

Ösztrán vázas vegyületek A- és D-gyűrűben történő módosítása

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Bacsa Ildikó

Témavezető:

Dr. Mernyák Erzsébet

egyetemi adjunktus



Kémia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2018

1. Bevezetés és célkitűzések

Az ösztrogénfüggő tumoros megbetegedések kezelésében fontos szerepet játszanak a hormonmegvonáson alapuló terápiák. Az ösztrogének bioszintézisének gátlásán keresztül ható ösztron-alapú gyógyszerek kifejlesztésének gátat szab a vegyületek ösztrogén hatása, amely nemkívánatos mellékhatásként jelentkezik. A gyógyszerkémiában ezért külön kihívást jelent a szelektív hatóanyagok kifejlesztése. A természetes ösztron aromás A-gyűrűjének irányított szubsztituálásával olyan származékok állíthatók elő, amelyek hatékonyan gátolnak egyes, az ösztrogének bioszintézisben kulcsszerepet játszó enzimeket. Munkánk egyik célja az volt, hogy az ösztron könnyen hozzáférhető szintetikus epimerére, a 13α -ösztronra alapozva olyan A-gyűrűben módosított származékokat képezzünk, amelyek hormonális aktivitástól mentes, szelektív enzimgátlókként szerepelhetnek. Szerves kémiai munkánkat aromás elektrofil szubsztitúciók végrehajtásával kezdtük, így jutottunk különböző halogénezett származékokhoz. A jód- és brómvegyületek alkalmas kiindulási anyagoknak bizonyultak újszerű, a 13α -ösztron sorban eddig nem ismeretes Pd-katalizált C–C és C–N keresztkapcsolási reakciók végrehajtásához. Olyan Sonogashira és Buchwald–Hartwig mikrohullámú kapcsolási eljárásokat dolgoztunk ki, amelyek többféle funkciós csoport mellett és sztérikusan gátolt helyzetekben is sikeresek voltak. Munkánk további célja fluoreszcensen BODIPY-alapú festékekkel jelölt természetes ösztron származékok előállítása volt, amelyek jelölése a szteroid fő funkciós csoportjainak érintése nélkül történik. Így jutottunk 2-es és 15-ös helyzetben konjugált ösztron-BODIPY konjugátumokhoz, amelyektől azt várjuk, hogy a fluoreszcencia mérésén alapuló biokémiai eljárások kifejlesztéséhez adhatnak alapot.

2. Alkalmazott módszerek

A szerves szintéziseket millimólos mennyiségben végeztük, a reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A palládium-katalizált reakciókat mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre, a CuAAC reakciókat hagyományos melegítéssel végeztük. A reakcióelegyek tisztítása és a termékek elválasztása flash-kromatográfiával történt. A vegyületek szerkezetét egy- és kétdimenziós NMR-spektroszkópiai módszerekkel bizonyítottuk.

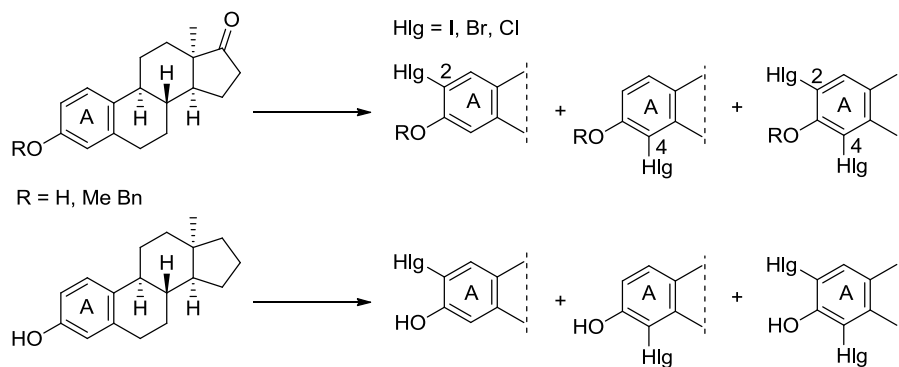
3. Az új tudományos eredmények tézisszerű összefoglalása

3.1. 13α -Ösztromból vagy 3-*O*-metil és 3-*O*-benzil védett származékaiból kiindulva, *N*-jód-, *N*-bróm- vagy *N*-klórszukcinimiddel, A-gyűrűben halogénezett vegyületeket állítottunk elő (1. ábra). A 3-as helyzetű csoportokhoz képest *orto*-halogéneződést tapasztaltunk. A folyamatok rövid reakcióidővel játszódtak le, és oszlopkromatográfiai tisztítást követően jó hozammal nyertük a 2- és 4-szubsztituált és 2,4-*bisz* származékokat.

3.2. Vizsgáltuk a 3.1. pontban szereplő reakciók termékegyének összetételét az alkalmazott oldószertől és a reaktáns mennyiségétől függően. Megállapítottuk, hogy a halogénezési reakciók során az oldószer változtatásával egyes esetekben jelentősen befolyásolható a képződő termékek aránya. Ennek legszélsőségebb példája a 2-bróm származék, amely 13α -ösztronból csak dimetil-szulfoxid oldószerekben képződött. Megfigyeltük, hogy reaktánsfelesleg alkalmazása a szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületeknél kétszeres szubsztitúciónak kedvez.

3.3. Vizsgáltuk, hogy a 3-as hidroxilcsoport metil vagy benzil védőcsoportjának jelenléte hogyan befolyásolja a halogénezési reakciók lefutását. Lényeges különbséget figyeltünk meg, ugyanis a 3-védett 13α -ösztronok esetében csak monoszubsztituált származékok, míg a 3-hidroxi származékból 2,4-*bisz*-vegyületek is képződtek. A 3-benziléterből kiindulva ilyen körülmények között csak a brómozás és a klórozás volt megvalósítható, a jódozás viszont nem. A halogénezési reakciókat a legtöbb esetben szobahőmérsékleten végeztük. Megállapítottuk, hogy a 3-éterek klórozása erélyesebb körülményeket – trifluorecetsav (TFA) alkalmazását és emelt hőmérsékletet – igényel.

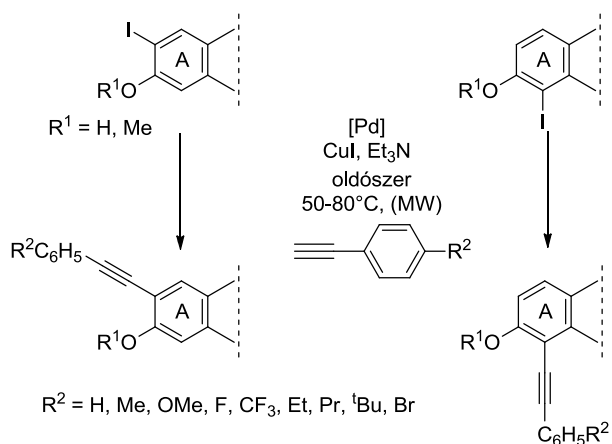
3.4. A 17-dezoxi- 13α -ösztron *N*-haloszukcinimidekkel történő halogénezési reakciói 2- és 4-szubsztituált valamint 2,4-*bisz*-származékokhoz vezettek (1. ábra). Megfigyeltük, hogy a 17-es oxocsoport eltávolítása jelentősen befolyásolja a halogénezési reakciók termékarányát és kivitelezhetőségét. Azonos körülmények között végrehajtva a 17-dezoxi vegyület és a 17-oxo származék reakcióit, különböző arányban képződtek a megfelelő termékek. A 17-dezoxi sorban egyes esetekben csupán az alkalmazott körülmények jelentős megváltoztatásával sikerült a célvegyületeket előállítani. A 17-dezoxi- 13α -ösztron A-gyűrűjének klórozásához reagens felesleg és mikrohullámú besugárzás együttes alkalmazására volt szükség.



1. ábra

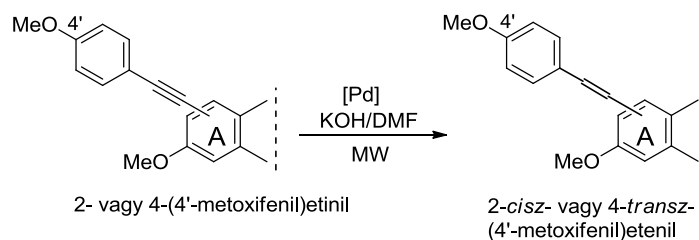
3.5 Hatékony mikrohullámú Sonogashira keresztkapcsolási eljárást dolgoztunk ki a 2-jód-3-*O*-metil-13 α -ösztromból kiindulva (2. ábra). A reakció dimetil-formamidos (DMF) közegben, Pd(PPh₃)₄ katalizátorral, CuI segédkatalizátorral, trietil-amin (Et₃N) bázis jelenlétében, mikrohullámú besugárzással (MW), 50 °C-on, 20 perc alatt lejátszódott. A módszert fenil-acetilénre optimalizáltuk, amit sikeresen kiterjesztettünk különböző *para*-szubsztituenst tartalmazó fenil-acetilénekre (C₆H₅R²) is. Azt tapasztaltuk, hogy a céltermékek a 4'-helyzetű szubsztituens minőségétől függetlenül jó vagy kiváló hozammal képződnek. A módszert az oldószer acetonitrilre történő cseréjével sikeresen alkalmaztuk a 3-as helyzetben szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületre is.

3.6. A 3.5 pontban ismertetett módszert kiterjesztettük a 4-jód vegyületek fenil-acetilénnel történő reakciójára is, de szükség volt a körülmények megváltoztatására (2. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a hőmérséklet 80 °C-ra emelése és a katalizátor Pd(PPh₃)₂Cl₂-ra történő cseréje elősegíti a 4-es helyzetű szubsztitúciót. A 2-jód-13 α -ösztromból kiindulva a reakcióközeg megváltoztatására (csere tetrahydrofuranra) is szükség volt. A kívánt 4-fenetinil-13 α -ösztromot kiváló hozammal, rövid reakcióidő alatt sikerült előállítanunk. A fenil-acetilénre kidolgozott módszer jól alkalmazható volt a különböző 4'-szubsztituenst tartalmazó fetinil származékok előállítására is.



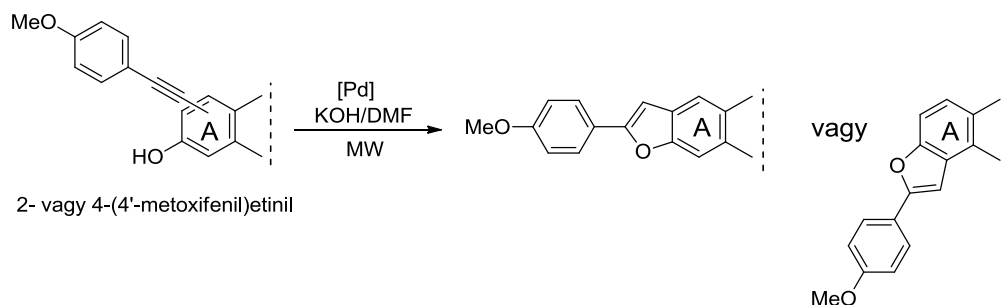
2. ábra

3.7. Transzfer hidrogénezési reakcióban megvalósítottuk a 4'-(metoxifenil)etnil származékok $\text{C}\equiv\text{C}$ kötésének részleges telítését a 3-metiléter sorban (3. Ábra). Hidrogénforrásként a DMF/KOH rendszert, katalizátorként pedig $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -ot használtunk. A reakciók mikrohullámú besugárzás alkalmazásával, 35 perc alatt, teljes konverzióval játszódtak le. Megállapítottuk, hogy a 2-fenetinil származékból kemo- és sztereoselektív módon *cisz*-alkenil, míg a 4-es regioizomerből *transz*-alkenil származék képződik. A kapott geometriai izomerek *cisz* vagy *transz* jellegét az $^1\text{H-NMR}$ spektrumok alapján számolt vicinális csatolási állandók ismeretében határoztuk meg.



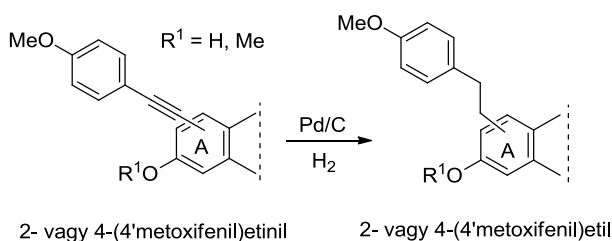
3. ábra

3.8. A 2- és 4-(4'-metoxifenil)etnil-3-hidroxi regioizomerek a 3.7. tézispontban szereplő transzfer hidrogénezés körülményei között nem a várt 2- vagy 4-fenetinil származékokat szolgáltatták (4. ábra). Megállapítottuk, hogy a fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó fenetinil vegyületek, ilyen körülmények között, gyűrűzárási reakcióban benzo[b]furan molekularészletet tartalmazó, új vegyületekké alakulnak.



4. ábra

3.9. Azt tapasztaltuk, hogy a 2- vagy 4-(4'-metoxifenil)etinil származékok, Pd/C jelenlétében, etil-acetát oldószerben, 20 bar hidrogén nyomás alatt, kiváló hozammal alakulnak 2- vagy 4-(4'-metoxifenil)etil származékokká (5. ábra). A (4'-metoxifenil)etil származékokat gyors kemoszelektív reakcióban, magas hozammal nyertük.

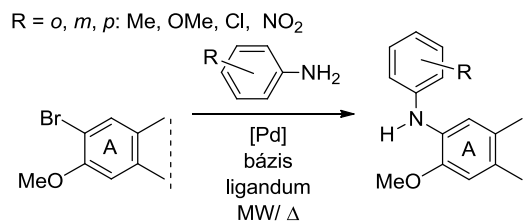


5. ábra

3.10. Hatékony aminálási eljárást dolgoztunk ki a 2-bróm-3-*O*-metil-13 α -ösztron anilinnel történő Buchwald–Hartwig keresztkapcsolási reakciójára (6. ábra). Az optimalizálás során három kísérleti körülményt változtattunk szisztematikusan: a palládiumkatalizátort, a ligandumot és az alkalmazott bázist. Megállapítottuk, hogy a reakciók kimenetele nagymértékben függ a változtatott paramétereiktől. Összehasonlítottuk a hagyományos melegítéssel és a mikrohullámú besugárzással történő energiaközlés hatását a reakcióra. Azt tapasztaltuk, hogy a mikrohullám alkalmazása jelentősen csökkenti a reakcióidőt. Meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket: a legmagasabb hozamot Pd(OAc)₂ katalizátor, KO^tBu bázis és XPhos segédligandum 100 °C-on mikrohullámú reaktorban történő alkalmazásával értük el.

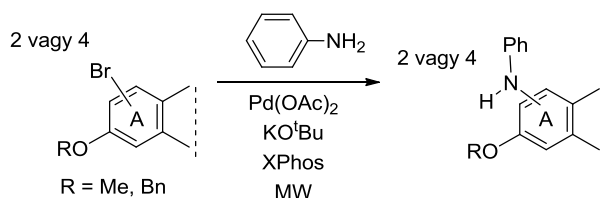
3.11. A 3.10. pontban megállapított körülmény birtokában az anilinre kidolgozott módszert kiterjesztettük különböző elektronikus tulajdonságú *ortho*-, *meta*- és *para*-szubsztituenssel rendelkező monoszubsztituált anilinekre is (6. ábra). A 2-(szubszt.)fenilamino vegyületeket

szelektíven, magas hozamokkal nyertük. A legjobb hozamokat az elektronvonzó nitrocsoportot tartalmazó származékokkal értük el. Az elektronküldő metilcsoportot jelenléte hátrányosnak bizonyult a kapcsolás szempontjából.



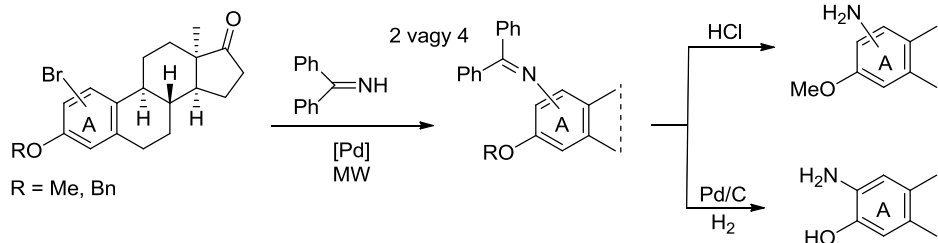
6. ábra

3.12. A 4-bróm-3-*O*-metil-13 α -ösztion anilinnel történő kapcsolása a fenti körülmények között szintén magas hozammal szolgáltatta a 4-fenilamino származékot (7. Ábra). A nagy térkitöltésű benziléter védőcsoport ellenére a 2-es helyzetre optimalizált kapcsolási reakciókörülmény 3-*O*-benzil-2-bróm- vagy -4-bróm-13 α -ösztion aminálására ugyancsak sikeresen alkalmazható volt a módszer változtatása nélkül.



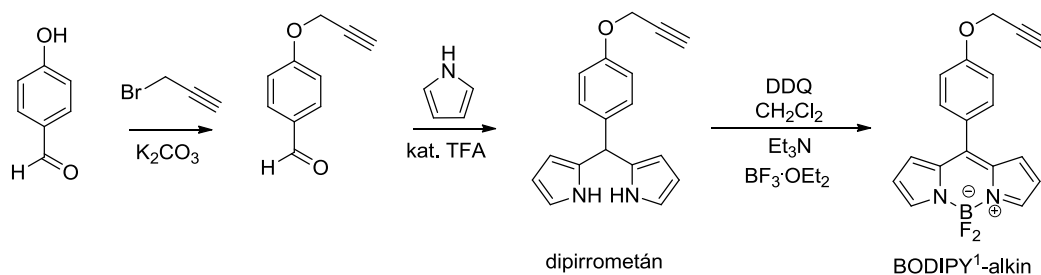
7. ábra

3.13. A bróm-szubsztituált 13 α -ösztion 3-metil és 3-benziléterére sikeresen építettünk be aminocsoportot benzofenon-iminnel, mint amin prekuzorral (8. ábra). A 2- vagy 4-amino származékokat a 3.10. tézispontban ismertetett optimális Buchwald–Hartwig kapcsolással állítottuk elő. Az *N*-difenilmetilidénamino-csoport lehasítását a 3-metiléterek esetében erős Brønsted savval, sósavval végeztük. A 3-benziléter származékból Pd-katalizált hidrogenolízissel egy lépésben lehasítottuk a benzil védőcsoportot és felszabadítottuk az amint.



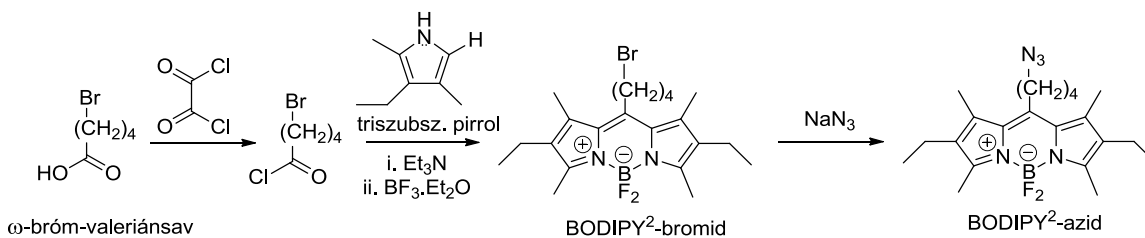
8. ábra

3.14. Az irodalomban ismert BODIPY¹-alkin előállítását aldehid–pirrol kondenzációs stratégiával végeztük. A szakirodalomban ismertetett eljárások változtatásával és kombinálásával sikerült egy hatékony módszert kidolgoznunk a célvegyület előállítására. A *para*-hidroxibenzaldehid propargilezését követően pirrolfeleslegben kondenzációt hajtottunk végre trifluorecetsav (TFA)-katalízissel (9. ábra). Az így kapott dipirrometánt DDQ-val (5,6-diciano-2,3-diklór-*p*-benzokinon) oxidáltuk, majd bór-trifluorid–dietyl-éteráttal kialakítottuk a festék végső formáját, a BODIPY¹-alkint.



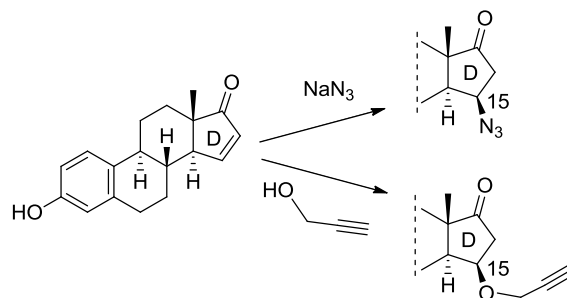
9. ábra

3.15. Új BODIPY-alapú fluoreszcens azid származékot állítottunk elő karbonsav-klorid–pirrol kondenzációs stratégiát alkalmazva. Kiindulási anyagként triszubsztituált pirrolt választottunk a mellékreakciók elkerülése érdekében. ω -Brom-valeriánsavból oxalil-kloriddal *in situ* állítottuk elő a reaktívabb karbonsav-kloridot. A karbonsav-klorid készségesen reagált 3-etyl-2,4-dimetilpirrollal, kialakítva a kívánt dipirrometén intermediert. A bróm-BODIPY²-t az intermedier izolálása nélkül, bórt-trifluorid–dietyl-éterát és bázis alkalmazásával nyertük. A BODIPY²-azidot a brómvegyületből bróm–azid cserereakcióban nyertük (10. ábra).



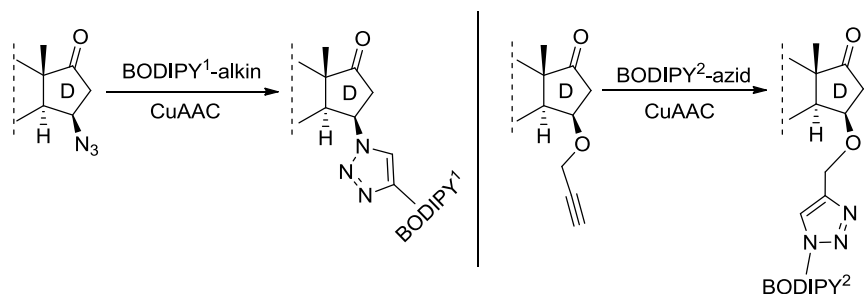
10. ábra

3.16. A $\Delta^{15,16}$ -ösztronból kiindulva, a 15-ös szénatomra azid vagy *O*-propargil nukleofilt építettünk be Michael addícióval (11. ábra). Az azidálási lépés során az α,β -telítetlen ketonból kiindulva, nátrium-azidból *in situ* generált azoimiddel (HN_3), sztereoselektív reakcióban állítottuk elő az új 15 β -azido származékot. Az *O*-propargil-csoportot propargil-alkohollal alakítottuk ki, katalitikus mennyiségű bázis (NaOH) jelenlétében. Azt tapasztaltuk, hogy a nukleofil sztereoselektív módon, β -helyzetbe épült be a 15-ös szénatomra. Az újonnan kialakított 15 β -*O*-propargil csoport térhelyzetét kétdimenziós NMR-vizsgálattal igazoltuk, ugyanis a spektrumban keresztcsúcs jelent meg a 15 α - és a 16 α -hidrogénekhez tartozó jelek között.



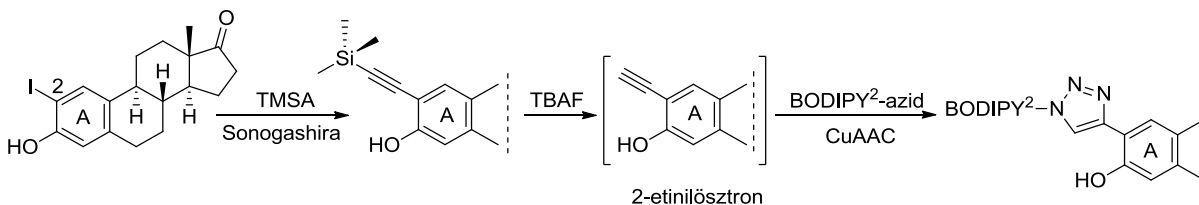
11. ábra

3.17. A szükséges azidok és alkinek birtokában végrehajtottuk a BODIPY-festékek szteroidokhoz történő konjugálását. A Cu(I) katalizált azid–alkin kapcsolási reakciókban (CuAAC) a kutatócsoportunkban korábban kidolgozott eljárást követve, Cu(I)-katalizátorként CuI-ot választottunk, bázisként diizopropil-etilamint (DIPEA), gyorsító ligandumként pedig trifenil-foszfánt (PPh₃) alkalmaztunk. Hagyományos melegítéssel, 3 óra alatt kiváló hozammal nyertük a kívánt konjugátumokat (12. ábra).



12. ábra

3.18. Megvalósítottuk az ösztрон fluoreszcens jelölését az A-gyűrűn is. Etilincsoportot építettünk be a 2-es szénatomra két lépésben. Először Sonogashira kapcsolást végeztünk a 3.5. tézispontban ismertetett mikrohullámú módszerrel, trimetilszilil-acetilént alkalmazva alkin reakciópartnerként, így jutottunk a 2-trimetilszilil-13β-ösztронhoz. A trimetil-szilil védőcsoport tetrabutil-ammónium-fluoriddal (TBAF) végzett *in situ* hasítása után, a 3.17. pontban ismertetett CuAAC módszerrel nyertük a 2-es helyzetben fluoreszcensen jelölt ösztрон-BODIPY konjugátumot (13. ábra).



13. ábra

4. Az értekezés alapját képező közlemények (MTMT azonosító: 10052580)

1. **Bacsa I.**, Jójárt R., Schneider G., Wölfling J., Maróti P., Herman B.E., Szécsi M., Mernyák E. Synthesis of A-ring halogenated 13α -estrone derivatives as potential 17β -HSD1 inhibitors. *Steroids* **2015**, *104*, 230–236. **IF: 2,513**

2. **Bacsa I.**, Jójárt R., Wölfling J., Schneider G., Herman B.E., Szécsi M., Mernyák E. Synthesis of novel 13α -estrone derivatives by Sonogashira coupling as potential 17β -HSD1 inhibitors; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2017**, *13*, 1303–1309. **IF: 2,337**

3. **Bacsa I.**, Konc C., Orosz A. B., Kecskeméti G., Rigó R., Özvegy-Laczka C., Mernyák E. Synthesis of novel C-2 or C-15 labeled BODIPY-estrone conjugates; *Molecules*, **2018**, doi: 10.3390/molecules23040821 **IF: 2,861**

4. **Bacsa I.**, Szemerédi D., Wölfling J., Schneider G., Fekete L., Mernyák E. The first Pd-catalysed Buchwald-Hartwig aminations at C-2 or C-4 in the estrone series; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2018**, közlésre elfogadva **IF: 2,337**

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

Összesített impakt faktor: 10,048

5. Az értekezés alapját nem képező közlemények

1. Mernyák E., Szabó J., **Bacsa I.**, Huber J., Schneider G., Minorics R., Bózsity N., Zupkó I., Varga M., Bikadi Zs., Hazai E., Wölfling J. Synthesis and antiproliferative effect of D-homo- and D-secoestrones, *Steroids*, **2014**, *87*, 128–136. **IF: 2,639**

2. Szabó J., **Bacsa I.**, Wölfling J., Schneider G., Zupkó I., Varga M., Herman B. E., Kalmár L., Szécsi M., Mernyák E., Synthesis and *in vitro* pharmacological evaluation of *N*-[(1-benzyl-1,2,3-

triazol-4-yl)methyl]-carboxamides on D-secoestrone scaffolds, *J Enzyme Inhib Med Chem*, **2016**, *31*, 574–579. **IF: 3,428**

3. Herman B.E., Szabó J., **Bacsa I.**, Wölfling J., Schneider G., Bálint M., Hetényi C., Mernyák E., Szécsi M. Comparative investigation of the *in vitro* inhibitory potencies of 13-epimeric estrones and D-secoestrone towards 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1; *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2016**, *31*, 61–69. **IF: 3,428**

Összesített impakt faktor: 9,495

6. Az értekezéshez kapcsolódó poszterek és előadások

Előadás:

Bacsa I., MTA Szteroid és Terpenoidkémiai Munkabizottsági ülés, Szeged, Magyarország, 2017. November 27. *Potenciális enzim inhibitorok előállítás az öszttron sorban*

Bacsa I., Jójárt R., MTA Szteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottsági előadóülés Szeged, Magyarország, 2016. November 11. *Új 13 α -öszttron származékok Pd-katalizált szintézise*

Bacsa I., Magyar Tudomány Ünnepe Rendezvénysorozata, Szeged, Magyarország, 2016. November 8. *Biológiailag aktív 13 α -öszttron származékok szintézise.*

Jójárt R., Bacsa I., Wölfling J., Schneider Gy., Herman B. E., Szécsi M., Mernyák E., 6th International PSU-UNS Bioscience Conference, Novi Sad, Szerbia, 2016. Szeptember 19. - 21. *Synthesis and 17 β -HSD1 inhibition of novel 2- or 4-substituted 13 α -estrone derivatives*

Bacsa I., 1st Hungarian-Norwegian Summer School on Bioactive Substance Research, Tromsø, Norvégia, 2016. Július 15. *Aromatic halogenation of estrone.*

Bacsa I., Jójárt R., Herman BE, Schneider Gy, Wölfling J, Szécsi M, Mernyák E, Innováció a Természettudományban, Szeged, Magyarország, 2015. Szeptember 26. *A-gyűrűben szubsztituált öszttron származékok, mint potenciális 17 β -HSD1 inhibitorok szintézise.*

Poszter:

Bacsa I., Jójárt R., Wölfling J., Schneider Gy., Herman B. E., Szécsi M., Mernyák E., 10th Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Dubrovnik, Horvátország, 2017. Június. 25.-28. *Synthesis of novel 13 α -estrone derivatives as potential 17 β -HSD1 inhibitors*

Bacsa I., Herman K. S., Jójárt R., Wölfling J., Schneider Gy., Herman B. E., Szécsi M., Mernyák E., Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, Magyarország, 2017. Június 19. – 21. *13 α -ösztrom származékok szintézise és 17 β -HSD1 enzim gátlása*

Rigó R., Patik I., Bacsa I., Mernyák E., Laczka Cs., Straub-Napok, Szeged, Magyarország, 2017. Május 24.- 25. *Estrone derivatives as potent inhibitors of human Organic Anion Transporter Peptides (OATP) 2B1*

Bacsa I., Herman K. S., Jójárt R., Wölfling J., Schneider Gy., Herman B. E., Mernyák E., Szécsi M., 6th International PSU-UNS Bioscience Conference, Novi Sad, Szerbia, 2016. Szeptember 19. - 21. *Synthesis and 17 β -HSD1 inhibition of halogenated 13 α -estrone derivatives*

Herman B. E., Szabó J., Bacsa I., Wölfling J., Schneider Gy., Mernyák E., Szécsi M., Gardi J., Valkusz Zs., A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXVI. Jubileumi Kongresszusa, Szeged, Magyarország, 2016. Május 05. - 07. *A 17 β -HSD1 enzimaktivitás in vitro vizsgálata 13 α -ösztrom származékokkal*

Bacsa I., Jójárt R., Herman BE, Schneider Gy, Wölfling J, Szécsi M, Mernyák E, MKE 2. Nemzeti Konferencia, Hajdúszoboszló, Magyarország. 2015. Augusztus 31. - Szeptember. 01. *Újszerű 13 α -ösztrom konjugátumok előállítása Sonogashira-kapcsolással*

Bacsa I., Jójárt R., Herman BE, Schneider Gy, Wölfling J, Szécsi M, Mernyák E, 9th Joint Meeting in Medicinal Chemistry– Athén, Görögország, 2015. Június 7 – 10. *Synthesis of novel 13 α -estrone derivatives as 17 β -HSD1 inhibitors*

7. Az értekezéshez nem kapcsolódó poszterek és előadások

Előadás:

Bacsa I., Szabó J., Wölfling J., Schneider Gy., Zupkó I., Mernyák E., 1st Innovation in Science – Doctoral Student Conference, Szeged, Magyarország, 2014. Május 2. – 3. *Újszerű szteroid-alkinek és származékaik szintézise és in vitro gyogyszerhatástani vizsgálata.*

Bacsa I., Tudományos Diákköri Konferencia, Szeged, Magyarország, 2014. Április 29. *Antitumor hatású, nitrogéntartalmú D-sekoösztrom származékok előállítása*

Bacsa I., XXX. Jubileumi Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, Magyarország, 2011. Április 28. *Hisztidin-gazdag proteinek előállítása biotechnológiai módszerekkel fémionok megkötése céljából*

Poszter:

Szabó J., Bacsa I., Wölfling J., Schneider Gy., Zupkó I., Mernyák E., 20th International Conference on Organic Synthesis, Budapest, Magyarország, 2014. Június 29. - Július 4. *Synthesis of novel antiproliferative D-secoalkynes of 13 α - and 13 β -estrone and their heterocyclic derivatives*