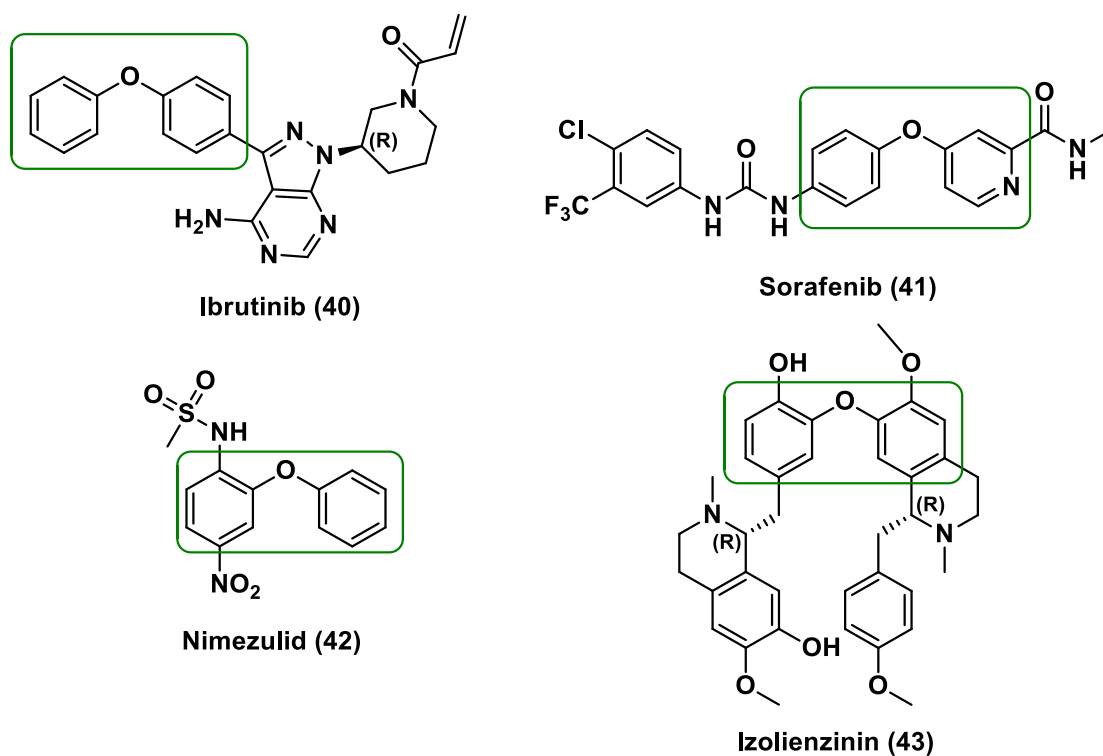
14. ábra: Fenoléterek előállítása Ullmann-féle éterszintézissel

Fontos kiemelni, hogy a klasszikus Ullmann-féle biaril-szintézis kivitelezhető Pd-katalizátor⁵⁸ és X-Phos ligandum⁵⁹ jelenlétében is. Ennek oka, hogy a Pd-katalizátornak köszönhetően változatos **37** aril-halogenidek vagy -szulfonátok és különböző **35** fenolok keresztkapcsolása enyhébb körülmények között elvégezhető és magasabb izolált hozammal nyerhetők a kívánt **38** vegyületek. Ezzel szemben korlátozott a Pd-katalizált reakciók ipari alkalmazhatósága a palládium magas ára és a bonyolult szerkezetű foszfán-alapú ligandumok miatt.

3. Biológiai előzmények

A két aromás gyűrűt összekötő oxigén híd lényeges farmakofór, ami hidrofób tulajdonságának, jó lipidoldékonyságának, sejtmembrán-penetrációjának és metabolikus stabilitásának köszönhető.^{60,61} Mind a szintetikus gyógyszerek⁶²⁻⁶⁵, mind egyes biológiailag aktív természetes vegyületek tartalmazhatnak DE (difenil-éter) alegységet.⁶⁶⁻⁶⁹ A DE-ek többek között rákellenes⁶⁵, gyulladáscsökkentő⁶⁸, vírusölő^{70,71}, antibakteriális⁷², parazitaellenes⁷³, gombaölő vagy rovarölő⁷⁴, és gyomirtó⁷⁵ hatást mutatnak. Ezen kívül a szakirodalomban találhatóak még a központi idegrendszerre vagy a szív- és érrendszerre ható DE-k is⁷⁶.

A **15. ábra** DE-tartalmú gyógyszerhatóanyagokat, természetes vegyületeket, növényvédő szereket mutat be (**40-43**). Az Ibrutinib⁶² (**40**) és a Sorafenib⁶³ (**41**) kis molekulás tumorellenes hatású kinázgátló molekulák, a Nimezulid⁶⁶ (**42**) nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer. Nem utolsó sorban az Izolienzinin⁶⁷ (**43**) többek között antioxidáns hatással bíró alkaloid.

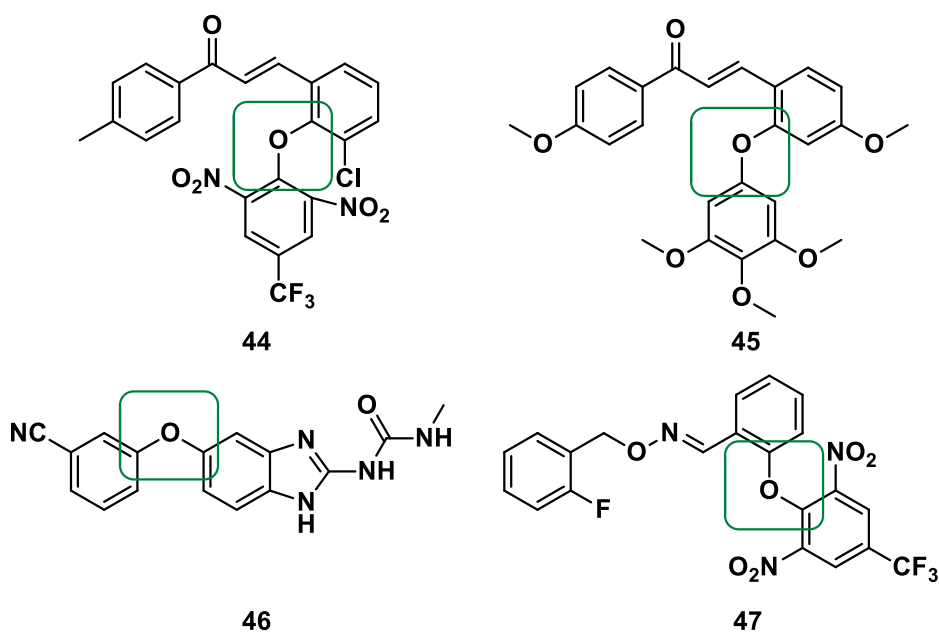


15. ábra: Szintetikus és természetes DE-alapú gyógyszerek (**40-43**)

A rákos megbetegedések továbbra is világszerte a vezető halálokok közé tartoznak. A gyógyszerkutatások egyik legfontosabb célja az új, hatékony, nagy szelektivitással rendelkező rákellenes szerek kifejlesztése.

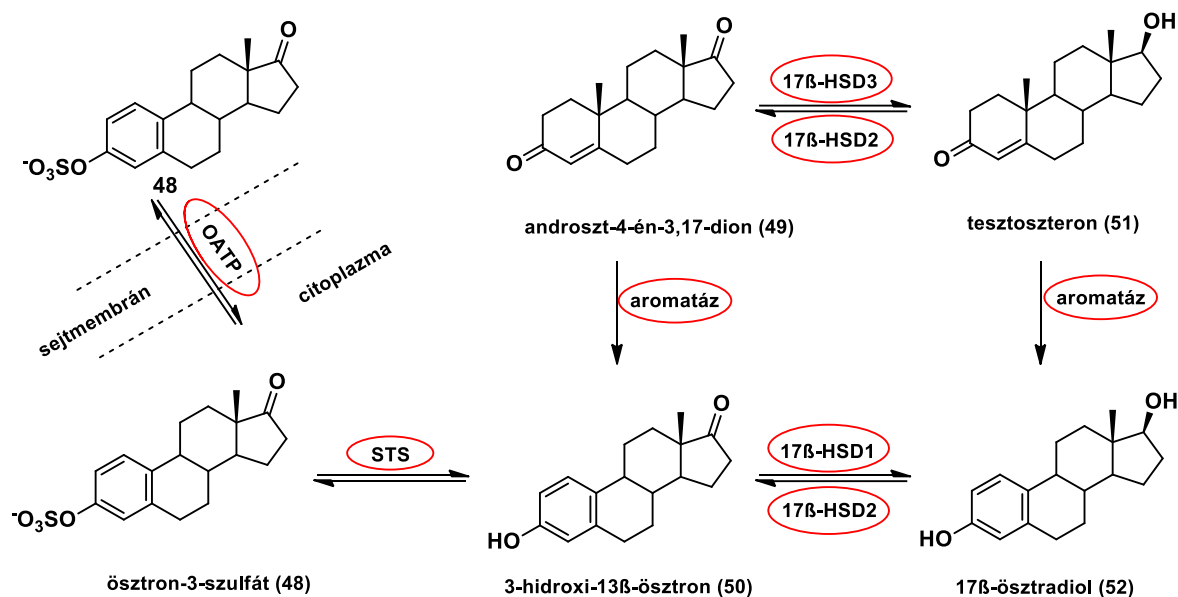
Napjainkban az antitubulin vegyületeket tartják a kemoterápiás szerek egyik leghatékonyabb csoportjának⁷⁷, azonban hatásosságukat korlátozhatja a gyakran kialakuló multidrog-rezisztencia.⁷⁸ A sejtosztódásban betöltött döntő szerepük következtében, az α - és β -tubulin alapvető célpontja rákellenes szerek fejlesztésének. A sejtnövekedés visszaszorítása olyan gyógyszer hatóanyagokkal érhető el, amelyek stabilizálják vagy destabilizálják a mikrotubulusokat (MT-k).^{79,80} Az MT destabilizáló szerek (MDA-k) megakadályozzák a tubulin polimerizációját és elősegítik a depolimerizációt, míg az MT stabilizálódását elősegítő vegyületek (MSA-k) elősegítik a tubulin polimerizációját és stabilizálják a polimert, megakadályozva a depolimerizációt. Hat kötőhelyet azonosítottak a tubulinon^{81,82}; azonban az MT stabilizálódását elősegítő vegyületek (MSA-k) általában reverzibilisen kötődnek a taxol kötőhelyhez. Az FDA által jóváhagyott antimitotikus gyógyszerek osztályozhatók a kötőhelyük vagy a további módosításaik alapján (kapszulázási vagy konjugációs stratégiák).⁷⁸

Megállapítható, hogy az antitubulin vegyületek általában jellegzetes szerkezettel rendelkeznek. Megtalálható bennük két aromás gyűrű, amelyeket egy etilén-, triazol- vagy oxigén híd kapcsol össze, jelentősen befolyásolva a gyűrűk relatív orientációját.^{82,83} Utóbbi szerkezeti elem a diaril-éter váz, jelen van egyes potenciális antitubulin szerekben⁶⁰, beleértve a szubsztituált vagy kondenzált variációkat (**44-47** vegyületek, **16. ábra**).



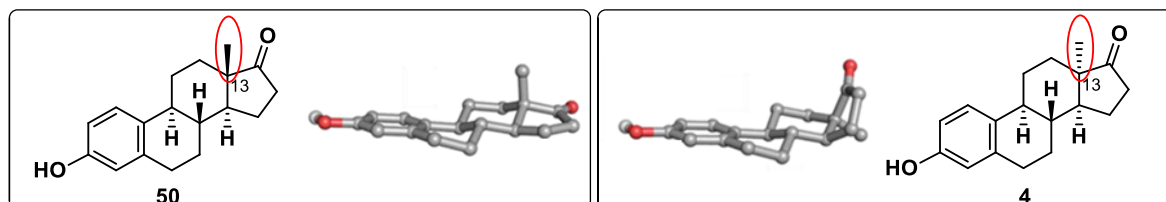
16. ábra: Difenil-éter molekularészletet tartalmazó antitubulin hatóanyagok (5-8)

Ösztrogénfüggő tumoros megbetegedések kezelésére használhatók olyan hatóanyagok, amelyek gátolják az ösztradiol bioszintézisét a szervezetben, emiatt a túlzott ösztrogéntermelés megakadályozásával és a hormonszint csökkenésével akadályozható a betegség progressziója. Az ösztron-alapú gyógyszerek tervezéséhez kulcsfontosságú ismerni azon útvonalakat, amelyeken keresztül a szervezetben a hormonálisan aktív ösztradiol képződik.⁸⁴ Az ösztron-3-szulfát (**48**) sejtmembránon való átjutását egyes szerves anion transzporter fehérjék (OATP-k) segítik. Miután az ösztron-3-szulfát (**48**) bejutott a sejtbe, az ösztradiol bioszintézise több úton is megvalósulhat, amelyeket különböző enzimek katalizálnak.⁸⁵ Az egyik útvonal szerint a szteroid szulfatáz (STS) enzim hatására képződik az **50** ösztron^{86,87}, majd ezen intermedier redukciójával alakulhat ki a 17 β -ösztradiol (**52**). Ezt a 17 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusú izozim (17 β -HSD1enzim) katalizálja.⁸⁸ Ezen kívül férfi nemi hormonokból (androszt-4-én-3,17-dion (**49**) és tesztoszteron (**51**)) is képződik az **52** ösztradiol, amely folyamatokat az aromatáz enzim katalizálja (17. ábra).⁸⁹



17. ábra: Az ösztradiol bioszintézisének útvonalai

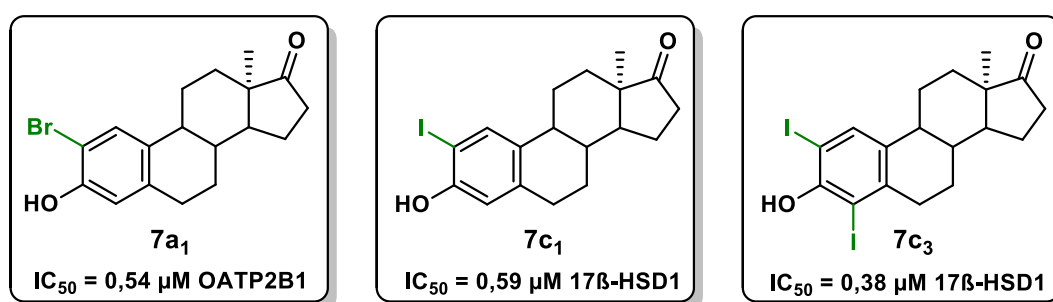
Azok a vegyületek, amelyek ezen enzimek bármelyikére, vagy az egész **52** ösztradiol bioszintézis gátlására képesek, potenciális tumorellenes szerek lehetnek. Ahhoz, hogy megfelelő inhibitort tervezzenek, általában az adott fehérje vagy enzim szubsztrátjának szerkezetét veszik alapul. A természetes eredetű **50** ösztronból képzett szintetikus analógok hátránya, hogy megtarthatják eredeti biológiai aktivitásukat, az ösztrogénhatást. Ennek kiküszöbölésére olyan szteroidok szintézisére van szükség, amelyek könnyen hozzáférhetők és hormonálisan inaktívak. Erre egy megoldás lehet a **50** természetes ösztron szintetikus **4** 13 α -epimerjének alkalmazása (**18. ábra**).⁹⁰⁻⁹² A 13-as szénatom inverziója módosítja a C és D gyűrűk anellációját, így a molekula konformációját. Emiatt a **4** 13 α -ösztron származékok ösztrogén hatása megszűnik, megnyitva az utat a hormonálisan inaktív, ösztron-alapú potenciális enzim-inhibitorok tervezéséhez.⁹³



18. ábra: A 13-as szénatom inverziója következtében fellépő konformációváltozás

A **4** 13 α -ösztrom vegyületek szerves kémiai szempontból is érdekesek, mivel természetes származékaikhoz képest eltérő kemo-, regio- és sztereoszelektivitást mutatnak különböző reakciókban.⁹⁴

Kutatócsoportunk a **4** 13 α -ösztrom módosításával, pl. halogénezésével biológiailag aktív vegyületek szintézisét végezte el.⁷ A biológiai vizsgálatok során kiderült, hogy a 2-es helyzetben halogént tartalmazó származékok között voltak 17 β -HSD1 enzim inhibitorok (pl. **7c₁** 2-jód és **7c₃** 2,4-bisz-jód származék), míg egyes aril-halogenidek az OATP2B1 fehérje működését gátolták (**7a₁** 2-bróm származék). Ez azért fontos, mert ez a transzporter fehérje számos gyógyszerhatóanyag és endogén vegyület sejtbe való bejuttatásáért felelős (**19. ábra**).

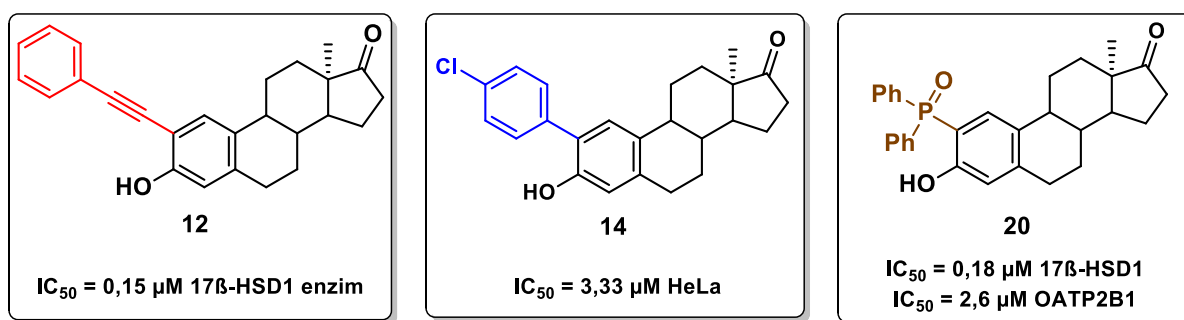


19. ábra: Halogénezett 13 α -ösztrom enzim inhibitorok

A felsorolt biológiai hatások gyógyszerkémiai szempontból is jelentősek, ugyanis ezen **7a₁-c₃** vegyületek további módosításai hormonálisan inaktív, szelektív tumorellenes szerek kifejlesztését alapozhatják meg.

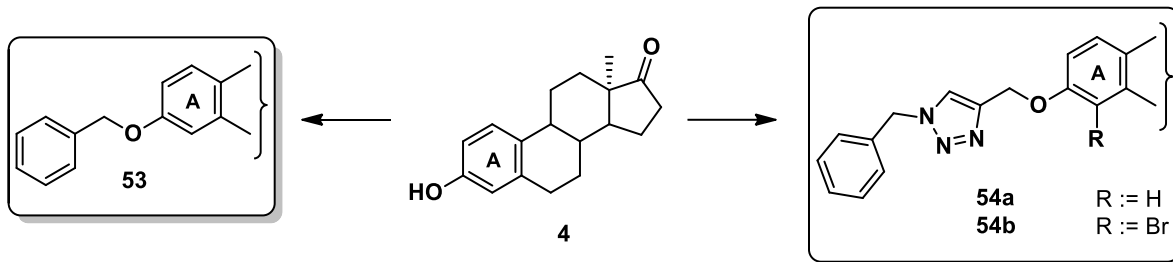
Az utóbbi néhány évben kutatócsoportunk megvalósította a **7,8** halogénezett 13-epimer ösztrom származékok palládium-katalizált keresztkapcsolási reakcióit, amelyek során C–C, és C–heteroatom kötések jöttek létre. A Sonogashira-keresztkapcsolási reakciók során nyert vegyületek közül az **20. ábrán** szereplő **12** 2-feniletinil-3-hidroxi- származék 17 β -HSD1 enzim inhibitoroként viselkedett, ezáltal gátolva az ösztradiol bioszintézisének utolsó lépését.⁸ A 2-es helyzethez képest a 4-es szénatomon szubsztituált származékok alig gátolták a 17 β -HSD1 enzim működését.

A Suzuki-keresztkapcsolások során nyert termékek közül a **14** 2-(*para*-klórfenil-) szteroid jelentős antiproliferatív hatást mutatott MCF-7 emlődaganatos és HeLa méhnyakrák sejtvonalakon.⁹⁶ A Hirao-keresztkapcsolással nyert **20** vegyület mind az OATP2B1 transzporter fehérje, mind a 17 β -HSD1 enzim esetében hatékony inhibitoroként viselkedett, kettős inhibitor jellegét mutatva.¹⁰



20. ábra: Palládium-katalizált keresztkapcsolások során nyert biológiailag aktív vegyületek

Több olyan preparatív munka és biokémiai vizsgálati eredmény is megjelent, amelyekben ígéretes enzimgátló és vagy antiproliferatív tulajdonságú 13 α -ösztrom származékok lettek kifejlesztve. Az előállított vegyületek biológiai aktivitása nagymértékben függ szerkezetüktől.^{10,96-99} Megfigyelték, hogy a fenolos hidroxilcsoport benziloxi-csoportra történő cseréje növeli a 17-keto és a 17-hidroxi-13 α -ösztrom származékok sejtnövekedés gátló hatását.¹⁰⁰ Ennek megfelelően az apoláris éter molekularészlet jelenléte a C-3-nál előnyösnek tűnt. A **54a-b** 3-(*N*-benzil-triazolilmetil)-13 α -ösztrom származékok a **53** benziléterekhez képest is megnövekedett antiproliferatív hatást mutattak, köszönhetően a triazol gyűrű kedvező farmakológiai tulajdonságainak. A **54a** vegyület szubmikromólos IC_{50} -értéket mutatott a HeLa, A2780, A431 és MCF-7 sejtvonalakon. Az **54b** 4-bróm származék az **54a** vegyületnél jobb tumorszelektivitással rendelkező vegyület, amely az A2780 sejtvonalon volt a leghatékonyabb (**21. ábra**).⁹⁹ A számításon alapuló vizsgálatok azt mutatták, hogy a **54b** vegyület közvetlen hatást gyakorol a mikrotubulusok képződésére. Molekuláris dinamikai (MD, MMGBSA módszerek) számításokat is végeztek a kötési energia meghatározásához. A számítógépes vizsgálatokból kiderült, hogy a **54b** vegyület erős kölcsönhatást alakít ki a tubulin kolchicin (CBS) és a taxol kötőhelyeivel (TBS).



21. ábra: Kutatócsoportunk által előállított tumorelleses éter származékok

A biológiai hatásvizsgálati eredmények arra utalnak, hogy a hormonálisan inaktív 13α -ösztrán váz A-gyűrűjének módosításai megfelelő alapot adhatnak tumorelleses szerek fejlesztésére. A korábbi szerkezet-hatás összefüggések alapján a **4** 13α -ösztron 3-as hidroxilcsoportján való éteresítés és/vagy nitrogéntartalmú heterociklusok beépítése előnyös lehet a daganatellenes hatás szempontjából.¹⁰¹

4. Célkitűzés

Az irodalmi előzmények alapján munkánk célja hormonálisan inaktív tumorelles hatással rendelkező új ösztroon származékok szintézise volt. Az ösztrogén hatás kiküszöböléséhez a 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont és annak 17-dezoxi származékát választottuk kiindulási vegyületeknek, amelyeknél első lépésben a C-3 helyzetben észtercsoportok beépítését terveztük.

Az észterek jó távozó csoport tulajdonságát kihasználva átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciókat kívántunk végrehajtani Ni(II)-alapú katalizátor jelenlétében, fenilboronsavakat alkalmazva. Az átalakításokkal szteránvázás bifetil származékok nyerhetők.

Terveztünk emellett C–H aktiválási transzformációkat is, fókuszálva a C-3 pozícióra, kiaknázva a C-2 *orto*-irányító tulajdonságú szubsztituensek hatását. Aril-jodidok alkalmazásával és az irányító csoport eltávolításával 2-aril-3-hidroxi származékok szintézisére nyílik lehetőségünk.

Végül, irányító és védőcsoportok kialakítása nélkül, Cu(OAc)₂-katalizálta Chan–Lam kapcsolással a megfelelő aril-boronsavakat használva akár heteroatomot tartalmazó diaril-étereket is elő tudunk állítani.

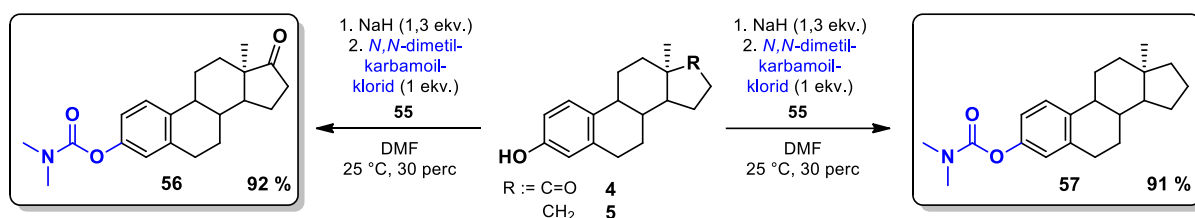
Hagyományos melegítés helyett törekedtünk az enyhébb, szobahőmérsékleten kivitelezett reakciókra, illetve a mikrohullámmal támogatott szintézisutak alkalmazására.

Az előállított vegyületek *in vitro* antiproliferatív hatásának vizsgálatát humán adherens női reprodukív rendszeri sejtvonalakon (MCF-7, MDA-MB-231, HeLa, SiHa, A2780) az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet együttműködésével terveztük.

5. Kísérleti eredmények

5.1. Irányító csoportok kialakítása a fenolos hidroxilcsoporton és Suzuki–Miyaura-keresztkapcsolás a C-3 helyzetben

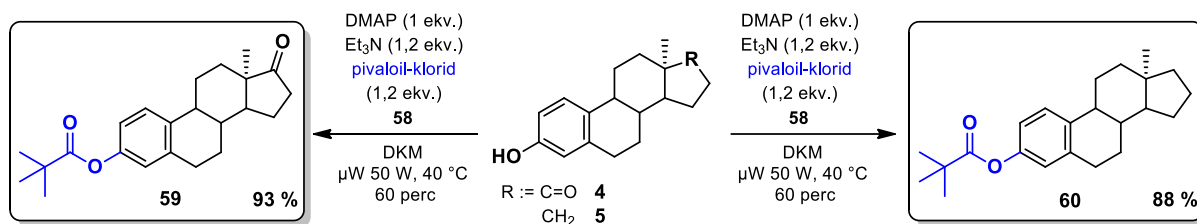
Kísérleti munkánk első lépéseként a 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**4**) és az **5** 17-dezoxi-származék C-3 fenolos hidroxilcsoportját NaH-del deprotonáltuk, majd *N,N*-dimetil-karbamoil-kloriddal (**55**) reagáltattuk szobahőmérsékleten. A reakció 30 perc alatt teljes konverzióval végbement, és 90 % feletti izolált hozammal nyertük a kívánt **56** és **57** vegyületeket (**22. ábra**).



22. ábra: Karbamátok előállítása

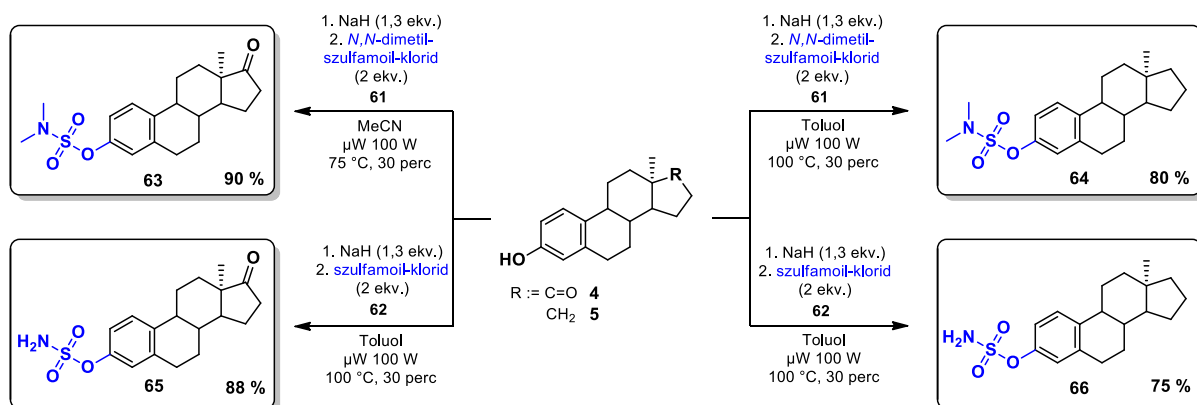
Ezzel párhuzamosan tesztreakciókat végeztünk az **59** és **60** pivalátok előállításához. Hagyományos melegítés során (45 °C) nem tapasztaltunk konverziót, így szakirodalmi háttérből ötletet merítve különböző bázisokat (DMAP, DIPEA, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N) teszteltünk, valamint a reakció oldószer- és hőmérsékletfüggését vizsgáltuk. Emellett mikrohullámmal támogatott átalakításokat is kipróbáltunk.

Legjobb reakciókörülménynek a DMAP/Et₃N bázispár alkalmazása (1 ekv./1,2 ekv.) bizonyult. A kiindulási **4** és **5** szteroidokkal az **58** pivaloil-kloridot mikrohullámú reaktorban 40 °C-on reagáltattuk. A reakció monitorozása során 60 perc után teljes konverziót tapasztaltunk, majd oszlopkromatográfiás tisztítást (eluens: EtOAc/hexán) követően 88 és 93%-os izolált hozammal nyertük a megfelelő **59** keto- és **60** 17-dezoxi származékokat (**23. ábra**).



23. ábra: Pivalátok előállítása

A szulfamát származékok előállítását *N,N*-dimetil-szulfamoil-kloriddal (**61**) és szulfamoil-kloriddal (**62**) végeztük. DMF oldószerben nem tapasztaltunk reakciót, így más oldószereket teszteltünk. A fenolos hidroxilcsoport NaH-es aktiválását követően toluol vagy MeCN oldószerben láttunk termékképződést. Mikrohullámú reaktorban 30 perc után a megfelelő reakcióhőmérsékleten (75–100 °C) a **63–66** származékokat 75–90%-os hozammal nyertük (**24. ábra**).

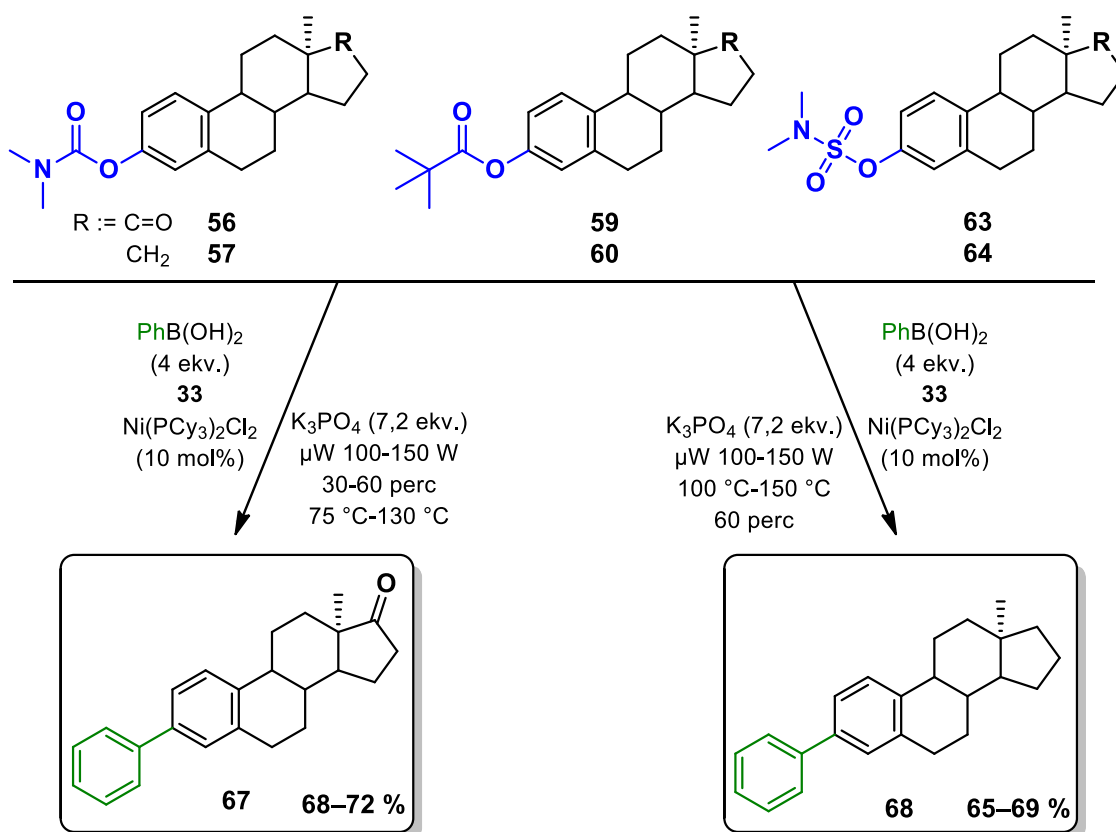


24. ábra: Szulfamátok előállítása

A fenti átalakítások során nyert **56**, **57**, **59**, **60**, **63** és **64** fenol-észterek ideális prekursorok Suzuki–Miyaura keresztkapcsoláshoz, így további reakciókban ezeket a kiindulási vegyületeket hasznosítva állítottuk elő a **67** és **68** 3-fenil-13 α -ösztronokat fenil-boronsav (**33**) alkalmazásával (**25. ábra**).

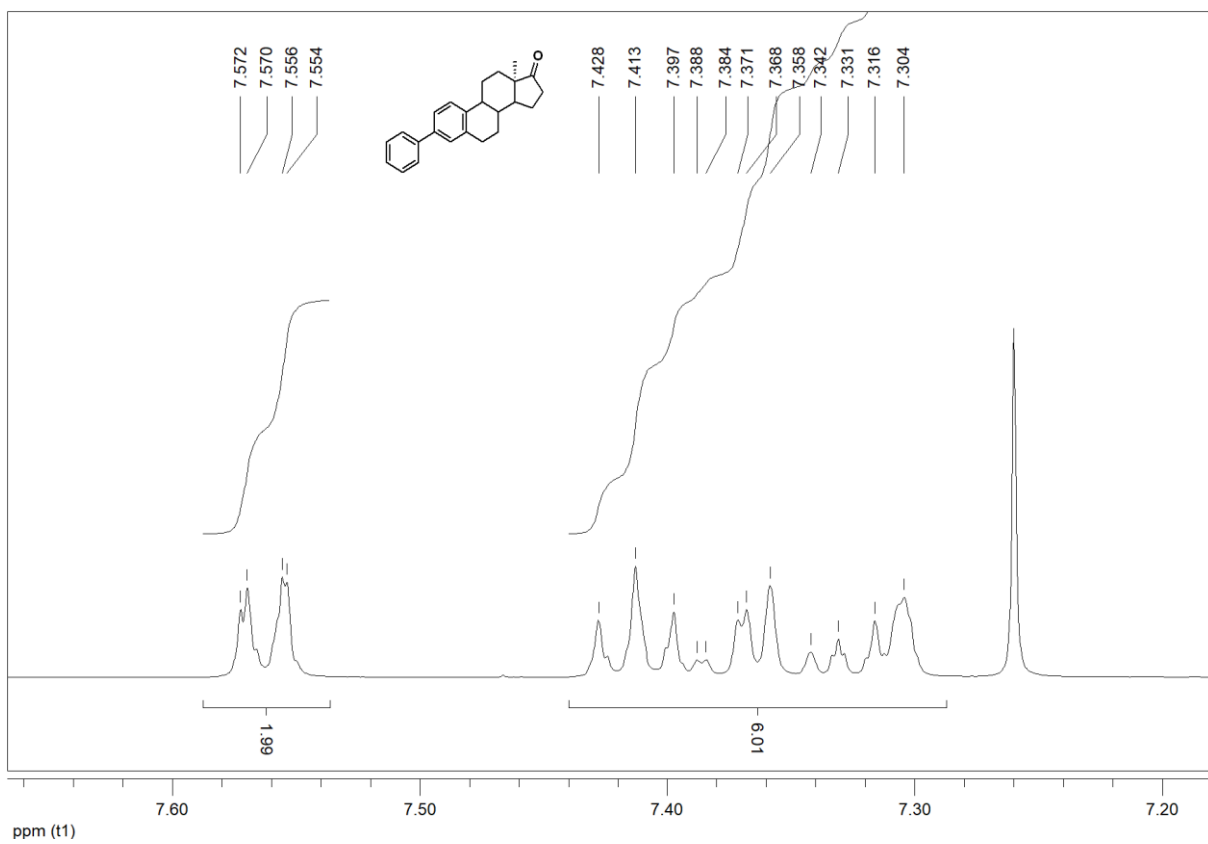
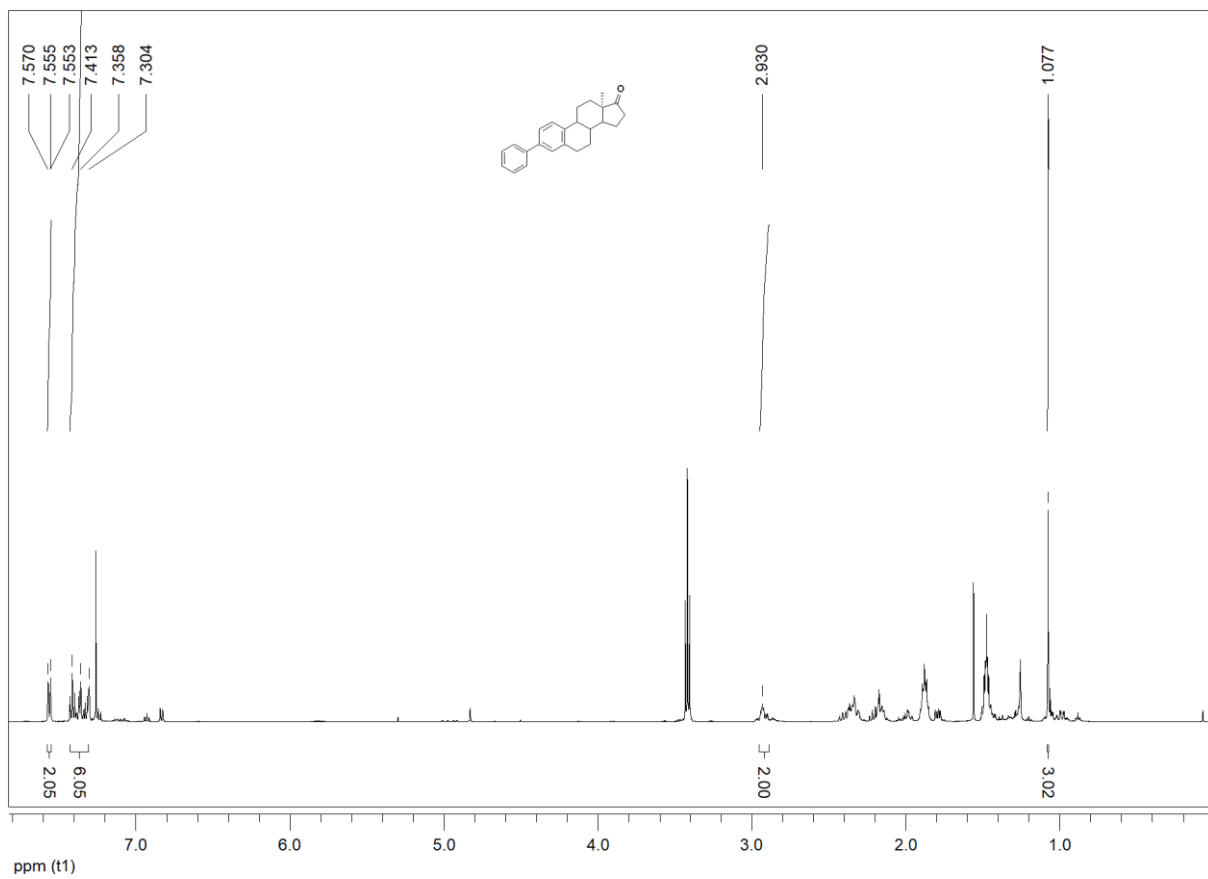
A tesztreakciókat mikrohullámú reaktorban végeztük, és feleslegben alkalmaztuk a **33** reaktáns (4 ekv.) és K₃PO₄ bázist (7,2 ekv.), toluolban, DMF-ban, DMSO-ban, MeCN-ben, 1,4-dioxánban. A **56** és **57** karbamátok esetében a toluol oldószer bizonyult az optimális választásnak az adott körülmények között (130/150 °C, 150 W, 60 perc). Ekkor 70 és 67%-os

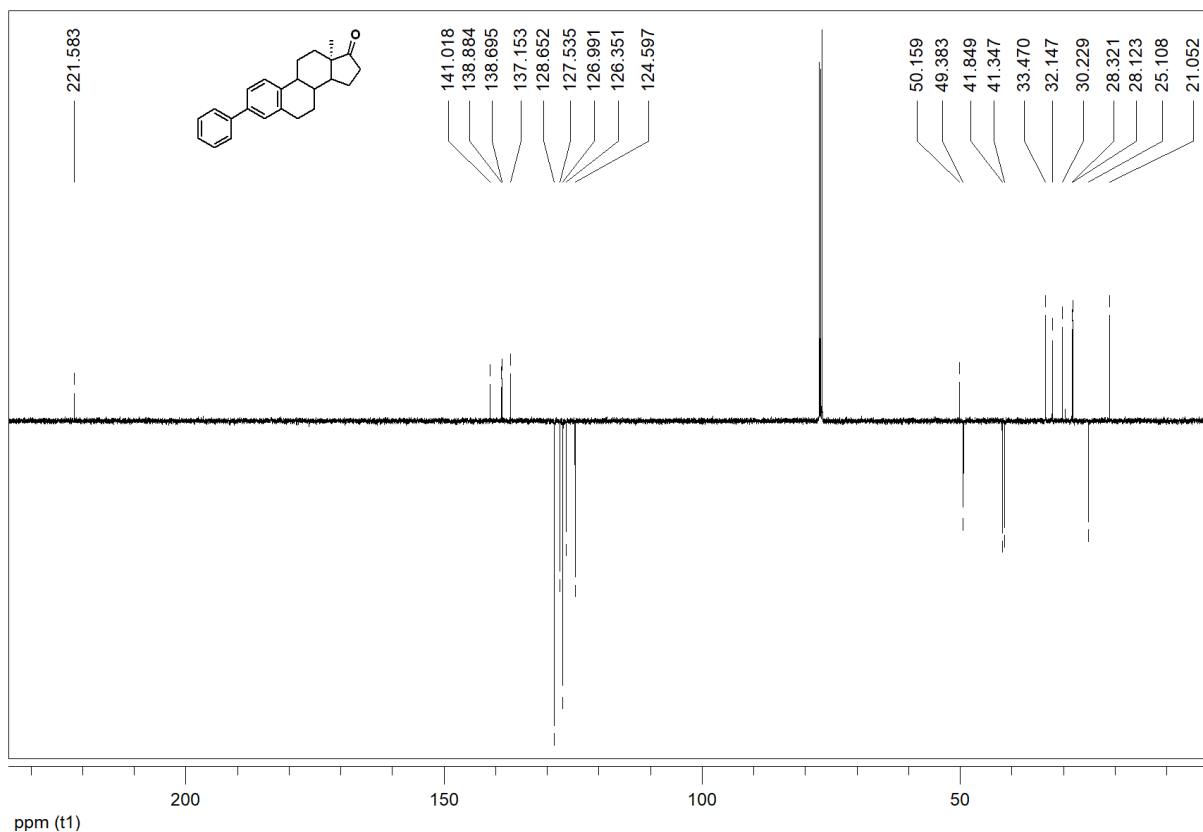
izolált hozammal sikerült nyerni a **67** keto- és **68** dezoxi terméket. Az **59** és **60** pivalátoknál az átalakulás dioxán oldószerben igényelt. Ekkor a tervezett **67** bifenilt már 75 °C-on sikerült előállítani 72%-os hozammal, míg a **68** dezoxi származékhoz 120 °C-os reakcióhőmérséklet volt szükséges (65%-os termelés). A **63** és **64** szulfamátoknál DMF oldószerben 75 °C-on végbement a reakció és 68%-kal kaptuk a **67** származékot, míg a tervezett **68** vegyületnél 100 °C-on 69%-kal nyertük a kívánt végterméket (**25. ábra**).



25. ábra: Suzuki–Miyaura-keresztkapcsolás szteroid észtereken

Izolálást követően felvettük a vegyületek 1D-NMR spektrumait, amelyek közül a 3-fenil-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**67**) spektrumait mutatom be (**26. ábra**).



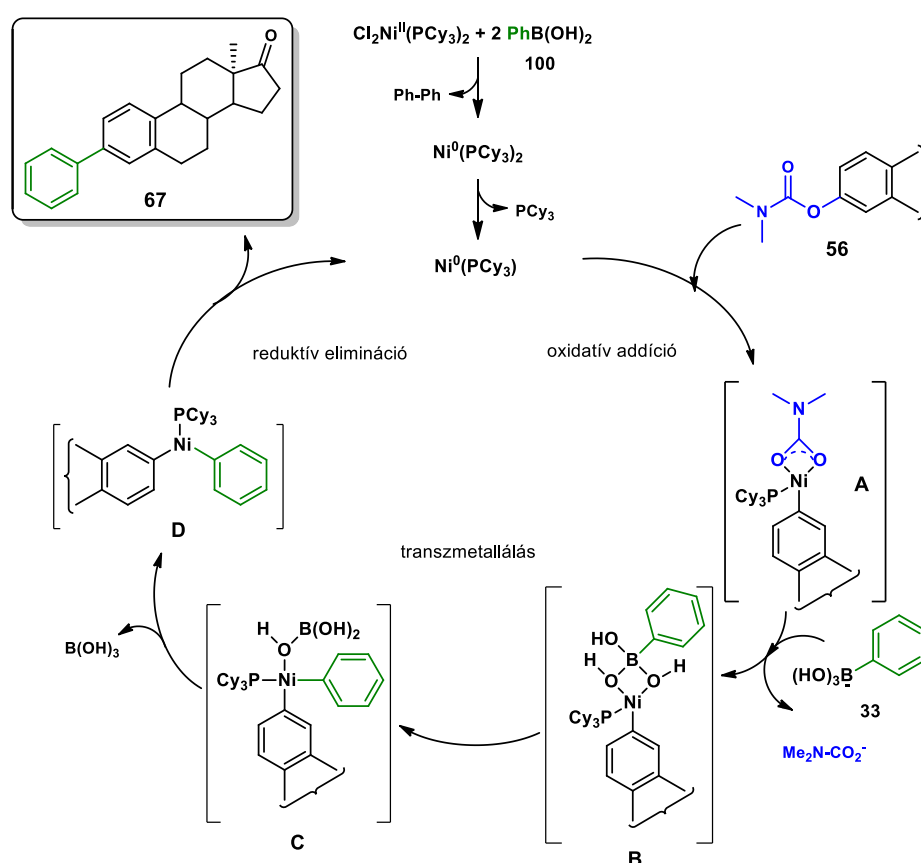


26. ábra: Az előállított 3-fenil-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**67**) ¹H- és ¹³C-NMR spektrumai

Az ¹H-NMR spektrumban 1,1 ppm-nél található a három integrál értékű szinglett jel, ami a szteroid 13-CH₃-csoportjának protonjaihoz köthetők. Nagyobb ppm értékeknél a szteránváz protonjainak csúcsai jelennek meg, amelyek közül jellegzetes a 6-CH₂-csoport jele, ami multiplettet ad 2,9 ppm-nél. Az aromás tartományban 7,3 és 7,6 ppm között, egy hatszoros integrál értékű, átfedő multiplettet, és egy kétszeres integrálhoz tartozó dupla dublett csúcsot találunk. Ezek az A-gyűrű és az újonnan beépült fenilcsoport protonjaihoz rendelhető ppm értékek.

A *J*-Mod technikával készült ¹³C-NMR-spektrumban a szekunder és a kvaterner szénatomoknál 50 ppm alatt a szteroid vázát alkotó metilencsoportokhoz tartozó 6 csúcs jelentkezik, 50,2 ppm-nél pedig a C-13-as kvaterner szénatom. 100 ppm felett mutatkozik az aromás gyűrűk kvaterner szénatomjaihoz rendelhető négy jel, és a jellegzetes, 222,0 ppm-nél látható 17-es karbonil szénatom. Primer/tercier szénatomoknál a C-13-as szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport jelét, majd a terciar szénatomok jeleit, és végül, 124,0 és 129,0 ppm között az aromás C-H protonok jeleit azonosíthatjuk be.

A szakirodalmi hátteret²³ figyelembe véve a feltételezett reakciómechanizmusra is tettünk javaslatot, amit a 3-(*N,N*-dimetil-karbamoiloxi)-13 α -özsztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**56**) példáján keresztül mutatok be. Az első lépésben a **33** Ph-B(OH)₂ redukálja a Ni²⁺ katalizátort és képződik a Ni⁰(PCy₃) aktív forma. Erre történhet a karbamát oxidatív addíciója, amely során **A** intermedier alakul ki. Mivel a karbamát jó távozó csoport, így az **A** komplex fenil-boronáttal történő ligandumcseréje a **B** komplexhez vezet. A Suzuki reakciónál a bázis nemcsak savmegkötőként, hanem a transzmetallálás lépésében is szerepet kap. A bázis alkalmazása nélkül ez a lépés igen lassú. K₃PO₄ jelenlétében a fenil-boronsav (**33**) anionos boronát ([PhB(OH)₃]⁻) komplexet képezhet. Ez megnövelheti a bórvegyület nukleofilitását, ezáltal gyorsítva a reakciót. A transzmetallálás alkalmával négycentrumú átmeneti állapot alakulhat ki (**C**), majd egy bórsav kilépésével a **D** intermedier képződhet. Az utolsó, redukzív eliminációs lépés vezet a kívánt **67** származék kialakulásához (**27. ábra**).



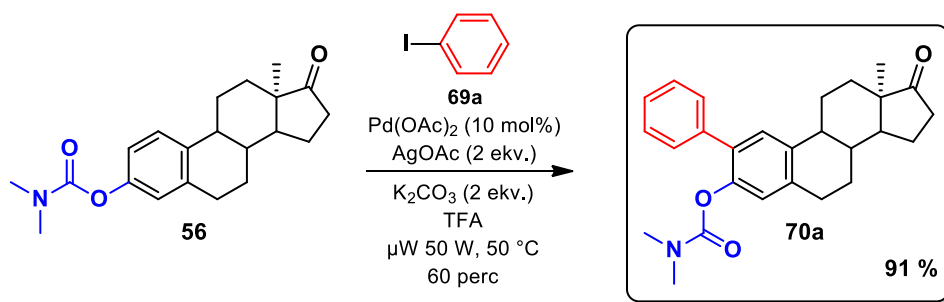
27. ábra: A Suzuki–Miyaura-keresztkapcsolás feltételezett reakciómechanizmusa

Az újonnan előállított **56–64** fenol-észterek és a **67,68** bifenil származékok az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetével együttműködésben *in vitro* sejtosztódás-gátlási vizsgálatokra kerültek, több humán adherens daganatos sejtvonalon.¹⁰² A

biológiai vizsgálatok során az **56,57,67** és a **68** származékok nem voltak aktívak. A pivalátok közül a **60** 17-dezoxi származék az MCF-7 és a HeLa sejtvonalakon mutatott hatást ($IC_{50} = 6-10 \mu M$). Legígéretesebbnek a **64** 17-keto-*N,N*-dimetil-szulfamát bizonyult a HeLa ($IC_{50} = 6,67 \mu M$) és MCF-7 ($IC_{50} = 5,28 \mu M$) sejtvonalakon. A szerkezet-hatás összefüggések alapján, a további, potenciálisan daganatellenes származékok szintézisét a 17-keto sor anyagaival folytattuk.

5.2. Az előállított **56, 59** és **63** fenol-észterek *ortho*-helyzetű C–H aktiválási reakciói

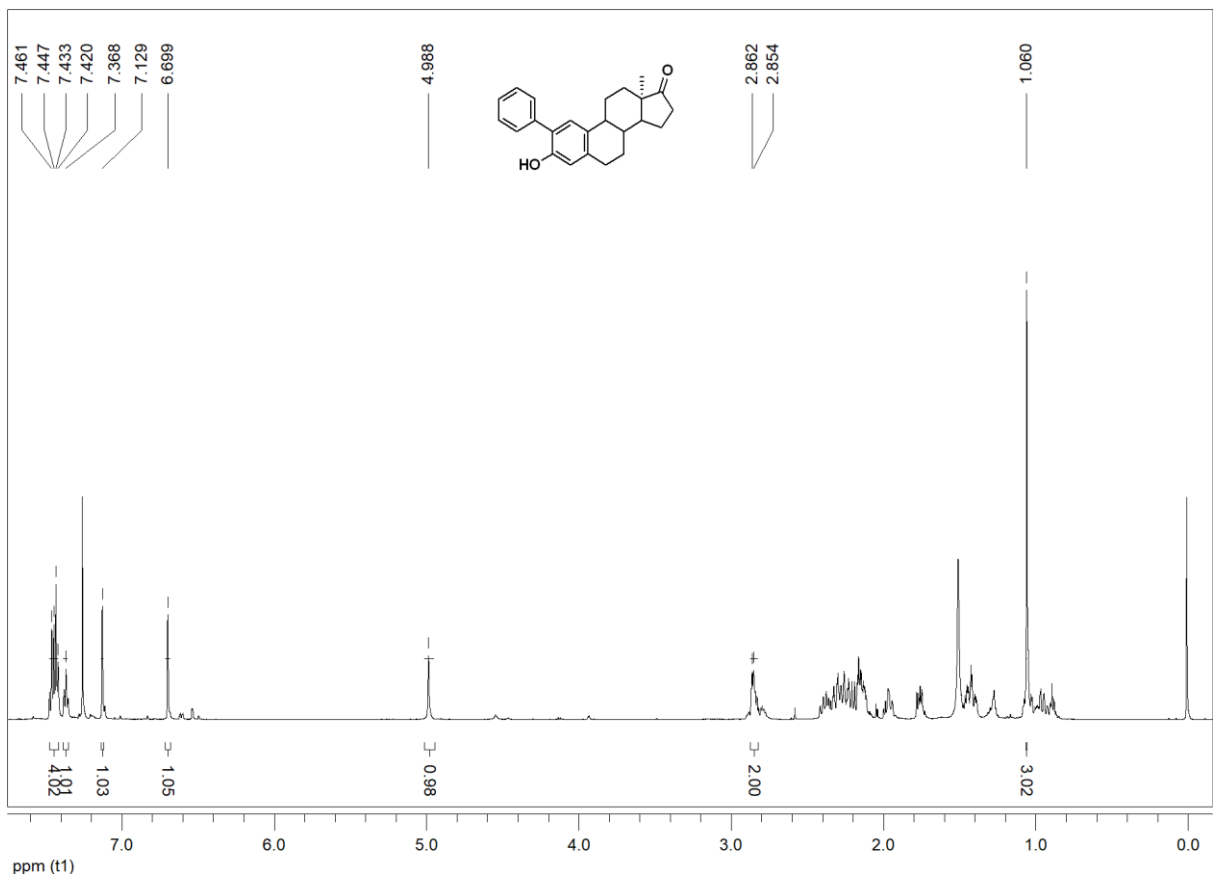
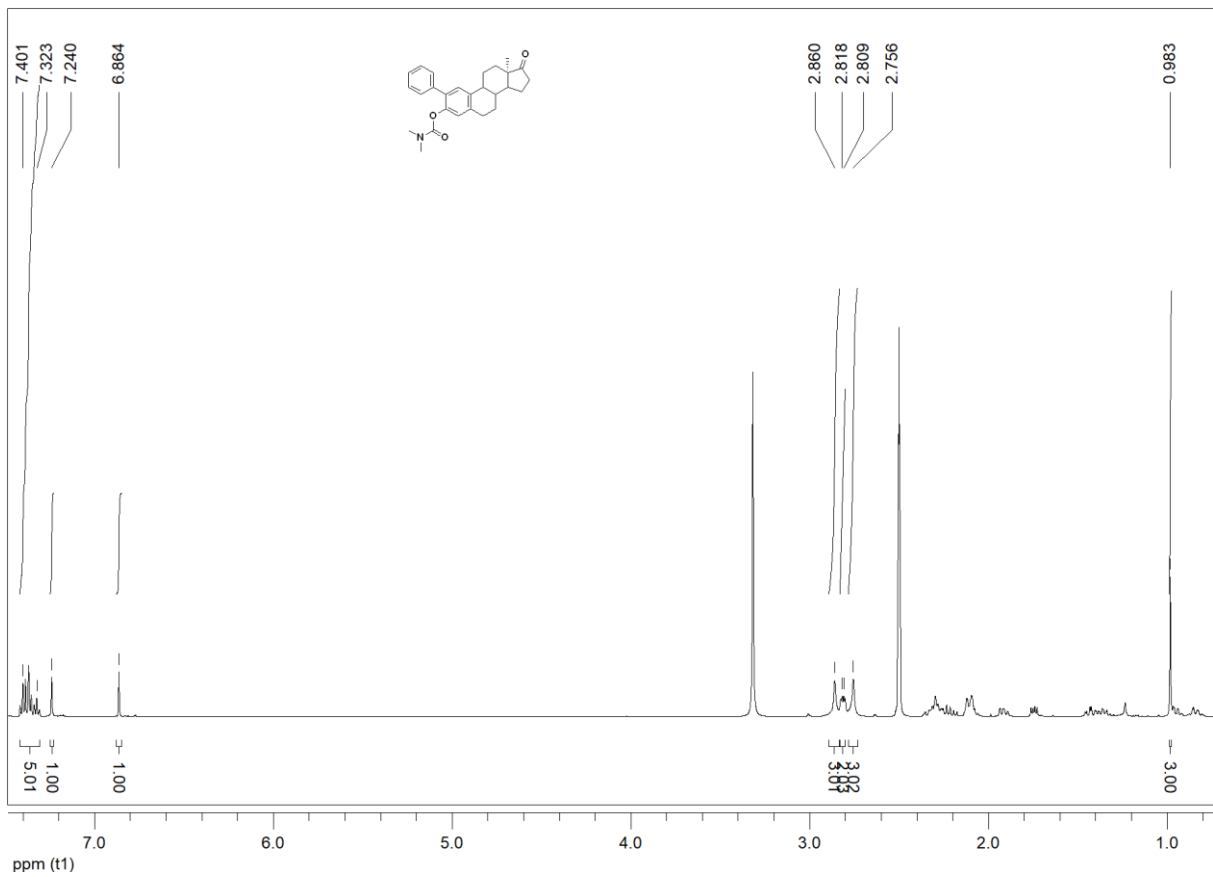
A reakciók sorát az **56** fenol-karbamát kiindulási anyaggal kezdtük, amelyet $Pd(OAc)_2$ katalizátor, $AgOAc$ bázis és TFA oldószer jelenlétében a **69a** jódbenzollal reagáltattunk. Vizsgáltuk a reakció hőmérsékletfüggését, valamint mikrohullámú besugárzás hatását a konverzióra. Hagyományos melegítéskor nem tapasztaltunk termékképződést, viszont mikrohullámú reaktorban 30 °C-on és 50 °C-on vékonyréteg kromatográfiás ellenőrzés során egy új folt képződését tapasztaltuk. A nyers termékfolt tisztítását és izolálását követően nagyműszeres analitikai eljárásokat alkalmazva megállapítottuk, hogy szelektíven a 2-fenil-3-(*N,N*-dimetil-karbamoiloxi)-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**70a**) sikerült előállítani 91%-os izolált hozammal (**28. ábra**).



28. ábra: Az **56** karbamát Pd-katalizált *ortho*-helyzetű C–H aktiválási és fenilezési reakciója

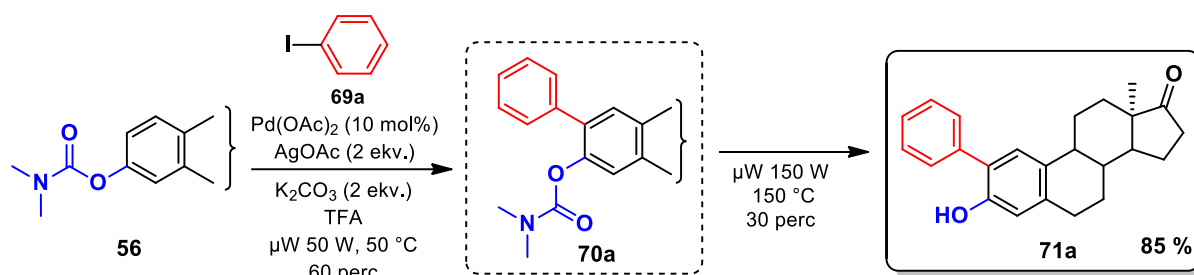
A C-4 szénatomot nem sikerült funkcionálisálni, amelynek okaként a B-gyűrű sztérikus gátlását említhetjük. Tesztreakcióként mikrohullámmal besugározva 100 °C-on egy további termék képződését tapasztaltuk. Mikrohullámú reaktorban egészen 150 °C-ig emeltük a reakcióhőmérsékletet, ami a kérdéses vegyület nagyobb mennyiségben való megjelenését eredményezte a VRK szerint. A szerkezet igazolásakor 1H - NMR spektrumában a 2-fenil-3-(*N,N*-dimetil-karbamoiloxi)-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-onhoz (**70a**) képest 2,5 és 2,8 ppm

között jelhalmaz egyszerűsödését tapasztaltuk. Eltűntek a karbamát- *N*-metilcsoportok hidrogénjei, illetve egy új egyes integrálú szinglett jelet találtunk (**29. ábra**).



29. ábra: A 70a 2-fenil-3 karbamát és a kérdéses vegyület ¹H-NMR spektrumai

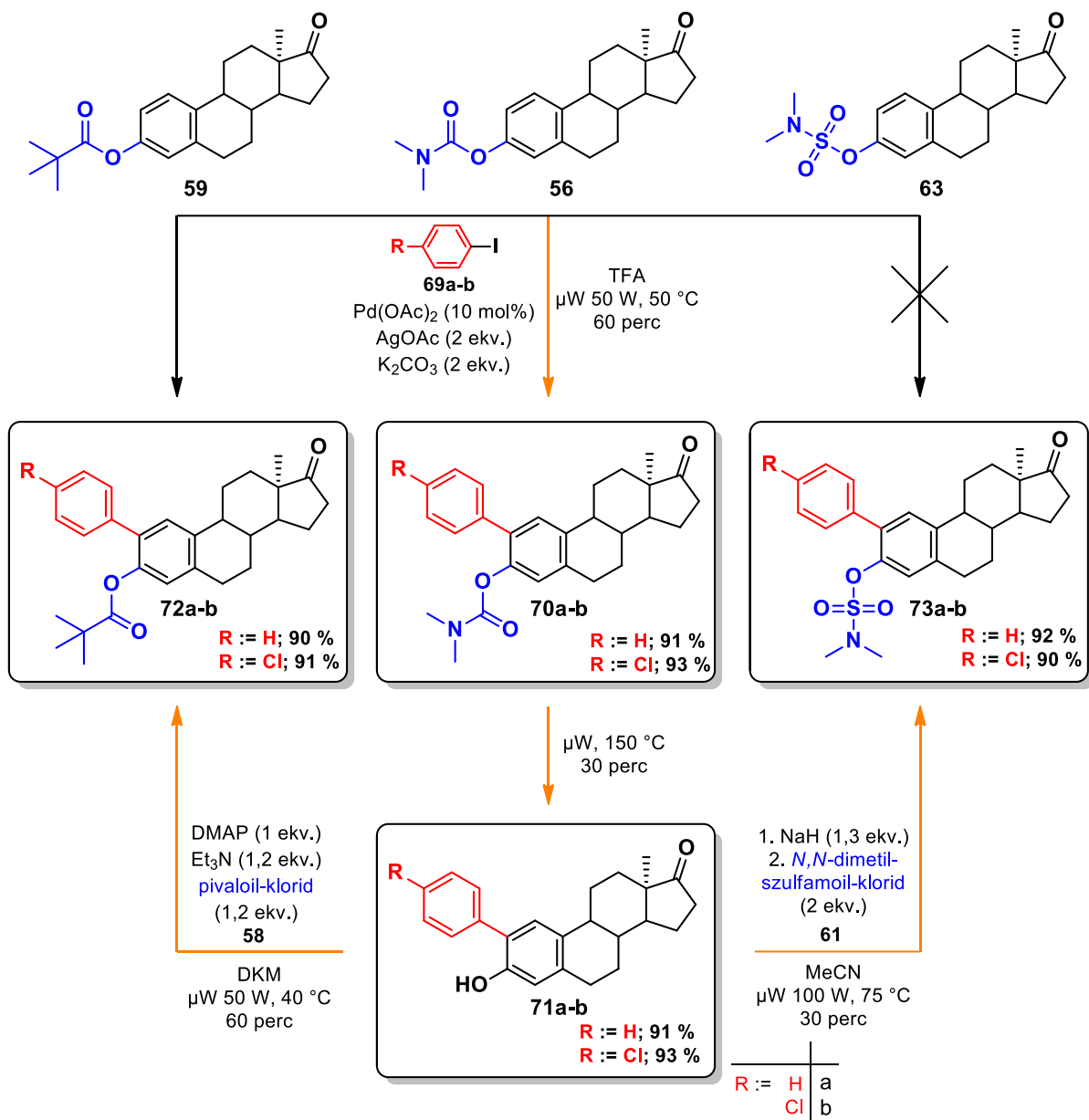
Az eredményekből megállapítottuk, hogy a reakcióelegyet mikrohullámú reaktorban 150 °-ra melegítve nemcsak az *orto*-helyzetű C–H aktiválást és arilezést, hanem az irányító csoport szelektív eltávolítását is elértük. Ezzel az egyedényes, tandem reakcióval 85%-os izolált hozammal sikerült kinyerni a **71a** terméket. A fenti eredmény értékét jelzi, hogy korábban a karbamoilcsoport hasítását a szakirodalomban egy további reakciólépésben, NaOH etanosol oldatában való több órás forralással valósították meg (**30. ábra**).¹⁷



30. ábra: A karbamát regioszelektív C-2 arilezése és az irányító csoport eltávolítása

Az újonnan kidolgozott mikrohullámú eljárással, a **69a** jódbenzol reaktáns mellett, a későbbi szerkezet-hatás összefüggések megállapítása érdekében a 4-klór-jódbenzollal (**69b**) is végeztünk átalakításokat. Nemcsak a karbamoil, hanem a pivaloil és a szulfamoil irányító csoportok alkalmazhatóságát is vizsgáltuk a C–H aktiválási reakciókban.

A C–H aktiválási transzformációk során mikrohullámú reaktorban (50 W) 10 mol% Pd(OAc)₂ katalizátor és 2 ekv. AgOAc és K₂CO₃ bázispár jelenlétében 50 °-on a 3-pivaloiloxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (**59**) és **69a-b** jódbenzolok reagáltatásával 60–68%-os izolált hozammal tudtuk nyerni a **72a-b** származékokat. A **63** szulfamát ilyen enyhe körülmények (50 °C) között nem mutatott átalakulást, viszont erélyesebb körülmények (100 °C) között már teljesen visszaalakult a 3-hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-onná (**4**). Ezen tapasztalatok miatt egy alternatív útvonalat követve, a 2-aril-3-hidroxi-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (**71a-b**) közttermékeket kezeltük a *N,N*-dimetil-szulfamoil-kloriddal (**61**) így a kívánt **73a-b** származékokat 90–92%-os izolált hozammal nyertük. A **72a-b** pivalátok esetében hasonló reakcióutat követve az első szintéziseknél tapasztalt 60%-ról 90%-os izolált hozamokat sikerült elérni (**31. ábra**).



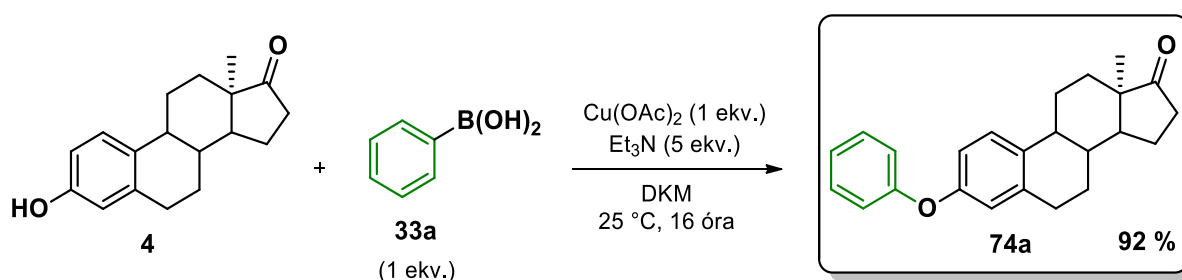
31. ábra: A 2-es helyzetben arilezett fenol-észterek előállítási sémája

A **31. ábrán** bemutatott új vegyületek *in vitro* biológiai hatásvizsgálatra kerültek az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében.¹⁰² A **73a-b** szulfamát származékok kiemelkedő eredményeket mutattak a daganatos sejtvonalakon. A 4-klór-fenil molekularészlet beépítése C-2 helyzetbe kifejezetten előnyösnek bizonyult a SiHa sejtvonalon (IC₅₀ = 2,71 μM). Kutatócsoportunk sokéves együttműködése alatt ez a vegyületcsalád az első, amely ezen a sejtvonalon ilyen jó eredményt mutat. Az eredmény farmakológiai jelentőségét az adja, hogy az invazív méhnyakrákok többsége HPV-16 pozitív, így kiemelt jelentőségű az olyan hatóanyagok azonosítása, amelyek ezt a daganat típust célozzák.

5.3. A 74a-l diaril-éterek előállítása Chan–Lam kapcsolással a 13 α -ösztrom sorban

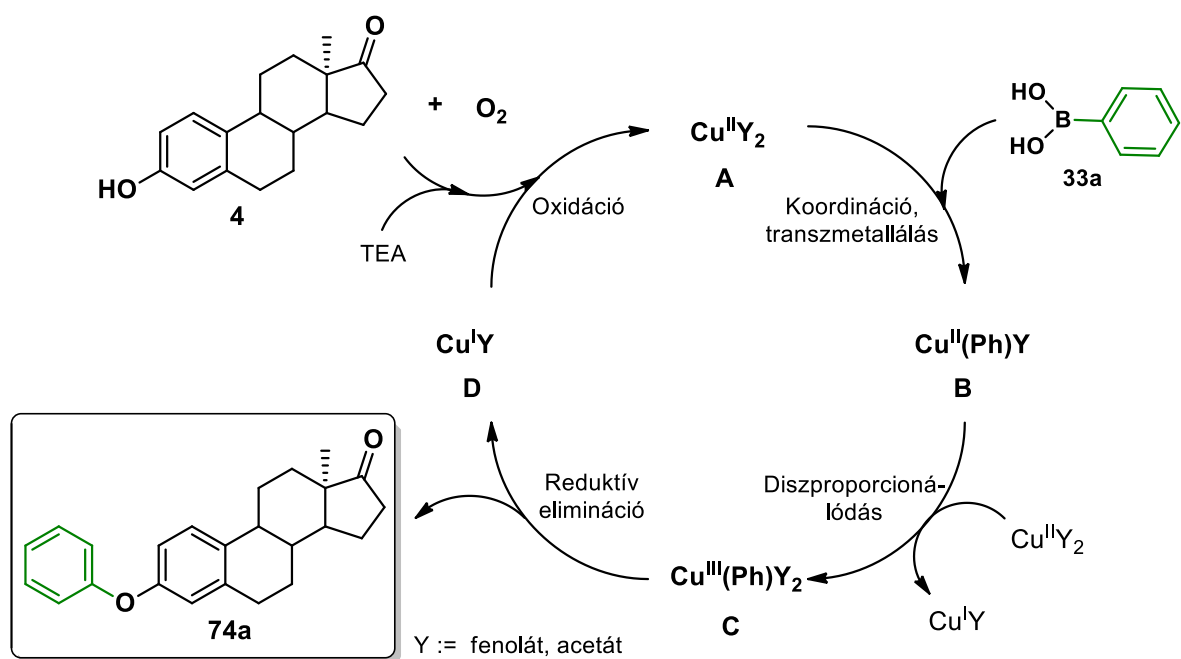
Doktori munkám következő szakaszában Chan–Lam kapcsolással, a **33** aril-boronsavak alkalmazásával 12 új 13 α -ösztrom származékot állítottunk elő. A preparatív munka értékét növeli, hogy ezzel a módszerrel heteroatomot tartalmazó vegyületeket (pl. 3-kinolinil-, indolil-, 1,4-benzodioxanil-) is lehetőségünk van beépíteni a kiindulási 3-hidroxi-13 α -ösztrom-1,3,5(10)-trién-17-onra (**4**).

Modellreakciónkban a **4** kiindulási vegyületet fenil-boronsavval (**33a**) reagáltattuk feleslegben alkalmazott bázis jelenlétében. A reakciót az irodalomban megadott reakciókörülményeknek megfelelően^{40,41} sztöchiometrikus mennyiségű Cu(OAc)₂-tal végeztük DKM oldószerben. A reakciót K₂CO₃, TEA és DIPEA bázisokkal vizsgáltuk. Minden esetben tapasztaltunk termékképződést, viszont 5 ekv. mennyiségű TEA alkalmazásánál 92%-os izolált hozammal nyertük a kívánt **74a** terméket (**32. ábra**).



32. ábra: A Chan–Lam kapcsolat modellreakciója

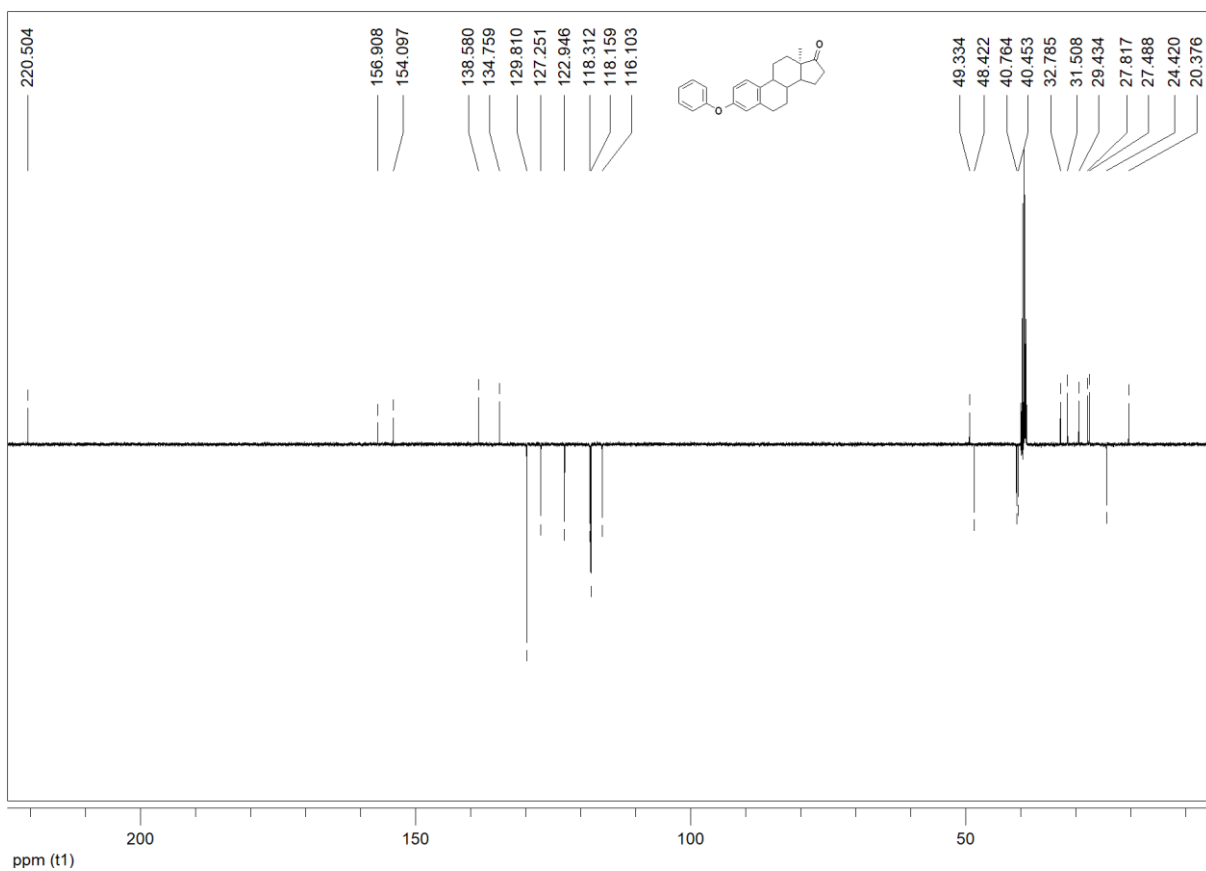
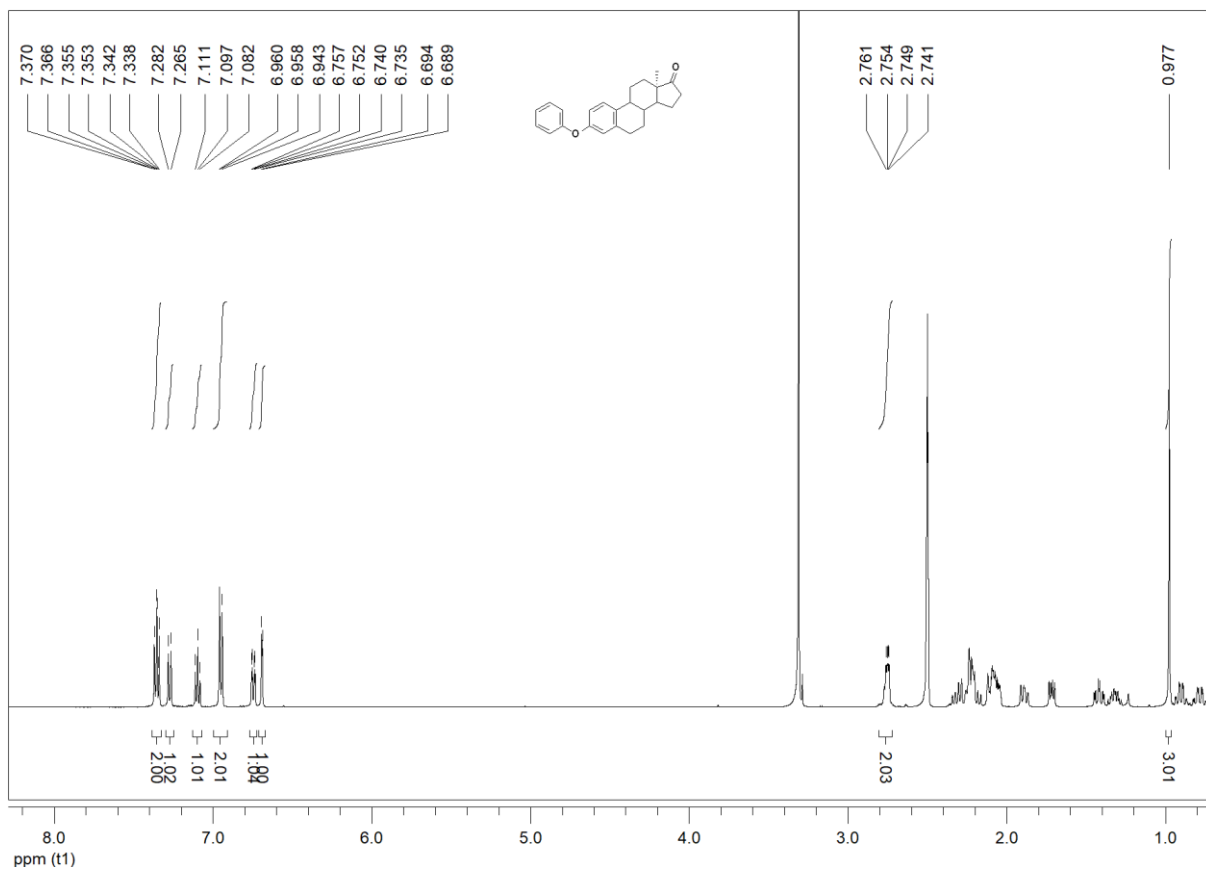
A Chan–Lam kapcsolat feltételezett mechanizmusát a 3-fenoxi-13 α -ösztrom-1,3,5(10)-trién-17-on (**74a**) képződésén keresztül mutatom be. Első lépésben a TEA bázis deprotonálja a **4** fenol hidroxilcsoportját, majd a keletkező anion koordinálódik a Cu(II)-ionhoz, kialakítva az **A** intermediert. Ezt a **33a** boronsavval történő transzmetallálási lépés követi, így a **B** közti-termék képződhet. Ebből egy diszproporcionálódást követően alakulhat ki a **C** intermedier, majd redukív eliminációval képződhet a kívánt **74a** szteroid. A kísérleti tapasztalatok szerint a sztöchiometrikus mennyiségű Cu^{II}-só alkalmazása és a levegő oxigénjének jelenléte elősegítik a folyamat lejátszódását (**33. ábra**).



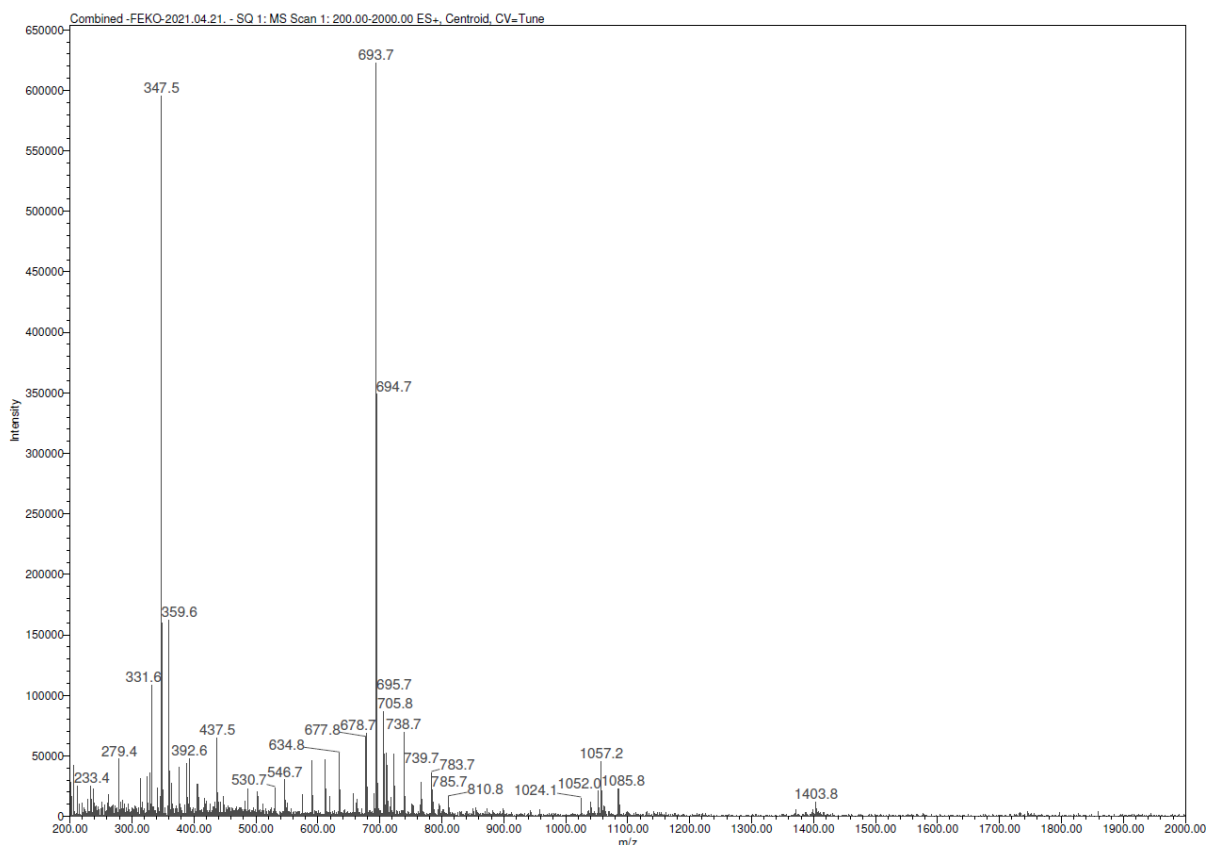
33. ábra: A Chan–Lam kapcsolás feltételezett mechanizmusa 13 α -ösztronon

A **74a** vegyület szerkezetének igazolásához felvettük annak 1D-NMR spektrumait (^1H - és ^{13}C - spektrumokat) és tömegspektrumát. Az ^1H -NMR spektrumban 0,98 ppm-nél láthatók az anguláris metilcsoport protonjai, 2,75 ppm-nél a 6- CH_2 multipllett jele. Az aromás tartományban 6,6 és 7,4 ppm között megtalálhatók a szteroid A-gyűrűjének a 3 protonja, valamint a fenilcsoport hidrogénjei.

A *J*-Mod technikával készült ^{13}C -NMR-spektrumban látható 20 és 33 ppm között a szteroid vázát alkotó hat metilencsoport jele, 49,3 ppm-nél pedig a 13-as kvaterner szénatom jele. 130 ppm felett mutatkozik az aromás gyűrűk kvaterner szénatomjaihoz rendelhető jelek, és 222,5 ppm-nél látható a ketocsoport karbonil szénatom jele. 24,4 ppm-nél jelenik meg a 13-as szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport jele, majd a vázát alkotó tercier szénatomok jelei, és végül 116 és 130 ppm között az aromás gyűrű és feniloxi-csoport szén jelei (**34.** és **35. ábra**).



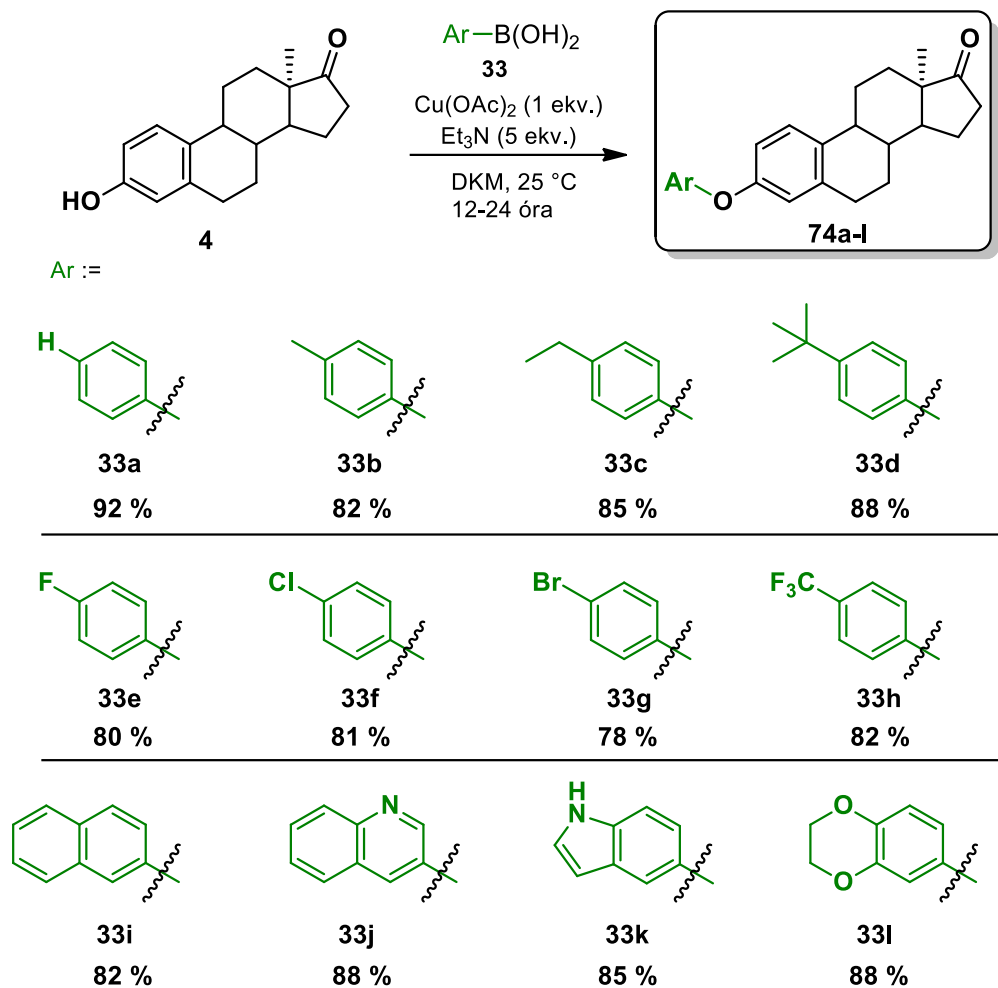
34. ábra: 3-Fenoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**74a**) ¹H és ¹³C-NMR spektrumai



35. ábra: 3-Fenoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**74a**) MS-spektruma

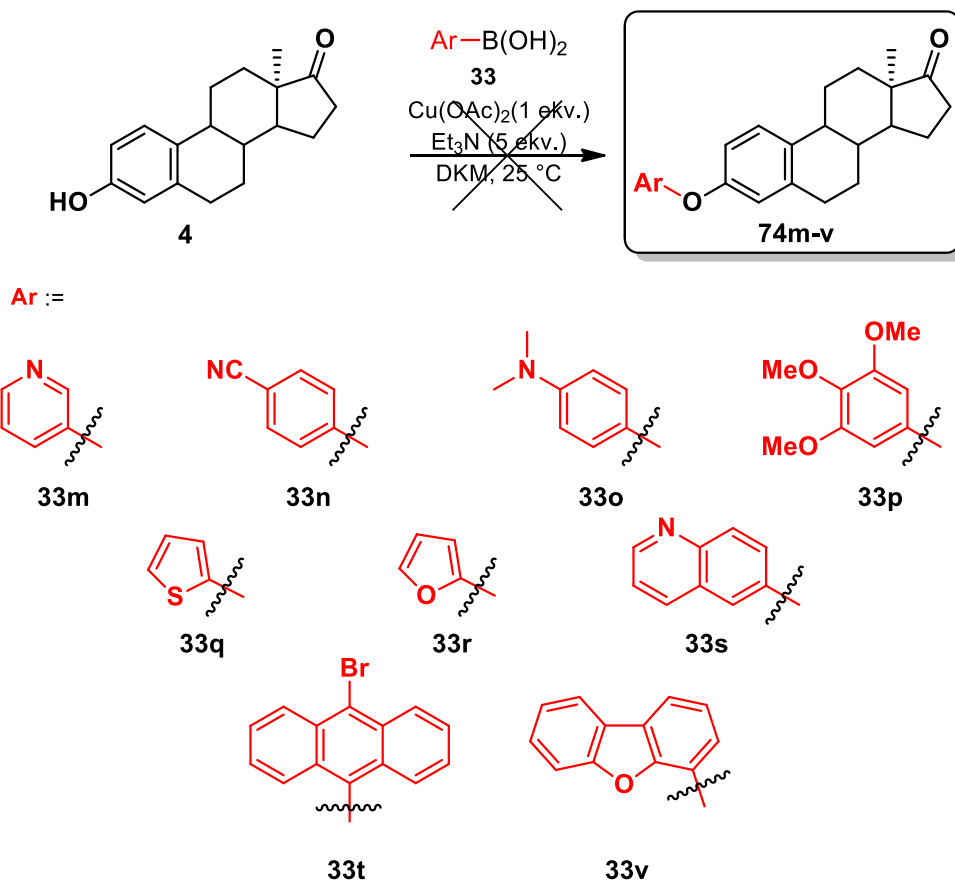
A továbbiakban olyan *para*-helyzetben szubsztituált (hetero)aromás boronsavakat választottunk, amely egységek beépítése biológiai szempontból ígéretes lehet. Terveztük továbbá a biológiai eredmények alapján szerkezet-hatás összefüggések (SAR) felállítását, illetve az éterképzési reakció vizsgálatát (szubsztituens hatás). A munka kivitelezéséhez főként heteroatomot tartalmazó kondenzált heterociklusos reaktánsokra támaszkodtunk, illetve azok karbociklusos analógjaira.

A fenil-boronsavhoz (**33a**) képest *para*-helyzetben elektronszívó funkciós csoportot tartalmazó **33e-h** aril-boronsavak reakcióinál jellemzően gyorsabb reakcióidőt tapasztaltunk, 12-14 óra alatt végbement a reakció, míg a **33b-d** elektronszívó funkciós csoportot tartalmazó reaktánsok alkalmazásánál 20 órára nőtt a reakcióidő. A **74i-l** szerkezetek kialakításához (naftil-, 3-kinolinil, indolil-, 1,4-benzodioxanil-) viszont már 24 órán át kellett kevertetni a reakcióelegyet az ábrán feltüntetett hozamok (82–88%) eléréséhez (**36. ábra**).



36. ábra: A Chan–Lam kapcsolással előállított **74a-l** vegyületek szerkezete

A piridin-3-boronsav (**33m**), a 4-cianofenil-boronsav (**33n**), a 4-dimetilaminofenil-boronsav (**33o**), a 3,4,5-trimetoxifenil-boronsav (**33p**), a tiofén-2-boronsav (**33q**), a furil-2-boronsav (**33r**), a 8-kinolin-boronsav (**33s**), a 10-brómantracén-9-boronsav (**33t**) és a 4-dibenzofuranil-boronsav (**33v**) használatakor nem detektáltunk termékképződést (**37. ábra**).



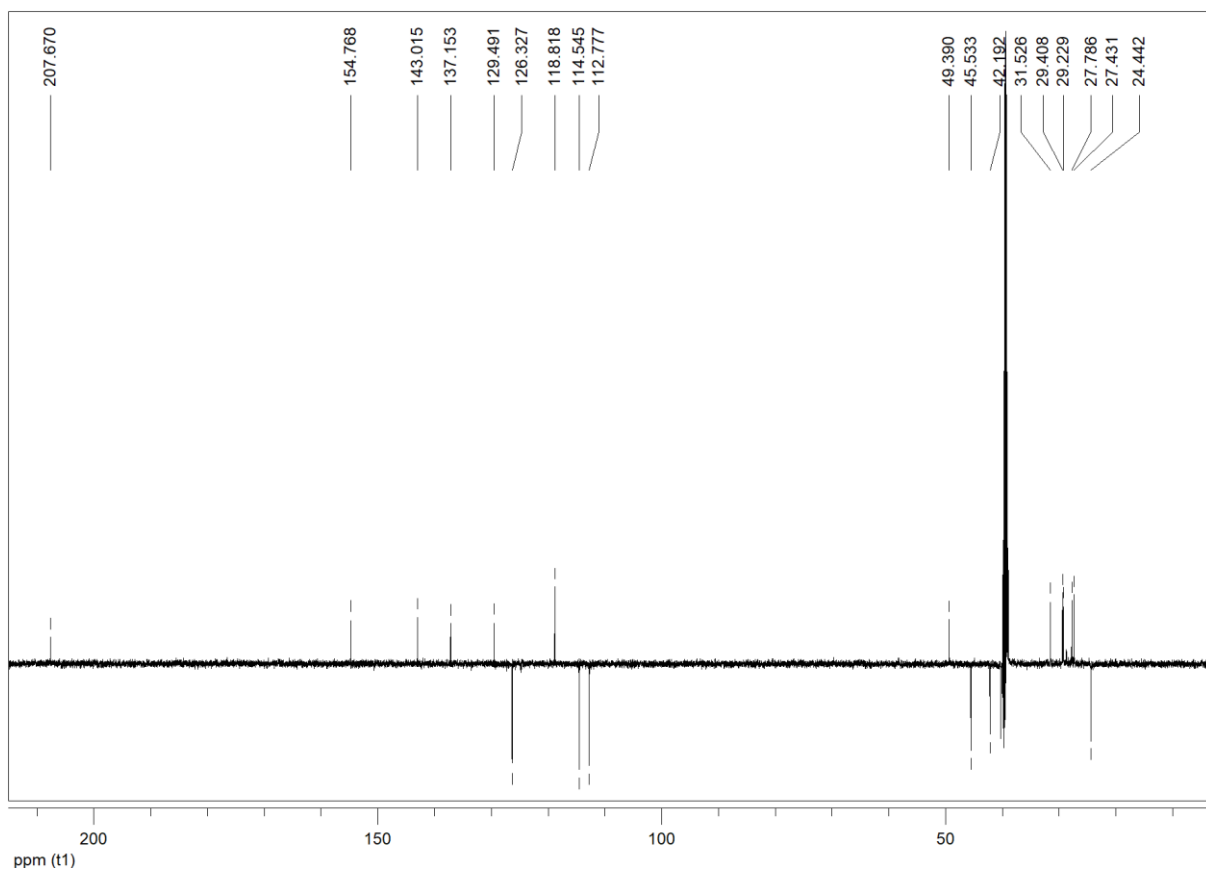
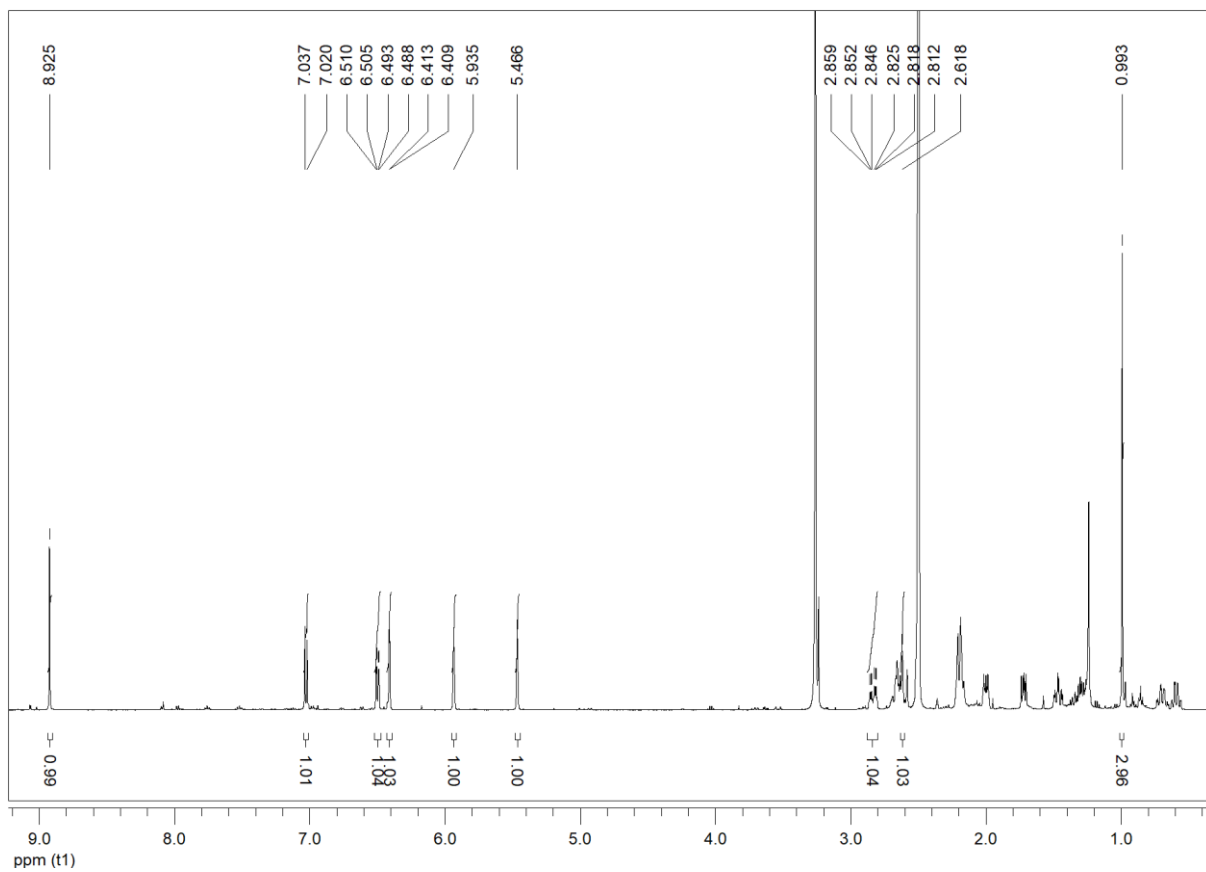
37. ábra: A sikertelen Cham-Lam kapcsolásoknál alkalmazott (hetero)aromás boronsavak

Annak érdekében, hogy ez utóbbi **33m-v** reaktánsokkal is eredményt érjünk el, további tesztreakciókat végeztünk el (**1. táblázat**). A felsorolt reakciókörülmények előrelépést nem hoztak a diariléter-szintézisben, viszont 150°C -on, mikrohullámú besugárzás mellett egy új termék képződött (**1. táblázat, 14. reakció**).

Reakció	Alkalmazott Cu(II)-só	Alkalmazott bázis	Hozzáadott ligandum	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	μW
1.	Cu(OAc) ₂	Piridin	–	1,2-DCE	25	–
2.	Cu(OAc) ₂	Piridin	Na ₂ SO ₄	1,2-DCE	25	–
3.	Cu(OAc) ₂	Piridin	Na ₂ SO ₄	1,2-DCE	65	–
4.	Cu(OAc) ₂ x H ₂ O	DMAP	–	EtOH	40	–
5.	Cu(OAc) ₂ x H ₂ O	DMAP	–	EtOH	80	–
6.	Cu(OAc) ₂	Et ₃ N	–	DKM	0	–
7.	Cu(OAc) ₂	Et ₃ N	–	DKM	25	–
8.	Cu(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	–	DMSO	25	–
9.	Cu(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	–	DMSO	30	+
10.	Cu(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	–	DMSO	50	+
11.	Cu(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	–	DMSO	75	+
12.	Cu(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	–	DMSO	100	+
13.	Cu(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	–	DMSO	125	+
14.	Cu(OAc)₂	Cs₂CO₃	–	DMSO	150	+

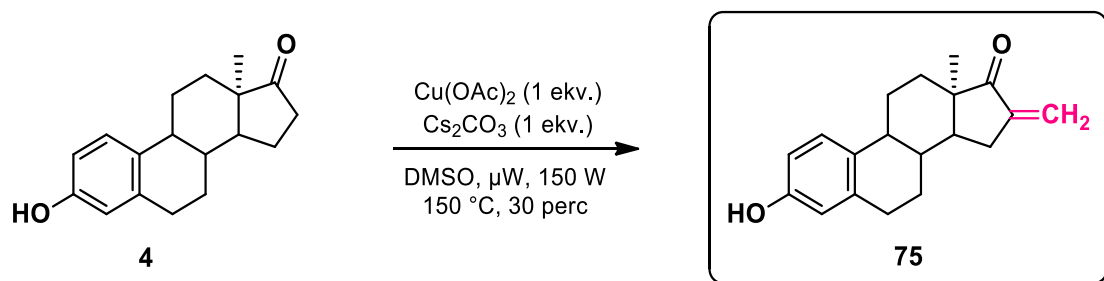
1. táblázat: Diaril-éter szintézishez alkalmazott körülmények

Izolálást követően felvettük a vegyület 1D-NMR spektrumait. A ¹H-NMR spektrumban a 3-hidroxi-13α-özstra-1,3,5(10)-trién-17-on (**4**) protonjain kívül 5,5 és 5,9 ppm-nél látható két, egyes integrálú szinglett jel, illetve a *J*-mod technikával készült ¹³C-NMR-spektrumban 20,0 és 30,0 ppm közötti tartományban eltűnt egy vázat alkotó metilén-csoport, viszont 118,8 ppm-nél és 143,0 ppm-nél egy-egy valószínűsíthetően CH jele detektálható. Ezek közül a 118,8 ppm-beazonosítható, mint egy karbonil csoport közelében található metilén-csoport, a 143,0 ppm-nél lévő jel pedig társítható a D-gyűrű C-16 kvaterner szénatomjához (**38. ábra**).



38. ábra: Az ismeretlen (szerkezetű) vegyület ¹H- és ¹³C-NMR spektruma

Meglepetésünkre a reakció végbement a **33a** boronsav nélkül. Ebből az eredményből az következett, hogy a kiindulási anyag nem a **33a** boronsavval, hanem az oldószerként alkalmazott DMSO-val lépett reakcióba. A szakirodalomban fellelhető irodalmak szerint lehetséges, hogy az oldószer metilcsoportja adott körülmények között beépül (39. ábra).¹⁰³⁻¹⁰⁶



39. ábra: A szteroid D-gyűrűjén kialakított C-16 metilén funkció

Sajnos ezzel az átalakítással csak kitekintésként volt alkalmunk foglalkozni, viszont kiváló alapot adhat további kutatásoknak, nagyszámú potenciális farmakonként funkcionáló származék előállításának, kiaknázva a D-gyűrű aktivált metilén csoportjának reakcióképességét.

A Chan–Lam kapcsolással előállított vegyületek *in vitro* biológiai vizsgálatát az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet munkatársai végezték¹⁰², amelyből kiderült, hogy a termékek főleg a HeLa sejtvonalon fejtettek ki antiproliferatív hatást ($\text{IC}_{50} = 3,98\text{-}9,60 \mu\text{M}$). A 12-tagú vegyületkönyvtárból a legjobb eredményt a **74j** kinolin-származéknál tapasztaltuk, amely a HeLa ($\text{IC}_{50} = 3,98 \mu\text{M}$) mellett az MCF-7 ($\text{IC}_{50} = 8,52 \mu\text{M}$) sejtvonalon is mutatott aktivitást.

6. Kísérleti rész

A reakciók során alkalmazott vegyszerek illetve oldószerek mindegyike kereskedelmi forgalomból származott, esetenként az oldószereket desztillálással előtisztítottuk.

A reakciók monitorozását vékonyréteg-kromatográfiával végeztük. Ehhez Kieselgel 60 F₂₅₄ (MERCK), 0,2 mm vastagságú lapokat használtunk. Az elkészült kromatogramokat 2,5 g P₂O₅·24 MoO₃·H₂O, 25 mL 85%-os H₃PO₄, 25 mL víz összetételű eleggyel fűjtük le, majd 10 percig 100–120 °C-on melegítettük. Ezután a kromatogram foltjainak előhívása elemi I₂, illetve 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben is megtörtént. Az R_F-értékeket 30% EtOAc/hexán eluensben határoztuk meg.

A reakcióelegyek elválasztása, illetve tisztítása 40–63 µm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK) álló fázissal töltött oszlopon történt.

Az újonnan előállított vegyületek olvadáspontját Kofler-blokkon mértük, korrekció nélkül. Az elemanalízist Perkin-Elmer CHN 2400 készülékkel végeztük.

Az 1D- és 2D-NMR spektrumok Bruker DRX-500 spektrométeren lettek felvéve, 500 (¹H) és 125 MHz-en (¹³C). A reakciótermékeket CDCl₃ vagy DMSO-d₆ vagy C₆D₆ oldószerekben oldottuk a spektrumok felvételéhez, 5 mm átmérőjű mintacsövekben. A kémiai eltolódásokat ppm-ben, a csatolási állandókat Hz-ben adtuk meg.

A tömegspektrumok egy Finnigan TSQ-7000 tripla kvadrupól tömegspektrométerrel lettek mérve (Finnigan-MAT, San Jose, CA, USA), elektropray ionizációs forrással (ESI kapilláris 4,5 kV-ra állítva), pozitív ion módban, 50-1000 m/z tartományban. A mérések során 0,3 ml/perc áramlási sebességet, 50%-os vizes acetonitril-oldatot (0,1 V/V % hangyasavat tartalmaz) alkalmaztak mozgófázisként és 5 µL térfogatú minták voltak injektálva, N₂-t használva porlasztó gáznak.

A mikrohullámú reakciókat egy CEM Discover SP készülékben végeztük, a reakcióhőmérséklet állandó értéken tartásával. Az alkalmazott besugárzás maximum 200 W volt.

7. Részletes kísérleti rész

7.1. Kiindulási anyagok előállítása

7.1.1. 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (4) és 17-dezoxi-származékának (5) előállítása

1.) 1,10 g (0,274 mmol) 3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont vagy 1,10 g (0,289 mmol) 3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-triént 100 mL jégecetben oldottunk, majd 3 mL HBr-oldatot adagoltunk lassan a reakcióelegyhez és 100 °C-on 60 percet kevertettük. A reakció végeztével jeges vízre öntöttük, szűrtük és vízzel mostuk. Ezt követően 3 x 50 mL EtOAc-tal extraháltuk, izzított Na₂SO₄-n szárítottuk, szűrtük és szilikagélre pároltuk. Végül 20% EtOAc/hexán eluent használva oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

2.) 500 mg (0,125 mmol) 3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont vagy 500 mg (0,131 mmol) 3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-triént és 10 mol% palládium/csontszenet (10%-os) bemértünk autoklávba, majd 35 mL EtOAc-ot öntöttünk hozzá. Ezután H₂ atmoszféra alatt 100 bar nyomáson, 25 °C-on kevertettük. 4 órás reakcióidő letelte után CeliteTM-en szűrtük, majd 20% EtOAc/hexán eluent használva oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

3.) 285 mg (1,00 mmol) 3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont, 560 mg (4 ekv.) AlCl₃-t és 228 mg (3 ekv.) tiokarbamidot mértünk össze, majd 3 mL 1,2-DCE oldószerben oldottuk. Mikrohullámú reaktorba téve, 75 W besugárzást alkalmazva, 80 °C-on 60 percig végeztük a reakciót. A teljes konverziót követően 10 mL 5 m/m% sósav oldattal elbontottuk a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, majd 30 perc után 3 x 20 mL DKM-nal extraháltuk és izzított Na₂SO₄-on szárítottuk. Szűrést követően szilikagélre pároltuk és 20% EtOAc/hexán eluent használva oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

7.2. Fenol-észterek szintézise 13 α -ösztronon és 17-dezoxi-származékán

7.2.1. Az 56, 57, 70a és 70b karbamátok előállítása

54 mg (0,200 mmol) 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**4**), vagy 51 mg (0,200 mmol) 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-triént (**5**), vagy 69 mg (0,200 mmol) 2-fenil-3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**71a**), vagy 76 mg (0,200 mmol) 2-(*para*-klórfenil)-3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**71b**) 1 mL DMF-ben oldottunk, majd a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttük és 16 mg (1,3 ekv.) NaH-et adtunk hozzá. 15 perces előkevertetést követően 18,4 μ L (1 ekv.) *N,N*-dimetil-karbamoil-kloridot adagoltunk hozzá és szobahőmérsékleten 3 órán át kevertettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A reakció teljes konverziója után 25 mL EtOAc-tal bontottuk, majd 3 x 15 mL vízzel mostuk. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, és bepároltuk. A kapott nyers **56, 57, 70a, 70b** termékeket 10–20% EtOAc/ hexán eluenst használva oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

7.2.2. Az 59, 60, 72a és 72b pivalátok előállítása

54 mg (0,200 mmol) 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**4**), vagy 51 mg (0,200 mmol) 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-triént (**5**), vagy 69 mg (0,200 mmol) 2-fenil-3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**71a**), vagy 76 mg (0,200 mmol) 2-(*para*-klórfenil)-3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**71b**) 1 mL DKM-ban oldottunk, majd 33,50 μ L (1,2 ekv.) Et₃N-t és 2,5 mg (1 ekv.) DMAP-t adtunk hozzá. Végül 29,5 μ L (1,2 ekv.) pivaloil-kloridot adtunk a reakcióelegyhez. Ezek után a reakciót mikrohullámú reaktorba tettük és 40 °C-on 60 percig kevertettük. A reakció teljes konverziója után a reakcióelegyet 25 mL 0,5 M-os NaHSO₄ oldattal bontottuk, majd 2 x 15 mL DKM oldószerrel extraháltuk. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A kapott nyers **59, 60, 72a, 72b** termékeket 5–15% EtOAc/ hexán eluenst használva oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

7.2.3. A 63–66, 73a és 73b szulfamátok előállítása

54 mg (0,200 mmol) 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**4**) vagy 51 mg (0,200 mmol) 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-triént (**5**), vagy 69 mg (0,200 mmol) 2-fenil-3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**71a**), vagy 76 mg (0,200 mmol) 2-(*para*-klórfenil)-3-hidroxi-

13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**71b**) 1 mL MeCN-ben vagy 1 mL toluolban oldottunk, majd 16 mg (1,3 ekv.) NaH-et adagoltunk apránként a reakcióelegyhez. 15 perces előkevertetést követően 2 ekv. szulfamoil-kloridot adtunk hozzá, majd mikrohullámú reaktorban 75 °C-on vagy 100 °C-on végeztük a reakciót. A reakcióelegyet 30 perces reakcióidő letelte után 5 mL vízzel bontottuk, majd 3 x 15 mL EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist 15 mL tel. NaCl oldattal mostuk, majd izzított Na₂SO₄-on szárítottuk. Szűrést követően szilikagélre pároltuk, végül a kapott nyers **63–66**, **73a**, **73b** termékeket 5–20% EtOAc/hexán eluent használva oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

7.3. Fenol-észterek Suzuki–Miyaura keresztkapcsolási reakciói

Az **56** aril-karbamátot, vagy az **59** pivalátot, vagy a **63** szulfamátot (0,200 mmol), 98 mg (4 ekv.) fenil-boronsavat, 305 mg (7,2 ekv.) K₃PO₄-t és 14 mg (10 mol%) bisz-(triciklohexilfoszfinil)-nikkel(II)-kloridot 3 mL oldószerben oldottuk, majd mikrohullámú reaktorban 75 és 130 °C közötti hőmérsékleten reagáltattuk. A reakció végeztével szobahőmérsékletre hűtöttük a reakcióelegyet, majd 10 mL 25 m/m% ammónia-oldattal dolgoztuk fel. Ezt követően 3 x 15 mL EtOAc-tal extraháltuk. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd szűrést követően szilikagélre pároltuk, végül a nyers **67** és **68** termékeket 10% EtOAc/hexán eluenssel, oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

7.3.1. A 3-(*N,N*-dimetilkarbamóiloxi)-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (**56**) vegyületen végzett Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás

A 7.3.-as fejezetben leírt módszernek megfelelően 68 mg (0,200 mmol) **56** karbamátot reagáltattunk toluolban, mikrohullámú reaktorban 130 °C-on 60 percig.

7.3.2. A 3-(*pivalo*iloxi)-13 α -ösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (**59**) vegyületen végzett Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás

A 7.3.-as fejezetben leírt módszernek megfelelően 71 mg (0,200 mmol) **59** pivalátot reagáltattunk 1,4-dioxánban, mikrohullámú reaktorban 75 °C-on 30 percig.

7.3.3. A 3-(*N,N*-dimetilszulfamoiloxi)-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (63) vegyületen végzett Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás

A 7.3.-as fejezetben leírt módszernek megfelelően 75 mg (0,200 mmol) **63** szulfamátot reagáltattunk DMF-ben, mikrohullámú reaktorban 75 °C-on 60 percig.

7.3.4. A 3-(*N,N*-dimetilkarbamoiloxi)-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién (57) vegyületen végzett Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás

A 7.3.-as fejezetben leírt módszernek megfelelően 65 mg (0,200 mmol) **57** karbamátot reagáltattuk toluolban, mikrohullámú reaktorban 150 °C-on 60 percig.

7.3.5. A 3-(pivaloiloxi)-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién (60) vegyületen végzett Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás

A 7.3.-as fejezetben leírt módszernek megfelelően 68 mg (0,200 mmol) **60** pivalátot reagáltattunk 1,4-dioxánban, mikrohullámú reaktorban 120 °C-on 60 percig.

7.3.6. A 3-(*N,N*-dimetilszulfamoiloxi)-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién (64) vegyületen végzett Suzuki–Miyaura keresztkapcsolás

A 7.3.-as fejezetben leírt módszernek megfelelően 73 mg (0,200 mmol) **64** szulfamátot reagáltattunk DMF-ben, mikrohullámú reaktorban 100 °C-on 60 percig.

7.4. C–H aktiválás C-2 helyzetben az 56 aril-karbamáton vagy az 59 aril-pivaláton

68 mg (0,200 mmol) 3-(*N,N*-dimetilkarbamoiloxi)-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-onhoz (**56**) vagy 71 mg (0,200 mmol) 3-(pivaloiloxi)-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-onhoz (**59**) 4 ekv. aril-jodidot, 55 mg (2 ekv.) K₂CO₃-t, 4,5 mg (10 mol%) Pd(OAc)₂-t adtunk, majd 1 mL TFA oldószer jelenlétében mikrohullámú reaktorban 50 °C-on végeztük a reakciót. A 60 perces reakcióidő után 15 mL telített NaHCO₃-oldattal közömbösítettük a reakcióelegyet, majd 3 x 20 mL EtOAc-tal extraháltuk ki. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd szűrést követően szilikagélre pároltuk 5–10% EtOAc/hexán eluenssel, oszlopkromatográfiával tisztítottuk meg a nyers **70a-b**, **72a-b** termékeket.

7.5. A 74a-l diaril-éterek előállítása Chan–Lam kapcsolással

50 mg (0,185 mmol) 3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-onhoz (**4**) 33 mg (1 ekv.) Cu(OAc)₂-ot és 1 ekv. aril-boronsavat mértünk, majd 5 mL (etanollal stabilizált) DKM oldószert adtunk hozzá. Ezt követően 50 μ L (5 ekv.) Et₃N adalékanyagot adtunk a reakcióelegyhez és levegőn 12–24 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció végeztével 15 mL vízre öntöttük a reakcióelegyet, majd 3 x 15 mL DKM-nal extraháltuk. A szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd szilikagélre pároltuk és a termékeket a oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluensként 5% EtOAc/hexánt használtunk.

8. Számításos kémiai vizsgálatok

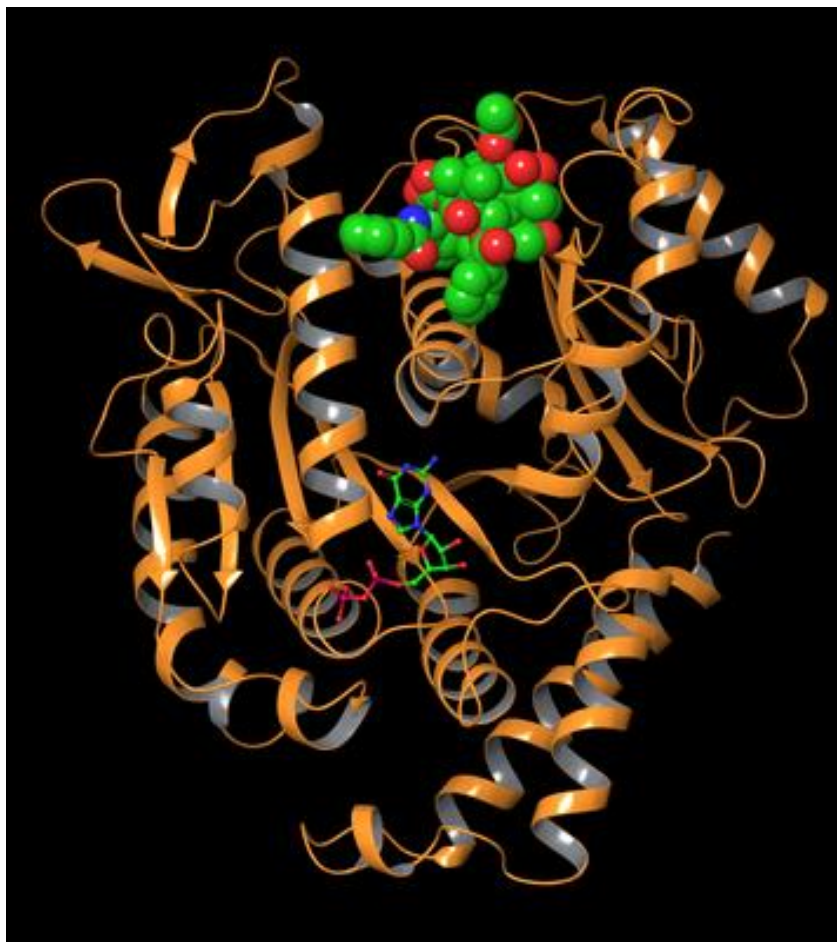
Napjainkban a számítástechnika lehetőséget kínál a lehetséges reakciómechanizmusok elméleti vizsgálatára, szerkezet-hatás összefüggések bizonyítására. Ezek segítségével előkísérletek helyett a szimulációkon keresztül próbáljuk megsejteni az ismert anyagokon végzett módosítások következményét, további célzott módosítások megtervezését, illetve fontos szerkezet-hatás összefüggések elméleti hátterének megértését.

Kutatócsoportunkban a korábbi bioaktív vegyületek szintézise alapján és az előző fejezetben tárgyalt biológiai eredményekből kiindulva izgalmasnak tűnt egyes, kiemelkedő antiproliferatív hatással bíró vegyületünk számításos kémiai vizsgálata. Ezen vizsgálatokat a Schrödinger programcsomag¹⁰⁷⁻¹¹¹ segítségével végeztük, illetve egyes ábrák elkészítésében a VMD programot használtuk. Meg szeretném jegyezni, hogy noha a Schrödinger programcsomag mind a kvantummechanikai, mind a molekulamechanikai (MM) szintű szimulációkra is képes, jelen munka során csak MM szintű vizsgálatokat végeztünk.

Első lépésben ligandum dokkolási számítást végeztünk a tubulin fehérje kristályszerkezetének (PDB kód 5SYF) felhasználásával. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a fehérje taxol kötőhelyén és 10 Å-s környezetében az általunk előállított 2-(*para*-klór-fenil)-3-(*N,N*-dimetil-szulfamoiloxi)-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**73b**) kötődését és feltérképezzük a kötőzsebben a ligandum főbb kölcsönhatásait. Választásunk azért esett erre a kötőzsebre, mert kutatócsoportunk korábbi biológiai vizsgálataiból kiderült, hogy az eddig előállított 13 α -ösztron származékok közül többen is a Tubulin taxol kötőhelyén alakítottak ki kölcsönhatást, ezáltal fejtve ki az antiproliferatív hatást. A 10 Å-s környezet kiválasztásának abból a szempontból volt jelentősége, hogy így a teljes kötőzsebet tudtuk vizsgálni.

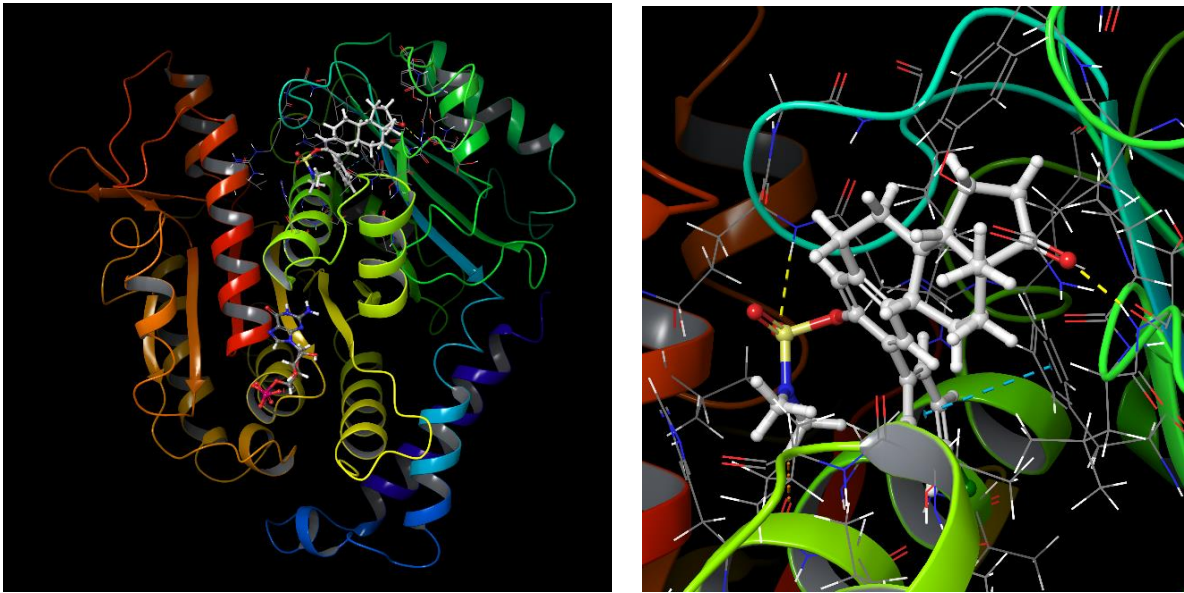
Elsőként az 5SYF fehérje röntgen-kristályszerkezetét töltöttük le PDB adatbázisból. A Schrödinger csomag Maestro egységét használtuk a nyers szerkezet finomítására, a számolásoknak megfelelő kiindulási szerkezet kialakítására.

Ez főként a Protein Preparation Wizard használatát jelentette, melynek segítségével kipótoltuk a hiányzó hidrogéneket, oldalláncokat, loopokat és a biológiai környezetnek megfelelő protonáltsági állapotot állítottuk be. Az előkészített fehérjét egy fiziológiás sókoncentrátumú vízdobozba helyeztük. Az előkészület utolsó fázisaként egy 5 ns-os molekuladinamikát futtattunk 315 K-en a Schrödinger Desmond moduljával. Az így kapott relaxált szerkezetet választottuk célfehérjének, aminek a taxol kötőzsebébe dokkoltuk a választott ligandumunkat (**40. ábra**).



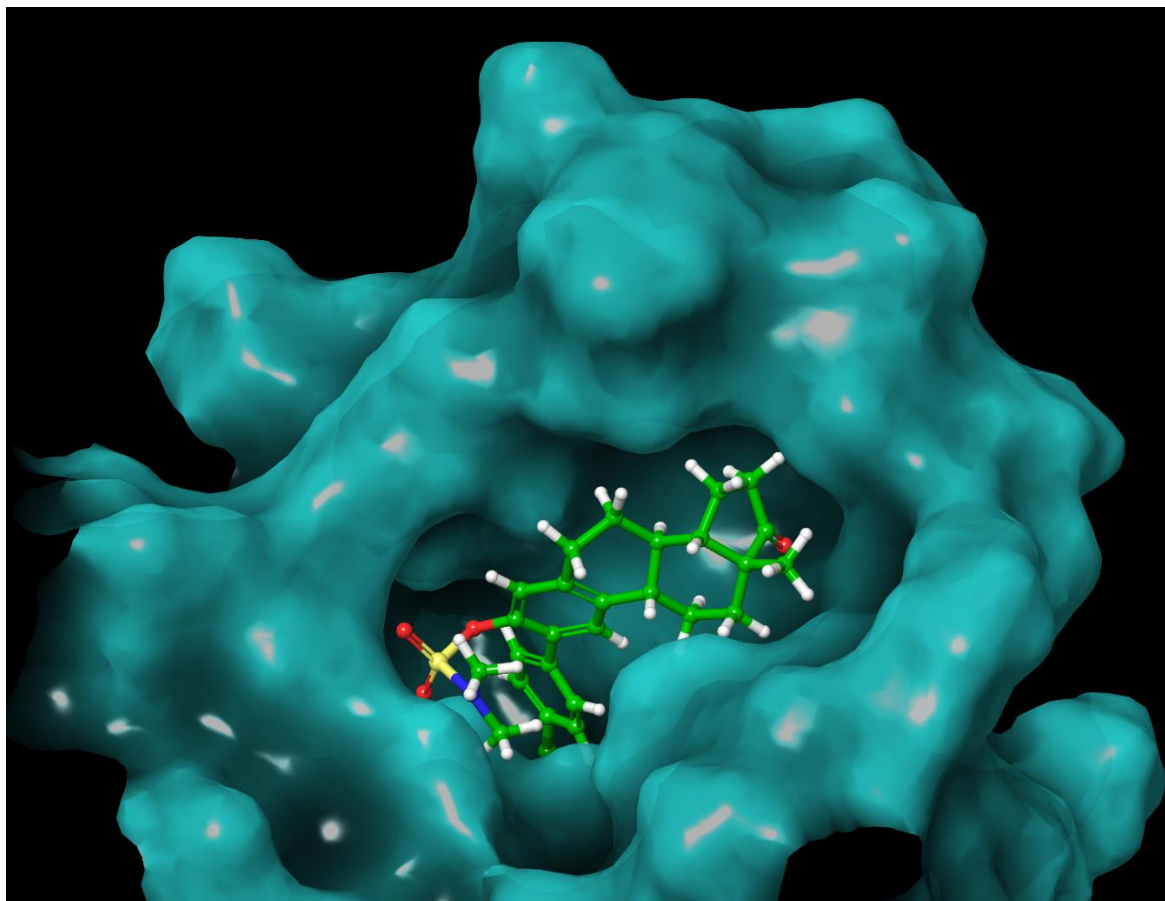
40. ábra: Az 5SYF fehérje, taxol kötőhellyel jelölve

A 2-(*para*-klórfenil)-3-(*N,N*-dimetil-szulfamoiloxi)-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**73b**) előkészítését a LigPrep modullal végeztük, majd a ligandum dokkolásához a Glide programot használtuk XP (extra precision) protokollal. A ligandum legjobb dokkolási pózait használtuk kiindulási szerkezetnek a későbbi 500 ns-os MD-i futásokhoz. A választott vegyület mellett megvizsgáltuk a 3-(*N,N*-dimetil-szulfamoiloxi)- (**63**) és 2-fenil-3-(*N,N*-dimetil-szulfamoiloxi)-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**73a**) generált vegyületeket is (**41. ábra**).



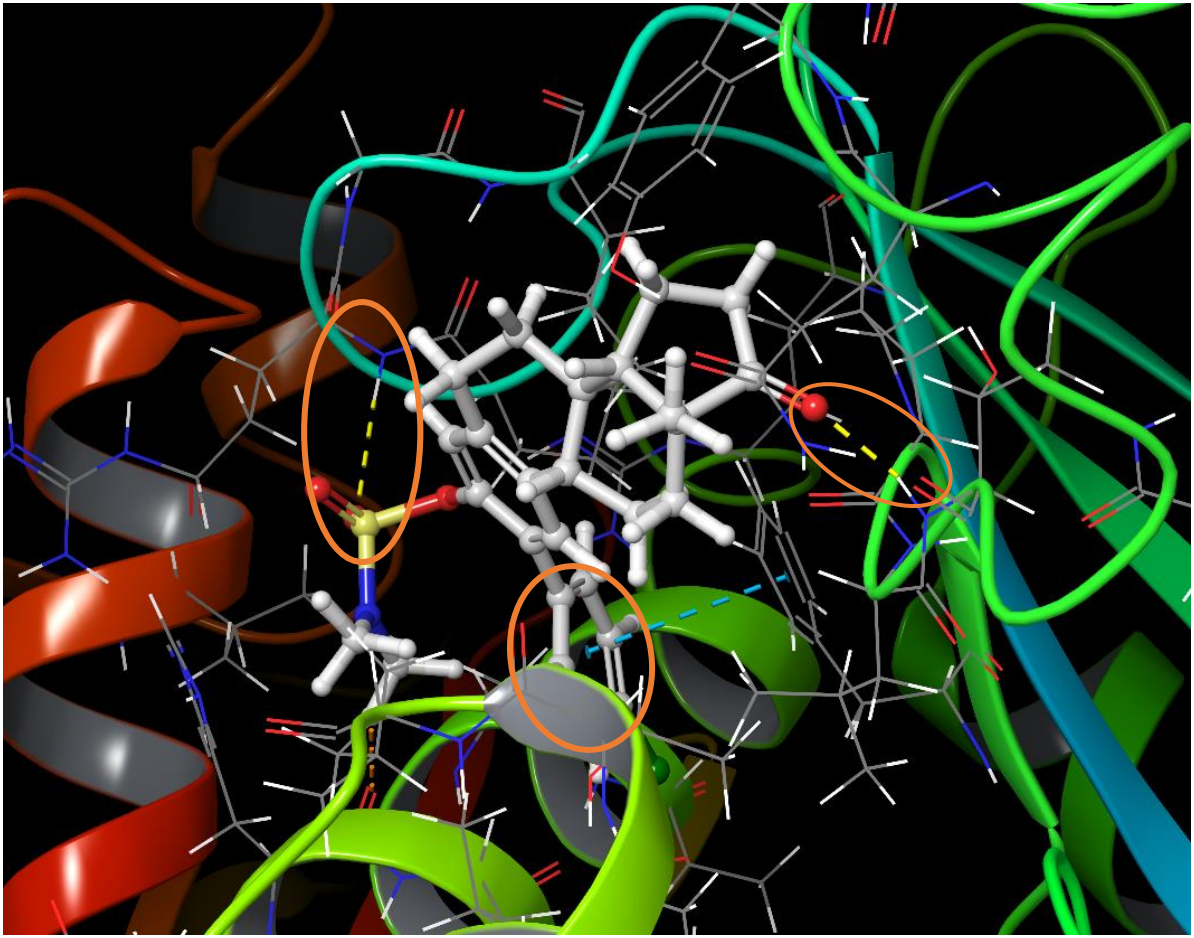
41. ábra: A Tubulin fehérjére dokkolt szteroid

A számítógépes vizsgálatok már ezen a szinten is jó összhangban voltak a biológiai eredményekkel. A Glide program pontozófüggvénye alapján ugyanis a vizsgált szerkezetek közül a 2-(*para*-klórfenil)-3-(*N,N*-dimetil-szulfamoiloxi)-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**73b**) kötődött legjobban a kötőzsebbe. A kötési pozíció azt mutatta, hogy a taxol kötőhelyénél a molekula egy hidrofób zsebet talál, ahová a klórfenil-csoporttal befordul, a szulfamátcsoport pedig kifelé néz (**42. ábra**).



42. ábra: Taxol „binding site”-ba bekötött szteroid 10 Å környezete

Ebben a hidrofób környezetben jól azonosítható egy „ π - π stacking” kölcsönhatás a fehérje fenilalanin-csoportjával, mely a ligandum *para*-klórfenil-csoportja miatt erősebb, mint fenilcsoporttal. Ezen kívül a dokkolási pontozófüggvény a ketocsoportnál egy ± 6 kcal/mol kötési energiát adott ki a fehérjét alkotó treonin aminosavval, ami az irodalmi értékek szerint egy H-híd kölcsönhatást jelent a ketocsoport oxigénatomja és a fehérjét felépítő aminosavak között (**43. ábra**).



43. ábra: Sztteroid kölcsönhatásai a tubulin fehérje taxol kötőhelyén

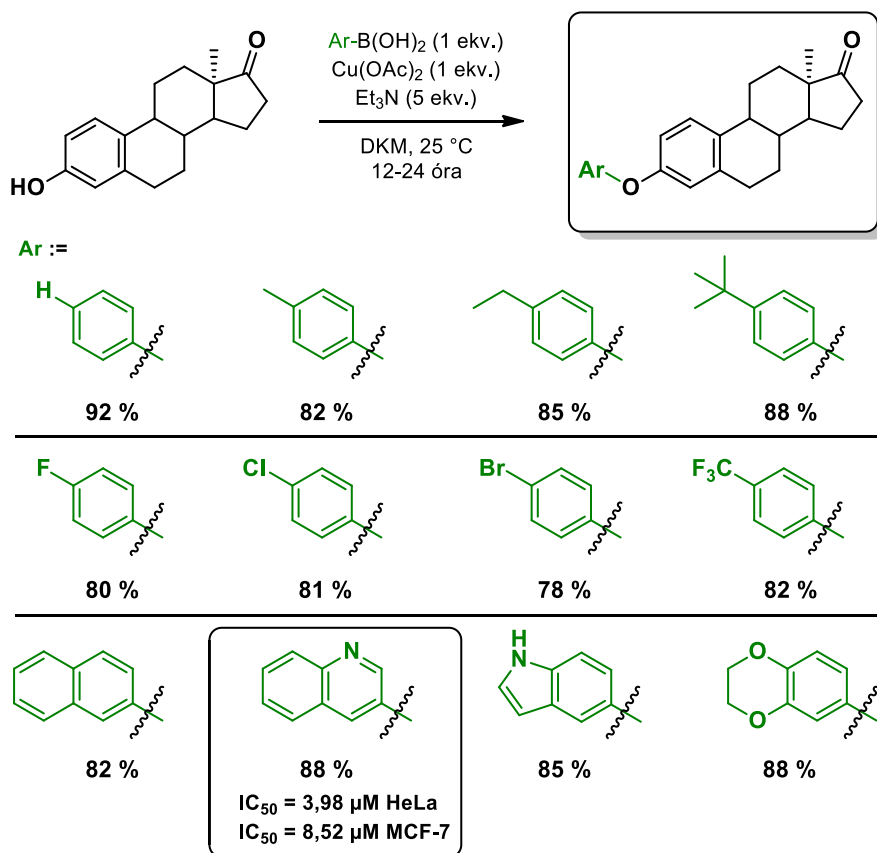
Mindezek együtt azt mutatták, hogy a vizsgált molekulánk képes kötődni az 5SYF fehérje taxol kötőhelyéhez, ami az antiproliferatív hatás egy lehetséges molekuláris magyarázatát adja.

Fontosnak tartom megjegyezni, hogy a taxol kötőhely víznek kitett részén több loop is található, ami bizonyos szempontból igen plasztikussá teszi a kötőzsebet. Így a bekötött ligandumok esetében érdemesnek mutatkozott további, MD alapú kötési szabadenergia módszer alkalmazása. Ráadásul a dokkolás, mint eljárás inkább nagy molekulakészletek előszűrésére használatos, így egy kooperáció keretében más módszerekkel is megvizsgálták ezen ligandumokat. Ezekről a vizsgálatokról elmondhatjuk, hogy megerősítették az eddigi eredményeket, azonban az ott alkalmazott módszerek és eredmények nem képezik részét ennek az értekezésnek.

9. Összefoglalás

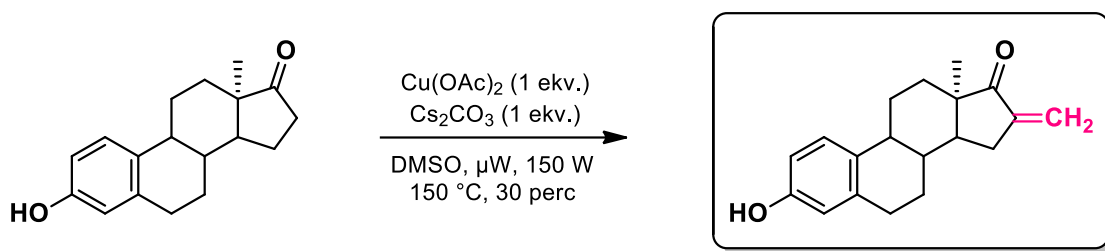
PhD munkám során a 3-hidroxi-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-onból kiindulva Cu(II)-katalizálta Chan–Lam kapcsolással egy 12-tagú diaril-éter vegyületkönyvtárat szintetizáltunk 78–92% hozammal. Az átalakításokhoz használt boronsavakból képzett származékok szubsztituens hatást nem mutattak, különbséget csak a reakcióidőkben tapasztaltunk. A *para*-helyzetben elektronszívó funkciós csoportot tartalmazó aril-boronsavak reakciójánál 12-14 órára csökkent, míg *para* helyzetben elektronszívó funkciós csoportot tartalmazó reaktánsok alkalmazásánál 20 órára nőtt a reakcióidő. A naftil- és heterociklusos származékoknál 24 óra kellett a teljes konverzió eléréséhez. Az irodalmi háttér és a kísérleti eredmények alapján javaslatot tettünk a reakciómechanizmusra.

A legjobb citotoxikus vegyületnek az Ar := 3-kinolin származék bizonyult, amelynél 3,98 μM IC₅₀ értéket mértek HeLa (méhnyakrák) és 8,52 μM -t MCF-7 (emlőrák) sejtvonalon az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet munkatársai (44. ábra).



44. ábra

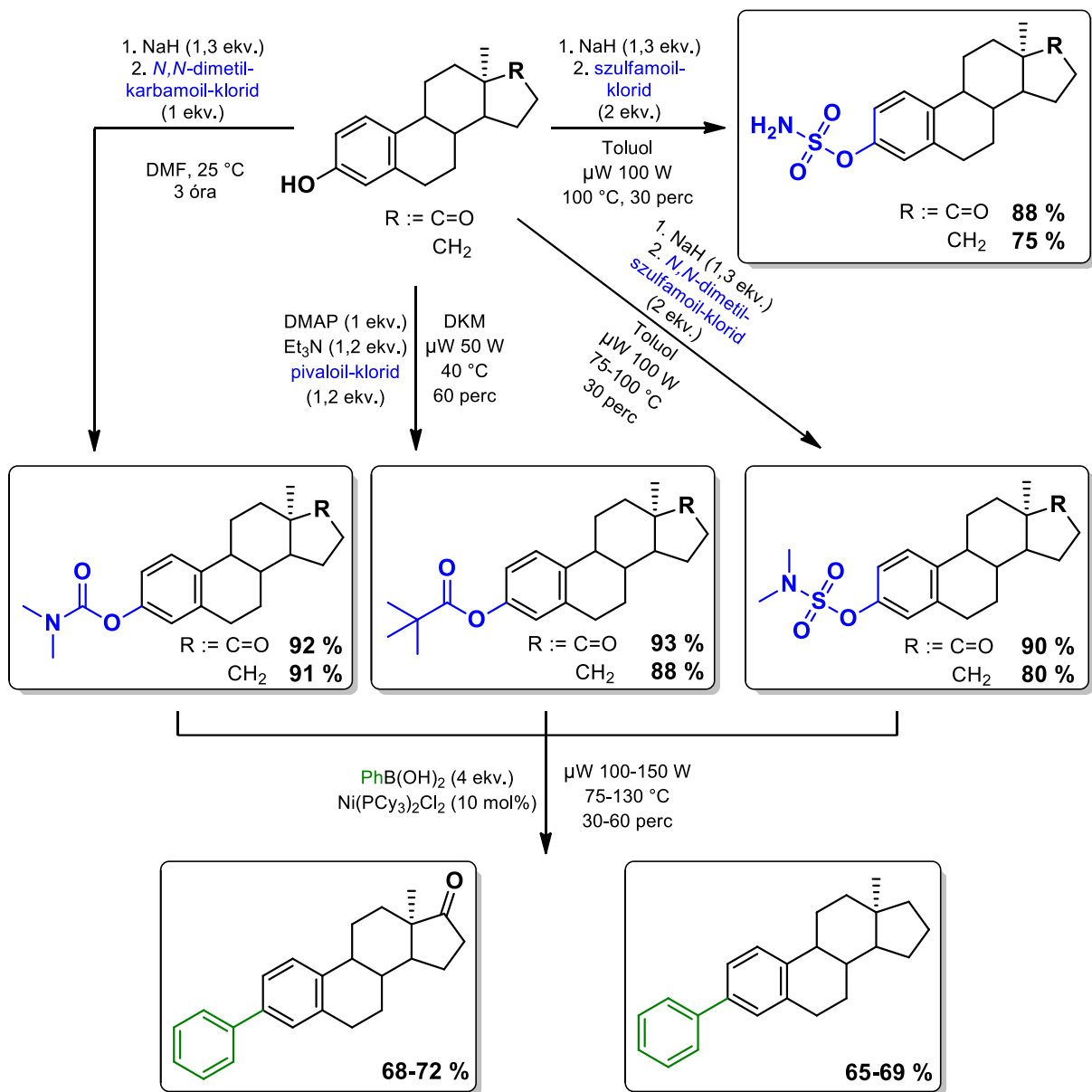
A sikertelenül alkalmazott boronsav reaktánsoknál a reakciókörülményeket módosítottuk, azonban a reakcióban használt bázisok (piridin, DMAP, Et₃N, Cs₂CO₃) és a reakcióhőmérséklet (25-150 °C) változtatása, illetve a mikrohullámú besugárzás (25–150 W) alkalmazása nem hozott előrelépést a diariléter-szintézisben, viszont a mikrohullámú besugárzáskor 150 °C-on azt tapasztaltuk, hogy az oldószerként alkalmazott DMSO részt vett a reakcióban. Feltételezésünk szerint az oldószer metilcsoportja beépül a C–16-os szénatomra (**45. ábra**).



45. ábra

A 3-hidroxi-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on és dezoxi származékának C-3 fenolos hidroxilcsoportját derivatizáltuk, a deprotonálást követően szobahőmérsékleten vagy mikrohullámú reaktorban észtercsoportokat alakítottunk ki és 75–92%-os hozammal nyertük a kívánt intermediereket. Ezt követően Ni(PCy₃)₂Cl₂ alapú katalizátor jelenlétében, fenilboronsavval mikrohullámú besugárzás mellett bifenil származékokat képeztünk. A Suzuki–Miyaura keresztkapcsolással szintetizált termékeket 65–72% hozammal nyertük, a szakirodalom alapján feltételezett reakciómechanizmust a disszertációban bemutattuk.

A biológiai vizsgálatok során a 3-(pivaloiloxi)-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién HeLa- és MCF-7 sejt-vonalakon volt aktív. A szulfamátok HeLa rákos sejtvonalon fejtettek ki citotoxikus hatást. Legígéretesebbnek a 3-(*N,N*-dimetilsulfamoiloxi)-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-on származék bizonyult HeLa és MCF-7 sejtvonalakon (**46. ábra**).

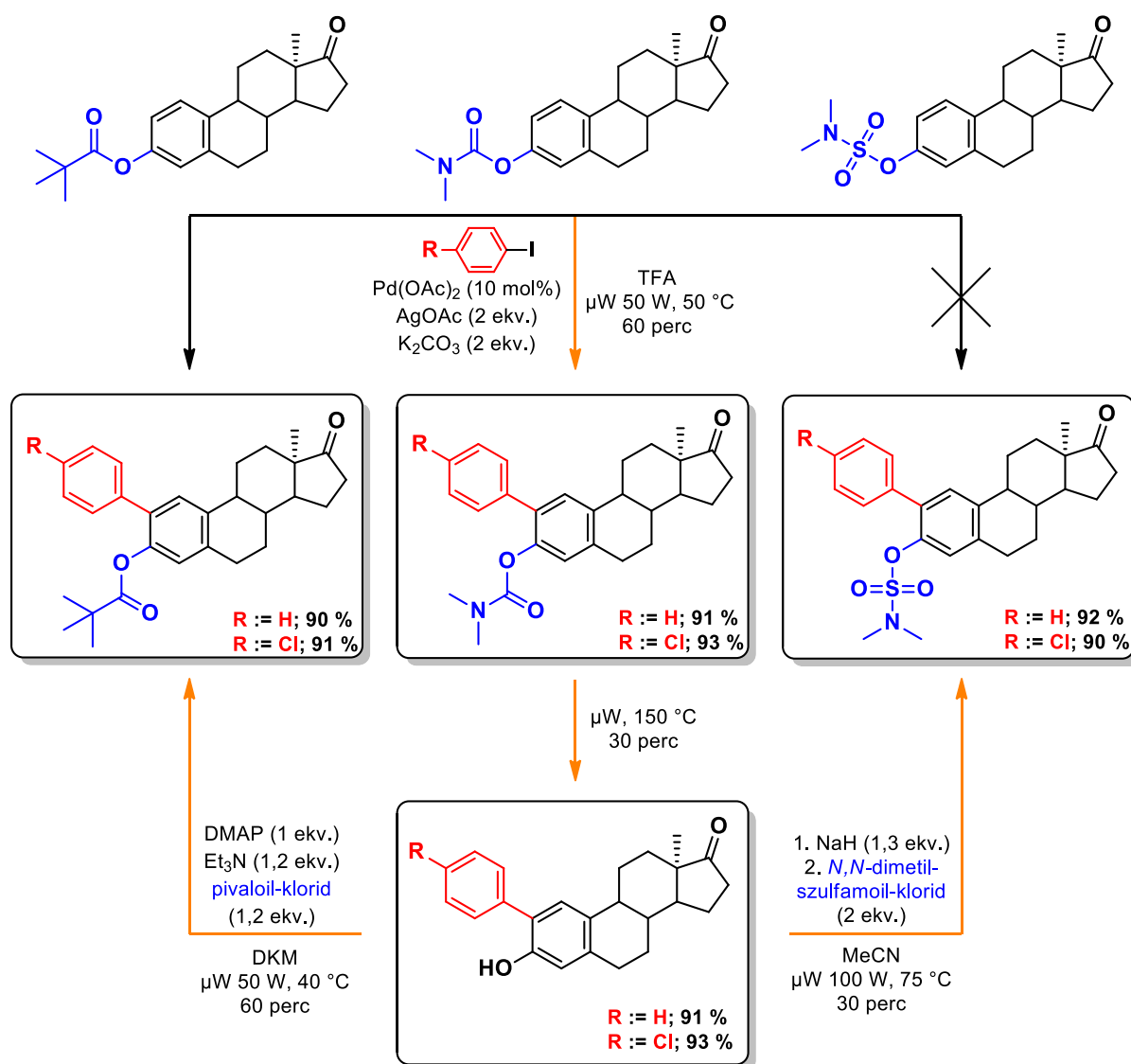


46. ábra

A biológiai aktivitás fokozása érdekében – a kialakított fenolészter-csoport irányító tulajdonságát kihasználva – C-2 helyzetbe fenil- és 4-klórfenil-csoportokat építettünk be. A palládium-katalizálta *orto*-C–H aktiválási reakciókban a kiindulási anyagainkat Pd(OAc)₂ katalizátor, AgOAc bázis és TFA oldószer jelenlétében jódbenzollal és 4-klór-jódbenzollal reagáltattuk mikrohullámú reaktorban. A szulfamátok C-2 arilezését csak alternatív szintézisúton, a karbamátcsoport szelektív hasításával nyert 2-aryl-3-hidroxi származékok utólagos szulfamoilezésével tudtuk előállítani. A reakció érdekessége, hogy a hasítást eddig a reakcióelegy feldolgozását követő több órás NaOH etanolos oldatban történő forralással

lehetett megvalósítani. Az általunk kidolgozott mikrohullámú reaktorban kivitelezett egyedényes eljárással kontrollálható az észterekre jellemző termikus bomlás, ezáltal a tervezett vegyületek így könnyebben előállíthatók.

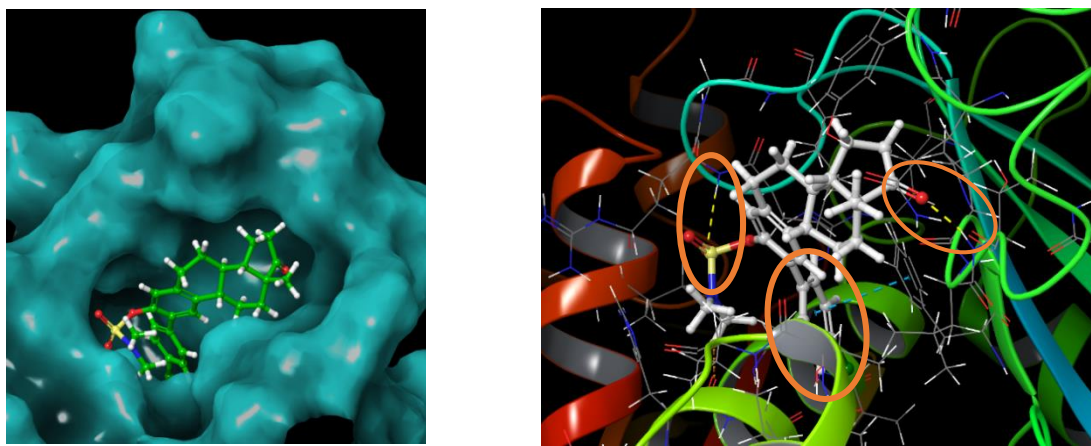
A biológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a 2-(*para*-klórfenil)-3-(*N,N*-dimetil-szulfamoiloxi)-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on SiHa és HeLa rákos sejtvonalon mutat kiemelkedő antiproliferatív hatást (47. ábra)



47. ábra

A 2-(*para*-klórfenil)-3-(*N,N*-dimetil-szulfamoiloxi)-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on kiemelkedő biológiai aktivitása miatt, a vegyület β -tubulin fehérje taxol kötőhelyéhez történő affinitását vizsgáltuk számítógépes modellezéssel. Előkészítettük a relaxált tubulin fehérjét, a taxol kötőhelyet és a ligandumokat, majd dokkolást végeztünk. Megállapítottuk, hogy a

számítógépes vizsgálatokkal kapott eredmények összhangban vannak a biológiai hatással. A taxol kötőhelyénél a vegyület egy hidrofób zsebet talál, a klórfenil rész befordul, az *N,N*-dimetilszulfamoilcsoport pedig kifelé néz. A hidrofób környezetben egy π - π kölcsönhatás alakul ki a fehérje egyik fenilalanin részletének fenilcsoportjával, a ketocsoportnál pedig egy H-híd kölcsönhatás fedezhető fel a fehérje treonin aminosavjával. Ez indokolhatja a 17-es ketocsoport jelenlétének szükségességét a hatás kialakulása szempontjából. Így vizsgált vegyületünk képes kötni az 5SYF fehérje taxol kötőhelyéhez, ami az antimitotikus hatás egy lehetséges molekuláris magyarázatát adja (**48. ábra**).



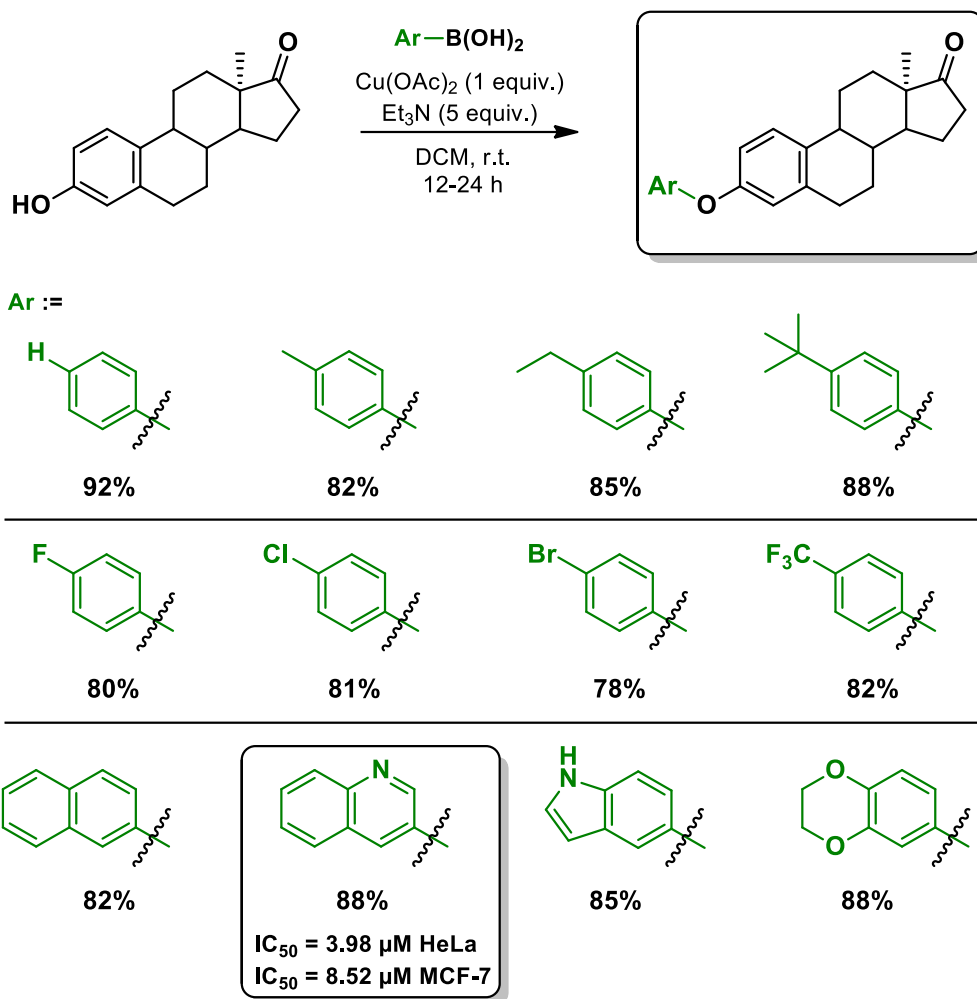
48. ábra

10. Summary

In the first stage of my PhD, a Cu(II)-catalysed etherification of 3-hydroxy-13 α -estra-1,3,5(10)-triene-17-one at C-3-hydroxyl was carried out via Chan–Lam coupling. For these transformations, phenyl boronic acid reactant and its substituted variants as well as heteroaryl derivatives were utilized generating a 12-membered diaryl ether library in yields of 78–92%.

Although no substituent effect was observed in regard to the yields, however different reaction time was recognised. The reactions using arylboronic acids containing an electron withdrawing functional group in *para* position 12-14 hours were necessary to consume the starting material. In contrast to, the reaction time increased to 20 hours when reactants were used decoration with electron donating functional group in *para* position. The utilization of naphthyl and heterocyclic boronic acid derivatives prolonged to 24 hours accessing to the full conversion. Based on the literature background and our experimental results, we presented the proposed reaction mechanism.

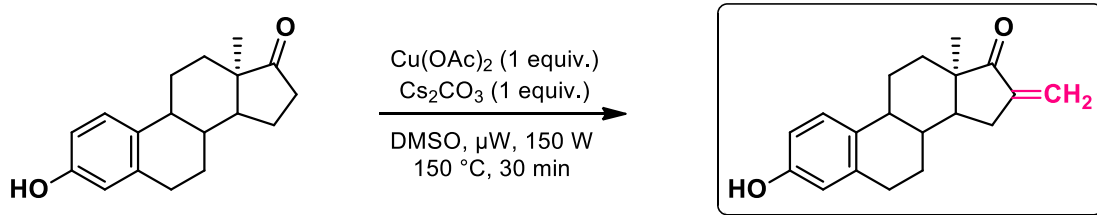
The biological assessment revealed that the Ar = 3-quinoline derivative demonstrated the highest cytotoxicity on the HeLa (cervical cancer) (IC₅₀ = 3.98 μ M) as well as on the MCF-7 (breast cancer) cell line (IC₅₀ = 8.52 μ M) The investigation was carried out by colleagues at the Institute of Pharmacology and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged (**Scheme 44**).



Scheme 44.

To extend the number of diaryl ether based chemical library, further boronic acids (aromatic: such as 4-cyano, dimethylamino as well as 3,4,5-trimethoxy, heteroaromatic: furanyl, thiophenyl, *etc.*) were also exploited. Unfortunately, these reactants were proved to be inactive. Further efforts, including the modification of reaction condition by changing the quantity and quality of the applied base and the reaction temperature (from 25 to 150 °C) as well as microwave irradiation (25–150 W) did not lead any results.

Interestingly, a new entity was isolated under microwave addition at 150 °C in the presence of 1 equivalent of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ catalyst and Cs_2CO_3 base which was identified as C-16 methylene functionalized 13α -estrone. Presumably, the DMSO solvent played a role as methyl source under this circumstances affording this main product from 13α -estrone (**Scheme 45**).

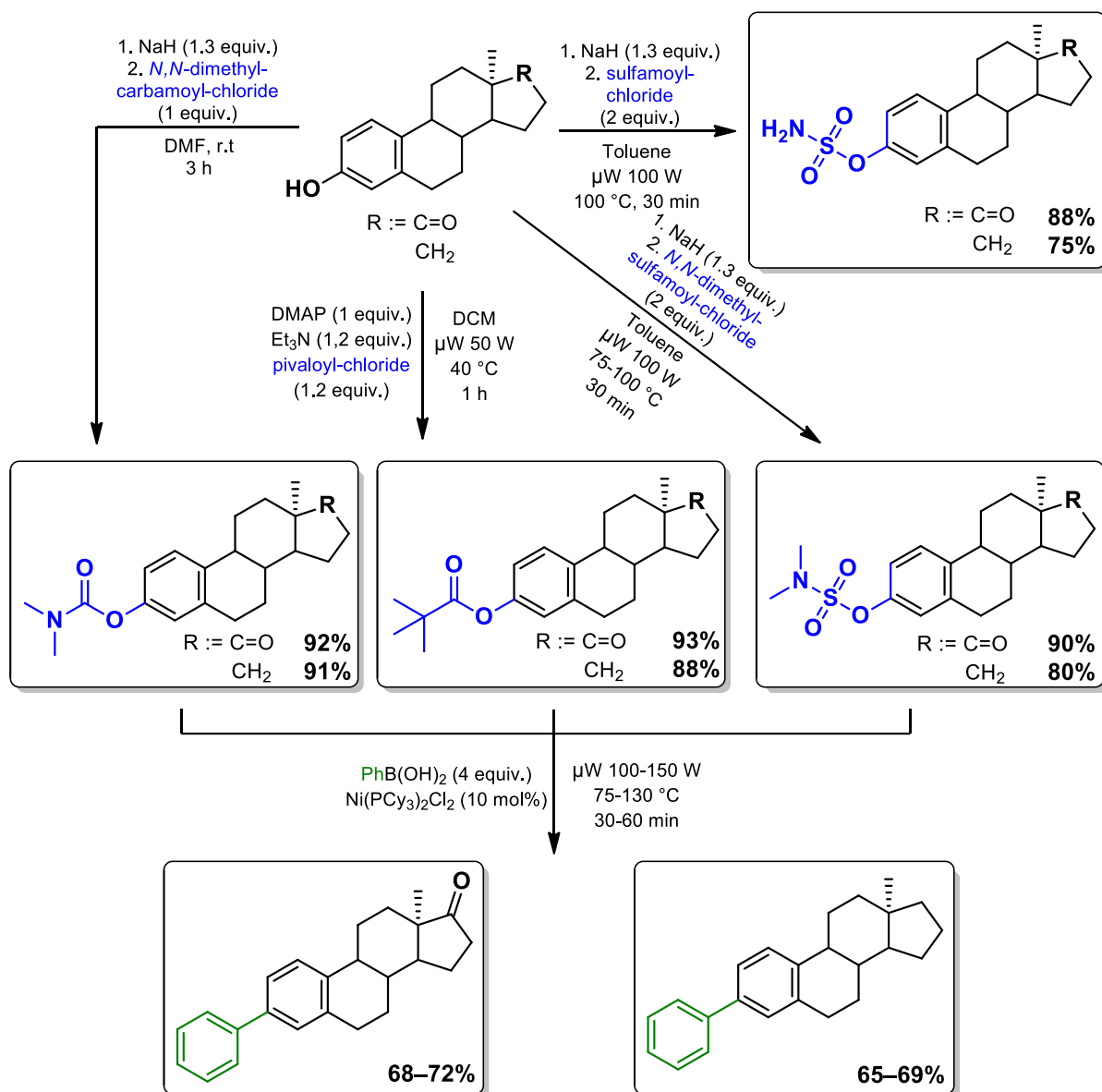


Scheme 45.

Afterwards, esterification of the C-3 phenolic hydroxyl of 3-hydroxy-13 α -estra-1,3,5(10)-triene-17-one and its 17-deoxy derivative were accomplished through a deprotonation and acylation steps. The introducing of carbamoyl, sulfamoyl and pivaloyl ester groups were resulting in yields of 75–92%.

Next, biphenyl derivatives were prepared by means of esters and some phenylboronic acids in the presence of a Ni(PCy₃)₂Cl₂ catalyst under microwave irradiation. The Suzuki–Miyaura cross-coupling products were obtained in yields of 65–72%, the presumed reaction mechanism was presented in my PhD thesis.

The biological studies showed that the 3-(pivaloyloxy)-13 α -estra-1,3,5(10)-triene display antitumor activities against HeLa and MCF-7 cancer cell lines. The sulfamates exhibited general cytotoxicity against the HeLa cancer cell line. From this group, the keto derivatives such as 3-(*N,N*-dimethylsulfamoyloxy)-13 α -estra-1,3,5(10)-triene-17-one derivative was proved to be the most promising on HeLa and MCF-7 cell lines (**Scheme 46**).

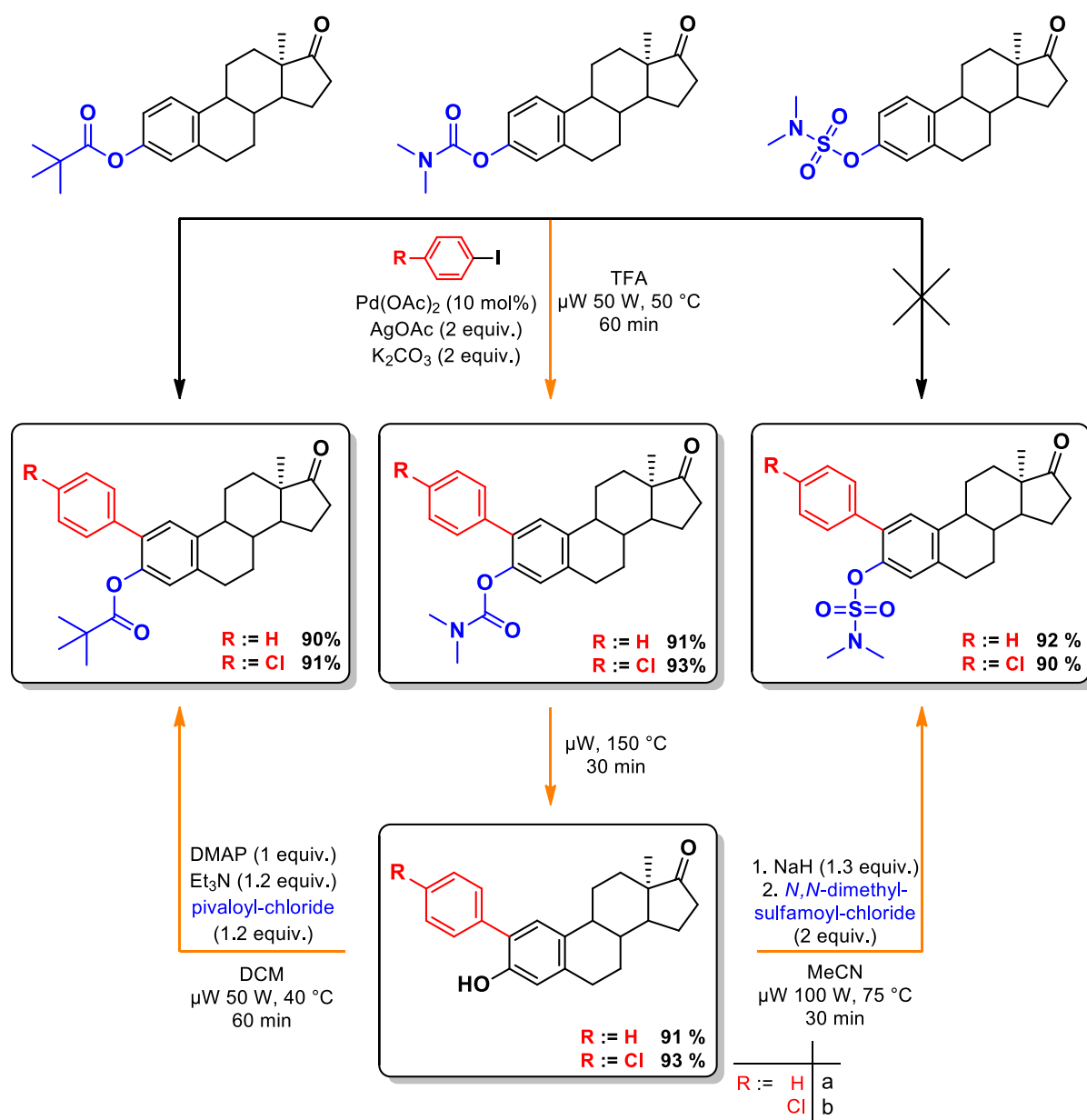


Scheme 46.

In order to improve their biological effect, phenyl and 4-chlorophenyl groups were incorporated into the C-2 position, exploiting the advantage of the direct *ortho* C-H activation property of the phenol ester group. During the applied palladium-catalysed *ortho* C-H activation reactions, our starting materials were reacted by means of either 4-iodobenzene or 1-chloro-4-iodobenzene in the presence of Pd(OAc)₂ catalyst and AgOAc base in TFA solvent under microwave irradiation. Following this route, most of precursors could be transformed into the corresponding C-2 arylated final products. However, the C-2 arylation of the sulfamates required an alternative synthetic route including a subsequent sulfamoylation of 2-aryl-3-hydroxy derivatives derived from a selective cleavage of the selected carbamate precursors. A

noteworthy aspect of this protocol is that the cleavage of leaving carbamoyl group was previously achieved by refluxing in NaOH/ethanol solution for several hours. In addition, an additional column chromatography purification was necessary. Following in our one-pot microwave assisted procedure, the production and isolation of the desired compounds could be accelerated and simplified.

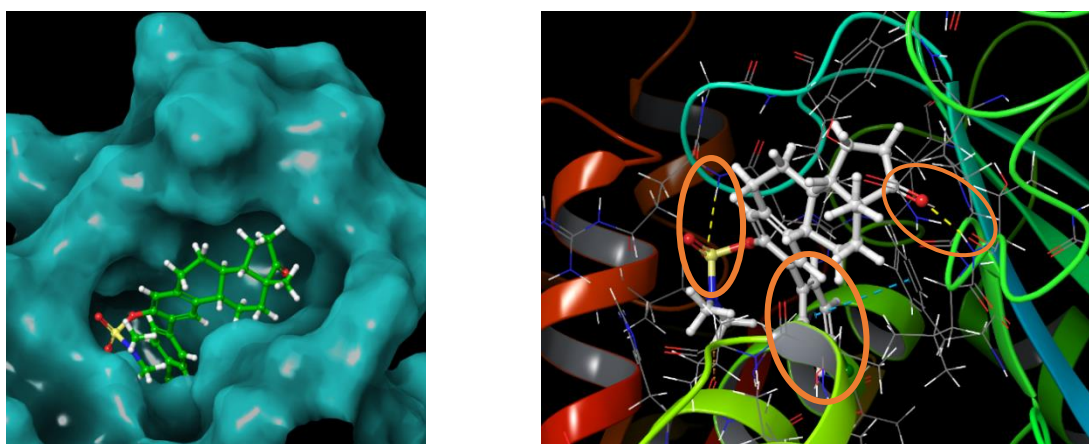
Biological studies have shown that 2-(*para*-chlorophenyl)-3-(*N,N*-dimethylsulfamoyloxy)-13 α -estra-1,3,5(10)-triene-17-one has significant antiproliferative activity on the SiHa (IC₅₀ = 2,71 μ M) and HeLa (IC₅₀ = 2,28 μ M) cancer cell lines (**Scheme 47**).



Scheme 47.

The molecular modelling investigated the affinity of 2-(*para*-chlorophenyl)-3-(*N,N*-dimethylsulfamoyloxy)-13 α -estra-1,3,5(10)-triene-17-one for the taxol binding site of β -tubulin protein and the molecular modelling showed a strong correlation with biological activity.

The relaxed tubulin protein, the taxol binding site, and the ligands were constructed followed by docking calculations. At the taxol binding site, the compound finds a hydrophobic pocket, the chlorophenyl moiety turns inward and the *N,N*-dimethylsulfamoyl group faces outward. In the hydrophobic environment, a π - π interaction is formed by one of the phenylalanine residues of the protein. At the keto group an H-bridge interaction is formed by the amino acid threonine of the protein. The presence of the C-17 keto group may justify the development of the biological activity. Thus, the compound is can bind to the taxol binding site of the 5SYF β -tubulin protein, which may explain its antimitotic effect (**Scheme 48**).



Scheme 48.

11. Az értekezés alapját képező közlemények

1) **P. Traj**, A. H. Abdolkhalig, A. Németh, S. T. Dajcs, F. Tömösi, T. Lanisnik-Rizner, I. Zupkó & E. Mernyák, Transition metal-catalysed A-ring C–H activations and C(sp²)–C(sp²) couplings in the 13 α -estrone series and in vitro evaluation of antiproliferative properties; *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **2021**, 36, 895–902. DOI: 10.1080/14756366.2021.1900165.

2) A. Hazhmat, **P. Traj**, G. J. Szebeni, N. Gémes, V. Resch, G. Paragi, E. Mernyák, R. Minorics, I. Zupkó, Investigation of the Antineoplastic Effects of 2-(4-Chlorophenyl)-13-Estrone Sulfamate against the HPV16-Positive Human Invasive Cervical Carcinoma Cell Line SiHa; *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24, 6625–6641. DOI: 10.3390/ijms24076625.

3) Kovács É., Hazhmat A., Minorics R., **Traj P.**, Resch V., Paragi G., Bruszel B., Zupkó I., Mernyák E., Synthesis and Antiproliferative Activity of Steroidal Diaryl Ethers; *Molecules*, **2023**, 28, 1196–1211. DOI:10.3390/molecules28031196.

12. Irodalomjegyzék

1. Day J. M., Tutill H. J., Purohit A., Reed M. J., *Endocr. Relat. Cancer.*, **2008**, 15, 665–692.
2. Santen R. J., Yue W., Wang J. P., *Steroids*, **2015**, 99, 61–66.
3. Lumachi F., Brunello A., Maruzzo M., Basso U., Basso S. M. M., *Curr. Med. Chem.*, **2013**, 20, 596–604.
4. Seechurn C. C. C. J., Kitching M. O., Colacot T. J., Snieckus V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 5062–5085.
5. Antus S., Mátyus P., Szerves Kémia III, Nemzedékek Tudása Tankönyvkiadó Zrt., **2014**.
6. Bellina F., Carpita A., Rossi R., *Synthesis*, **2004**, 15, 2419–2440.
7. Bacsa I., Jójárt R., Schneider G., Wölfling J., Maróti P., Herman B. E., Szécsi M., Mernyák E., *Steroids*, **2015**, 104, 230–236.
8. Bacsa I., Jójárt R., Wölfling J., Schneider G., Herman B.E., Szécsi M., Mernyák E. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, 13, 1303–1309.
9. Bacsa I., Szemerédi D., Wölfling J., Schneider G., Fekete L., Mernyák E. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, 14, 998–1003.
10. Jójárt R., Pécsy Sz., Keglevich G., Szécsi M., Rigó R., Özvegy-Laczka Cs., Kecskeméti G. Mernyák E., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, 14, 2838–2845.
11. Anastas P. T., Warner J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**.
12. Qiu Z., Li C.-J., *Chem. Rev.*, **2020**, 120, 18, 10454–10515.
13. Li J. B., Yu G. D., Sun L. C., Shi J. Z., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 1728–1759.
14. Shimasaki T., Tobisu M., Chatani N., *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 2991–2994.
15. Yang J., Xiao J., Chen T., Han B. L., *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 3911–3916.
16. Zhao X., Yeung C. S., Dong V. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 5837–5844.
17. Wang L., Pan L., Huang Y., Chen Q., He M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 18, 3113–3118.
18. Xiao B., Fu Y., Xu J., Gong T. J., Dai J. J., Yi J., Liu L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 2, 468–469.
19. Bedford R. B., Webster R. L., Mitchell C. J., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4853–4857.
20. Bedford R. B., Brenner P. B., Durrant S. J., Gallagher T., Gálvez C. M., Montgomery M., *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 3473–3478.
21. Yu G. D., Li J. B., Shi J. Z., *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 1486–1495.

22. Quasdorf K. W., Reiner M., Petrova K. V., Garg N. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 17748–17749.
23. Mesganaw T., Garg N. K., *Org. Proc. Res. Dev.*, **2013**, 17, 29–39.
24. Hadrup N., Frederiksen M., Sharma A. K., *Reg. Tox. Pharm.* **2021**, 121, 104873–104881.
25. Brooks W. L. A., Sumerlin B. S., *Chem. Rev.* **2016**, 116, 1375–1397.
26. Hall D. G., *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48, 3475–3496.
27. Ambre R., Wang T.-H., Xian A., Chen Y.-S., Liang Y.-F., Jurca T., Zhao L., Ong T.-G., *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, 17021–17026.
28. Graham B. J., Windsor I. W., Gold B., Raines R. T., *Biochem.*, **2021**, 118, e2013691118.
29. Chen, J. Q., Li, J. H., Dong, Z. B., *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 3311–3331.
30. Pal, T., Lahiri, G. K., Maiti, D., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 44, 6859–6869.
31. De Nino A., Maiuolo L., Costanzo P., Algieri V., Jiritano A., Olivito F., Tallarida M. A., *Catalysts*, **2021**, 11, 1120–1167.
32. Yadav P., Bhalla A., *ChemistrySelect*, **2022**, 7, e202201721.
33. Liu C., Zhang H., Shi W., Lei A. W., *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1780–1824.
34. Mousseau J. J., Charette A. B., *Acc. Chem. Res.*, **2013**, 46, 412–424.
35. Liang Y., Zhang X., Macmillan D. W. C., *Nature*, **2018**, 559, 83–88.
36. Kong D., Moon P. J., Bsharat O., Lundgren, R. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 1313–1319.
37. Jesin C. P. I., Mercy H. A. A., Ravindra S., Kataria R., Nandi C. G., *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 3000–3009.
38. Rasheed S., Rao N. D., Das P., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 9321–9327.
39. Fu T. T., Qiao W. H., Peng M. Z., Hu B. G., Wu J. X., Gao X. Y., Zhao F. Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 2895–2902.
40. Chan D. M. T., Monaco K. L., Wang, R.-P., Winters M. P., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2933–2936.
41. Evans D. A., Katz J. L., West T. R., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2937–2940.
42. Doyle M. G., Lundgren R. J., *ChemCommun.*, **2021**, 57, 2724–2731.
43. Mondal M., Sarmah G., Gogoi K., Bora U., *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 6219–6222.
44. Wang X. R., Wang L., Zhang N. K., Li Y. J., Zou P. D., Wu J. Y., Wu S. Y., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 4815–4818.
45. Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M., *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359–1469.

46. Zhao H., Yang K., Zhen H. Y., Ding R. C., Yin F. J., Wang N., Li Y., Cheng B., Wang H. F., Zhai H. B., *Org. Lett.*, **2015**, 17, 5744–5747.
47. Zhang C., Shi Y. L., Zhang, L. Y., Yuan D. P., Ban M. T., Zheng J. Y., Liu D. H., Guo S. N., Cui D. M., *New J. Chem.* **2018**, 42, 17732–17739.
48. Fanta P. E., *Chem. Rev.*, **1946**, 38, 139–196.
49. Fanta P. E., *Synth.*, **1974**, 1, 9–21.
50. Mondal S., *ChemTexts*, **2016**, 2, 17.
51. Wang Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, **2010**.
52. Beletskaya P. I., Cheprakov V. A., *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2337–2364.
53. Wang X. R., Wang L., Zhang N. K., Li Y. J., Zou P. D., Wu J. Y., Wu S. Y., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 4815–4818.
54. Altman R. A., Shafir A., Lichtor P. A., Buchwald S. L. J., *Org. Chem.*, **2008**, 73, 284–286.
55. Niu J., Zhou H., Li Z., Xu J., Hu S., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7814–7817.
56. Cristau H.-J., Cellier P. P., Hamada S., Spindler J.-F., Taillefer M., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 913–916.
57. Zhang J., Zhang Z., Wang Y., Zheng X., Wang Z., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 30, 5112–5116.
58. Yu M., Tang Y. R., Li H. J., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3409–3416.
59. Burgos H. C., Barder E. T., Huang X., Buchwald L. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4321–4326.
60. Bedos-Belval F., Rouch A., Vanucci-Bacque C., Baltas M., *Med. Chem. Comm.*, **2012**, 3, 1356–1372.
61. Pitsinos E. N., Vidali V. P., Couladouros E. A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 1207–1222.
62. Pan Z. Y., Scheerens H., Li S. J., Schultz B. E., Sprengeler P. A., Burrill L. C., Mendonca R. V., Sweeney M. D., Scott K. C. K., Grothaus P. G., *Chem. Med. Chem.*, **2007**, 2, 58–61.
63. Llovet J. M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J. F., de Oliveira A. C., Santoro A., Raoul J. L., Forner A., *N. Engl. J. Med.*, **2008**, 359, 378–390.
64. Gupta N., Wish J. B., *Am. J. Kidney Dis.*, **2017**, 69, 815–26.
65. Rainsford K. D., *Curr. Med. Res. Opin.*, **2006**, 22, 1161–1170.
66. Shu G. W., Yue L., Zhao W. H., Xu C., Yang J., Wang S. B., Yang X. Z., *J. Agric. Food Chem.*, **2015**, 63, 8793–8803.
67. Ikeda R., Che X. F., Yamaguchi T., Ushiyama M., Zheng C. L., Okumura H., Takeda Y., Shibayama Y., Nakamura K., Jeung H. C., *Cancer Sci.*, **2005**, 96, 372–376.

68. Meng Z. P., Li T., Ma X. X., Wang X. Q., Van Ness C., Gan Y. C., Zhou H., Tang J. F., Lou G. Y., Wang Y. F., *Mol. Cancer Ther.*, **2013**, 12, 2067–2077.
69. da Silva A., Maciel D., Freitas V. P., Conserva G. A. A., Alexandre T. R., Purisco S. U., Tempone A. G., Melhem M. S. C., Kato M. J., Guimaraes E. F., *Fitoterapia*, **2016**, 111, 24–28.
70. Hucke O., Coulombe R., Bonneau P., Bertrand-Laperle M., Brochu C., Gillard J., Joly M. A., Landry S., Lepage O., Llinas-Brunet M., *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 1932–1943.
71. Beaulieu P. L., Coulombe R., Duan J. M., Fazal G., Godbout C., Hucke O., Jakalian A., Joly M. A., Lepage O., Llinas-Brunet M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 4132–4140.
72. Yang Y. H., Wang Z. L., Yang J. Z., Yang T., Pi W. Y., Ang W., Lin Y. N., Liu Y. Y., Li Z. C., Luo Y. F., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 954–957.
73. Phainuphong P., Rukachaisirikul V., Phongpaichit S., Preedanon S., Sakayaroj J., *Tetrahedron*, **2017**, 73, 5920–595.
74. Luemmen P., Kunz K., Greul J., Guth O., Hartmann B., Ilg K., Moradi W. A., Seitz T., Mansfield D., Vors J. P., Pesticide Phenyloxy Substituted Phenylamide Derivatives., U.S. Patent Application 8,183,296 B2, 22 May 2012.
75. HRAC (Herbicide Resistance Action Committee). Available online: <http://www.hracglobal.com> (accessed on 17 May 2020).
76. Chen T., Xiong H., Yang J. F., Zhu X. L., Qu R. Y., Yang G. F., *J. Agric. Food. Chem.*, **2020**, 68, 9839–9877.
77. Dumontet C., Jordan M. A., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2010**, 9, 790–803.
78. Bates D., Eastman A., *J. Clin. Pharmacol.*, **2017**, 83, 255–268.
79. Naaz F., Haider M. R., Shafi S., Yar M. S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 171, 310–331.
80. Cao Y. N., Zheng L. L., Wang D., Liang X. X., Gao F., Zhou X. L., *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 143, 806.
81. Field J. J., Diaz J. F., Miller J. H., *Chem. Biol.*, **2013**, 20, 301–315.
82. Li W., Sun H., Xu S., Zhu Z., Xu J., *Future Med. Chem.*, **2017**, 9, 1765–1794.
83. Beale T. M., Allwood D. M., Bender A., Bond P. J., Brenton J. D., Charnock-Jones D. S., Ley S. V., Myers R. M., Shearman J. W., Temple J., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2012**, 3, 177–181.
84. Chen G. G., Zeng Q., Tse G. M., *Med. Res. Rev.*, **2008**, 28, 954–974.
85. Bacsa I., Ösztránvázas vegyületek A- és D-gyűrűben történő módosítása, PhD értekezés, **2018**.
86. Maltais R., Poirier D., *Steroids*, **2011**, 76, 929–948.

87. Thomas M. P., Potter B. V. L., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2015**, 153, 160–169.
88. Marchais-Oberwinkler S., Henn C., Möller G., Klein T., Negri M., Oster A., Spadaro A., Werth R., Wetzell M., Xu K., Frotscher M., Hartmann R. W., Adamski J., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2011**, 125, 66–82.
89. Chumsri S., Howes T., Bao T., Sabnis G., Brodie A., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2011**, 125, 13–22.
90. Schönecker B., Lange C., Kötteritzsch M., Günther W., Weston J., Anders E., Görls H., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5487–5496.
91. Ayan D., Roy J., Maltais R., Poirier D., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2011**, 127, 324–330.
92. Zóka J., Biológiaiilag aktív konjugátumok szintézise módosított ösztrán vázon, PhD értekezés, **2017**.
93. Minorics R., Bózsity N., Wölfling J., Mernyák E., Schneider G., Márki Á., Falkay G., Ocsosvzki I., Zupkó I., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2012**, 132, 168–175.
94. Mernyák E., 13 α - és 13 β -ösztránvázias vegyületek D-gyűrűjének átalakításai, PhD értekezés, **2002**.
95. Jójárt R., Ali H., Horváth G., Kele Z., Zupkó I., Mernyák E., *Steroids*, **2020**, 164, 108731–108740.
96. Bacsa I., Herman B. E., Jójárt R., Herman K. S., Wölfling J., Schneider G., Varga M., Tömböly C., Rižner T.L., Szécsi M. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, **2018**, 33, 1271–1282.
97. Sinreih M., Jójárt R., Kele Z., Büdefeld T., Paragi G., Mernyák E., Rižner T. L., *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, **2021**, 36, 1500–1508.
98. Jójárt R., Laczkó-Rigó R., Klement M., Köhl G., Kecskeméti G., Özvegy-Laczka C., Mernyák E., *Bioorg. Chem.*, **2021**, 112, 104914–104925.
99. Jójárt R., Tahaei S. A. S., Trunzel-Nagy P., Kele Z., Minorics R., Paragi G., Zupkó I., Mernyák E., *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, **2021**, 36, 58–67.
100. Szabó J., Pataki Z., Wölfling J., Schneider G., Bózsity N., Minorics R., Zupkó I., Mernyák E., *Steroids*, **2016**, 113, 14–21.
101. Newman D. J., Cragg G. M., *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75, 311–335.
102. Hazmat A., Evaluation of the oncopharmacological potentials of the novel A-ring modified 13 α -estrone derivatives, PhD értekezés, **2023**.
103. Li C.-L., Wu X.-F., The Applications of Dimethyl Sulfoxide as a One-Carbon Source in Organic Synthesis, **2022**.
104. Cai S.-Q., Zhang K.-F., Cai X.-H., *Curr. Org. Chem.*, **2022**, 26, 91–121.

105. Lu H., Tomg Z., Peng L., Wang Z., Yin S., Kambe N., Qiu R., *Top Curr. Chem.*, **2022**, 380, 55.
106. Wu F. X., Natte K., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 336–352.
107. Spoel D., Lindahl E., Hess B., Groenhof G., Mark E. A., Berendsen C. J. H., *J. Comput. Chem.*, **2005**, 26, 1701–1718.
108. Pronk S., Páll S., Schulcz R., Larsson P., Bjelkmar P., Apostolov R., Shirts R. M., Smith C. J., Kasson M. P., Spoel D., Hess B., Lindahl E., *Bioinform.*, **2013**, 29, 845–854.
109. Kuhn B., Tichy L., Robinson S., Martin E. R., Kuglstatter A., Benz J., Giroud M., Schirmeister T., Abel R., Diederich F., Hert J., *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 2485–2497.
110. Alajmi F. M., Rehman T. Md., Hussian A., Rather M. G., *Int. J. Biolog. Macromol.*, **2018**, 116, 173–181.
111. Sarma P., Shekhar N., Prajapat M., Avti P., Kaur H., Kumar S., Singh S., Kumar H, Prakash A., Dhibar P. D., Medhi B., *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2021**, 39, 2724–2732.

13. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni Témavezetőmnek a doktori képzés lehetőségét. Köszönjük az NKFIH OTKA SNN 124329 és 139323 támogatását.

Hálával tartozom Dr. Kanizsai Ivánnak és Dr. Laczkóczy-Madácsi Ramónának az SZTE TTIK kémia alapszak óta nyújtott támogatásukért, valamint a preparatív munka szépségeinek felfedezéséért.

Külön köszönettel tartozom Dr. Paragi Gábornak és Resch Viviennek a doktori munka számítógépes vizsgálatainál adott támogatásukért, a számítógépes vizsgálatokba való betekintésért és disszertációm ezen részének való alapos áttanulmányozásáért.

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

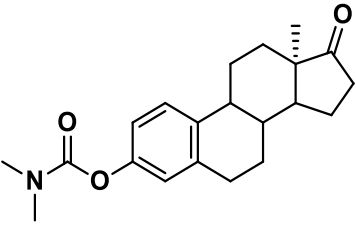
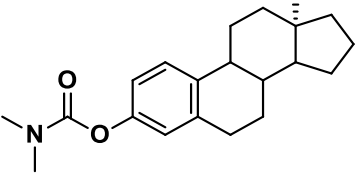
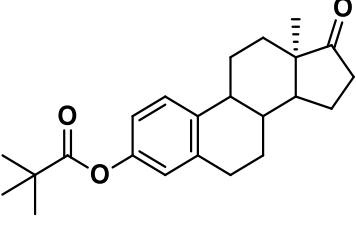
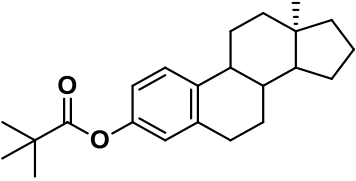
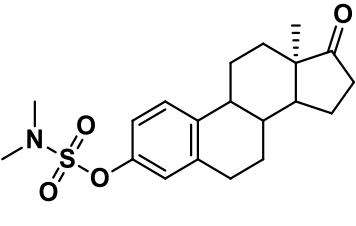
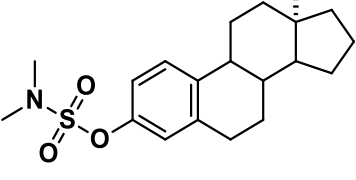
Továbbá köszönöm együttműködő partnereinknek: Dr. Zupkó Istvánnak, Dr. Minorics Renátának és Dr. Bózsity Noéminek a sejtsztódás gátlási vizsgálatok elvégzését, valamint Dr. Szécsi Mihálynak és Herman Bianka Edinának az enzimgátlási tesztek kivitelezését.

Köszönöm a munkáját azoknak a BSc és MSc-s hallgatóknak, akikkel az évek során együtt dolgoztam: Motzwickler-Németh Anett, Dajcs Trisztán Sámuel, Kovács Édua, Pécsy Szabolcs, Aszmann Dániel, Csengeri Ágnes, Klement Máté.

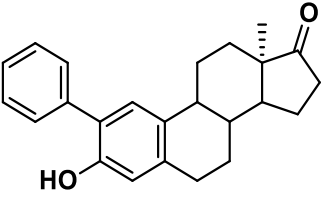
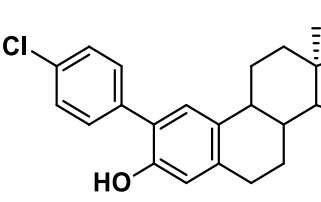
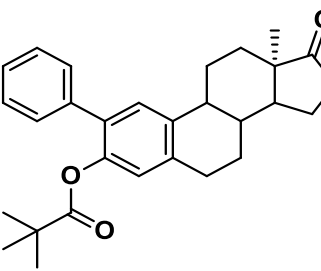
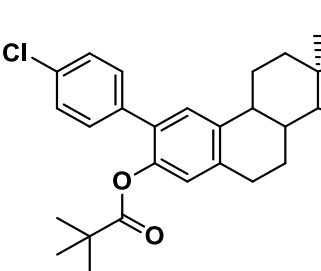
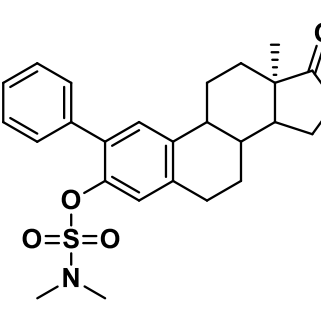
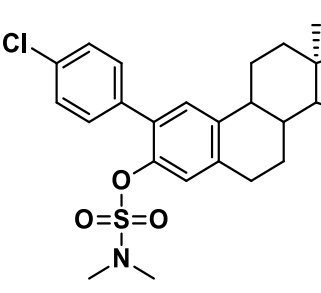
Végezetül köszönöm Családomnak és Barátaimnak, akik mindvégig mellettem álltak és támogattak (Horváth Anna, Magyar István, Dr. Fekete Beáta, Dr. Vernyik Viktor).

14. Mellékletek

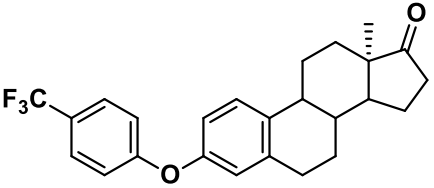
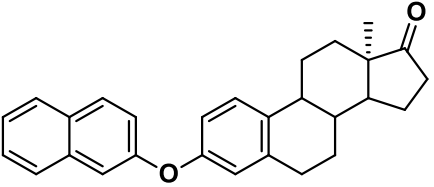
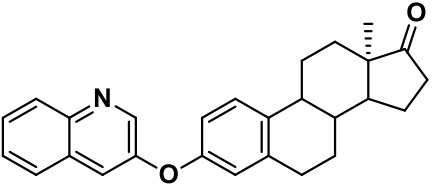
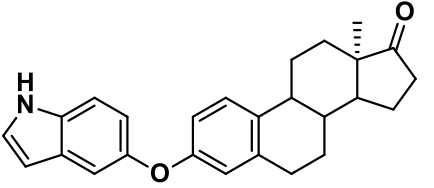
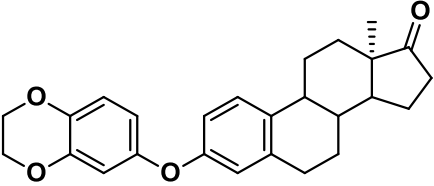
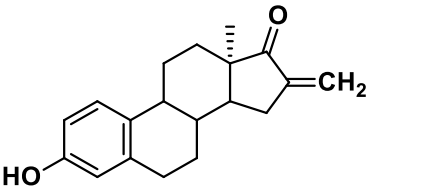
A vegyületek fizikai adatai

Szám	Vegyület képlete	Összegképlet Molekulatömeg	Hozam (%)	Op. (°C)	R _f
56		C ₂₁ H ₂₇ NO ₃ 341,4	92	134,7– 135,7	0,15
57		C ₂₁ H ₂₉ NO ₂ 327,5	91	122,8– 123,5	0,73
59		C ₂₃ H ₃₀ O ₃ 354,5	93	142,6– 143,6	0,69
60		C ₂₃ H ₃₂ O ₂ 340,5	88	71,7– 72,3	0,88
63		C ₂₀ H ₂₇ NO ₄ S 377,5	90	169,2– 170,0	0,46
64		C ₂₀ H ₂₉ NO ₃ S 363,5	80	102,8– 103,6	0,79

65		$C_{18}H_{23}NO_4S$ 349,4	88	202,4– 203,1	0,17
66		$C_{18}H_{25}NO_3S$ 335,5	75	122,6– 123,3	0,64
67		$C_{24}H_{26}O$ 330,5	72	151,3– 152,0	0,44
68		$C_{24}H_{28}$ 316,5	69	100,3– 101,2	0,94
70a		$C_{27}H_{31}NO_3$ 417,5	91	135,4– 136,4	0,57
70b		$C_{27}H_{30}ClNO_3$ 452,0	93	152,2– 153,2	0,38

71a		$C_{24}H_{26}O_2$ 346,5	85	156,0– 157,0	0,38
71b		$C_{24}H_{25}ClO_2$ 380,9	92	184,3– 185,2	0,42
72a		$C_{29}H_{34}O_3$ 430,6	90	180,3– 181,3	0,77
72b		$C_{29}H_{33}ClO_3$ 465,0	91	126,8– 127,5	0,76
73a		$C_{26}H_{31}NO_4S$ 453,6	92	216,5– 217,2	0,60
73b		$C_{26}H_{30}ClNO_4S$ 488,0	90	68,5– 69,3	0,60

74a		C ₂₄ H ₂₆ O ₂ 346.2	92	118,5– 119,5	0,38
74b		C ₂₅ H ₂₈ O ₂ 360.2	82	147,9– 148,7	0,40
74c		C ₂₆ H ₃₀ O ₂ 374.2	85	131,7– 132,7	0,43
74d		C ₂₈ H ₃₄ O ₂ 402.3	88	129,8– 130,8	0,43
74e		C ₂₄ H ₂₅ FO ₂ 364.2	80	115,3– 116,3	0,41
74f		C ₂₄ H ₂₅ ClO ₂ 380.2	81	120,7– 121,7	0,38
74g		C ₂₄ H ₂₅ BrO ₂ 424.1	78	121,3– 122,3	0,39

74h		$C_{25}H_{25}F_3O_2$ 414.2	82	123,7– 124,7	0,37
74i		$C_{28}H_{28}O_2$ 396.2	82	167,8– 168,8	0,35
74j		$C_{27}H_{27}NO_2$ 397.2	88	153,2– 154,2	0,12
74k		$C_{26}H_{27}NO_2$ 385.2	85	205,3– 206,3	0,09
74l		$C_{26}H_{28}O_4$ 404.2	88	177,2– 178,0	0,26
75		$C_{19}H_{22}O_2$ 282,4	-	-	0,29

A vegyületek NMR adatai

56. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,05 (s, 3H, 13- CH_3); 2,83 (m, 2H, 6- H_2); 2,99 és 3,07 (2xs, 2x3H, 2xN- CH_3); 6,81 (d, 1H, $J=2,5$ Hz); 6,86 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, 2-H); 7,23 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 21,0 (CH_2); 25,1 (C-18); 28,2 (2x CH_2); 30,1 (CH_2); 32,1 (CH_2); 33,4 (CH_2); 36,4 és 36,6 (2xN- CH_3); 41,2 (CH); 41,6 (CH); 49,3 (CH); 50,1 (C-13); 119,0 (C-2); 121,6 (C-4); 126,7 (C-1); 136,6 (C-10); 138,0 (C-5); 149,3 (C); 155,2 (C); 221,6 (C-17). MS m/z (%) 342 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$)

57. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,99 (s, 3H, 13- CH_3); 2,83 (m, 2H, $J=8,7$ Hz, $J=4,0$, 2H, 6- H_2); 3,02 és 3,10 (2xs, 2x3H, 2xN- CH_3); 6,83 (d, 1H, $J=2,4$ Hz); 6,89 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=2,4$ Hz, 2-H); 7,30 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 20,9 (CH_2); 27,0 (CH_2); 27,9 (CH_2); 28,3(CH_2); 30,0 (C-18); 30,4 (CH_2); 33,7 (CH_2); 35,8 (CH_2); 36,4 és 36,7 (2xN- CH_3); 41,1 (CH); 41,9 (C-13); 42,5 (CH); 51,8 (CH); 118,8 (C-2); 121,5 (C-4); 126,8 (C-1); 137,7 (C-10); 138,4 (C-5); 149,2 (C); 155,2 (C). MS m/z (%) 328 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

59. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,06 (s, 3H, 13- CH_3); 1,34 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,84 (m, 2H, 6- H_2); 6,75 (d, 1H, $J=2,3$ Hz); 6,81 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=2,3$ Hz, 2-H); 7,25 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 21,1 (CH_2); 25,1(C-18); 27,2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 28,2 (2x CH_2); 30,1 (CH_2); 32,1 (CH_2); 33,4 (CH_2); 39,0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 41,3 (CH); 41,7 (CH); 49,4 (CH); 50,1 (C-13); 118,7 (C-2); 121,2 (C-4); 126,8 (C-1); 137,1 (C-10); 138,2 (C-5); 149,0 (C-3); 177,2 (C=O); 221,3 (C-17). MS m/z (%): 355 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

60. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,97 (s, 3H, 13- CH_3), 1,34 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,81 (m, 2H, 6- H_2); 6,75 (d, 1H, $J=2,5$ Hz, 4-H); 6,82 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, 2-H); 7,29 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 20,9 (CH_2); 27,0 (CH_2); 27,2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 27,9 (CH_2); 28,2 (CH_2); 30,0 (C-18); 30,4 (CH_2); 33,7 (CH_2); 35,8 (CH_2); 39,0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 41,1(CH); 41,9 (C-13); 42,5 (CH); 51,8 (CH); 118,4 (C-2); 121,2 (C-4); 126,8 (C-1); 138,1 (C-10); 138,6 (C-5); 148,8 (C-3); 177,3 (C=O). MS m/z (%): 341 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

63. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,06 (s, 3H, 13- CH_3); 2,85 (m, 2H, 6- H_2); 2,96 (s, 6H, N- $(\text{CH}_3)_2$), 6,97–7,03 (átfedő multiplettek, 2H, 2-H és 4-H) 7,25 (d, 1H, $J=7,8$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 21,0 (CH_2); 25,1 (C-18); 28,1 (2x CH_2); 30,1 (CH_2); 30,3 (CH); 32,0 (CH_2); 33,3 (CH_2); 38,7 (CH); 41,2 és 41,7 (2xN- CH_3); 49,4 (CH); 50,1 (C-13); 118,8 (C-2); 121,4 (C-4); 127,1 (C-1); 138,4 (C-10); 138,7 (C-5); 148,1 (C-3); 221,0 (C-17). MS m/z (%) 378 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

64. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,97 (s, 3H, 13- CH_3); 2,83 (m, 2H, 6- H_2); 2,97 (s, 6H, N- $(\text{CH}_3)_2$), 6,98 (d, 1H, $J=2,5$ Hz, 4-H); 7,03 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, 2-H); 7,30 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 21,0 (CH_2); 27,0 (CH_2); 28,0 (CH_2); 28,2 (CH_2); 30,0 (C-18); 30,4 (CH_2); 33,8 (CH_2); 35,8 (CH_2); 38,8 (2xCH); 41,0 és 42,5 (2xN- CH_3); 41,9 (C-13); 51,9 (CH); 118,6 (C-2); 121,4 (C-4); 127,2 (C-1); 139,2 (C-10); 139,5 (C-5); 148,0(C-3). MS m/z (%) 364 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

65. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,98 (s, 3H, 13- CH_3); 2,80 (m, 2H, 6- H_2); 6,96 (d, 1H, $J=2,5$ Hz, 4-H); 7,01 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, 2-H); 7,33 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, 1-H); 7,85 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 20,3 (CH_2); 24,4 (C-18); 27,3 (CH_2); 27,7 (CH_2); 29,4 (CH_2); 31,5 (CH_2); 32,7 (CH_2); 40,3 (CH); 40,8 (CH); 48,4 (CH); 49,3 (C-13);

119,1 (C-2); 121,5 (C-4); 127,0 (C-1); 137,8 (C-10); 138,3 (C-5); 147,8 (C-3); 220,4 (C-17). MS m/z (%) 350 (100, [M+H]⁺).

66. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,98 (s, 3H, 13-CH₃); 2,83 (m, 2H, 6-H₂); 4,87 (s, 2H, NH₂); 7,02 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, 4-H); 7,08 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,5 Hz, 2-H); 7,33 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm: 20,9 (CH₂); 26,9 (CH₂); 28,0 (CH₂); 28,1 (CH₂); 30,0 (C-18); 30,4 (CH₂); 33,8 (CH₂); 35,8 (CH₂); 40,9 (CH); 41,9 (C); 42,6 (CH); 51,8 (CH); 118,9 (C-2); 121,7 (C-4); 127,4 (C-1); 139,4 (C-10); 140,2 (C-5); 147,8 (C-3). MS m/z (%) 359 (100, [M+Na]⁺).

67. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,08 (s, 3H, 18-H₃), 2,93 (m, 2H, 6-H₂), 7,30–7,43 (átfedő multiplettek, 6H), 7,55–7,57 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm: 21,1 (CH₂), 25,1 (C-18), 28,1 (CH₂), 28,3 (CH₂), 30,2 (CH₂), 32,1 (CH₂), 33,5 (CH₂), 41,3 (CH), 41,8 (CH), 49,4 (CH), 50,2 (C-13), 124,6 (C-2), 126,4 (C-4), 127,0 (3×CH), 127,5 (C-1), 128,7 (2×CH), 137,2 (C), 138,7 (C), 138,9 (C), 141,0 (C), 221,6 (C-17).

68. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,00 (s, 3H, 13-CH₃); 2,91 (m, 2H, 6-H₂); 7,31-7,34 (átfedő multiplettek, 2H); 7,38-7,44 (átfedő multiplettek, 4H); 7,59 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm: 20,1 (CH₂); 26,9 (CH₂); 27,9 (CH₂); 28,4 (CH₂); 30,0 (C-18); 30,6 (CH₂); 33,7 (CH₂); 35,9 (CH₂); 41,2 (CH); 41,9 (C-13); 42,8 (CH); 51,9 (CH); 124,4 (CH); 126,4 (CH); 126,9 (CH); 127,0 (2×CH); 127,6 (CH); 128,6 (2×CH); 137,6 (C-10); 138,4 (C-5); 140,0 (C); 141,2 (C).

70a. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,98 (s, 3H, 13-CH₃); 2,76 és 2,86 (2xs, 2x3H, *N*-CH₃); 2,83 (m, 2H, 6-H₂); 6,86 (s, 1H, 4-H); 7,24 (s, 1H, 1-H); 7,31-7,42 (átfedő multiplettek, 5H). ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 20,4 (CH₂); 24,4 (C-18); 27,5 (CH₂); 27,8 (CH₂); 29,0 (CH₂); 31,5 (CH₂); 32,8 (CH₂); 35,8 és 36,1 (2x*N*-CH₃); 40,4 (CH); 40,8 (CH); 48,5 (CH); 49,3 (C-13); 123,0 (CH); 126,9 (CH); 127,5 (CH); 128,0 (2×CH); 128,5 (2×CH); 131,3 (C); 136,9 (C); 137,1 (C); 137,4 (C); 145,7 (C); 153,9 (C); 220,4 (C-17). MS m/z (%) 418 (100, [M+H]⁺).

70b. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,06 (s, 3H, 13-CH₃); 2,84-2,90 (átfedő multiplettek, 8H, 6-H₂ és 2x*N*-(CH₃)₂); 6,91 (s, 1H, 1-H); 7,31-7,35 (átfedő multiplettek, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm: 21,0 (CH₂); 25,1 (C-18); 28,2 (2x CH₂); 29,8 (CH₂); 32,0 (CH₂); 33,4 (CH₂); 36,3 és 36,7 (2x*N*-CH₃); 41,2 (CH); 41,6 (CH); 49,4 (CH); 50,1 (C-13); 123,1 (CH); 128,0 (C-1); 128,2 (2×CH); 130,4 (2×CH); 130,9 (C-10); 133,0 (C-5); 136,7 (C); 137,3 (C); 137,8 (C); 146,1 (C); 154,7 (C); 221,3 (C-17). MS m/z (%) 452 (100, [M+H]⁺).

71a. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,96 (s, 3H, 13-CH₃); 2,72 (m, 2H, 6-H₂); 6,59 (s, 1H, 4-H); 7,08 (s, 1H, 1-H); 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, 3'- és 5'-H); 7,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, 2'- és 6'-H); 9,17 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 20,4 (CH₂); 24,5 (C-18); 27,7 (CH₂); 28,0 (CH₂); 29,2 (CH₂); 31,6 (CH₂); 32,8 (CH₂); 40,6 (CH); 40,8 (CH); 48,5 (CH); 49,4 (C-13); 115,4 (C-4); 125,2 (C-2); 126,1 (C-4'); 127,6 (C-1); 127,7 (2×CH); 128,9 (2×CH); 130,3 (C); 136,8 (C); 138,8 (C); 151,8 (C-3); 220,6 (C-17).

71b. ¹H NMR (DMSO) δ ppm: 0,97 (s, 3H, 13-CH₃); 2,73 (m, 2H, 6-H₂); 6,61 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,40 (dd, 2H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,8 Hz); 7,52 (dd, 2H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,8 Hz); 9,29 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO) δ ppm: 20,3 (CH₂); 24,5 (C-18); 27,7 (CH₂); 28,0 (CH₂); 29,2 (CH₂); 31,5 (CH₂); 32,8 (CH₂); 40,6 (CH); 40,8 (CH); 48,5 (CH); 49,3 (C-13); 115,5 (CH); 123,8 (C); 127,3 (CH); 127,7 (2×CH); 130,5 (C); 130,6 (2×CH); 130,7 (C); 137,3 (C); 137,6 (C); 151,8 (CH); 220,5 (C-17).

72a. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,06 (s, 3H, 13- CH_3); 1,11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,88 (m, 2H, 6- H_2); 6,78 (s, 1H, 4-H); 7,25 (s, 1H, 1-H); 7,29-7,36 (átfedő multiplettek, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 21,1 (CH_2); 25,1 (C-18); 27,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 28,2 (CH_2); 28,3 (CH_2); 29,8 (CH_2); 32,1 (CH_2); 33,5 (CH_2); 39,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41,3 (CH); 41,7 (CH); 49,5 (CH); 50,1 (C-13); 122,3 (C-4); 127,1 (C-1); 128,0 (2xCH); 128,4 (CH); 129,3 (2xCH); 132,6 (C); 137,4 (C); 137,5 (C); 138,0 (C); 146,0 (C); 176,9 (C=O); 221,2 (C-17). MS m/z (%) 431 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

72b. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,06 (s, 3H, 13- CH_3); 1,13 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,87 (m, 2H, 6- H_2); 6,78 (s, 1H, 4-H); 7,21 (s, 1H, 1-H); 7,27 (d, 2H, $J=8,4$ Hz); 7,33 (d, 2H, $J=8,4$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 21,1 (CH_2); 25,1 (CH_3); 27,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 28,2 (2x CH_2); 29,8 (CH_2); 32,0 (CH_2); 33,4 (CH_2); 39,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41,2 (CH); 41,7 (CH); 49,4 (CH); 50,1 (C-13); 122,5 (C-4); 128,2 (2xCH); 130,5 (2xCH); 131,3 (C); 133,2 (C); 136,4 (C); 137,7 (C); 137,9 (C); 145,8 (C); 177,0 (C=O); 221,3 (C-17). MS m/z (%) 465 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

73a. ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ ppm: 0,76 (s, 3H, 13- CH_3); 2,19 (s, 6H, 2xN- CH_3); 7,11 (t, 1H $J=7,3$ Hz, 4'-H); 7,16 (s, 1H, 4-H); 7,19 (t, 2H, $J=7,3$ Hz, 3'-H és 5'-H); 7,50 (d, 2H, $J=7,3$ Hz, 2'-H és 6'-H); 7,58 (s, 1H, 1-H). ^{13}C NMR (C_6D_6) δ ppm: 20,6 (CH_2); 24,5 (C-18); 27,7 (CH_2); 27,9 (CH_2); 29,4 (CH_2); 31,8 (CH_2); 32,7 (CH_2); 37,4 (2xN- CH_3); 40,5 (CH); 41,4 (CH); 48,9 (CH); 49,3 (C-13); 122,5 (C-4); 127,1 (C-1); 128,0 (2xCH); 128,7 (C-4); 129,9 (2xCH); 132,3 (C); 138,0 (C); 138,1 (C); 138,2 (C); 145,5 (C); 218,1 (C-17). MS m/z (%) 454 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

73b. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,07 (s, 3H, 13- CH_3); 2,60 (s, 6H, 2xN- CH_3); 2,90 (m, 2H, 6- H_2); 7,22 (s, 1H, 4-H); 7,25 (s, 1H, 1-H); 7,38 (s, 4H, 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm: 21,1 (CH_2); 25,1 (C-18); 28,1 (2x CH_2); 29,9 (CH_2); 32,0 (CH_2); 33,4 (CH_2); 38,2 (2xN- CH_3); 41,2 (CH); 41,7 (CH); 49,4 (CH); 50,1 (C-13); 122,3 (C-4); 128,3 (2xCH); 128,6 (C-1); 131,0 (2xCH); 133,5 (C); 136,1 (C); 138,4 (2xC); 138,5 (CH); 145,0 (C); 221,0 (C-17). MS m/z (%) 488 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

74a. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,98 (s, 3H, 13- CH_3); 2,75 (m, 2H, 6- H_2); 6,69 (d, 1H, $J=2,5$ Hz, 4-H); 6,75 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=2,6$ Hz, 2-H); 6,95 (d, 2H, $J=7,7$ Hz, 2'- és 6'-H); 7,10 (t, 1H, $J=7,7$ Hz, 4'-H); 7,28 (d, 1H, $J=8,6$ Hz, 1-H); 7,36 (d, 2H, $J=7,7$ Hz, $J=2,0$ Hz, 3'- és 5'-H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 20,4 (CH_2); 24,4 (C-18); 27,5 (CH_2); 27,8 (CH_2); 29,4 (CH_2); 31,5 (CH_2); 32,8 (CH_2); 40,5 (CH); 40,8 (CH); 48,4 (CH); 49,3 (C-13); 116,1 (CH); 118,2 (2C, 2xCH); 118,3 (CH); 122,9 (CH); 127,3 (CH); 129,8 (2C, 2xCH); 134,8 (C-10); 138,6 (C-5); 154,1 (C); 156,9 (C); 220,5 (C=O). MS m/z (%) 347 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

74b. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,97 (s, 3H, 13- CH_3); 2,27 (s, 3H, 4'- CH_3); 2,73 (m, 2H, 6- H_2); 6,63 (d, 1H, $J=2,5$ Hz, 4-H); 6,70 (dd, 1H, $J=8,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, 2-H); 6,85 és 7,15 (2xd, 2x2H, $J=8,5$ Hz, 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H); 7,24 (d, 1H, $J=8,6$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 20,1 (CH_3); 20,4 (CH_2); 24,4 (C-18); 27,5 (CH_2); 27,8 (CH_2); 29,4 (CH_2); 31,5 (CH_2); 32,8 (CH_2); 40,5 (CH); 40,7 (CH); 48,4 (CH); 49,3 (C-13); 115,6 (CH); 117,7 (CH); 118,5 (2C, 2xCH); 127,2 (CH); 130,2 (2C, 2xCH); 132,1 (C); 134,3 (C); 138,4 (C); 154,4 (C); 154,7 (C); 220,5 (C=O). MS m/z (%) 361 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

74c. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,99 (s, 3H, 13- CH_3); 1,18 (t, 3H, $J=7,6$ Hz, - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,58 (q, 2H, $J=7,6$ Hz, - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,75 (m, 2H, 6- H_2); 6,66 (d, 1H, $J=2,5$ Hz, 4-H); 6,72 (dd, 1H, $J=8,6$ Hz, $J=2,5$ Hz, 2-H); 6,88 és 7,19 (2xd, 2x2H, $J=8,4$ Hz, 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H); 7,25 (d, 1H, $J=8,6$ Hz, 1-H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 15,4 (- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 20,3

(CH₂); 24.4 (C-18); 27.2 (CH₂); 27.4 (CH₂); 27.7 (CH₂); 29.3 (CH₂); 31.4 (CH₂); 32.7 (CH₂); 40.4 (CH); 40.7 (CH); 48.4 (CH); 49.2 (C-13); 115.6 (CH); 117.8 (CH); 118.3 (2C, 2xCH); 127.0 (CH); 128.8 (2C, 2xCH); 134.3 (C); 138.4 (2C, 2xC); 154.5 (C); 154.6 (C); 220.3 (C=O). MS *m/z* (%) 375 (100, [M + H]⁺).

74d. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.98 (s, 3H, 13-CH₃); 1.27 (s, 9H, *t*-Bu-CH₃); 2.75 (m, 2H, 6-H₂); 6.68 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H); 6.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H); 6.88 és 7.36 (2xd,2x2H, *J* = 8.4 Hz, 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H); 7.25 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.3 (CH₂); 24.4 (C-18); 27.4 (CH₂); 27.7 (CH₂); 29.3 (CH₂); 31.1 (C(CH₃)₃); 31.4 (CH₂); 32.7 (CH₂); 33.8 (C(CH₃)₃); 33.8 (C); 40.4 (CH); 40.7 (CH); 48.4 (CH); 49.2 (C-13); 115.8 (CH); 117.7 (2C, 2xCH); 118.0 (CH); 126.3 (2C, 2xCH); 127.0 (CH); 134.4 (C); 138.4 (C); 145.2 (C); 154.3 (C); 154.4 (C); 220.3 (C=O). MS *m/z* (%) 403 (100, [M + H]⁺).

74e. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.98 (s, 3H, 13-CH₃); 2.75 (m, 2H, 6-H₂); 6.67 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H); 6.72 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H); 7.00 (átfedő dublett, 2H, *J* = 8.7 Hz, 2'- és 6'-H); 7.19 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3'- és 5'-H); 7.27 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.4 (CH₂); 24.4 (CH₃); 27.5 (CH₂); 27.8 (CH₂); 29.4 (CH₂); 31.5 (CH₂); 32.8 (CH₂); 40.5 (CH); 40.7 (CH); 48.4 (CH); 49.3 (C); 115.6 (CH); 116.2 (CH); 116.4 (CH); 117.8 (CH); 120.1 (CH); 120.2 (CH); 127.3 (CH); 134.7 (C); 138.6 (C); 152.9 (C); 154.6 (C); 158.8 (C); 220.5 (C=O). MS *m/z* (%) 365 (100, [M + H]⁺).

74f. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.98 (s, 3H, 13-CH₃); 2.76 (m, 2H, 6-H₂); 6.72 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H); 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H); 6.97 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz) és 7.39 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz): 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H; 7.29 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.4 (CH₂); 24.4 (C-18); 27.4 (CH₂); 27.8 (CH₂); 29.4 (CH₂); 31.5 (CH₂); 32.8 (CH₂); 40.4 (CH); 40.8 (CH); 48.4 (CH); 49.3 (C-13); 116.3 (CH); 118.6 (CH); 119.7 (2C, 2xCH); 126.6 (C-4'); 127.4 (C-1); 129.6 (2C, 2xCH); 135.3 (C-10); 138.8 (C-5); 153.7 (C); 156.0 (C); 220.5 (C=O). MS *m/z* (%) 381 (100, [M + H]⁺).

74g. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.98 (s, 3H, 13-CH₃); 2.76 (m, 2H, 6-H₂); 6.73 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, 4-H); 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H); 6.91 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz) és 7.51 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz): 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H; 7.29 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.3 (CH₂); 24.3 (C-18); 27.4 (CH₂); 27.7 (CH₂); 29.3 (CH₂); 31.4 (CH₂); 32.7 (CH₂); 40.4 (CH); 40.7 (CH); 48.4 (CH); 49.2 (C-13); 114.3 (C-4'); 116.2 (CH); 118.5 (CH); 120.0 (2C, 2xCH); 127.3 (C-1); 132.4 (2C, 2xCH); 135.3 (C-10); 138.7 (C-5); 153.5 (C); 156.4 (C); 220.3 (C=O). MS *m/z* (%) 425 (100, [M + H]⁺).

74h. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.99 (s, 3H, 13-CH₃); 2.80 (m, 2H, 6-H₂); 6.82 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, 4-H); 6.86 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2-H); 7.09 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz) és 7.69 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz): 2'-, 3'-, 5'- és 6'-H; 7.34 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.3 (CH₂); 24.4 (C-18); 27.4 (CH₂); 27.7 (CH₂); 29.3 (CH₂); 31.4 (CH₂); 32.7 (CH₂); 40.4 (CH); 40.7 (CH); 48.4 (CH); 49.2 (C-13); 117.1 (CH); 117.4 (2C, 2xCH); 119.4 (CH); 122.8 (q, *J* = 32.4 Hz, C); 124.1 (q, *J* = 271.4 Hz, C); 127.1 (q, 2C, *J* = 3.7 Hz, 2xCH); 127.4 (CH); 136.1 (C); 139.0 (C); 152.4 (C); 160.5 (C); 220.3 (C=O). MS *m/z* (%) 415 (100, [M + H]⁺).

74i. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.98 (s, 3H, 13-CH₃); 2.76 (m, 2H, 6-H₂); 6.76 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, 4-H); 6.82 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2-H); 7.24 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.6 Hz); 7.31 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 7.33 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz); 7.42 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz); 7.47 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz); 7.79 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz); 7.89 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz); 7.93 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz). ¹³C NMR

(DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.4 (CH₂); 24.4 (C-18); 27.5 (CH₂); 27.8 (CH₂); 29.5 (CH₂); 31.5 (CH₂); 32.8 (CH₂); 40.5 (CH); 40.8 (CH); 48.4 (CH); 49.4 (C-13); 113.1 (CH); 116.3 (CH); 118.5 (CH); 119.5 (CH); 124.6 (CH); 126.5 (CH); 126.9 (CH); 127.3 (CH); 127.5 (CH); 129.5 (C); 129.9 (CH); 133.8 (C); 135.0 (C); 138.7 (C); 154.1 (C); 154.8 (C); 220.5 (C=O). MS *m/z* (%) 397 (100, [M + H]⁺).

74j. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.00 (s, 3H, 13-CH₃); 2.80 (m, 2H, 6-H₂); 6.86 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, 4-H); 6.91 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2-H); 7.35 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1-H); 7.57 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz); 7.67 (dt, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz); 7.74 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz); 7.90 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); 8.01 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); 8.77 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.3 (CH₂); 24.3 (C-18); 27.4 (CH₂); 27.7 (CH₂); 29.3 (CH₂); 31.4 (CH₂); 32.7 (CH₂); 40.4 (CH); 40.7 (CH); 48.4 (CH); 49.2 (C-13); 116.2 (CH); 118.5 (CH); 119.6 (CH); 127.0 (CH); 127.2 (CH); 127.4 (CH); 127.6 (CH); 128.1 (C); 128.4 (CH); 135.6 (C); 138.9 (C); 143.9 (C); 144.6 (CH); 150.6 (C); 153.4 (C); 220.3 (C=O). MS *m/z* (%) 398 (100, [M + H]⁺).

74k. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.97 (s, 3H, 13-CH₃); 2.71 (m, 2H, 6-H₂); 6.36 (s, 1H); 6.57 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz); 6.66 (dd, 1H, *J* = 8.6, *J* = 2.6 Hz); 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.6 Hz); 7.13 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz); 7.19 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 7.35 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz); 7.37 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); 11.05 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.3 (CH₂); 24.4 (C-18); 27.5 (CH₂); 27.8 (CH₂); 29.4 (CH₂); 31.4 (CH₂); 32.7 (CH₂); 40.5 (CH); 40.6 (CH); 48.4 (CH); 49.2 (C); 100.9 (CH); 109.8 (CH); 112.1 (CH); 114.1 (CH); 114.5 (CH); 116.5 (CH); 126.3 (CH); 126.8 (CH); 128.0 (C); 132.6 (C); 133.1 (C); 138.0 (C); 149.0 (C); 156.5 (C); 220.3 (C=O). MS *m/z* (%) 386 (100, [M + H]⁺).

74l. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.98 (s, 3H, 13-CH₃); 2.74 (m, 2H, 6-H₂); 4.22 (m, 4H, 2'-és 3'-H₂); 6.45 (dd, 1H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.8 Hz); 6.48 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz); 6.63 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz); 6.68 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz); 6.83 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz); 7.23 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 20.3 (CH₂); 24.4 (C-18); 27.4 (CH₂); 27.7 (CH₂); 29.4 (CH₂); 31.4 (CH₂); 32.7 (CH₂); 40.4 (CH); 40.6 (CH); 48.4 (CH); 49.2 (C-13); 63.6 (CH₂); 64.0 (CH₂); 107.7 (CH); 111.6 (CH); 115.1 (CH); 117.3 (CH); 117.4 (CH); 126.9 (CH); 134.1 (C); 138.3 (C); 139.4 (C); 143.6 (C); 150.2 (C); 155.0 (C); 220.3 (C=O). MS *m/z* (%) 405 (100, [M + H]⁺).

75. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0,99 (s, 3H, 13-CH₃); 2,66 és 2,83 (m, 2H, 6-H₂); 5,47 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 6,41 (d, 1H, *J* = 2,2, 4-H); 6,49 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,4 Hz, 2-H); 7,03 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H); 8,93 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 24,4 (C-18); 27,4 (CH₂); 27,8 (CH₂); 29,2 (CH₂); 29,4 (CH₂); 31,5 (CH₂); 40,3 (CH); 42,2 (CH); 45,5 (CH); 49,4 (C-13); 112,8 (CH); 114,5 (CH); 118,8 (C); 126,3 (CH); 129,5 (C); 137,2 (C); 143,0 (C); 154,8 (C); 207,7 (C=O).