

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**D-gyűrűben módosított
nitrogéntartalmú szteroidok
szintézise**

Magyar Angéla

Témavezető: Dr. Wölfling János

Szegedi Tudományegyetem
Szerves Kémiai Tanszék

Szeged, 2003

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	1
2	Elméleti rész	4
2.1.	A 17,20 <i>E</i> -3 β -hidroxi-16,17-szekopregna-5,17(20)-dién-16-al előállítása	4
2.2.	Szteroid-tetrahidrokinolin hibridmolekulák és <i>N</i> -aril-D-homo-androsztán-származékok szintézise	9
2.3.	Biomimetikus hidroxilezések	18
2.3.1.	Kétfogú szteroidligandumok szintézise	21
2.3.1.1.	3-Metoxi-17 α -aza-D-homoösztro-1,3,5(10)-triének előállítása és származékképzése	21
2.3.1.2.	D-szekoösztro-nitrilek szintézise és származékképzése	24
2.3.2.	<i>N</i> -alkenil- és <i>N</i> -alkil-piridil-oldallánccal rendelkező ösztro-származékok rézkomplex katalizálta hidroxilezési kísérletei . .	30
2.3.2.1.	A D-homoösztro-származékokon végzett hidroxilezési kísérletek	32
2.3.2.2.	A D-szekoösztro-származékokon végzett hidroxilezési kísérletek	36
3	Kísérleti rész	39
3.1.	Általános kísérleti rész	39
3.2.	Részletes kísérleti rész	40
4	Összefoglalás	60
5	Summary	63
6	Mellékletek	66
6.1.	Kristálytani adatok	66
6.2.	Az előállított vegyületek fizikai állandói, spektroszkópai adatai és elemanalízise	76
	Irodalomjegyzék	102

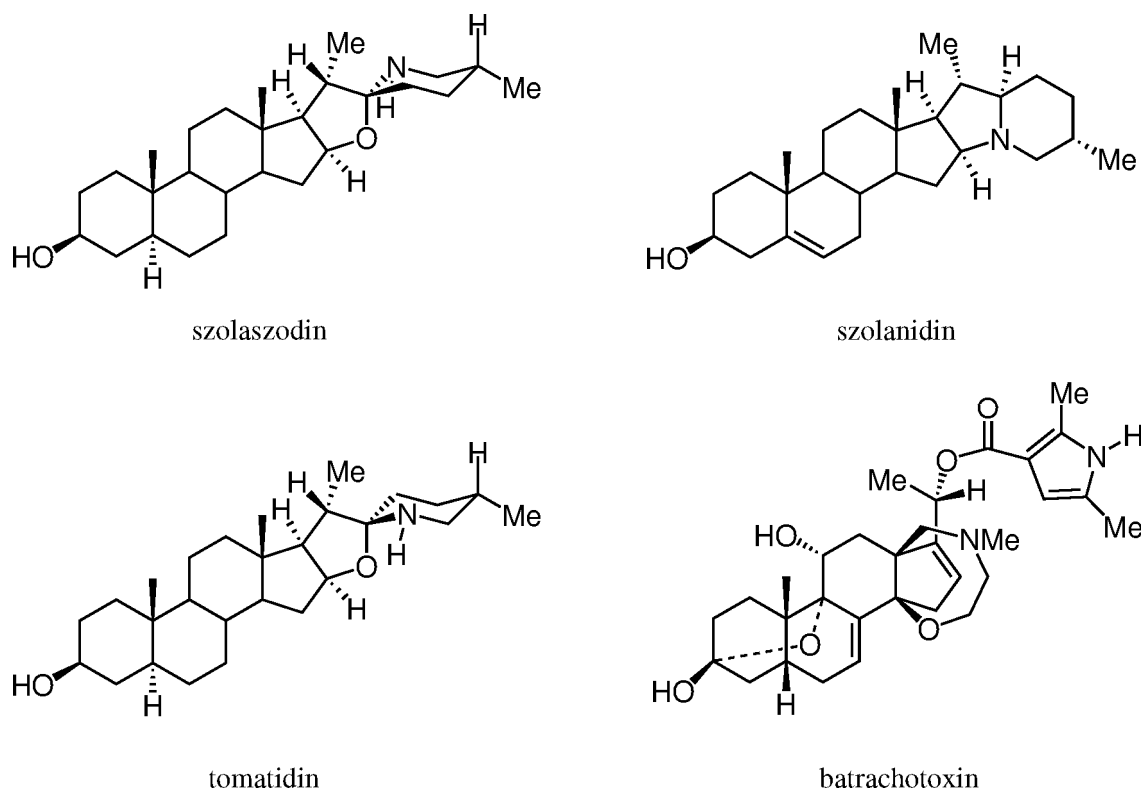
1 Bevezetés

A szteránvázas vegyületek változatos biológiai hatása indokoltta teszi újabb és újabb származékok előállítását és vizsgálatát. Célunk olyan szteroidszármazékok előállítása volt, melyek sokoldalúan tovább alakíthatók, és lehetőséget nyújtanak új nitrogéntartalmú vegyületek előállításához. A pregnán- illetve az ösztrán-sorban fragmentációs eljárással vagy gyűrűbővítési reakcióval a szteránváz D-gyűrűjében hajtottunk végre módosításokat, melyek a célkitűzésnek megfelelő nitrogéntartalmú szteroidokhoz vezettek.

A természetben is megtalálhatók a szteroid-alkaloidoknak olyan képviselői, mint pl. a szolaszodin, a szolanidin, a tomatidin vagy a batrachotoxin, amelyek jelentős biológiai aktivitással rendelkeznek (1.1. ábra).^{1,2} A mérgező szolaszodin és szolanidin glikozidja éretlen burgonyagumóból izolálható.

A tomatin paradicsomfélésegek glikoalkaloidja, amelynek savas hidrolízise szolgáltatja a tomatidint. Az aglikon gombaölő és citosztatikus aktivitást mutat. A gyógyászatban dermatitisz kezelésére használják, míg növényvédőszerként a kolerádóbogár elleni védelemben mutatkozik hatásosnak. A batrachotoxin az egyik legerősebb nem fehérjealapú toxin, amely kolumbiai nyílméreg, békák bőrének váladékából izolálható. Egyetlen béka által termelt méreganyag mennyisége elegendő húszezer egér vagy tíz ember megbénításához. A batrachotoxin az ideg- és izomsejtek membránjainak nátriumcsatornáira hatva fejt ki hatását, izom- és légzésbénulást okozva.³

A mai gyógyszerkutatásban felhasználásra kerülnek mesterségesen szintetizált nitrogéntartalmú szteroidok is. Ilyenek találhatók a jóindulatú prosztatata hiperplázia (prosztatata megnagyobbodás) ellen sikerrel bevetett 5α -reduktáz-enzimgátlók között (mint pl. a finaszterid, vagy az RGH-9768).⁴ Egyes aminoszteroidok izomrelaxánsként hatnak (pankurónium, rokurónium, vekurónium). Az ARDUAN-t (pipe-



1.1. ábra.

kurónium-bromid)⁵ izomrelaxáns-ként és kiegészítő aneszteziológias szerként használja a gyógyászat. Más 21-aminoszteroidok — pl. a lazaroidok — lipidperoxidációs reakciókat gátolnak.⁶ Ezek az új antioxidánsok gátolják a rákos szövetek sejtosztódását és megelőzik a vér-agy gát szabadgyökök kiváltotta károsodását.

Az előnyös biológiai aktivitással rendelkező vegyületek izolálásán, előállításán és vizsgálatán túl a kémikusok egyre gyakoribb feladata szelektív reakciók megvalósítása minél enyhébb körülmények között, gazdaságos és környezetbarát technológiák alkalmazásával. A természet számos probléma megoldására megalkotta a saját szelektíven működő katalitikus (azaz enzimátikus) rendszerét. Az élő szervezetben lejátszódó reakciók nagy előnye, hogy enyhe körülmények között (*normál* nyomáson, szobahőmérsékleten, közel semleges kémhatású közegben) mennek végbe és specificitásuk, illetve hatékonyságuk meghaladja a legtöbb kémiai katalitikus folyamatét.⁷ Az evolúció katalizátorok sokaságát fejlesztette ki. Enzimrendszerek alkalmazása tehát kézenfekvő segítséget jelenthetne szintetikus nehézségek meg-

oldásában.

Mivel a természetben megtalálható enzimek bonyolult és többnyire nehezen izolálható vagy előállítható anyagok, így szintetikus reakciókban való alkalmazásuk nem feltétlenül gazdaságos. Alternatív megoldást jelenthet az enzim aktív centrumának feltérképezése és utánzása, amellyel stabil, olcsó és hatékony katalizátorokat nyerhetünk. Az enzim pontos szerkezetének kiderítése azonban nem mindig egyszerű feladat. Szerencsés esetben röntgenvizsgálatra alkalmas formában kinyerhető, bár valószínűleg ez sem a valódi, élő szervezetben lévő struktúrát szolgáltatja. Elméleti molekulaszervezeti számítások is segítségünkre lehetnek. Egy egészen eltérő megközelítésként a koordinációs szféra ismeretében modellvegyületeket szintetizálnak, és megfigyelik ezen vegyületek kémiai viselkedését.

Ismeretes, hogy egyes alkil-piridin részt tartalmazó vegyületek (mint pl. az *N,N*-bisz-[2-(2-piridil)-etil]-2-amino-indán) rézkomplexei O_2 aktiválására képesek, ezáltal a szubsztráton metilénecsoport hidroxilezése mehet végbe.⁸

Mivel a szteroidok többnyire stabil vegyületek, megfelelő származékképzés után ígéretes modellvegyületek lehetnek. Viszonylag merev, több kiralitáscentrumot tartalmazó vázuk előnyös befolyással lehet a szubsztráton végbemenő reakciók sztereoselektivitására.⁹

Az enzimek egyszerűbb fémkomplexekkel történő helyettesítése érdekes feladat lehet a szerves és bioszerves kémikusok számára.

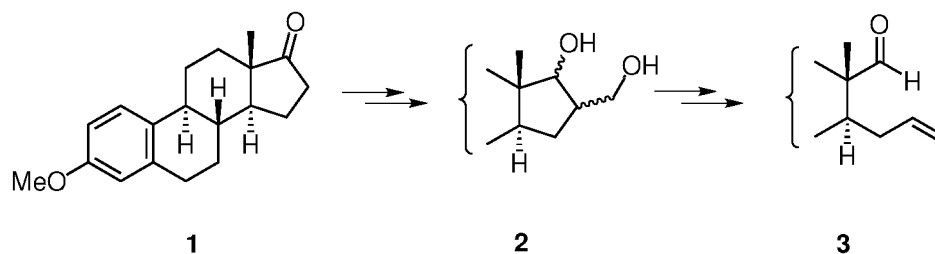
2 Elméleti rész

2.1. A 17,20*E*-3 β -hidroxi-16,17-szekopregna-5,17(20)-dién-16-al (9a) előállítása

Pregnánvázas vegyületek sorában új módszerrel egy D-szekoszteroidot, a *transz*-3 β -hidroxi-16,17-szekopregna-5,17(20)-dién-16-olt (9a) állítottuk elő, amely mint szintonekvivalens a D-gyűrűhöz kondenzált heterociklusok szintézisének kitűnő kiindulási anyaga.

Tanszékünk szteroid munkacsoportja *Schneider Gyula* vezetésével a korábbiakban vizsgálta a 16-hidroximetil-17-hidroxi-szubsztituált szteroidok (2) előállítását és továbbalakítási lehetőségeit. A megfelelő térállású szubsztituensekkel rendelkező származékok szolvólízisével a 3-metoxi-16,17-szekoösztro-1,3,5(10)16-tetraén-17-olt (3) állították elő (2.1. ábra).¹⁰⁻¹²

Az ösztro-3-metiléterből (1) nyerhető 16-hidroximetil-17-hidroxi-vegyületek (2) 16-hidroximetil-funkcióját szelektíven *p*-toluolszulfonilezték. Azt tapasztalták, hogy a D-gyűrűn *cisz* térállású szubsztituensekkel rendelkező *p*-toluolszulfoniloxi-



2.1. ábra.

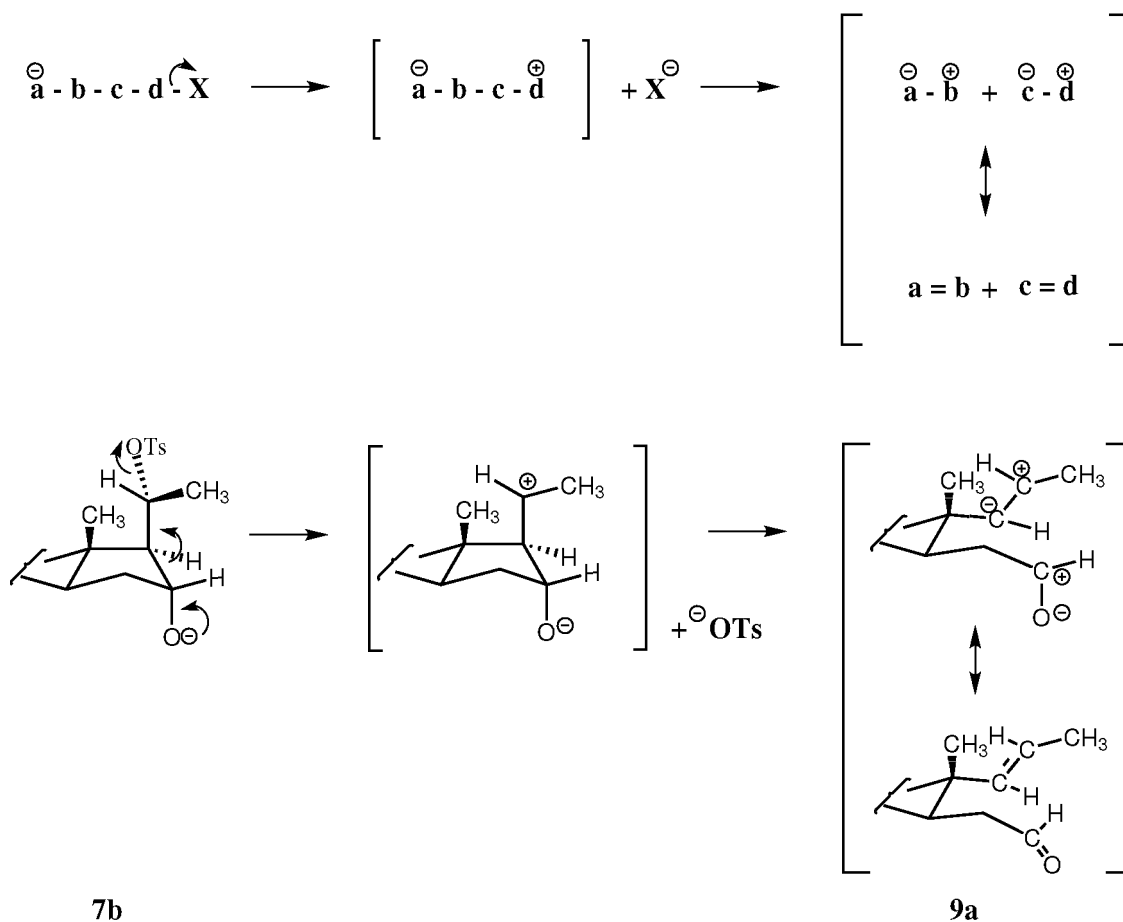
származékok ($16\alpha,17\alpha$ illetve $16\beta,17\beta$) alkalikus metanolízise oxetánok képződéséhez vezetett. A *cisz* izomerek esetében ciklizáció valósult meg a C-17-es alkoholátnak a C-16-os *p*-toluolszulfoniloximetilcsoportra történő intramolekuláris támadása révén.

Azonos körülmények között mind a két *transz* ($16\alpha,17\beta$ illetve $16\beta,17\alpha$) izomerből — amikoris a heterolitikus fragmentálódás sztérikus feltételei adottak voltak — nagy sebességgel D-szekoszteroid (**3**) képződött. Ennek magyarázata *Grob* és *Schiess* 1967-ben megjelent, heterolitikus fragmentációtípusokat átfogó munkájában található, melyben — többek között - az α,γ -halohidrinek báziskatalizált fragmentálódását tárgyalja.¹³ Ezekre általánosan jellemző, hogy az **a-b-c-d-X** általános szerkezetű molekula(részlet) **a** = **b**, **c** = **d** és **X** részekre hasd, ahol **a**, **b**, **c** és **d** C, O, N, S, P, B vagy akár fématomokat jelenthetnek (2.2. ábra). **X** — általában egységnyi negatív töltésű — nukleofúgként távozik. A **d** atomon fellépő elektronhiány kényszeríti ki a **b-c** kötés hasadását, így eredményezve a már említett fragmentumokat. A fragmentációk lépései egymást követően, illetve egyidejűleg, szinkron folyamatként is végbemehetnek.

Adam és *Schreiber* 1967-ben közölte a 20-klór- $3\beta,16\beta$ -dihidroxi- 5α -pregnán $20R$ és $20S$ epimerjeinek alkalikus közegű D-gyűrűhasítását.¹⁴ Eszerint a $20R$ -klór-származék kizárólag a *transz*- 3β -hidroxi- $16,17$ -szeko- 5α -pregn- $17(20)$ -én- 17 -alt szolgáltatta. Ezzel szemben a $20S$ izomer a *cisz* termék képződéséhez vezetett. A folyamatot a *Grob*-fragmentáció olefinekhez vezető speciális eseteként értelmezik.

A fragmentációs folyamatot kiterjesztettük a pregn-5-én-sorra, hogy újabb értékes, változatosan továbbalakítható, telítetlen oldallánccal és formilcsoporttal rendelkező vegyületet hozzunk létre.

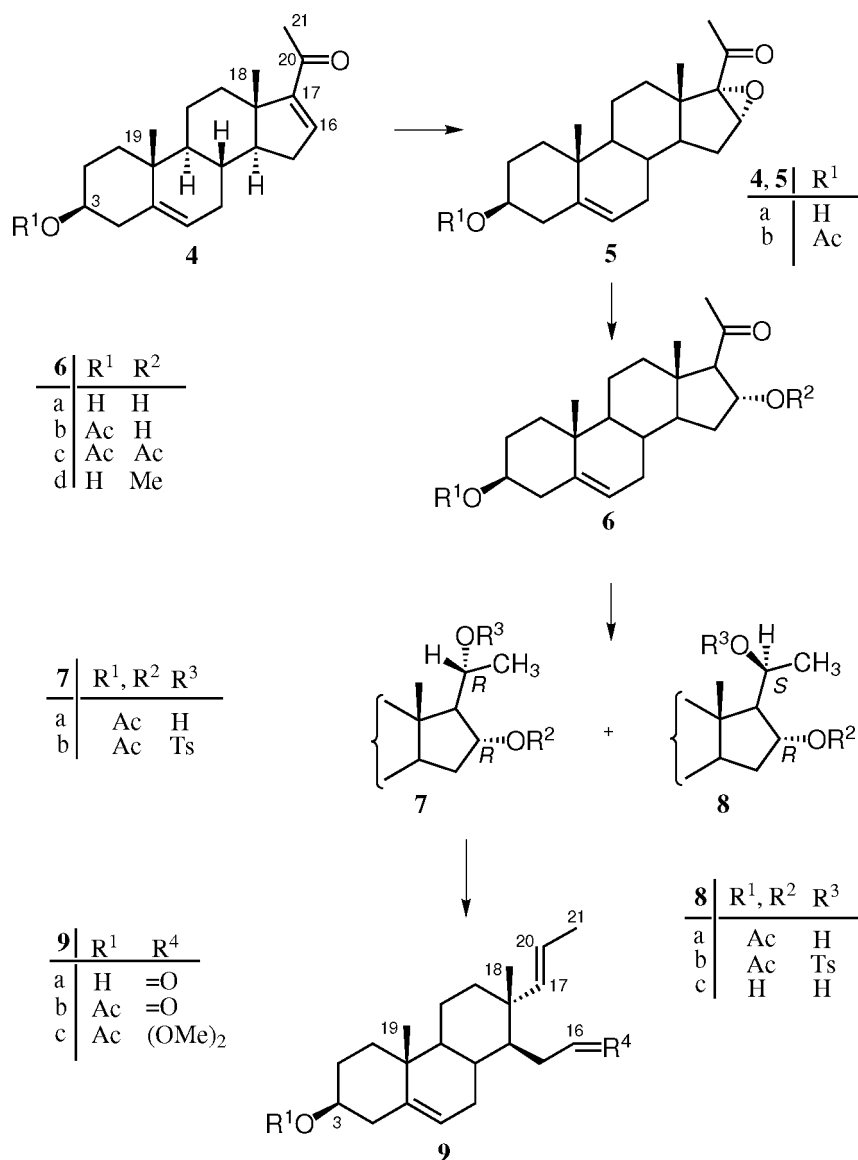
Célvegyületünk a **9a** szekoszteroid. Ennek szintéziséhez a könnyen hasítható ($20R$)- $3\beta,16\alpha$ -diacetoxi- 20 -*p*-toluolszulfoniloxi-pregn-5-ént (**7b**) terveztük előállítani. A reakció kedvező lefutásának feltétele a **7b** jelű vegyület $16R$ konfigurációjának kialakítása. Ebben az esetben ugyanis a D-gyűrű szubsztituenseinek periplanáris *transz* térállása a kívánt D-szekoszteroidhoz vezető *Grob*-féle fragmentációt kedvezményezetté teszi. *Adam* és *Schreiber* $16S$ -, azaz 16β -hidroxi-szteroidok átalakításait végezte el, amely kevésbé kedvező térállású a kívánt célhoz, és a 20-klór-szubsztituens is kevésbé jó távozó, mint a *p*-toluolszulfoniloxicsoport. Várhatóan a



2.2. ábra.

16*R*,20*R* megfelelő szubsztituensekkel rendelkező pregnánszarmazék (**7b**) a 17,20*E* kettős kötést tartalmazó fragmentációs terméket fogja szolgáltatni (2.2. ábra).

Kiindulási vegyületünk a 3β-acetoxi-pregna-5,16-dién-20-on (pregnadienolon-acetát, **4b**) volt. A kívánt térállású 16-os helyzetű hidroxilcsoport beépítésére epoxidálást választottunk, és azt követően az epoxidgyűrűt redukálva felnyitottuk (2.3. ábra). Hidrogén-peroxiddal alkalikus közegben előállítottuk a 16α,17α-epoxidot (**5a**).¹⁵ Az epoxidgyűrű alumínium-amalgámos felnyitásával nyertük a kívánt 16α-hidroxi-pregnenolont (**6a**).¹⁶ A 3β-acetoxi-epoxi-pregnenolon (**5b**) azonos körülmények közötti reakciója során az acetoxi-védőcsoport csak részben hidrolizált el, fő termékként **6b**-t szolgáltatva.¹⁷ A kapott **6a** illetve **6b** termékek acetilezése adja a megfelelően védett 3β,16α-diacetátot (**6c**). Ennek alkalikus metanolízise 3β-hidroxi-



2.3. ábra.

pregna-5,16-dién-20-onhoz (pregnadienolon, **4a**) és — a metanol **4a**-ra történő *Michael*-addíciója folytán — 3β -hidroxi- 16α -metoxi-pregnenolonhoz (**6d**) vezetett.¹⁸ A vegyületet korábban 3β -acetoxi-pregna-5,16-dién-20-onból (**4b**) kiindulva állították elő.¹⁹

A 3,16-helyzetben diacetátként védett oxovegyületet (**6c**) ellenőrzött körülmények között, brómtimolkék indikátor jelenlétében, kálium-bórhidriddel redukáltuk.

Így a $20R$ - és $20S$ - $3\beta,16\alpha$ -diacetoxi- 20 -hidroxi-származékok (**7a** és **8a**) képződtek 19:1 arányban, amelyek oszlopkromatográfiásan elválaszthatók voltak. Kirk hasonló körülmények között a $3\beta,16\alpha$ -diacetoxi- $20R$ -hidroxi-pregn-5-én (**7a**) és $3\beta,20R$ -dihidroxi- 16α -acetoxi-pregn-5-én képződéséről számol be, anélkül, hogy $20S$ -származék (**8a**) keletkezne.²⁰ A $(20S)$ - $3\beta,16\alpha$ -diacetoxi- 20 -hidroxi-pregn-5-én (**8a**) lúgos hidrolízise a $3\beta,16\alpha,20S$ -trihidroxi-szteroidhoz (**8c**) vezetett, amelynek jellemző adatai azonosak az irodalomban megadottakkal, ezzel is bizonyítva, hogy a **8a** a $20S$ konfigurációjú acetoxicsoportot tartalmazta.¹⁶

A trihidroxi-diacetát vegyületek (**7a** és **8a**) szabad hidroxilcsoportját a szokásos módon p -toluolszulfonileztük, így a megfelelő $(20R)$ - és $(20S)$ - $3\beta,16\alpha$ -diacetoxi- 20 - p -toluolszulfoniloxi-pregn-5-ént (**7b** és **8b**) kaptuk.

Az így előállított 16α -acetoxi- $20R$ - p -toluolszulfoniloxi-szubsztituált pregnán-származék (**7b**) D-gyűrűje kálium-hidroxidos metanolban történő hidrolízis hatására felnyílt, szelektíven szolgáltatva a *transz*- 3β -hidroxi- $16,17$ -szekopregna- $5,17(20)$ -dién- 16 -alt (**9a**) teljes konverzióval, melléktermékek képződése nélkül. A reakció pillanatszerűen játszódott le. Mindebből arra következtettünk, hogy ez esetben is *transz*-eliminációs mechanizmusú szinkron folyamatként lejátszódó fragmentáció ment végbe. A szekoszteroidból (**9a**) képeztük a 3-acetilezett (**9b**), illetve a 16-os helyzetű dimetil-acetál (**9c**) származékokat is.²¹

A vegyületeink szerkezetbizonyítását ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópia felhasználásával végeztük. **9a** jelű termékünk 16-os formil protonjának jellemző kémiai eltolódása 9,67 ppm volt. Megtalálhatók 1,08 és 0,91 ppm-nél a 18-as és 19-es metil protonok szingulettjei, 3,52 ppm-nél a 3-as proton jele és 5,3 ppm-nél a 6-os proton multipllettje. A 20-as és a 17-es proton $3J$ csatolási állandójának 15,6 Hz-es értéke $17,20E$ kettős kötés létrejöttét mutatta.

A következő fejezetben az így előállított allil-formil-szekoszteroid (**9a**) néhány reakcióját mutatjuk be.

2.2. Szteroid-tetrahidrokinolin hibridmolekulák (14-20) és *N*-aril-*D*-homo-androsztán-származékok (21) szintézise

Laboratóriumunk munkatársai a korábbiakban már foglalkoztak heterociklusos ösztromszármazékok sztereoselektív szintézisével. A 3-metoxi-16,17-szekoösztro-1,3,5(10)16-tetraén-17-al (**3**) 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióba vihető mind hidroxil-aminnal, mind *N*-metil-hidroxil-aminnal, izoxazolidineket eredményezve.²² Anilinszármazékok és a szekoösztro-aldehid (**3**) kondenzációs termékei Lewis-savak hatására hetero-*Diels-Alder*-reakcióban vettek részt.²³

Az újabb farmakológiai hatással rendelkező vegyületek előállítására alkalmazott módszerek egyike a különböző vázszerkezetű természetes szénvegyületek összekapcsolása, ily módon „hibridmolekulák” létrehozása. Szteroid-hibridmolekulák előállítását indokolja a szteroidok sejtmembránon keresztül történő áthatoló képessége és ezt követő kötődésük a sejtmaghoz. Így a ható molekula irányított transzportjában vehetnek részt.^{24,25} Laboratóriumunk munkatársai göttingeni kutatókkal együttműködve előállították az ösztro és a talaromicin-B mikotoxin hibridjét.²⁶ Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a termék humán sejtekre nézve erős citotoxikus hatású.²⁷

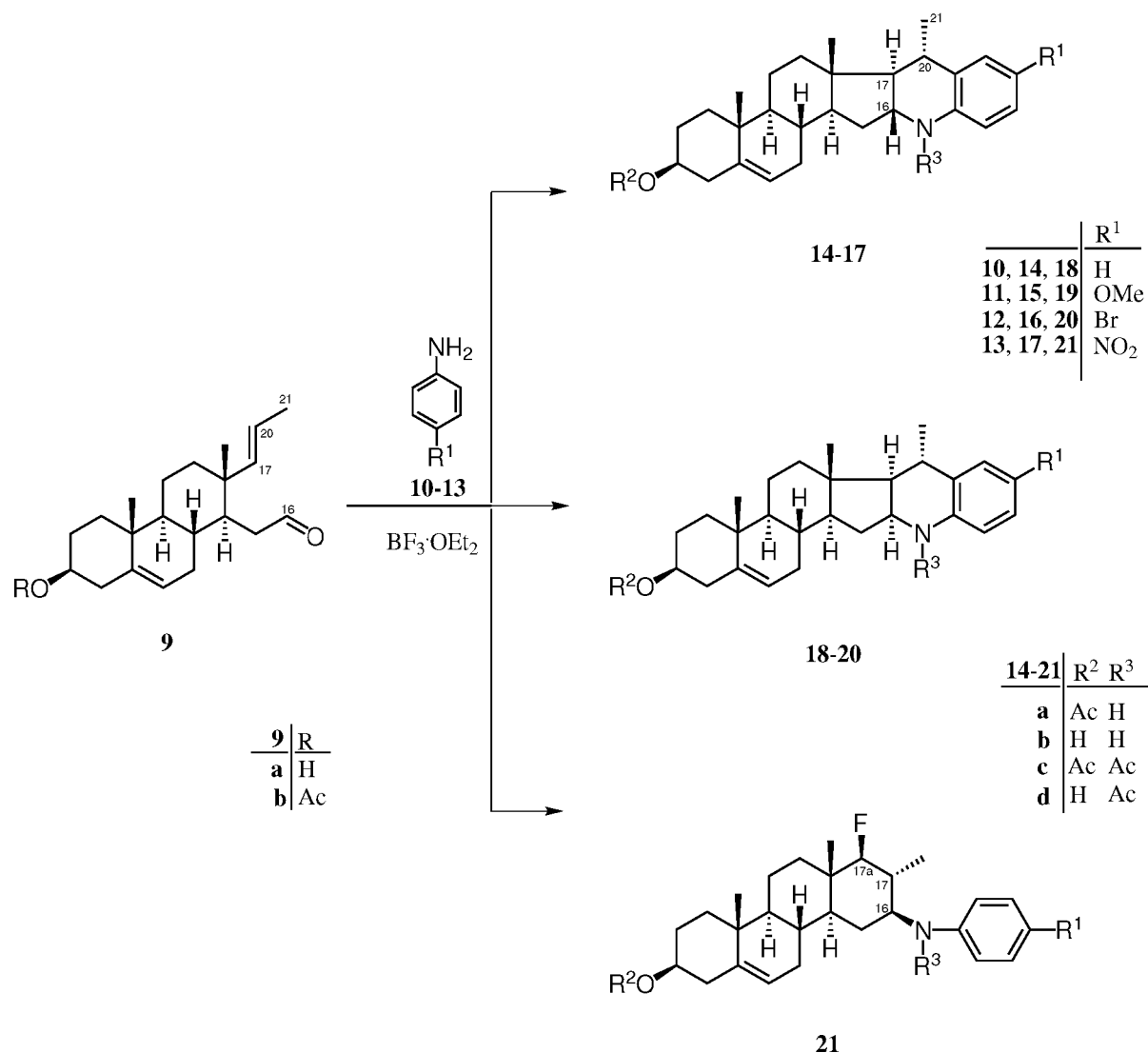
Számos tetrahidrokinolinszármazék fordul elő a természetben, ezen belül az emberi szervezetben is.²⁸ A nicainoprol antiarritmiás készítmény, míg a bonyolult felépítésű dynemicin egy természetes eredetű tumorellenes antibiotikum.^{29,30} Ezen kívül a tetrahidrokinolin-vázat tartalmazó vegyületek számos képviselője ismert és nyert alkalmazást változatos hatása révén nemcsak a gyógyászatban, hanem mint antioxidáns, korróziógátló illetve növényvédő szer, haj vagy mesterséges szálak színezéséhez használatos színezékek összetevője is.

Androsztánvázhoz kondenzált tetrahidrokinolin hibridek előállítását tűztük ki célul. Ehhez kiindulási anyagként a pregnadienolon-acetátból (**4b**) 5 lépésben előállított, kedvező helyzetű formil- és olefin-funkcióscsoportot tartalmazó *D*-seko-

szteroidot (**9b**) használtuk. A *transz*-3 β -acetoxi-16,17-szekopregna-5,17(20)-dien-16-al (**9b**) és változatosan szubsztituált anilinek (**10–13**) kondenzációjával szteroid-arilimínium sók előállítását terveztük (**23**), amelyeket Lewis-sav katalizálta ciklizációs reakció során a szteroid-tetrahidrokinolin-hibrid terméké alakítunk (2.4. ábra). Az amin-oxo-kondenzációs lépést és a hetero-*Diels-Alder*-reakciót konszekutív reakcióként készültünk megvalósítani.³¹ Várhatóan a reakciók sztereoselektivitását befolyásolja a viszonylag merev szteránváz és az anilinszármazékok egymástól eltérő szubsztituáltsága is.

Már számos kísérlet történt a ciklizációs reakciókban képződő tetrahidrokinolinszármazékok diasztereoselektivitását befolyásoló tényezők felderítésére. *Laschat* és munkatársai nem szteroid jellegű N-arilimineket heterodiénként történő viselkedését vizsgálták hetero-*Diels-Alder*-típusú ciklizációs reakciókban.³² Arra a következtetésre jutottak, hogy a reakció mechanizmusa imíniumion ciklizációja és az azt követő *Friedel-Crafts*-alkilezésként írható le. A folyamat nem periciklusos mechanizmust követ, hanem ionos mechanizmus szerint játszódik le. Ezen kívül rámutattak, hogy a termékek diasztereomer aránya függ a katalizátorként használt sav minőségétől (SnCl_4 , EtAlCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Kiselyov csoportja azt tapasztalta, hogy az intramolekuláris ciklizáció során a különböző oldószerek (acetonitril, tetrahidrofuran, diklórmétán), illetve a katalizátorok ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$, trifluor-ecetsav) nem befolyásolták a keletkező tetrahidrokromano[4,3-*b*]kinolin diasztereomerek arányát, a termelési százalékokat viszont igen.^{33,34} *Yadav* és munkatársai esetében a képződött *cisz* és *transz* anellációjú termékek aránya 1:1 volt, és szintén nem függött az alkalmazott Lewis-savtól illetve az oldószertől, de a reakció hozama megváltozott.³⁵ *Sabitha* és *Yadav* hasonlóan állított elő oktahidroakridineket BiCl_3 katalízissal.³⁶ Megfigyeléseik szerint a szelektivitás a hőmérséklettel befolyásolható. Míg a 0 °C-on végzett ciklizáció általában *cisz* és *transz* adduktokhoz vezetett, amikor is a *transz* diasztereomer volt nagyobb mennyiségben izolálható (92–100 %), addig szobahőmérsékleten az izomerek 1:1 arányban képződtek.

Hasonló átalakításokat már közölt munkacsoportunk, amikor is a D-szeko-ösztron-aldehid (**3**) kondenzációját vizsgálták aromás aminokkal.^{23,37,38} Az arilimínium sók $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -os reakciója az anilin szubsztituenseinek minőségétől függő-



2.4. ábra.

en különböző arányban D-gyűrűhöz kondenzált tetrahidrokinolint és *N*-arilamino-D-homoösztron-származékot eredményezett. Az erősen szubsztituensfüggő reakciók lejátszódása ionos mechanizmussal volt értelmezhető.

A D-szekoszteroid-aldehydet (**9b**) különböző módon szubsztituált anilinszármazékokkal (**10–13**) reagáltattuk, majd $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hozzáadása 0°C -on *Diels-Alder*-típusú termékek (**14a–20a**) és egy *aza-Prins*-típusú termék (**21a**) képződését eredményezte (2.4. ábra).³⁹ Az oxovegyület és az amin kondenzációjával előálló imint bomlékonysága miatt nem izoláltuk, hanem in situ tovább reagáltattuk. A szubsztituensfüggő reakciók

tituálatlan anilin (**10**), *p*-metoxi- (**11**) és *p*-bróm-anilin (**12**) esetében 2-2 izomer *Diels-Alder*-típusú termék keletkezését tapasztaltuk: a $16\alpha,17\beta$ (D/E *transz* anellációjú, **14a–16a**) és a $16\beta,17\beta$ (D/E *cisz* anellációjú, **18a–20a**) diasztereomerek képződtek 90–93 %-os termeléssel.

Az izomerek aránya 3,8:1 és 6,7:1 között volt, mindig a *transz* terméket szolgáltatva túlnyomó többségben. Ez összeegyeztethető a már említett irodalmakban található eredményekkel (2.1. táblázat).^{33–36} A legnagyobb szelektivitással a szubsztituálatlan anilin reakciójával keletkező tetrahidrokinolin-hibridek (**14a** és **18a**) jöttek létre.

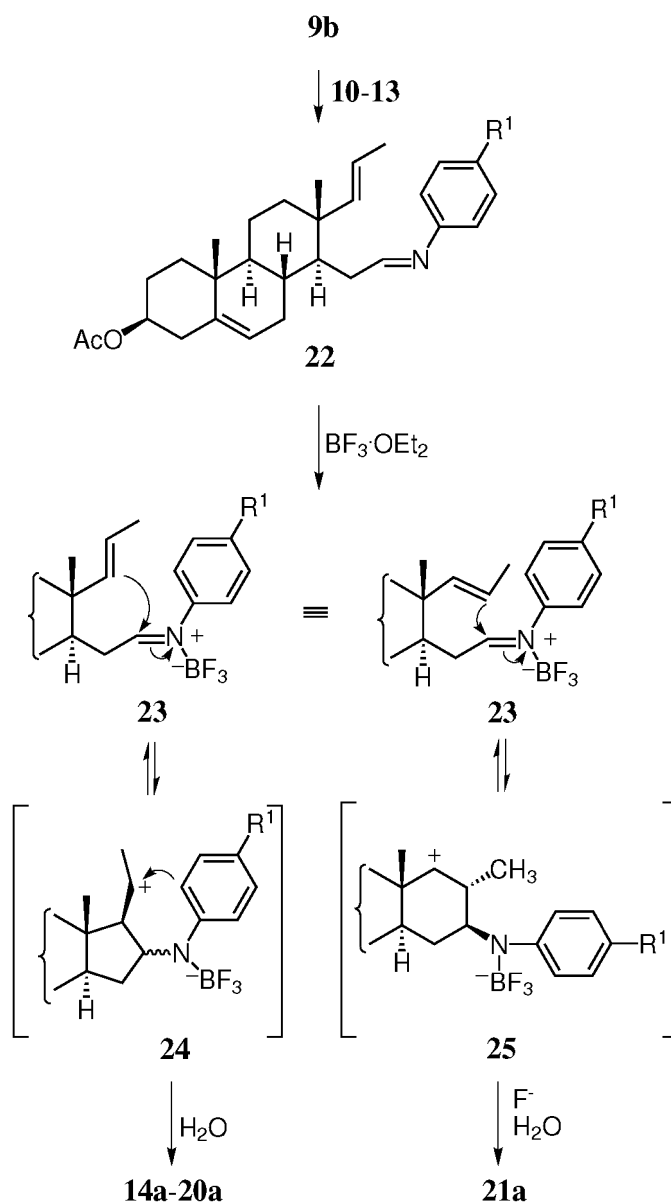
A legkevesebb terméket a *p*-nitroanilin (**13**) reakciója esetén izoláltunk (85 %), és analóg *cisz* ciklizált terméket nem találtunk. A *transz*-anellált 1',4',16,17-tetrahidro-3 β -acetoxi-6'-nitro-4'-metil-($16\beta,17\alpha$)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (**17a**) mellett melléktermékként az *N*-aril-szubsztituált D-homoszteroid, a 3 β -acetoxi-16 β -[*N*-(4'-nitro)-fenil]-amino-17 $\alpha\beta$ -fluor-17 α -metil-D-homo-5-androsztén (**21a**) képződött 5,9:1 arányban.

Feltételezzük, hogy az aldehid (**9b**) kondenzációja anilinekkel (**10–13**) az imint (**22**) eredményezi, ez *Lewis*-sav hatására az imíniumiont (**23**) adja, amely ezt követően mind a **24**, mind a **25** karbokationná alakulhat (2.5. ábra). A **24** karbokation *Friedel-Crafts*-alkilezés során további gyűrűzárásban vesz részt (**14a–16a** és **18a–20a**). Ezzel szemben a gyűrűs karbokation (**25**) fluoridionnal történő asszociációval stabilizálódik (**21a**). Valószínűleg szterikus okok miatt nem játszódik le **25** áthidalt szerkezetet eredményező intramolekuláris alkilezése. A **24** és **25** kationos forma egyensúlyban van egymással, így a *Diels-Alder* típusú és az *aza-Prins* termékek arányát a *Friedel-Crafts*-alkilezés illetve a fluoridion támadásának relatív sebessége határozza meg.

2.1. táblázat:

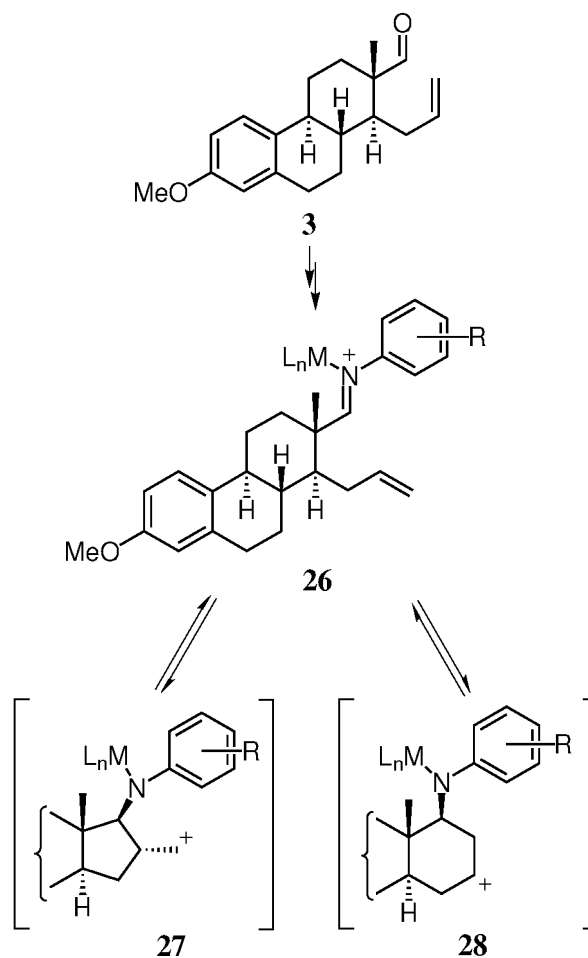
Kiindulási anyagok	Reagens	Termékek	Termékarány	Hozam (%) [*]
9+10	BF ₃ ·OEt ₂	14a+18a	6,7:1	91
9+11		15a+19a	3,8:1	90
9+12		16a+20a	4,8:1	93
9+13		17a+21a	5,9:1	85
14a	KOH/MeOH	14b		70
15a		15b		63
16a		16b		92
17a		17b		79
18a		18b		71
19a		19b		95
20a		20b		83
21a		21b		83
14a	Ac ₂ O/KOAc	14c		90
15a		15c		78
16a		16c		77
17a		17c		82
18a		18c		89
19a		19c		83
20a		20c		68
21a		—		—
21a	aceton-enolacetát	21c		89
14c	KOH/MeOH	14d		93
15c		15d		78
16c		16d		85
17c		17b+17d	8,5:1	89
18c		18d		67
19c		19d		70
20c		20d		69
21c		21d		88

* A termelési százalékokat minden esetben tisztán izolált mennyiségekre számoltuk



2.5. ábra.

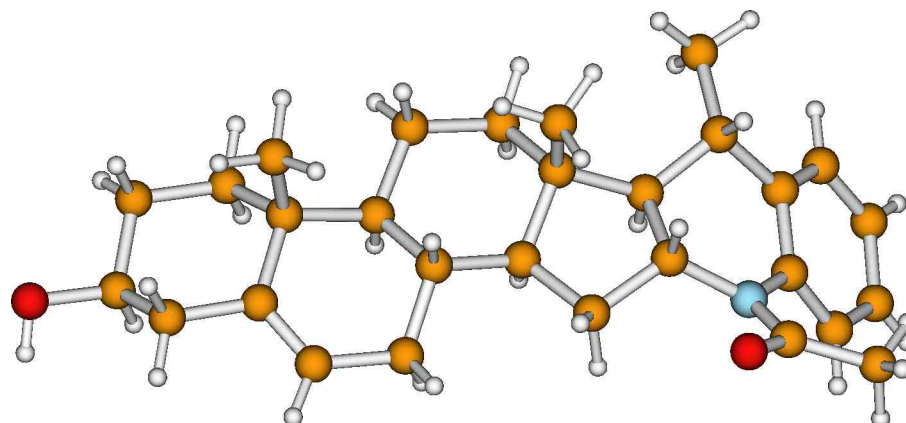
Reakcióink kemoselektivitása párhuzamba állítható a korábbi tapasztalatokkal (2.6. ábra),²³ ám érdekes megfigyelni, hogy ezen korábbi megfigyelések során a *p*-nitro-*N*-arilimínium só kizárólag az aza-*Prins* terméket szolgáltatta és más, nem csak elektronvonzó szubsztituens esetén is keletkezett az *N*-aril-D-homoösztron. Mi csupán a *p*-nitro-anilines (**13**) reakcióban tudtunk D-homoandrosztán-származékot



2.6. ábra.

(**21a**) izolálni, de még ebben az esetben is csak csekély hozammal, helyette fő mennyiségben — mint a többi reakcióban is — a *transz*-tetrahidrokinolin-hibrid (**17a**) képződött.

Az alkén oldalláncok eltérése magyarázatot ad a termékeknek a korábbi tapasztalattól eltérő arányú képződésére.³⁸ Jelenlegi kísérleteink során szekunder (**24**), míg a korábbi esetében *primer* karbokation (**27**) képződött az öttagú gyűrűzárás eredményeként (2.5. és 2.6. ábra). A szekunder karbokation (**24**) stabilabb volta a *Friedel-Crafts*-reakciót kedvezményezetté teszi, ezzel pedig a tetrahidrokinolin-származékok képződése kerül előtérbe. Így még dezaktiváló szubsztituens esetén is a *Friedel-Crafts*-reakció az uralkodó, aktiváló szubsztituens illetve szubsztituátlan anilin felhasználásakor pedig mód nyílik a D/E *cisz*-anellációjú formák kialakulására is.

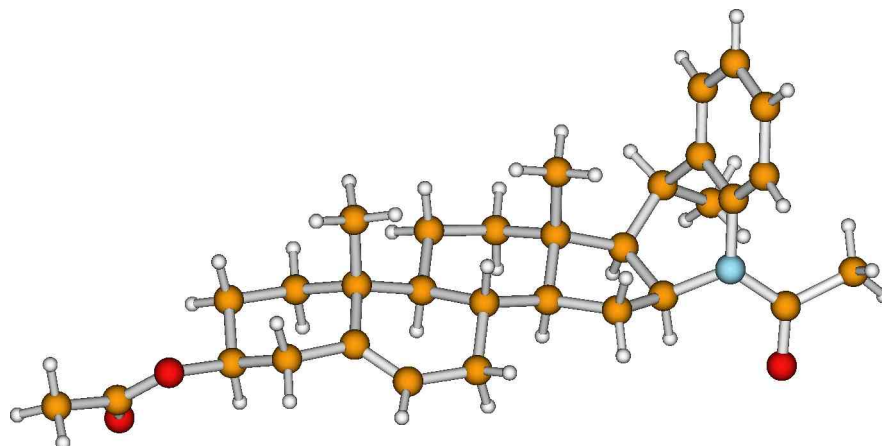


2.7. ábra. Az 1',4',16,17-tetrahidro-1'-acetyl-3 β -hidroxi-4'-metil-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (**14d**) röntgenkristallográfiás felvétele

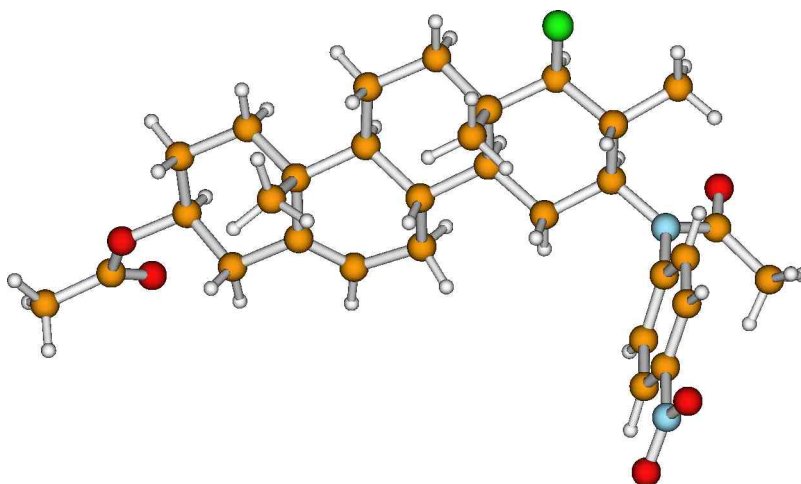
A 2.4. ábrán bemutatott 3 β -acetoxi-származékok (**14a–21a**) *Zemplén*-féle deacetilezésével előállítottuk a **14b–21b** aminoalkoholokat, illetve acetileztük őket ecetsav-anhidrid/kálium-acetáttal (**14c–20c**). A *p*-nitro-D-homoandrosztán-származék (**21a**) az említett acilező szerrel nem reagált. Az átalakítást aceton-enolacetáttal savkatalízis mellett tudtuk csak megvalósítani (**21c**). Az származékképzés reakcióideje is szubsztituensfüggést mutatott: **14a** és **18a** acetilezése 1 óra, **15a**, **16a**, **19a** és **20a** 3 óra, **17a** 6 óra melegítést igényelt. Az *N,O*-diacetátokat (**14c–21c**) elhidrolizálva egy eset kivételével szelektíven az *N*-monoacetátokhoz (**14d–21d**) jutottunk. A **17c** diacetát-származék hidrolízise a megfelelő *N*-monoacetátot (**17d**) kis mennyiségben szolgáltatta, mellette túlnyomó mennyiségben a teljes hidrolízist szenvedett vegyület (**17b**) keletkezett (2.1. táblázat).

Előállított vegyületeink szerkezetét ^1H -, ^{13}C -NMR spektroszkópiával és NO-ESY kísérletekkel határoztuk meg. A kiindulási aldehydünk (**9b**) 18-CH₃ szingulettje 0,92 ppm-nél található, főtermékeink (**14–17**) 18-CH₃ jele 0,82–0,96 ppm között van. A melléktermékekből képzett származékok (**18c–20c** és **18d–20d**) 18-CH₃ szingulett jele erősen a magasabb térerő irányába csúszott el 0,09–0,16 ppm-re. **20d**, **21c** és **21d** ^1H -NMR spektrumában az *N*-acetyl jelek meglepően szélesek, ellaposodóak, ezzel szemben a ^{13}C -NMR spektrumaik megfelelnek a várakozásnak.

Az újonnan keletkezett kiralitáscentrumok konfigurációját nem minden esetben tudtuk NMR-es módszerekkel meghatározni. Ehhez röntgenkristallográfiás mérések nyújtottak segítséget. A 2.7. ábra a szubsztituátlan F-gyűrűs főtermék *N*-acetyl-



2.8. ábra. Az 1',4',16,17-tetrahidro-1'-acetil-3 β -acetoxi-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (18c) röntgenkristallográfiás felvétele



2.9. ábra. Az *N*-acetyl-3 β -acetoxi-17 $\alpha\beta$ -fluor-17 α -metil-16 β -[*N*-(4'-nitro)-fenil]-amino-D-homo-5-androsztén (21c) röntgenkristallográfiás felvétele

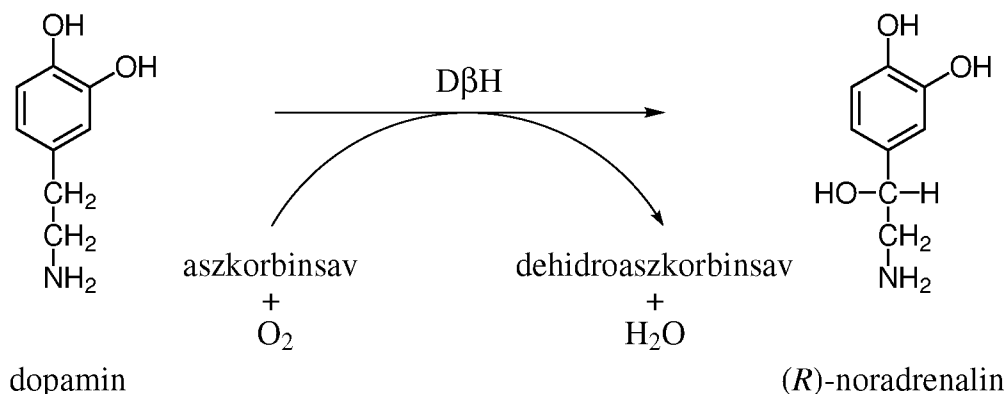
származékának (14d) szerkezetét mutatja (16 β -H, 17 α -H), a 2.8. ábrán a *Diels-Alder*-melléktermék *N,O*-diszubsztituált származékának (18c) felépítése látható (16 α -H, 17 α -H). A 2.9. ábrán látható *N*-(*p*-nitrofenil)-16-amino-D-homoszteroid (21c) szerkezetének segítségével állapítottuk meg az aza-*Prins*-termékek D-gyűrű szubsztituenseinek 16 β ,17 α ,17 $\alpha\beta$ térállását.

2.3. Biomimetikus hidroxilezések

A munkánk következő részében bemutatott szerves kémiai szintéziseket annak érdekében hajtottuk végre, hogy az előállított nitrogén-tartalmú szteroidokkal, mint kétfogú ligandumokkal rézkomplekképzési és ezáltal történő O_2 aktiválási kísérleteket hajtsunk végre.

A természetben előforduló folyamatok közül a szerves vegyületek hidroxilezését mintául véve kívántunk laboratóriumi körülmények között is alkalmazható módszereket kidolgozni.

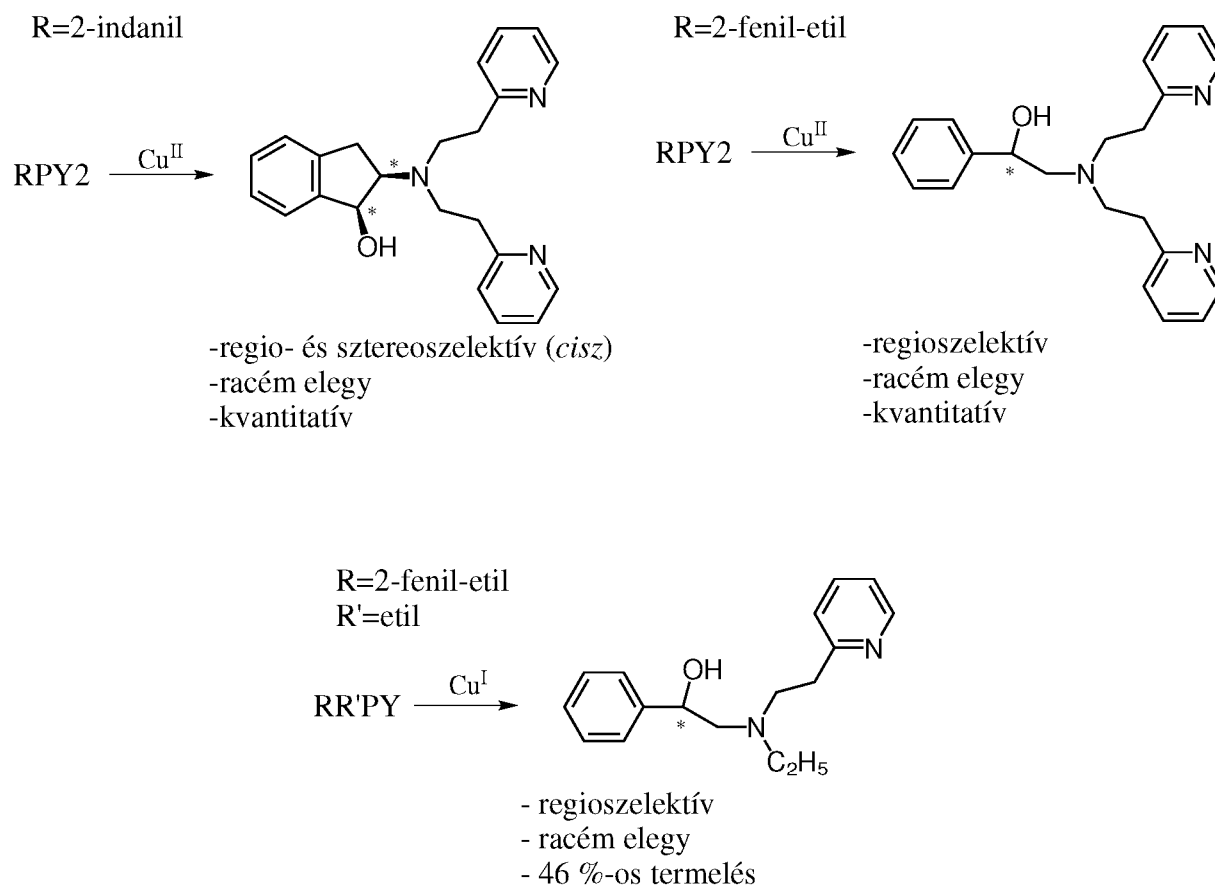
Egyes enzimek, amelyeknek aktív centrumában rézatom foglal helyet, különféle szubsztrátok (pl. tirozin, dopamin) szelektív hidroxilezését hajtják végre az élő szervezetben.^{40–42} Például dopamin- β -hidroxiláz vesz részt az (*R*)-noradrenalin dopaminből kiinduló enantioszelektív rézkatalizálta bioszintézisében (2.10. ábra).



2.10. ábra.

Már ismeretesek kísérletek, melyekben ezen enzimeket utánzó, de egyszerűbb felépítésű rézkomplexekeket vizsgáltak,⁴³ és a ligandumok hidroxilezhetőségét tanulmányozták.⁴⁴ Háromfogú-*N,N*-bisz-[2-(2-piridil)-etil]-amino- (RPY2),^{8,45–47} vagy *N*-[2-(2-piridil)-etil]-amino-ligandummal (R2PY)⁴⁸ rendelkező koordinációs vegyületek esetén benzil-helyzetben β -hidroxileződés történt (2.11. ábra).

A közelmúltban nem aktivált metilénecsoport β -hidroxilezéséről számolt be *Réglier* és csoportja.⁴⁹



2.11. ábra.

Az oxidáció lejátszódásához minden esetben létre kell jönnie egy ligandum-Cu(I)-O₂ komplexnek. Ennek szokásos előállítására két módszert különböztethetünk meg. Az egyik esetben közvetlenül a kiválasztott réz(I)-sóból és a ligandumból előállítjuk a komplexet, amelyet oxigénnel kezelünk. A másik módszer szerint Cu(II)-vel visszük komplexbe a vizsgálandó ligandumot. Ezt követően pl. benzoin/trietil-amminnal redukáljuk a komplex formában már megkötött rezet, és ezután reagáltatjuk oxigénnel.

A 2.11. ábráról látható, hogy a kétfogú ligandum funkcionálizálása 46 %-os termeléssel ment végbe, amely nem tekinthető kevésnek, ha figyelembe vesszük, hogy réz(I)-sóval történő komplexképzéseknél elvileg 50 %-os a maximális átalakulás. Ennek oka, hogy a képződő binukleáris komplex csak az egyik rézatomhoz kötődő, és ezáltal aktivált oxigén átvitelre képes. Ezután már nem tud további oxigén átvitelére

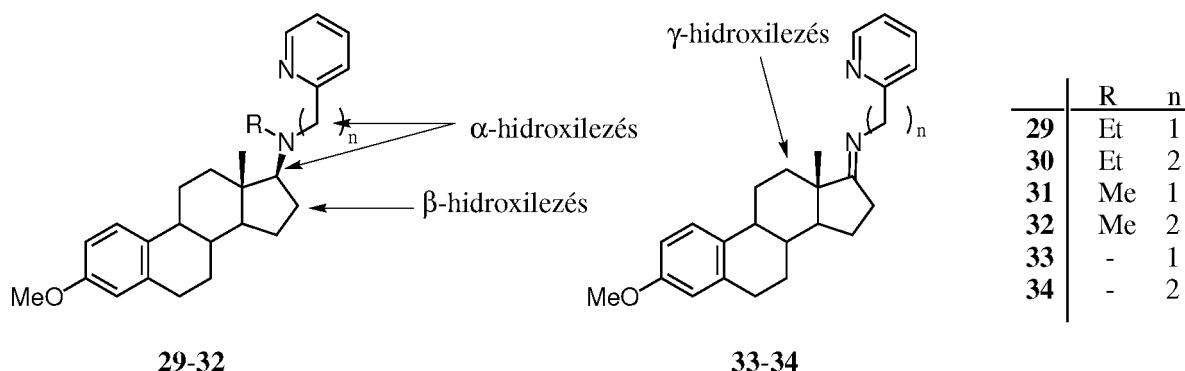
alkalmas komplex kialakulni. Ezzel szemben Cu(II) felhasználása esetén az alkal-mazott redox-rendszer (benzoin/trietil-amin) miatt kvantitatíven lejátszódhatnak a hidroxilezési reakciók.^{45, 49}

Munkacsoportunk azt vizsgálta, hogy mi történik, ha szteroid-ligandumokkal készítjük el a rézkomplexeket.⁵⁰ Feltételeztük, hogy a több királis szénatommal rendelkező szteránváz befolyásolhatja a végbemenő reakciók szelektivitását,⁹ amit még teljesebbé tehet, ha olyan ligandumot készítünk, melyben a koordinálódó nitrogén kiralitáscentrum közvetlen közelében helyezkedik el. Így tűztük ki célul a későbbiekben bemutatandó 13 α - (**49**) és 13 β -17a-aza-D-homoszteroidok (**40**), illetve a 17a-aza-16,17-szekoszteroidok (**63**, **69**) szintézisét és vizsgálatát. A 17a-aza-16,17-szekoszteroidok azzal az előnnyel is szolgálhatnak, hogy a 13-C atomhoz kapcsolódó szekunder aminocsoport mellett nem tud lejátszódni a zavaró α -hidroxilezés a szteroid törzsön.

Az itt bemutatandó munkával párhuzamosan kezdődött el a kétfogú 17 β -*N*-[2-(2-piridil-alkil)]-, és *N*-[2-(2-piridil-alkil)]-17-imino-szteroid-ligandumok (**29–34**) szintézise és vizsgálata (2.12. ábra).⁵¹ Ezen kísérletek során sikerült megmutatnunk, hogy nem aktivált helyzetű metilencsoport szteroidok esetén is sikerrel hidroxilezhető. A 17-aminoszteroidok (**29–32**) vizsgálatakor 16-os helyzetben tapasztaltunk hidroxileződést. A reakciók termelése 16–33% között volt, emellett az α -hidroxilezések termékei is képződtek (17-keto- és szekunder 17 β -aminoszteroidok). A sztereokémiát az *N*-alkilcsoport térkitöltése határozza meg. Az *N*-etil-szubsztituens esetén 16 β -hidroxilcsoport épült be (R = Et, *cisz* hidroxilezés), *N*-metilcsoport esetén pedig 16 α - és 16 β -OH is keletkezett (R = Me, hozzávetőleg 1:1 arányban, *cisz* és *transz* hidroxilezés). A konverziót azonban az *N*-alkil-piridil oldallánc hossza látszik meghatározni. A rövidebb piridil-metil (n = 1) oldallánc esetén nagyobb mértékű hidroxileződést találtunk.

A könnyen előállítható imino-alkil-oldalláncú ligandum (**33**) érdekes meglepetéssel szolgált. Újszerű módon γ -hidroxileződés következett be, sztereoszelektíven 12 β -szubsztituált származékokhoz jutottunk 40–50%-os hozammal.

Az említett α -, β - illetve γ -hidroxilezés arra utal, hogy a központi fématomhoz koordinálódó amin-*N*-hez képest hova épül be az új hidroxilcsoport, és nem a szte-



2.12. ábra.

roidoknál megszokott szteroid síkhoz viszonyított α -, illetve β -térállást jelöli (2.12. ábra).

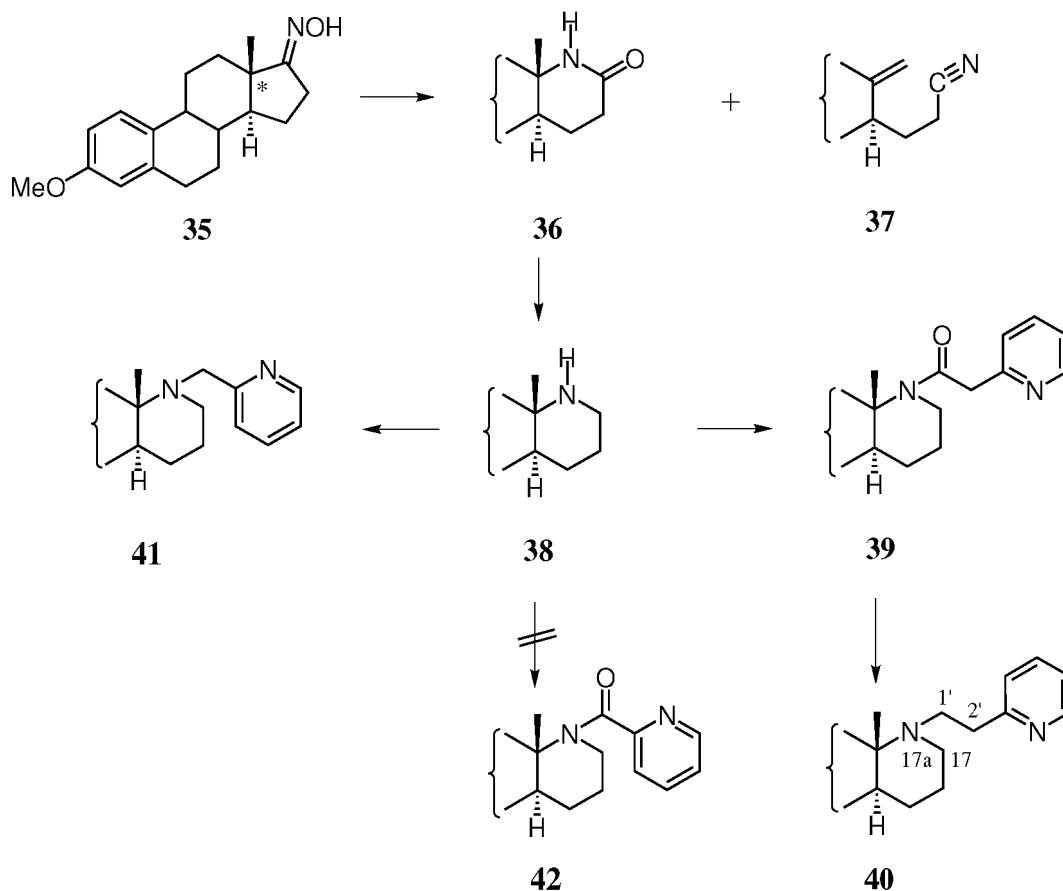
2.3.1. Kétfogú szteroidligandumok szintézise

Az irodalmi előzményeket és Bruno Schönecker és kutatócsoportja korábbi tapasztalatait figyelembe véve kétfogú ligandumok szintézisét és vizsgálatát céloztuk meg.⁵⁰

A komplexképzési és hidroxilezési reakciók vizsgálatához ígéretes ligandumoknak bizonyultak a viszonylag merev vázas *normál*-, illetve *epi*-sorbeli 3-metoxi-*N*-[2-(2-piridil)-etil]-17a-aza-D-homoösztro-1,3,5(10)-trién (40 és 49). Másik célunk a kevésbé merev konformációval rendelkező 13 α -amino-3-metoxi-17-nor-16,17-szeokoösztro-1,3,5(10)-trién-16-nitril (61) és *N*-szubsztituált származékainak előállítása volt, illetve az ismert 3-metoxi-17-oxo-16,17-szeokoösztro-1,3,5(10)-trién-16-nitrilből (52) nyerhető *N*-tartalmú kondenzációs termékek szintézise. A 13 α -helyzet a koordinálódó, királis környezetben levő nitrogénatom révén a Cu-komplex által katalizált reakciók sztereoszelektivitását tovább befolyásolhatja.

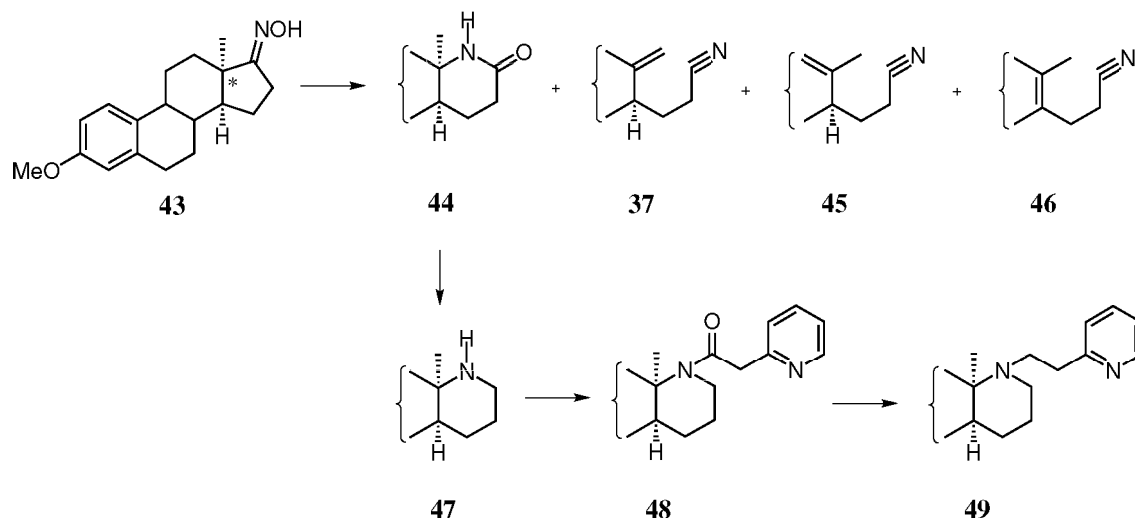
2.3.1.1. 3-Metoxi-17a-aza-D-homoösztro-1,3,5(10)-triének (38 és 47) előállítása és származékképzése

A tervezett 17-aza-szteroidok szintézisének kiindulási anyaga a *normál*- illetve az *epi*-sorbeli ösztro-3-metiléter volt. Ezekből előállítottuk a megfelelő oximokat (35⁵²⁻⁵⁴ és 43,⁵⁵ 2.13. és 2.14. ábra).



2.13. ábra.

Ismeretes, hogy a 3-metoxi-17-oxo- $\Delta^1,3,5(10)$ -trién-17-oxim (**35**) Beckmann-átrendeződése regio- és sztereoszelektíven a 17a-aza-17-oxo-D-homoszteoidot (**36**) szolgáltatja.^{53,54} A **36**-os laktámot 90 %-os termeléssel izoláltuk az oxim (**35**) *p*-toluolszulfonsav-klorid/piridines átrendeződésével,^{56,57} melléktermékként az olefin-szekoszteoid (**37**) képződését tapasztaltuk (2.13. ábra).⁵⁸ A lépést megismételve az *epi*-sorban, csak 53 %-os termeléssel jutottunk a 3-metoxi-17a-aza-13a-D-homo- $\Delta^1,3,5(10)$ -trién-17-onhoz (**44**),⁵⁵ és emellett 3-metoxi-13,17-szeko $\Delta^1,3,5(10)$ -13(18)-tetraén-16-nitril (**37**,⁵⁸ 3 %), 3-metoxi-13,17-szeko $\Delta^1,3,5(10)$ -13(14)-tetraén-16-nitril (**46**,⁵⁹ 19 %) és az eddig ismeretlen 3-metoxi-13,17-szeko $\Delta^1,3,5(10)$ -12(13)-tetraén-16-nitril (**45**, 19 %) keverékét kaptuk (2.14. ábra). Szerkezetükre — az ismert szekoszteonok adatai alapján — a keverék ¹H-NMR spektrumából következtettünk.

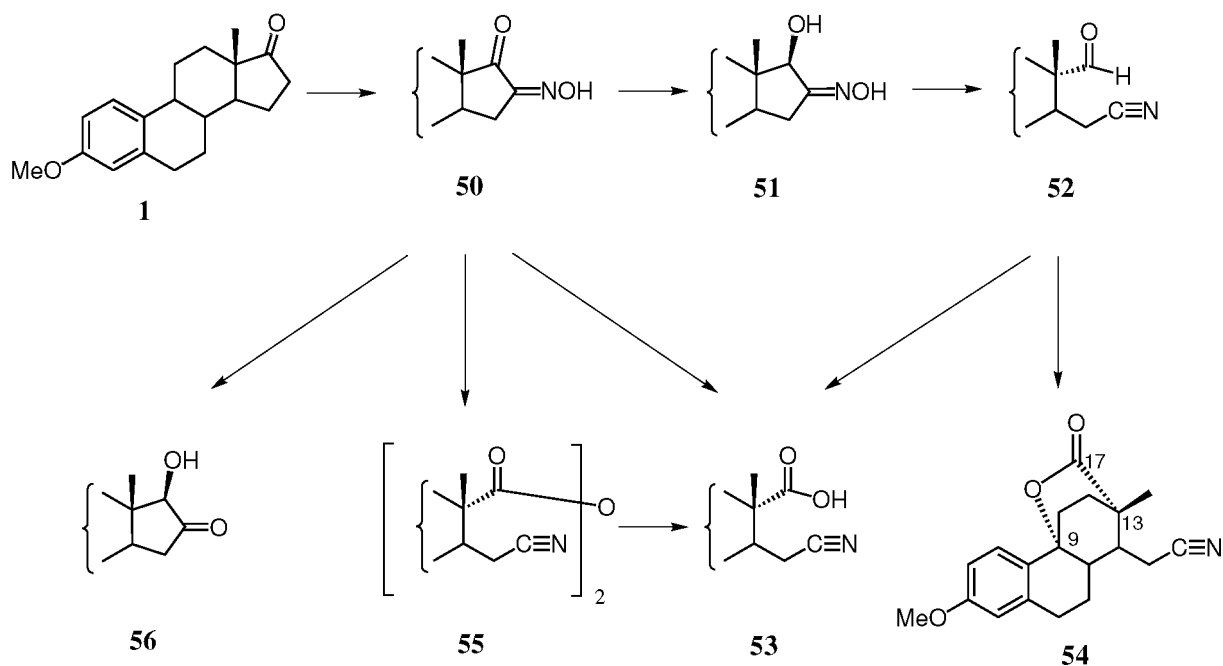


2.14. ábra.

A *normál*-sorbeli laktám (**36**) lítium-alumínium-hidriddel vagy boránnal végrehajtott redukciója csak rossz hozammal szolgáltatta a *szekunder*-aminoszteroidot (**38**).⁵⁴ Jobb eredményt kaptunk, ha a laktámot (**36**) trietil-oxónium-tetrafluoroboráttal kezeltük. Az imino-étert nem izoláltuk, hanem *in situ* redukáltuk káliumbórhidriddel.⁶⁰ A várt amint így a kiindulási anyag mellől 75 %-os hozammal tudtuk kinyerni. Ezzel ellentétben a 13 α -sorba tartozó szteroid-laktámot (**44**) jó termeléssel (76 %) sikerült lítium-alumínium-hidriddel redukálnunk *epi*-aminoszteroiddá (**47**).

Az *N*-alkilezéshez a *Schönecker* és munkacsoportja által már használt technikát alkalmaztuk, vagyis a 2-piridil-etil-oldallánc kiépítése két lépésben történt.⁵⁰ A *normál*- illetve az *epi*-sorbeli aminoszteroidot (**38**, illetve **47**) acileztük 2-piridil-ecetsavval és N,N'-karbonil-diimidazollal a megfelelő amiddá (**39**, illetve **48**), a következő lépésben pedig boránnal történő redukcióval nyertük a tercier-aminokat (**40**, illetve **49**).⁶¹

Hogy rövidebb oldalláncú származékokhoz jussunk, megpróbáltuk a 13 β -*szekunder*-aminoszteroid (**38**) szubsztitúciójával az *N*-metil-piridil-származékot (**41**) és az *N*-formil-piridil-származékot (**42**) is előállítani. A 13 β -aminoszteroid (**38**) és piridin-karbaldehid reakciója a legjobb esetben is csak 10 %-os termeléssel szolgáltatta a várt terméket (**41**), míg a kívánt acilezést valószínűleg szterikus okok miatt nem tudtuk megvalósítani.⁶²



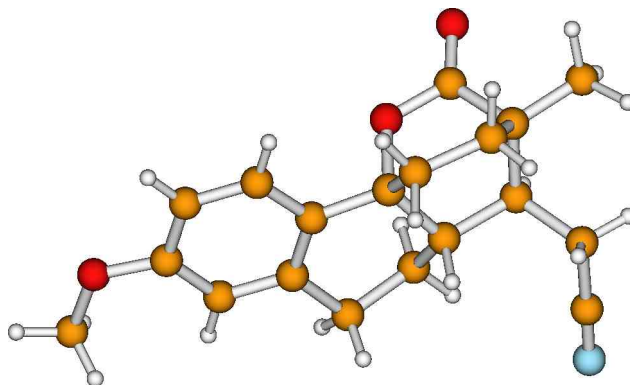
2.15. ábra.

A fentebb leírt módszerünkkel tehát öt-hat lépésben előállíthatók lettek a kétfogú ligandumok (**40**, illetve **49**) a könnyen hozzáférhető ösztion-3-metiléterből (**1**) kiindulva.

2.3.1.2. D-szekoösztion-nitrilek szintézise és származékképzése

A 16,17-szeko-aldehyd-nitrilt (**52**) az irodalomban megtalálható leírások szerint állítottuk elő ösztion-3-metiléterből (**1**).^{63, 64} Elkészítettük a 3-metoxi-16,17-dioxo-ösztion-1,3,5(10)-trién-16-oximot (**50**),⁶⁵ amelyet nátrium-bórhidrides redukcióval a 17β-hidroxi-származékká (**51**) alakítottunk. Ez utóbbinak a *Beckmann*-fragmentációja (másodrendű *Beckmann*-átrendeződése) a szeko-aldehyd-nitrilhez (**52**) vezetett (2.15. ábra).^{63, 64}

A 17-es helyzetben karboxilcsoportot tartalmazó származékunkat (**53**) *Jones*-oxidációval a szekosztion-aldehydből (**52**) jó termeléssel állítottuk elő. A reakció mellékterméke az apolárisabb jellegű, áthidalt szerkezetű lakton, a 9a-hidroxi-3-metoxi-16,17-szekoösztion-1,3,5(10)-trién-16-nitril-17-sav-9,17-lakton (**54**), melynek a mennyisége *Jones*-reagens hozzáadásával befolyásolható. Amennyiben a reagens

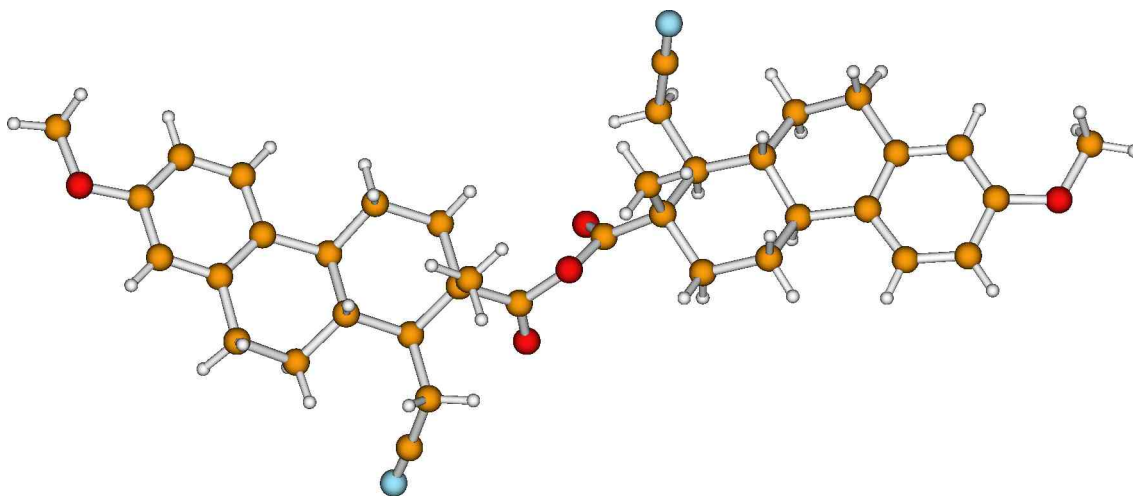


2.16. ábra. A 9 α -hidroxi-3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10)-trien-16-nitril-17-sav 9,17-lakton (**54**) röntgenkristallográfiás felvétele

nagy feleslegben alkalmaztuk, tisztán a lakton (**54**) volt nyerhető. Szerkezetét és abszolút konfigurációját röntgenkristallográfiás vizsgálatokkal igazoltuk. Eszerint bizonyítottan a 9 α -lakton képződött (2.16. ábra). Feltételezzük, hogy a krómsav és a 13 α -karbonsav (**53**) vegyes anhidridje egy régió- és sztereoszelektív δ -hidroxilezési folyamaton keresztül képes a 9-es benzil-helyzetű szénatomot oxidálni, a 9 α -terméket (**54**) szolgáltatva eredményül. Az irodalomban is található néhány hasonló, kromil-acetát illetve kromil-klorid hatására végbemenő intermolekuláris reakció.^{66,67} Az oxidációs reakciót megkíséreltük acetonban kálium-permanganáttal is végrehajtani, ez azonban túl erőyes reagensnek mutatkozott, sok komponensű termékelegyet eredményezett.⁶⁸

A nitril-karbonsav-származék (**53**) előállítható közvetlenül a 17-oxo-16-oxim (**50**) *Beckmann*-fragmentációjával is (2.15. ábra). Az oximot (**50**) *p*-toluolszulfonsav-kloriddal kezeltük piridinben.⁶⁹ Az **53** mellett (74 %) melléktermékként 7 %-nyi szteroid-karbonsav-anhidrid (**55**) keletkezett, amely a szabad karbonsavvá (**53**) hidrolizálható. Az anhidrid (**55**) NMR spektrumai természetesen nagyon hasonlítottak a szabad karbonsavéra (**53**). Feltételezett szerkezetét a röntgenkristallográfiás vizsgálat is alátámasztotta (2.17. ábra).

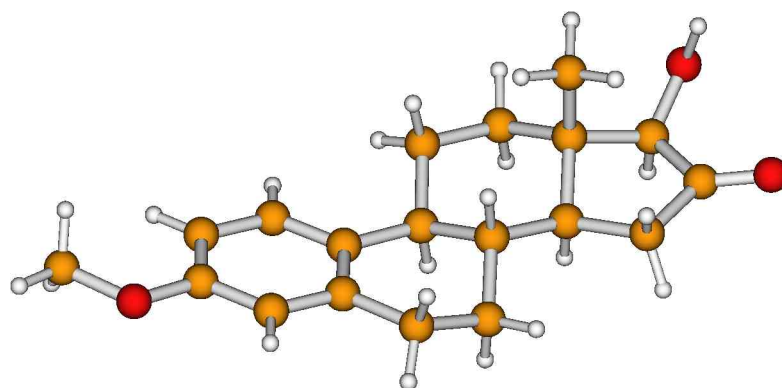
A *Beckmann*-fragmentáció *Lewis*-savval is kiváltható volt. A 3-metoxi-16,17-dioxo-ösztetra-1,3,5(10)-trién-16-oxim (**50**) titán-tetrakloridos kezelésével is a karbonsav-fragmentumhoz (**53**, 73 %) jutottunk.⁷⁰ Az oximot (**50**) etanolban vizes titán-



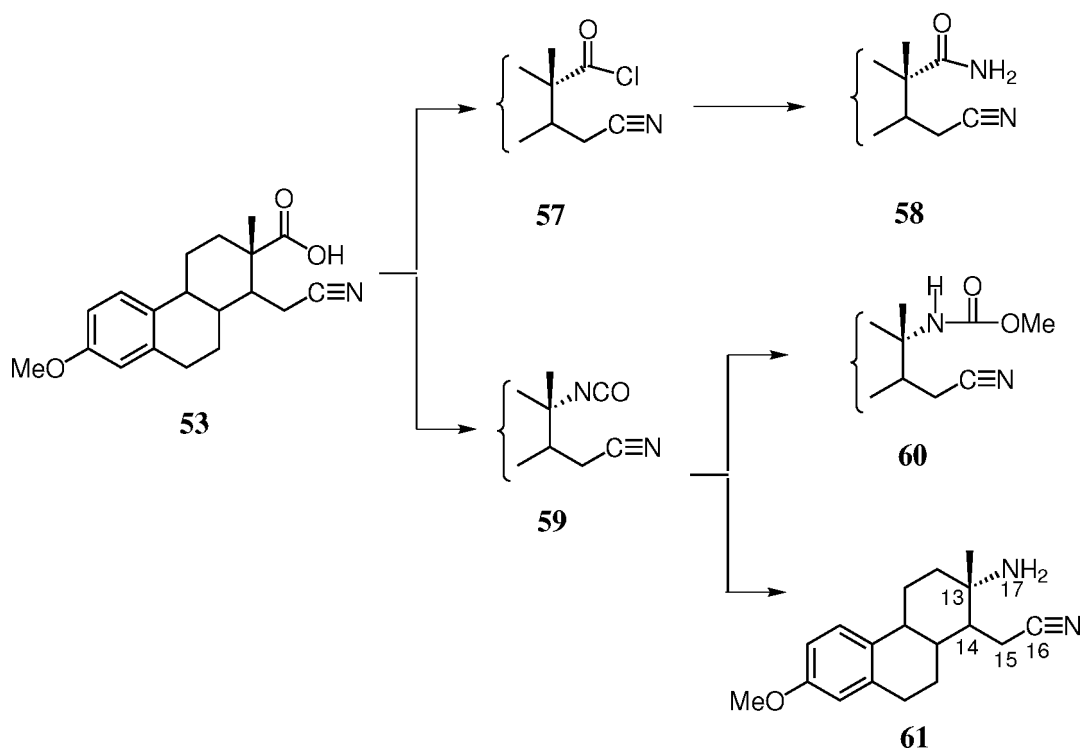
2.17. ábra. 3-metoxi-16,17-szekoösztren-1,3,5(10)-trien-16-nitril-17-savanhidrid (**55**) röntgenkristallográfiás felvétele

trikloriddal reagáltatva nem tapasztaltunk gyűrűfelnyílást, helyette az oximcsoport lehasításával és a 17-es keton-funkció egyidejű redukciójával a 17 β -hidroxi-16-ketont (**56**) nyertük.⁷¹ Így az α -hidroxi-keton (**56**) egy előnyös előállítás módszeréhez jutottunk.^{72–75} A vegyület feltételezett szerkezetét röntgenkristallográfiás módszerrel bizonyítottuk (2.18. ábra).

A 13 α -amino-3-metoxi-16,17-szeko-17-nor-ösztren-1,3,5(10)-trien-16-nitril (**61**) előállítását a 3-metoxi-16,17-szekoösztren-1,3,5(10)-trien-16-nitril-17-savból (**53**) az ismert karbonsavlebontási reakciók felhasználásával terveztük (2.19. ábra). A szte-

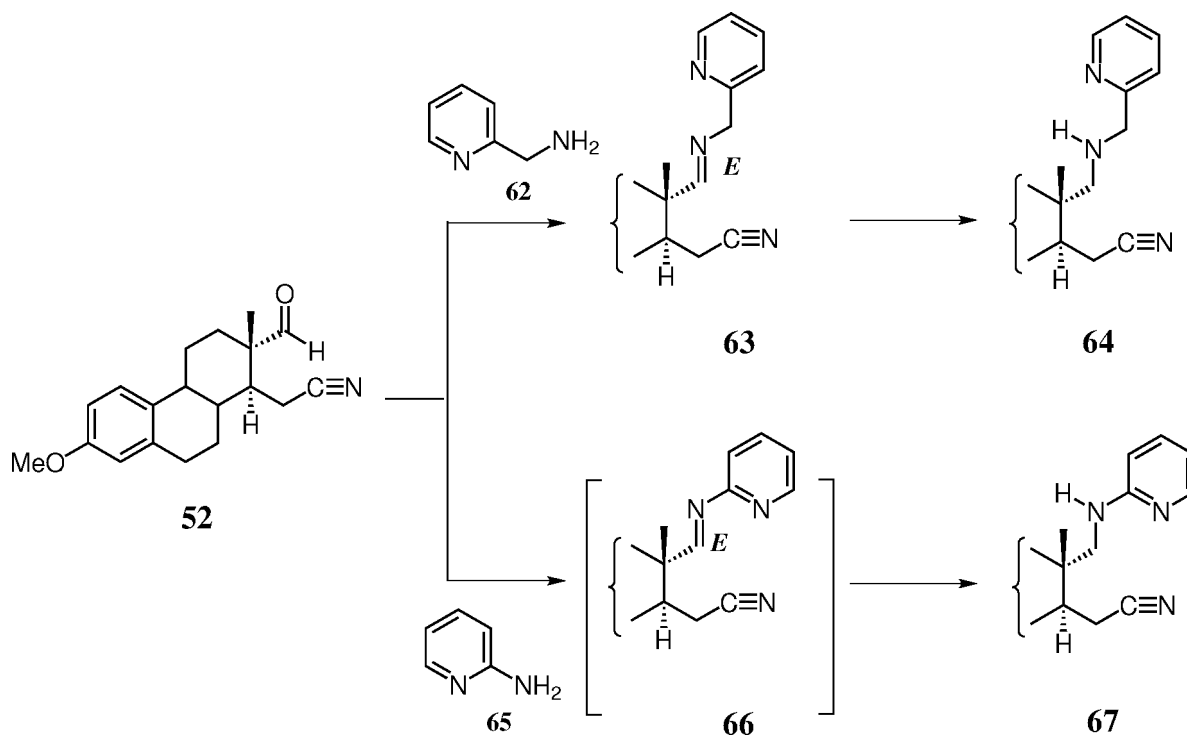


2.18. ábra. A 17 β -hidroxi-3-metoxi-ösztren-1,3,5(10)-trien-16-on (**56**) röntgenkristallográfiás felvétele



2.19. ábra.

roid-karbonsavból (**53**) elkészítettük a savklorid-származékot (**57**), ebből pedig a karbonsavamidot (**58**), amely alkalmas lehet *Hofmann*-lebontás megvalósítására. A karbonsavklorid (**57**) előállításához a tionil-klorid⁷⁶ túl erélyes reagensnek bizonyult, azonban a nitril-karbonsav-származékot (**53**) oxalil-kloriddal^{68,77} kezelve a kívánt termékhez jutottunk. Ez utóbbit vizes ammónia oldattal kezelve az amidot (**58**) 41 %-os termeléssel nyertük.⁷⁸ Ennél jobb hozam reményében egy másik reakcióutat próbáltunk ki az izocianát (**59**), és ezen keresztül a 13 α -*primer*-aminoszteroid (**61**) előállításához. Arvidsson és munkatársai által használt módszer szerint „one pot” módszerrel valósítottuk meg a szteroidkarbonsav-azid képzését a karbonsavból (**53**) difenil-foszforil-aziddal (DPPA), majd az azid *Curtius*-lebontását, amely a 13 α -izocianáto-3-metoxi-16,17-szeko-17-nor-ösztro-1,3,5(10)-trién-16-nitrilt (**59**) szolgáltatja jó termeléssel.^{79,80} Ez utóbbit (**59**) lúgos metanollal kezelve a karbamáthoz jutottunk (**60**). Ezzel szemben az izocianát (**59**) hidrolízise a 13 α -*primer*-aminoszteroiddá (**61**) nehezebb volt.^{81,82} Mind savas (híg HCl, cc. HCl, *p*TsOH/CH₂Cl₂),

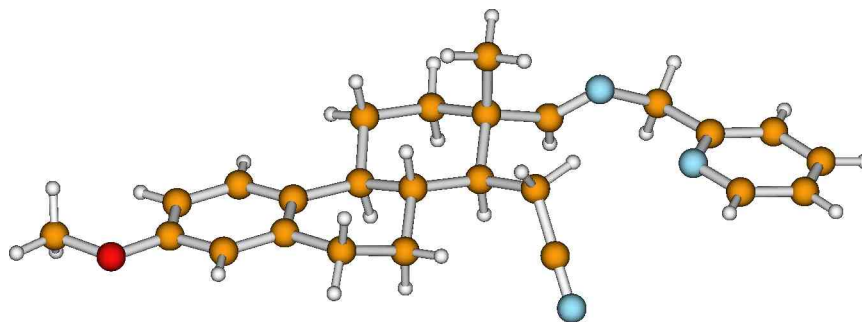


2.20. ábra.

mind lúgos (KOH, KOH/MeOH/H₂O), mind semleges (H₂O/90 °C) körülmények között számos terméket mutatott a vékonyréteg-kromatogram. Feltehetően a nitrilcsoport jelenléte zavarja a kívánt aminná bontást, és ciklizációs reakciók lejátszódása lehetséges az alkalmazott körülmények között. Végül tömény hidrogén-bromiddal sikerült igen jó nyeredékkal (közel kvantitatívan) előállítani a várt amint (**61**), egy olyan vegyületet, amelyben a *primer* aminocsoport közvetlenül egy királis terciér szénatomhoz kapcsolódik, és ezen felül nitril-funkcióscsoporttal is rendelkezik (2.19. ábra).⁸³

Az így előállított 3-metoxi-17-oxo-16,17-szekoösztro-1,3,5(10)-trién-16-nitrilből (**52**) és a 13a-amino-3-metoxi-16,17-szeko-17-nor-ösztro-1,3,5(10)-trién-16-nitrilből (**61**) készítettük el királis ligandumainkat (2.20. és 2.22. ábra).

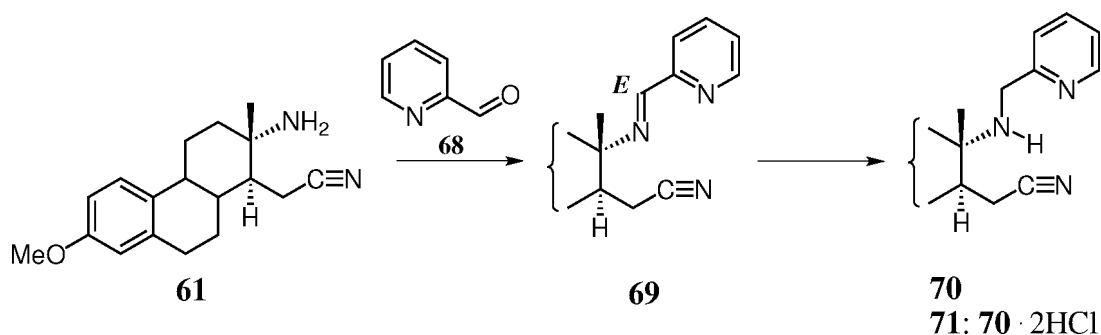
A D-szekoszteroid-aldehid (**52**) és 2-aminometil-piridin (**62**) kondenzációjával nyertük a (17*E*)-3-metoxi-17-*N*[(2-piridil)-metil]-imino-16,17-szekoösztro-1,3,5(10)-trién-16-nitrilt (**63**). Az *N*-(2-piridil)-metil-imino-szteroid (**63**) C=N kettős kötése-



2.21. ábra. A (17*E*)-3-metoxi-17-*N*[(2''-piridil)-metil]-imino-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (**63**) röntgenkristallográfiás felvétele

nek *E* konfigurációját NMR-NOESY vizsgálatokkal határoztuk meg. Ezt a röntgenkristallográfiás kísérletek is alátámasztották (2.21. ábra). A szekunder-amint (**64**) az imino-származék (**63**) nátrium-bórhidrides redukciója szolgáltatta. Az aldehid (**52**) kondenzációja 2-amino-piridinnel (**65**) az előbbivel megegyező egyszerű módon (metanolban melegítve) nem ment végbe. Ehelyett diklórmetánban $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására játszódott le a reakció. A kondenzációs reakciót nehezíti a 2-amino-piridin (**65**) amidin jellege. A kapott terméket (**66**) nem izoláltuk, hanem közvetlen redukciójával nyertük a 2-piridil-amino-szteroidot (**67**).

Az amino-szteroid (**61**) és piridin-2-karbaldehid (**68**) kondenzációs reakciója kvantitatívan szolgáltatta az imino-származékot (**69**, 2.22. ábra). A $\text{C}=\text{N}$ kettős kötés *E* térállását szintén NMR-NOESY kísérletekkel határoztuk meg. Nátrium-bórhidrides redukciójával állítottuk elő a 3-metoxi-13 α -*N*-[(2-piridil)-metil]amino-16,17-szeko-17-nor-öszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitrilt (**70**), amelyet kristályos formá-



2.22. ábra.

ban *bisz*-hidroklorid sóján (71) át tisztítottunk.

Az iminoszteroidok (63 és 69) meglehetősen stabil imineknak mutatkoztak, ezzel szemben a piridil-imino-származékot (66) nem tudtuk izolálni.

2.3.2. *N*-alkenil- és *N*-alkil-piridil-oldallánccal rendelkező ösztronszármazékok rézkomplex katalizálta hidroxilezési kísérletei

Mint már korábban láttuk, két fő módszer alkalmazható réz-komplex közvetítette hidroxilezésre. Ha réz(I)-sóval képezzük a hidroxilezendő ligandumból a komplexeket, amelyet O_2 -nel kezelünk, a ligandum 50 %-át lehetséges hidroxilezni. Ezzel szemben a ligandumunkkal réz(II)-komplexet képezve, majd benzoin/trietil-aminnal redukálva a megfelelő réz(I)-koordinációs vegyületté, ezután pedig O_2 -nel reagáltatva kvantitatív átalakulás érhető el.^{8,44} A módszertől függően más aktivitású réz-oxigén kapcsolat alakulhat ki.⁴⁹

A D-homoösztron-származékokon (40, 49) mind réz(I)- ($Cu^I(CH_3CN)_4PF_6$, $Cu^I(SO_3CF_3)(C_6H_6)_{0,5}$), mind réz(II)-komplexálási módszert ($Cu^{II}(SO_3CF_3)_2$) kipróbáltunk. Változtattuk az oldószert, különböző rézvegyületeket próbáltunk ki, eltérő reakcióidőt alkalmaztunk. Eredményeink alapján a D-szekoösztronszármazékokat (63 és 69) réz(I)-koordinációs vegyületek képzésével vizsgáltuk. Ebből mutattunk be néhány példát a 2.2. táblázatban és a következő fejezetben.

Az A–D módszerek alkalmazása a viszonylag nagy mennyiségű kiindulási ligandum mellett változatos termékelegyet eredményezett. Az A esetben nagy mennyiségű α -hidroxilezés termékei (38 illetve 47) voltak izolálhatók. Az E és F esetekben kihagytuk az eddigi leírások szerint nélkülözhetetlen redukciós/oxidációs lépést ellenőrzésképpen, hogy vajon a $Cu^{II}(SO_3CF_3)_2$ -vel képzett komplex is képes-e oxigénaktiválásra. Az E esetében az MS vizsgálat igen kevés [40+16] tömegű termék jelenlétére utalt. Az F-nél egyáltalán nem tapasztaltunk változást. A G módszert követve tapasztaltuk a legjelentősebb változást (amit a következőkben részletezünk). A H és I módszerek alkalmazása nem hozott újabb termékeket, azonban ebből az elegyből tudtuk az *epi*-ligandumot (49) kikristályosítani. Munkacso-

portunk párhuzamosan folyó kísérleteinek tapasztalatait⁵¹ követve a szekoszteroid-ligandumokat (**63** és **69**) a **J** és a **K** módszert követve reagáltattuk, azonban a ligandum hidroxileződését nem tapasztaltuk.

2.2. táblázat:

Módszer	A felhasznált Cu-komplex		Oldószer	Benzoin/ Et ₃ N	Ligandum	Hidroxilezés izolált terméke
A	Cu ^{II} (Tf) ₂	1 ekv	THF	2 ekv	40	α -hidroxilezés
					49	α -hidroxilezés
B			CH ₂ Cl ₂ /MeOH	2 ekv	40	—
C			THF	5 ekv	40	—
D			CH ₂ Cl ₂ /THF	1,5 ekv	40	—
E			THF	—	40	—
F			CH ₂ Cl ₂	—	40	—
G	Cu ^I (Tf)(C ₆ H ₆) _{0,5}	2 ekv	THF	—	40	α -hidroxilezés
						β -hidroxilezés
					49	—
H			CH ₂ Cl ₂	—	40	—
I	Cu ^I (an) ₄ PF ₆	2 ekv	THF	—	40	—
					49	—
J		1 ekv	CH ₂ Cl ₂	—	63	—
					69	—
K	Cu ^{II} (Tf) ₂	1 ekv	CH ₂ Cl ₂	1 ekv	63	—

Az eddigi irodalmi adatok szerint jóval nagyobb szerep tulajdonítható az oldószer minőségének (nálunk pl. **G** és **H**), mint az ellenionokénak. Ezzel szemben a mi kísérleteink azt mutatják, hogy az ellenionok megváltoztatása is nagy hatással

van a reakció kimenetelére (vö. **G** és **I**). Tapasztalataink szerint a reakcióidő meghosszabbítása nem befolyásolta a termékek arányát, mennyiségét, illetve a minőségét.

A reakciók eredményeit és felhasználhatóságukat a következőkben részletesebben tárgyaljuk.

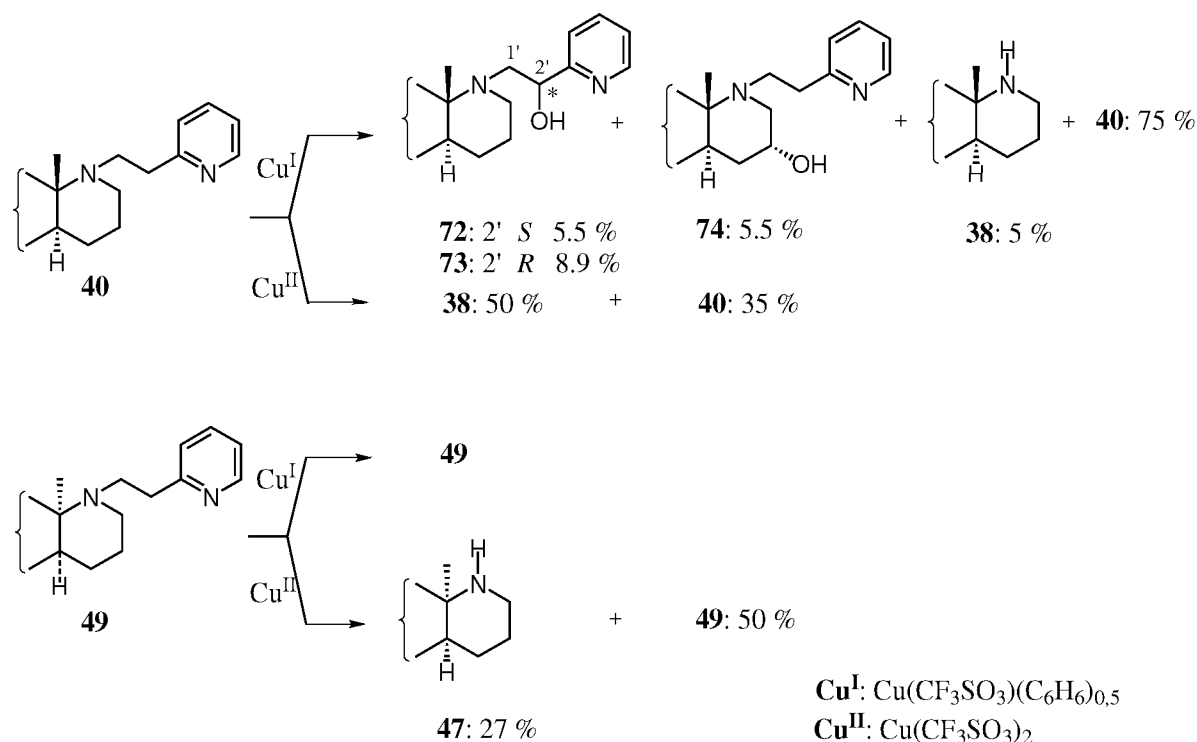
2.3.2.1. A D-homoösztron-származékokon (**40**, **49**) végzett hidroxilezési kísérletek

A **40** és a **49** D-homoösztron-származékoknak, mint kétfogú ligandumoknak réz-komplex által közvetített hidroxilezését vizsgáltuk. Mind a réz(I)-, mind a réz(II)-komplexeiből kiinduló módszert kipróbáltuk. Fontosnak tartottuk, hogy ezen ligandumok esetén is a komplexképzésben részt vevő amin-nitrogén közvetlenül királis szénatomhoz kapcsolódjon.

A 2-piridil-etil szubsztituált *normál*-sorbeli szteroid (**40**) és réz(I)-triflát — $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)(\text{C}_6\text{H}_6)_{0,5}$ — tetrahidrofurános barna oldata O_2 hatására sötétzöldre változott, a ezt a komplexet három nap múlva vizes ammónium-hidroxid oldattal elbontottuk. A reakció végül termékelegyhez vezetett. Kromatográfiás tisztítással 75 %-nyi változatlan ligandumhoz (**40**) jutottunk (2.23. ábra) és 5 %-os hozammal nyertük a szekunder-aminoszteroidot (**38**), amely a 2-piridil-etil-oldalláncon bekövetkező α -hidroxileződés, majd az azt követő, könnyen lejátszódó hidrolízis eredménye. Két, oldalláncban hidroxileződött diasztereomer alkohol, a (2*S*)- illetve (2*R*)-3-metoxi-*N*-[2-(2-piridil)-2-hidroxil-etil]-17a-aza-D-homoösztra-1,3,5(10)-trién (**72** és **73**) keletkezett a ligandum (**40**) piridingyűrű melletti metilénecsoportjának β -hidroxileződése révén (5,5 illetve 8,9 %-os termeléssel). Egy további vegyületet izoláltunk még (**74**), amely a HRMS mérések alapján a két diasztereomer alkohol (**72** és **73**) izomerjének bizonyult.⁶¹

A **72** és **73** diasztereomer pár szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok elemzésével határoztuk meg. Az újonnan keletkezett sztereogén centrum konfigurációját a 2'*R*-hidroxil-szubsztituált ligandum (**73**) röntgenkristallográfiás elemzésével tudtuk megadni (2.24. ábra).

A harmadik izomer, a 16 α -hidroxi-3-metoxi-*N*-[2-(2-piridil)-etil]-17a-aza-D-



2.23. ábra.

homoösztra-1,3,5(10)-trién (**74**) szerkezetét szintén ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiával igazoltuk. Az NMR spektrumokban megjelenő jelek (^1H -NMR: 3,85 ppm, ^{13}C -NMR: 65,1 ppm) egy CH-OH-csoport megjelenését mutatják. Az MS vizsgálatok alapján valószínűsíteni lehetett, hogy a szteroid törzsön változás történt, és a 2-piridil-etil-oldallánchoz tartozó NMR jelek is ezt támasztották alá. Szelektív TOCSY vizsgálat során a proton spektrumban 3,85 ppm-nél megjelenő jel besugárzása és a kapcsolási állandók vizsgálata is a $\text{CH}_2\text{--C(H)OH--CH}_2\text{--CH}$ rendszer meglétét tette bizonyossá, amelyben a hidroxilcsoport melletti proton ekvatoriális térállású. Tehát 16α -helyzetbe épült be az új hidroxil-funkció.

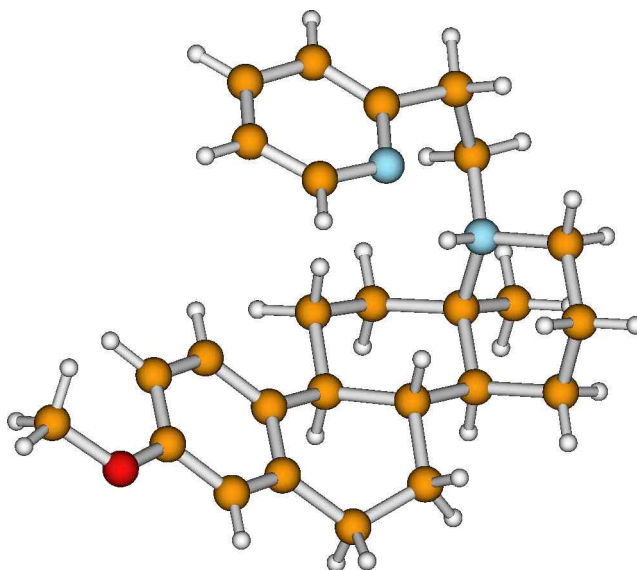
Bár viszonylag kis hozammal sikerült előállítani a hidroxilezett származékokat (**72–74**), mégis nagy jelentőségűek. A két diasztereomer alkohol (**72** és **73**) keletkezése az eltérő konformációjú oldallánccal és különböző komplex konformációval volt magyarázható, amint ez a sztereokémiai modelleken is megmutatható. Hasonlót tapasztaltunk párhuzamosan futó kísérleteink során, 17β -(*N*-metil-*N*-2-piridilalkil)-

Összehasonlítottuk az eltérő módon elkészített ligandum-réz(I)-oxigén koordinációs vegyületek oxidációs viselkedését. A réz(II)-vegyületből kiinduló módszer főként α -hidroxileződéshez vezetett. Réz(I)-komplex felhasználásával azonban az összes hidroxilezett termék 25 %-ot tett ki csupán. Ennek többsége β -hidroxilezett terméknek bizonyult és csupán 5 %-nyi volt az α -hidroxileződés eredménye (vagyis egytizede a réz(II)-vel tapasztaltnak).

Az *epi*-sorbeli ligandummal (49), amelyet *cisz*-anellációjú szubsztituált piperidinszármazéknak is tekinthetünk, az előzőekkel megegyező módon koordinációs vegyületeket hoztunk létre mind réz(I)-, mind réz(II)-komplexekkel tetrahidrofuranban. A komplexek képződésére a jellemző színváltozásokból következtettünk. Réz(I)-vegyületet alkalmazva a kiindulási anyagot nyertük vissza. Réz(II)-t használva a kiindulási komplex szintéziséhez 50 %-ban a kiindulási anyagot és 27 %-ban az α -hidroxileződés termékét, a szekunder-aminoszteroidot (47) sikerült elválasztani és ezek mellett elenyésző mennyiségű, bonyolult összetételű, nem azonosított termékegyet kaptunk.

Elmondható, hogy a 13α -szteroid-ligandum (49) nehezebben hidroxilezhető, mint a *normál*-sorbeli párja (40). A HPF_6 -só röntgenkristallográfiás képén (2.25. ábra) láthatóak az *epi*-ligandumnak (49) a *normál*-sorbeli párjától (40) (2.24. ábra) eltérő szterikus viszonyai, amelyek a hidroxilezéssel szembeni eltérő aktivitásért tehetők felelőssé.

A réz közvetítette molekuláris oxigén hatására lejátszódó hidroxilezési reakciókat összehasonlítva, amelyekben a szteroid ligandum tartalmazta a 17β -*N*-alkil-*N*-(2-piridil-alkil)-aminocsoportot (29–32),⁵¹ vagy a terciér aminocsoportot, mint a szteránvázat alkotó gyűrűk részét (40, 49), azt mondhatjuk, hogy a ligandum felépítésének, és konfigurációs viszonyainak döntő hatása volt a reakció kimenetelére. Emellett a ható komplex előállításának módja is meghatározó volt. További kísérletek tovább bővíthetik ismereteinket ezekről az érdekes reakciókról, különösen fontosak a nem aktivált metilencsoportok hidroxilezési lehetőségei.



2.25. ábra. A 3-metoxi-*N*-[2'-(2''-piridil)-etil]-17a-aza-13a-D-homoösztra-1,3,5(10)-trién (**49**) HPF₆-sójának röntgenkristallográfiás felvétele

2.3.2.2. A D-szekoösztron-származékokon (**63**, **69**) végzett hidroxilezési kísérletek

A két imino-származék, a (17*E*)-3-metoxi-17-*N*-[(2-piridil)-metil]-imino-16,17-szekoösztra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (**63**) és a (17*E*)-3-metoxi-13 α -*N*-[(2-piridil)-metilén]-amino-16,17-szeko-17-aza-ösztra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (**69**) réz(I) és réz(II)-vegyülettel történő komplexképzési képességét is vizsgáltuk. Arra voltunk kíváncsiak, hogy történik-e a korábbiakban leírttal analóg O₂ aktiválás, hidroxilezés.

A ligandumok fontos tulajdonsága, hogy a komplexképzésben résztvevő imin-nitrogén közvetlenül királis tercier szénatomhoz kapcsolódik. Így nem kellett számolnunk a szteroid irányában bekövetkező α -hidroxileződéssel, mint az esetleges termékelegyet tovább bonyolító tényezővel.

A 17-imino-szekoösztratrién-származék (**63**) kelátképző része hasonló a fentebb már említett gyűrűs imino-szteroidéhoz (**33**), így γ -hidroxileződés lejátszódására számíthattunk a 12-es, 14-es vagy 18-as szénatomokon.⁵¹

A 13 α -helyzetben szubsztituált szekoösztratrién-származék (**69**) C=N kettőskötése konjugációban van a piridin gyűrűvel. A 15-ös helyzetű szénatom megfelelően közelinek tűnt ahhoz, hogy γ -hidroxileződés játszódhasson le, amely így egy aktivált

metilénecsoponton menne végbe.

A nitrilcsoport reakciót befolyásoló hatását nehéz volt előre eldönteni. Egyrésztől aktiválja a C-15-ös metilénecsoportot, másrésztől a réz-komplekxképzésben való résztvételével gátolhatja a molekuláris oxigén megkötését illetve aktiválását.

A 17-imino-szekoszteroidból (**63**) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ -tal sárga színű koordinációs vegyület képződött diklórmétánban. Ennek O_2 -nel való reakciójával zöld oldathoz jutottunk, amelyet ammónium-hidroxiddal kezeltünk. A kapott termékelegyet tömegspektrometriásan vizsgáltuk. A jelentősebb csúcsok 406 [63+ H_2O +H], 388 [63+H] és 315 [52+ NH_3 +H] voltak, amelyből az imino- illetve nitrilcsoport parciális hidrolízisére illetve ammonolízisére következtethetünk. A hidroxileződésre utaló jel nem volt látható. Kromatográfiás elválasztás után a kiindulási szekoszteroidhoz (**63**, 34 %), az elhidrolizált ligandumhoz (**52**, 12 %) és egy polárisabb, számos összetevőből álló frakcióhoz jutottunk.⁸³

A 17-imino-szekoszteroidon (**63**) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$ -tal is végrehajtva a hidroxilezési kísérletet az előző fejezetben leírtak szerint, ugyanazt kaptuk eredményül, mint az itt leírt réz(I)-vegyület alkalmazása során. Az egyetlen különbség a tömegspektrumban látható, ahol újabb csúcsként megjelenik a 320 [52+Na] jel is.

A hidroxilezési kísérletet a közvetlen királis szénatomhoz kapcsolódó iminocsoporttal rendelkező ligandumból (**69**) és $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ -ból kiindulva is végrehajtottuk. A keletkezett barna réz(I)-szteroid-komplex O_2 hatására zöldesbarna csapadékos oldatot adott. A tömegspektrum fő jelei 396 [69+Na], 374 [69+H] és 295 [61+H] voltak, bár kis aktivitású jelként látható volt a 412 [69+16+Na] csúcs is, mely szerint feltehetően képződhetett hidroxilezett származék is. Preparatív vékonyrétegkromatográfiás tisztítás után 56 %-os hozammal tudtuk a kiindulási szekoszteroidot (**69**) regenerálni.⁸³

Eredményeink azt mutatták, hogy a 16,17-szekoszteroidok nitril-funkcióscsoportja kedvezőtlen hatással van a réz közvetítésével lejátszódó hidroxilező folyamatokra. A vegyületek az alkalmazott körülmények között nem stabilak, továbbá mellékreakciókban vehetnek részt, így gátolva a tervezett ligandum-hidroxilezéseket.

Összehasonlítottuk a munkacsoport párhuzamosan folyó kísérleteinek eredményeit. A merevebb vázzal rendelkező 17-iminometil-2-piridin-ösztron-származék

(**33**) a 12β -helyzetben regio- és sztereoszelektíven volt hidroxilezhető réz által aktivált molekuláris oxigénnel.⁵¹ A szintén viszonylag merev konformációjú D-homoszteroidszármazékainkkal (**40**, **49**) képzett kétfogú komplexek is hidroxilezhetőek voltak, α - és β -helyzetben hidroxilezett termékek képződtek. Ezzel szemben a flexibilisebb 17-aza-(2-piridil-metil)-imino ligandum (**63**) hidroxilezése mind réz(I)-, mind réz(II)-vegyületből kiinduló módszerrel sikertelennek bizonyult. Ez arra mutat, hogy az oxidációban résztvevő C–H molekularész, és az aktív réz-oxigén komplex egy jól meghatározott térszerkezetű adduktot kell, hogy alkosson.

A nitrogént a 13α -helyzetben hordozó imino-szekoszteroid (**69**) sem volt az adott körülmények között hidroxilezhető. A kísérletek nemkívánatos lefutásáért feltehetően a nitrilcsoport jelenléte volt felelős, ennek eldöntéséhez további hasonló, de nitril-funkcióval nem rendelkező ligandumok vizsgálata nyújthat segítséget.

3 Kísérleti rész

3.1. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat *Kofler*-blokkon mértük.

A fajlagos forgatóképesség meghatározását Polamat-A polariméterrel (Carl Zeiss Jena) végeztük kloroformban, a forgatóképesség értékeket $10 \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ egységben adtuk meg.

A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok felvétele Bruker DRX 500, DRX 400 illetve AMX 300 készüléken történt (^1H -NMR esetén TMS-t, ^{13}C -NMR esetén pedig CDCl_3 triplett jelét — $\delta = 77,0 \text{ ppm}$ — használva belső standardként).

Az IR spektrumok Impact 400 spektrométerrel (NICOLET) ATR módszerrel lettek felvéve.

A tömegspektrumok Varian MAT 311A vagy AMD 402 Intectra készülékkel készültek EI, DEI, DCI illetve ESI ionizációs technikával.

A röntgenfelvételeket Nonius Kappa CCD illetve Stoe-Huber-Siemens diffraktométerrel vették fel, $\text{Mo K}\alpha$ besugárzással. A szerkezet-felderítéshez SHELXS és SHELXL-97 programot használtak. Az értekezésben látható szerkezetek a röntgenkrisztallográfiás mérések által szolgáltatott Descartes-féle koordináták felhasználásával, MOLDEN⁸⁴ programmal készültek.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) követtük. Kieselgel 60 F254 (MERCK) 0,2 mm-es rétegvastagságú alumínium lapot használtunk. A kromatogramokat jóddal és foszformolibdénsavas lefúvóreagenssel (azaz 2,5 g $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \times \text{H}_2\text{O}$, 25 cm^3 85 %-os H_3PO_4 és 25 cm^3 H_2O oldatával) és az ezt követő 10 perces 100–120 °C-os melegítéssel hívtuk elő.

Az R_f értékeket 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben észlelt foltok alapján állapítottuk meg.

A reakciótermékek tisztítását 40–60 μm szemcseméretű Kieselgel 60-nal (MERCK) töltött oszlopon, illetve preparatív vékonyréteg-kromatográfiás lapokon (70 ml víz és 30 g Kieselgel)g felvitele üveglapokra kb. 1 mm-es rétegvastagságban) végeztük.

Az elemi analízis méréseket Perkin-Elmer CHN 2400, CHNO-Rapid (HERA-EUS) illetve CHNS-932 (LECO) készülékeken végezték. Vegyületeink szén és hidrogén analízis adatainak mért és számított értékei a hibahatárokon belül megegyeznek egymással.

3.2. Részletes kísérleti rész

3 β -Hidroxi-16 α -metoxi-5-pregnén-20-on (6d)

Pregnadienolonból (4a) a *Julian*¹⁵ és *Kirk*¹⁶ irodalomban található leírása szerint előállítottuk a 3 β ,16 α -diacetoxi-5-pregnén-20-ont (6c) (Op: 174–176 °C, irod.⁸⁵ 173 – 175 °C), $[\alpha]_D^{20} = -37$). 150 mg (0,36 mmol) 6c 15 ml metanolos oldatához 50 mg kálium-hidroxidot adtunk, 10 órán át kevertük, majd vízzel elhígítottuk és (NH₄)₂SO₄-tal telítettük. A kivált csapadékot szűrtük és vízzel mostuk. 10 % etil-acetát/diklórmetán eleggyel történő kromatografálással 25 mg (22 %) pregnadienolont (Op. 206 – 209 °C, irod.⁸⁶ 210 °C; $[\alpha]_D^{20} = -33$, irod.⁸⁶ -34; a ¹H-NMR spektrum megegyezik az irodalomban közöltekkel⁸⁷), és 69 mg (55 %) 6d-t nyertünk.

(20R)-3 β ,16 α -Diacetoxi-20-hidroxi-pregn-5-én (7a) és

(20S)-3 β ,16 α -diacetoxi-20-hidroxi-pregn-5-én (8a)

2,21 g (5,3 mmol) 6c 150 ml etanolos 0 °C-os oldatához brómtimolkék indikátor jelenlétében 2,0 g KBH₄-et adtunk kis részletekben. A redukcióval párhuzamosan etanol/ecetsav (1:1) oldatát adtuk a reakcióelegyhez, amellyel a pH értékét 6 körül tartottuk. A reakció lejátszódását követően (VRK) vizet adtunk az elegyhez és híg sósavval átsavanyítottuk. A csapadékot szűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk. A nyers terméket (1,88 g, 85 %) 5 % etil-acetát/diklórmetán oldószereleggyel kromatografáltuk. Először a 20R-hidroxi-származékot (7a) kaptuk meg (1,61 g, 72 %, Op. 189 – 192 °C, irod.⁸⁸ 192 – 194 °C; $[\alpha]_D^{20} = -139$, irod.⁸⁸ -125, dioxán;

az NMR spektrumok megegyeztek az irodalomban leírtakkal^{20,89}). Ezt követően a 20*S*-hidroxi-származék (**8a**) eluálódott (86 mg, 4 %).

(20*R*)-3 β ,16 α -Diacetoxi-20-*p*-toluolszulfoniloxi-pregn-5-én (7b**)**

20 ml vízmentes piridinben feloldottunk 1,57 g (3,76 mmol) **7a**-t és 1,5 g (7,8 mmol) *p*-toluolszulfonsav-klorid 10 ml piridines oldatát adtuk hozzá cseppenként. Ezt követően 24 órán át állni hagytuk, majd 10 ml kénsav és 100 g jég keverékére öntöttük. A csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk, majd 3 % etil-acetát/kloroform eleggyel kromatografáltuk, és végül kloroform/petroléterből átkristályosítottuk. Így 1,91 g (89 %) **7b**-hez jutottunk.

(20*S*)-3 β ,16 α -Diacetoxi-20-*p*-toluolszulfoniloxi-pregn-5-én (8b**)**

2 ml vízmentes piridinben feloldottunk 100 mg (0,24 mmol) **8a**-t és 0,1 g (0,5 mmol) *p*-toluolszulfonsav-klorid 1 ml vízmentes piridines oldatát csepegtettük hozzá. 24 órán át állni hagytuk, majd ezután 1 ml kénsav és 10 g jég keverékére öntöttük. A csapadékot szűrtük, vízzel mostuk, szárítottuk és 5 % etil-acetát/diklórmétán eleggyel kromatografáltuk, végül acetonból átkristályosítottuk. Így 99 mg (73 %) **8b**-hez jutottunk.

(20*S*)-3 β ,16 α ,20-Trihidroxi-pregn-5-én (8c**)**

100 mg (0,24 mmol) **8a**-t feloldottunk 30 ml metanolban és 50 mg kálium-hidroxid 5 ml metanolos oldatát öntöttük hozzá. 1 órán át szobahőmérsékleten állni hagytuk, ezt követően vízzel elhígítottuk. A kiváló csapadékot szűrtük, szárítottuk (72 mg) és metanolból átkristályosítottuk. 38 mg (48 %) **8c**-hez jutottunk.

***transz*-3 β -Hidroxi-16,17-szekopregna-5,17(20)-dién-16-al (**9a**)**

1,7 g (3,0 mmol) **7b**-t szuszpendáltunk 100 ml 1 % -os kálium-hidroxidot tartalmazó metanolban. A szuszpenziót enyhén megmelegítettük (50 °C). A reakció 5 perc alatt lejátszódott. A kitisztult oldatot 250 g jégre öntöttük és híg sósavval semlegesítettük. A kicsapódott terméket szűrtük, vízzel mostuk és megszártítottuk. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk 15 % etil-acetát/kloroformmal (775 mg, 82 %).

transz-3 β -Acetoxi-16,17-szekopregna-5,17(20)-dien-16-al (9b)

600 mg (1,9 mmol) **9a**-t 1 ml ecetsav-anhidrid és 1 ml piridin elegyével acetileztünk. Egy éjszakán át állni hagytuk szobahőmérsékleten, majd 50 g jégre öntöttük. A csapadékot szűrtük, vízzel mostuk és szárítottuk. Metanolból történő átkristályosítással nyertük a 3 β -acetoxi-szekoszteroidot (**9b**, 475 mg, 70 %).

transz-3 β -Acetoxi-16,17-szekopregna-5,17(20)-dién-16-al-dimetil-acetál (9c)

50 mg (0,14 mmol) **9b**-t és 5 mg *p*-toluolszulfonsavat feloldottunk 5 ml metanolban. Egy óra elteltével a reakcióelegyet 100 ml jeges vízre öntöttük. A kivált csapadékot szűrtük, vízzel mostuk és a szárítást követően metanolból átkristályosítottuk (45 mg, 80 %).

A: A *Diels-Alder*-típusú termékek (14a–20a) és a D-homoszteroid (21a) általános előállítása

359 mg (1,0 mmol) **9b**-t a megfelelő anilinnel együtt (**10–13**, 1,1 mmol) feloldottunk 10 ml diklórmétánban és az oldatot nitrogén atmoszférában 150 mg 4 Å pórusméretű molekulaszűrővel együtt 1,5 órán át forraltuk. Ezután a molekulaszűrőt kiszűrtük és 0 °C-ra hűtöttük le az oldatot, amelyhez BF₃·OEt₂ 1 M-os diklórmétános oldatát (1 ml, 1,0 mmol) adtuk kis részletekben. A reakció teljes lejátszódását követően telített NaHCO₃ oldatot adtunk hozzá és a keveréket 3 × 15 ml diklórmétánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat telített NaCl oldattal mostuk, izz. Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyerstermékeket (**14a–21a**) oszlopkromatográfiás elválasztással tisztítottuk.

B: A 14a–21a, 14c–21c vegyületek *Zemplén* szerinti dezacetilezése

0,25 mmol szteroidot (**14a–21a**, **14c–21c**) 25 ml metanolban szuszpendáltunk és 5 ml metanolban oldott 25 mg (0,46 mmol) NaOCH₃-ot adtunk hozzá. Az elegyet a reakció teljessé válásáig kevertük, majd víz hozzáadásával, a kivált csapadék szűrésével, mosásával és szárításával feldolgoztuk. A nyers termékeket (**14b–21b**, **14d–21d**) oszlopkromatográfiásan illetve átkristályosítással tisztítottuk.

C: A 3 β -acetoxi-N-acetil vegyületek (14c–20c) szintézise

10 ml ecetsav-anhidridben feloldottunk 1,0 mmol szteroidot (14a–20a) és 1,0 g (10,2 mmol) kálium-acetátot. Az oldatot 80 °C-ig melegítettük (14a és 18a 1 óra, 15a, 16a, 19a és 20a 3 óra, 17a 6 óra). A képződött sötét színű reakcióelegyhez 30 ml vizet adtunk, 3 $\times$ 30 ml diklórmetánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat 2 $\times$ 30 ml telített NaCl oldattal mostuk, izz. Na₂SO₄-tal szárítottuk és bepároltuk. A termékeket (14c–20c) oszlopkromatográfiásan illetve átkristályosítással tisztítottuk.

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -acetoxi-4'-metil-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (14a) és**1',4',16,17-tetrahidro-3 β -acetoxi-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (18a)**

359 mg (1,0 mmol) D-szekoszteroidot (9b) 0,1 ml (1,1 mmol) anilinnel (10) reagáltattunk az „A” általános eljárás szerint. A nyers terméket diklórmetánnal kromatografáltuk. Először a 16 α ,17 α terméket (18a, 51 mg, 12 %) eluáltuk, ezt követően nyertük a 16 β ,17 α -származékot (14a, 343 mg, 79 %).

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -acetoxi-4'-metil-6'-metoxi-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (15a) és**1',4',16,17-tetrahidro-3 β -acetoxi-4'-metil-6'-metoxi-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (19a)**

359 mg (1,0 mmol) D-szekoszteroidot (9b) 135 mg (1,1 mmol) *p*-metoxi-anilinnel (11) reagáltattunk az „A” általános eljárás szerint. A nyers terméket 5 % etil-acetát/diklórmetán eluenssel kromatografáltuk. Így először 87 mg (19 %) 16 α ,17 α -termék (19a) eluálódott, majd 331 mg (71 %) 16 β ,17 α -származékot (15a) kaptunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -acetoxi-6'-bróm-4'-metil-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (16a) és**1',4',16,17-tetrahidro-3 β -acetoxi-6'-bróm-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (20a)**

359 mg (1,0 mmol) D-szekoszteroidot (9b) 189 mg (1,1 mmol) *p*-bróm-anilinnel (12) reagáltattunk az „A” általános eljárás szerint. A termékelegyet diklórmetánnal kro-

matografáltuk. Először a $16\alpha,17\alpha$ termék (**20a**, 82 mg, 16 %) eluálódott, majd a $16\beta,17\alpha$ -származék (**16a**, 395 mg, 77 %).

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -acetoxi-4'-metil-6'-nitro-(16 $\beta,17\alpha$)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (17a) és

3 β -acetoxi-17 $\alpha\beta$ -fluor-17 α -metil-16 β -[N-(4'-nitro)-fenil]-amino-D-homo-5-androsztén (21a)

359 mg (1,0 mmol) D-szekoszteroidot (**9b**) 152 mg (1,1 mmol) *p*-nitro-anilinnel (**13**) reagáltattunk az „A” általános eljárás szerint. A termékelegyet 25 % *t*-butil-metil-éter/petroléter eluenssel kromatografáltuk. Először a $16\alpha,17\alpha$ terméket (**21a**, 61 mg, 12 %) izoláltuk, majd a $16\beta,17\alpha$ -származék (**17a**, 347 mg, 73 %) eluálódott.

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -hidroxi-4'-metil-(16 $\beta,17\alpha$)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (14b)

A 3-acetoxi-származékot (**14a**, 108 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint de-zacetileztük. Metanolból történő átkristályosítással 169 mg (70 %) **14b**-t nyertünk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetil-3 β -acetoxi-4'-metil-(16 $\beta,17\alpha$)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (14c)

A dihidroxi-származékot (**14a**, 434 mg, 1,0 mmol) a „C” általános eljárás szerint acileztük. Oszlopkromatográfiás tisztítása (10 % *t*-butil-metil-éter/diklórmetán) 428 mg (90 %) **14c**-t eredményezett.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetil-3 β -hidroxi-4'-metil-(16 $\beta,17\alpha$)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (14d)

A diacetátot (**14c**, 119 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint elhidrolizáltuk. Diklórmetán/petroléterből történő átkristályosítással 101 mg (93 %) **14d**-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -hidroxi-4'-metil-6'-metoxi-(16 $\beta,17\alpha$)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (15b)

A 3-acetoxi-származékot (**15a**, 116 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint de-zacetileztük. Oszlopkromatográfiásan, 20 % *t*-butil-metil-éter/diklórmetán eluenssel tisztítottuk a terméket, így 67 mg (63 %) **15b**-t nyertünk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetyl-3 β -acetoxi-4'-metil-6'-metoxi-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (15c)

A dihidroxi-származékot (15a, 464 mg, 1,0 mmol) a „C” általános eljárás szerint acileztük. Metanolból történő átkristályosítással 396 mg (78 %) 15c-t kaptunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetyl-3 β -hidroxi-4'-metil-6'-metoxi-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (15d)

A diacetátot (15c, 126 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint elhidrolizáltuk. Diklórmétán/petroléterből történő átkristályosítással 90 mg (78 %) 15d-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-6'-bróm-3 β -hidroxi-4'-metil-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (16b)

A 3-acetoxi-származékot (16a, 128 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint dezacetileztük. Acetonból történő átkristályosítással 108 mg (92 %) 16b-t nyertünk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetyl-3 β -acetoxi-6'-bróm-4'-metil-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (16c)

A dihidroxi-származékot (16a, 523 mg, 1,0 mmol) a „C” általános eljárás szerint acileztük. Oszlopkromatográfiás tisztításával (5 % etil-acetát/diklórmétán) 427 mg (77 %) 16c-t kaptunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetyl-6'-bróm-3 β -hidroxi-4'-metil-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (16d)

A diacetátot (16c, 136 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint elhidrolizáltuk. Diklórmétán/petroléterből történő átkristályosítással 109 mg (85 %) 16d-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -hidroxi-4'-metil-6'-nitro-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (17b)

A 3-acetoxi-származékot (17a, 120 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint dezacetileztük. Metanolból történő átkristályosítással 87 mg (79 %) 17b-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetil-3 β -acetoxi-4'-metil-6'-nitro-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (17c)

A dihidroxi-származékot (17a, 479 mg, 1,0 mmol) a „C” általános eljárás szerint acetileztük. Oszlopkromatográfiás tisztítása (50 % *t*-butil-metil-éter/petroléter) 427 mg (82 %) 17c-t eredményezett.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetil-3 β -hidroxi-4'-metil-6'-nitro-(16 β ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (17d)

A diacetátot (17c, 130 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint elhidrolizáltuk. Az így kapott 17b és 17d keveréket oszlopkromatográfiásan 10 % *t*-butil-metil-éter/diklórmétán eluenssel elválasztottuk. 96 mg (80 %) 17b-t, majd 11 mg (9 %) 17d-t izoláltunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -hidroxi-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (18b)

A 3-acetoxi-származékot (18a, 108 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint dezacetileztük. Oszlopkromatográfiás elválasztással (10 % etil-acetát/diklórmétán) 70 mg (71 %) 18b-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetil-3 β -acetoxi-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (18c)

A dihidroxi-származékot (18a, 434 mg, 1,0 mmol) a „C” általános eljárás szerint acetileztük. Metanolból történő átkristályosítása 423 mg (89 %) 18c-t szolgáltatott.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetil-3 β -hidroxi-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (18d)

A diacetátot (18c, 119 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint elhidrolizáltuk. 30 % Etil-acetát/diklórmétános oszlopkromatográfiás tisztítással 73 mg (67 %) 18d-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-3 β -hidroxi-4'-metil-6'-metoxi-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (19b)

A 3-acetoxi-származékot (19a, 116 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint dezacetileztük. Diklórmétán/petroléterből történő átkristályosítással 100 mg (95 %)

19b-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetyl-3 β -acetoxi-4'-metil-6'-metoxi-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (19c)

A dihidroxi-származékot (19a, 464 mg, 1,0 mmol) a „C” általános eljárás szerint acetileztük. Oszlopkromatográfiás tisztításával (20 % etil-acetát/diklórmétán) 420 mg (83 %) 19c-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetyl-3 β -hidroxi-4'-metil-6'-metoxi-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (19d)

A diacetátot (19c, 126 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint elhidrolizáltuk. 30 % Etil-acetát/diklórmétános oszlopkromatográfiás tisztítással 81 mg (70 %) 19d-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-6'-bróm-3 β -hidroxi-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (20b)

A 3-acetoxi-származékot (20a, 128 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint dezacetileztük. Oszlopkromatográfiás elválasztással (10 % etil-acetát/diklórmétán) 98 mg (83 %) 20b-hez jutottunk.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetyl-3 β -acetoxi-6'-bróm-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (20c)

A dihidroxi-származékot (20a, 513 mg, 1,0 mmol) a „C” általános eljárás szerint acetileztük. Oszlopkromatográfiás tisztítása (20 % etil-acetát/diklórmétán) 377 mg (68 %) 20c-t eredményezett.

1',4',16,17-Tetrahidro-1'-acetyl-3 β -hidroxi-6'-bróm-4'-metil-(16 α ,17 α)-androszta-5,16-dieno[17,16-b]kinolin (20d)

A diacetátot (20c, 136 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint elhidrolizáltuk. 30 % Etil-acetát/diklórmétános oszlopkromatográfiás tisztítással 88 mg (69 %) 20d-hez jutottunk.

3 β -Hidroxi-17 α -fluor-17 α -metil-16 β -[N-(4'-nitro)-fenil]-amino-D-homo-5-androsztén (21b)

A 3 β -acetoxi-D-homosztteroid-származékot (**21a**, 125 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint dezacetileztük. Oszlopkromatográfiás elválasztással (5 % *t*-butil-metiléter/diklórmétán) 95 mg (83 %) **21b**-hez jutottunk.

N-acetil-3 β -acetoxi-17 α -fluor-17 α -metil-16 β -[N-(4'-nitro)-fenil]-amino-D-homo-5-androsztén (21c)

113 mg (0,23 mmol) **21a**-t feloldottunk 15 ml benzolban. 4 ml oldószer ledesztillálása után 1 ml aceton-enolacetátot és 5 mg *p*-toluolszulfonsavat adtunk hozzá és újabb 2 ml benzolt desztilláltunk le (1,5 óra alatt). Miután lehűlt, 20 ml vizet öntöttünk a reakcióelegyhez és 3 $\times$ 20 ml diklórmétánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat 3 $\times$ 20 ml telített NaHCO₃ oldattal mostuk, *izz.* Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A sötétbarna színű terméket 5 % *t*-butil-metil-éter/diklórmétán eluenssel kromatografáltuk (109 mg, 89 % **21c**).

N-acetil-3 β -hidroxi-17 α -fluor-17 α -metil-16 β -[N-(4'-nitro)-fenil]-amino-D-homo-5-androsztén (21d)

A diacetátot (**21c**, 135 mg, 0,25 mmol) a „B” általános eljárás szerint elhidrolizáltuk. Metanolból történő átkristályosítással 110 mg (88 %) **21d**-t kaptunk.

3-Metoxi-17 α -aza-D-homoösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (36) és**3-metoxi-13,17-szekoösztro-1,3,5(10)13(18)-tetraén-16-nitril (37)**

2,0 g (6,7 mmol) szteroid-oximot (**35**) feloldottunk 35 ml *absz.* piridinben és 15 ml *absz.* piridinben oldott 2,0 g (10,5 mmol) *p*-toluolszulfonsav-kloridot adtunk hozzá kis részletekben. 12 óra múlva a reakcióelegyet 120 ml jeges vízre öntöttük, majd sósavval semlegesítettük. Diklórmétánnal extraháltuk, a szerves fázist vízzel mostuk, *izz.* Na₂SO₄-tal szárítottuk és bepároltuk. A kapott termékeket kromatográfiásan választottuk el egymástól. Diklórmétánnal eluáltuk a kevésbé poláris szekosztroidot (**37**, 160 mg, 8 %). Az eluálást 5 % metanol/diklórmétánnal folytatva 1,8 g (90 %) 17 α -aza-homoösztro-származékot (**36**) kaptunk.

3-Metoxi-17a-aza-D-homoösztetra-1,3,5(10)-trién (38)

299 mg (1,0 mmol) **36**-t és 380 mg (2,0 mmol) $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ -ot 10 ml diklórmétánban feloldottunk argon atmoszférában, szobahőmérsékleten, és egy éjszakán át állni hagytuk. A diklórmétánt ledesztilláltuk, a maradékot 20 ml metanolban oldottuk és 380 mg kálium-bórhidriddel redukáltuk 0 °C-on. 3 óra múlva 40 ml jeges vízre öntöttük, diklórmétánnal extraháltuk, telített NaCl oldattal mostuk, *izz.* Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. 10 % metanol/diklórmétánnal kromatografálva ki nyertünk 47 mg (16 %) kiindulási **36**-t, majd 1 % *cc.* NH_4OH /metanollal eluálódott 214 mg (75 %) **38**.

3-Metoxi-N-[(2"-piridil)-acetil]-17a-aza-D-homoösztetra-1,3,5(10)-trién (39)

243 mg (1,4 mmol) 2-piridil-ecetsav hidroklorid, 0,3 ml (1,4 mmol) trietil-amin, 277 mg (1,4 mmol) N,N'-karbonil-diimidazol és 2 ml *absz.* kloroform oldatához 1 ml *absz.* kloroformban oldott 100 mg (0,4 mmol) **38**-t adtunk és egy éjszakán át állni hagytuk. Ezután vizet adtunk az oldathoz és 2 órán át kevertük. A szerves fázist elválasztottuk, vízzel mostuk, *izz.* Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. Oszlopkromatográfiával tisztítottuk etil-acetát eluenssel és diklórmétán/heptánból átkristályosítottuk. 138 mg (92 %) **39**-t kaptunk.

3-Metoxi-N-[2'-(2"-piridil)-etil]-17a-aza-D-homoösztetra-1,3,5(10)-trién (40)

5,6 ml 1 M tetrahidrofurános $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ oldathoz adtuk kis részletekben 162 mg (0,4 mmol) **39** 20 ml tetrahidrofurános oldatát. 2 órán át kevertük szobahőmérsékleten, majd 4 óra hosszat 60 °C-on tartottuk. 6 ml 6 N sósavat csepegtettünk hozzá óvatosan és további 1 órán át melegítettük. Miután szobahőmérsékletűre hűlt, kálium-hidroxiddal átlúgosítottuk. Extraháltuk éterrel, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, *izz.* Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. Az olajos terméket kromatografáltuk 10 % metanol/diklórmétánnal, majd 1 % *cc.* NH_4OH /metanollal eluáltuk. 132 mg (85 %) amint (**40**) kaptunk.

3-Metoxi-N-[(2"-piridil)-metil]-17a-aza-D-homoösztetra-1,3,5(10)-trién-17-on (41)

a) 285 mg aminoszteroid (**36**, 1,0 mmol) 2,5 ml metanolos oldatához adtunk 107 mg (1,0 mmol) 2-piridin-karbaldehydet és 0,06 ml *absz.* ecetsavat (1,0 mmol) 0 °C-

on. Az oldathoz 63 mg NaBH_3CN -ot (1,0 mmol) adtunk és 48 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Ezután ismét 0°C -osra hűtöttük, 6 N sósavat adtunk hozzá és tovább kevertük, míg a gázfejlődés megszűnt. 10 %-os nátrium-hidroxid oldattal átlúgosítottuk, háromszor extraháltuk diklórmétánnal, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítottuk, a szerves oldószert lepároltuk, ami során 365 mg keverékhez jutottunk. A vékonyréteg-kromatogram szerint túlnyomó részt a kiindulási amin (**36**) alkotja a terméket. Kromatográfiás elválasztás után az amint (**36**, 60 %) és a reagens maradványait izoláltuk.

- b) 285 mg aminoszteroidot (**38**, 1,0 mmol) és 107 mg (1,0 mmol) 2-piridin-karbaldehidet (1,0 mmol) 10 ml metanolban feloldottunk és 2 órán keresztül melegítettünk. Miután lehűlt, 63 mg NaBH_3CN -et (1,0 mmol) adtunk hozzá és további 1,5 órán át kevertük. Az elegyhez vizet adtunk és a kiváló fehér csapadékot leszűrtük. A vékonyréteg-kromatogram szerint kevés kiindulási anyag kíséretében számos más termékhez jutottunk. Először kromatografáltunk etil-acetáttal, majd 10 % metanol/etil-acetáttal és metanollal, amely során egy 44 mg tömegű frakcióhoz jutottunk, amelynek megfelelő volt a MS spektruma, az NMR azonban értékelhetetlen volt (emellett 2-hidroximetil-piridin és piridin-2-karbonsav-2 piridil-metilészter keletkezett). Újabb kromatográfiás tisztítás (preparatív TLC, 10 % metanol/diklórmétán) után 14 mg (10 %) *tercier*-aminszármazékhoz (**41**) jutottunk, amely gyorsan bomlott (a fehér szilárd termék sötétbarna olajos anyaggá vált).

13 α -Ösztron-3-metiléter oxim (**43**)⁵⁵

12 ml etanolban oldott 400 mg (1,4 mmol) 13 α -ösztron-3-metilétert, 336 mg (4,7 mmol) hidroxil-amin hidrokloridot, 606 mg (4,7 mmol) nátrium-acetátot 48 órán át forraltunk. A reakcióelegyet lehűtöttük és vízzel elhígítottuk. A csapadékot szűrtük, mostuk, *izz.* Na_2SO_4 -on szárítottuk, bepároltuk és *t*-butil-metil-éterrel kromatografáltuk. 380 mg (91 %) **43**-hoz jutottunk.

**3-Metoxi-17a-aza-13 α -D-homoöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on (44) és
3-metoxi-13,17-szekoöszttra-1,3,5(10)13(18)-tetraén-16-nitril (37),
3-metoxi-13,17-szekoöszttra-1,3,5(10)12(13)-tetraén-16-nitril (45),
3-metoxi-13,17-szekoöszttra-1,3,5(10)13(14)-tetraén-16-nitril (46)**

5 ml *absz.* piridinben oldott 898 mg (4,7 mmol) *p*-toluolszulfonsav-kloridotadtunk kis részletekben 898 mg (3,0 mmol) **43** 10 ml *absz.* piridines oldatához. 12 óra múlva a reakcióelegyet 50 ml jeges vízre öntöttük, majd kénsavval semlegesítettük. A csapadékot szűrtük, szárítottuk és a kapott termékeket szilikagél oszlopon kromatografáltuk. Diklórmétánnal eluáltuk a kevésbé poláris szekosztteroid keveréket (**37**,⁵⁸ **45**, **46**,⁵⁹ 348 mg, 3 %, 19 %, 19 %). Az eluálást 10 % metanol/diklórmétánnal folytatva kaptuk a polárisabb terméket (**44**, 479 mg, 53 %).

3-Metoxi-17a-aza-13 α -D-homoöszttra-1,3,5(10)-trién (47)

30 ml tetrahidrofuránban oldott 299 mg (1,0 mmol) **44**-hez argon atmoszférában 6,0 ml (6,0 mmol) 1 M LiAlH₄ tetrahidrofurános oldatátadtuk. 1 napig forraltuk, majd 0 °C-ra hűtöttük és pár csepp vizes tetrahidrofuránt, majd 6 ml vizetadtunk hozzá. A csapadékot szilikagél rétegen szűrtük és a szűrletet bepároltuk (256 mg, 93 % nyers terméket kaptunk). A terméket **47** 10 % metanol/diklórmétánnal, majd 1 % *cc.* NH₄OH/metanollal eluáltuk (211 mg, 76 %).

3-Metoxi-N-[(2"-piridil)-acetil]-17a-aza-13 α -D-homoöszttra-1,3,5(10)-trién (48)

1,39 g (8,0 mmol) 2-piridil-ecetsav-hidroklorid, 1,8 ml (2,0 mmol) trietil-amin, 1,3 g (2,0 mmol) N,N'-karbonil-diimidazol és 10 ml *absz.* kloroform oldatához 6 ml *absz.* kloroformban oldott 571 mg (2,0 mmol) **47**-etadtunk és egy éjszakán át állni hagytuk. Ezután 16 ml vizetadtunk az oldathoz és 2 órán át kevertük. A szerves fázist elválasztottuk, mostuk vízzel, *izz.* Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. Oszlopkromatográfiával tisztítottuk etil-acetát eluenssel és diklórmétán/petroléterből átkristályosítottuk. 664 mg (82 %) **48**-t kaptunk.

3-Metoxi-*N*-[2'-(2''-piridil)-etil]-17a-aza-13 α -D-homoöszttra-1,3,5(10)-trién (49)

5,6 ml 1 M tetrahidrofurános $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ oldathoz kis részletekben adtuk 162 mg (0,4 mmol) **48** 20 ml tetrahidrofurános oldatát. 2 órán át kevertük szobahőmérsékleten, majd 4 óra hosszat 60 °C-on tartottuk. Óvatosan 6 ml 6 N sósavat csepegtettünk hozzá és további 1 órán át melegítettük. Miután az oldat szobahőmérsékletűre hűlt, kálium-hidroxiddal átlúgosítottuk. Éterrel extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, izz. Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A terméket kromatografáltuk, 10 % metanol/diklórmétánnal, majd 1 % cc. NH_4OH /metanollal eluáltuk. 135 mg (87 %) amint (**49**) kaptunk.

3-Metoxi-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril-17-sav (**53**) és 9 α -hidroxi-3-metoxi-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril-17-sav 9,17-lakton (**54**), illetve

3-metoxi-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril-17-savanhidrid (**55**)

a) 3,41 g (11,5 mmol) **52** aldehidet feloldottunk 250 ml acetonban. Jeges hűtés mellett 11,5 ml *Jones*-reagenst (8 N CrO_3 cc. H_2SO_4 -as oldatát) adtunk hozzá csepenként. 20 perc múlva 3 ml *i*-propil-alkoholt adtunk hozzá és még 10 percig kevertük a csapadékos elegyet. 250 ml jeges vízre öntöttük, diklórmétánnal extraháltuk, vízzel mostuk, izz. Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. Ezáltal **53** és **54** keverékéhez jutottunk (3,27 g), amelyet oszlopkromatográfiásan választottunk el: 5 % *t*-butil-metil-éter/diklórmétánnal eluálva 0,39 g (11 %) laktonhoz **54** jutottunk. Tovább folytatva az elválasztást 10 % *t*-butil-metil-éter/diklórmétánnal 2,44 g (68 %) **53**-t nyertünk.

b) 2,5 ml *absz.* piridinben oldott 575 mg (3,02 mmol) *p*-toluolszulfonsav-kloridot kis részletekben 575 mg (1,84 mmol) **50** 5,5 ml *absz.* piridines oldatához adtunk és 60 °C-ra melegítettük. 36 órával később a reakcióelegyet 50 ml híg kénsavas vízre öntöttük (4 ml H_2SO_4). Diklórmétánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat mostuk vízzel, izz. Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A termékeket oszlopkromatográfiásan választottuk el. Diklórmétánnal 53 mg (10 %) **55** eluálódott, majd 10 % metanol/diklórmétánnal 429 mg (74 %) **53**-et izoláltunk.

c) 223 mg (0,7 mmol) **50**-t 5 ml *absz.* diklórmétánban argon atmoszférában kevertünk. Az oldathoz 0,2 ml (2,1 mmol) TiCl_4 -ot adtunk 0 °C-on. A sötétbarnává vált oldatot 8 órán át kevertük és 10 óráig forraltuk. 1 ml vizes étert és 10 ml vizet adtunk a kihűlt reakcióelegyhez, ezután éterrel extraháltuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A terméket 10 % metanol/diklórmétán eluenssel vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk. 163 mg (73 %) **53**-hez jutottunk.

9 α -Hidroxi-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril-17-sav 9,17-lakton (54)

100 mg (0,34 mmol) **52**-et feloldottunk 83 ml acetonban és szobahőmérsékleten csepenként 1 ml *Jones*-reagenst adtunk hozzá. 20 perc múlva 0,5 ml *i*-propil-alkoholt adtunk hozzá és még 10 percig kevertük a csapadékos elegyet. 10 ml jeges vízre öntöttük, háromszor extraháltunk diklórmétánnal, vízzel mostuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk (a vékonyréteg-kromatogram szerint a reakció teljes mértékben lejátszódott, **52**-et szolgáltatva). 5 % *t*-butil-metiléter/diklórmétánnal kromatografálva 61 mg (58 %) laktonhoz **54** jutottunk.

17 β -Hidroxi-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trien-16-on (56)

223 mg (0,7 mmol) **50**-t feloldottunk 30 ml etanolban. 6 ml etanolos sósavoldatot ($\text{EtOH:cc. HCl} = 1:1$) és 2,8 ml 15 % *aq.* TiCl_3 (3,1 mmol) oldatot adtunk hozzá argon atmoszférában. A lila oldat fehér csapadékosná válik. 8 órán át kevertük és 10 óráig forraltuk. 100 ml vízre öntöttük, háromszor extraháltuk diklórmétánnal, Na_2SO_4 -tal szárítottuk és bepároltuk. A maradékot 10 % *t*-butil-metil-éter/diklórmétánnal oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, így 145 mg (68 %) **56**-at kaptunk. Az NMR spektrumok megegyeznek az irodalomban megadottal.⁷⁴

3-Metoxi-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trién-16-nitril-17-savklorid (57)

A 626 mg szteroidkarbonsavat (**53**, 2,0 mmol) 10 ml *absz.* benzolban feloldottuk. Ehhez az oldathoz 6 ml diklórmétános 2 M oxalil-klorid oldatot (12 mmol) és 2 csepp dimetil-formamidot adtunk argon atmoszférában, majd szobahőmérsékleten 3 órán át kevertük. Ezután az oldószert ledesztilláltuk és a maradékot kétszer újra feloldottunk *absz.* benzolban és teljesen bepároltuk. Az így nyert narancssárga olajos terméket (**57**, 664 mg, 100 %) további tisztítás nélkül jellemeztük és a következő

reakciólépésben továbbalakítottuk.

3-Metoxi-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trién-16-nitril-17-amid (58)

331 mg szteroid-savkloridot (**57**, nyerstermék, 1 mmol) 10 ml dioxánban oldottunk és 10 ml 25 %-os vizes ammónia oldattal 10 percig rázogattuk. 80 ml jeges vízre öntöttük és sósav:víz = 1:1 elegyével átsavanyítottuk 3-as pH-júra. A fehér finom por alakú csapadékot szűrtük, vízzel mostuk és megszáritottuk. Methanol/benzolból történő átkristályosítás után 155 mg (41 %) termékhez (**58**) jutottunk.

13 α -Izocianáto-3-metoxi-16,17-szeko-17-nor-öszttra-1,3,5(10)-trién-16-nitril (59)

630 mg (2,0 mmol) karbonsavat **53**, 0,6 ml (2,8 mmol) difenil-foszforil-azidot és 0,4 ml (2,9 mmol) trietil-amint argon atmoszférában 3,5 órán át 50 ml *absz.* toluolban forraltunk. Miután kihűlt, újabb 25 ml toluolt adtunk hozzá, kálium-karbonát oldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, ezt követően szilikagél rétegen keresztül szűrtük és bepároltuk. Éterből történő átkristályosítással 465 mg (75 %) **59**-hez jutottunk.

3-Metoxi-13 α -(metoxi-karbonil)-amino-16,17-szeko-17-nor-öszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (60)

310 mg (1,0 mmol) szteroid-izocianátot (**59**) 20 ml 5 m/v % kálium-hidroxid/metanolban oldottunk. 20 perc múlva 50 ml vizet adtunk az oldathoz, dietil-éterrel extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat NaCl oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A terméket éterből kristályosítottuk át. 308 mg (90 %) karbamátot (**60**) kaptunk.

13 α -Amino-3-metoxi-16,17-szeko-17-nor-öszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (61)

1,1 g (3,5 mmol) szteroid-izocianáthoz (**59**) óvatosan 9,0 ml *cc.* HBr-ot adtunk. Miután a gázfejlődés befejeződött, 10 % nátrium-hidroxid oldattal átlúgosítottuk (pH 9). Az elegyet éterrel extraháltuk, a szerves fázisokat NaCl oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket éterből átkristályosítottuk (937 mg, 93 %).

(17E)-3-Metoxi-17-N-[(2"-piridil)-metil]-imino-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (63)

1,49 g (5,0 mmol) **52**-et és 0,5 ml (5,0 mmol) 2-(aminometil)-piridint 130 ml 30 % tetrahidrofuran/metanol oldószerkeverékben 2 órán keresztül forraltunk és egy éjszakán át állni hagytuk. Az oldószer eltávolítása után etanolból történő átkristályosítással 1,57 g (81 %) **63**-hoz jutottunk.

3-Metoxi-17-N-[(2"-piridil)-metil]-amino-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (64)

10 ml metanolban oldott 388 mg (1,0 mmol) **63**-t 388 mg (10,3 mmol) NaBH₄-del redukáltunk 0 °C-on. A reakcióelegyhez vizet adtunk, a fehér csapadékot kiszűrtük és vízzel mostuk. Dietil-éterből történő átkristályosítással 222 mg (57 %) **63**-hoz jutottunk.

3-Metoxi-17-N-(2"-piridil)-amino-16,17-szekoöszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (67)

297 mg (1,0 mmol) **52** aldehidet és 94 mg (1,0 mmol) 2-aminopiridint 5 ml diklórmetánban oldottunk és argon atmoszférában 0 °C-on keverve 0,13 ml (1,0 mmol) BF₃·Et₂O-t adtunk hozzá. A csapadékkossá váló oldatot 1 órán keresztül 50 °C-ra melegítettük. Miután kihűlt, 5 ml metanolt adtunk hozzá és 297 mg (7,9 mmol) NaBH₄-del redukáltuk óvatosan 0 °C-on, majd további 1 órán át kevertük. Vizet adtunk a keverékhez, éterrel extraháltuk, NaCl oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. Így 369 mg (98 %) sárga, olajszerű **67**-at kaptunk. Hidroklorid formán keresztül tisztítottuk. A kapott olajos terméket 20 ml éterben oldottuk és telítettük HCl gázzal 0 °C-on. A keletkezett ragadós terméket dekantáltuk, metanolban feloldottuk, 10 %-os nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítottuk, vízzel felhígítottuk, éterrel extraháltuk, szárítottuk Na₂SO₄-on és bepároltuk. 233 mg (62 %) **67**-hez jutottunk.

3-Metoxi-13 α -N-[(2"-piridil)-metilén]-amino-16,17-szeko-17-aza-öszttra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (69)

284 mg (1,0 mmol) **61**-et és 0,1 ml (1,0 mmol) piridin-2-karbaldehidet 10 ml *absz.* metanolban 24 órán át forraltunk. Az oldószeret lepároltuk forgó bepárlón. A kapott

olajos terméket így használtuk fel a következő lépéshez.

3-Metoxi-13 α -N-[(2''-piridil)-metil]-amino-16,17-szeko-17-nor-ösztro-1,3,5(10)-trien-16-nitril (70)

373 mg (1,0 mmol) imint (69) 10 ml metanolban oldottunk és 373 mg (9,9 mmol) NaBH₄-del 0 °C-on redukáltuk. A reakcióelegyhez vizet adtunk, a fehér csapadékot kiszűrtük és vízzel mostuk. 360 mg (96 %) aminhoz (70) jutottunk, amelyet hidrokloridja képzésével tisztítottunk.

3-Metoxi-13 α -N-[(2''-piridil)-metil]-amino-16,17-szeko-17-nor-ösztro-1,3,5(10)-trien-16-nitril bisz-hidroklorid (71)

96 mg (0,26 mmol) 70-t 11 ml 10 % metanol/éterben feloldottunk, és az oldatot telítettük HCl gázzal 0 °C-on. A képződött 71 kristályokat szűrtük, mostuk 0 °C-os éterrel és megszáritottuk. 104 mg (99 %) 71-hez jutottunk.

Rézkomplex-képzési és hidroxilezési kísérletek

A 40 szteroid ligandum hidroxilezési kísérletei

(2'S)-3-Metoxi-N-[2'-(2''-piridil)-2'-hidroxil-etil]-17a-aza-D-homoösztro-1,3,5(10)-trien (72), (2'R)-3-metoxi-N-[2'-(2''-piridil)-2'-hidroxil-etil]-17a-aza-D-homoösztro-1,3,5(10)-trien (73), 16 α -hidroxi-3-metoxi-N-[2'-(2''-piridil)-etil]-17a-aza-D-homoösztro-1,3,5(10)-trien (74) előállítás:

A: 280 mg (0,7 mmol) 40-ot 28 ml *absz.* tetrahidrofuránban argon atmoszférában feloldottunk és 13 ml *absz.* tetrahidrofuránban oldott 361 mg (1,4 mmol) Cu^I(CF₃SO₃)(C₆H₆)_{0,5} sötétbarna oldatát adtuk hozzá cseppenként. A keletkezett sötétbarna elegyet 3 órán át kevertük, majd 15 percig O₂-t vezettünk át az oldaton, ami által a színe sötétzöldre változott és 3 napig állni hagytuk O₂-atmoszférában. Ekkor dietil-étert adtunk az oldathoz és háromszor *cc.* ammónium-hidroxid oldattal extraháltuk. Az okker színű szerves fázist NaCl oldattal mostuk, Na₂SO₄-on szárítottuk és bepárooltuk. 284 mg sárga olajat kaptunk. A termékelegyet preparatív vékonyréteg-kromatográfiával *cc.* ammónium-

hidroxid/metanol/etil-acetát (1:10:90) futtatószerrel választottuk el. Ennek eredményeképpen 16 mg (6 %) **72**-t, 26 mg (9 %) **73**-t, 210 mg (75 %) kiindulási **40**-t, 16 mg (6 %) **74**-t és 15 mg (5 %) **38**-t izoláltunk. Az NMR spektrum szerint $72:73 = 0,5:1$, az izolált arányok: $72:73:74 = 0,6:1:0,6$.

B: 114 mg (0,3 mmol) **40**-t 10 ml *absz.* diklórmétánban oldottunk fel és ehhez csepenként 5 ml *absz.* metanolban feloldott 105 mg (0,3 mmol) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ -ot adtunk. A keletkezett zöld oldatot 1 óráig kevertük, lepároltuk az oldószert és a kapott zöld olajat 20 ml *absz.* diklórmétánban oldottuk. Az oldaton argon gázt vezettünk keresztül és argon atmoszférában 123 mg (0,6 mmol) benzoint és 0,1 ml (0,6 mmol) trietilamint adtunk hozzá; 20 órán át kevertük, miközben az elegy sárga opálos lett. 15 percig O_2 -t vezettünk át az oldaton, ami által a színe sötétzöldre változott és 3 napig állni hagytuk O_2 -atmoszférában. Ezután *cc.* ammónium-hidroxid oldattal háromszor extraháltuk. A barna színű szerves fázist mostuk NaCl oldattal, szárítottuk Na_2SO_4 -on és bepároltuk. 240 mg fekete olajhoz jutottunk, amit oszlopkromatográfiásan tisztítottunk. Először diklórmétánnal, majd 15 % metanol/diklórmétánnal, metanollal és 5 % *cc.* ammónium-hidroxid/metanollal eluáltuk. A következő frakciókat nyertük:

- 1) 18 mg; a legkevésbé poláris frakció. MS (ESI): 405 (100) [**40**+15]⁺, 406 (30) [**40**+16]⁺, 391 (30) [**40**+H]⁺, 312 (15) [**40**+16-92]⁺, 298 (12) [**40**-92]⁺. Az NMR spektrum számos vegyület keverékét mutatta. Ismételt kromatográfiás tisztítás után MS (ESI) a 405 (100) csúcsot mutatta, de az NMR spektrumok szerint még mindig termékelegy. HRMS: Mért érték 405,25289; $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ számított tömege: 405,25158;
- 2) 10 mg. MS (ESI): 425 (20) [**40**+34]⁺, 407 (100) [**40**+16+1]⁺, 391 (20) [**40**+H]⁺, 389 (6). Az NMR spektrum szintén termékelegyet mutat. HRMS: Mért érték 407,26872; $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ számított tömege: 407,26759;
- 3) kiindulási **40** (40 mg, 35 %);
- 4) *szekunder*-aminoszteroid (**38**, 42 mg, 50 %) az α -hidroxileződés eredményeként.

A 49 szteroid ligandum hidroxilezési kísérletei

A: 129 mg (0,5 mmol) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CF}_3\text{SO}_3)(\text{C}_6\text{H}_6)_{0,5}$ -ot 100 mg (0,25 mmol) **49**-cel reagáltattunk a **40** ligandum esetében a fentebb leírt „A” módszer szerint. Hidroxileződést, illetve egyéb reakciót nem tapasztaltunk. 98 mg (98 %) kiindulási **49**-et kaptunk vissza.

B: 160 mg (0,4 mmol) **49**-et 14 ml *absz.* tetrahidrofuránban oldottunk fel és ehhez adtunk cseppenként 147 mg (0,4 mmol) $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ -ot 7 ml *absz.* tetrahidrofuránban. A keletkezett sötétzöld oldatot 1 óráig kevertük. Az oldaton argon gázt vezettünk keresztül és argon atmoszférában 173 mg (0,8 mmol) benzoint és 0,1 ml (0,8 mmol) trietilamint adtunk hozzá, majd 3,5 órán át kevertük, miközben az elegy okkersárga, opálos lett. 15 percig O_2 -t vezettünk át az oldaton, ami által a színe 1 órán belül mélyzöldre változott és 3 napig O_2 -atmoszférában állni hagytuk. Ezután dietil-étert adtunk hozzá és *cc.* ammónium-hidroxid oldattal háromszor extraháltuk. A barna színű szerves fázist NaCl oldattal mostuk, Na_2SO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. 280 mg fekete olajhoz jutottunk, amit preparatív vékonyréteg-kromatográfiával *cc.* ammónium-hidroxid/metanol/diklórmétán oldószerkeverékkel elválasztottunk. 80 mg (50 %) kiindulási **49**-et és 32 mg (27 %) **47**-et izoláltunk.

A 63 szteroid ligandum hidroxilezési kísérlete

775 mg (2,0 mmol) **63**-at argon atmoszférában feloldottunk 100 ml *absz.* diklórmétánban. Az oldatot vákuumban háromszor gáztalanítottuk, majd argon atmoszférában 745 mg (2,0 mmol) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ -t adtunk hozzá. A keletkezett sárga színű oldatot 20 órán keresztül kevertük. Ezt követően a lombikot háromszor gáztalanítottuk és feltöltöttük O_2 -nel, amely egy zöld olajos elegyet eredményezett. 3 napig keveredett O_2 -atmoszférában, majd háromszor *cc.* ammónium-hidroxiddal kezeltük (minden egyes ammónium-hidroxid részlettel 30 percig kevertük, ezután választottuk el a kék vizes fázistól). A barna szerves fázis szárításával Na_2SO_4 -on és bepárlásával 760 mg olajos termékelegyet kaptunk. MS (ESI) m/z (%): 426 (12) $[\mathbf{63}+\text{K}]^+$, 406 (78) $[\mathbf{63}+19]^+$, 388 (30) $[\mathbf{69}+\text{H}]^+$, 315 (100) $[\mathbf{52}+18]^+$, 297 (18). HRMS: 406 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\mathbf{63}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}$); 315 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\mathbf{52}+\text{NH}_3+\text{H}$). Ezt a keveréket kromatografáltuk

szilikagél oszlopon diklórmetánnal, 10 % metanol/diklórmetánnal és végül 5 % *cc.* ammónium-hidroxid/metanollal. Így 72 mg (12 %) **52**-t, mint az α -hidroxileződés bomlástermékét, 256 mg (34 %) kiindulási **63**-at és egy 150 mg-os számos összetevőt tartalmazó frakciót nyertünk, amit sikertelenül próbáltunk tovább tisztítani.

A 69 szteroid ligandum hidroxilezési kísérlete

187 mg (0,5 mmol) **69**-et argon atmoszférában oldottunk 28 ml *absz.* diklórmetánban és a **63** hidroxilezési kísérletében leírtak szerint reagáltattuk 186 mg (0,5 mmol) $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ -tal, O_2 -nel és *cc.* ammónium-hidroxiddal. 154 mg olajszerű terméket kaptunk: MS (ESI) m/z (%): 412 (10) [**69**+16+Na] $^+$, 396 (100) [**69**+Na] $^+$, 374 (80) [**69**+H] $^+$, 301 (3) [**61**+16+H] $^+$, 295 (58) [**61**+H] $^+$. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiával (10 % *t*-butil-metil-éter/diklórmetán) csak a kiindulási **69**-et (105 mg, 56 %) tudtuk izolálni.

4 Összefoglalás

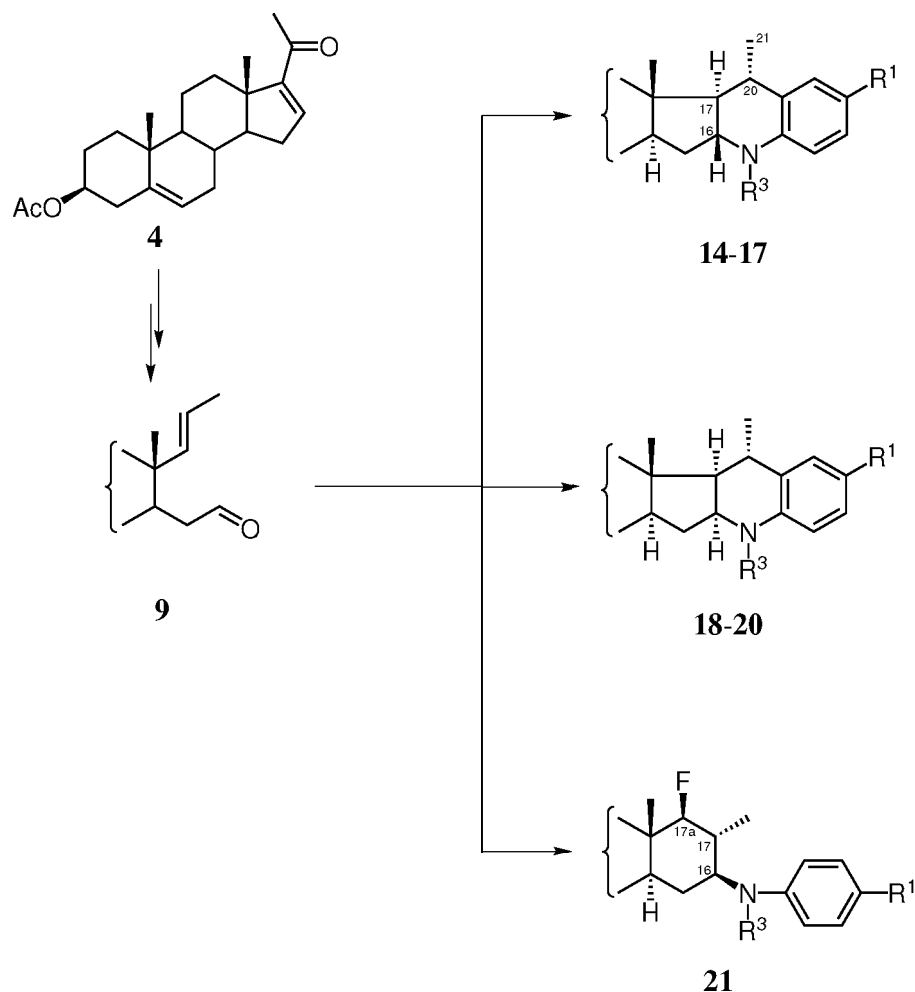
Ösztron-3-metiléterből illetve pregnadienolon-acetátból kiindulva fragmentációs eljárással és gyűrűbővítési reakciókkal D-gyűrűben módosított szteroidszármazékokat hoztunk létre.

A *transz*-3 β -acetoxi-16,17-szekopregna-5,17(20)-dién-16-alt (**9**) több lépéses reakcióban, *Grob*-féle fragmentációval állítottuk elő pregnadienolon-acetátból (**4**) kiindulva (4.1. ábra). Célunk ezzel egy sokoldalúan továbbalakítható vegyület előállítása volt, amelyet az alkén és aldehid funkciók egyidejű jelenléte tett lehetővé.

Az így létrehozott fragmentációs terméket (**9**) anilinekkel kondenzáltattuk Lewis-sav katalízis mellett. A reakció lefutásából arra következtettünk, hogy lejátszódása ionos reakciómechanizmus szerint következett be. Az aromás szubsztituensek minőségétől függően *Diels-Alder* (**14–20**) illetve *aza-Prins* (**21**) típusú reakciótermékek keletkeztek. A termékek származékképzésekor is megfigyelhető volt a reakcióknak az aromás szubsztituenstől való függése.

A 13 β -sorban ösztronszármazék *Beckmann*-fragmentációjával nyertük a 3-metoxi-17-oxo-16,17-szekoösztro-1,3,5(10)-trién-16-nitrilt (**52**), illetve *Beckmann*-átrendeződés eredményezi a 3-metoxi-17a-aza-D-homoösztro-1,3,5(10)-triént (**38**, **47**), (4.2. ábra). Ez utóbbi reakciót mind a *normál*-, mind az *epi*-sorban végrehajtottuk. Előállítottuk a D-szekoösztro- (**52**) és a D-homoszármazékok (**38**, **47**) aminoalkilpiridin-származékait (**40**, **49**, **64**, **67**, **70**).

Egyes kiválasztott N-tartalmú szteroidok, mint kétfogú komplexképző ligandumok biomimetikus hidroxileződését vizsgáltuk. Ehhez a D-homoösztro-származékokat (**40**, **49**) és a szeko-aminok (**64**, **70**) előállításának közbenső termékeit, a szeko-imino-szteroidokat (**63**, **69**) használtuk fel. Előállítottuk ez utóbbi alkilpiridil-szteroidok rézkomplexeit, feltételezve, hogy a több királis centrumot tartalmazó viszonylag merev szteroid váz befolyásolja a biomimetikus hidroxilezés régió-

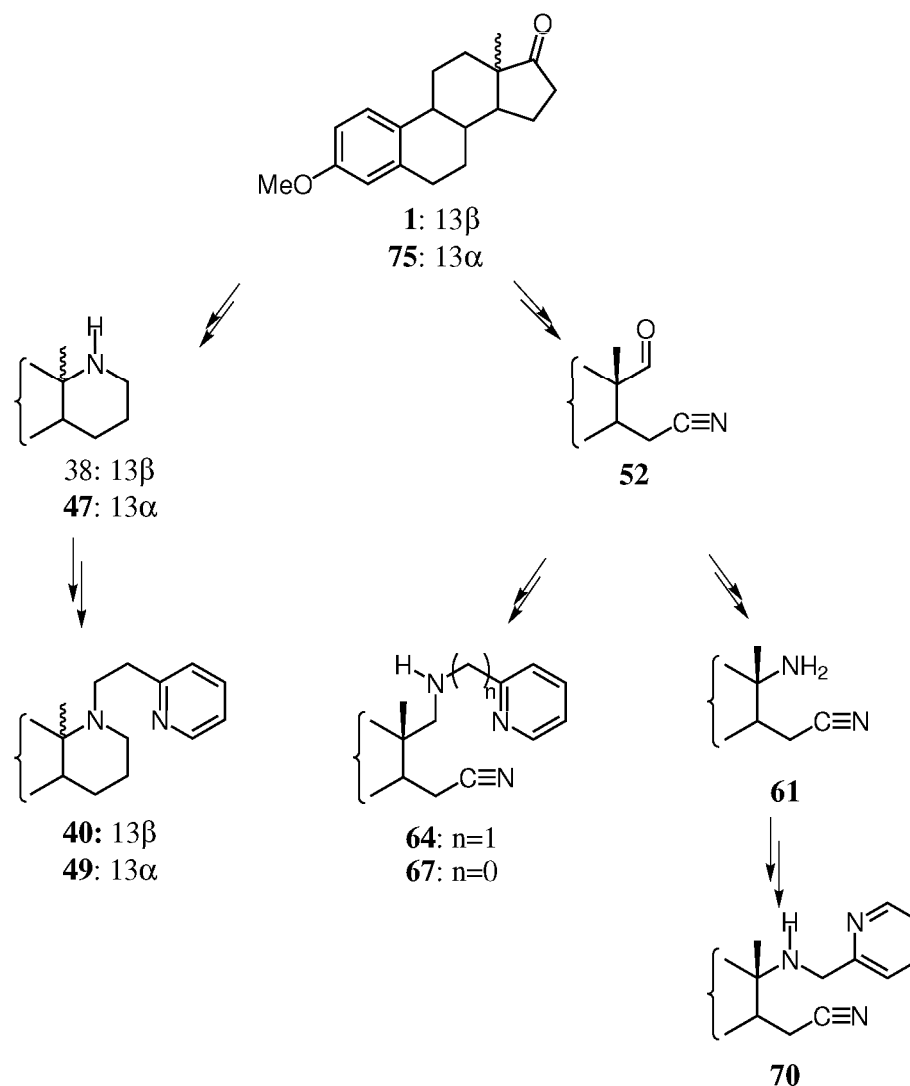


4.1. ábra.

és sztereoszelektivitását.

A viszonylag flexibilis vázzal rendelkező D-szekoszteroidok (**63**, **69**) hidroxilezése sikertelennek bizonyult. Az oxidációban résztvevő C–H, és az aktív réz-oxigén komplex jól definiált szerkezetű adduktot kell, hogy alkosson, aminek ezek a ligandumok valószínűleg nem tudtak megfelelni. Ezen kívül a nitrilcsoport jelenléte is kedvezőtlenül befolyásolhatta a kísérletet.

A *normál*- és az *epi*-sorhoz tartozó ligandumok (**40** és **49**) reakcióinak összehasonlítása a ligandum konformációs és konfigurációs viszonyainak fontosságát támasztotta alá. Ha réz(I)-vegyületet alkalmaztunk oxigénaktiválásra képes komplex készítéséhez, a 13 β -D-homoszteroidon (**40**) végbement mind az α -hidroxileződés



4.2. ábra.

(38), mind az aktivált (72, 73) és a nem aktivált metilénsoport β -hidroxilezése (74). Ezzel szemben a 13 α -ligandum (49) esetén az előbbivel megegyező körülmények között termékképződést nem tapasztaltunk.

Eltérés mutatkozott a komplexképzéshez alkalmazott módszereket illetően is. Réz(I)-só alkalmazásakor mindkét esetben visszaszorult az α -hidroxileződés aránya. Réz(II)-komplexből kiindulva sokkal nagyobb mértékű α -hidroxileződést tapasztaltunk (38 és 47) és nem tudtunk egyéb hidroxilezett terméket izolálni. Ezt a keletkező Cu(I)-O-specieszek különböző voltával, ezáltal eltérő aktivitásával tudtuk megmagyarázni.

5 Summary

Our work had the aim of the synthesis of steroid derivatives modified on ring D. We wished to start from estron-3-methyl ether (**1**) or pregnadienolone acetate (**4**) and to achieve our goal by applying fragmentation methods or ring-expanding reactions.

We prepared *trans*-3 β -acetoxy-16,17(20)-dien-al (**9**) by starting from pregnadienolone acetate (**4**, see Figure 5.1). The preparation was accomplished by means of *Grob* fragmentation. Our plan was to obtain a substance that contains an alkene and an aldehyde moiety, these functional groups giving the possibility to prepare new various compounds.

The resulting fragmentation product **9** was then condensed with anilines **10**–**13** by *Lewis* acid catalysis. The results showed that the reaction must follow an ionic mechanism. Depending on the nature of the substituent on the aromatic ring, we obtained *Diels-Alder* (**14**–**20**) or *aza-Prins* (**21**) reaction products. Following derivatisation we observed a substituent dependence under the reaction conditions, too.

In the *normal* series we prepared 3-methoxy-17-oxo-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene-16-nitrile (**52**), starting from estron 3-methyl ether (**1**), by *Beckmann* fragmentation. We synthesized 3-methoxy-17a-aza-D-homoestra-1,3,5(10)-triene derivatives **38** and **47** by *Beckmann* rearrangement in the *normal* and in the *epi* series (Figure 5.2). We further prepared the aminoalkylpyridine derivatives **40**, **49**, **64**, **67** and **70** of D-secoestrone **52** and D-homosteroids **38** and **47**.

The biomimetic hydroxylation of certain nitrogen-containing steroids as complex-forming ligands was investigated. We used D-homoestrone derivatives **40** and **49** and the intermediates of the syntheses of the D-seco-amines **64** and **70**, and the seco-iminosteroids **63** and **69**. We prepared the copper complexes of the latter alkylpyridylsteroids. It was presumed that the relatively rigid steroidal skeleton

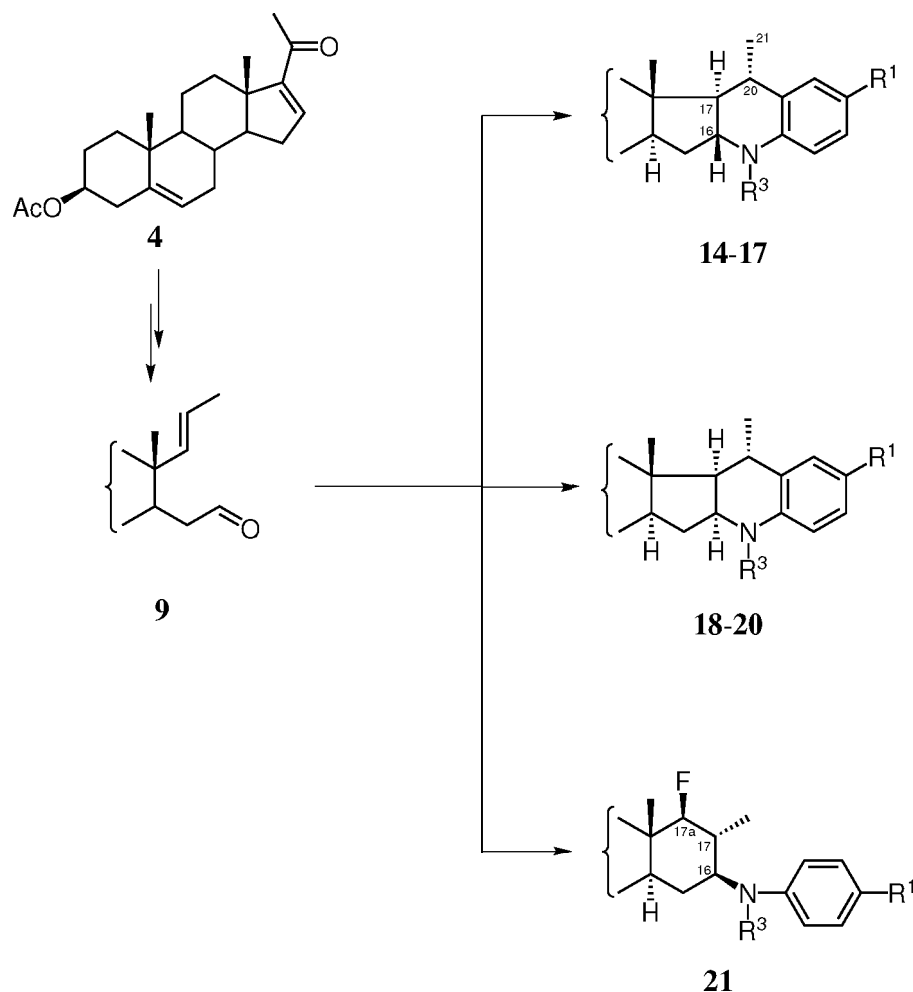


Figure 5.1:

with a more chiral center influences the regio- and stereoselectivity of the biomimetic hydroxylations.

Because of the comparably flexible skeleton the hydroxylation of D-secosteroid derivatives **63** and **69** were unsuccessful via either the copper(I) or the copper(II) method. This shows that a predefined rearrangement of the C–H bond and the active copper-oxygen complex is important. These complexes could not meet these requirements. Further, the nitrile function in the neighborhood of the complexing moiety could possibly prevent oxygen activation.

A comparison of the reactions in the *normal* and *epi* series supported the importance of the conformational and configurational relations of the ligands. When copper(I) was applied to prepare an oxygen-activating complex with 13 β -homoste-

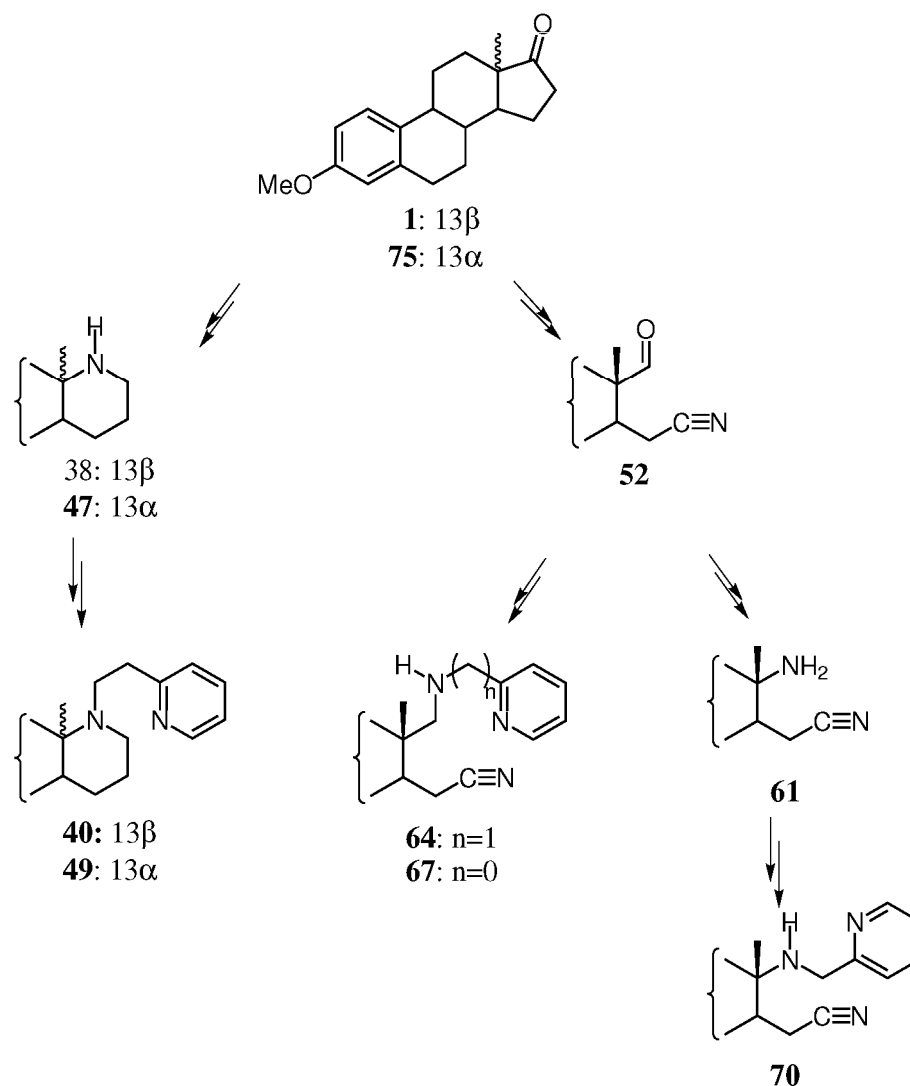


Figure 5.2:

roidal ligand **40**, α -hydroxylation (**38**) and β -hydroxylation of activated (**72** and **73**) and unactivated (**74**) methylene groups took place. With the 13 α -ligand **49** similar products were not observed.

A difference was found between the results of the complexing methods. With the copper(I) salt, the ratio of α -hydroxylation was suppressed. On starting from the copper(II) complexes, we experienced much more α -hydroxylation (**38** and **47**) and could not isolate other products. We explain this by the difference in the copper(I)-oxygen species produced, with resulting different activities.

6 Mellékletek

6.1. Kristálytani adatok

14d kristálytani adatai

Empirical formula	C ₂₉ H ₃₉ NO ₂
Formula weight	433.64
Temperature	133(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2
Unit cell dimensions	$a = 30.218(3) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 6.050(2) \text{ Å}$ $\beta = 100.12(4)^\circ$ $c = 14.218(2) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	2558.9(10) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.233 mg/m ³
Absorption coefficient	0.176 mm ⁻¹
F(000)	1024
Crystal size	0.70 x 0.50 x 0.50 mm ³
θ range for data collection	2.17 to 27.54°
Index ranges	$-39 \leq h \leq 38$, $-7 \leq k \leq 5$, $0 \leq l \leq 18$
Reflections collected	12706
Independent reflections	5032 [R(int) = 0.0417]
Completeness to $\theta = 27.54^\circ$	98.1 %

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9171 and 0.8867
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5032 / 2 / 324
Goodness-of-fit on F^2	1.048
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0446, wR2 = 0.1184
R indices (all data)	R1 = 0.0486, wR2 = 0.1212
Absolute structure parameter	0.02(9)
Largest diff. peak and hole	0.273 and -0.251 eÅ ⁻³

18c kristálytani adatai

Empirical formula	C ₃₁ H ₄₄ FNO ₃
Formula weight	475.65
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.78344 Å
Crystal system	Monoclinic
Unit cell dimensions	$a = 10.7035(10)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.2891(13)$ Å $\beta = 101.49^\circ$ $c = 16.824(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1286.2(4) Å ³
Z	1
Density (calculated)	0.614 mg/m ³
Absorption coefficient	0.039 mm ⁻¹
F(000)	258
Crystal size	1.5 x 1.5 x 0.2 mm ³
θ range for data collection	2.72 to 27.68°
Index ranges	$-12 \leq h \leq 12$, $-8 \leq k \leq 4$, $-19 \leq l \leq 19$
Reflections collected	11589
Independent reflections	3740
Completeness to $\theta = 27.68^\circ$	99.9 %

Max. and min. transmission	0.9923 and 0.9441
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3740 / 1 / 322
Goodness-of-fit on F ²	1.227
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0591, wR2 = 0.1161
R indices (all data)	R1 = 0.0675, wR2 = 0.1190

21c kristálytani adatai

Empirical formula	C ₃₁ H ₄₁ FN ₂ O ₅
Formula weight	540.66
Temperature	103(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	p212121
Unit cell dimensions	$a = 8.1240(10)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 14.483(2)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 24.509(4)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	2883.7(7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.245 mg/m ³
Absorption coefficient	0.718 mm ⁻¹
F(000)	1160
Crystal size	0.2 x 0.2 x 0.1 mm ³
θ range for data collection	3.54 to 59.09°
Index ranges	$-9 \leq h \leq 8$, $-16 \leq k \leq 16$, $-27 \leq l \leq 27$
Reflections collected	37902
Independent reflections	4154 [R(int) = 0.0240]
Completeness to $\theta = 59.09^\circ$	99.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4154 / 0 / 355

Goodness-of-fit on F^2	1.037
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0290$, $wR2 = 0.0764$
R indices (all data)	$R1 = 0.0293$, $wR2 = 0.0766$
Absolute structure parameter	0.01(13)
Extinction coefficient	0.00130(14)
Largest diff. peak and hole	0.278 and -0.187 e.Å ⁻³

54 kristálytani adatai*

Empirical formula	$C_{19}H_{21}NO_3$
Formula weight	311.37
Temperature	-90 (2) °C
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	$a = 7.1427(2)$ Å $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 7.7100(3)$ Å $\beta = 100.535(2)^\circ$ $c = 14.9150(5)$ Å $\gamma = 90.00^\circ$
Volume	$V = 807.53(5)$ Å ³
Molecules per Unit Cell	$Z = 2$
Density (calculated)	1.281 mg/m ³
Absorption coefficient	0.86 cm ⁻¹
$F(000)$	332
Crystal size	0.18 x 0.12 x 0.10 mm ³
θ range for data collection	3.63 to 27.45°
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8$, $-10 \leq k \leq 9$, $-19 \leq l \leq 19$
Total reflections	3112
Observed reflections	2934

* A vegyület röntgen-krisztallográfiai vizsgálati eredményei a Cambridgei Crystallographic Data Center adatbázisában találhatók. Hivatkozási szám: CCDC-210986. Az adatokról másolat a következő címen kérhető: CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK (fax: +44 1223 3336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

Independent reflections	3112
Completeness to θ_{max}	96.5 %
Max. and min. transmission	0.9914 and 0.9846
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_o^2
parameters/restraints	292 / 1
Goodness-of-fit on F^2	1.049
Final R indices [$F_o > 4\sigma(F_o)$]	R1 = 0.0371, wR2 = 0.0960
R indices (all data)	R1 = 0.0401, wR2 = 0.0980
Final average shift/error	0.001
Final diff. peak and hole	0.171 and -0.137 eÅ ⁻³

55 kristálytani adatai

Empirical formula	C ₃₈ H ₄₄ N ₂ O ₅
Formula weight	608.75
Temperature	-90 (2) °C
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P1
Unit cell dimensions	$a = 9.1661(2) \text{ Å}$ $\alpha = 73.8960(10)^\circ$ $b = 13.2004(3) \text{ Å}$ $\beta = 85.4370(10)^\circ$ $c = 14.6119(4) \text{ Å}$ $\gamma = 70.2580(10)^\circ$
Volume	$V = 1598.57(7) \text{ Å}^3$
Molecules per Unit Cell	$Z = 2$
Density (calculated)	1.265 mg/m ³
Absorption coefficient	0.83 cm ⁻¹
F(000)	652
Crystal size	0.04 x 0.04 x 0.03 mm ³
θ range for data collection	2.51 to 27.46°
Index ranges	$-11 \leq h \leq 11, -17 \leq k \leq 15, -18 \leq l \leq 18$
Total reflections	11497

Observed reflections	9374
Independent reflections	11497
Completeness to θ_{max}	99.1 %
Max. and min. transmission	0.9975 and 0.9967
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_o^2
parameters/restraints	811 / 3
Goodness-of-fit on F^2	1.034
Final R indices [$F_o > 4\sigma(F_o)$]	R1 = 0.0714, wR2 = 0.1747
R indices (all data)	R1 = 0.0903, wR2 = 0.1901
Final average shift/error	0.002
Final diff. peak and hole	0.969 and -0.318 eÅ ⁻³

56 kristálytani adatai*

Empirical formula	C ₁₉ H ₂₄ O ₃
Formula weight	300.38
Temperature	-90 (2) °C
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	$a = 6.9232(2)^\circ \quad \alpha = 90.00^\circ$ $b = 8.1608(3) \text{ Å} \quad \beta = 91.866(1)^\circ$ $c = 13.9745(6) \text{ Å} \quad \gamma = 90.00^\circ$
Volume	$V = 789.12(5) \text{ Å}^3$
Molecules per Unit Cell	$Z = 2$
Density (calculated)	1.264 mg/m ³
Absorption coefficient	0.84 cm ⁻¹
F(000)	324

* A vegyület röntgen-krisztallográfiai vizsgálati eredményei a Cambridgei Crystallographic Data Center adatbázisában találhatók. Hivatkozási szám: CCDC-210987. Az adatokról másolat a következő címen kérhető: CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK (fax: +44 1223 3336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

Crystal size	0.04 x 0.04 x 0.03 mm ³
θ range for data collection	2.92 to 27.48°
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8, -9 \leq k \leq 10, -18 \leq l \leq 18$
Total reflections	3050
Observed reflections	2549
Independent reflections	3050
Completeness to θ_{max}	99.2 %
Max. and min. transmission	0.9975 and 0.9967
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_o^2
parameters/restraints	203 / 1
Goodness-of-fit on F^2	1.013
Final R indices [$F_o > 4\sigma(F_o)$]	R1 = 0.0392, wR2 = 0.0942
R indices (all data)	R1 = 0.0531, wR2 = 0.1024
Final average shift/error	0.006
Final diff. peak and hole	0.162 and -0.145 eÅ ⁻³

63 kristálytani adatai*

Empirical formula	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O
Formula weight	387.51
Temperature	-90 (2) °C
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	$a = 11.2252(5) \text{ Å}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 8.1233(4) \text{ Å}$ $\beta = 106.830(3)^\circ$ $c = 12.0500(5) \text{ Å}$ $\gamma = 90.00^\circ$
Volume	$V = 1051.72(8) \text{ Å}^3$

* A vegyület röntgen-krisztallográfiai vizsgálati eredményei a Cambridgei Crystallographic Data Center adatbázisában találhatók. Hivatkozási szám: CCDC-210988. Az adatokról másolat a következő címen kérhető: CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK (fax: +44 1223 3336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

Molecules per Unit Cell	$Z = 2$
Density (calculated)	1.224 mg/m ³
Absorption coefficient	0.75 cm ⁻¹
F(000)	416
Crystal size	0.04 x 0.03 x 0.03 mm ³
θ range for data collection	2.94 to 27.39°
Index ranges	$-13 \leq h \leq 14, -10 \leq k \leq 10, -14 \leq l \leq 15$
Total reflections	7571
Observed reflections	3177
Independent reflections	4661
Completeness to θ_{max}	98.9 %
Max. and min. transmission	0.9977 and 0.9970
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_o^2
parameters/restraints	262 / 1
Goodness-of-fit on F^2	1.085
Final R indices [$F_o > 4\sigma(F_o)$]	R1 = 0.0771, wR2 = 0.1192
R indices (all data)	R1 = 0.1299, wR2 = 0.1475
Final average shift/error	0.000
Final diff. peak and hole	0.255 and -0.267 eÅ ⁻³

73 kristálytani adatai*

Empirical formula	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₂
Formula weight	406.55
Temperature	-90 (2) °C
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system	Orthorombic
Space group	P212121

* A vegyület röntgen-krisztallográfiai vizsgálati eredményei a Cambridgei Crystallographic Data Center adatbázisában találhatók. Hivatkozási szám: CCDC-205993. Az adatokról másolat a következő címen kérhető: CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK (fax: +44 1223 3336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

Unit cell dimensions	$a = 6.5036(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 9.9090(2) \text{ \AA}$ $\beta = 90.00^\circ$ $c = 33.9789(9) \text{ \AA}$ $\gamma = 90.00^\circ$
Volume	$V = 2189.74(8) \text{ \AA}^3$
Molecules per Unit Cell	$Z = 4$
Density (calculated)	1.233 mg/m^3
Absorption coefficient	0.78 cm^{-1}
F(000)	880
Crystal size	$0.06 \times 0.05 \times 0.04 \text{ mm}^3$
θ range for data collection	2.40 to 27.47°
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8$, $-12 \leq k \leq 12$, $-43 \leq l \leq 44$
Total reflections	4812
Observed reflections	3329
Independent reflections	4812
Completeness to θ_{max}	98.6 %
Max. and min. transmission	0.9969 and 0.9954
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_o^2
parameters/restraints	275 / 0
Goodness-of-fit on F^2	1.037
Final R indices [$F_o > 4\sigma(F_o)$]	$R1 = 0.0611$, $wR2 = 0.1250$
R indices (all data)	$R1 = 0.1040$, $wR2 = 0.1425$
Final average shift/error	0.001
Final diff. peak and hole	0.226 and - 0.274 $\text{e\AA}^{-3}$

49·HPF₆ kristálytani adatai*

Empirical formula	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{N}_2\text{OP}$
Formula weight	535.52

* A vegyület röntgen-krisztallográfiai vizsgálati eredményei a Cambridgei Crystallographic Data Center adatbázisában találhatók. Hivatkozási szám: CCDC-205992. Az adatokról másolat a következő címen kérhető: CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK (fax: +44 1223 3336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)

Temperature	-90 (2) °C
Wavelength	0.71069 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	$a = 8.5193(16)$ Å $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 12.189(2)$ Å $\beta = 103.943(3)^\circ$ $c = 12.382(2)$ Å $\gamma = 90.00^\circ$
Volume	$V = 1247.9(4)$ Å ³
Molecules per Unit Cell	$Z = 2$
Density (calculated)	1.425 mg/m ³
Absorption coefficient	1.78 cm ⁻¹
F(000)	562
Crystal size	0.06 x 0.05 x 0.03 mm ³
θ range for data collection	2.38 to 24.46°
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, -14 \leq k \leq 14, -14 \leq l \leq 14$
Total reflections	5920
Observed reflections	3459
Independent reflections	3896
Completeness to θ_{max}	98.3 %
Max. and min. transmission	0.9947 and 0.9894
Refinement method	Full-matrix least-squares on F_o^2
parameters/restraints	328 / 1
Goodness-of-fit on F^2	1.049
Final R indices [$F_o > 4\sigma(F_o)$]	R1 = 0.0615, wR2 = 0.1602
R indices (all data)	R1 = 0.0701, wR2 = 0.1694
Final average shift/error	0.001
Final diff. peak and hole	0.351 and -0.307 eÅ ⁻³

6.2. Az előállított vegyületek fizikai állandói, spektroszkópiai adatai és elemanalízise

6d: C₂₂H₃₄O₃

Op. 156-159 °C [irod.¹⁹ 151-153 °C]; $[\alpha]_D^{20} = -22$ [irod.¹⁹ -24, etanol]; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.64$ (s, 18-H₃), 1.00 (s, 19-H₃), 2.18 (s, 21-H₃), 2.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.21 (s, 16-OCH₃), 3.52 (m, 3-H), 4.35 (m, 16-H), 5.34 (m, 6-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.4, 19.3, 20.7, 31.4, 31.5$ (2C), 31.6, 31.9, 36.5, 37.1, 38.8, 42.2, 44.3, 49.8, 54.4, 57.1, 71.4, 71.5, 81.4, 121.0 (C-6), 140.8 (C-5), 208.0 (C-20) ppm; MS (EI) m/z (%): 346 ([M]⁺, 64), 331 ([M-CH₃]⁺, 100), 314 ([M-MeOH]⁺, 68).

7b: C₃₂H₄₄O₇S

Op. 177-178 °C; $[\alpha]_D^{20} = -76$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.77$ (s, 18-H₃), 0.99 (m, 1H), 1.01 (s, 19-H₃), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 21-H₃), 1.07-1.64 (m, 9H), 1.71-1.95 (m, 5H), 1.99 (s, CH₃CO), 2.01 (m, 1H), 2.03 (s, CH₃CO'), 2.31 (m, 4-H₂), 2.44 (s, OTs-H₃), 4.59 (m, 3-H), 4.84 (t, $J = 7.6$, 16 β -H), 4.89 (m, 20 α -H), 5.34 (m, 6-H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 3'-H és 5'-H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2'-H és 6'-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.2, 19.2, 20.0, 20.4, 21.1, 21.3, 21.6, 27.7, 31.1, 31.6, 34.4, 36.6, 36.9, 38.1, 38.4, 42.9, 49.8, 53.4, 61.1, 73.8, 76.1, 80.1, 121.9$ (C-6), 127.6 (2C, C-3' és C-5'), 129.7 (2C, C-2' és C-6'), 135.4 (C-4'), 139.9 (C-5), 144.5 (C-1'), 170.4 és 170.5 (2 $\times$ CH₃CO) ppm; MS (DCI) m/z : 590 ([M+NH₄]⁺, 100), 436 (10), 418 (62); CH-analízis: C 67.02; H 7.86; C₃₂H₄₄O₇S számított összetétele: C 67.10; H 7.74 %.

8a: C₂₅H₃₈O₅

Op. 159-162 °C; $[\alpha]_D^{20} = -91$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ (s, 18-H₃), 1.02 (s, 19-H₃), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 21-H₃), 2.03 (s, CH₃CO), 2.04 (s, CH₃CO'), 2.05-2.09 (m, 17-H), 2.32 (m, 4-H₂), 3.86 (m, 20 β -H), 4.61 (m, 3-H), 5.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 16 β -H), 5.37 (m, 1H, 6-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.6, 19.3, 20.4, 21.4, 21.5, 23.7, 27.7, 30.9, 31.7, 34.2, 36.6, 36.9, 38.1, 38.6, 42.6, 49.9, 53.7, 64.6, 67.7, 73.8, 78.0, 122.2$ (C-6), 139.8 (C-5), 170.5 és 171.4 (2 $\times$ CH₃CO) ppm; MS (DCI) m/z : 854 ([2M+NH₄]⁺, 2), 436 ([M+NH₄]⁺, 100), 419 ([M+H]⁺,

16); CH-analízis: C 71.65; H 9.22; C₂₅H₃₈O₅ számított összetétele: C 71.74; H 9.15 %.

8b: C₃₂H₄₄O₇S

Op. 160-164 °C; $[\alpha]_D^{20} = -97$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.72$ (s, 18-H₃), 1.00 (s, 19-H₃), 1.00 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 21-H₃), 1.39-1.64 (m, 6H), 1.86 (s, CH₃CO), 1.72-1.96 (m, 6H), 2.02 (s, CH₃CO'), 2.31 (m, 4-H₂), 2.44 (s, tozil metil), 4.59 (m, 3-H), 4.86 (m, 20 β -H), 5.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 16 β -H), 5.35 (m, 6-H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 3'- és 5'-H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2' és 6'-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.7, 19.2, 20.3, 21.0, 21.3, 21.5, 21.6, 27.7, 30.9, 31.5, 34.3, 36.5, 36.9, 38.0, 38.6, 42.4, 49.7, 53.6, 61.5, 73.7, 77.6, 80.1, 122.0$ (C-6), 127.6 (2C, C-3' és C-5'), 129.7 (2C, C-2' és C-6'), 134.9 (C-4'), 139.7 (C-5), 144.4 (C-1'), 170.4 (2C, 2 $\times$ CH₃CO) ppm; MS (DCI) m/z (%): 590 ([M+NH₄]⁺, 100), 436 (12); CH-analízis: C 67.18; H 7.65; C₃₂H₄₄O₇S számított összetétele: C 67.10; H 7.74 %.

8c: C₂₁H₃₄O₃

Op. 246-249 °C [irod.¹⁶ 246-247 °C]; $[\alpha]_D^{20} = -60$ [MeOH, irod.⁸⁹ $[\alpha]_D^{30} = -66$, $c = 0.61$]. Az NMR spektrumok adatai megegyeznek az irodalomban leírtakkal;¹⁶ MS (EI) m/z (%): 335 ([M+H]⁺, 20), 334 ([M]⁺, 100), 317 (20), 316 ([M-H₂O]⁺, 90), 298 ([M-2H₂O]⁺, 28).

9a: C₂₁H₃₂O₂

Op. 115-118 °C; $[\alpha]_D^{20} = -93$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (s, 18-H₃), 0.99 (s, 19-H₃), 1.08 (m, 2H), 1.32-1.60 (m, 7H), 1.65 (dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 21-H₃), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.36-2.43 (m, 1H), 3.52 (m, 3-H), 5.23 (dd, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 17-H), 5.30 (m, 6-H), 5.39 (qd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 20-H), 9.67 (m, 16-H) ppm; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 16.5, 18.1, 19.3, 20.2, 31.4, 32.6, 33.7, 36.7, 36.9, 39.4$ (2C), 41.8, 45.4, 45.7, 49.4, 71.4 (C-3), 120.8 (C-6), 122.7 (C-20), 140.3 (C-5), 142.1 (C-17), 203.2 (C-16) ppm; MS (DCI) m/z (%): 316 ([M]⁺, 100), 283 (20), 158 (20), 145 (36), 105 (20); CH-analízis: C 79.82; H 10.25; C₂₁H₃₂O₂ számított összetétele: C 79.70; H 10.19 %.

9b: C₂₃H₃₄O₃

Op. 135-137 °C; $[\alpha]_D^{20} = -93$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (s, 18-H₃), 1.01 (s, 19-H₃), 1.05-1.19 (m, 2H), 1.36-1.64 (m, 7H), 1.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 21-H₃), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 3H), 2.03 (s, CH₃CO), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 1H), 4.60 (m, 3-H), 5.24 (dd, $J = 15.6$ Hz, 1.4 Hz, 17-H), 5.33 (m, 6-H), 5.39 (qd, $J = 15.6$ Hz, 6.4 Hz, 20-H), 9.67 (m, 16-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.5, 18.1, 19.2, 20.2, 21.3, 27.6, 32.6, 33.8, 36.6, 36.8, 37.8, 39.4$ (2C), 45.4, 45.7, 49.3, 73.7, 121.8 (C-6), 122.8 (C-20), 139.3 (C-5), 142.1 (C-17), 170.4 (CH₃CO), 202.9 (C-16) ppm; MS (DCI) m/z (%): 834 ([2M+NH₄]⁺, 12), 393 ([M+NH₃+NH₄]⁺, 72), 376 ([M+NH₄]⁺, 100); CH-analízis: C 76.98; H 9.45; C₂₃H₃₄O₃ számított összetétele: C 77.05; H 9.56 %.

9c: C₂₅H₄₀O₄

Op. 125-128 °C; $[\alpha]_D^{20} = -91$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (s, 18-H₃), 1.00 (s, 19-H₃), 1.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 21-H₃), 2.03 (s, CH₃CO), 3.24 (s, O-CH₃), 3.31 (s, O'-CH₃), 4.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 16-H), 4.60 (m, 3-H), 5.31-5.41 (m, 6-H és 17-H és 20-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.4, 18.2, 19.2, 20.2, 21.3, 27.7, 32.7, 33.8, 34.2, 36.8, 37.0, 37.8, 39.6, 39.7, 46.4, 49.6, 52.2$ (O-CH₃), 54.0 (O-C'H₃), 73.9 (C-3), 105.6 (C-16), 120.6 (C-6), 122.5 (C-20), 139.1 (C-5), 143.6 (C-17), 170.4 (CH₃CO) ppm; MS (EI) m/z (%): 404 ([M]⁺, 5), 344 ([M-AcOH]⁺, 5), 312 ([M-AcOH-MeOH]⁺, 100), 280 ([M-AcOH-2MeOH], 30); CH-analízis: C 74.35; H 10.05; C₂₅H₄₀O₄ számított összetétele: C 74.22; H 9.97 %.

14a: C₂₉H₃₉NO₂

Op. 242-245 °C; $[\alpha]_D^{20} = +18$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ (s, 3H, 18-H₃), 1.05 (s, 3H, 19-H₃), 1.01-1.09 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.44-1.66 (m, 8H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.33 (m, 2H, 4-H₂), 3.07 (m, 1H, 20-H), 3.46 (m, 1H, 16-H), 3.92 (br s, 1H, N-H), 4.61 (m, 1H, 3-H), 5.39 (m, 1H, 6-H), 6.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6'-H), 6.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4'-H), 6.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5'-H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.7, 19.1, 19.3, 20.5, 21.4, 27.7, 30.5, 31.6, 31.6, 34.3, 36.6, 36.9, 38.1, 39.0, 42.0, 50.3, 55.2, 56.7, 59.6,$

73.9 (C-3), 116.4, 118.7, 122.3 (C-6), 126.4, 128.0, 129.9, 139.9 (C-5), 146.5, 170.5 (CH₃C=O) ppm. MS (EI) m/z (%): 434 (30), 433 ([M⁺], 100); CHN-analízis: C 80.41, H 9.14, N 3.31. C₂₉H₃₉NO₂ számított összetétele: C 80.33, H 9.07, N 3.23 %.

14b: C₂₇H₃₇NO

Op. 216-219 °C; $[\alpha]_D^{20} = -13$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.85$ (s, 3H, 18-H₃), 1.04 (s, 3H, 19-H₃), 0.97-1.15 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 21-H₃), 1.30-1.41 (m, 2H), 1.44-1.69 (m, 8H), 1.85 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 3.08 (m, 1H, 20-H), 3.46 (m, 1H, 16-H), 3.53 (m, 1H, 3-H), 5.36 (m, 1H, 6-H), 6.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6'-H), 6.75 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H, 5'-H), 6.98 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H, 4'-H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.7, 19.2, 19.4, 20.6, 30.5, 31.6, 31.6, 31.6, 34.3, 36.6, 37.2, 39.1, 42.1, 42.3, 50.4, 55.4, 56.8, 59.6, 71.7$ (C-3), 116.5, 118.8, 121.4 (C-6), 126.4, 128.0, 130.0, 141.0 (C-5), 146.5 ppm. MS (EI) m/z (%): 392 (30), 391 (M⁺, 100), 390 (10), 144 (8); CHN-analízis: C 82.67, H 9.73, N 3.67; C₂₇H₃₇NO számított összetétele: C 82.81, H 9.52, N 3.58 %)

14c: C₃₁H₄₁NO₃

Op. 202-206 °C; $[\alpha]_D^{20} = -144$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (s, 3H, 18-H₃), 1.04 (s, 3H, 19-H₃), 0.98-1.07 (m, 1H), 1.13 (td, $J = 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.44-1.64 (m, 6H), 2.02 (s, 3H, CH₃COO), 1.78-2.04 (m, 5H), 2.17 (s, 3H, CH₃CON), 2.25-2.36 (m, 3H), 2.87 (m, 1H, 20-H), 3.88 (td, $J = 11.0, 5.8$ Hz, 1H, 16-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.37 (m, 1H, 6-H), 7.08-7.19 (m, 3H, 3'-és 4'- és 5'-H), 7.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.9, 18.0, 19.2, 20.4, 21.3, 24.7, 27.7, 29.7, 31.3, 31.4, 35.6, 36.6, 36.8, 38.0, 38.5, 40.5, 50.2, 55.8, 60.6, 64.4, 73.8$ (C-3), 122.4 (C-6), 124.7, 125.3, 125.5, 126.1, 139.6 (C-5), 139.7, 140.9, 170.3 és 172.4 (2×CH₃CO) ppm. EI-MS m/z (%): 476 (28), 475 (M⁺, 86), 433 (25), 416 (34), 415 ([M-AcOH]⁺, 100), 373 (70); CHN-analízis: C 78.41, H 8.76, N 3.05. C₃₁H₄₁NO₃ számított összetétele: C 78.28, H 8.69, N 2.94 %.

14d: C₂₉H₃₉NO₂

Op. 215-218 °C; $[\alpha]_D^{20} = -134$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21-H₃), 2.18 (s, 3H, CH₃CO), 0.96-2.35 (m, 18H), 2.88 (m, 1H, 20-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 3.88 (td, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H, 16-H), 5.35 (m, 1H, 6-H), 7.09-7.19 (m, 3H), 7.25 (m, 1H, 6'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.9, 18.1, 19.4, 20.4, 24.8, 29.8, 31.4, 31.4, 31.5, 35.6, 36.5, 37.1, 38.5, 40.5, 42.3, 50.3, 55.9, 60.7, 64.4, 71.6$ (C-3), 121.5 (C-6), 124.8, 125.3, 125.5, 126.2, 139.8, 140.7 (C-5), 140.9, 172.6 (CH₃CO) ppm. MS (EI) m/z (%): 434 (28), 433 (M⁺, 100), 391 ([M+H-Ac]⁺, 40), 296 (25), 144 (10); CHN-analízis: C 80.46, H 8.98, N 3.46; C₂₉H₃₉NO₂ számított összetétele: C 80.33, H 9.07, N 3.23 %.

15a: C₃₀H₄₁NO₃

Op. 182-185 °C; $[\alpha]_D^{20} = +28$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.83$ (s, 3H, 18-H₃), 1.05 (s, 3H, 19-H₃), 0.99-1.09 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 8.95$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.43-1.68 (m, 8H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.34 (m, 2H, 4-H₂), 3.04 (m, 1H, 20-H), 3.40 (m, 1H, 16-H), 3.74 (s, 3H, OMe-H₃), 4.61 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 6.56 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H, 6'-H), 6.60 (dd, $J = 8.48, 2.06$ Hz, 1H, 5'-H), 6.81 (d, $J = 2.06$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.7, 19.3$ (2C), 20.5, 21.4, 27.7, 30.6, 31.6, 31.6, 34.5, 36.6, 36.9, 38.1, 39.0, 42.0, 50.3, 55.2, 55.7, 57.2, 59.7, 73.9 (C-3), 112.1, 113.8, 117.4, 122.3 (C-6), 131.5, 139.8 (C-5), 140.3, 153.0, 170.4 (CH₃CO) ppm. MS (EI) m/z (%): 463 (M⁺, 100), 464 (35); CHN-analízis: C 77.68, H 8.98, N 2.96; C₃₀H₄₁NO₃ számított összetétele: C 77.71, H 8.91, N 3.02 %.

15b: C₂₈H₃₉NO₂

Op. 125-127 °C; $[\alpha]_D^{20} = -34$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.83$ (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 0.98-1.13 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.29-1.39 (m, 2H), 1.42-1.68 (m, 8H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 2H), 3.04 (m, 1H, 20-H), 3.40 (m, 1H, 16-H), 3.51 (m, 3H), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 5.35 (m, 1H, 6-H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 6'-H), 6.61 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H, 5'-H), 6.81 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.7, 19.3, 19.4, 20.5, 30.6, 31.6, 31.6, 34.5, 36.5, 37.2, 39.0, 42.0, 42.3, 50.4, 55.2, 55.7, 57.2,$

59.7, 71.6, 112.1, 113.8, 117.5, 121.3 (C-6), 131.6, 140.2, 141.0 (C-5), 153.0 ppm. MS (EI) m/z (%): 422 (30), 421 (M^+ , 100), 404 (6); CHN-analízis: C 79.82, H 9.45, N 3.45; $C_{28}H_{39}NO_2$ számított összetétele: C 79.76, H 9.32, N 3.32 %.

15c: $C_{32}H_{43}NO_4$

Op. 206-209 °C; $[\alpha]_D^{20} = +106$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.87$ (s, 3H, 18- H_3), 1.04 (s, 3H, 19- H_3), 0.97-1.08 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.24-1.36 (m, 1H), 1.40 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.46-1.65 (m, 6H), 2.03 (s, 3H, CH_3COO), 1.73-2.06 (m, 5H), 2.15 (s, 3H, CH_3CON), 2.27-2.38 (m, 3H), 2.84 (m, 1H, 20-H), 3.81 (s, 3H, O- CH_3), 3.77-3.88 (m, 1H, 16-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.37 (m, 1H, 6-H), 6.69 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H, 5'-H), 6.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 3'-H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 6'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 12.9, 18.2, 19.2, 20.3, 21.3, 24.7, 27.6, 29.5, 31.3, 31.4, 35.7, 36.6, 36.8, 38.0, 38.4, 40.5, 50.1, 55.3, 55.8, 60.5, 64.4, 73.8, 110.0, 112.4, 122.5$ (C-6), 126.0, 134.3, 139.5 (C-5), 141.2, 156.7, 170.4 (CH_3COO), 172.6 (CH_3CON) ppm. MS (EI) m/z (%): 506 (36), 505 (M^+ , 100), 463 ($[M+H-Ac]^+$, 24); CHN-analízis: C 75.87, H 8.68, N 2.90; $C_{32}H_{43}NO_4$ számított összetétele: C 76.00, H 8.57, N 2.77 %.

15d: $C_{30}H_{41}NO_3$

Op. 230-234 °C; $[\alpha]_D^{20} = -111$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.89$ (s, 3H, 18- H_3), 1.03 (s, 3H, 19-H), 0.95-1.14 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.22-1.36 (m, 1H), 1.41 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.45-1.66 (m, 6H), 1.70-1.88 (m, 3H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.14 (s, 3H, CH_3CO), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.85 (m, 1H, 20-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.75-3.86 (m, 1H, 16-H), 5.35 (m, 1H, 6-H), 6.69 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, 5'-H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 3'-H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 6'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 12.9, 18.6, 19.4, 20.5, 24.7, 29.4, 31.4, 31.5, 31.6, 35.7, 36.5, 37.1, 38.6, 40.7, 42.3, 50.4, 55.4, 55.9, 60.7, 64.7, 71.6$ (C-3), 110.1, 112.7, 121.5 (C-6), 126.1, 134.5, 140.7 (C-5), 141.2, 156.9, 172.7 (CH_3CO). MS (EI) m/z (%): 464 (30), 463 (M^+ , 100), 421 (20); CHN-analízis: C 77.85, H 9.05, N 2.96; $C_{30}H_{41}NO_3$ számított összetétele: C 77.71, H 8.91, N 3.02 %.

16a: C₂₉H₃₈BrNO₂

Op. 240-242 °C; $[\alpha]_D^{20} = +60$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 1.05 (s, 3H, 19-H₃), 1.00-1.09 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 21-H₃), 1.25-1.39 (m, 2H), 1.41-1.67 (m, 8H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 2.27-2.38 (m, 2H, 4-H₂), 3.01 (m, 1H, 20-H), 3.41 (m, 1H, 16-H), 3.94 (br s, 1H, N-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.37 (m, 1H, 6-H), 6.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 6'-H), 7.04 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.6, 19.0, 19.3, 20.4, 21.4, 27.7, 30.4, 31.5, 31.6, 34.4, 36.6, 36.9, 38.1, 38.9, 42.0, 50.3, 55.3, 56.7, 58.9, 73.8, 110.5, 117.7, 122.2 (C-6), 129.1, 130.7, 132.0, 139.9 (C-5), 145.6, 170.4 (CH₃C=O) ppm. MS (EI) m/z (%): 514 (28), 513 ([M+2]⁺, 100), 512 (32), 511 (M⁺, 95); CHN-analízis: C 68.05, H 7.53, N 2.86. C₂₉H₃₈BrNO₂ számított összetétele: C 67.96, H 7.47, Br 15.59, N 2.73 %.

16b: C₂₇H₃₆BrNO

Op. 245-247 °C; $[\alpha]_D^{20} = +74$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (s, 3H, 18-H₃), 1.04 (s, 3H, 19-H₃), 0.98-1.13 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 21-H₃), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.43-1.68 (m, 8H), 1.84 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 3.03 (m, 1H, 20-H), 3.43 (m, 1H, 16-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 5.35 (m, 1H, 6-H), 6.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 6'-H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.6, 19.0, 19.4, 20.5, 27.0, 30.4, 31.6, 34.4, 36.5, 37.2, 38.9, 42.0, 50.4, 55.3, 56.8, 58.8, 58.9, 71.6, 110.6, 117.8, 121.2 (C-6), 129.2, 130.8, 132.1, 141.0 (C-5), 145.5 ppm. MS (EI) m/z (%): 472 (28), 471 ([M+2]⁺, 100), 470 (35), 469 (M⁺, 100); CHN-analízis: C 69.05, H 7.65, N 3.06. C₂₇H₃₆BrNO számított összetétele: C 68.93, H 7.71, Br 16.98, N 2.98 %.

16c: C₃₁H₄₀BrNO₃

Op. 218-220 °C; $[\alpha]_D^{20} = -113$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 1.04 (s, 3H, 19-H₃), 0.98-1.07 (m, 1H), 1.13 (td, J = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 21-H₃), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.42-1.62 (m, 6H), 1.80-1.90 (m, 3H), 2.03 (s, 3H, CH₃COO), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.17 (s, 3H, CH₃CON), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.84 (dq, J = 10.5, 6.9 Hz, 1H, 20-H), 3.88 (td, J = 11.0, 5.9 Hz, 1H, 16-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.37 (m, 1H, 6-H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 6'-H),

7.28 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, 5'-H), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8, 17.4, 19.2, 20.3, 21.3, 24.6, 27.6, 30.2, 31.2, 31.3, 35.7, 36.5, 36.8, 38.0, 38.4, 40.5, 50.1, 55.9, 60.3, 64.2, 73.7$ (C-3), 117.9, 122.3 (C-6), 126.7, 128.4, 128.9, 139.5, 139.6 (C-5), 141.9, 170.4 (CH_3COO), 172.2 (CH_3CON) ppm. MS (EI) m/z (%): 556 (20), 555 ($[\text{M}+2]^+$, 70), 554 (20), 553 (M^+ , 66), 496 (30), 495 (98), 494 (32), 493 ($[\text{M}-\text{AcOH}]^+$, 100), 454 (14), 455 (58), 452 (30), 451 (62), 210 (15), 208 (13), 157 (16), 43 (28); CHN-analízis: C 67.32, H 7.34, N 2.30; $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{BrNO}_3$ számított összetétele: C 67.14, H 7.27, Br 14.41, N 2.53 %.

16d: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BrNO}_2$

Op. 211-214 °C; $[\alpha]_D^{20} = -113$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (s, 3H, 18- H_3), 1.03 (s, 3H, 19- H_3), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21- H_3), 2.17 (s, 3H, CH_3CO), 0.94-2.35 (m, 18H), 2.84 (m, 1H, 20-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 3.88 (td, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H, 16-H), 5.34 (m, 1H, 6-H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 6'-H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5'-H), 7.35 (s, 1H, 3'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8, 17.5, 19.3, 20.4, 24.7, 30.2, 31.3, 31.4, 31.5, 35.7, 36.5, 37.1, 38.5, 40.6, 42.2, 50.3, 56.0, 60.3, 64.3, 71.6$ (C-3), 118.0, 121.4 (C-6), 126.7, 128.5, 129.1, 139.6, 140.7 (C-5), 142.0, 172.3 (CH_3CO) ppm. MS (EI) m/z (%): 514 (26), 513 ($[\text{M}+2]^+$, 100), 512 (28), 511 (M^+ , 96), 471 (48), 469 (46), 433 (16), 255 (16), 251 (18), 156 (24), 91 (58), 83 (40), 57 (32), 43 (22); CHN-analízis: C 68.05, H 7.62, N 2.95; $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BrNO}_2$ számított összetétele: C 67.96, H 7.47, Br 15.59, N 2.73 %.

17a: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$

Op. 252-254 °C; $[\alpha]_D^{20} = +232$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3H, 18- H_3), 1.06 (s, 3H, 19- H_3), 1.01-1.10 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.29-1.42 (m, 2H), 1.44-1.76 (m, 8H), 1.86 (m, 2H), 2.04 (s, 3H, CH_3CO), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.33 (m, 2H, 4- H_2), 3.06 (m, 1H, 20-H), 3.59 (m, 1H, 16-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 4.84 (s, 1H, N-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 6.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.88 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, 5'-H), 8.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.4, 18.2, 19.3, 20.4, 21.4, 27.7, 30.0, 31.5, 31.5, 34.5, 36.6, 36.9, 38.1, 38.7, 41.9, 50.3, 55.5, 56.4, 57.8, 73.8$ (C-3), 114.1, 122.0 (C-6), 123.6, 124.7, 128.3, 138.6, 140.0 (C-5), 152.1, 170.6 (CH_3CO) ppm. EI-MS m/z (%): 478

(M^+ , 4), 418 ($[M-\text{AcOH}]^+$, 8), 129 (16), 91 (100), 55 (18), 43 (22); CHN-analízis: C 72.98, H 8.21, N 6.02; $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ számított összetétele: C 72.77, H 8.00, N 5.85 %.

17b: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$

Op. 162-165 °C; $[\alpha]_D^{20} = +217$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3H, 18- H_3), 1.04 (s, 3H, 19- H_3), 0.97-1.14 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.42-2.35 (m, 15H), 3.05 (m, 1H, 20-H), 3.52 (m, 1H, 3-H), 3.59 (m, 1H, 16-H), 4.81 (br s, 1H, N-H), 5.34 (m, 1H, 6-H), 6.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.87 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H, 5'-H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 3'-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.4, 18.1, 19.4, 20.4, 30.0, 31.5, 31.5, 31.6, 34.5, 36.5, 37.1, 38.8, 41.9, 42.2, 50.3, 55.6, 56.4, 57.8, 71.6$ (C-3), 114.1, 121.1 (C-6), 123.6, 124.7, 128.3, 138.6, 141.1 (C-5), 152.1 ppm. MS (EI) m/z (%): 436 (M^+ , 100); CHN-analízis: C 74.46, H 8.45, N 6.58; $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ számított összetétele: C 74.28, H 8.31, N 6.42 %.

17c: $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$

Op. 212-214 °C; $[\alpha]_D^{20} = -268$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 3H, 18- H_3), 1.05 (s, 3H, 19- H_3), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21- H_3), 2.03 (s, 3H, CH_3COO), 2.27 (s, 3H, CH_3CON), 2.33 (m, 2H, 4- H_2), 2.90 (m, 1H, 20-H), 4.06 (m, 1H, 16-H), 4.59 (m, 1H, 3-H), 5.37 (m, 1H, 6-H), 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 6'-H), 8.05 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H, 5'-H), 8.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.7, 16.4, 19.3, 20.3, 21.3, 24.9, 27.7, 31.3, 31.4, 31.6, 35.9, 36.6, 36.9, 38.1, 38.6, 40.6, 50.3, 56.0, 60.2, 64.1, 73.7$ (C-3), 120.8, 121.4, 122.1, 125.1, 139.9, 140.6, 143.9, 145.5, 170.4, 172.0 ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$) ppm. MS (EI) m/z (%): 520 (M^+ , 5), 490 (8), 461 ($[M-\text{AcO}]^+$, 33), 460 ($[M-\text{AcOH}]^+$, 100), 418 (30), 253 (10); CHN-analízis: C 51.68, H 7.92, N 5.48; $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ számított összetétele: C 71.51, H 7.74, N 5.38 %.

17d: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$

Op. 268-270 °C; $[\alpha]_D^{20} = +245$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, 18- H_3), 1.03 (s, 3H, 19- H_3), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.82 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H, CH_3CON), 2.89 (m, 1H, 20-H), 3.51 (m, 1H, 3-H), 4.04 (m, 1H, 16-H), 5.34

(m, 1H, 6-H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 6'-H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5'-H), 8.11 (s, 1H, 3'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8, 16.4, 19.4, 20.3, 24.9, 31.3, 31.5, 31.6, 31.6, 35.9, 36.6, 37.1, 38.6, 40.6, 42.3, 50.4, 56.1, 60.2, 64.2, 71.6$ (C-3), 120.85, 121.1, 121.3, 125.1, 140.6, 141.0, 143.9, 145.5, 172.0 (CH_3CON) ppm. MS (EI) m/z (%): 478 (M^+ , 100), 436 ($[\text{M-Ac}]^+$, 85); CHN-analízis: C 72.85, H 7.93, N 5.98; $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ számított összetétele: C 72.77, H 8.00, N 5.85 %.

18a: $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_2$

Op. 210-222 °C; $[\alpha]_D^{20} = -82$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (s, 3H, 18- H_3), 1.03 (s, 3H, 19- H_3), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21- H_3), 2.03 (s, 3H, CH_3CO), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.33 (m, 2H, 4- H_2), 2.72 (m, 1H, 20-H), 3.63 (m, 1H, 16-H), 3.68 (br s, 1H, N-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 6.49 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H, 6'-H), 6.70 (td, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H, 4'-H), 6.97 (m, 1H, 5'-H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9, 19.3, 20.6, 21.0, 21.4, 27.7, 29.7, 31.2, 32.0, 35.4, 36.7, 37.0, 38.1, 39.4, 43.0, 50.2, 54.1, 54.5, 58.7, 73.9$ (C-3), 113.8, 118.2, 122.3 (C-6), 126.1, 126.2, 130.2, 139.8 (C-5), 146.1, 170.5 (CH_3CO) ppm. MS (EI) m/z (%): 434 (30), 433 ($[\text{M}^+]$, 100), 418 (10), 145 (15), 130 (16), 43 (12); CHN-analízis: C 80.54, H 8.95, N 3.41. $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_2$ számított összetétele: C 80.33, H 9.07, N 3.23 %.

18b: $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}$

Op. 175-176 °C; $[\alpha]_D^{20} = -95$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (s, 3H, 18- H_3), 1.02 (s, 3H, 19- H_3), 0.93-1.14 (m, 3H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.15-1.37 (m, 2H), 1.44-1.66 (m, 7H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 2H), 2.72 (m, 1H, 20-H), 3.51 (m, 1H, 3-H), 3.63 (m, 1H, 16-H), 5.35 (m, 1H, 6-H), 6.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6'-H), 6.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 4'-H), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5'-H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8, 19.4, 20.8, 21.1, 29.7, 31.2, 31.7, 32.0, 35.5, 36.7, 37.3, 39.5, 42.3, 43.1, 50.4, 54.1, 54.7, 58.8, 71.7$ (C-3), 113.8, 118.3, 121.4 (C-6), 126.2, 126.3, 130.3, 141.0 (C-5), 146.0 ppm. MS (EI) m/z (%): 392 (30), 391 (M^+ , 100), 130 (18); CHN-analízis: C 82.95, H 9.31, N 3.72; $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}$ számított összetétele: C 82.81, H 9.52, N 3.58 %.

18c: C₃₁H₄₁NO₃

Op. 277-279 °C; $[\alpha]_D^{20} = +181$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.09$ (s, 3H, 18-H₃), 0.93 (s, 3H, 19-H₃), 0.90-1.06 (m, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.35-1.46 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 3H), 1.77-1.97 (m, 4H), 2.01 (s, 3H, CH₃COO), 2.12 (s, 3H, CH₃CON), 2.06-2.36 (m, 4H), 2.86 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, 20-H), 4.58 (m, 1H, 3-H), 5.22 (m, 1H, 16-H), 5.33 (m, 1H, 6-H), 6.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.07-7.21 (m, 3H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$ (C-18), 19.1 (C-19), 20.4, 21.4 (CH₃COO), 22.2 (C-21), 22.8 (CH₃CON), 27.8, 30.2, 32.1, 32.8, 33.5, 36.7, 36.9, 38.0, 38.8, 43.1, 49.9, 53.6, 54.9, 58.5, 73.8 (C-3), 122.4 (C-6), 126.1, 126.1 (2C), 128.9, 137.7, 139.6 (C-5), 140.7, 170.0 és 170.4 (2×CH₃CO). MS (EI) m/z (%): 475 (M⁺, 42), 416 (30), 415 ([M-AcOH]⁺, 100), 373 (22), 130 (18); CHN-analízis: C 78.37, H 8.76, N 3.12; C₃₁H₄₁NO₃ számított összetétele: C 78.28, H 8.69, N 2.94 %.

18d: C₂₉H₃₉NO₂

Op. 287-290 °C; $[\alpha]_D^{20} = +221$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.09$ (s, 3H, 18-H₃), 0.92 (s, 3H, 19-H₃), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21-H₃), 2.12 (s, 3H, CH₃CO), 0.84-2.32 (m, 18H), 2.86 (m, 1H, 20-H), 3.50 (m, 1H, 3-H), 5.22 (m, 1H, 16-H), 5.30 (m, 1H, 6-H), 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.05-7.21 (m, 3H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$, 19.2, 20.4, 22.2, 22.8, 30.2, 31.5, 32.0, 32.7, 33.5, 36.6, 37.2, 38.8, 42.2, 43.1, 50.0, 53.6, 54.9, 58.1, 71.5, 121.3 (C-6), 126.0, 126.1 (2C), 128.8, 137.7, 140.6, 140.8, 169.5 (CH₃CO) ppm. MS (EI) m/z (relativ intensity): 434 (30), 433 (M⁺, 100), 391 (22), 390 (15), 130 (15), 106 (10); CHN-analízis: C 80.54, H 8.95, N 3.55; C₂₉H₃₉NO₂ számított összetétele: C 80.33, H 9.07, N 3.23 %.

19a: C₃₀H₄₁NO₃

Op. 192-194 °C; $[\alpha]_D^{20} = -105$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89$ (s, 3H, 18-H₃), 1.04 (s, 3H, 19-H₃), 0.96-1.18 (m, 3H), 1.19-1.32 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.45-1.67 (m, 6H), 2.03 (s, 3H, OAc-H₃), 1.82-2.13 (m, 5H), 2.33 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.75 (s, 3H, OMe-H₃), 4.61 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 6'-H), 6.57 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, 5'-H), 6.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.1$, 19.2, 19.2, 20.7,

21.3, 27.7, 30.1, 31.1, 32.0, 34.5, 36.6, 36.9, 38.1, 39.8, 43.0, 50.1, 54.2, 55.7, 56.0, 59.2, 73.8, 110.6, 112.4, 114.5, 122.3 (C-6), 133.2, 139.7 (C-5), 140.8, 153.0, 170.4 (OAc-C) ppm. MS (EI) m/z (%): 463 ($[M^+]$, 100), 464 (30); CHN-analízis: C 77.89, H 9.02, N 3.35; $C_{30}H_{41}NO_3$ számított összetétele: C 77.71, H 8.91, N 3.02 %.

19b: $C_{28}H_{39}NO_2$

Op. 220-223 °C; $[\alpha]_D^{20} = -95$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.89$ (s, 3H, 18- H_3), 1.03 (s, 3H, 19- H_3), 0.94-1.16 (m, 3H), 1.17-1.33 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.44-1.68 (m, 6H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.92-2.12 (m, 3H), 2.18-2.33 (m, 2H), 2.71 (m, 1H, 20-H), 3.46-3.57 (m, 2H, 3-H és 16-H), 3.75 (s, 3H, O- CH_3), 5.35 (m, 1H, 6-H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 6'-H), 6.58 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H, 5'-H), 6.76 (d, $J = 2.6$, 1H, 3'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.2, 19.3, 19.4, 20.8, 30.1, 31.2, 31.6, 32.1, 34.6, 36.6, 37.3, 39.9, 42.3, 43.1, 50.3, 54.4, 55.8, 56.1, 59.3, 71.7, 110.7, 112.5, 114.5, 121.3$ (C-6), 133.2, 140.9, 141.0 (C-5), 153.1 ppm. MS (EI) m/z (%): 422 (30), 421 (M^+ , 100), 160 (12); CHN-analízis: C 79.89, H 9.46, N 3.45. $C_{28}H_{39}NO_2$ számított összetétele: C 79.76, H 9.32, N 3.32 %.

19c: $C_{32}H_{43}NO_4$

Op. 180-184 °C; $[\alpha]_D^{20} = +142$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.14$ (s, 3H, 18- H_3), 0.94 (s, 3H, 19- H_3), 0.90-1.03 (m, 3H), 1.06-1.16 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 3H), 1.76-1.97 (m, 4H), 2.02 (s, 3H, CH_3COO), 2.08 (s, 3H, CH_3CON), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.13-2.35 (m, 3H), 2.81 (q, $J = 7.3$, 1H, 20-H), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 4.58 (m, 1H, 3-H), 5.22 (m, 1H, 16-H), 5.34 (m, 1H, 6-H), 6.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 3'-H), 6.71 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H, 5'-H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 6'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.9, 19.1, 20.4, 21.4, 22.1, 22.7, 27.7, 30.2, 32.0, 32.6, 33.9, 36.7, 36.8, 38.0, 38.8, 43.1, 49.9, 53.4, 54.7, 55.4, 57.7, 73.8$ (C-3), 111.2, 114.0, 122.4 (C-6), 126.9, 130.7, 139.6 (C-5), 142.1, 157.8, 170.0 és 170.4 (CH_3COO és CH_3CON) ppm. MS (EI) m/z (%): 506 (35), 505 (M^+ , 100); CHN-analízis: C 76.22, H 8.72, N 2.95. $C_{32}H_{43}NO_4$ számított összetétele: C 76.00, H 8.57, N 2.77 %.

19d: C₃₀H₄₁NO₃

Op. 255-260 °C; $[\alpha]_D^{20} = +177$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.14$ (s, 3H, 18-H₃), 0.92 (s, 3H, 19-H₃), 1.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 21-H₃), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 0.84-2.35 (m, 15H), 2.82 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, 20-H), 3.50 (m, 1H, 3-H), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 5.22 (m, 1H, 16-H), 5.31 (m, 1H, 6-H), 6.67 (s, 1H, 3'-H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5'-H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9, 19.2, 20.4, 22.1, 22.7, 30.2, 31.5, 32.0, 32.5, 33.9, 36.6, 37.2, 38.9, 42.2, 43.1, 50.1, 53.5, 54.7, 55.4, 57.7, 71.5$ (C-3), 111.2, 114.1, 121.3 (C-6), 126.9, 130.6, 140.8 (C-5), 142.1, 157.8, 170.0 (CH₃CO) ppm. MS (EI) m/z (%): 464 (30), 463 (M⁺, 100), 421 (16), 160 (10); CHN-analízis: C 77.85, H 9.02, N 2.96. C₃₀H₄₁NO₃ számított összetétele: C 77.71, H 8.91, N 3.02 %.

20a: C₂₉H₃₈BrNO₂

Op. 214-216 °C; $[\alpha]_D^{20} = -112$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.77$ (s, 3H, 18-H₃), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 21-H₃), 0.94-1.36 (m, 5H), 1.42-1.67 (m, 6H), 1.81-1.94 (m, 3H), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 1.94-2.07 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.33 (m, 2H, 4-H₂), 2.69 (m, 1H, 20-H), 3.63 (m, 1H, 16-H), 3.71 (br s, 1H, N-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.38 (m, 1H, 6-H), 6.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.04 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.7, 19.3, 20.6, 21.3, 21.4, 27.7, 29.7, 31.1, 31.9, 35.5, 36.7, 36.9, 38.1, 39.2, 43.0, 50.2, 53.6, 54.6, 58.0, 73.8$ (C-3), 109.6, 115.1, 122.2 (C-6), 128.8, 129.2, 132.1, 139.9 (C-5), 144.8, 170.5 (CH₃CO) ppm. MS (EI) m/z (%): 514 (30), 513 ([M+2]⁺, 100), 512 (35), 511 (M⁺, 98), 210 (16); CHN-analízis: C 68.02; H 7.62; N 2.36; C₂₉H₃₈BrNO₂ számított összetétele: C 67.96, H 7.47, Br 15.59, N 2.73 %.

20b: C₂₇H₃₆BrNO

Op. 226-228 °C; $[\alpha]_D^{20} = -98$; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): $\delta = 0.64$ (s, 3H, 18-H₃), 0.94 (s, 3H, 19-H₃), 1.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, 21-H₃), 0.75-1.27 (m, 6H), 1.27-1.86 (m, 9H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.01-2.26 (m, 3H), 2.63 (m, 1H, 20-H), 3.25 (m, 1H, 3-H), 3.58 (m, 1H, 16-H), 4.60 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, OH), 5.27 (m, 1H, 6-H), 5.69 (s, 1H, NH), 6.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6'-H), 6.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.04 (s, 1H, 3'-H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): $\delta = 14.0, 19.1, 20.1, 23.0, 28.9,$

30.7, 31.3 (2C), 35.5, 36.1, 36.9, 38.2, 42.1, 42.4, 49.9, 51.0, 54.2, 56.4, 69.9, 106.4, 114.8, 120.16, 128.3, 128.8, 129.9, 141.3, 144.9 ppm. MS (EI) m/z (%): 472 (30), 471 ($[M+2]^+$, 95), 470 (30), 469 (M^+ , 100); CHN-analízis: C 69.05, H 7.80, N 3.10. $C_{27}H_{36}BrNO$ számított összetétele: C 68.93, H 7.71, Br 16.98, N 2.98 %.

20c: $C_{31}H_{40}BrNO_3$

Op. 222-225 °C; $[\alpha]_D^{20} = +154$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.16$ (s, 3H, 18- H_3), 0.94 (s, 3H, 19- H_3), 1.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 21- H_3), 0.88-1.23 (m, 5H), 1.34-1.62 (m, 5H), 1.70-1.97 (m, 4H), 2.02 (s, 3H, CH_3COO), 2.11 (br s, 3H, CH_3CON), 1.98-2.39 (m, 4H), 2.83 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, 20-H), 4.58 (m, 1H, 3-H), 5.19 (m, 1H, 16-H), 5.34 (m, 1H, 6-H), 6.87 (m, 1H, 6'-H), 7.19-7.34 (m, 2H, 3'- és 5'-H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.2, 19.1, 20.3, 21.4, 21.9, 22.8, 27.6, 30.1, 32.0, 32.9, 33.4, 36.6, 36.8, 38.0, 38.6, 43.1, 49.8, 53.5, 54.9, 57.8, 73.7$ (C-3), 119.1, 122.3 (C-6), 127.4, 129.2, 131.5, 136.8, 139.6 (C-5), 142.8, 169.7 és 170.4 ($CH_3\overline{C}OO$ és $CH_3\overline{C}ON$) ppm. MS (EI) m/z (%): 556 (18), 555 ($[M+2]^+$, 52), 554 (18), 553 (M^+ , 50), 496 ($[M+2-OAc]^+$, 30), 495 ($[M+2-AcOH]^+$, 100), 494 ($[M-OAc]^+$, 36), 493 ($[M-AcOH]^+$, 96), 453 (25), 451 (22), 224 (18). 222 (16), 210 (24). 208 (22); CHN-analízis: C 67.28, H 7.35, N 2.66. $C_{31}H_{40}BrNO_3$ számított összetétele: C 67.14, H 7.27, Br 14.41, N 2.53 %.

20d: $C_{29}H_{38}BrNO_2$

Op. 245-251 °C; $[\alpha]_D^{20} = +155$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.16$ (s, 3H, 18- H_3), 0.93 (s, 3H, 19- H_3), 1.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 21- H_3), 2.10 (br s, 3H, NAc), 2.82 (m, 1H, 20-H), 3.50 (m, 1H, 3-H), 5.18 (m, 1H, 16-H), 5.13 (m, 1H, 6-H), 6.86 (m, 1H, 6'-H), 7.23-7.31 (m, 2H, 3'- és 5'-H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.2, 19.2, 20.3, 21.9, 22.8, 30.1, 31.4, 32.0, 32.8, 33.4, 36.5, 37.1, 38.6, 42.1, 43.1, 50.0, 53.5, 54.9, 57.8, 71.5$ (C-3), 119.1, 121.3 (C-6), 127.4, 129.2, 131.5, 136.6, 140.7 (C-5), 142.8, 169.8 (NAc) ppm. MS (EI) m/z (%): 514 (32), 513 ($[M+2]^+$, 98), 512 (34), 511 (M^+ , 100), 471 (26), 469 (28), 224 (14). 222 (16), 210 (18), 43 (20); CHN-analízis: C 67.85, H 7.65, N 2.55. $C_{29}H_{38}BrNO_2$ számított összetétele: C 67.96, H 7.47, N 2.73 %.

21a: C₂₉H₃₉FN₂O₄

Op. 145-155 °C; $[\alpha]_D^{20} = +16$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (s, 3H, 18-H₃), 1.00 (s, 3H, 19-H₃), 1.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, 21-H₃), 2.02 (s, 3H, OAc-H₃), 3.08 (qd, $J = 10.5, 4.9$ Hz, 1-H, 17-H), 3.47 (s, 1H, N-H), 3.73 (dd, $J = 47.9, 10.5$ Hz, 1H, 17a-H), 4.47 (m, 1H, 16-H), 4.60 (m, 1H, 3-H), 5.32 (m, 1H, 6-H), 6.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, (2'+6')-H), 8.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, (3'+5')-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.9, 15.0, 19.2, 19.5, 21.3, 27.7, 30.4, 30.7, 31.8, 36.5, 36.6, 36.8, 37.8, 38.0, 39.1$ (d, $J = 18.9$ Hz, C-17), 45.8 (d, $J = 6.3$ Hz), 49.4, 55.9 (d, $J = 10.8$ Hz), 73.7 (C-3), 103.2 (d, $J = 183.7$ Hz, C-17a), 111.0 (2C, C-2' és -6'), 121.7 (C-6), 126.6 (2C, C-3' és -5'), 137.8 (C-4'), 139.5 (C-5), 153.0 (C-1'), 170.5 (OAc) ppm. EI-MS m/z (%): 498 (M⁺, 15), 438 ([M- AcOH]⁺, 100); CHN-analízis: C 69.72, H 8.02, N 5.78; C₂₉H₃₉FN₂O₄ számított összetétele: C 69.85, H 7.88, N 5.62 %.

21b: C₂₇H₃₇FN₂O₃

Op. 262-264 °C; $[\alpha]_D^{20} = +47$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (s, 3H, 18-H₃), 1.00 (s, 3H, 19-H₃), 1.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, 21-H₃), 3.07 (qd, $J = 10.3, 4.6$ Hz, 1H, 17-H), 3.53 (m, 1H, 3-H), 3.74 (dd, $J = 47.9, 10.3$ Hz, 1H, 17a-H), 4.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 16-H), 5.31 (m, 1H, 6-H), 6.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 2'- és 6'-H), 8.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, 3'- és 5'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.9, 15.1, 19.3, 19.6, 30.6, 30.8, 31.6, 31.9, 36.6, 36.8, 36.9, 38.0$ (d, $J = 17.1$ Hz, C-13), 39.3 (d, $J = 18.9$ Hz, C-17), 42.0, 46.0 (d, $J = 5.4$ Hz), 49.6, 56.1 (d, $J = 11.7$ Hz), 71.6 (C-3), 103.2 (d, $J = 183.7$ Hz, C-17a), 111.1 (2C, C-2' és -6'), 120.7 (C-6), 126.7 (2C, C-3' és -5'), 138.0 (C-4'), 140.7 (C-5), 152.9 (C-1') ppm. MS (EI) m/z (%): 456 (M⁺, 100); CHN-analízis: C 70.96, H 8.35, N 6.25. C₂₇H₃₇FN₂O₃ számított összetétele: C 71.02, H 8.17, N 6.14 %.

21c: C₃₁H₄₁FN₂O₅

Op. 226-228 °C; $[\alpha]_D^{20} = -49$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.56$ (s, 3H, 18-H₃), 0.93 (s, 3H, 19-H₃), 1.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, 21-H₃), 2.01 (s, 3H, CH₃COO), 3.77 (dd, $J = 48.1, 9.6$ Hz, 1H, 17a-H), 4.57 (m, 1H, 3-H), 4.67 (m, 1H, 16-H), 5.32 (m, 1H, 6-H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2'- és 6'-H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 3'- és 5'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.6, 14.9, 19.1, 19.3, 21.3, 23.4, 27.3, 28.5,$

30.9, 31.8, 35.5 (d, $J = 19.9$ Hz, C-17), 36.2, 36.5, 36.8, 37.6, 37.8, 45.6 (d, $J = 5.4$ Hz, C-16), 49.2, 55.7, 73.7 (C-3), 103.4 (d, $J = 182.8$ Hz, C-17a), 121.6 (3C, C-6 és -2' és -6'), 124.8 (2C, C-3' és -5'), 139.6 (C-5), 145.2 és 147.5 (C-1' és -4'), 169.5 és 170.4 (CH₃COO és CH₃CON) ppm. EI-MS m/z (%): 480 ([M-AcOH]⁺, 100). MS (DCI) m/z (%): 575 ([M+NH₃+NH₄]⁺, 16), 558 ([M+NH₄]⁺, 100), 541 ([M+H]⁺, 7); CHN-analízis: C 68.98, H 7.85, N 5.30. C₃₁H₄₁FN₂O₅ számított összetétele: C 68.87, H 7.64, N 5.18 %).

21d: C₂₉H₃₉FN₂O₄

Op. 157-159 °C; $[\alpha]_D^{20} = -45$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.56$ (s, 3H, 18-H₃), 0.93 (s, 3H, 19-H₃), 1.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, 21-H₃), 3.50 (m, 1H, 3-H), 3.77 (dd, $J = 48.2, 9.9$ Hz, 1H, 17a-H), 4.67 (m, 1H, 16-H), 5.30 (m, 1H, 6-H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2'- és 6'-H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3'- és 5'-H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.7, 15.0, 19.2, 19.4, 23.4, 28.6, 30.9, 31.5, 31.9, 35.6$ (d, $J = 18.9$ Hz, C-17), 36.3, 36.8 (2C), 37.7 (d, $J = 16.9$ Hz, C-13), 42.0, 45.8, 49.4, 55.8, 71.5 (C-3), 103.5 (d, $J = 182.2$ Hz, C-17a), 120.7 (3C, C-6 és -2' és -6'), 124.8 (2C, C-3' és 5'), 140.7 (C-5), 145.2 és 147.6 (C-4' és C-1'), 169.6 (CH₃CON) ppm. MS (EI) m/z (%): 498 (M⁺, 50), 478 ([M-HF]⁺, 100), 318 (35), 300 (65), 285 (48), 207 (32), 180 (44), 43 (32); CHN-analízis: C 70.02, H 7.69, N 5.71. C₂₉H₃₉FN₂O₄ számított összetétele: C 69.85, H 7.88, N 5.62 %.

36: C₁₉H₂₅NO₂

Op. = 223-225 °C [irod.⁵⁴ 222-224°C]; $[\alpha]_D^{20} = +102$ [irod.⁵⁴ +95, $c=0.776$ dioxán].

37: C₁₉H₂₃NO

olaj [irod.⁵⁸ szintén]; $[\alpha]_D^{20} = +83$; MS (EI) m/z (%): 281 ([M]⁺, 100).

38: C₁₉H₂₇NO

Op. 135-137 °C [irod.⁵⁴ 135-136°C]; $[\alpha]_D^{20} = +73$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.07$ (s, 3H, 18-H₃), 3.77 (s, 3H, OMe), 6.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 4-H), 6.71 (dd, $J = 8.6$ és 2.1 Hz, 1H, 2-H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.9$ (C-18), 52.8 (C-13), 55.2 (OMe), 111.5 (C-2), 113.5 (C-4), 126.2 (C-1), 132.8 (C-10), 137.9 (C-5), 157.5 (C-3) ppm; IR (ATR): 3243, 2927,

2866, 1728, 1611 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 286 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); HRMS m/z : mért 286.21634 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}$ számított összetétele: 286.21709.

39: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

Op. 123-125 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +89$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (s, 3H, 18- H_3), 2.81 (m, 2H, 6- H_2), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.88-3.97 (AB part., 2H, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 6.58 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 4-H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H, 2-H); 7.15 (m, 2H, 1-H és 5- H_{Py}), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3- H_{Py}), 7.63 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, 4- H_{Py}), 8.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 6- H_{Py}) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.7$ (C-18), 55.3 (OMe), 60.4 (C-13), 111.6 (C-2), 113.4 (C-4), 121.7 és 123.4 (C_{Py} -5 és -3), 126.4 (C-1), 132.4 (C-10), 136.6 (C_{Py} -4), 137.5 (C-5), 149.2 (C_{Py} -6), 156.5 (C_{Py} -2), 157.5 (C-3), 169.7 (C=O) ppm; IR (ATR): 1746 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 427 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100 %), 405 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 66 %); HRMS m/z : mért 427.23521 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NaN}_2\text{O}_2$ számított tömege: 427.23615.

40: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$

Op. 65-67 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +148$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (s, 3H, 18- H_3), 2.20-2.40 (m, 3H, N-CH és 2H), 2.47 (td, $J = 12.5$ és 3.1 Hz, 1H, 17-H), 2.74-3.05 (m, 5H, 6- H_2 és 17-H' és $\text{CH}_2\text{-Py}$), 3.24 (m, 1H, N-CH'), 3.75 (s, 3H, OMe), 6.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.68 (dd, $J = 8.7$ és 2.8 Hz, 1H, 2-H), 7.09 (m, 1H, 5- H_{Py}), 7.17 (m, 2H, 1-H és 3- H_{Py}), 7.57 (td, $J = 7.6$ és 1.8 Hz, 1H, 4- H_{Py}), 8.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 6- H_{Py}) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.9$ (C-18), 22.9 (C-15), 26.5 (C-16), 26.6 (C-7), 27.6 (C-11), 30.5 (C-6), 38.5 (C-12), 39.0 ($\text{CH}_2\text{-Py}$), 40.2 (C-8), 43.3 (C-9), 47.6 (C-17), 50.1 (N- CH_2), 50.3 (C-14), 55.6 (OMe), 58.2 (C-13), 112.0 (C-2), 113.8 (C-4), 121.5 (C_{Py} -5), 124.0 (C_{Py} -3), 126.7 (C-1), 133.4 (C-10), 136.5 (C_{Py} -4), 138.2 (C-5), 149.5 (C_{Py} -6), 157.9 (C-3), 161.4 (C_{Py} -2) ppm; IR (ATR): 3015, 2952, 1610 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %); HRMS m/z : mért 391.27613 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ számított összetétele: 391.27494.

41: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (s, 3H, 18- H_3), 1.00-1.9 (m, 9H), 2.10 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.51 (m, 2H, 17- H_2), 2.83 (m, 2H, 6- H_2), 3.21 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, CH-Py), 3.76 (s, 3H, 3-OMe), 4.24 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, CH'-Py), 6.61 (d, $J =$

2.8 Hz, 1H, 4-H), 6.69 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.09 (m, 1H, 5- H_{Py}), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H), 7.62 (m, 2H, 3- H_{Py} és 4- H_{Py}), 8.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 6- H_{Py}) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.6$ (C-18), 22.7 (C-15), 26.3 és 26.5 (C-7 és 16), 27.3 (C-11), 30.3 (C-6), 38.6 (C-12), 39.7 (C-8), 43.2 (C-9), 47.8 (C-17), 50.5 (C-14), 55.2 (C-OMe), 55.4 ($\text{CH}_2\text{-Py}$), 57.0 (C-13), 111.6 (C-2), 113.5 (C-4), 121.3 ($\text{C}_{Py}\text{-5'}$), 122.1 ($\text{C}_{Py}\text{-3'}$), 126.2 (C-1), 132.9 (C-10), 136.3 ($\text{C}_{Py}\text{-4}$), 137.9 (C-5), 148.7 ($\text{C}_{Py}\text{-6}$), 157.5 (C-3), 162.6 ($\text{C}_{Py}\text{-2}$) ppm; MS (ESI) m/z (%): 399 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 15), 377 (M^+ , 100); HRMS m/z : mért 377.26004 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$ számított tömege 377.25929.

43: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

Op. 139-141°C [irod.⁵⁵ 138-141°C]; $[\alpha]_D^{20} = +1.64$ [irod.⁵⁵ +5 (dioxán, $c=1$)]; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11$ (s, 3H, 18- H_3), 2.79 (m, 2H, 6- H_2), 3.74 (s, 3H, OMe), 6.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 4-H), 6.66 (dd, $J = 8.6$ és 2.6 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H), 9.2 (br s, 1H, C=N-OH) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.5$ (C-18), 45.9 (C-13), 51.7 (C-14), 55.2 (3OMe), 111.6 (C-2), 113.5 (C-4), 126.8 (C-1), 132.4 (C-10), 138.1 (C-5), 157.5 (C-3), 168.3 (17-C) ppm; IR (ATR): 3272 (O-H), 2955, 1609, 1579 cm^{-1} ; MS (DEI) m/z (%): 300 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 22), 299 (100) M^+ .

44: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

Op. 235-237 °C [irod.⁵⁵ 228-231°C]; $[\alpha]_D^{20} = -17.1$ [irod.⁵⁵ -2 (dioxán, $c=1$)]; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (s, 3H, 18- H_3), 2.84 (m, 2H, 6 H_2), 3.76 (s, 3H, OMe), 6.10 (br s, 1H, CONH), 6.61 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 4-H), 6.70 (dd, $J = 8.6$ és 2.6 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.9$ (C-18), 54.5 (C-13), 55.2 (OMe), 111.7 (C-2), 113.4 (C-4), 126.4 (C-1), 131.8 (C-10), 137.7 (C-5), 157.6 (C-3), 172.5 (C-17) ppm; MS (DEI) m/z (%): 299 (M^+ , 100), 284 (85), 173 (18), 162 (25), 147 (13).

37+45+46 keveréke

Halvány sárga olaj; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.67$ (s, 3H, 18- CH_3 , **45**), 1.73 (s, 3H, 18- CH_3 , **46**), 4.57 (s, 0.14H, 18-H, **37**), 4.87 (s, 0.14H, 18-H', **3**), 5.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, **45**) ppm; MS (DEI), m/z (%): 282 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 24), 281 (M^+ , 96).

47: C₁₉H₂₇NO

Op. 247-250; $[\alpha]_D^{20} = +65$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (s, 3H, 18-H₃), 2.81 (m, 2H, 6-H₂), 2.91 (dd, $J = 12.9$ és 5.1 Hz, 1H, 17-H), 3.01 (td, $J = 12.9$ és 3.7 Hz, 1H, 17-H'), 3.75 (s, 3H, OMe), 6.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 6.68 (dd, $J = 8.6$ és 2.7 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.8$ (C-18), 51.9 (C-13), 55.2 (3-OMe), 111.6 (C-2), 113.3 (C-4), 126.5 (C-1), 132.7 (C-10), 138.1 (C-5), 157.4 (C-3) ppm; IR (ATR): 2922, 1610, 1499 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 286 ([M+H]⁺, 100); HRMS m/z : mért 286.21693 [M+H]⁺, C₁₉H₂₈NO számított összetétele: 286.21709.

48: C₂₆H₃₂N₂O₂

Op. 116-118 °C; $[\alpha]_D^{20} = +74$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.39$ (s, 3H, 18-H₃), 2.80 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.81-3.90 (m, 3H, 3.86: CH₂-Py és 1H), 6.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.72 (dd, $J = 8.6$ és 2.8 Hz, 1H, 2-H); 7.07 (m, 1H, 5-H_{Py}), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 3-H_{Py}), 7.45 (td, $J = 7.6$ és 1.8 Hz, 1H, 4-H_{Py}), 8.43 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 6-H_{Py}) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.6$ (C-18), 47.6 (C-14), 55.2 (OMe), 59.5 (C-13), 111.4 (C-2), 113.3 (C-4), 121.6 és 123.8 (C_{Py}-5 és -3), 126.4 (C-1), 133.4 (C-10), 136.7 (C_{Py}-4), 137.7 (C-5), 148.7 (C_{Py}-6), 156.2 (C_{Py}-2), 157.5 (C-3), 172.0 (C=O) ppm; IR (ATR): 3059, 2937, 1727, 1658 (C=O), 1503 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 427 ([M+Na]⁺, 100), 405 ([M+H]⁺, 56); HRMS m/z : mért 427.23563 [M+Na]⁺, C₂₆H₃₂NaN₂O₂ számított összetétele: 427.23615; CHN-analízis: C 76.81, H 8.27, N 6.34 %; C₂₆H₃₂N₂O₂ (404.56) számított összetétele: C 77.19, H 7.97, N 6.92 %.

49: C₂₆H₃₄N₂O

Op. 153-155 °C; $[\alpha]_D^{20} = -29$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (s, 3H, 18-H₃), 2.48 (td, $J = 11.9$ és 3.8 Hz, 1H, 17-H), 2.74-2.93 (m, 5H, 6-H₂ és 17-H' és CH₂-Py), 3.10 (m, 1H, N-CH), 3.77 (s, 3H, OMe), 6.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 6.68 (dd, $J = 8.6$ és 2.7 Hz, 1H, 2-H), 6.93 (m, 1H, 5-H_{Py}), 7.06 (m, 2H, 1-H és 3-H_{Py}), 7.37 (td, $J = 7.6$ és 1.8 Hz, 1H, 4-H_{Py}), 8.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 6-H_{Py}) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.9$ (C-18), 47.7 (C-14), 55.2 (3-OMe), 55.5 (C-13), 111.1 (C-2), 113.1 (C-4), 120.9 (C_{Py}-5), 123.7 (C_{Py}-3), 126.4 (C-1), 133.8 (C-10), 135.9

(C_{Py}-4), 138.1 (C-5), 149.0 (C_{Py}-6), 157.3 (C-3), 161.3 (C_{Py}-2) ppm; IR (ATR): 2925, 2798, 1610, 1589 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 391 ([M+H]⁺, 100); HRMS m/z: mért 391.27641 [M+H]⁺, C₂₆H₃₅N₂O számított összetétele: 391.27494.

53: C₁₉H₂₃NO₃

Op. 160-165 °C; $[\alpha]_D^{20} = +78$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 3H, 18-H₃), 2.91 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, OMe), 6.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 4-H), 6.72 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H, 2-H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 1-H), ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.1 (C-18), 18.5 (C-15), 47.1 (C-13), 55.2 (3-OMe), 112.0 (C-2), 113.6 (C-4), 118.8 (C-16, C≡N), 126.3 (C-1), 131.0 (C-10), 137.4 (C-5), 157.9 (C-3), 182.3 (C-17, COOH) ppm; IR (ATR): 2245 (C≡N), 1695 (acid C=O) cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 368 ([M+Na+MeOH]⁺, 15), 336 ([M+Na]⁺, 100); HRMS m/z: mért 336.15616 [M+Na]⁺, C₁₉H₂₃NO₃Na számított tömege 336.15756; CHN-analízis: C 73.44, H 7.14, N 4.24; C₁₉H₂₃NO₃ számított összetétele: C 72.82, H 7.40, N 4.47 %.

54: C₁₉H₂₁NO₃

Op. 235-242 °C; $[\alpha]_D^{20} = +92$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (s, 3H, 18-H₃), 2.82 (m, 2H, 6-H₂), 3.77 (s, 3H, OMe), 6.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 4-H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, 2-H), 7.43 (d, *J* = 8.8, 1H, 1-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 (C-15), 18.3 (C-18), 40.0 (C-13), 55.3 (3-OMe), 113.2 (C-4 és C-2), 118.2 (C-16, C=N), 126.3 (C-10), 129.1 (C-1), 138.9 (C-5), 159.8 (C-3), 176.2 (C-17, COO) ppm; IR (ATR): 2253 (C≡N), 1739 (lacton C=O) cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 311 (M⁺, 45); CHN-analízis: C: 73.29, H: 7.10, N: 4.34; C₁₉H₂₁NO₃ számított összetétele: C: 73.29, H: 6.80, N: 4.50 %.

55: C₃₈H₄₄O₅N₂

Op. 175-177 °C; $[\alpha]_D^{20} = +77$; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (s, 6H, 2×18-H₃), 2.92 (m, 4H, 2×6-H₂), 3.77 (s, 6H, 2×OMe), 6.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, 2×4-H), 6.72 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 2H, 2×2-H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×1-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.2 (C-18), 18.4 (C-15), 48.8 (C-13), 55.2 (3-OMe), 112.1 (C-2), 113.6 (C-4), 118.6 (C-16, C=N), 126.2 (C-1), 130.6 (C-10), 137.3 (C-5), 158.0 (C-3), 173.3 (C-17, COO) ppm; IR (ATR): 2246 (C≡N), 1803, 1739, 1609 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 631 ([M+Na]⁺, 100); CHN-analízis: C 74.64, H 7.16, N

4.50; $C_{38}H_{44}O_5N_2$ számított összetétele: C 74.97, H 7.29, N 4.60 %.

56: $C_{19}H_{24}O_3$

Op. 168-169 °C [irod.⁷⁵ 169.5-171 °C]; $[\alpha]_D^{20} = -134$ [irod.⁷⁵ -88, etanol]; IR (ATR): 3420 (OH), 2935, 2867, 1734 (C=O), 1499, 1040 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 355 ($[M+Na+MeOH]^+$, 100), 323 ($[M+Na]^+$, 80), 301 ($[M+H]^+$, 15); HRMS m/z : mért 323.16150 $[M+Na]^+$, $C_{19}H_{24}NaO_3$ számított tömege 323.16231.

57: $C_{19}H_{22}O_2ClN$

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.40$ (s, 3H, 18- H_3), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.87 (m, 2H, 6- H_2), 6.63 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 1-H) ppm; ^{13}C -NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 16.6$ (C-18), 18.4 (C-15), 25.4, 26.6, 29.7, 36.4, 39.4, 42.4, 42.5, 55.7 (3-OMe), 57.5 (C-13), 112.1 (C-2), 113.6 (C-4), 118.1 (C-16, $C\equiv N$), 126.3 (C-1), 130.4 (C-10), 137.1 (C-5), 157.8 (C-3), 180.6 (C-17, -COCl) ppm; IR (ATR): 2942, 2872, 2837, 2242 ($C\equiv N$), 1837, 1770 (C=O), 1501, 1256, 1237, 1040, 906 (C-Cl) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 331 (M^+ , 55), 267 (88), 227 (100), 212 (36), 174 (78), 159 (56), 147 (40), 141 (16), 128 (20), 115 (36), 91 (24), 41 (24).

58: $C_{19}H_{24}N_2O_2$

Op. 198-202 °C; $[\alpha]_D^{20} = +71$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.33$ (s, 3H, 18- H_3), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.79 (dt, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 1.97 (td, $J = 13.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 2H), 2.44 (td, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 17.7, 6.1$ Hz, 1H, 15-H), 2.89 (m, 1H, 6- H_2), 3.76 (s, 3H, OMe), 5.54 (br s, 1H, N-H), 5.78 (br s, 1H, N-H), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H) ppm; ^{13}C -NMR: $\delta = 16.1$ (18-C), 17.9 (C-15), 25.7, 26.8, 29.7, 38.1, 38.6, 41.6, 42.5, 47.1 (C-13), 55.2 (3-OMe), 112.0 (C-2), 113.5 (C-4), 118.9 (C-16, $C\equiv N$), 126.2 (1-C), 131.1 (10-C), 137.4 (5-C), 157.8 (3-C), 179.7 (C-17, $CONH_2$) ppm; IR (ATR): 3352 (amid N-H), 3310 (amid N-H), 2937, 2915, 2865, 2821, 2248 ($C\equiv N$), 1647 (C=O), 1606, 1235, 1036, 863 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 335 ($[M+Na]^+$, 100); HRMS m/z : mért 335.17166 $[M+Na]^+$, $C_{19}H_{24}N_2O_2Na$ számított tömege 335.17355.

59: C₁₉H₂₂N₂O₂

Op. 92-95 °C; $[\alpha]_D^{20} = +246$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.38$ (s, 3H, 18-H₃), 2.59 (ABX-rendszer A része, dd, $J = 17.4, 4.0$ Hz, 1H, 15-H), 2.69 (ABX-rendszer B része, dd, $J = 17.4, 5.3$ Hz, 1H, 15-H'), 2.91 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, OMe), 6.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, 4-H), 6.71 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 2H, 2-H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 1-H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.4$ (C-15), 21.9 (C-18), 55.2 (3-OMe), 61.7 (C-13), 112.0 (C-2), 113.5 (C-4), 118.7 (C-16, C $\equiv$ N), 123.8 (NCO), 126.3 (C-1), 130.5 (C-10), 137.2 (C-5), 157.9 (C-3) ppm; IR (ATR): 2240 (C $\equiv$ N), 2170 (NCO) cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 365 ([M+Na+MeOH]⁺, 60), 333 ([M+Na]⁺, 100); HRMS m/z : mért 333.15773 [M+Na]⁺, C₁₉H₂₂NaN₂O₂ számított tömege 333.15790; CHN-analízis: C 74.16, H 7.32, N 9.06 %; C₁₉H₂₂N₂O₂ számított összetétele: C 73.52, H 7.14, N 9.02 %.

60: C₂₀H₂₆N₂O₃

Op. 81-84 °C; $[\alpha]_D^{20} = +169$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (s, 3H, 18-H₃), 2.89 (m, 2H, 6-H₂), 3.61 (s, 3H, NHCOOMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.68 (br s, 1H, N-H), 6.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.70 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.5$ (C-16), 20.6 (C-18), 55.2 (3-OMe), 56.6 (C-13), 111.9 (C-2), 113.4 (C-4), 119.3 (C-16, C $\equiv$ N), 126.4 (C-1), 131.3 (C-10), 137.4 (C-5), 154.9 (NHCO), 157.7 (C-3) ppm; IR (ATR): 2246 (C $\equiv$ N), 1635 (C=O) cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 381 ([M+K]⁺, 42), 365 ([M+Na]⁺, 100); HRMS m/z : mért 365.18349 [M+Na]⁺, C₂₀H₂₆N₂O₃Na számított tömege 365.18411; CHN-analízis: C 70.97, H 8.29, N 8.82 %; C₂₀H₂₆N₂O₃ számított összetétele: C 70.15, H 7.65, N 8.18 %.

61: C₁₈H₂₄N₂O

Op. 97-99 °C; $[\alpha]_D^{20} = +94$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (s, 3H, 18-H₃), 2.68 (ABX-rendszer A része, dd, $J = 17.4, 4.6$ Hz, 1H, 15-H), 2.79 (ABX-rendszer B része, dd, $J = 17.4, 4.9$ Hz, 1H, 15-H'), 2.90 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, OMe), 5.95 (br s, 1H, N-H), 6.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.70 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.2$ (C-15), 20.78 (C-18), 27.4 (C-7), 28.1 (C-11), 30.0 (C-6), 41.3 (C-8), 42.9 (C-9), 45.4 (C-

12), 49.3 (C-14), 51.9 (C-13), 55.2 (3-OMe), 111.9 (C-2), 113.4 (C-4), 120.3 (C-16, C≡N), 126.4 (C-1), 131.4 (C-10), 137.5 (C-5), 157.7 (C-3), ppm; IR (ATR): 3353 (N-H), 2242 (C≡N) cm⁻¹. MS (ESI) m/z (%): 307 ([M+Na]⁺, 15), 285 ([M+H]⁺, 100), 268 (24). HRMS m/z: mért 285.19532 [M+H]⁺, C₁₈H₂₅N₂O számított tömege 285.19669.

63: C₂₅H₂₉N₃O

Op. 102-104 °C; $[\alpha]_D^{20} = +62$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (s, 3H, 18-H₃), 2.57 (dd, *J* = 17.6, 5.0 Hz, 1H, 15-H), 2.90 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.73 (AB, 2H, N-CH₂-Py), 6.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4-H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (m, 2H, 1-H és 5-H_{py}), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-H_{py}), 7.66 (m, 2H, 4-H_{py} és -HC=N-), 8.55 (m, 1H, 6-H_{py}) ppm; ¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (C-18), 17.2 (C-15), 29.9 (C-6), 43.6 (C-13), 55.2 (3-OMe), 66.5 (N-CH₂-Py), 112.0 (C-2), 113.5 (C-4), 119.9 (C-16, C≡N), 126.4 (C-1), 131.4 (C-10), 136.7 (C_{Py}-4), 137.5 (C-5), 149.3 (C_{Py}-6), 157.8 (C_{Py}-2), 158.8 (C-3), 173.3 (C-17, -C=N-) ppm; IR (ATR): 2235 (C≡N) cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 410 (100) [M+Na]⁺, 388 (15) [M+H]⁺; HRMS m/z: mért 388.23961 [M+H]⁺, C₂₅H₃₀N₃O számított tömege 388.23888; CHN-analízis: C 77.63, H 7.15, N 10.42 %; C₂₅H₂₉N₃O számított összetétele: C 77.50 H 7.54, N 10.84 %.

64: C₂₅H₃₁N₃O

Op. 174-177 °C, $[\alpha]_D^{20} = +39$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 2.37-2.64 (m, 4H, 15-H₂ és 17-H₂), 2.88 (m, 2H, 6-H₂), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.89 (AB part, 2H, N-CH₂-Py), 6.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4-H), 6.70 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (m, 2H, 1-H és 5-H_{Py}), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 3-H_{Py}), 7.64 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, 4-H_{Py}), 8.55 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 6-H_{Py}) ppm; ¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (C-15), 17.9 (C-18), 30.0 (C-6), 37.8 (C-13), 55.2 (3-OMe), 56.0 (N-CH₂-Py), 60.1 (17-C), 111.8 (C-2), 113.4 (C-4), 120.0 (C-16, C≡N), 122.0 (C_{Py}-5), 122.3 (C_{Py}-3), 126.3 (C-1), 131.9 (C-10), 136.4 (C_{Py}-4), 137.5 (C-5), 149.3 (C_{Py}-6), 157.7 (C-3), 159.9 (C_{Py}-2) ppm; IR (ATR): 2914, 2241 (C≡N), 1609, 1500, 758 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 412 ([M+Na]⁺, 48), 390 ([M+H]⁺, 100); HRMS m/z: mért 390.25565 [M+H]⁺, C₂₅H₃₂N₃O számított tömege 390.25454; CHN-analízis: C

76.53 H 7.96, N 10.79 %; $C_{25}H_{31}N_3O$ számított összetétele: C 77.08, H 8.02, N 10.79 %.

67: $C_{24}H_{29}N_3O$

Olaj; $[\alpha]_D^{20} = +27$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (s, 3H, 18- H_3), 2.50 (dd, $J = 17.7, 3.7$ Hz, 1-H, 15-H), 2.62 (dd, $J = 17.7, 5.5$ Hz, 1-H, 15- H'), 2.89 (m, 2H, 6- H_2), 3.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 17-H), 3.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 17- H'), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.43 (br s, 1H, NH), 6.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 3- H_{Py}), 6.62 (m, 2H, 4-H és 5- H_{Py}), 6.70 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H), 7.40 (m, 1H, 4- H_{Py}), 8.03 (m, 1H, 6- H_{Py}) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.5$ (C-15), 16.1 (C-18), 55.2 (3-OMe), 71.0 (C-17), 108.7 és 111.8 és 113.3 és 114.0 (C-4 és -2 és C $_{Py}$ -3 és -5), 120.0 (C-16, $C\equiv N$), 126.4 (C-1), 131.8 (C-10), 137.5 és 137.8 (C-5 és C $_{Py}$ -4), 147.9 (C $_{Py}$ -6), 157.6 (C-3), 158.3 (C $_{Py}$ -2) ppm; IR (ATR): 2915, 2243 ($C\equiv N$), 1607, 1500, 1043, 773 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 398 ($[M+Na]^+$, 100), 376 ($[M+H]^+$, 10); HRMS m/z : mért 376.23963 $[M+H]^+$, $C_{24}H_{30}N_3O$ számított tömege 376.23889.

69: $C_{24}H_{27}N_3O$

Olaj; $[\alpha]_D^{20} = +157$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.29$ (s, 3H, 18- H_3), 2.57 (ABX-rendszer A része, dd, $J = 17.4, 4.2$ Hz, 1H, 15-H), 2.68 (ABX-rendszer B része, dd, $J = 17.4, 5.4$ Hz, 1H, 15- H') 2.94 (m, 2H, 6- H_2), 3.77 (s, 3H, OMe), 6.62 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H), 7.32 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H, 5- H_{Py}), 7.75 (ddd, $J = 7.9, 7.5, 1.7$ Hz, 1H, 4- H_{Py}), 8.04 (ddd, $J = 7.9, 7.5, 1.7$ Hz, 1H, 3- H_{Py}), 8.45 (s, 1H, $N=\underline{CH}$ -Py), 8.63 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H, 6- H_{Py}) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.9$ (C-15), 18.6 (C-18), 55.2 (3-OMe), 62.2 (C-13), 111.9 (C-2), 113.5 (C-4), 120.0 ($C\equiv N$), 120.9 (C $_{Py}$), 124.8 (C $_{Py}$), 126.4 (C-1), 131.4 (C-10), 136.6 (C $_{Py}$), 137.5 (C-5), 149.4 (C $_{Py}$ -6), 155.1 (C $_{Py}$ -2), 157.8 (C-3), 158.6 ($N=\underline{CH}$) ppm; IR (ATR): 2242 ($C\equiv N$) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 412 ($[M+K]^+$, 8), 396 ($[M+Na]^+$, 100), 374 ($[M+H]^+$, 10); HRMS m/z : mért 396.20515 $[M+Na]^+$, $C_{24}H_{27}NaN_3O$ számított tömege 396.20518.

70: C₂₄H₂₉N₃O

Op. 45-47 °C, $[\alpha]_D^{20} = +59$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.09$ (s, 3H, 18-H₃), 2.70 (dd, $J = 17.1, 4.3$ Hz, 1-H, 15-H), 2.80-3.00 (m, 3H, 6-H₂ és 15-H'), 3.76 (s, 3H, OMe), 6.63 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, 4-H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.16 (m, 2H, 1-H és 5-H_{Py}), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 3-H_{Py}), 7.64 (td, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, 4-H_{Py}), 8.53 (m, 1H, 6-H_{Py}) ppm; ¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$ (C-15), 19.7 (C-18), 55.2 (3-OMe), 55.4 (C-13), 111.9 (C-2), 113.5 (C-4), 120.5 (C-16, C≡N), 121.9 és 122.3 (C_{Py}-3 és -5), 126.4 (C-1), 131.5 (C-10), 136.5 (C_{Py}-4), 137.5 (C-5), 149.1 (C_{Py}-6), 157.8 (C-3), 160.2 (C_{Py}-2) ppm; IR (ATR): 2927, 2240 (C≡N), 1610, 1500, 1237, 754 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 398 ([M+Na]⁺, 48), 376 ([M+H]⁺, 100); HRMS m/z : mért 376.23878 [M+H]⁺, C₂₄H₃₀N₃O számított tömege 376.23889. CHN-analízis: C 76.25 H 7.80, N 10.80; C₂₄H₂₉N₃O számított összetétele: C 76.77, H 7.78, N 11.19 %.

71: C₂₄H₃₁N₃OCl₂

Op. 174-175 °C, $[\alpha]_D^{20} = +45$; ¹H-NMR (250 MHz, DMSO): $\delta = 1.10$ (s, 3H, 18-H₃), 2.87 (m, 3H), 3.68 (s, 3H, OMe), 4.98 (AB, 2H, N-CH₂-Py), 6.66 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.65 (d, $J = 5.2$, 1H), 9.49 (br s, 1H), 9.98 (br s, 1H) ppm; ¹³C- NMR (62.5 MHz, DMSO): $\delta = 15.4$ (C-18), 54.5 (3-OMe), 69.3 (C-13), 111.2 (C-2), 113.1 (C-4), 125.6 (C-1), 143.5 (C_{Py}-4), 154.2 (C_{Py}-6), 157.2 (C-3), 169.3 (C_{Py}-2) ppm; IR (ATR): 2916, 2620, 2338, 1615, 1500, 1236, 771 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 376 ([M-2HCl+H]⁺, 100); HRMS m/z : mért 376.23892 [M-2HCl+H]⁺, C₂₄H₃₀N₃O számított tömege 376.23889; CHN-analízis: C 63.77 H 7.03, N 8.97 %; C₂₄H₃₁N₃OCl₂ számított összetétele: C 64.28, H 6.97, N 9.37 %.

72: C₂₆H₃₄N₂O₂

Op. 148-150 °C; $[\alpha]_D^{20} = +15$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (s, 3H, 18-H₃), 2.23-2.34 (m, 3H, N-CH és 2H), 2.75-2.86 (m, 2H, 6-H₂), 3.37-3.45 (m, 1H, N-CH'), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, HO-CH₂-Py), 6.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 4-H), 6.69 (dd, $J = 8.6$ és 2.1 Hz, 1H, 2-H), 7.11-7.19 (m, 2H, 1-H és 5-H_{Py}), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 3-H_{Py}), 7.66 (m, 1H, 4-H_{Py}), 8.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 6-H_{Py}) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.3$ (C-18), 22.3 (C-15), 26.2 (C-11), 27.0 (C-16), 29.0 (C-7), 30.3 (C-6), 38.8 (C-12), 39.9 (C-8), 43.0 (C-9), 50.0 (C-17), 50.4

(C-14), 55.2 (3-OMe), 56.1 (N-CH₂), 57.5 (C-13), 71.5 (HO-CH-Py), 111.8 (C-2), 113.7 (C-4), 120.2 (C_{Py}-5), 122.2 (C_{Py}-3), 126.4 (C-1), 132.9 (C-10), 136.6 (C_{Py}-4), 138.0 (C-5), 148.8 (C_{Py}-6), 157.8 (C-3), 163.9 (C_{Py}-2) ppm; IR (ATR): 3282 (O-H), 3061 (O-H), 2923, 1727, 1610 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 429 ([M+Na]⁺, 8), 407 ([M+H]⁺, 100), 298 ([M-(Py-CHOH)]⁺, 16); HRMS m/z: mért 407.27010 [M+H]⁺, C₂₆H₃₅N₂O₂ számított összetétele: 407.26985.

73: C₂₆H₃₄N₂O₂

Op. 176-180 °C; $[\alpha]_D^{20} = +101$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 2.46 (dd, *J* = 12.7 és 4.5 Hz, 1H, N-CH), 2.56 (td, *J* = 12.5 és 3.4 Hz, 1H, 17-H), 2.77-2.95 (m, 4H, 6-H₂, N-CH' és 17-H'), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.71 (dd, *J* = 10.1 és 4.1 Hz, 1H, HO-CH-Py), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 4-H), 6.68 (dd=8.4 és 2.8 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (m, 2H, 1-H és 5-H_{Py}), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H_{Py}), 7.69 (td, *J* = 7.6 és 1.8 Hz, 1H, 4-H_{Py}), 8.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 6-H_{Py}) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.6 (C-18), 22.5 (C-15), 26.2 (C-11), 26.4 (C-16), 27.2 (C-7), 30.2 (C-6), 38.6 (C-12), 39.8 (C-8), 43.0 (C-9), 46.3 (C-17), 50.4 (C-14), 55.1 (N-CH₂), 55.2 (3-OMe), 57.1 (C-13), 69.2 (HO-CH-Py), 111.7 (C-2), 113.4 (C-4), 120.2 (C_{Py}-3), 122.1 (C_{Py}-5), 126.2 (C-1), 132.7 (C-10), 136.7 (C_{Py}-4), 137.8 (C-5), 148.7 (C_{Py}-6), 157.6 (C-3), 162.9 (C_{Py}-2) ppm; IR (ATR): 3369 (O-H), 1737, 1612 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 429 ([M+Na]⁺, 10), 407 ([M+H]⁺, 100), 298 ([M-(Py-CHOH)]⁺, 12); HRMS m/z: mért 407.27161 [M+H]⁺, C₂₆H₃₅N₂O₂ számított összetétele: 407.26985.

74: C₂₆H₃₄N₂O₂

Olaj; $[\alpha]_D^{20} = +49$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (s, 3H, 18-H₃), 2.70-2.95 (m, 6H, 6-H₂ és CH₂-Py és 2H), 3.25 (m, 1H, N-CH'), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.85 (m, 1H, CH-OH), 6.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 4-H), 6.67 (dd, *J* = 8.5 és 2.7 Hz, 1H, 2-H), 7.11 (m, 3H, 1-H és 3-H_{Py} és 5-H_{Py}), 7.59 (td, *J* = 7.6 és 1.8 Hz, 1H, 4-H_{Py}), 8.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 6-H_{Py}) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (C-18), 55.2 (3-OMe), 57.3 (C-13), 65.1 (CH-OH), 111.7 (C-2), 113.4 (C-4), 121.2 és 123.5 (C_{Py}-3 és C_{Py}-5), 126.0 (C-1), 132.6 (C-10), 136.2 (C_{Py}-4), 137.8 (C-5), 149.2 (C_{Py}-6), 157.4 (C-3), 160.8 (2-C_{Py}) ppm; IR (ATR): 3305 (O-H), 3063, 1726, 1609 cm⁻¹; MS (ESI) m/z (%): 407 ([M+H]⁺, 100), 314 ([M-(Py-CH₂)]⁺, 15); HRMS m/z: mért 407.26913 [M+H]⁺, C₂₆H₃₅N₂O₂ számított összetétele: 407.26985.

Irodalomjegyzék

- [1] Rippberger, H. *Alkaloids: Chem. Biol. Perspect.* **1998**, *12*, 103.
- [2] Rahman, A. U.; Iqbal, M. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 191.
- [3] Hill, R. A.; Kirk, D. N.; Makin, H. L. J.; Murphy, G. M., Eds.; *Dictionary of Steroids*; Chapman and Hall Scientific Data Division: London, New York, Tokyo, Melbourne, Madras, 1st ed.; **1991**.
- [4] Tuba, Z.; Maho, S.; Galik, G.; Horvath, J.; Szeles, J.; Toth, J. *Magy. Kém. Lapja* **2002**, *57*, 82–5.
- [5] Tuba, Z. *Arzneim.-Forsch.* **30**, 342–6.
- [6] Durmaz, R.; Deliorman, S.; Işiksoy, S.; Uyar, R.; Erol, K.; Tel, E. *Pathol. Oncol. Res.* **1999**, *5*, 223–8.
- [7] Diekmann, S.; Weston, J.; Anders, E.; Boland, W.; Schönecker, B.; Hettmann, T.; von Langen, J.; Erhardt, S.; Mauksch, M.; Bräuer, M.; Beckmann, C.; Rost, M.; Sperling, P.; Heinz, E. *Rev. Mol. Biotechn.* **2002**, *90*, 73–94.
- [8] Blain, I.; Bruno, P.; Giorgi, M.; Lojou, E.; Lexa, D.; Réglér, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1297–304.
- [9] Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.; Anders, E.; Görls, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5487–97.
- [10] Schneider, G.; Vass, A.; Vincze, I.; Sohar, P. *Liebigs Annal. Chem.* **1988**, 267–73.
- [11] Schneider, G.; Hackler, L.; Sohar, P. *Liebigs Annal. Chem.* **1988**, 679–83.
- [12] Schneider, G.; Bottka, S.; Hackler, L.; Wolfling, J.; Sohar, P. *Liebigs Annal. Chem.* **1989**, 263–7.
- [13] Grob, C. A.; Schiess, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 1–15; *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 1.
- [14] Adam, G.; Schreiber, K. *Liebigs Annal. Chem.* **1967**, 709, 191–202.

-
- [15] Julian, P. L.; Meyer, E. W.; Karpel, W. J.; Waller, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5145–7.
- [16] Kirk, D. N.; Sa e Melo, M. L. *Steroids* **1979**, *34*, 683–92.
- [17] Miranda Moreno, M. J. S.; Sa e Melo, M. L.; Campos Neves, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 353–6.
- [18] Neher, R.; Desaulles, P.; Vischer, E.; Wieland, P.; Wettstein, A. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1667–92.
- [19] Gould, D.; Gruen, F.; Hershberg, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2510–11.
- [20] Kirk, D. N.; Sa e Melo, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 723–8.
- [21] Wölfling, J.; Magyar, A.; Schneider, G. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 1387–93.
- [22] Frank, É.; Wölfling, J.; Aukszi, B.; König, V.; Schneider, T. R.; Schneider, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6843–9.
- [23] Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.; Tietze, L. F. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3013–20.
- [24] Loose-Mitchell, D. S.; Stancel, G. M. Estrogens and progestins. In *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*; Hardman, J. G.; Limbird, L. E., Eds.; McGraw-Hill Medical Publishing Division: New York, **2001**, 1597–634.
- [25] Fritsch, M. K.; Murdoch, F. E. Estrogens, progestins, and oral contraceptives. In *Human Pharmacology*, 2nd ed.; Brody, T. M.; Larner, J.; Minneman, K. P.; Neu, H. C., Eds.; Mosby, International Ed., 482–500.
- [26] Tietze, L. F.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Nöbel, T.; Wulff, C.; Schubert, I.; Rübeling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2469–2470; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2644.
- [27] Tietze, L. F.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Fecher, A.; Nobel, T.; Petersen, S.; Schuberth, I.; Wulff, C. *Chem.–Eur. J.* **2000**, *6*, 3755–60.
- [28] Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031–70.
- [29] Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072–94.
- [30] Danishefsky, S. J.; Shair, M. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 16–44.

- [31] Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131–63; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–70.
- [32] Linkert, F.; Laschat, S.; Kotila, S.; Fox, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 955–70.
- [33] Jones, W.; Kiselyov, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2309–12.
- [34] Zhang, D.; Kiselyov, A. S. *Synlett* **2001**, 1173–5.
- [35] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, C. V.; Srinivas, R. *Synlett* **2002**, 993–5.
- [36] Sabitha, G.; Reddy, E. V.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2002**, 409–12.
- [37] Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.; Tietze, L. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 200–1; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 151.
- [38] Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.; Bes, M. T.; Tietze, L. F. *Synlett* **1998**, 1205–6.
- [39] Magyar, A.; Wölfling, J.; Kubas, M.; Seijo, J. A. C.; Sevvana, M.; Herbst-Irmer, R.; Forgó, P.; Schneider, G. *Steroids* **2003**, közlésre beküldve.
- [40] Kitajima, N.; Moro-oka, Y. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **1994**, *94*, 737–57.
- [41] Klinman, J. P. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **1996**, *96*, 2541–61.
- [42] Kaim, W.; Rall, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 43–60; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 47.
- [43] Karlin, K. D.; Kaderli, S.; Zuberbühler, A. D. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139–47.
- [44] Itoh, S.; Kondo, T.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y.; Li, C.; Kanehisa, N.; Kai, Y.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4714–5.
- [45] Itoh, S.; Nakao, H.; Berreau, L. M.; Kondo, T.; Komatsu, M.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2890–9.
- [46] Obias, H. V.; Lin, Y.; Murthy, N. N.; Pidcock, E.; Solomon, E. I.; Ralle, M.; Blackburn, N. J.; Neuhold, Y.-M.; Zuberbühler, A. D.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12960–1.
- [47] Blain, I.; Giorgi, M.; Riggi, I. D.; Réglie, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 205–11.

- [48] Itoh, S.; Taki, M.; Nakao, H.; Holland, P. L.; Tolman, W. B.; Que, L.; Fukuzumi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 398–400; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 409.
- [49] Blain, I.; Giorgi, M.; Riggi, I. D.; Réglie, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 393–8.
- [50] Gonschior, M.; Kötteritzsch, M.; Rost, M.; Schönecker, B.; Wunderwald, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2159–82.
- [51] Schönecker, B.; Zheldakova, T.; Liu, Y.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Görls, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3240–4; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3361.
- [52] Anliker, R.; Müller, M.; Wohlfahrt, J.; Heusser, H. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1404–12.
- [53] Kaufmann, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1779–80.
- [54] Regan, B. M.; Hayes, F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 639–43.
- [55] Robinson, C. H.; Gnoj, O.; Mitchell, A.; Oliveto, E. P.; Barton, D. H. R. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 743–57.
- [56] Carman, R. M.; Cowley, D. *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 213–7.
- [57] Klinot, J.; Vystreil, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1962**, *27*, 377–86.
- [58] Fenselau, A. H.; Hamamura, E. H.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3546–52.
- [59] Cervantes, A.; Crabbe, P.; Iriarte, J.; Rosenkranz, G. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4294–6.
- [60] Borch, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 61–5.
- [61] Magyar, A.; Schönecker, B.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Günther, W.; Görls, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1925–34.
- [62] Shimazaki, Y.; Nogami, T.; Tani, F.; Odani, A.; Yamauchi, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3859–62; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3977.
- [63] Miljković, D.; Petrović, J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2101–2.
- [64] Miljković, D.; Petrović, J.; Hadžić, P. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3575–7.
- [65] Litvan, F.; Robinson, R. *J. Chem. Soc., Abstracts* **1938**, 1997–2001.

- [66] Parish, E. J.; Aksara, N.; Boos, T. L. *Lipids* **1997**, *32*, 1325–30.
- [67] Suggs, J. W.; Ytuarte, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 437–40.
- [68] Wahhab, A.; Ottosen, M.; Bachelor, F. W. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 570–7.
- [69] Cohen, K. F.; Kazlauskas, R.; Pinhey, J. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 2076–82.
- [70] Kusama, H.; Yamashita, Y.; Uchiyama, K.; Narasaka, K. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1997**, *70*, 965–75.
- [71] Miljković, D.; Penov-Gaši, K.; Djurendić, E.; Sakač, M.; Medić-Mijačević, L.; Pejanović, V.; Stanković, S.; Lazar, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4683–4.
- [72] Huffman, M. N. *J. Biol. Chem.* **1947**, *167*, 273–8.
- [73] Butenandt, A.; Schaffler, E.-L. *Z. Naturforsch.* **1946**, *1*, 82–7.
- [74] Ferrer, J. C.; Calzada, V.; Bonet, J. J. *Steroids* **1990**, *55*, 390–4.
- [75] Sheehan, J. C.; Coderre, R. A.; Cruickshank, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6231–3.
- [76] Drefahl, G.; Huneck, S. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1967–75.
- [77] Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–24.
- [78] Becker, H. G. O. *et al. Organikum*; Wiley-VCH: Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, 21st ed.; **2001**, 484.
- [79] Arvidsson, L. E.; Johansson, A. M.; Hacksell, U.; Nilsson, J. L. G.; Svensson, K.; Hjorth, S.; Magnusson, T.; Carlsson, A.; Lindberg, P.; Andersson, B.; Sanchez, D.; Wikström, H.; Sundell, S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 92–9.
- [80] Back, T. G.; Lai, E. K. Y.; Morzycki, J. W. *Heterocycles* **1991**, *32*, 481–8.
- [81] *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*; volume XI/1 Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 4th ed.; **1957**, 863, 865, 953.
- [82] Hassner, A.; Lorber, M. E.; Heathcock, C. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 540–9.
- [83] Magyar, A.; Schönecker, B.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Günther, W.; Görls, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2705–15.
- [84] Schaftenaar, G.; Noordik, J. H. *J. Comp. Aid. Mol. Des.* **2000**, *14*, 123–34.

- [85] Bernstein, S.; Heller, M.; Stolar, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5674–8.
- [86] Doepke, W.; Mola, J. L.; Moran, L.; Palomino, Z.; Basterechea, M.; Coll, F. *Pharmazie* **1984**, *39*, 784–5.
- [87] Szendi, Z.; Forgó, P.; Sweet, F. *Steroids* **1995**, *60*, 442–6.
- [88] Vitali, R.; Gardi, R. *Steroids* **1966**, *8*, 537–46.
- [89] Sakuma, S.; Kawanishi, S.; Shoji, J. *Chem. & Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 163–8.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Dr. Wölfling János egyetemi docensnek, témavezetőmnek szakmai irányításáért és azért, hogy a doktori munkámhoz szükséges feltételeket biztosította számomra.

Köszönettel tartozom Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak segítőkész szakmai észrevételeiért.

Hálával tartozom a jénai Friedrich Schiller Egyetem munkatársainak. Külön köszönet illeti Dr. Bruno Schönecker professzorurat munkám irányításáért. Szakmai tanácsaival, első publikációim megírásában nyújtott segítségével, útmutatásával jelentős mértékben elősegítette munkámat. Dr. Corinna Langeval és Manuela Kötteritzschessel együtt dolgozva sok új tapasztalattal lettem gazdagabb.

Köszönöm Dr. Forgó Péternek, Evanics Ferencnek, Smél Zoltánnak és Dr. Wolfgang Günthernek (Friedrich-Schiller-Universität, Jéna) az NMR-spektrumok elkészítését és ezek kiértékelésében nyújtott segítségét.

A tömegspektrometriai mérésekért Dr. Wolfgang Poppitzot (FSU, Jéna) és Udvarnoki Györgyit (Georg-August-Universität, Göttingen), a röntgen-szerkezetvizsgálatok elvégzéséért Dr. Helmar Görlst (FSU, Jéna) és Melanie Kubast (GAU, Göttingen) illeti köszönet.

Eddigi egyetemi munkám során nyújtott támogatásáért, átadott tapasztalataiért és a kellemes hangulatban közösen elvégzett munkáért hálával tartozom Dr. Szendi Zsuzsanna tudományos főmunkatársnak és Dr. Vincze Irén egyetemi tanárnak.

Örülök, hogy együtt dolgozhattam Dr. Frank Évával, aki tanácsaival sokat segített munkámban. És köszönöm Gabnai Jánosnak a labor technikai hátterének biztosítását és a mindennapi jókedvről való gondoskodását.

És mindenek előtt köszönöm Édesanyámnak és szeretteimnek az áldozatvállalásukat, kitartásukat és támogatásukat, melyet tanulmányaim során tanúsítottak.