

**13 α - és 13 β -ösztránvázas vegyületek
D-gyűrűjének átalakításai**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Mernyák Erzsébet

Szegedi Tudományegyetem

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2002



Témavezető: Dr. Wölfling János
egyetemi docens

Tartalomjegyzék

Bevezetés, célkitűzések	1
1. Elméleti rész	6
1.1. A <i>transz</i> 16-hidroximetil-3-metoxi- (9a, 10a) és 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9d, 10d) izomerek előállítása és szerkezetbizonyítása	6
1.2. A 16-hidroximetil-3-metoxi- (9a, 10a) és 16-hidroximetil-3-benziloxi-3 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9d, 10d) izomerek szelektív halogénezése és szolvolitikus vizsgálata	14
1.3. Új tetrahidropirán- és δ -lakton származékok szintézise a <i>normál</i> és a 13- <i>epi</i> -ösztron sorban	22
1.4. Halogéntartalmú D-homoösztron-származékok Prins-reakcióval történő előállítása	32
1.5. A <i>normál</i> és a 13- <i>epi</i> -D-homoösztron (98, 104) és 3-metilétereik (97, 103) szintézise és receptorkötődési vizsgálatai	41
1.6. Új nitrogéntartalmú vegyületek szintézise a 13 α -ösztron sorban	48
1.7. Királis nitrogéntartalmú szteroid ligandumok szintézise	60
1.8. A 3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (138) 16(17)-kettős kötésére történő addíciós reakciók sztereoekémiájának vizsgálata	67
2. Általános kísérleti rész	76
3. Részletes kísérleti rész	77
3.1. A <i>transz</i> 16-hidroximetil-3-metoxi- és 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9a, 10a, 9d, 10d) izomerek előállítása	77
3.1.1. A 3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (2b) és a 3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (2c) előállítása	77
3.1.2. A 16-acetoximetilén-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (8b) és a 16-acetoximetilén-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (8d) előállítása	77

3.1.3. A 16-acetoximetilén-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (8b) és a 16-acetoximetilén-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (8d) redukciója	78
3.1.4. A <i>transz</i> 16-hidroximetil-3-metoxi- és 16-hidroximetil- 3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9a, 10a, 9d, 10d) izomerek szelektív acetilezése	78
3.1.5. A 16-hidroximetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol acetaldehid dietil-acetál izomerek (11a, 12a) és a 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol acetaldehid dietil-acetál izomerek (11b, 12b) előállítása	79
<i>Mellékletek</i>	80-86
3.2. A 16-hidroximetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9a, 10a) és a 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9d, 10d) izomerek szelektív halogénezése és tozilezése	87
3.2.1. A 16-klórmetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16a, 17a) előállítása	87
3.2.2. A 16-brómmetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16b, 17b) előállítása	87
3.2.3. A 16-jódmetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16c, 17c) és a 16-jódmetil-3-benziloxi-13 α -ösztra- 1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16d, 17d) előállítása	88
3.2.4. A 16- <i>p</i> -tolilszulfoniloximetil-3-metoxi-13 α -ösztra- 1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16e, 17e) előállítása	89
3.2.5. A 16-halometil-3-metoxi-és a 16- <i>p</i> -tolilszulfoniloximetil- 3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-acetát izomerek (16f,g,j,k) előállítása	89
3.2.6. A 16 α -brómmetil-3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién- 17 β -acetát (16h) előállítása	89
<i>Mellékletek</i>	90-95
3.3. A 16-halometil- (16a-d, 17a-d, 16h) és 16- <i>p</i> -tolilszulfoniloximetil-származékok (16e, 17e) szolvolitikus reakciói	96
3.3.1. Általános szintézismódszer	96
3.3.2. A 16-metilén-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (21b) előállítása	96

3.3.3. A 16 α - <i>p</i> -tolilszulfoniloximetil-17 β -tetrahidropiranyl-acetálok (23, 24)	
előállítása és szolvolitikus reakciója	96
<i>Mellékletek</i>	97-99
3.4. Szteránvázás gyűrűs éterek és laktonok előállítása	100
3.4.1. Jódéteresítés	100
3.4.2. Bróméteresítés NBS-del	100
3.4.3. Bróméteresítés dibrom-dimetil-hidantoinnal	100
3.4.4. Jódlaktonizáció	101
3.4.5. Brómlaktonizáció	101
3.4.6. 16-Metil-tetrahidropiránok (50a, 50b, 51) előállítása	101
3.4.7. 16-Metil- δ -laktonok (56, 57) előállítása	102
<i>Mellékletek</i>	103-109
3.5. Halogéntartalmú D-homoszteroidok előállítása és oxidációja	110
<i>Lewis-savakkal történő gyűrűzárás</i>	110
<i>Általános szintézismódszer</i>	110
3.5.1. BF ₃ ·OEt ₂ jelenlétében	110
3.5.2. SnCl ₄ jelenlétében	110
3.5.3. ZnBr ₂ jelenlétében	111
3.5.4. NaI-dal, BF ₃ ·OEt ₂ jelenlétében	111
<i>Oxidáció</i>	111
<i>Általános szintézismódszer</i>	111
3.5.5. A 16-fluor-17a-hidroxi-3-metoxi-D-homoszteroidok oxidációja	112
3.5.6. A 16-klór-17a-hidroxi-3-metoxi-D-homoszteroidok oxidációja	112
3.5.7. A 16-bróm-17a-hidroxi-3-metoxi-D-homoszteroidok oxidációja	112
3.5.8. A 16-jód-17a-hidroxi-3-metoxi-D-homoszteroidok oxidációja	112
3.5.9. A 16-fluor-17a-hidroxi-3-benziloxi-D-homoszteroidok oxidációja	113
3.5.10. A 16-klór-17a-hidroxi-3-benziloxi-D-homoszteroidok oxidációja	113
3.5.11. A 16-bróm-17a-hidroxi-3-benziloxi-D-homoszteroidok oxidációja	113
3.5.12. A 16-jód-17a-hidroxi-3-benziloxi-D-homoszteroidok oxidációja	113
<i>Mellékletek</i>	114-120
3.6. A D-homoösztion (98), a D-homo- <i>epi</i> -ösztion (104) és 3-metilétereik (97, 103) előállítása	121

3.6.1. A 16-<i>p</i>-tolilszulfoniloximetil-17a-hidroxi-származékok (95, 96, 99, 100)	
előállítása	121
3.6.2. A 16-<i>p</i>-tolilszulfoniloximetil-17a-hidroxi-származékok (95, 96, 99, 100)	
Jones-oxidációja	121
3.6.3. A telítetlen ketonok (93, 94, 101, 102) hidrogénezése	122
<i>Mellékletek</i>	123-126
3.7. Schiff-bázisok képzése és azok gyűrűzárási reakciói	127
<i>Általános szintézismódszer</i>	127
3.7.1. Reakció anilinnel	127
3.7.2. Reakció 4-metil-anilinnel	127
3.7.3. Reakció 4-bróm-anilinnel	127
3.7.4. Reakció 4-metoxi-anilinnel	128
3.7.5. Reakció 4-nitro-anilinnel	128
3.7.6. Reakció-4-klór-3-nitro-anilinnel	128
3.7.7. Reakció 3,5-bisz-trifluormetil-anilinnel	128
3.7.8. Reakció 3,5-dinitro-anilinnel	128
3.7.9. Reakció 2-klór-4-metil-anilinnel	129
<i>Mellékletek</i>	130-133
3.8. Királis nitrogéntartalmú szteroid-ligandumok előállítása	134
3.8.1. A telített oldalláncú D-szekoszteroid (131) előállítása	134
3.8.2. A telített oldalláncú D-szekoszteroid (131) reakciója 2-piridil-etilaminnal	134
3.8.3. A telített oldalláncú D-szekoszteroid (131) reakciója 3-morfolino-propilaminnal	134
<i>Mellékletek</i>	135-136
3.9. A 3-metoxi-13α-ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (138) reakciói	137
3.9.1. Epoxidálás	137
3.9.2. Hipobrómosav-addíció	137
3.9.3. A brómhidrinek (146, 147) átalakítása epoxidokká (144, 145)	137
3.9.4. Az epoxidok (144, 145) HN₃-dal történő gyűrűnyitása	138
3.9.5. Hidroborálás	138
a) Diboránnal	138
b) Katecholboránnal	139
c) 9-BBN-nal	139

3.9.6. Jones-oxidáció	139
<i>Mellékletek</i>	140-142
4. Összefoglalás	143
5. Summary	148
6. Irodalomjegyzék	151

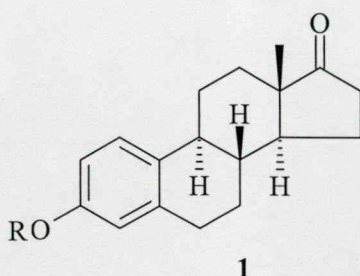
BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A szteránvázis vegyületek a természetes szénvegyületek fontos csoportját alkotják. Növényi, állati és emberi szervezetben egyaránt előfordulnak. Sokrétű biológiai funkciót látnak el, így egyes képviselőik hormonok, mások vitaminok vagy a szívizomzat működését serkentő anyagok, de toxikus szteroidok is ismertek. A természetes eredetű szteroidok szerkezetfelderítése már a XX. század első felében befejeződött, viszont a vegyületek kémiai módosítása, illetve a mesterséges származékok farmakológiai vizsgálata kimeríthetetlen lehetőségeket nyújt mind a kémia, mind az orvostudomány számára.

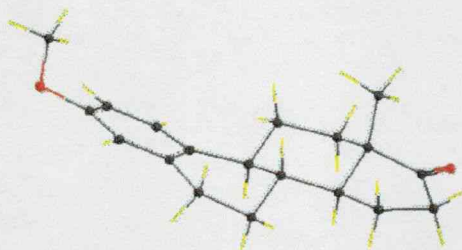
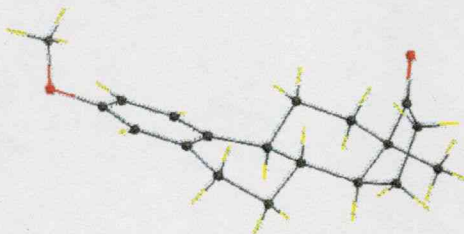
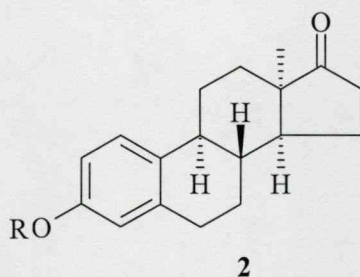
Az eddigi szteroidkémiai kutatások elsősorban a szteránvázis szubsztituálására irányultak. Olyan reakciók kidolgozása volt a cél, amelyek szelektíven, jó termeléssel szolgáltatták a kívánt vegyületeket. Az utóbbi időben előtérbe került a szteroidok vázmódosítása is, hiszen a gyűrűrendszer anellációs szénatomjának konfiguráció-változása a konformációt is meghatározza. A konformáció változása befolyásolja a receptorkötődést, végső soron a molekula biológiai hatását.

A természetes ösztrom (1a) jellemzői az aromás A-gyűrű, a *transz* gyűrűanellációk és a merev vázszerkezet. A B-gyűrű általában félszék, míg a C-gyűrű szék konformációjú (1. ábra). A molekula két oxigén-funkciója egymástól meghatározott távolságban helyezkedik el, amely fontos szerepet játszik az ösztrom és az ösztradiol hormonhatásának kifejtésében. A 13 α -ösztrom ezzel szemben (13-*epi*-ösztrom, 2a) kvázi ekvatoriális térállású anguláris metil-csoportot tartalmaz, a D-gyűrű pszeudorotációt szenvedhet, a C-gyűrű két stabil konformációt is felvehet. A térszerkezetet nagymértékben befolyásolja a D-gyűrűn található, illetve az oda beépített szubsztituensek minősége és térszerkezete. Az *epi*-sorban végzett első térszerkezetvizsgálatok a C-gyűrű szék konformációjára utaltak, ugyanakkor egy 1975-ben készült röntgenkristallográfiás felvétel igazolta, hogy egyes 13 α -metil-ösztromszármazékok flexibilis, csavart kád szerkezetű C-gyűrűt tartalmazhatnak.¹ Ettől az időponttól számítjuk az *epi*-szteroidok konformációvizsgálatát. Az irodalomban viszonylag kevés *epi*-ösztromszármazék ismeretes. Ez egyrészt azzal

magyarázható, hogy a természetes szteroidok epimerizálása gyakran nem könnyű feladat, másrészt ezen vázmódosított származékok szerkezetkutatása is számos nehézséget rejt. A szteroidkutatók újabban olyan módszerek kidolgozásán fáradoznak, amelyek segítséget nyújtanak a jellegzetesen flexibilis szerkezetű anyagok spektroszkópai szerkezet-meghatározásában.



1, 2	R
a	H
b	Me
c	Bz

**1b****2b**

1. ábra

Az eddig előállított *epi*-vegyületekkel végzett szerkezetvizsgálatok máris lehetővé tették a térszerkezetnek a váz szubsztituáltságától való függésére vonatkozó tapasztalati szabályok felállítását.² Kitűnt, hogy a D-gyűrű szubsztituálásával irányítható a gyűrűrendszer konformációja, ezáltal célzottan változtatható az oxigénfunkciók távolsága a molekulában. Ezzel befolyásolható a szteroid molekula receptorkötődése is. Ennek az a jelentősége, hogy olyan vegyületek állíthatók elő, amelyek pl. antiösztrogénként viselkedve kiszorítják a hormont a receptor aktív centrumából, és így terápiásan alkalmazhatók. A gyógyszerkutatás egyik fontos feladata a hormonálisan inaktív szteroidok kifejlesztése, melyek a rákdiagnosztikában vagy a kemoterápiában használhatók. Számos halogéntartalmú D-homoszteroid tartozik ebbe a csoportba.³⁻⁵ Ezen származékok előnyös tulajdonsága, hogy szelektívebb hatással rendelkeznek, mint az alapvegyületeik. A csökkent hormonhatás sokszor más, kedvező tulajdonsággal párosul. A D-gyűrű ilyen irányú módosítása azonban általában nehézkes, hiszen többlépéses reakciósorot követve az öttagú D-gyűrűnek hattagúvá történő bővülésén alapul, alacsony termeléssel és szelektivitással játszódik le.⁶⁻⁹ A D-homoszteroidok szintézisének másik ismert módszere a totálszintézis, amelynek fontos feltétele a kiindulási anyagok könnyű hozzáférhetősége.¹⁰ Munkánk során a 13 α -sorba tartozó 16-halometil-ösztradiol-3-étereket állítottunk elő, amelyek alkalikus szolvólízisével olyan D-szekoszteroidokhoz jutottunk, amelyek készségesen vettek részt gyűrűzárási reakciókban. Ezen az úton számos új halogéntartalmú, és egyéb D-szteroid homológ szintézisét oldottuk meg. A célvegyületeink receptorkötődési vizsgálata alapján egyes 13-*epi*-D-homo-származékok szelektív receptorkötődést mutatva, ígéretes farmakológiai alapanyagok lehetnek.

A biológiailag aktív vegyületek közé számos heterociklusos szteroid tartozik, így a szteroid alkaloidok, mint a szolanidin, tomatidin és a batrachotoxin. Ezek nitrogéntartalmú szteránvázis származékok.^{11,12} Farmakológiai és ipari jelentőségük egyaránt nagy, hiszen hormonok és gyógyszerek kiindulási anyagaként hasznosíthatók. A természetes tetrahidrokinolin származékok különböző biológiai tulajdonságokat mutatnak, így ismertek pszichotróp,¹³ antiallergén,¹⁴ gyulladásgátló¹⁵ és ösztrogén¹⁶ hatású vegyületek.

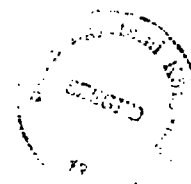
Munkánk során a 13α -sorba tartozó tetrahidrokinolin-származékokat, illetve más típusú, nitrogéntartalmú szteroidokat állítottunk elő. Ezen vegyületek ígéretes ligandumok lehetnek átmenetifém ionokhoz való kötődéshez és királis információ átviteléhez.¹⁷

Az oxigéntartalmú heterociklusok a nitrogéntartalmúakhoz hasonlóan széles körű farmakológiai alkalmazást nyertek, hiszen ismeretesek gyulladáscsökkentő, fogamzásgátló és egyéb hatású képviselőik. Számos természetes szénvegyületben található továbbá tetrahidropirán vagy hattagú lakton gyűrű, pl. a poliéter antibiotikumokban és a szénhidrátokban,^{18,19} néhány szex feromon pedig epoxid-gyűrűt tartalmaz.²⁰

A mesterséges, heterociklusos vegyületek előállításának ötletes módja két vagy több természetes vegyület hibridizálása. Így képezhető egy ösztronszármazékból és egy gombaméregből, a talaromicinből egy oxigéntartalmú, spirociklusos vegyület, amely citotoxikus hatású. A szteroid jelleg szerepe ezen hibrid felépítésében abban mutatkozik meg, hogy képes a sejtmembránon áthaladni, így a hibridmolekula a sejtmaghoz kötődhet.^{21,22} A *13-epi* sorban jelentős lehet a hasonló hibridvegyületek szintézise, miután a megváltozott konformációs viszonyok kedvezően befolyásolhatják a célvegyület citotoxikus hatását.

A szerves kémia fontos célja olyan kemo-, regio- és sztereoszelektív reakciók kifejlesztése, amelyek széles körű preparatív lehetőségeket nyújtanak. A szteroidkémiaiban új irányvonalat képezhet a 13β - és a 13α -ösztron sorban hasonló körülmények között végzett eljárások összehasonlítása. A megváltozott térszerkezet nagymértékben befolyásolja a reakciók irányát és szelektivitását. Az *epi*-vegyületek flexibilis gyűrűrendszere miatt várható lenne, hogy a szelektivitás a *normál* sorhoz viszonyítva csökken. Ezzel szemben a 13α -ösztron sorban ennek az ellenkezőjét tapasztaltuk. A megnövekedett szelektivitás magyarázatául az szolgálhat, hogy a flexibilitás ellenére a 13α -szteroidoknál is kialakulhatnak olyan stabil konformációk, amelyek képződése specifikussá teszi a folyamatokat.

Jelen munkában érdekes összehasonlító vizsgálatokra nyílt lehetőségünk, amelyek arra irányultak, hogy megismerjük az új, szokatlan szerkezetű anyagok



sztereokémiáját, valamint hogy magyarázatot kapjunk azokra a jelenségekre, amelyek még a *normál* sorban sem tisztázottak.

Munkánk célja új 13α -ösztronszármazékok szintézise és szerkezetkutatása volt. Olyan újszerű szteroidokat állítottunk elő, amelyek ígéretes farmakológiai alapanyagok lehetnek. E célból a D-gyűrűbe különböző szubsztituenseket építettünk, ezenkívül új D-homoszteroidokat, oxigén- és nitrogéntartalmú szteroid-heterociklusokat állítottunk elő. Mivel az *epi*-sorban gyakran kiemelkedően magas szelektivitást és váratlan reakciótermékek képződését tapasztaltuk, összehasonlító vizsgálatokat végeztünk a *normál* sorbeli analógokhoz képest. Kutatásunkat egyrészt olyan ismeretekre alapoztuk, amelyek a szteroidkémiai kutatócsoport korábbi munkáiból már rendelkezésünkre álltak, másrészt az *epi*-származékok szintézisével párhuzamosan számos *normál* sorbeli analógot is előállítottunk. Különös figyelmet fordítottunk a gyűrűzárási, addíciós, szubsztitúciós, hidrobórálási és egyéb reakciók kemo-, regio- és sztereoszelektivitására.

Az irodalmi előzmények többsége a megfelelő fejezetek elején található. Azért választottuk ezt a megoldást, mert ezeknek, a kísérleti eredményektől elkülönítve, önállóan történő tárgyalása, véleményünk szerint, az érthetőség rovására menne.

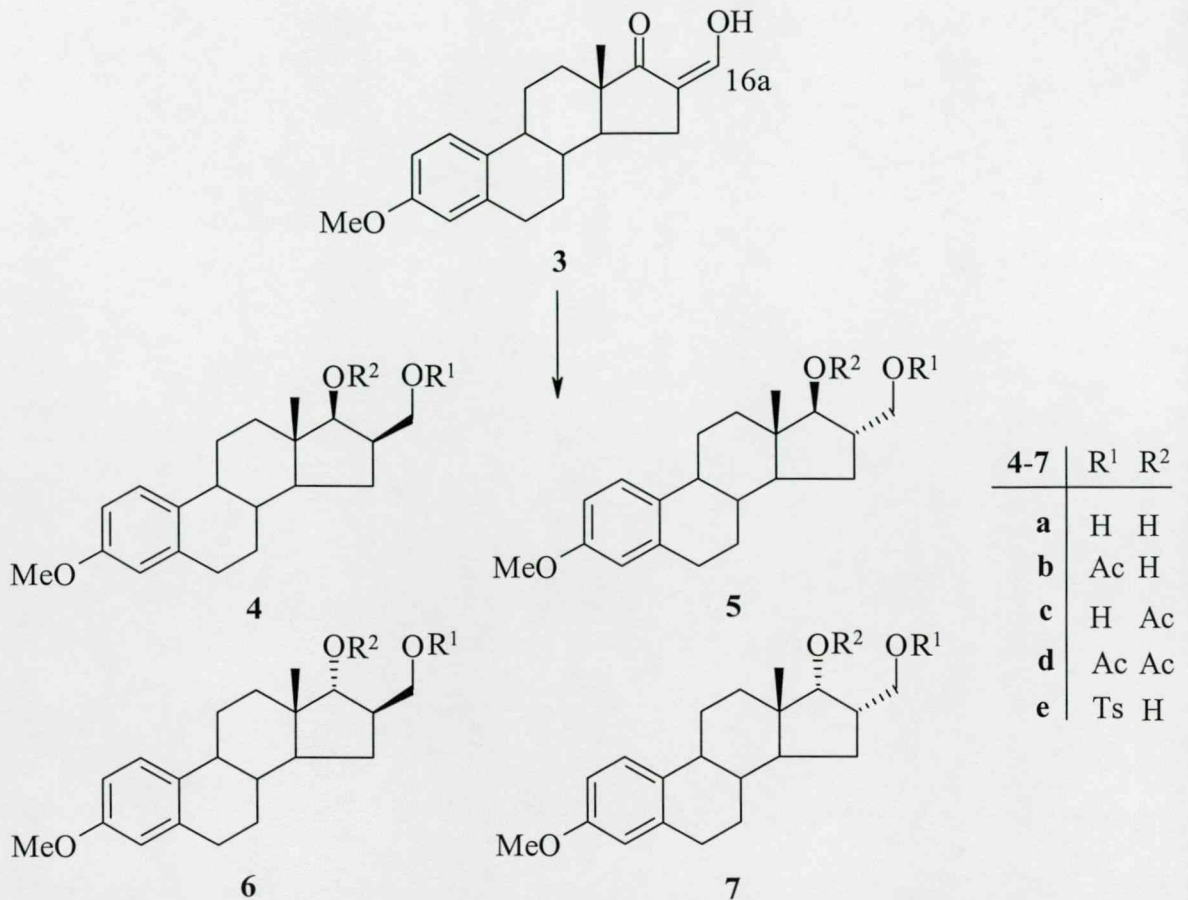
1. ELMÉLETI RÉSZ

1.1. A *transz* 16-hidroximetil-3-metoxi- (9a, 10a) és 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9d, 10d) izomerek előállítására és szerkezetbizonyítása

A 13 α -ösztront (**2a**) elsőként Butenandt és munkatársai állították elő, fotokémiai izomerizációval.²³ Munkájuk során 2 g ösztronból kiindulva, mindössze 700 mg, úgynevezett *lumi*-ösztront (**2a**) sikerült nyerniük. Később Nambara és munkatársai néhány új, 13 α -ösztronszármazékot szintetizáltak és vizsgálták azok konformációs viszonyait. Olyan vegyületeket állítottak elő, amelyek a szteránváz 16-os helyzetében különböző szubsztituenseket tartalmaznak.²⁴⁻²⁶ 1994-ben Yaremenko és Khvat igen hatékony módszert fejlesztett ki az androsztánváz vegyületek epimerizálására.²⁷ Az egy lépéses izomerizációt *o*-feniléndiaminnal, jégecetben végezték, és a terméket 50 %-os termeléssel nyerték. A reakció lefutása ion-gyök mechanizmusra utalt, hiszen a reakcióelegy színe fokozatosan mélyült (színtelen, majd kék), a másik erre utaló jel pedig két jellegzetes abszorpciós sáv megjelenése volt az UV-spektrumban. Barton és munkatársai korábban már vizsgálták az androsztánváz 17-oximok jégecetben, piridin hatására végbemenő reakcióit. Ők is szabadgyök képződését tételezték fel a reakcióelegyben.²⁸ Az epimerizációs reakció mechanizmusa azonban a mai napig nem nyert bizonyítást. Schönecker és munkatársai az ukrán kutatók módszerét terjesztették ki ösztránváz vegyületekre, és sikerült a reakció termelését 30 %-kal növelniük. Mi magunk is ezt az eljárást követtük, azzal a módosítással, hogy a Schönecker és munkatársai által alkalmazott oszlop-kromatográfiás tisztítást Girard-reagenssel való elválasztással is összekötöttük. Kihasnálva az *epi*-származék (**2b**) azon tulajdonságát, hogy az említett reagenssel a reakció körülményei között nem reagál, sikerült a kis mennyiségű kiindulási anyagot (**1b**) a kívánt terméktől (**2b**) hatékonyan elválasztani egymástól. Az ösztron 3-benziléterét (**1c**) hasonló körülmények között reagáltatva, 98 %-os nyeredékkal állítottuk elő a 13 α -ösztron-3-benzilétert (**2c**).

Tanszékünk szteroidkémiailag kutatócsoportjában korábban már előállították a *normál* sorban a 16-hidroximetil-3-metoxiösztro-1,3,5(10)-trién-17-ol (**4a**, **5a**, **6a**, **7a**) lehetséges négy izomerét (2. ábra).

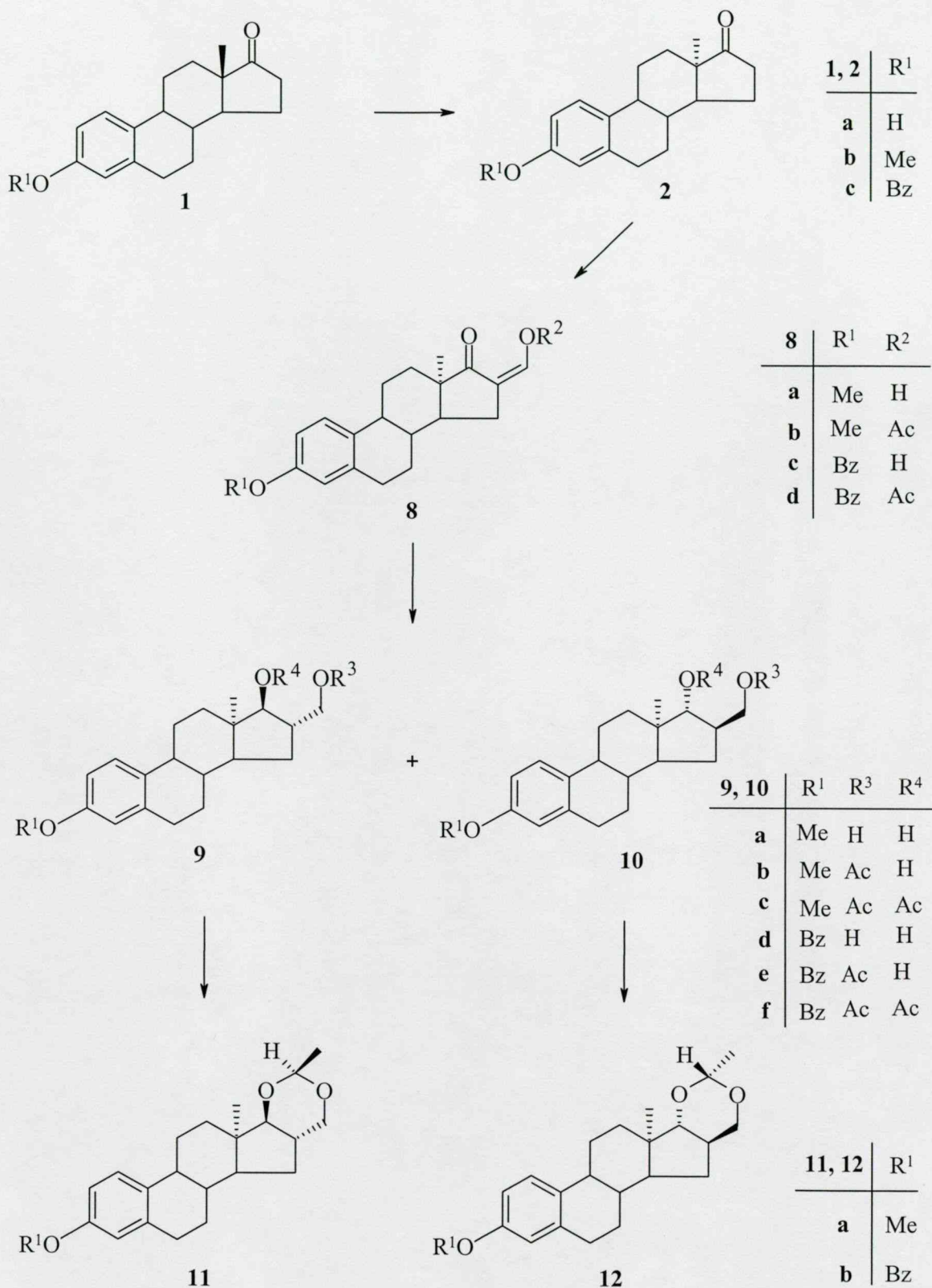
A 16-hidroximetilén-3-metoxiösztro-1,3,5(10)-trién-17-on (**3**) NaBH₄-es redukciója etanolban két diol izolálását tette lehetővé, közel azonos arányban. Ezek a 16 β -hidroximetil,17 β -hidroxil (**4a**), és a 16 α -hidroximetil,17 β -hidroxil (**5a**) vegyületek voltak.²⁹ A 17-es keton redukciója szelektívnek bizonyult, hiszen a lehetséges négy izomer helyett csak kettő képződött. Ismeretes, hogy a 17-es keton redukciója — kevés kivételtől eltekintve³⁰⁻³² — általában 17 β -olt eredményez.³³⁻³⁵ Ezzel magyarázható, hogy a 16-formil-szteroid (**3**) 17-es keto funkciójának redukciója 17 β -hidroxil csoportot szolgáltatott, a 16-os hidroximetil-csoport pedig a két izomer esetében két különböző térhelyzetet vett fel. A másik két 16-hidroximetil, 17-hidroxil vegyület (**6a**, **7a**) előállítása szolvolitikus úton történt, a szomszédcsoporthelyettesítés törvény-szerűségeinek kihasználásával.³⁶ A négy lehetséges diol disztereomer előállítását követően kutatócsoportunk számos származékképzési reakciót is végrehajtott, az említett diolokból (**4a-7a**) kiindulva.



2. ábra

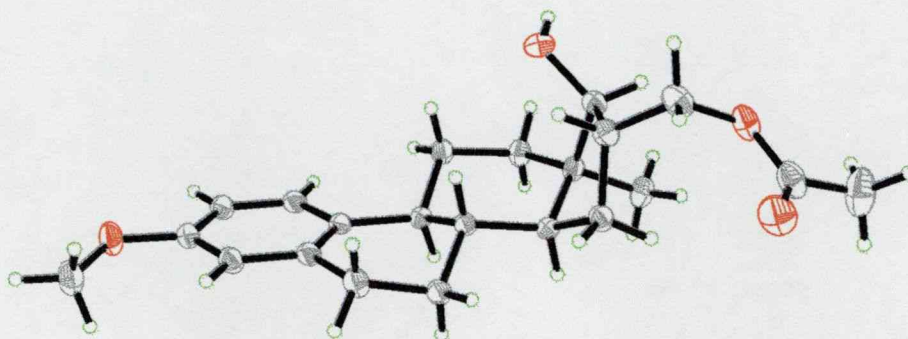
A 13-*epi*-ösztion 3-metiléterének (**2b**) redukciója keverékhez vezet, ahol a képződő szteroid alkoholok aránya az alkalmazott redukálószerrel függ.²⁴ A főtermék minden esetben a 17 β -izomer. Kutatásunkban előállítottuk a 13-*epi*-ösztion 3-metiléteréből kiindulva a 16-hidroximetilén-3-metoxi-13 α -ösztion-1,3,5(10)-trién-17-ont (**8a**), illetve ennek acetilezett származékát (**8b**) (3. ábra). A két vegyületet metanolban, KBH₄-del redukáltuk. Kettőnél több izomer képződésére számítottunk, hiszen már a 17-es keton redukciója is két vegyületet eredményez. A két új kiralitáscentrum kialakulása négy új izomermódosulat megjelenését teszi lehetővé. Ezzel szemben két diasztereomer keletkezett, 6:1 arányban.³⁷ A nagyobb mennyiségű termék a 16 α -hidroximetil,17 β -hidroxi (**9a**), a kisebb mennyiségű termék a másik *transz* izomer, a 16 β -hidroximetil,17 α -hidroxi származék (**10a**) volt.

A diolok sem vékonyréteg- sem oszlopkromatográfiával nem voltak elválaszthatók, tiszta állapotban történő elkülönítésükhöz ezért kerülő utat választottunk. Szelektív acetilezéssel előállítottuk a diolok 16-acetoximetil-származékait (**9b**, **10b**), majd ezek oszlopkromatográfiás szétválasztása után, Zemplén szerinti dezacetilezéssel nyertük a tiszta diolokat (**9a**, **10a**).



3. ábra

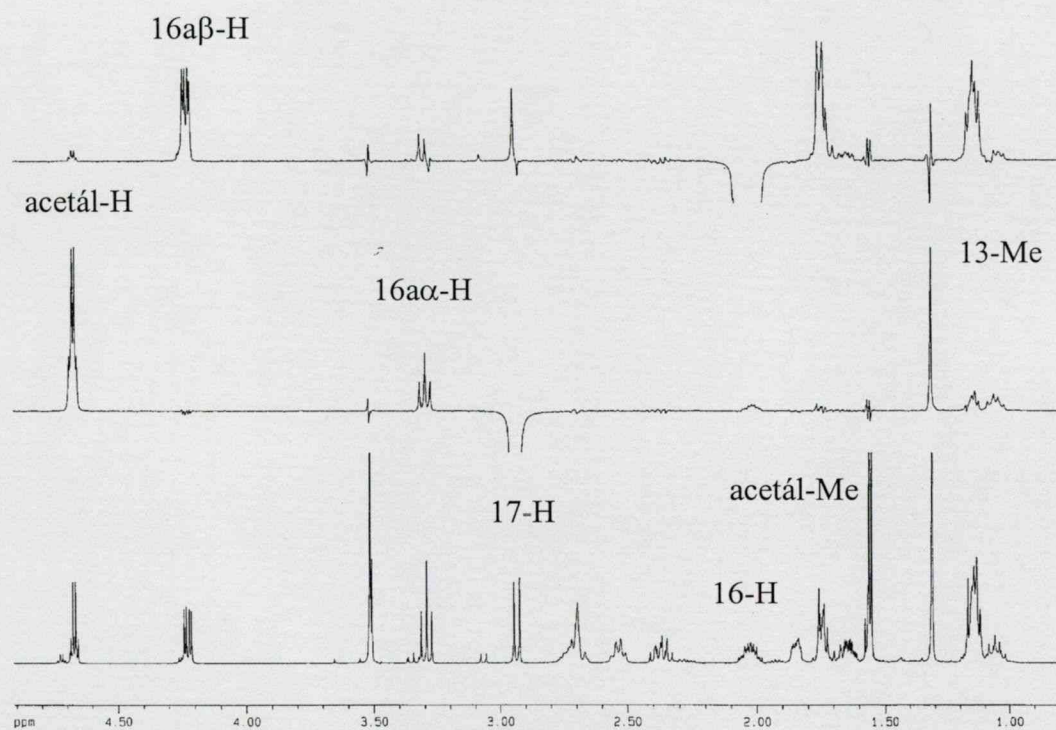
A fő monoacetát izomer (**9b**) röntgen-szerkezetvizsgálata magyarázatot ad arra, hogy miért lehet domináns ezen diasztereomer képződése (4. ábra). Az ábra jól mutatja, hogy a 17-es helyzetű hidroxil-funkció az anguláris metilcsoporthoz képest ellenkező térfélen található, ami sztérikusan kedvező. Másrészt az is növeli a molekula stabilitását, hogy egy kvázi ekvatoriális térállású acetoximetil-oldalláncot tartalmaz. A rendszer C-gyűrűje szék konformációjú.



9b

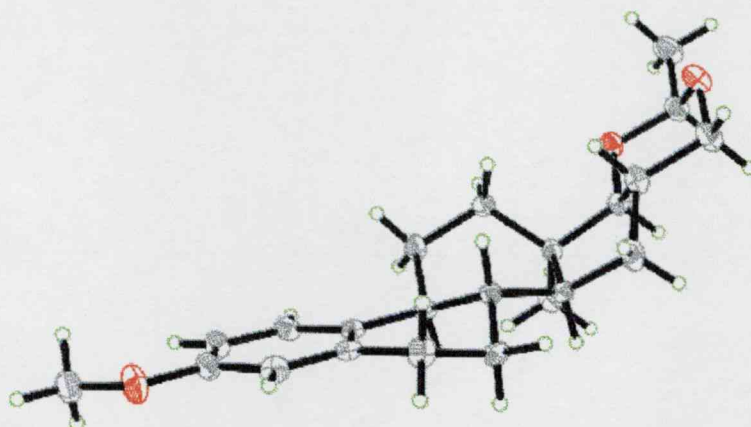
4. ábra

A diol diasztereomerek (**9a**, **10a**) szerkezetbizonyításához előállítottuk azok acetaldehyd-dietilacetállal képzett acetáljait (**11a**, **12a**). Az utóbbi vegyületek D-NOE spektrumaiból sikerült megállapítanunk a 16-os, a 17-es és az acetál szénatom konfigurációját (5. ábra). Az ábra a fő acetál izomer (**11a**) protonspektruma mellett két differenciál NOE felvételt is mutat, amelyek a 17-es, ill. a 16-os protonok jelének telítésével készültek. Az egyes jelek intenzitásnövekedése a protonok térbeli közelségére utal. A 17-es proton jelének telítésekor megnő az intenzitása az anguláris metil-csoport jelének, megnő továbbá az egyik 16a-proton és az acetál-proton jele. Így megállapítható, hogy a 17-es proton α -térállású. Hasonló bizonyítási eljárást követve kiderül, hogy a 16-os proton β -térállású, az acetál proton pedig α -helyzetben van. A **11a** jelű vegyület szerkezetbizonyításával analóg módon határoztuk meg a melléktermék acetál izomer (**12a**) szerkezetét is.



5. ábra

A funkciós csoportokat hordozó szénatomok konfigurációjának bizonyításán túlmenően vizsgálni kívántuk a vegyületek konformációviszonyait is. E célból a fő izomerből (**11a**) röntgenkristallográfiás felvételre alkalmas kristályt készítettünk. A **11a** vegyület C-gyűrűje csavart kád (6. ábra), emiatt az egész molekulaszervezet nagymértékben eltér mind az előbb bemutatott monoacetátétól (**9b**), mind pedig a hasonló felépítésű 13β -szteroidokétól. A két *epi*-származék (**9b**, **11a**) szerkezete bizonyítja, hogy a *normál* sor képviselőinél megismert merev vázzal ellentétben itt többféle stabil konformáció alakulhat ki, de a C-gyűrű általában szék vagy csavart kád térszerkezetet vesz fel. A 6. ábra mutatja, hogy a 2'-metil-1',3'-dioxán gyűrű közel szék konformációjú, az acetál metil-csoport pedig ekvatoriális térhelyzetű.



11a

6. ábra

A 13α -ösztéron 3-benziléteréből (**2c**) is előállítottuk a megfelelő diolokat (**9d**, **10d**) a fenti eljárást követve. Mivel ezekből a benzil-csoport könnyen lehasítható, olyan szabad OH-funkciót tartalmazó szteroidok nyerhetők, amelyek jelentős farmakológiai hatással rendelkezhetnek. A benzil-diolok szétválasztását ugyancsak monoacetát-formában (**9e**, **10e**) végeztük, szerkezetbizonyításuk pedig acetál származékaik (**11b**, **12b**) spektroszkópiai vizsgálatával történt.

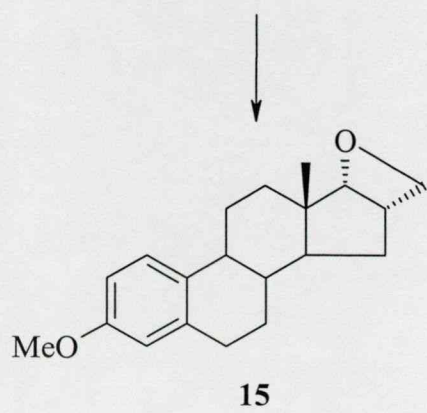
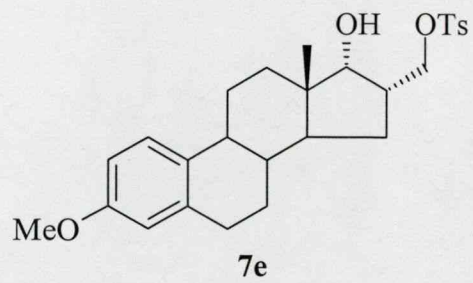
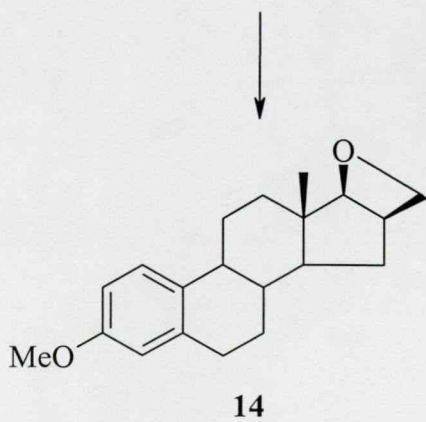
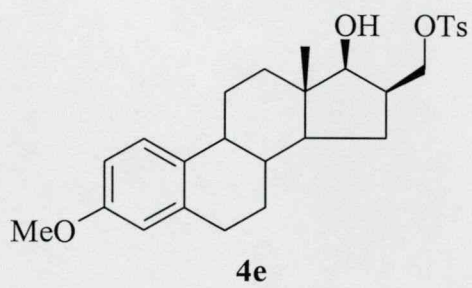
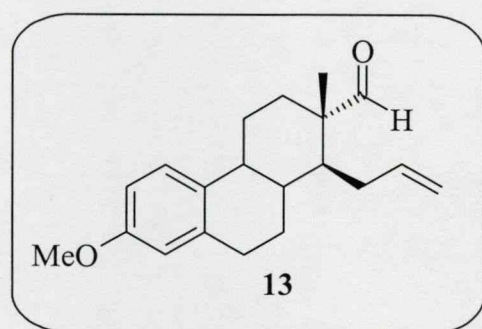
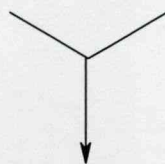
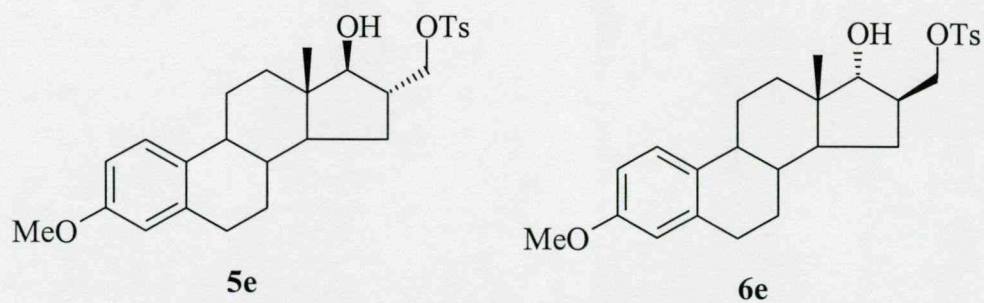
1.2. A 16-hidroximetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5,(10)-trién-17-ol (9a, 10a) és a 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9d, 10d) izomerek szelektív halogénezése és szolvolitikus vizsgálata

Az α,γ -halohidrinek, illetve az α,γ -diol monoszulfonátok bázikus közegű szolvólízise fragmentációs termékek vagy oxetánok képződéséhez vezet. A Grob-féle fragmentáció akkor játszódik le, ha a nukleofug csoport térben távol helyezkedik el a lúgos körülmények között kialakuló alkoholát csoporthoz viszonyítva.^{38,39} Oxetánok képződése akkor várható, ha az említett funkciós csoportok a gyűrűzáráshoz szterikusan kedvező helyzetben vannak. A folyamat (O⁻4 szimbólumú) szomszédcsoport-részvétellel értelmezhető.⁴⁰

Tanszékünk szteroidkémiai kutatócsoportja korábban a *normál* sorban már előállította a négy lehetséges 16-hidroximetil-3-metoxiösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomer (4a-7a) monotozilátját (4e-7e) és vizsgálta azok bázikus közegű szolvolitikus reakcióit (7. ábra).⁴¹ A *transz*-vegyületek (5e, 6e) esetében adottak a Grob-fragmentáció feltételei és mindkét származékból ugyanaz a D-szekoszteroid képződik (13), amely vegyület *transz*-helyzetű formil-funkciót és propenil-oldallancot tartalmaz. A *cisz*-monotozilátok (4e, 7e) hasonló körülmények között oxetánokat képeznek (14, 15).

A reakciómechanizmus igazolására elvégezték a monotozilátok (4e-7e) szekunder OH-funkcióinak tetrahidropiranyl-acetálos védését, majd a védett származékokat lúgos szolvólízisnek vetették alá. Mivel ebben az esetben az alkoholát-csoport nem tud kialakulni, nem játszódik le sem fragmentáció, sem oxetánképződés. A védett vegyületek szolvólízisénel, szubsztitúciós reakcióban, 16-metoximetil-17-hidroxi vegyületek képződtek.

A szolvolitikus reakció termékei hasznos intermedierek, hiszen a D-szekoszteroid gyűrűzárási reakciókba vihető, az oxetánok felhasználásával pedig különböző gyűrűnyitási és gyűrűbővülési folyamatok hajthatók végre.⁴²⁻⁴⁴



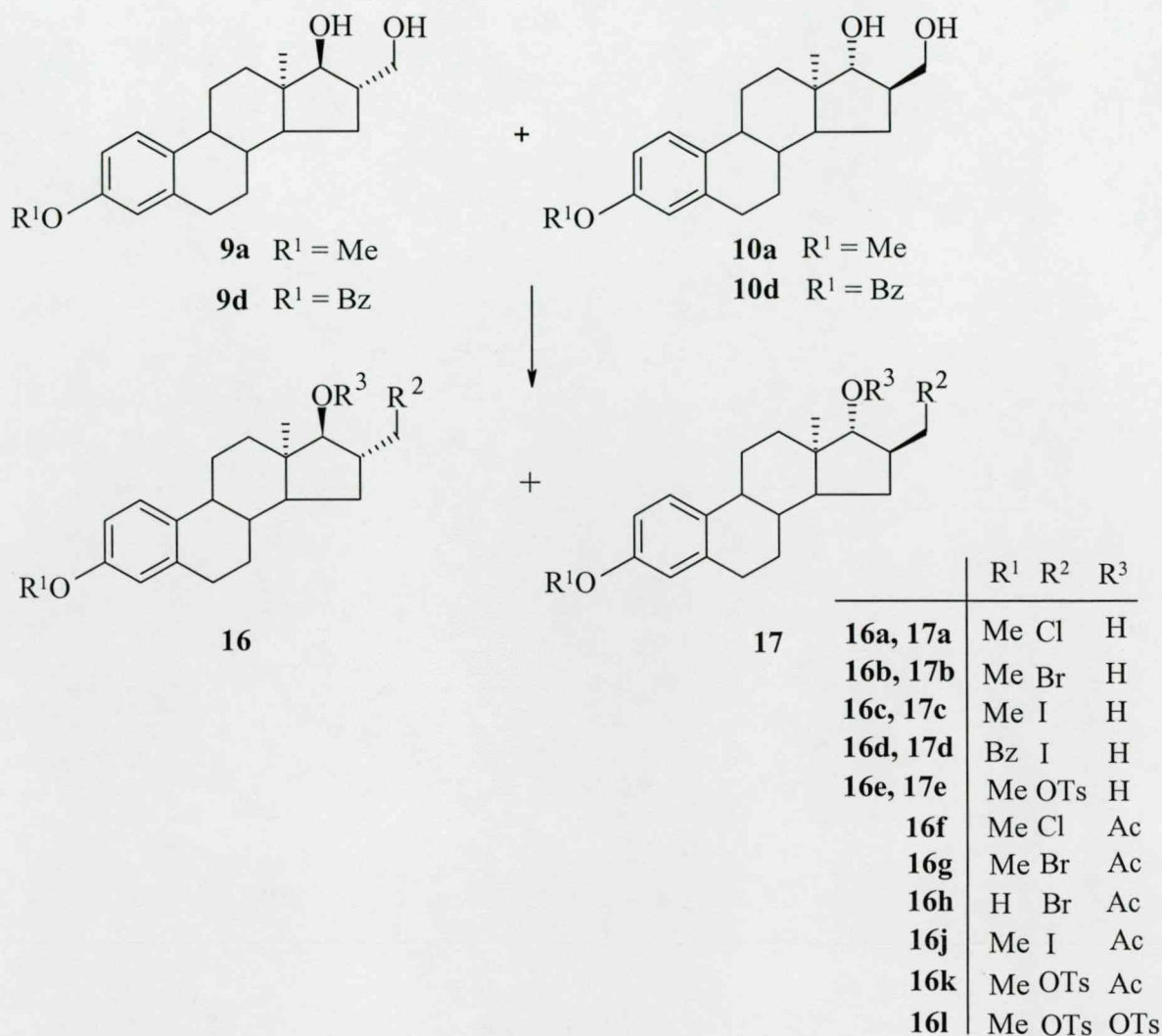
7. ábra

Tanulmányozásunkat a *normál* sorban végzett vizsgálatokról kiterjesztettük az *epi*-sorra. Az *epi*-sorban előállított *transz*-diolok (**9a**, **10a**) primer hidroxil-csoportjait jó kilépő csoporttá kívántuk alakítani, majd bázikus közegű szolvólízis végrehajtását terveztük. Ennek érdekében különböző szelektív halogénezési és tozilezési reakciókat végeztünk, és vizsgáltuk a folyamatok szelektivitását.⁴⁵

A halogénezéseket az Appel-reakció körülményei között folytattuk,⁴⁶⁻⁴⁹ mert kizárólag a primer hidroxil-funkció átalakítása volt a célunk. A reakciókat a fő izomer diolból (**9a**), illetve a diolkeverékből (**9a:10a** = 6:1) kiindulva is vizsgáltuk. Ez utóbbi választásunkat az indokolta, hogy míg a **9a** és **10a** diol-formában oszlopkromatográfiával szétválaszthatatlannak bizonyultak, addig a diolkeverékből képzett halometil-származékok elkülönítése már sokkal könnyebb volt. Másrészt a szétválasztás a szolvolitikus reakcióhoz nem is volt szükséges, hiszen mindkét izomer ugyanazon szolvolízis-terméket eredményezett.

Halogénforrásként CCl_4 -ot, CBr_4 -ot vagy I_2 -ot használtunk, a reakciókat trifenil-foszfin jelenlétében, diklórmetánban végeztük. Minden folyamat jó termeléssel szolgáltatta a kívánt 16-halometil-származékot (**16a-c**, **17a-c**), a képződő termékegyben az izomerarány változatlanul 6:1 volt (8. ábra). A klórozás és a brómozás esetében kis mennyiségben dihalogénezett melléktermékek képződését is megfigyeltük, ez utóbbiak tisztán való kinyerése bomlékony jellegük folytán azonban nem volt sikeres. Mivel a főtermékek (**16a-c**) minden esetben nem kristályosodó olajok voltak, előállítottuk azok 17-acetátjait (**16f**, **16g**, **16j**) is. Ezek a származékok **16j** kivételével jól kristályosodó anyagoknak bizonyultak.

A diolok (**9a**, **10a**) *p*-toluol-szulfonsav-kloriddal történő reakciója kiváló nyeredékkal eredményezte a kívánt 16-monotozilátokat (**16e**, **17e**), az átalakulás során azonban a nemkívánatos ditozilát-képzés (**16l**) is bekövetkezett.



8. ábra

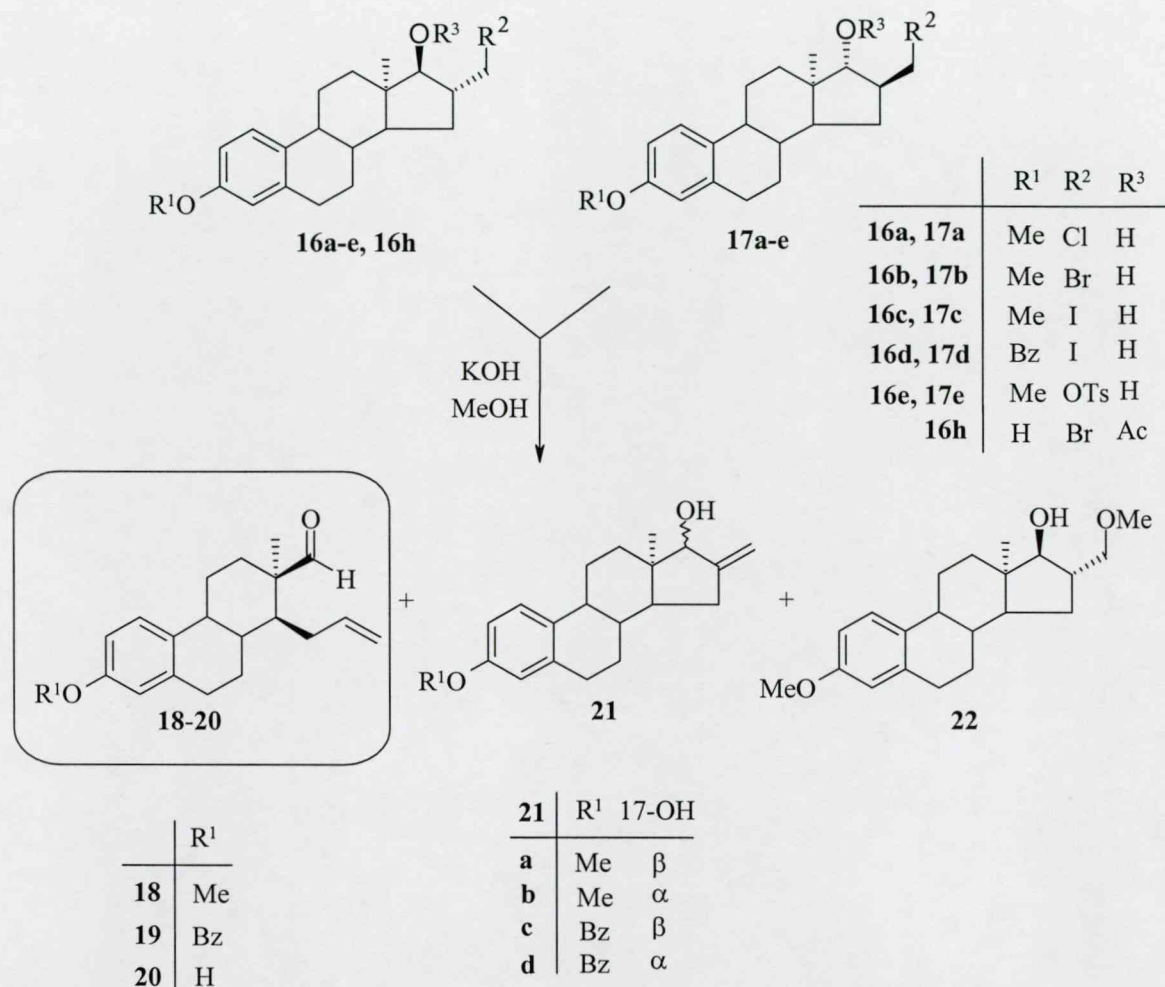
A halogénezési reakciókat és termékeiket különböző szempontok alapján hasonlítottuk össze. A beépített nukleofug csoport milyensége, a termelés és a mellékreakciók figyelembevételével arra a következtetésre jutottunk, hogy a jódozási reakció szolgáltatja a legmegfelelőbb kiindulási anyagot a bázikus közegű szolvólízishez. Ebben az esetben játszódik le a reakció legjobb termeléssel (95%) és melléktermékek képződése nélkül. Emiatt a 3-benziléter származékokból (**9d**, **10d**) is a megfelelő 16-jódmetil, 17-hidroxi származékokat (**16d**, **17d**) állítottuk elő. A szteroid 3-benziléterek jelentőségét az adja, hogy azok benzil-védőcsoportja könnyen eltávolítható, így olyan szabad hidroxil-csoportot tartalmazó vegyületek nyerhetők, amelyek biológiai szempontból hasznosabbak lehetnek, mint védett

származékaik. A szteroidkémiában ismert, hogy az ösztronszármazékok 3-as szénatomon védett képviselői farmakológiailag általában inaktívak, viszont a 3-as helyzetben hidroxil-funkciót tartalmazók különböző biológiai hatással rendelkeznek.

A benzil-védőcsoport eltávolítására legerjedtebben a Pd/C katalizátorral végbemenő, hidrogén hatására történő hasítást alkalmazzák, ismereteseek azonban egyéb módszerek is.^{50,51} Munkánk során a HBr/AcOH hatására történő éterhasítást alkalmazzuk. A **9a**-t 30%-os HBr/AcOH reagenssel reagáltatva jó termeléssel képződött a 16-brómmetil,17-acetoxi vegyület (**16h**), amely a 3-as helyzetben szabad hidroxil-funkciót tartalmaz. A 16-brómmetil-17-acetát képződési folyamat a frontoldali szomszédcsoporthévesztés jelenségével értelmezhető, amikor egy gyűrűs acetoxónium ionon keresztül kialakul a bromoacetát (**16h**), a benzil védőcsoport pedig az alkalmazott reakciókörülmények között lehasad.⁵²

A jó kilépő csoportokat tartalmazó kulcsvegyületeink birtokában elvégeztük ezeknek az anyagoknak a szolvolitikus vizsgálatát. Kiindulási anyagként a tiszta fő izomereket, illetve a megfelelő izomerkeveréseket alkalmazzuk (9. ábra). Az átalakításokat metanolban, kálium-hidroxiddal végeztük, 3 órán át forralva a reakcióelegyet. Minden folyamat jó termeléssel eredményezte a kívánt D-szekoszteroidot (**18**, **19**) (65-79%), melléktermékként pedig mintegy 10%-ban 16-metilén- (**21a,b,c,d**), illetve 5%-ban 16-metoximetil-vegyületek (**22**) képződtek. Amikor az izomerkeverékből kiindulva végeztük a szolvolízist, kis mennyiségben sikerült izolálnunk a 17 α -hidroxi-16-metilén (**21b,d**) származékot is, amely a melléktermék izomerekből (**17a-e**) képződött. Oxetánok kialakulását egyik esetben sem tapasztaltuk. Ez azzal indokolható, hogy a *transz* izomereknél az oxetánképződés szterikus feltételei nem valósulhatnak meg, nevezetesen, a reagáló funkciós csoportok nincsenek térközben. A melléktermékek (**21**, **22**) képződése azzal magyarázható, hogy a fragmentációs reakciókat gyakran eliminációs és szubsztitúciós mellékreakciók kísérik, azonban a mi esetünkben ezen termékek mennyisége, a főtermékéhez viszonyítva nem volt jelentős.

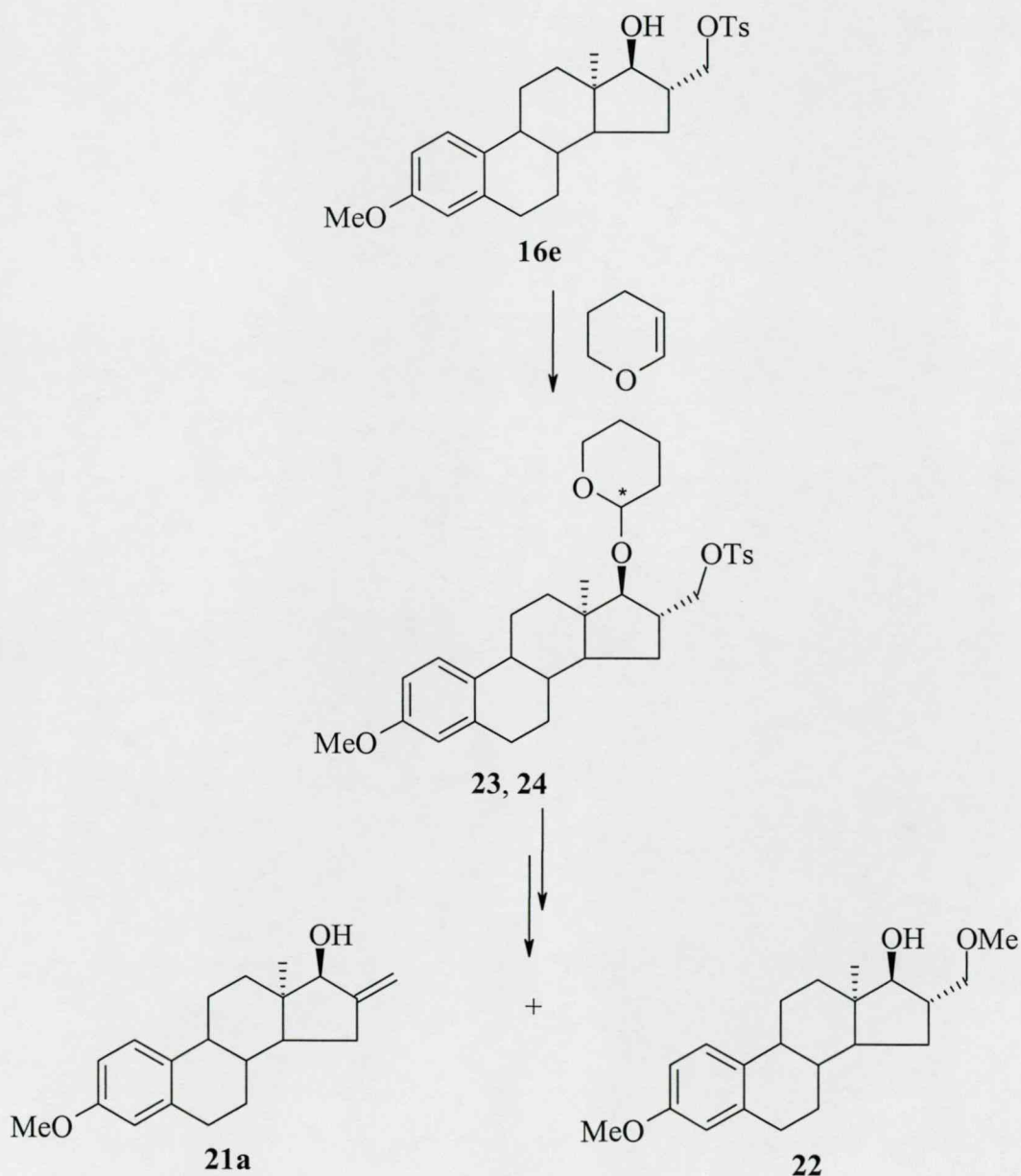
A 3-as szénatomon szabad hidroxil-funkciót tartalmazó fragmentum (**20**) előállítását **16h**-ből kiindulva alkalikus szolvólízissel végeztük, a kívánt terméket 80%-os termeléssel kaptuk.



9. ábra

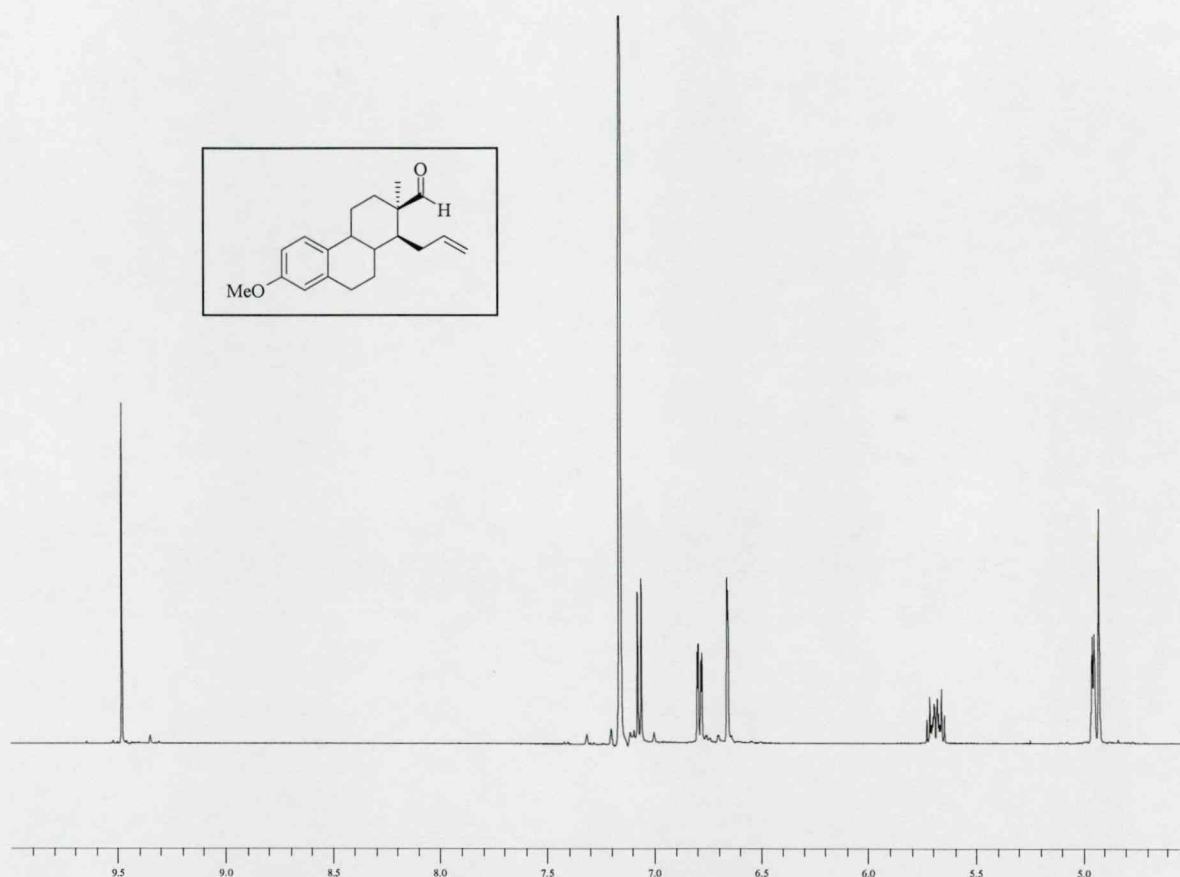
Annak bizonyítására, hogy a fragmentálódási folyamat a Grob-féle szabályt követi, előállítottuk a monotozilát (**16e**) 17-tetrahidropiranil-acetáliját (**23, 24**), majd elvégeztük annak alkalikus szolvólízisét is (10. ábra). A védés során a két acetálepimer 3:2 arányban képződött, amelyeket kromatográfiával nem sikerült szétválasztanunk. Ezeknek tisztán való kinyerése azonban a szolvólízis végrehajtásához nem is követelmény, hiszen a tetrahidropiranil-védőcsoport a folyamat végén savas hidrolízissel eltávolítható.

A védett származékból az alkalmazott reakciókörülmények között nem alakulhat ki a Grob-fragmentációhoz szükséges alkoholát-funkció. Emiatt itt kizárólag eliminációs, illetve szubsztitúciós reakciók mehetnek végbe. A *normál* sorban tapasztaltaktól eltérően, az *epi*-sorban nemcsak metoximetil- (**22**), hanem 16-metilén vegyület (**21a**) is képződött, **22**-vel azonos mennyiségben. Ezzel a kísérletsorral sikerült igazolnunk, hogy az alkoholát-csoport jelenléte szükséges feltétele a heterolitikus fragmentáció lejátszódásának.



10. ábra

A 3-metoxi-D-szekoszteroid (18) szerkezetét NMR-spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk: ^1H -, ^{13}C -NMR, J-MOD, NOESY, HETCOR, és COSY technikák felhasználásával megtörtént a vegyület jeleinek teljes hozzárendelése. A dolgozatban csak a protonspektrumot tárgyaljuk, hiszen szemléletesen mutatja a molekulára jellemző funkciós csoportok jeleit (11. ábra).



11. ábra

Az 5-6 ppm-es tartományban található a propenil oldallánc protonjainak multiplettjei, 6.5-7.5 ppm-nél az aromás protonok jelei, és 9.5 ppm-nél a formil-proton szingulettje.

A melléktermékek szerkezetbizonyítását NOESY-felvételek segítették: pl. a **21a** vegyület esetében keresztcsúcs található az anguláris metil-csoport jele és a 17-es proton jele között, tehát a vegyület 17β -hidroxil-funkciót tartalmaz. Hasonló eljárást követve bizonyítást nyert a többi melléktermék szerkezete is.

1.3. Új tetrahidropirán- és δ -lakton származékok szintézise a *normál* és a *13-epi-öszttron* sorban

Az alkének elektrofil addíciós reakciói a szerves kémia leghasznosabb funkcionálizálási módszerei közé tartoznak. Az intramolekuláris addíciók sztereoszelektíven heterociklusokat szolgáltathatnak,⁵³⁻⁵⁷ míg az intermolekulárisak a Markovnyikov-szabályt követve képeznek különböző addíciós termékeket.⁵⁸

Az alkének közül az ω -szubsztituált származékoknak elektrofil reagensek hatására bekövetkező gyűrűzárási reakciói napjainkban egyre nagyobb jelentőségűek. Ezek eredményeképpen különböző heteroatomot tartalmazó gyűrűs molekulák keletkeznek. Így állítható elő számos heterociklusos éter,⁵⁹⁻⁶¹ lakton^{62,63} és laktám.⁶⁴ A természetes vegyületekben gyakran fordulnak elő tetrahidrofuránok, tetrahidropiránok és öt-, illetve hattagú laktongyűrűk.⁶⁵⁻⁶⁷ Az öttagú gyűrűs éterek preparatív kémiai szempontból is jelentősek, hiszen gyűrűbővülési reakcióik különböző módon szubsztituált tetrahidropiránokat eredményeznek.

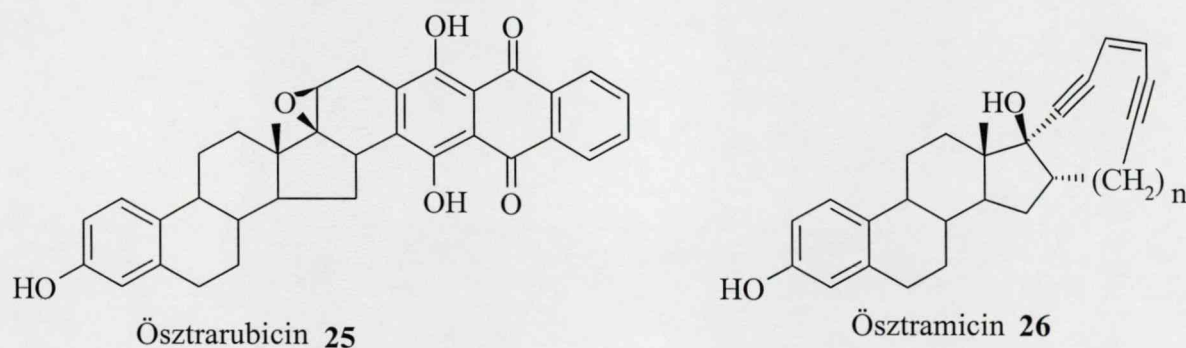
Az olefinek elektrofil hatására bekövetkező ciklizálására a szerves kémiában számos reagens használatos, így pl. az *N*-bróm-szukcinimid, az *N*-jód-szukcinimid, a higany(II)-acetát, a fenil-szelenil-klorid és az *N*-fenil-szelenil-ftálimid.⁶⁰

Neverov és munkatársai az α,ω -alkenolok és alkénsavak elektrofil addíciós reakciói közül széles körben vizsgálták a Br_2 és I_2 hatására végbemenő folyamatokat. Arra a következtetésre jutottak, hogy a brómozások gyorsan játszódnak le, hátrányuk viszont, hogy gyakran képződik dibrom-származék is a gyűrűzárt termék mellett. A jódosási folyamatok lassabban mennek végbe, ugyanakkor szelektívebbek.⁶⁸

Amennyiben nem halogéntartalmú ciklizált termékek előállítása a cél, metil-szubsztituált gyűrűs éterek és észterek is képezhetők, alkenolok és alkénsavak különböző protikus savakkal történő reakcióival.^{69,70}

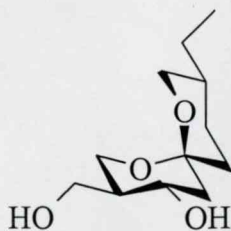
Az ösztránvázis vegyületek tetrahidropirán-származékainak jelentőségét az adja, hogy olyan hibridmolekulák készíthetők belőlük, amelyek többek között farmakológiai vizsgálatra és „lead”-molekulák kifejlesztésére lehetnek alkalmasak. Az orvostudományban ismeretes, hogy az öszttron hormon-dependens tumorok

elleni citotoxikus készítmények aktivitása jelentősen megnő, ha azokat ösztronhoz kötjük. A közelmúltban olyan ösztron-hibrideket állítottak elő, amelyekben a szteroid valamilyen citosztatikus antibiotikummal van hibridizálva. Az ösztrarubicin esetében pl. az antraciklin antibiotikumból egy olyan dihidroxi-antrakinon rendszer alakul ki, amely be tud ékelődni a DNS bázispárjai közé, és így fejt ki hatását.⁷¹ Egy másik példa az antibiotikummal való hibridizálásra az ösztramycin-hibrid, amelyben az ösztron éndiin-antibiotikummal van kombinálva (12. ábra)⁷². Az ilyen típusú anyagok biológiai hatására vonatkozóan még kevés pontos adat áll rendelkezésünkre, az ösztramycinéről azonban már ismert, hogy a cikloaromatizálás nagymértékben növeli kemoterapiás hatékonyságukat.



12. ábra

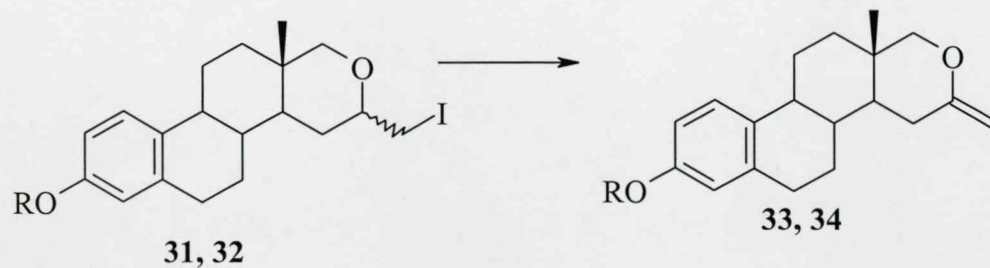
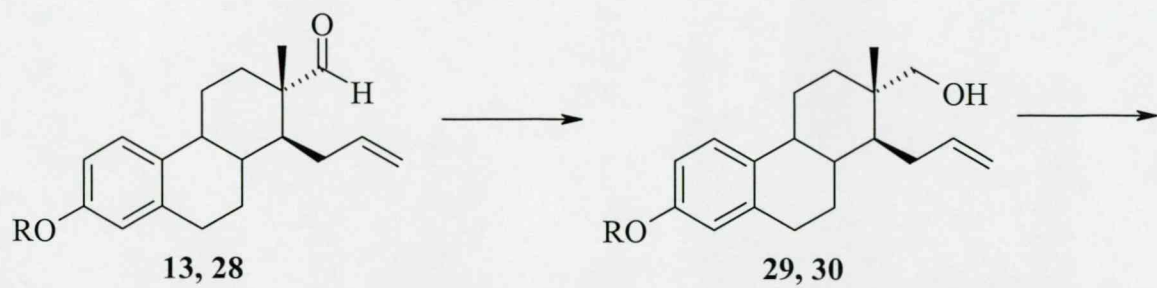
Tanszékünk szteroidkémiai kutatócsoportjában, a göttingeni Georg August Egyetem Szerves Kémiai Tanszékével együttműködve, korábban már előállították az ösztronnak egy természetes gombaméreggel, a talaromicinnel (27, 13. ábra) képzett hibridjét.



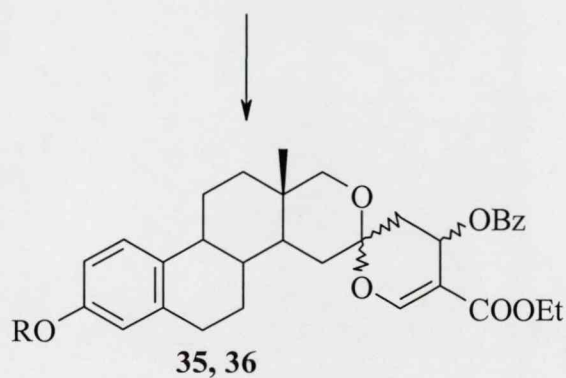
(-)-Talaromicin B 27

13. ábra

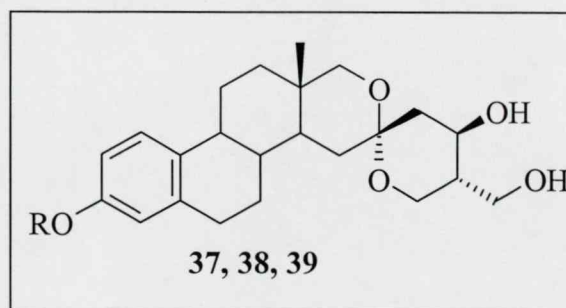
Az ösztron-talaromicin hibrid előállításának kulcsvegyületei a **29**, **30** telítetlen szekoalkoholokból nyert jódmetil-tetrahidropiránok (**31**, **32**) voltak (14. ábra). A jódéteresítési reakció során két-két izomer képződött. A 16β -vegyületek (**31a**, **32a**) mellett 16α -származékokat (**31b**, **32b**) is izoláltak, 2.5:1 arányban. Ezen szteroidok szétválasztását nem valósították meg, ugyanis a továbbalakítást illetően annak nem volt jelentősége. A következő reakciólépés a hidrogénjodid-elimináció volt, így nyerték a spiroacetál-képzésre alkalmas intermediereket (**33**, **34**). Négy-négy spiroacetál diasztereomer (**35**, **36**) keletkezett. A megfelelő izomereket ezután — kulcsreakcióként hetero-Diels-Alder reakciót alkalmazva — biológiai vizsgálatra alkalmas anyagokká alakították (**37**, **38**, **39**). Az új vegyületek citotoxicitása a rákellenes szerként ismert ciklofoszfamidéval összemérhetőnek adódott, de a 3-védett származékok (**37**, **38**) magasabb citotoxicitást mutattak, mint a 3-hidroxi vegyület (**39**). Ez azzal magyarázható, hogy a **39**-es vegyület feltehetően kevésbé képes a sejtmembránon áthaladni, hiszen polárisabb, mint a **37**-es és a **38**-as szteroid-hibrid.



	16-CH ₂ I
a	β
b	α

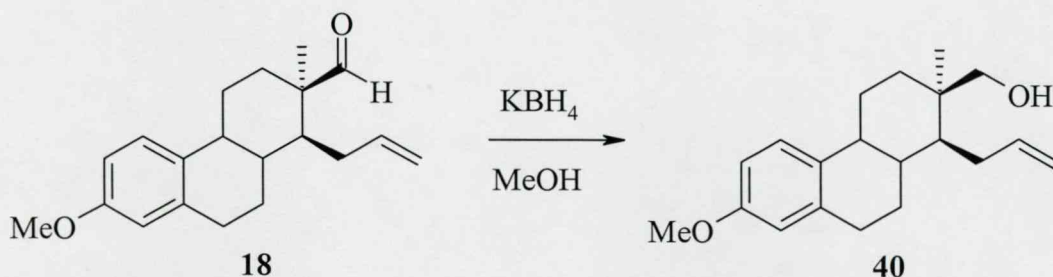


	R
13, 29, 31, 33, 35, 37	Me
28, 30, 32, 34, 36, 38	Bz
39	H



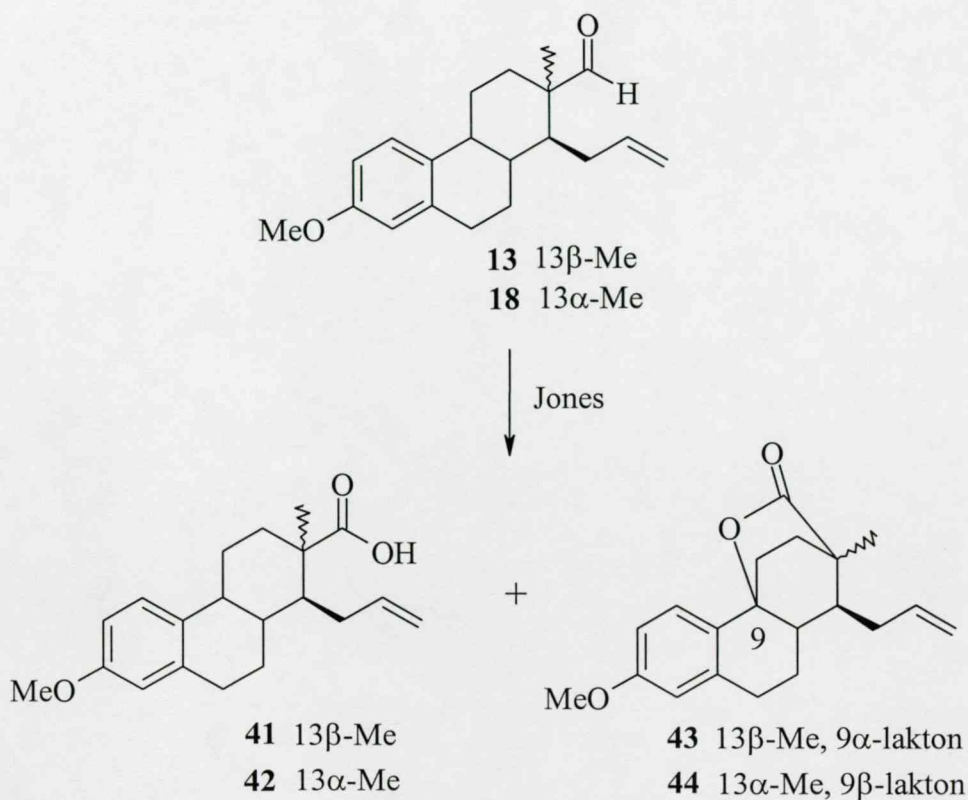
14. ábra

Munkánk célja volt az *epi*-sorba tartozó telítetlen szekoalkohol (**40**) előállítása is, amelyet a **18**-as D-szekoaldehiddből kiindulva, KBH_4 -del, metanolban, jó termeléssel sikerült nyernünk (15. ábra).⁷³ Mivel a vegyület *cis*-térhelyzetű hidroximetil- és propenil-csoportokat tartalmaz, várhatóan készségesen vesz részt gyűrűzárási reakciókban. Így lehetőség nyílik különbözőképpen szubsztituált *epi*-sorbeli tetrahidropiránok szintézisére.



15. ábra

A fenti redukciós átalakításon túl a szekoszteroidokat (**13**, **18**) oxidáltuk is (16. ábra). A *normál* (**13**) és az *epi*-D-szekoaldehid (**18**) Jones-oxidációjával két-két terméket nyertünk (**41**, **43**, illetve **42**, **44**). A szekokarbonsavak (**41**, **42**) mellett áthidalt laktonok (**43**, **44**) is képződtek. Ez utóbbi vegyületek keletkezése azzal magyarázható, hogy a reakció körülményei között először oxidáció következik be a 9-es szénatomon, a megfelelő 9-hidroxi-származékot eredményezve,⁷⁴ majd a kedvező térkémi viszonyok következtében kialakul a laktongyűrű. A **43**-as jelű vegyület esetében a laktongyűrű a szteránváz síkja alatt (9α , 13α) helyezkedik el, míg a **44**-nél ez a ciklus β -térhelyzetű. A laktonok ^{13}C -NMR spektrumai jelentős eltéréseket mutatnak a szekokarbonsavak (**41**, **42**) felvételeihez viszonyítva: a 9-es szénatom jele magasabb ppm értéknél (kb. 80 ppm) jelentkezik, utalva arra, hogy a C-9 oxigénhez kapcsolódik, az észter-szénatom jele pedig 5-6 ppm-mel alacsonyabb érték (kb. 178 ppm) felé tolódik, mint a karbonsav karboxil-szénatomjának szingulettje. A **44**-es szteroid a 13α -ösztron sor első olyan képviselője, amely áthidalt lakton-gyűrűt tartalmaz.

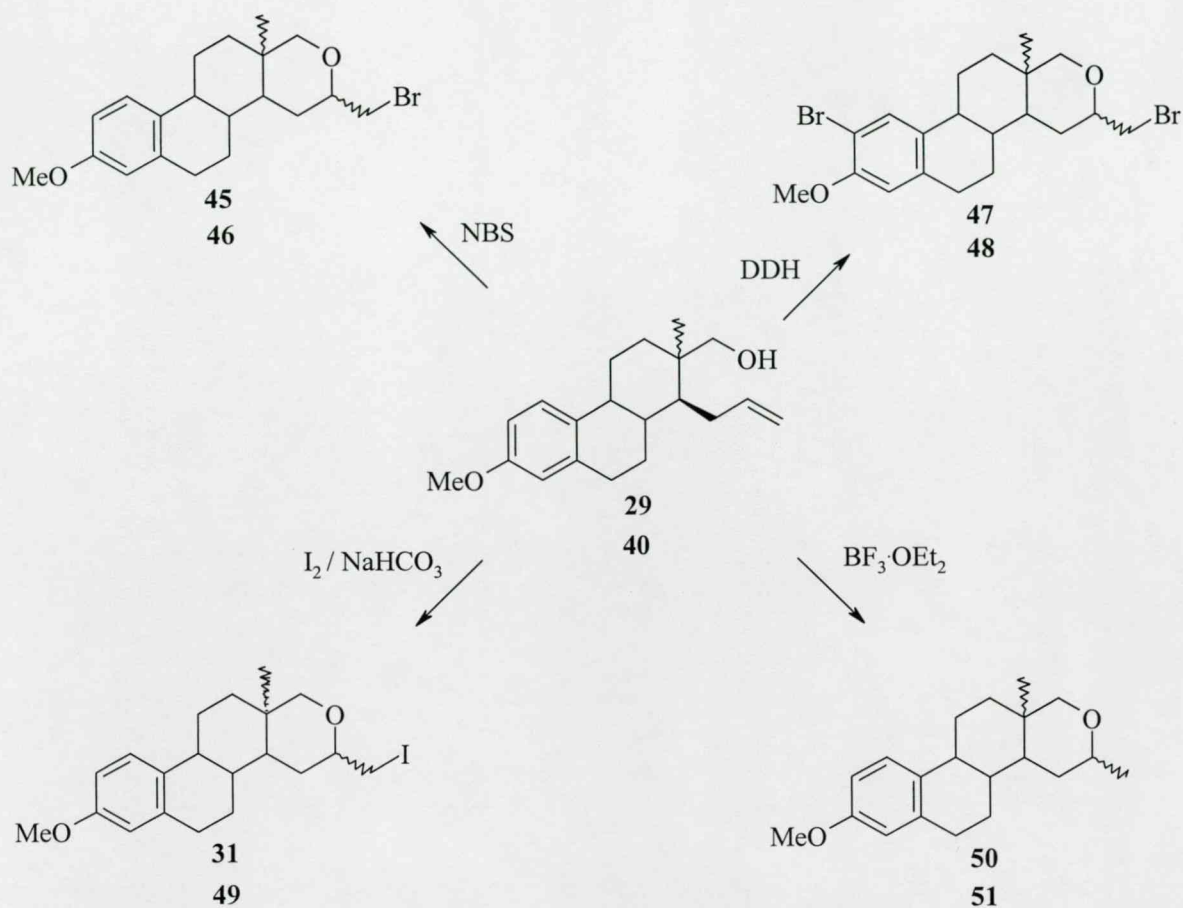


16. ábra

A szekoalkoholok (**29**, **40**) és a szekokarbonsavak (**41**, **42**) ω -alkenolként, illetve ω -alkénsavként viselkedve, elektrofil reagensek hatására, gyűrűzárási reakciókban vesznek részt. Átalakításaink egy részét **29**-ből és **40**-ből kiindulva végeztük (17. ábra). Halogéntartalmú tetrahidropiránok előállítását terveztük, valamint a szekoalkoholok Lewis-sav hatására mutatott viselkedését is tanulmányozni kívántuk. Elektrofil reagensként *N*-bróm-szukcinimidet (NBS), 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoin (DDH) és jódot alkalmaztunk. A **29**-es vegyület 1 ekvivalens NBS-del végzett brómeríazési reakciója 2:1 arányú termékkeveréket szolgáltatott. A fő izomer a 16 β - (**45a**), a mellék izomer pedig a 16 α -brómmetil vegyület (**45b**) volt. Ha 2 ekvivalens NBS-et, illetve 1 ekvivalens DDH-t alkalmaztunk, az A-gyűrű 2-es helyzetében is tapasztaltunk brómozódást. A DDH magasabb diasztereoselektivitással reagált, hiszen 2.5:1 arányú termékkeveréket kaptunk (**47a**, **47b**). Ez utóbbihoz hasonló izomerarányt tapasztaltunk a jódeteresítési reakciónál is (**31a**:**31b** = 2.5:1).

Az *epi*-sorban, 40-ből kiindulva minden reakcióban csupán egy izomer (46, 48, 49) keletkezett. A magas sztereoselektivitás magas kemoselektivitással párosult, hiszen az aromás gyűrű brómozódása kizárólag a DDH alkalmazásakor volt megfigyelhető (48).

A 29-es kiindulási anyag BF_3 -által katalizált gyűrűzárási reakciójánál 50a:50b = 2:1 összetételű termékkeverék képződött, ugyanakkor 40-ből sztereospecifikusan egy izomer (51) keletkezett. Az elektronhiányos bóratom feltételezhetően a kiindulási anyagok nukleofil oxigénatomjához koordinálódik, így indítja a folyamatot. A 16β -szubsztituált főtermék tetrahidropirán izomerek képződése a *normál* és az *epi*-sorban egyaránt a 16-os helyzetű szubsztituensek ekvatoriális térállásával magyarázható.

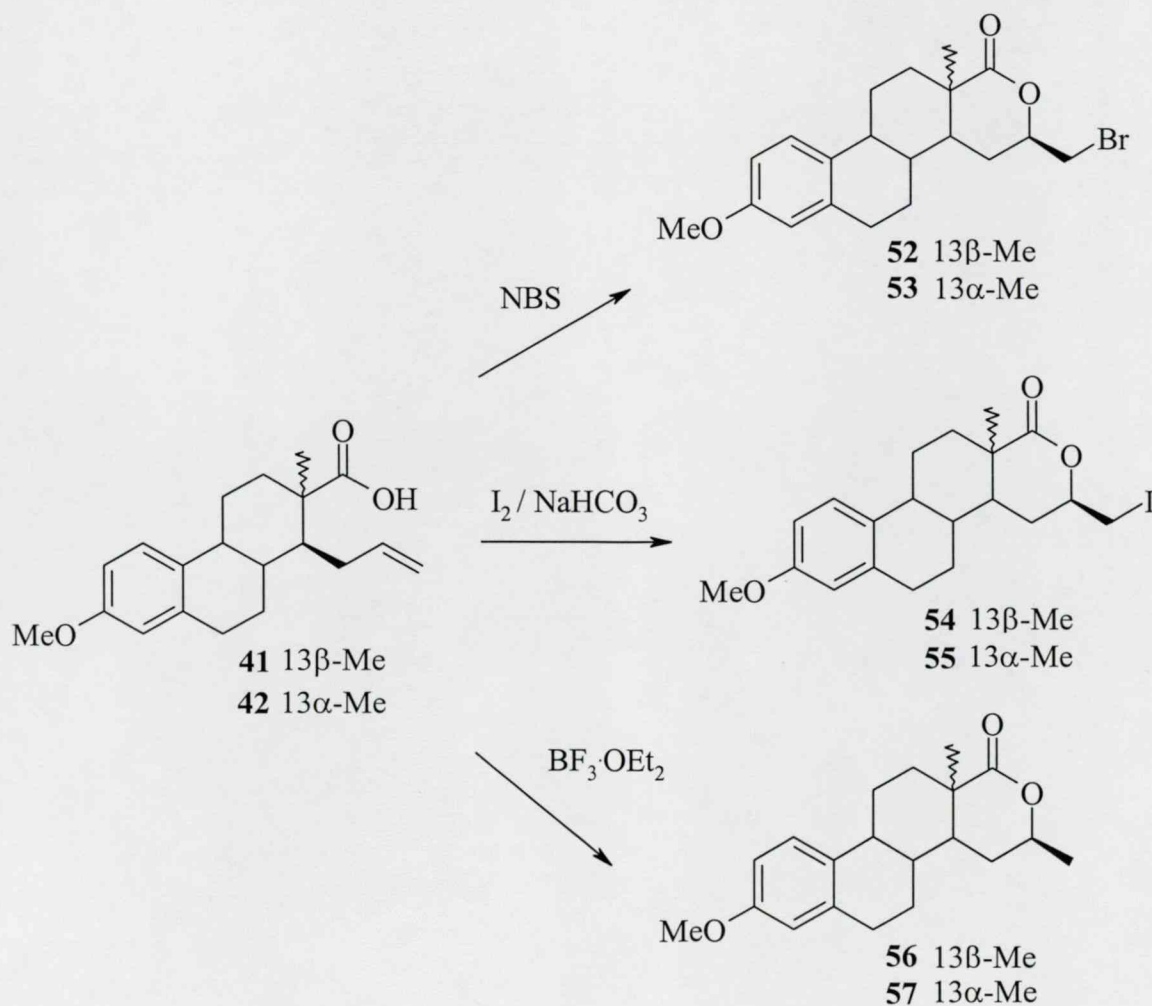
29: 13 β -Me40: 13 α -Me45a, 47a: 13 β -Me, 16 β -CH₂Br45b, 47b: 13 β -Me, 16 α -CH₂Br46, 48: 13 α -Me, 16 β -CH₂Br31a: 13 β -Me, 16 β -CH₂I31b: 13 β -Me, 16 α -CH₂I49: 13 α -Me, 16 β -CH₂I50a: 13 β -Me, 16 β -Me50b: 13 β -Me, 16 α -Me51: 13 α -Me, 16 β -Me

17. ábra

A tetrahidropirán termékek szerkezetbizonyítását NMR spektroszkópiai felvételek segítették. A 13 β -származékok ¹H-NMR spektrumai jól mutatják az egyes izomerek szerkezeti sajátosságait. A fő izomerek (31a, 45a, 47a, 50a) protonspektrumaiban 3.4 ppm körül jelentkezik a 16-os proton multiplettje, míg a mellék izomereknél (31b, 45b, 47b, 50b) ez a jel 4.2 ppm-nél jelenik meg. A

hasznó szubsztituenseket tartalmazó izomerek spektrumaiban megfigyelhető hasonló jelalakok és kémiai eltolódások a 16-os protonok azonos térállására utalnak. A 16-os szénatom konfigurációjának megállapításában a NOESY-felvétel segítette munkánkat. Az **50a** vegyület esetében a 16-os és az anguláris metil-csoport jele keresztcsúcsot adott, bizonyítva, hogy 16 β -izomerről van szó. Az *epi*-sorban is NOESY vizsgálatokkal igazoltuk a 16 β -szubsztituált vegyületek keletkezését.

További átalakításainkat a **41**-es és a **42**-es vegyületből kiindulva végeztük (18. ábra). A szekoalkoholok reakcióihoz hasonló körülmények között a *normál* és az *epi*-sorban egyaránt sztereospecifikusan, egy-egy szubsztituált δ -lakton (**52-57**) keletkezett. A termékek protonspektrumaiban a 16-H multiplettje jellemzően magasabb kémiai eltolódásnál (4.4 ppm) mutatkozott, mint a megfelelő gyűrűs étereknél.



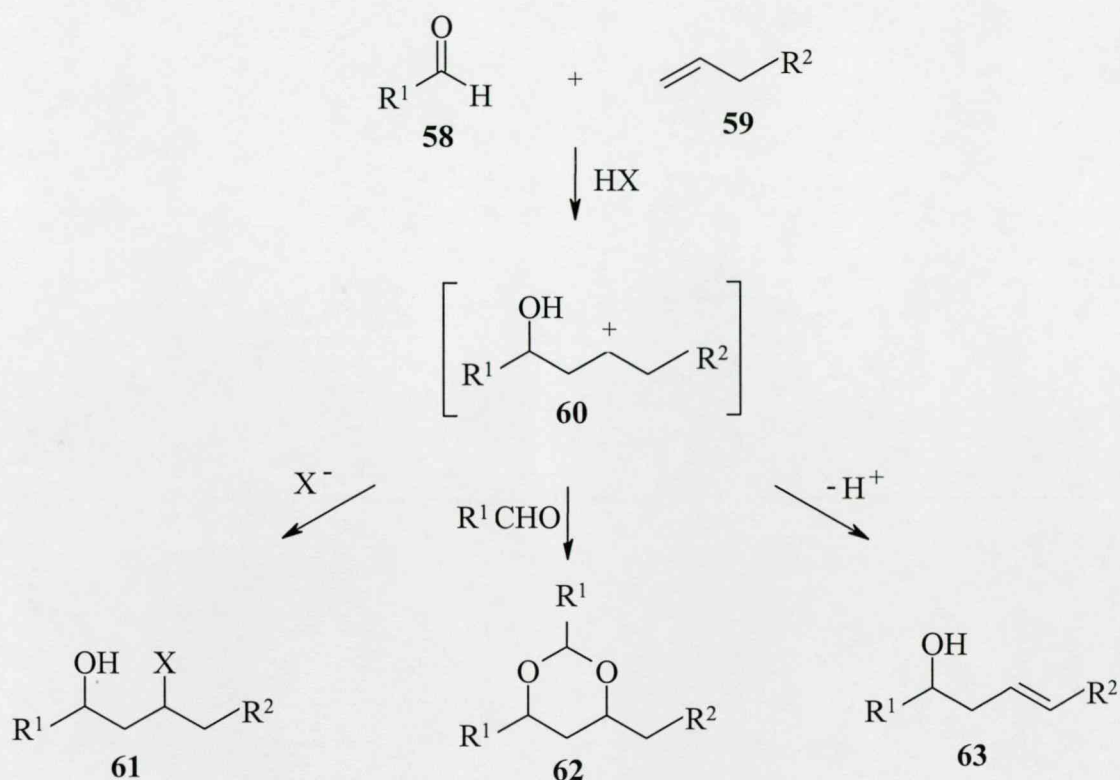
18. ábra

A fenti gyűrűzárási reakciók magas sztereoszelektivitást mutattak, sőt helyenként specifikusan játszódtak le. A folyamatok további előnye, hogy rövid idő alatt (mindössze 1 óra) szinte kvantitatívan mentek végbe, a reakciók kivitelezése és feldolgozása egyszerű volt. Ezen eljárások olyan halogéntartalmú heterociklusos szteroidokat eredményeztek, amelyek önmagukban is jelentős biológiai hatással rendelkezhetnek. A vegyületek továbbalakításával azonban lehetőség nyílik új ösztron-hibridek előállítására is.

1.4. Halogéntartalmú D-homoösztroon-származékok Prins-reakcióval történő előállítása

A farmakológia fontos célja olyan ösztrogének kifejlesztése, amelyek csökkent hormonális aktivitásúak, de kötődnek az ösztrogén receptorokhoz. Az erősen elektronvonzó halogéneket tartalmazó vegyületeknél gyakran jelentkezik az ösztrogén hatás csökkenése, ugyanakkor a halogén jelenléte fokozhatja a szteroid receptorhoz való kötődését is. Mindezek következtében a halogéntartalmú ösztrogének a mellrák diagnosztikájában és kemoterápiájában nyertek széles körű alkalmazást.³⁻⁵ Nemcsak halogének beépítésével érhető el a szteroidok fent vázolt kettős jellege, hanem olyan szerkezeti változtatásokkal is, mint a D-gyűrű bővítése vagy az anellációs szénatomok konfigurációjának módosítása. A D-gyűrű bővítésére és halogének egyidejű beépítésére nyújt lehetőséget a korábban már bemutatott szekoaldehidek (13, 18) Lewis-savak hatására végbemenő Prins-reakciója.

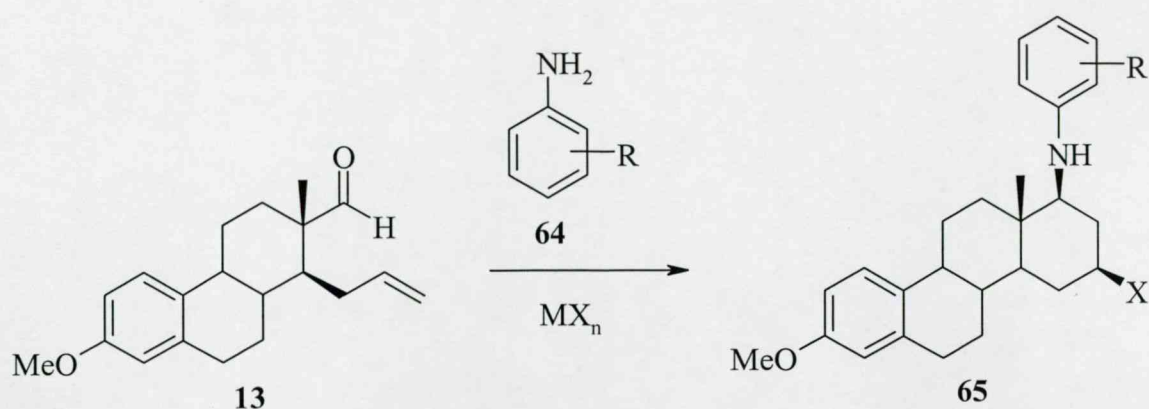
Ismert, hogy a klasszikus Prins-reakcióban formaldehidből és olefinből, Brønsted-savak hatására, a reakciókörülményektől függően 1,3-diolok, telítetlen alkoholok vagy 1,3-dioxánok keletkeznek. Tágabb értelemben a Prins-reakcióban oxovegyületek (58) reagálnak alkénnel (59), Brønsted- vagy Lewis-savak jelenlétében. A reakció során a protonált karbonilvegyület az alkénre addicionálódik, kialakul egy β -hidroxi-karbokation (60), amely különbözőképpen stabilizálódhat (19. ábra). Amennyiben a karbokation nukleofillel reagál, szubsztituált alkohol képződik (61). Az átmeneti termék elreagálhat egy újabb molekula oxovegyülettel is, így képződnek az 1,3-dioxánok (62), de stabilizálódhat protonvesztéssel is, homoallil-alkoholt (63) eredményezve.



19. ábra

A Prins-reakciónak ismeretes intra-, illetve intermolekuláris változata is. Az előbbi esetben a reagáló funkciós csoportok ugyanazon molekula alkotórészei. Az ilyen olefin aldehidek Prins-mechanizmussal lejátszódó ciklizációjával öt-⁷⁵, hat-⁷⁶ és héttagú⁷⁷ gyűrűk építhetők ki.

Tanszékünk szteroidkémiail kutatócsoportjában korábban már elvégezték a 13-as szekoaldehydből készült olefin ariliminek Lewis-savak (MX_n) katalizálta aza-Prins-reakcióit (20. ábra).⁴² Ezen reakciók magas kemo- és sztereoselektivitást mutattak, homoallil-aminok képződését egy esetben sem figyelték meg.

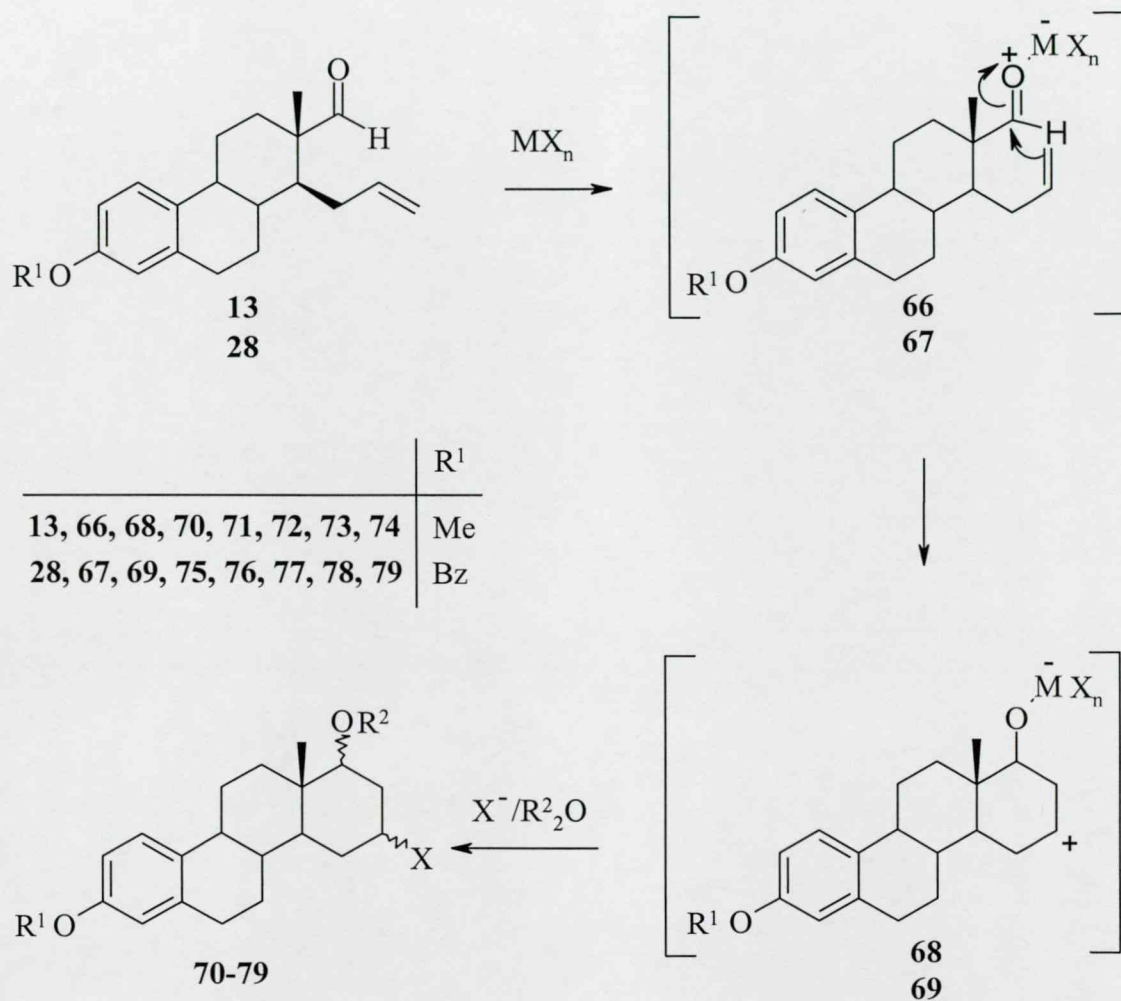


20. ábra

Kutatásunk során azt is vizsgáltuk, hogy a *normál* (**13**) és az *epi*-szekoaldehid (**18**) hasonló ciklizációs reakciói mutatják-e a fenti kemo- és sztereoselektivitást.

A *normál* szekoaldehydeket (**13**, **28**) 1.1 ekvivalens $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -tal, SnCl_4 -dal, ZnBr_2 -dal vagy vízmentes NaI ötszörös feleslegével (katalitikus mennyiségű $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mellett), diklórmétánban reagáltattuk.⁷⁸ Minden esetben kemoszelektív halohidrin-képződést tapasztaltunk, homoallil-alkohol egyik reakcióelegyben sem jelent meg (21. ábra). Ezen intramolekuláris reakciók feltehetően kétlépéses mechanizmust követnek. Az első lépésben oxónium ion (**66**, **67**) alakul ki, majd egy szekunder karbokation (**68**, **69**) keletkezik, amely halogenid ion beépülésével stabilizálódik. A **13**-ból és a **28**-ból főtermékként minden reakcióban a $16\beta, 17\alpha\beta$ -diasztereomer (**71a-74a**, **76a-79a**) képződött. A *cisz*-vegyületek kialakulása kedvezményezett, mert az olefin-rész az anguláris metilcsoporthoz képest *anti*-helyzetből addicionálódik az oxónium ionra, míg az azt követő nukleofil támadás *syn*-helyzetből történik. Mivel a 16β -halogén ekvatoriális térhelyzetű, ez tovább növeli a fő izomerek stabilitását. Melléktermékként a $16\beta, 17\alpha\alpha$ *transz*-vegyületek (**71b-74b**, **76b-79b**) keletkeztek. A $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ alkalmazása egy olyan további diasztereomer kialakulásához vezetett, amely 16α -térállású fluor atomot és $17\alpha\beta$ -OH-csoportot (**71c**, **76c**) tartalmaz. Ezen vegyület kialakulása azzal magyarázható, hogy a fluor kis mérete folytán képes mindkét térfélről támadni a karbokationra. A

fluorozási reakcióelegyben új típusú vegyületek is megjelentek: az alkalmazott $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására átéteresítési folyamat játszódott le, amelynek eredményeként nyomokban 17a-etoxi-származékok (**70a-c**, **75a-c**) képződtek.

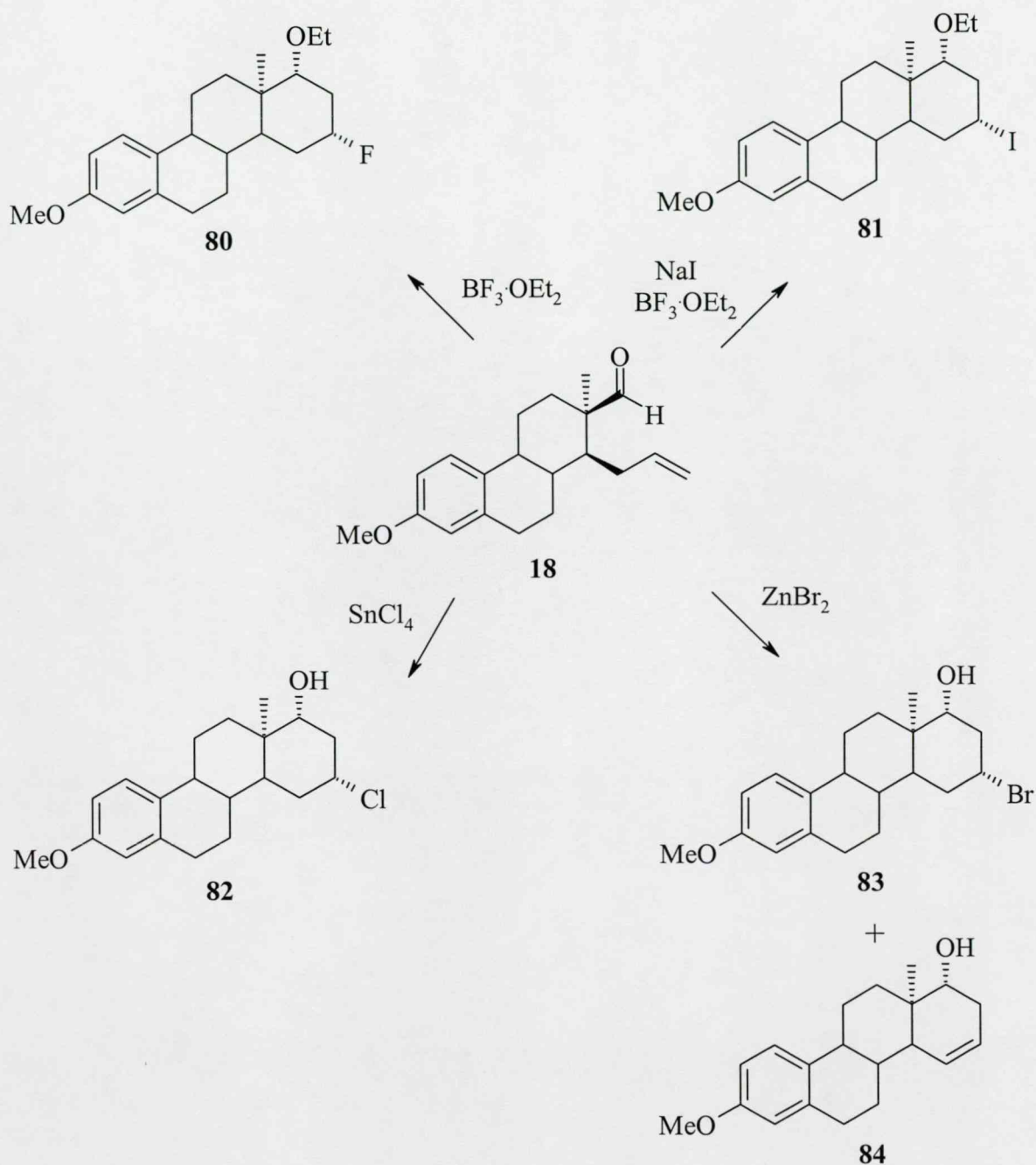


70-79	X	OR^2
a	β	β
b	β	α
c	α	β

	MX_n	X	R^2
70, 75	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	F	Et
71, 76	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	F	H
72, 77	SnCl_4	Cl	H
73, 78	ZnBr_2	Br	H
74, 79	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	I	H

21. ábra

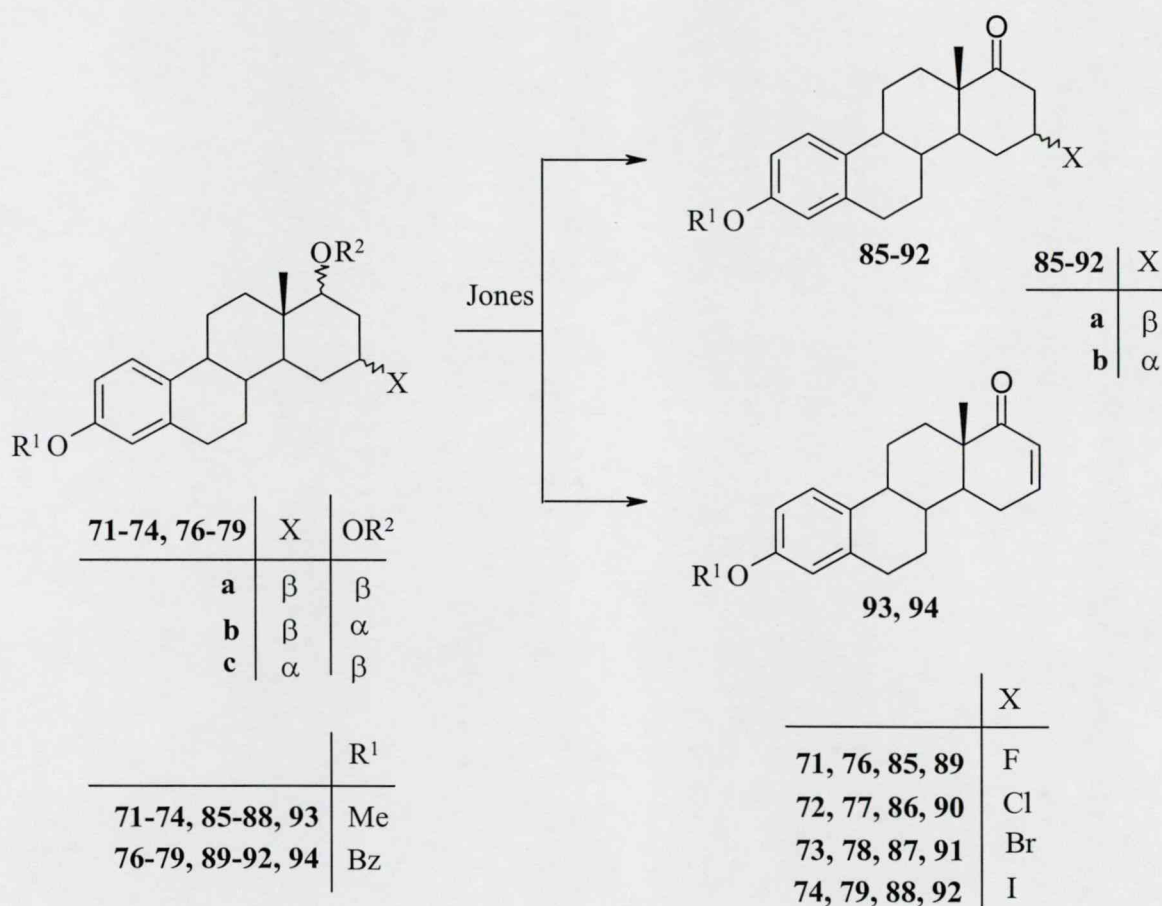
Az *epi*-sorban hasonló átalakításokat végezve, figyelemre méltó eltéréseket tapasztaltunk a *normál* sorhoz viszonyítva (22. ábra).⁷⁹ A **18**-ból kiindulva, Lewis-savként 1.1 ekvivalens $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -ot alkalmazva, a fluor beépülése mellett éterképződés játszódott le, és 17a-etoxi-származék keletkezett (**80**). NaI ötszörös feleslegének hatására, 1.1 ekvivalens $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -tal, az előzőhöz hasonlóan, 16-jód,17a-etoxi származék (**81**) képződött. Ezzel ellentétben a *normál* sorban az átéteresítés csak nyomokban játszódott le. Az egyes reakciók sztereoszelektivitásában is nagy különbséget figyeltünk meg a két sor összehasonlításánál. A 13α -ösztron-származékok intramolekulás Prins-reakciói sztereoszelektíven, egy-egy halogéntartalmú D-homoszteroidot (**80-83**) képeztek α -térállású funkciós csoportokkal. A ZnBr_2 -os reakcióban továbbá homoallil-alkoholt (**84**) is izoláltunk, amelynek 13β -megfelelője a *normál* sorban még nyomokban sem jelent meg. Míg a 13β -származékok NaI-os átalakításánál katalitikus mennyiségű Lewis-sav is elegendő volt, addig az *epi*-vegyületeknél 1.1 ekvivalens Lewis-savra volt szükség a reakció lejátszódásához. Annak ellenére, hogy az 13α -szekoaldehyd (**18**) *cisz*-térhelyzetű formil-és propenil-funkciókat tartalmaz, a gyűrűzárási reakciói lassabban mennek végbe, mint a *normál* szekoaldehydeké (**13**, **28**). Az *epi*-sorban tapasztalható reakciósebesség-csökkenés azonban magasabb sztereoszelektivitással párosul.



22. ábra

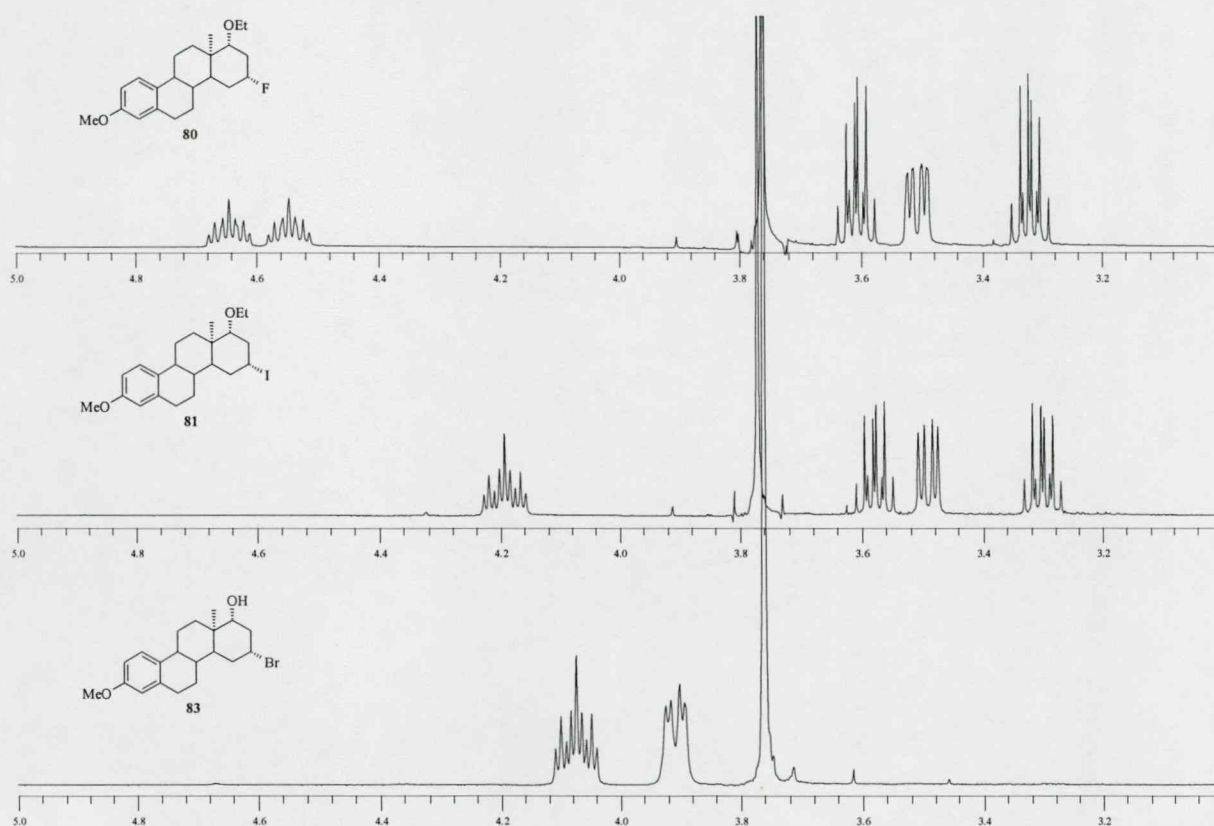
A Prins-termékek (70-84) szerkezetbizonyítását NMR-spektroszkópiai, tömegspektrometriai és röntgenkristallográfiás módszerek segítségével végeztük. A *normál* sor 17 α -protont tartalmazó termékeinél (71a-74a és 76a-79a) dublett-szerű multipliett található 3.2 ppm kémiai eltolódásnál, míg az ellentétes konfigurációjú 17a- szénatomot tartalmazó vegyületeknél 3.5 ppm-nél jelenik meg ugyanezen proton jele, de kiszélesedett szingulettként. A 16 α -H multipliettje a 3.9-

5.0 ppm tartományban található, ami megfelel két diaxiális és két axiális-ekvatoriális csatolásnak. A *normál* sor főtermék izomereinek (**71a-74a**, **76a-79a**), illetve keverék izomereinek (**71a+b-74a+b**, **76a+b-79a+b**) Jones-oxidációja további bizonyítékot szolgáltatott a 17a-szénatom konfigurációjára vonatkozóan (23. ábra). Az oxidáció eredményeként 16 β -halo-17a-ke-tonok (**85-92**) és 16,17-telítetlen ke-tonok (**93, 94**) képződtek, 2:1 arányban. Az előbbiek spektrumaiból eltűnt a 17a-proton jele, míg az utóbbiak felvételeiben 6.9 ppm körül jelent meg a 17-es proton dupla dublettje.



23. ábra

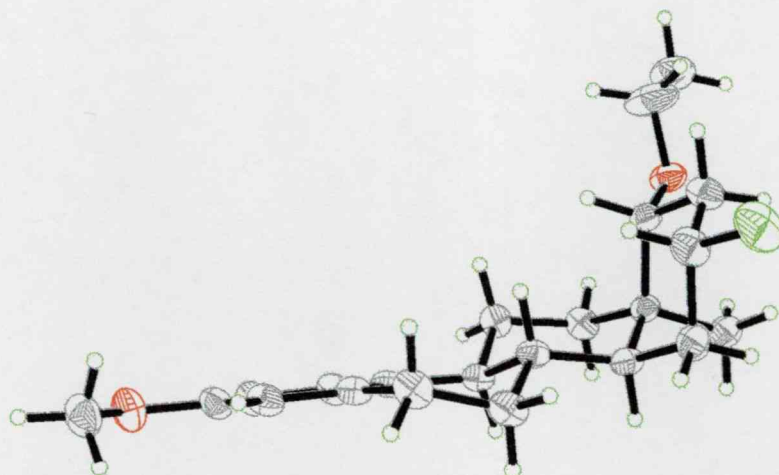
Az *epi*-származékok szerkezet-meghatározását nehezíti, hogy a megváltozott C/D-gyűrűanelláció miatt a molekulák flexibilisek. A NOESY-felvételek csupán arra adtak felvilágosítást, hogy az újonnan kialakult funkciós csoportok azonos térállásúak, de a szénatomok pontos konfigurációjának megállapítására további vizsgálatokra volt szükség. A 24. ábra három $^1\text{H-NMR}$ spektrumrészletet mutat. A vegyületek (**80**, **81**, **83**) 16-os protonjainak hasonló multiplettjei 4 ppm fölött találhatók. A **80**-as jelű szteroid felvételében felismerhető a fluor által okozott nagy csatolás is. A 17a-protonok jelei a 17a-etoxi származékok esetében 3.5 ppm körül, a 3-as metoximetil-csoport jele alatt vannak, míg a szabad OH-s vegyület (**83**) ugyanezen protonja, ugyancsak dd-jelalakkal, 3.9 ppm-nél helyezkedik el.



24. ábra

Az analóg vegyületek protonspektrumaiban hasonló jelalakok és kémiai eltolódások mutatkoznak, ebből következik, hogy a termékek feltehetően azonos konfigurációjú szénatomokat tartalmaznak. A pontos szerkezet megállapításához azonban

röntgenstruktúr-analízisre volt szükség (25. ábra). A 16α -fluor- 17α -etoxi-vegyület (**80**) röntgendiffrakciós vizsgálatának eredménye jól mutatja a C- és a D-gyűrű szék-konformációját és a D-gyűrű szubsztituenseinek ekvatoriális térhelyzetét.



80

25. ábra

A **80**-as vegyület az első olyan 13α -sorba tartozó D-homoszteroid, amelynek szerkezete abszolút módon bizonyítást nyert. Ennek a jelentőségét az adja, hogy a röntgenszerkezet segítségével lehetőség nyílik a későbbiekben előállításra kerülő *epi*-D-homoszteroidok szerkezetének megállapítására is.

1.5. A normál és a 13-*epi*-D-homoösztrom (98, 104) és 3-metilétereik (97, 103) szintézise és receptorkötődési vizsgálatai

A szteroidok szintézisére két alapvető kémiai módszer ismert. Félszintézissel, egy szteránvázas vegyület kémiai módosításával egy másik szteroid nyerhető. A félszintézisek folyamán lehetőség nyílik a vegyületcsoportok genetikai kapcsolatának megismerésére, továbbá kívánt hatású mesterséges szteroidok előállítására. A szteránvázas vegyületek teljes szintézisére való törekvésnek azonban tudományos szempontból van nagy jelentősége. A totálszintézis egyrészt hozzájárul a vegyületek szerkezetbizonyításához, másrészt a több kiralitáscentrummal rendelkező molekulák felépítése preparatív szerves kémiai kihívást jelent. A két kiralitáscentrumot tartalmazó equilenin totálszintézisét először az 1930-as években végezték el. Később több módszert is kifejlesztettek, ezért a gyógyszergyárak napjainkban egyre több alapvegyületet állítanak elő teljes szintézissel.

Az ösztrom (1a) első totálszintézise az $AB \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$ szintézistípushoz tartozik, 3,4-dihidro-naftalinszármazékból indul ki. A többlépéses reakciósor eredményeként dl-ösztrom keletkezik. Mivel az ösztromból (1a) számos gyógyászatiilag jelentős szteroidszármazék állítható elő, az első módszert követően több kutatócsoport foglalkozott ezen vegyület totálszintézisének kidolgozásával. Ezek közül érdemes kiemelni a Torgov és munkatársai által kidolgozott eljárást, amely az $AB+D \rightarrow ABD \rightarrow ABCD$ szintézistípust követi. A szintézis kiindulási anyagát a 6-metoxi-tetralon képezi. A folyamat figyelemre méltó vonásai a sztereospecifikus hidrogénezések, amelyek lehetővé teszik a kívánt ösztrom-izomer hatékony előállítását.¹⁰ Ez utóbbi eljárás alkalmazásával többféle szteroid hozzáférhető. A szüntonok helyes megválasztásával a D-homoösztrom (98) is előállítható.

A D-homoösztrom (98) először ösztromból (1a) kiindulva nyerték 1941-ben.⁸⁰ A racém D-homoösztrom előállítására több módszer ismeretes,^{10,81-84} azonban az optikailag aktív származékok előállítása a szerves kémikusoknak sok bonyodalmat okozott. Torgov és munkatársai úgy oldották meg ezt a nehézséget,

hogy mikrobiológiai redukciót végeztek, így nyertek optikailag tiszta anyagot.⁸⁵ Gutzwiller és munkatársai továbbá olyan totálszintézist dolgoztak ki, amely kizárólag kémiai módszerek alkalmazásával szolgáltat optikai tisztaságú terméket.⁸⁶

A D-homoösztrom (98) félszintézisére az irodalomban nem sok módszer található. Ezek többsége öttagú D-gyűrűs származékok gyűrűbővülési reakcióit használja fel. Több kutató 17α -aminometil-3-metoxiösztrom-1,3,5(10)-trién-17 β -olból kiindulva végezte átalakításait, NaNO_2 jelenlétében, vízmentes ecetsavban.⁸⁷ Forcellese és munkatársai 17-metilén-szteroidból kiindulva szintetizáltak hattagú D-gyűrűs ösztrom-származékot, reagensként tallium(III)-nitrátot és trimetil-ortoformiátot alkalmazva. A kívánt termékhez 50 %-os termeléssel jutottak.⁸⁸ Hübner és munkatársai 17α -azidometil-3-metoxiösztrom-1,3,5(10)-trién-17 β -olból kiindulva állították elő a D-homoösztrom-3-metilétert, 57 %-os termeléssel.⁶ A fenti többlépéses félszintetikus módszerek hátránya, hogy általában alacsony termeléssel szolgáltatják a D-homoösztromot és származékait.

A D-homo-származékok gyógyászati jelentősége abban rejlik, hogy csökkent hormonális aktivitással rendelkeznek az öttagú D-gyűrűt tartalmazó analóg vegyületekhez képest. Ez előnyt jelenthet olyan anyagok kifejlesztésében, ahol a receptorhoz való kötődés és a molekula hormonális inaktivitása egyaránt fontos kívánalom. A hormonhatás a D-gyűrű bővítésén túlmenően tovább csökkenthető, amennyiben a D-gyűrűbe kettős kötést építünk be. Az ösztrogének hattagú D-gyűrűt tartalmazó származékainak képződése a szervezetben is lejátszódik, pl. az ösztradiol metabolikus inaktiválódásakor.⁸⁹

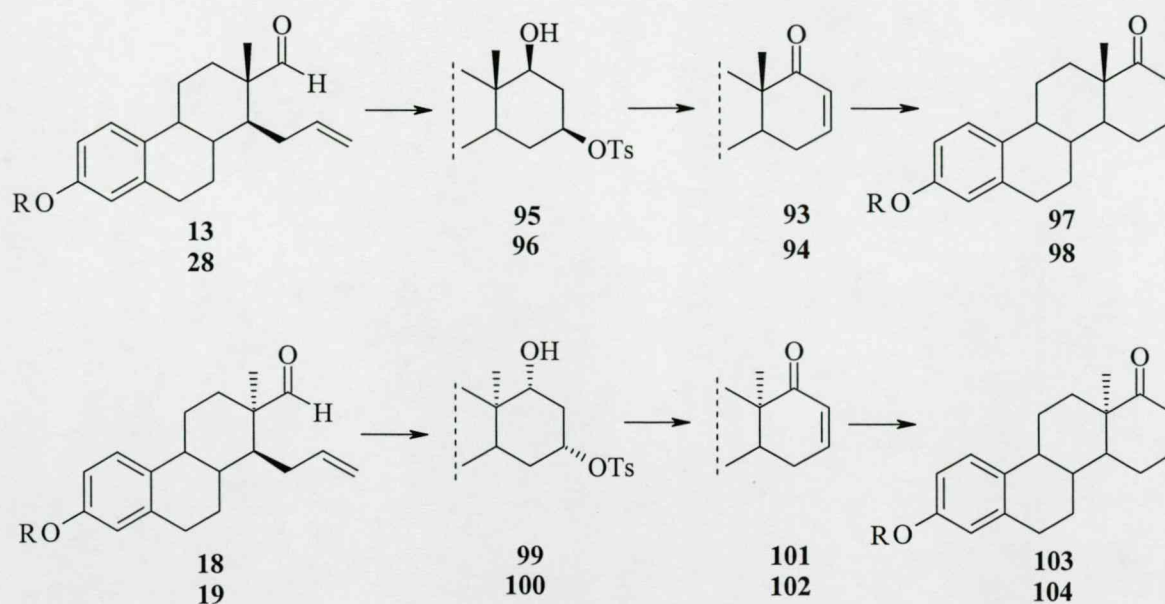
Kísérleteink folyamán egy hatékony módszer kifejlesztését terveztük a *normál* (98) és a 13α -D-homoösztrom (104), illetve azok 3-metiléter (97, 103) származékainak előállítására.⁹⁰ Ezen túlmenően a négy vegyületet receptorkötődési vizsgálatoknak vetettük alá. Azt kívántuk tanulmányozni, hogy a gyűrűanelláció megváltoztatása, vagy az *epi*-származékok flexibilis gyűrűrendszere befolyásolja-e a kötődési viszonyokat.

Az 1.4. fejezetben (32. oldal) leírt Prins-reakciót a *normál* (13, 28) és *epi*-D-szekoaldehidekből (18, 19) kiindulva Brønsted-savval is elvégeztük (26. ábra). A *p*-toluol-szulfonsav hatására minden esetben kizárólag egy gyűrűzárt termék

képződött. A 13β -származékoknál a 16β -*p*-tolilszulfoniloximetil, $17a\beta$ -hidroxivegyületek (95, 96) keletkeztek jó termeléssel, míg a 13α -sorban a másik *cis*-izomerek, a 16α -*p*-tolilszulfoniloximetil, $17a\alpha$ -hidroxivegyületek (99, 100) alakultak ki. A gyűrűzárási reakciók kiemelkedő szelektivitásának magyarázata az lehet, hogy mind a *normál*, mind az *epi*-sorban olyan izomerek képződtek, amelyekben az újonnan kialakult funkciós csoportok ekvatoriális térhelyzetet vesznek fel. Ez a térállás különösen kedvező a nagy térkitöltésű tozil-csoport számára.

A tozilátok 16-os és 17a-szénatomjainak konfigurációját spektroszkópai vizsgálatok segítségével állapítottuk meg. Az *epi*-sor termékeinek szerkezetbizonyításában további segítséget nyújtott a 80-as jelű anyagról (lásd 25. ábra) készült röntgendiffrakciós felvétel.

Kihasználva a tozil-csoport jó nukleofug jellegét, Jones-oxidációval egy lépésben végrehajtottuk az említett funkció eliminációját és a 17a-hidroxil-csoport oxidációját. Így olyan α,β -telítetlen ketonokhoz (93, 94, 101, 102) jutottunk, amelyek kettős kötésének telítésével lehetőség nyílt a kívánt D-homoösztrom-származékok (97, 98, 103, 104) előállítására. A hidrogénezéseket Pd/csontszen katalizátor jelenlétében végeztük, 20 bar H_2 -nyomás alkalmazásával. Ilyen körülmények között nemcsak a D-gyűrű kettős kötését telítettük, hanem a 3-as helyzetű benzil-védőcsoportot is eltávolítottuk, így kaptuk meg az alapvegyületeket, a 3-as helyzetben szabad hidroxil-funkciót tartalmazó D-homoösztrom epimereket (98, 104). A D-homo-*epi*-ösztrom (104) az irodalomban nem ismeretes. Az így előállított D-homo-származékok fontos összehasonlító farmakológiai vizsgálat elvégzésére adtak lehetőséget.



	R
13, 18, 93, 95, 97, 99, 101, 103	Me
19, 28, 94, 96, 100, 102	Bz
98, 104	H

26. ábra

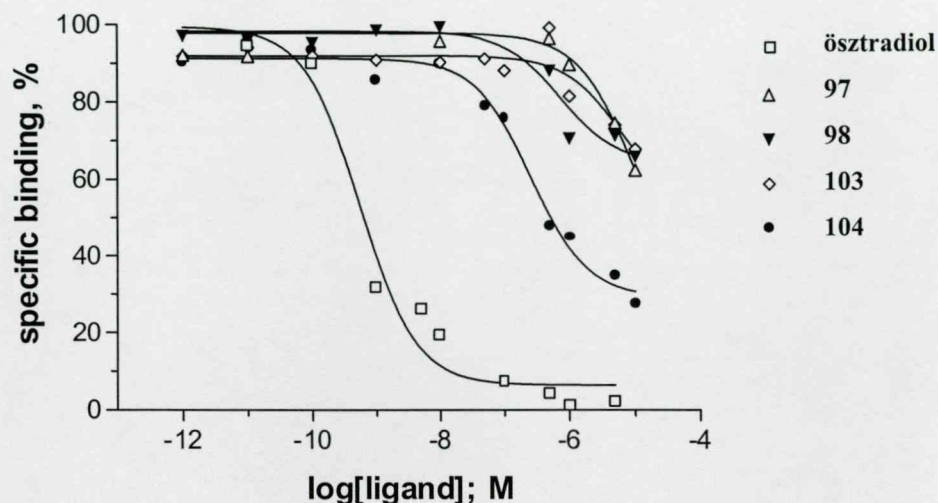
A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében elvégezték a négy előállított vegyület (97, 98, 103, 104) receptorkötődési vizsgálatát. Az ösztrogén és progeszteron receptorokat (ER, PR) nyúl uterusból preparálták. Az *in vitro* radioligandumos vizsgálatokban referenciavegyületként [³H]-ösztradiolt, illetve [³H]ORG2058-at (16 α -etil-21-hidroxi-progeszteron) alkalmaztak. Az előállított anyagok (97, 98, 103, 104) ösztrogén receptorhoz való kötődési affinitása három nagyságrenddel kisebb, mint a referenciavegyületé. Az inhibíciós konstansok (K_i) és relatív kötődési affinitások (RBA) mért értékeit az 1. táblázat tartalmazza.

Vegyület	K _i [nM]/ER	K _i [nM]/PR	RBA	SR
3,17β-	0.3917±0.1087	1532±102	100	3911
ösztadiol				
97	3394±1131	1303±292	0.0115	0.38
98	293.7±167.5	196.1±77.64	0.133	0.67
103	1131±17.68	25640±1612	0.0346	22.7
104	168.8±10.39	7372±3516	0.232	43.7

1. táblázat

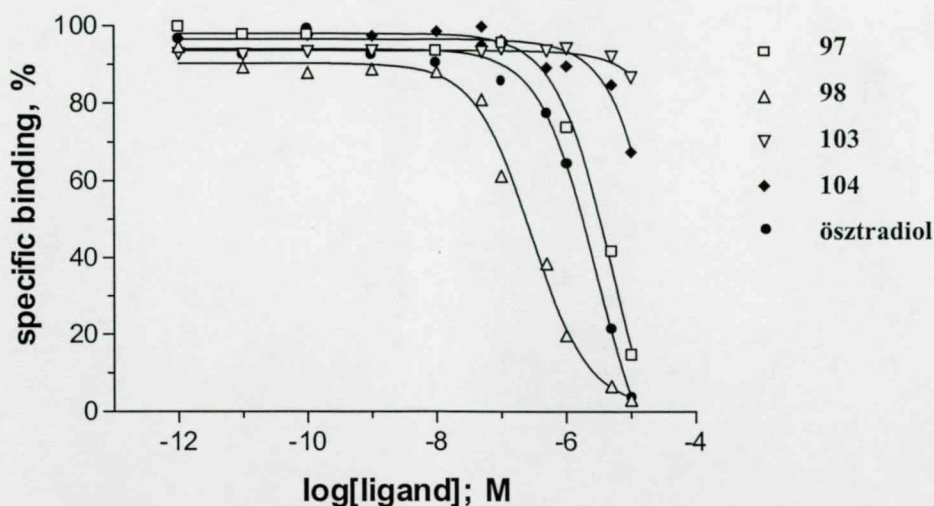
Ezen a receptoron a **104**-es vegyület bizonyult leghatékonyabbnak. A másik 3-hidroxi-származék (**98**) is viszonylag nagy affinitást mutat, de a 3-védett szteroidok (**97**, **103**) kisebb mértékben szorítják ki a referenciavegyületet a receptor aktív centrumából. Annak ellenére, hogy az ösztrogén receptor mind a négy vegyületünket felismeri, azok mért K_i és RBA értékei nagy eltéréseket mutatnak. Erre az adhat magyarázatot, hogy a vegyületek a receptorhoz különbözőképpen kötődnek. Az irodalomban ismeretes, hogy a referenciavegyület 3-as hidroxil-csoportja a 353-as Glu-nal, míg a 17-es hidroxil-csoportja az 524-es His-nel alakít ki hidrogén-híd kötést.⁹¹ Ez alapján várható, hogy azok a vegyületek mutatnak nagy affinitást, amelyek referenciavegyületéhez hasonló funkciókkal rendelkeznek. Ezt a gondolatmenetet támasztják alá az elvégzett mérések is, hiszen a szabad OH-s szteroidok (**98**, **104**) a receptorhoz erősebben kötődnek, mint védett származékaik (**97**, **103**). Ez utóbbiak kevésbé képesek hidrogén-híd kötések kialakítására (27. ábra). A referenciavegyülethez képest az előállított anyagok egyéb szerkezeti eltéréseket is mutatnak, amelyek közül az egyik legfontosabb a hattagú D-gyűrű jelenléte. Az ösztrogén receptor jellemző sajátága, hogy a kötőhely képes kitágulni, így lehetővé válik nagyobb méretű molekulák kötődése is.⁹² Ennek köszönhetően a

vizsgált anyagok D-homo-jellege nem befolyásolja jelentősen a kötődési viszonyokat.



27. ábra. A [^3H]-ösztadiol referenciavegyületnek D-homo-ösztro-szárma-zékok (97, 98, 103, 104) jelenlétében végzett kompetitív gátlásos vizsgálata

Az előállított anyagok progeszteron receptoron tapasztalt kötődésében már nagyságrendbeli különbségek adódtak (28. ábra). Ez a vegyületek szerkezetbeli különbözőségével és az ebből következő eltérő kötődésével magyarázható. A receptor ligandumkötő doménjének 725-ös Gln-ja a referenciavegyület 3-as keto-funkciójával, míg a 894-es Thr a 20-as keto-csoport oxigénjével létesít kapcsolatot. A 894-es Thr részlet csak azokban a receptorokban található meg, amelyek 17-alkil-keto-funkciókat tartalmazó hormonokat kötnek, mint pl. a progeszteron, glükokortikoid és a mineralokortikoid receptor.⁹³ A vizsgált vegyületek (97, 98, 103, 104) szerkezete jelentős mértékben eltér a referenciaanyagétól, hiszen a D-homo-szárma-zékok a 3-as helyzetben nem tartalmaznak keto-csoportot, ezenkívül a 17a-keto-funkcióik is gyűrűben, nem pedig oldalláncban találhatóak. Ebből következik, hogy a mért inhibíciós konstansok viszonylag alacsonyak (1. táblázat).



28. ábra. A [^3H]ORG2058 referenciavegyületnek D-homo-ösztro- származékok (**97**, **98**, **103**, **104**) jelenlétében végzett kompetitív gátlásos vizsgálata

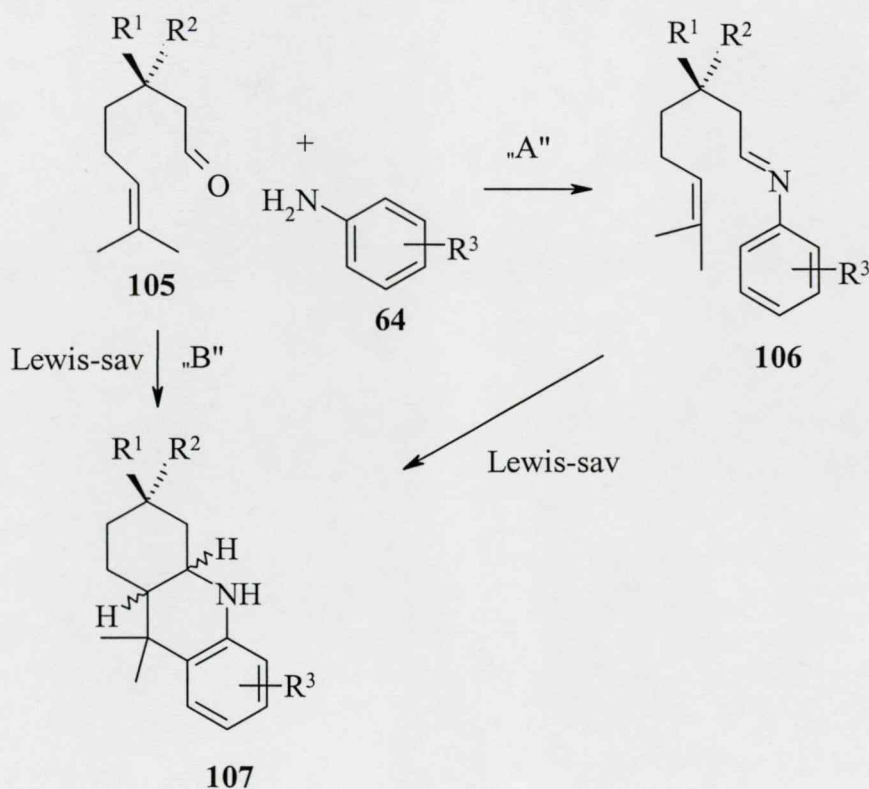
Az ösztrogén receptorhoz legnagyobb affinitást mutató anyagok (**98**, **104**) K_i -értékei a progeszteron receptoron egy nagyságrendbeli különbséget mutatnak. A két vegyület mindössze az anguláris metil-csoport térállásában különbözik egymástól. Erről a receptorról köztudott, hogy ligandumkötő doménjének a 909-es Met-ja lép kölcsönhatásba a 18-as metil-csoporttal, van der Waals kapcsolaton keresztül.⁹³ Ez utóbbi kölcsönhatás változhat meg jelentősen, ha a vizsgált molekula α -helyzetű metil-funkciót tartalmaz. A kvázi-ekvatoriális térállású 18-Me-csoport tehát kedvezőtlenül befolyásolja az anyagoknak a progeszteron receptoron való kötődését. Hasonló affinitásbeli különbséget tapasztaltunk a 3-metoxi-epimerek (**97**, **103**) viselkedésének összehasonlításánál is. Mindezekből az a következtetés vonható le, hogy a 13α -metil-származékok (**103**, **104**) a szelektivitási arányt (SR, 1. táblázat) is figyelembe véve, ösztrogén receptor-szelektív vegyületek.

1.6. Új nitrogéntartalmú vegyületek szintézise a 13 α -ösztron sorban

A tetrahidrokinolin váz számos olyan természetes vegyület alkotóeleme, amelyek széles körű biológiai aktivitással rendelkeznek. A közelmúlt kutatásai az ilyen felépítésű molekuláknál eddig ismeretlen tulajdonságokra hívták fel a figyelmet. A tetrahidrokinolin-alkaloidok egy része pl. antimaláriás hatású,⁹⁴ míg egyes mesterséges származékok a dopamin-receptorhoz mutatnak jelentős kötődést,⁹⁵ illetve a kálium-csatorna nyitására alkalmasak.⁹⁶ Nem meglepő tehát, hogy a szerves kémikusok egyre több módszert dolgoznak ki ezen vegyületek szintézisére. Az egyik leghatékonyabb eljárás a hattagú, nitrogéntartalmú heterociklusok előállítására az N-arilimineket és nukleofil olefinek között lejátszódó aza-Diels-Alder reakció. A homo- és a hetero-Diels-Alder reakciókról köztudott a magas regio- és sztereoszelektivitásuk, azonban a hetero-változatnak mostanáig kevesebb figyelmet szenteltek. Ezek Lewis-sav hatására végbemenő változatai különböző heterociklusos származékokat eredményezhetnek. Povarov úttörő munkája alapján sokáig a BF₃·OEt₂ katalizátort használták általánosan erre a célra.⁹⁷ Később kitűnt, hogy Co₂(CO)₈ és Ni(CO)₄ átmeneti fém komplexekkel is sikeresen végrehajthatók a folyamatok,⁹⁸ újabban pedig az InCl₃-ot is bevezették erre a célra.⁹⁹ A módszerek nehézsége a kiindulási anyagok előállításában rejlik, hiszen az iminek többségére jellemző, hogy nedvszívók, hőérzékenyek és desztillációval vagy kromatográfiával nehezen tisztíthatók. Emiatt egyre több kutató arra törekszik, hogy ezekhez a kis stabilitású anyagokhoz egyszerű módon, hatékonyan jusson hozzá. Az ilyen reakciókhoz nemcsak a jó katalizátor, hanem a kedvező reakciókörülmények is elengedhetetlenek. A LnCl₃ kereskedelmi forgalomban olcsón kapható reagens, ezenkívül minden olyan feltételnek eleget tesz, amely az iminek kedvező előállításához szükséges.¹⁰⁰

A hetero-Diels-Alder reakciókban dienofilként sokáig kizárólag olyan elektronban gazdag komponenseket használtak, mint a dihidrofuránok¹⁰¹, enoléterek,¹⁰² énaminek¹⁰³ és ketének.¹⁰⁴ Laschat és munkatársai azonban olyan eljárást dolgoztak ki, amely nem aktivált diéneknek N-ariliminekkal végbemenő reakcióit is lehetővé teszi.¹⁰⁵ (29. ábra). A reakciók kivitelezésére két módszert

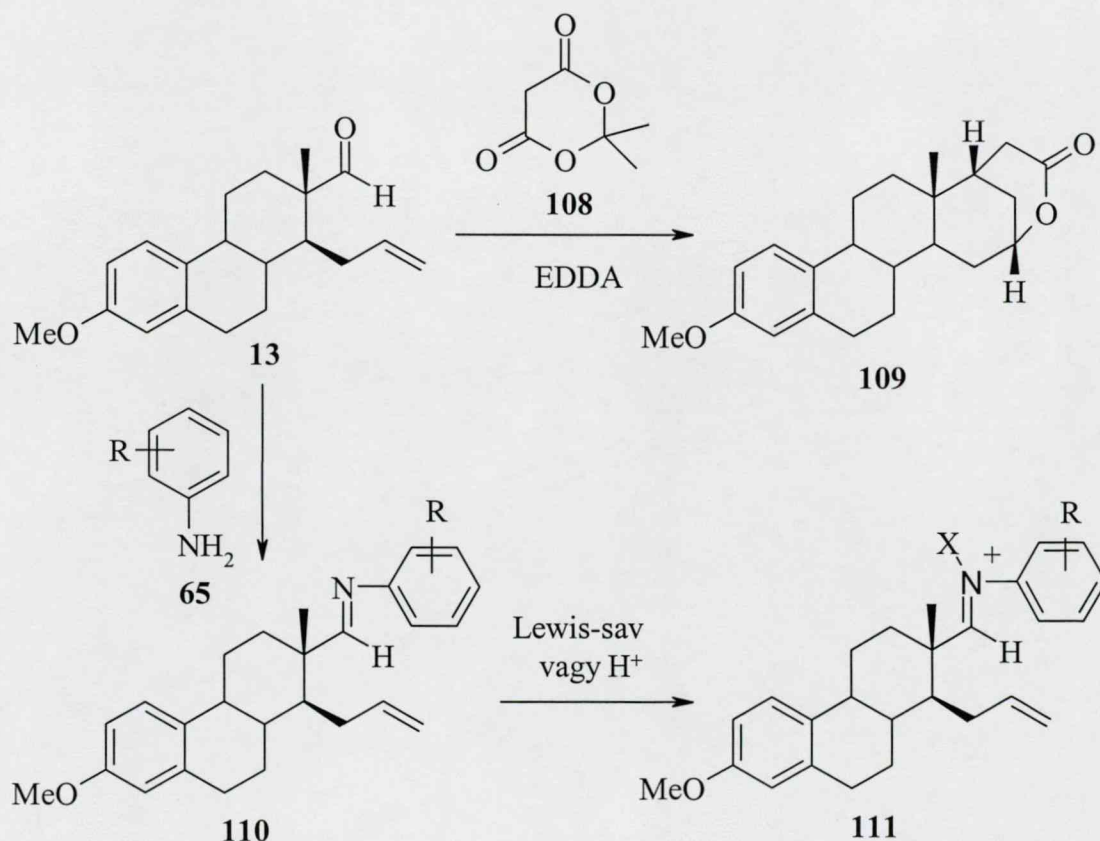
alkalmaztak. Az A módszer szerint először az imint (106) izolálták, majd azt Lewis-savval reagáltatták, a B módszer alapján pedig egy lépéses reakcióban az amin (64) hűtött oldatához adagolták rendre a Lewis-savat, majd az aldehidet (105). A kutatók azt is vizsgálták, hogyan hat a reakciók szelektivitására a sav, illetve az oldószer megváltoztatása. Arra a meglepő felfedezésre jutottak, hogy az alkalmazott Lewis-sav nem befolyásolja lényegesen a szelektivitást. Az iminek egyéb Lewis-savak katalizálta reakcióiról közismert, hogy azokat nagymértékben befolyásolja az alkalmazott sav minősége és erőssége.^{106,107} Az oldószerrel kapcsolatban kitűnt, hogy ezek a folyamatok végrehajthatók poláris és apoláris oldószerekben egyaránt. Csak az olyan donor szolvensek nem használhatók erre a célra, mint az éter és a THF, mert azok komplexképzés útján csökkentik a Lewis-sav savasságát. Az A és a B-módszer is közel azonos szelektivitással szolgáltatja a kívánt heterociklusokat (107). Főtermékként minden esetben a *transz*-gyűrűanellációval rendelkező izomerek képződtek. A reakció kimenetelét legnagyobb mértékben az olefin-aldehid szubsztituenseinek minősége és térkitöltése befolyásolta.



29. ábra

Az N-arilimineknél olefineknél lejátszódó intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakciójának mechanizmusa a mai napig nem tisztázott. Ezen folyamatok ionmechanizmus szerinti értelmezésére azonban számos példa található az irodalomban.^{108,109}

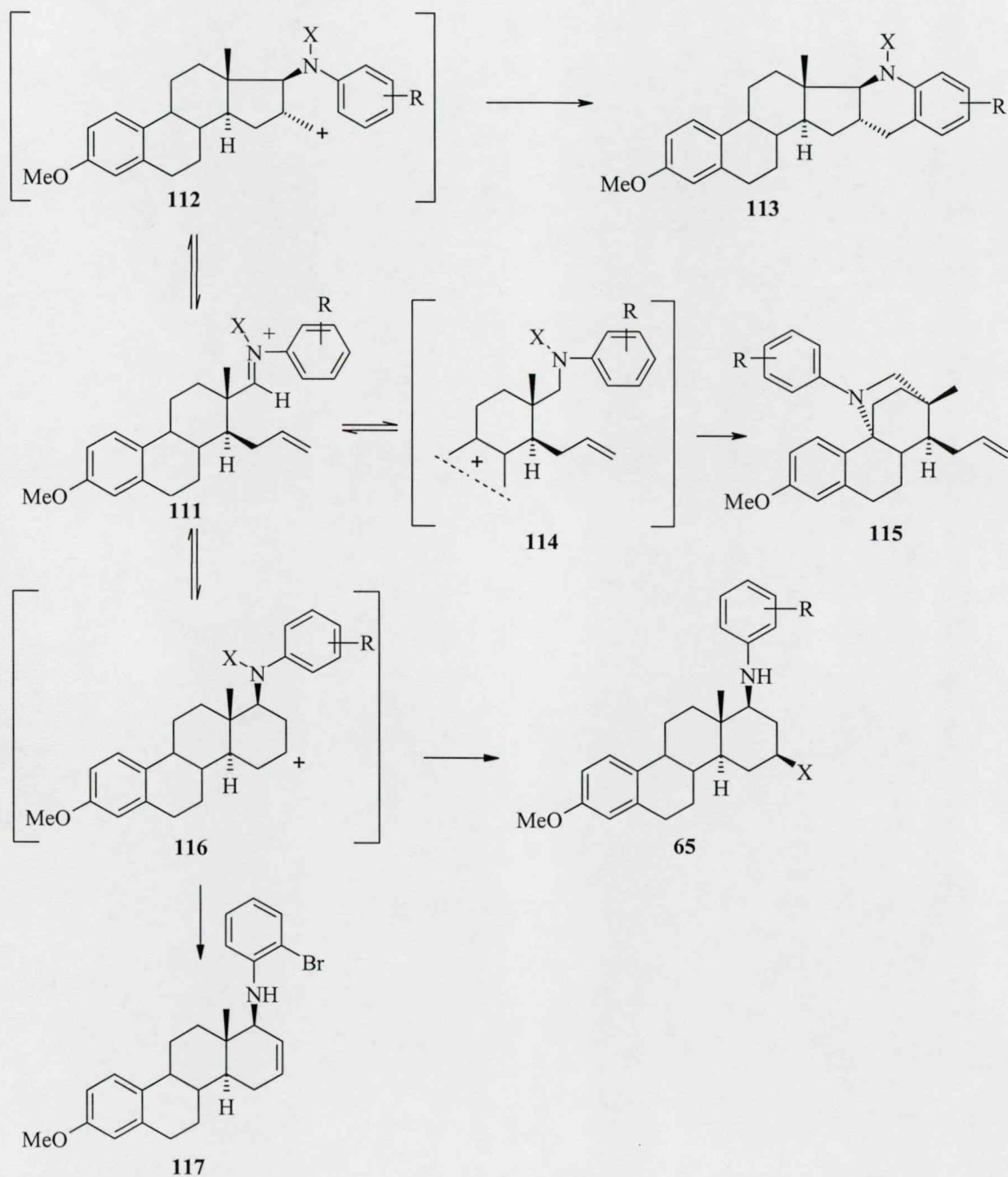
Tietze és munkatársai szteránvázis vegyületek átalakítására alkalmazták a dominó Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakciót (30. ábra).¹¹⁰ A *normál* D-szekoszteroidból kiindulva 1,3-dikarbonil komponensként N,N-dimetilbarbitursavat, meldrumsavat vagy pirazonokat alkalmazva sztereoselektíven különböző D-homoszteroidokat állítottak elő. Tanszékünk szteroidkémiai kutatócsoportjában korábban már vizsgálták a **13**-as D-szekoaldehidből különböző monoszubsztituált anilinszármazékokkal (**64**) képzett iminek (**110**) Lewis- és Brønsted-savval végbemenő reakcióit. Várható volt, hogy az iminek is hasonló típusú hetero-Diels-Alder reakcióban vesznek részt, mint a D-szekoaldehid (**13**) meldrumsavval (**108**).



30. ábra

A szteroid iminekkal (110) végzett átalakítások során három különböző típusú termék (113, 115, 65) képződése volt tapasztalható, az anilin szubsztituenseinek helyzetétől és minőségétől függően (31. ábra).^{42,111-114} Ennek alapján kétlépéses mechanizmussal értelmezték a lejátszódó reakciókat. Első lépésben egy iminium ion (111) alakul ki, amely az első reakcióutat követve Friedel-Crafts típusú alkilezési reakcióban sztereospecifikusan $16\alpha,17\beta$ -*transz*-tetrahydrokinolin-származékokat (113) eredményez. Ilyen heterociklusok olyan esetben keletkeznek, amikor az anilin elektronküldő szubsztituenseket tartalmaz. Áthidalt-termékek képződésére is lehetőség nyílik, amikor az iminium ionban (111) 1,5-hidrid ion vándorlás történik. Ekkor a 9-es szénatomról hidrid ion hasad le karbokationt eredményezve (114). Az amin-funkciónak a karbokationra való támadása idézi elő az áthidalt gyűrű (115) kialakulását. Elektronvonzó szubsztituenseket tartalmazó anilinszármazékok felhasználása esetén a Friedel-Crafts típusú átalakulás lehetősége háttérbe szorul, az iminium ion (111) ebben az esetben aza-Prins reakcióban alakul tovább, szubsztituált szekunder aminokat eredményezve (65). Nukleofilként az alkalmazott Lewis-savakból származó halogének szerepelnek, így halogéntartalmú D-homoszteroidok alakulnak ki. A negyedik reakcióút allilaminok képződéséhez vezet, de ilyen vegyület kialakulása csak abban az esetben tapasztalható, amikor az anilin *o*-helyzetben tartalmaz elektronvonzó csoportot (117). A kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a két kation (112 és 116) egymással egyensúlyban van. A Prins-reakció és a Friedel-Crafts alkilezés viszont a reakciókörülmények között irreverzibilisek. Ezt azzal támasztották alá, hogy a 13-as vegyületet anilin feleslegével reagáltatták, és ekkor kizárólag 16-fenilamino-D-homoszteroidok keletkeztek. Korábban azt is tanulmányozták, milyen tényezők befolyásolják a Friedel-Crafts reakciók sebességét. Rámutattak arra, hogy az anilin elektronküldő szubsztituensei, növelve az aromás rendszer elektronsűrűségét, nagymértékben gyorsítják a folyamatokat. A reakciósebesség azonban az R-csoportok helyzetétől is függ. Kitűnt, hogy az *o*-funkciók gátolják az aromás elektrofil szubsztitúciót, a *m*-csoportok esetében pedig a két lehetséges regioizomerből kizárólag egy képződött, igazolva azt a tapasztalati szabályt, amely szerint két meglévő szubsztituens közé egy harmadik már nem

szívesen kapcsolódik be. Az elektronvonzó csoportokat tartalmazó anilinszármazékok felhasználásánál kizárólag aza-Prins típusú reakció játszódik le. A halogénszubsztituensek kettős jellege az iminek reakciójánál is megmutatkozik, hiszen a *m*-, illetve *p*-bróm-anilin alkalmazásakor tetrahydrokinolin- és áthidalt származék egyaránt képződik.



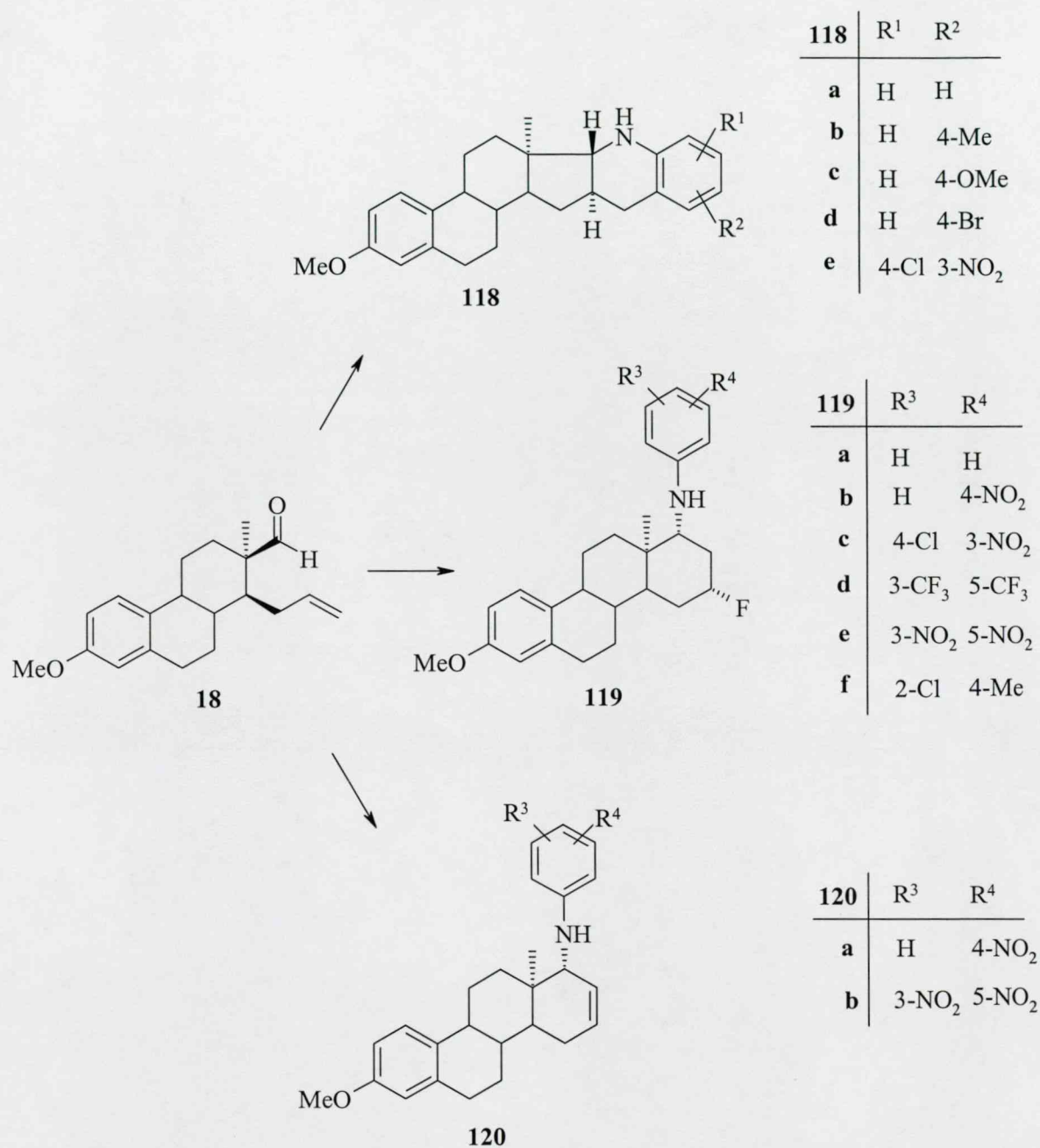
31. ábra

Kutatásunk során arra is kitértünk, hogy a *normál* sorban tanulmányozott hetero-Diels-Alder reakciókat az *epi*-sorra is kiterjesszük. Ezen túlmenően a monoszubsztituált anilineken kívül diszubsztituált származékokat is alkalmaztunk. Mivel a 13 β -sorban végzett kutatások igazolták, hogy az alkalmazott Lewis-sav minősége nem befolyásolja számottevően a reakciók irányát, kiválasztottuk a BF₃·OEt₂-ot, és ezzel végeztük kísérleteinket. Választásunkat az indokolta, hogy a BF₃·OEt₂-ból eredő fluor beépülése a molekulába NMR-spektroszkópiai szempontból hasznos, hiszen a spektrumokban látható a fluor által okozott nagy csatolás, amely a felvételek kiértékelését segíti. Kísérleteinket kétféleképpen végeztük. Az egyik az egy lépéses módszer, a másik pedig az imin izolálását követő Lewis-sav utólagos hozzáadása volt. Laschat és munkatársai tapasztalataihoz hasonlóan a két különböző eljárás alkalmazása a mi esetünkben sem vezetett jelentős eltéréshez a reakcióelegyek összetételében.¹⁰⁵

Először azt vizsgáltuk meg, hogy az anilin szubsztituenseinek minősége hogyan befolyásolja a reakciókat (32. ábra). E célból reagensként a következő aminokat használtuk fel: 4-nitro-, 4-metil-, 4-metoxi-, 4-bróm-anilin, illetve anilin. Sikerült egyértelműen igazolnunk, hogy az elektronküldő szubsztituensek (metil (+I, +K (H)), metoxi (-I < +K)) a Friedel-Crafts reakció irányába tolják el a folyamatokat (118b,c), az elektronszívók pedig, mint a nitro-csoport (-I, -K), kizárólag aza-Prins-típusú terméket (119b) adnak. A 4-bróm-anilin (-I > +K) reakciója meglepetést okozott számunkra, hiszen kizárólag tetrahidrokinolinvegyület (118d) képződését eredményezte. A *normál* sorban ezzel a reagenssel aza-Prins termék (65), sőt kis mennyiségben áthidalt termék (115) is képződött. Ez utóbbi vegyület típus keletkezését az *epi*-sorban az iminek gyűrűzárási reakciójánál nem figyeltük meg. Anilin alkalmazása esetén Friedel-Crafts termék képződött (118a), csekély mennyiségű aza-Prins termék (119a) kíséretében. A 4-nitro-anilin esetén telítetlen vegyület (120a) is megjelent, ennek instabilitása azonban nem tette lehetővé a kromatográfias tisztítást és izolálást.

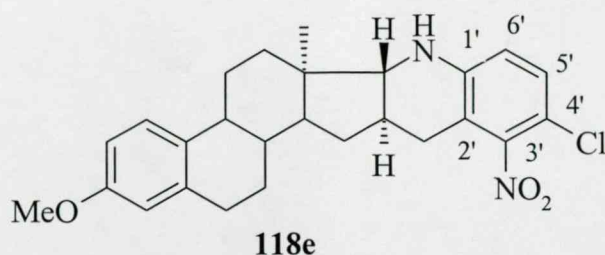
Kísérleteinket ezután diszubsztituált anilinek alkalmazására is kiterjesztettük. A 3,5-dinitro-anilin, két erősen dezaktiváló szubsztituense révén, Prins-típusú termék (119e) képződését eredményezte, melléktermékként kevés telítetlen

származék is kialakult (120b). A *normál* sorban ezen telítetlen vegyület képződését csak egy esetben figyelték meg. Az *epi*-sorban tehát az elimináció felé vezető reakcióút kedvezőbbnek mutatkozott. A 3,5-bisz-trifluormetil-csoportokat tartalmazó reagens szintén kizárólag fluortartalmú D-homoszteroidot (119d) eredményezett. A 2-klór-4-metil-anilin *o*-helyzetű, erősen elektronszívó halogénje szintén gátolta a Friedel-Crafts reakció lejátszódását, itt is kizárólag Prins-termék (119f) alakult ki. Az eddig említett reagensek mind kizárólag az egyik típusú főtermék keletkezését eredményezték. Amikor azonban két dezaktiváló szubsztituens tartalmazó reagenssel reagáltattuk az *epi*-D-szekoaldehidet (18), nevezetesen 4-klór-3-nitro-anilinnel, szokatlan módon tetrahidrokinolin-vegyület (118e) és halogéntartalmú D-homoszteroid (119c) is képződött.



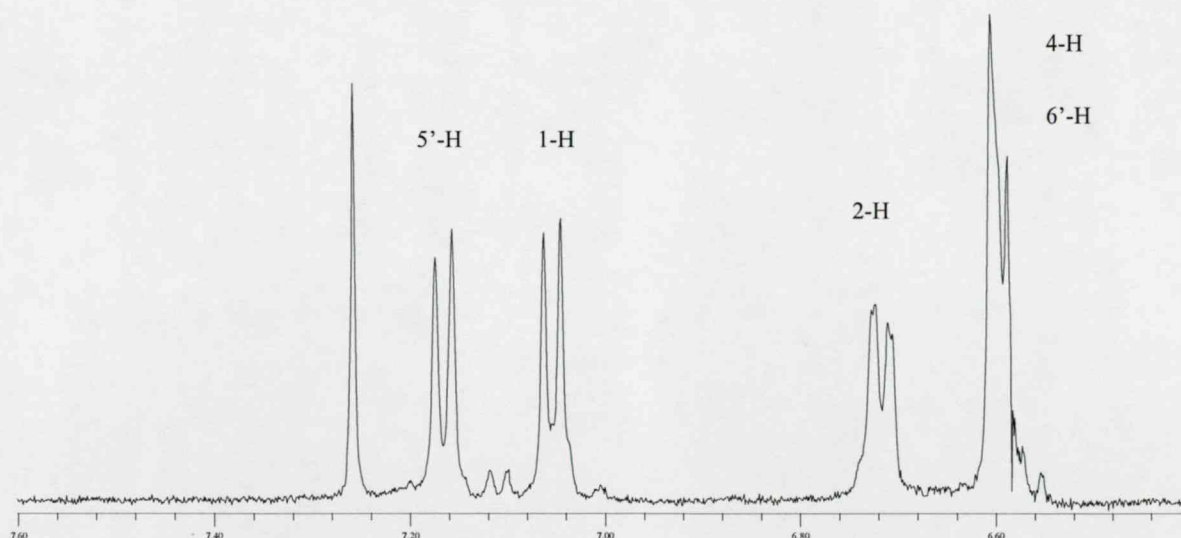
32. ábra

Újszerű volt a **118e** vegyület megjelenése, amikor az amino- és nitro-csoportok között történt az aromás elektrofil szubsztitúció (33. ábra).



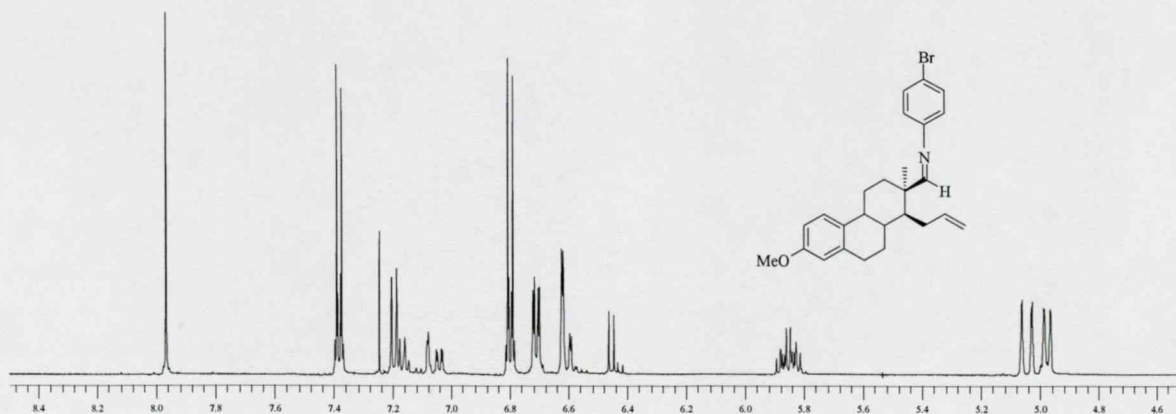
33. ábra

A **118e** vegyület szerkezete jól szemléltethető a 34. ábrán bemutatott protonspektrum-részlettel. Az aromás tartomány jeleit integrálva kitűnik, hogy öt aromás proton található a molekulában (a három egyszeres és egy kétszeres intenzitású jel alapján). A 7.2 ppm körül található dublett a 33. ábrán jelölt 5'-H-hoz tartozik. Ez a jelalak csak abban az esetben jelentkezhet, ha az 5'-H mellett található egy másik is (6'-H) a molekulában, ugyanis kizárólag ebben az esetben csatolhat egymással ez a két proton. Ha a Friedel-Crafts reakció a másik *o*-helyzetbe történt volna, akkor két olyan aromás proton lenne a szteroid eredetileg anilin-részén, amelyek közvetlen közelében csak heteroatomok szerepelnének, így ezen protonok jelei szingulett alakot mutatnának. Az 5'- és 6'-protonok kémiai eltolódásában látható nagy különbség oka lehet, hogy azok meglehetősen eltérő kémiai környezetben helyezkednek el. A 4'-szénatomhoz a nagy elektronegativitású klór, míg az 1'-szénatomhoz a kisebb elektronegativitású nitrogén atom kapcsolódik.



34. ábra

A többi reakciótermék szerkezetbizonyításához is különböző NMR-spektroszkópai méréseket használtunk fel. A közttermékként képződő Schiff-bázist az egyik reakcióban izoláltuk, oszlopkromatográfiával megtisztítottuk, majd spektroszkópai méréseknek vetettük alá. A *normál* sorban ezzel szemben egy Schiff-bázis (**110**) sem volt izolálható, hiszen az visszabomlott a kiindulási anyagokká.⁴² A 13 α -ösztron sorba tartozó imin ¹H-NMR spektrumának egy részletét mutatja a 35. ábra. A felvétel 8 ppm-nél a Schiff-bázis funkciós csoportjából származó kettős kötésű proton szingulettjét, 6.4 és 7.4 ppm között az anilin-rész és az A-gyűrű aromás protonjainak jeleit, illetve 5 és 6 ppm körül a propenil-oldallác protonjainak multipliettjeit mutatja.

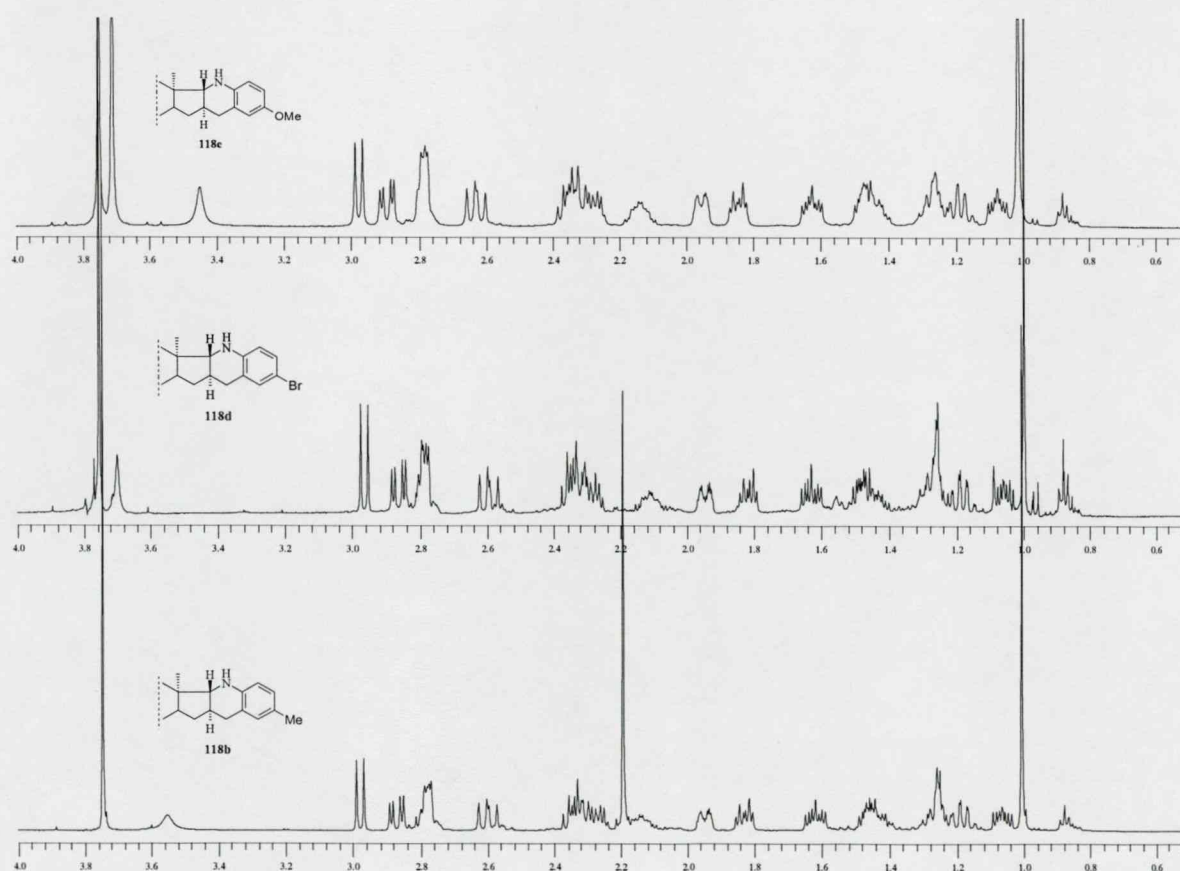


35. ábra

A reakciók a *normál* sor analóg folyamataihoz hasonlóan szelektíven játszódtak le, de az újonnan kialakult funkciókat hordozó szénatomok ellentétes konfigurációt vettek fel a *normál* sor megfelelő vegyületeihez képest. Az aza-Prins vegyületeknél az α,α -*cisz* diasztereomerek, míg a Friedel-Crafts reakciónál a $16\beta,17\alpha$ -szteroidok keletkeztek.

Az aza-Prins-típusú termékek (119) 16-os, illetve 17a-szénatomjának konfigurációját a Lewis-savas ciklizációnál nyert tapasztalatok felhasználásával igazoltuk. Nagy segítséget nyújtott ebben a 80-as vegyület röntgendiffrakcióval nyert képe (lásd 25. ábra), illetve az aza-Prins termékek protonspektrumainak a Prins-termékek megfelelő felvételeivel mutatott analógiája.

A tetrahidrokinolin-származékok (118) szerkezetbizonyítását is jelentősen megkönnyítette, hogy az NMR-felvételek összevetéséből már kiderült, hogy hasonló szerkezetű anyagok képződtek. A heterociklusok protonfelvételeinek hasonlóságát jól szemlélteti a 36. ábra.

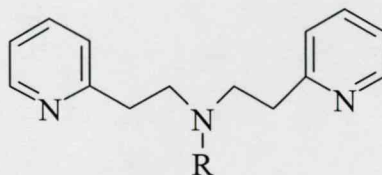


36. ábra

A 16-os, illetve 17-es szénatomok pontos konfigurációjának megállapításában a COSY-felvétel nyújtott segítséget, amelynek alapján hozzárendeltük a 17-es és 16-os protonok jeleit. Ezt követően a NOESY-spektrumok elemzéséből kiderült, hogy a 16-os proton jele keresztcsúcsot ad az anguláris metil-csoport jelével, a két kiemelt proton jele viszont nem mutat NOE-hatást, sőt nem mutatja azt a 17-H és a 18-Me sem. Ezekből következtettünk a 36. ábrán jelölt *transz*-gyűrűanellációkra.

1.7. Királis nitrogéntartalmú szteroid ligandumok szintézise

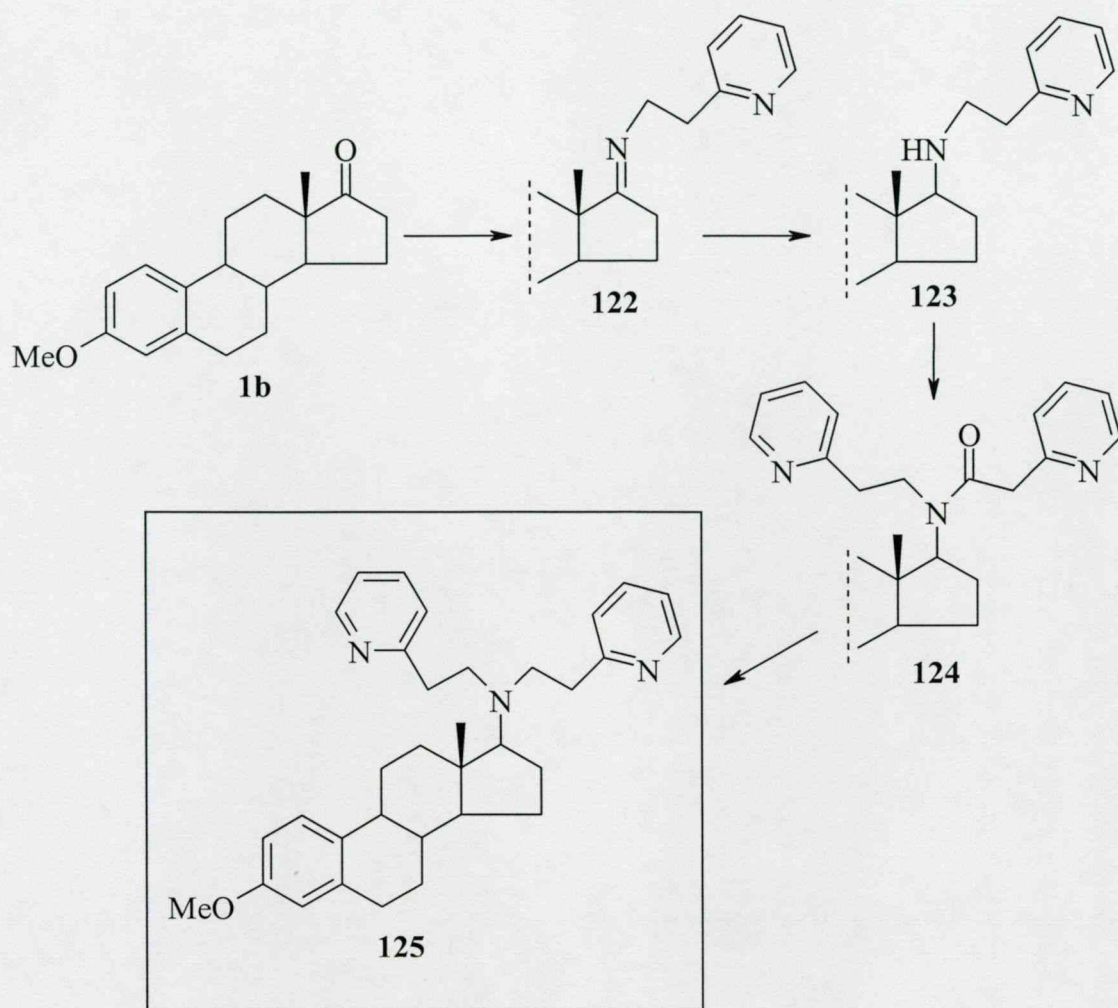
A vas után a réz a legfontosabb olyan elem, amely részt vesz a biológiai transzportban, tárolásban és a szervezetben végbemenő redoxreakciókban. A dioxigénnek rézkomplexekkel történő bioanalóg aktiválása többek között a katalitikus epoxidálásban és az allil-hidroxilezésben is fontos szerepet tölt be. A komplexképző királis ligandumok alkalmazásának előnye, hogy felhasználásukkal enantioszelektív reakciók is kivitelezhetők. A réz-ionokkal katalizált folyamatok tanulmányozása az enzimkatalizált reakciók pontos mechanizmusának felderítésében is fontos. Az N,N-bisz[2-(2-piridil)etil]amino szerkezet (RPY2) (**121**) Cu(I)-ionokkal való komplexképzéshez használatos (37. ábra). Az ilyen komplexekről köztudott, hogy képesek a légkör oxigénjét megkötni és aktiválni.^{115,116} A Cu-dioxigén komplexek reaktivitása manapság kiemelt kutatási terület,¹¹⁷ hiszen számos réztartalmú enzim létezik, többek között a dopamin β -hidroxiláz.¹¹⁸ Ez az enzim képes a dopamint a benzil-szénatomon enantioszelektíven hidroxilezni, így képződik az optikailag tiszta R-noradrenalin. A korábbi biokémiai kutatások már igazolták, hogy azok a rézkomplexek, amelyek N,N-bisz[2-(2-piridil)etil]amino-ligandumot (**121**) tartalmaznak, megfelelő származékok lehetnek az oxigén megkötéséhez és aktiválásához.^{115,116}



121

37. ábra

Gonschior és munkatársai olyan homokirális RPY2-ligandumokat állítottak elő, amelyek homokirális magvát primer amino-csoportot tartalmazó szteroidok képezik.¹⁷ A szteránváz ilyen célú alkalmazásának nagy előnye, hogy a kívánt szubsztituensek különböző helyzetbe építhetők be. Gonschior és munkatársai az ösztránváz D-gyűrűjéhez kapcsoltak különböző nitrogéntartalmú oldalláncokat. Itoh, Fukuzumi és munkatársai sikeresen alkalmazták az N-etil-N[2-(2-piridil)etil]-2-fenetilamint kétfogú ligandumként, Cu(I)-ionokkal való komplexképzésre.¹¹⁹ A 2-(diethylaminometil)-6-fenilpiridin továbbá kétfogú ligandumként viselkedve képes a fenil-csoport *orto*-pozícióját hidroxilezni.¹²⁰ Ezekből az eredményekből látható, hogy a háromfogú RPY2 ligandumokon kívül a kétfogúak is képesek az oxigén megkötésére, aktiválására és átvitelére. Hasonló ligandumok szintéziséhez Gonschior és munkatársai új módszereket dolgoztak ki N-[2-(2-piridil)etil]aminok előállítására. A primer aminok acilezését 2-piridil-ecetsav és N,N'-karbonil-diimidazol alkalmazásával végezték (38. ábra). Az így kapott nitrogéntartalmú szteroid-ligandumokról megállapították, hogy képesek a rézionokhoz való kötődésre és a dioxigén megkötésére. E vegyületek tehát értékes komponensek lehetnek a diasztereoselektív és az enantioselektív oxidációs reakciók tanulmányozásában.

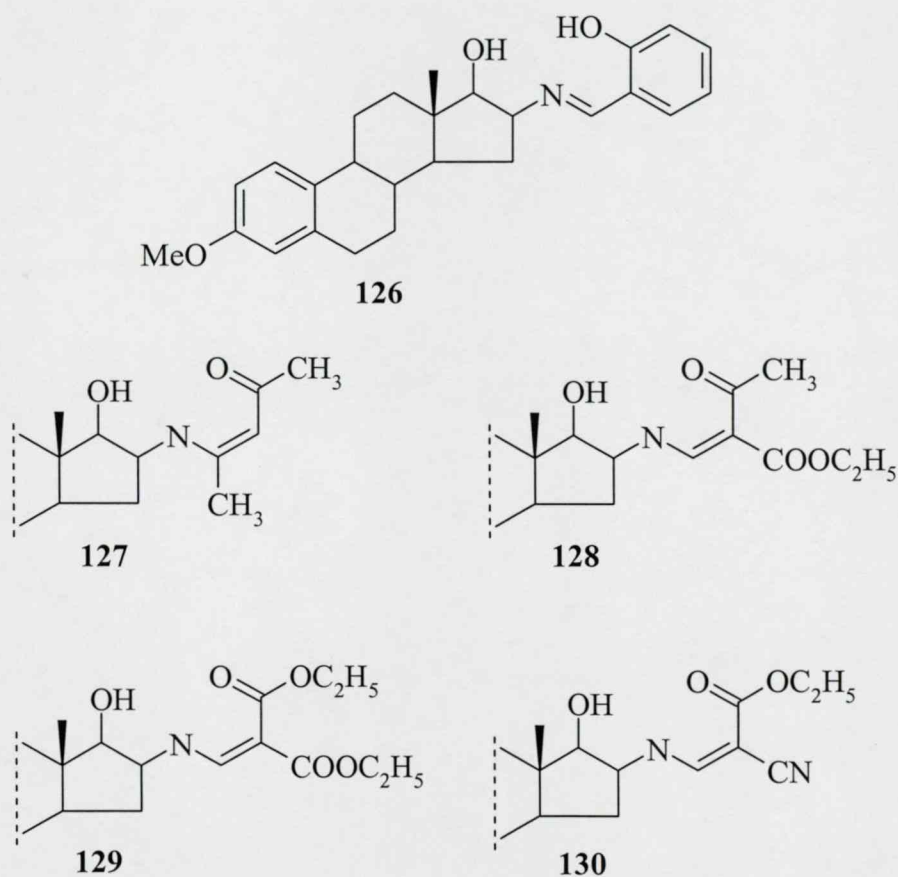


38. ábra

Wegner és munkatársai olyan szteroid ligandumokat állítottak elő, amelyek segítségével a réztartalmú katechol-oxidáz enzim modellezésére és tanulmányozására nyílt lehetőség.¹²¹ A katechol-oxidáz enzim működési mechanizmusának egyik értelmezése szerint a közttermékként képződő peroxid a réz központi ionhoz kapcsolódik, így nem képes a DNS-t károsítani.¹²²⁻¹²⁴ Újabban egyre több figyelmet szentelnek a katechol dioxigénnel végbemenő reakcióinak, hiszen a katecholról köztudott, hogy rákkeltő hatású.¹²⁵

Wegner és munkatársai az ösztron-sorban korábban már előállított négy aminoalkohol aldehidekkel készült kondenzációs termékeiből in situ réz(II)-komplexekeket készítettek, majd vizsgálták azok katechol-oxidáz aktivitását (39.

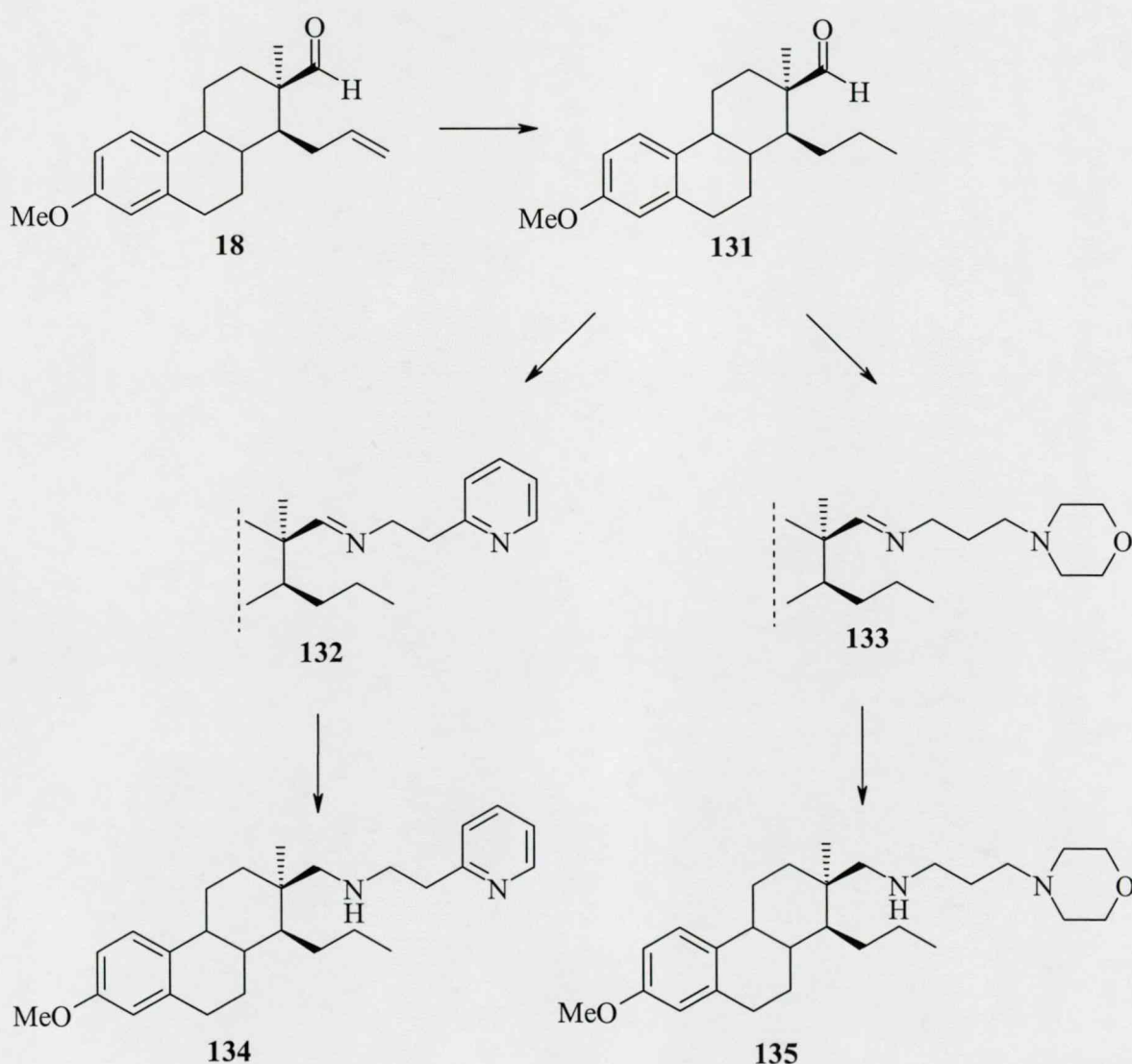
ábra). A vizsgált anyagok közül majdnem mind katalizálta a 3,5-di-*terc*-butil-katechol 3,5-di-*terc*-butil-*o*-kinonná történő oxidációját, de a komplexek aktivitása nagymértékben függött azok szerkezetétől. Az eredményekből az a következtetés vonható le, hogy a *transz*-izomerek (**126-130c,d**) hatékony katalizátorok, míg a *cisz*-vegyületek (**127**, **129**, **130a,b**) kevésbé aktívak, sőt esetenként inaktívak (**126**, **128a,b**). Kitűnt továbbá, hogy az azonos diasztereomer konfigurációkkal rendelkező származékok is eltérő aktivitást mutatnak. Ez azzal értelmezhető, hogy a β -ketoénamin-csoport szubsztituensei befolyásolják a réz atomok redoxpotenciálját és Lewis-savasságát.



126-130	
a	16 β , 17 β
b	16 α , 17 α
c	16 α , 17 β
d	16 β , 17 α

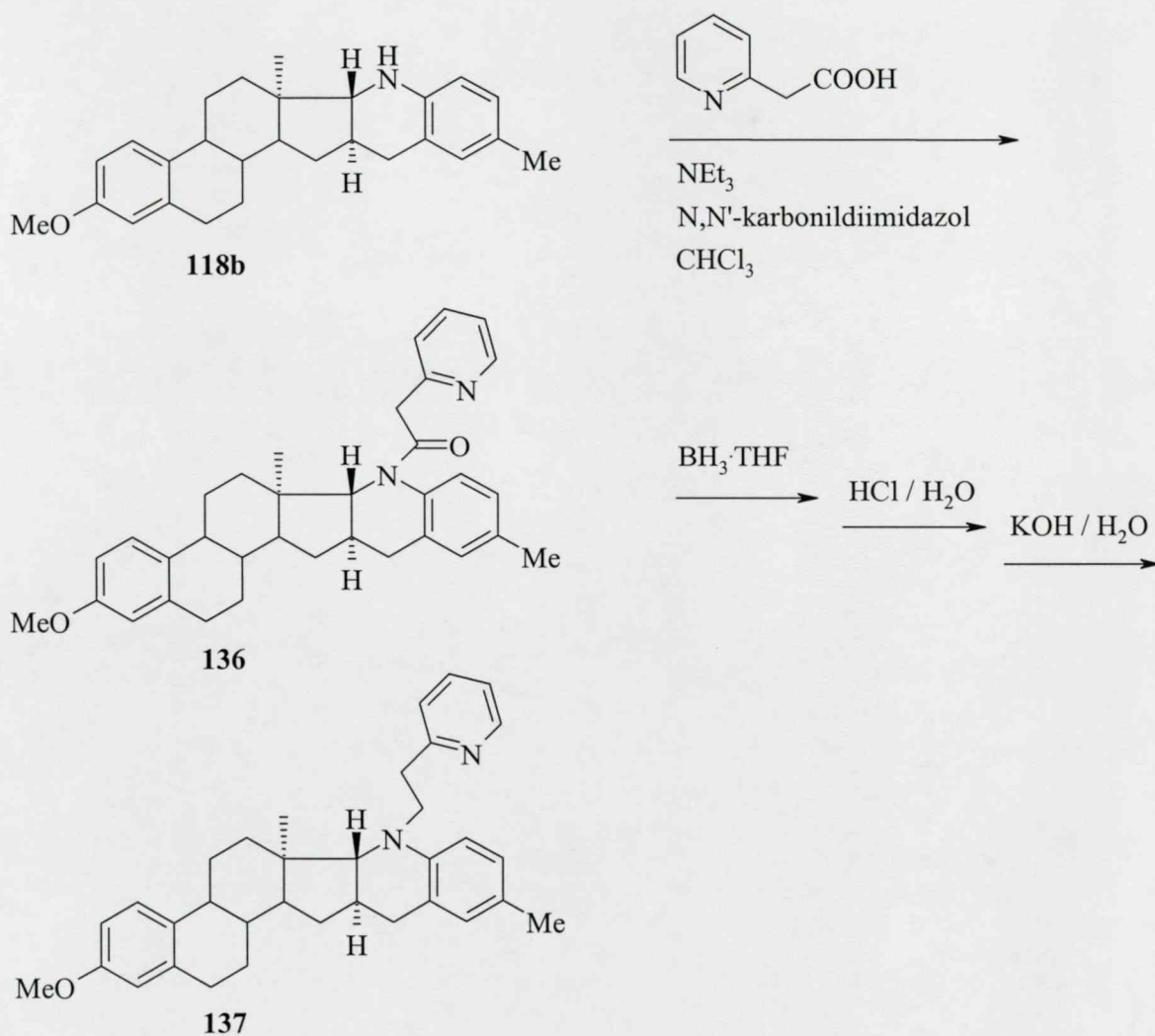
39. ábra

Célunk a 13-*epi*-ösztron sorba tartozó királis ligandumok előállítása volt (40. ábra). A 13 α -szekoaldehid (**18**) oldalláncának telítésével egy olyan szteroid-aldehidet (**131**) kaptunk, amely vegyület savkatalízissal könnyen Schiff-bázissá (**132**, **133**) alakítható. Az oldallánc telítésével a gyűrűzárási reakciók feltételei megszűnnek, így a ciklizációs mellékreakciók nem zavarják a kívánt folyamatok lejátszódását.^{78,79} Az iminek (**132**, **133**) KBH₄-del történő redukciójával olyan stabil kétfogú ligandumok (**134**, **135**) képződnek, amelyek alkalmasak lehetnek a Cu-ionokhoz való kötődésre és királis információ átvitelére.



40. ábra

A jénai Friedrich Schiller Egyetem Szerves Kémiai Tanszékével együttműködve a szekunder amino-csoportot tartalmazó ligandumokon kívül egy további nitrogéntartalmú szteroidot is előállítottunk (41. ábra). A **118b** vegyület szekunder amino-funkciójára építettünk rá egy oldalláncot. Első lépésben a tetrahydrokinolin-vegyületet 2-piridil-ecetsavval acileztük, az így kapott acil-származékot (**136**) pedig boránnal redukáltuk. Így jutottunk a királis ligandumként (**137**) használható szteránvázás vegyülethez.



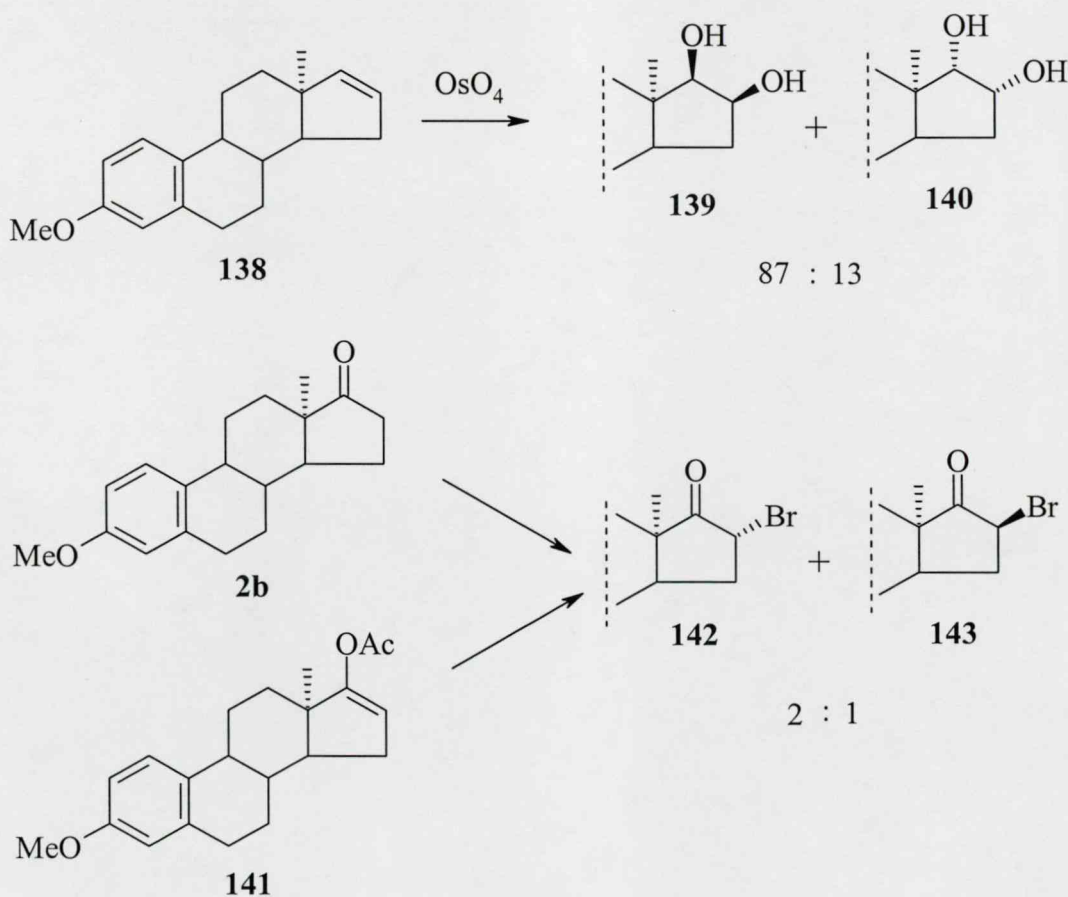
41. ábra

A rézkomplexek szintézisét és azok katechol-oxidáz aktivitás vizsgálatát Wegner és munkatársai munkája alapján a Friedrich-Schiller Egyetemen végezték. A 134-es és 135-ös szekoszteroidokról kiderült, hogy közepesen jó katalizátorai a 3,5-di-*terc*-butil-katecholból 3,5-di-*terc*-butil-*o*-kinont eredményező folyamatnak (a 135-ös vegyület mutatott jobb katalitikus hatást). A 137-es vegyület ilyen irányú vizsgálata még folyamatban van. A jénai kutatók azt tanulmányozzák, milyen mértékben függ a komplex katalitikus hatása annak szerkezetétől. Várható, hogy az *epi*-származékokra jellemző *cisz* C/D-gyűrűanelláció jelentős befolyást gyakorol az előállított *epi*-ligandum katalitikus viselkedésére.

1.8. A 3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (138) 16(17)-kettős kötésére történő addíciós reakciók sztereokémiájának vizsgálata

Nambara és munkatársai számos 16,17-diszubsztituált 13 α -ösztron-származékot előállítottak biológiai és konformációs vizsgálatok céljára.^{1,24-26} Az *epi*-ösztron-származékokról köztudott, hogy azok gyűrűrendszere különböző stabil konformációkat vehet fel. Az ilyen szteroidok konformációja jelentősen függ a D-gyűrű szubsztituáltságától, főként a beépített csoportok térkitöltésétől és térállásától. Schönecker és munkatársai arra a kérdésre keresték a választ, hogy a D-gyűrű irányított funkcionálásával szabályozható-e az *epi*-szteroidok gyűrűkonformációja, ezáltal pedig azok esetleges receptorkötődése.² A biológiailag aktív szteránvázis vegyületek kifejlesztésében fontos lenne, ha a konformációs kontroll segítségével tanulmányozhatnánk, mitől függ az egyes vegyületek receptorkötődési affinitása. Schönecker és munkatársai a molekulák térszerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálatokkal és NOESY-felvételekkel tanulmányozták. Rámutattak arra, hogyan lehet NMR-spektroszkópiai módszerekkel a C-gyűrű, illetve az egész szteránváz konformációjára következtetni. A NOESY-felvételek ugyanis felvilágosítást adnak arról, hogy az *epi*-ösztron-származékok két jellemző gyűrűkonformációja közül melyik van jelen a molekulában. Az I. konformáció esetén az aromás gyűrű 1-es protonja térszomszédosban van a 11 α -protonnal, NOE-hatást mutatva (42. ábra). A II. konformáció esetén azonban az 1-H mindkét 11-es protonnal keresztcsúcsot ad. Az anguláris metil-csoport jelének a többi jellel mutatott kapcsolata szintén árulkodik a gyűrűrendszer térszerkezetéről, hiszen az első esetben négy protonnal várható keresztcsúcs: 12 α -H, 14 α -H, 15 α -H és 17 α -OH, míg a második esetben több keresztcsúcs várható: 9 α -H, 11 α -H, 12 α -H, 14 α -H, 16 α -H, 17 α -H.

Schönecker és munkatársai a közelmúltban az *epi*-ösztron sorban előállították a négy 16,17-diol diasztereomert.¹²⁷ A *cis*-diolokat (**139**, **140**) a 3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10),16-tetraénből (**138**) kiindulva OsO₄-os addícióval nyerték (43. ábra). Azt tapasztalták, hogy ebben a reakcióban a β -oldali támadás dominál, hiszen a termékek a következő arányban képződtek: 16 β ,17 β -diol:16 α ,17 α -diol = 87:13. A brómozási reakciók esetében az α -oldali támadás játszódt le nagyobb mértékben. A 17-acetoxi-16,17-olefin (**141**) brómozása 2:1 arányban szolgáltatta a kívánt vegyületeket (**142**, **143**), a 17-keton brómozása ugyancsak 2:1 arányú termékkeveréket (**142**, **143**) eredményezett.

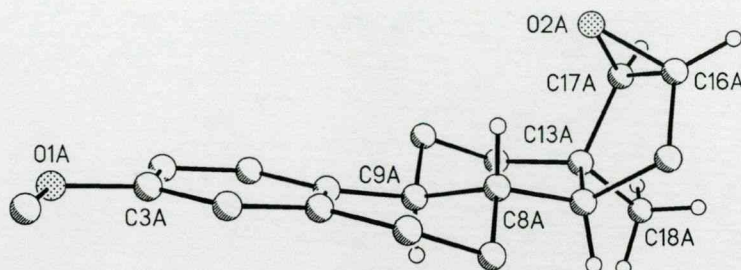


43. ábra

Kutatómunkánkban a szteroid-olefin (138) epoxidálási, hidroborálási és hipobrómosav-addíciós reakcióit vizsgáltuk, különös figyelmet fordítva a reakciók szelektivitására.¹²⁸ Célunk volt továbbá olyan új 13 α -ösztromszármazékok előállítása, amelyek konformációs vagy biológiai vizsgálatra lehetnek alkalmasak. Ezen átalakításainkat a jénai Friedrich Schiller Egyetem szteroidkémiai kutatócsoportjával együttműködve végeztük.

Az olefin (138) magnézium-monoperoxifaláttal metanolban történő epoxidálása alacsony szelektivitást mutatott (44. ábra). A termékarány a következő volt: β -epoxid (144): α -epoxid (145) = 56:44. Ez a reakció preparatív szempontból nem előnyös egyik epoxid előállítására sem. Az epoxidálással ellentétben, a hipobrómosav-addíció már szelektívebben játszódott le. Az *anti*-addíció során a két termék 146:147 = 76:24 arányban képződött. Az eredmények arra engednek következtetni, hogy az α -bromónium ion kialakulása kedvezőbb, a hidroxid anion ekkor a β -oldalról támad. Ez az addíciós módszer kedvező lehetőséget nyújt a β -epoxid (144) előállítására. A brómhidrinekből (146, 147) kiindulva ugyanis, enyhe reakciókörülmények között, jó termeléssel képezhetők az epoxidok, amelyek oszlopkromatográfiával kényelmesen elkülöníthetők. A másik epoxid (145) előállítása kedvezőbben hajtható végre az irodalomból ismert módszerrel, 16 β -bróm-17 α -alkoholból kiindulva.²

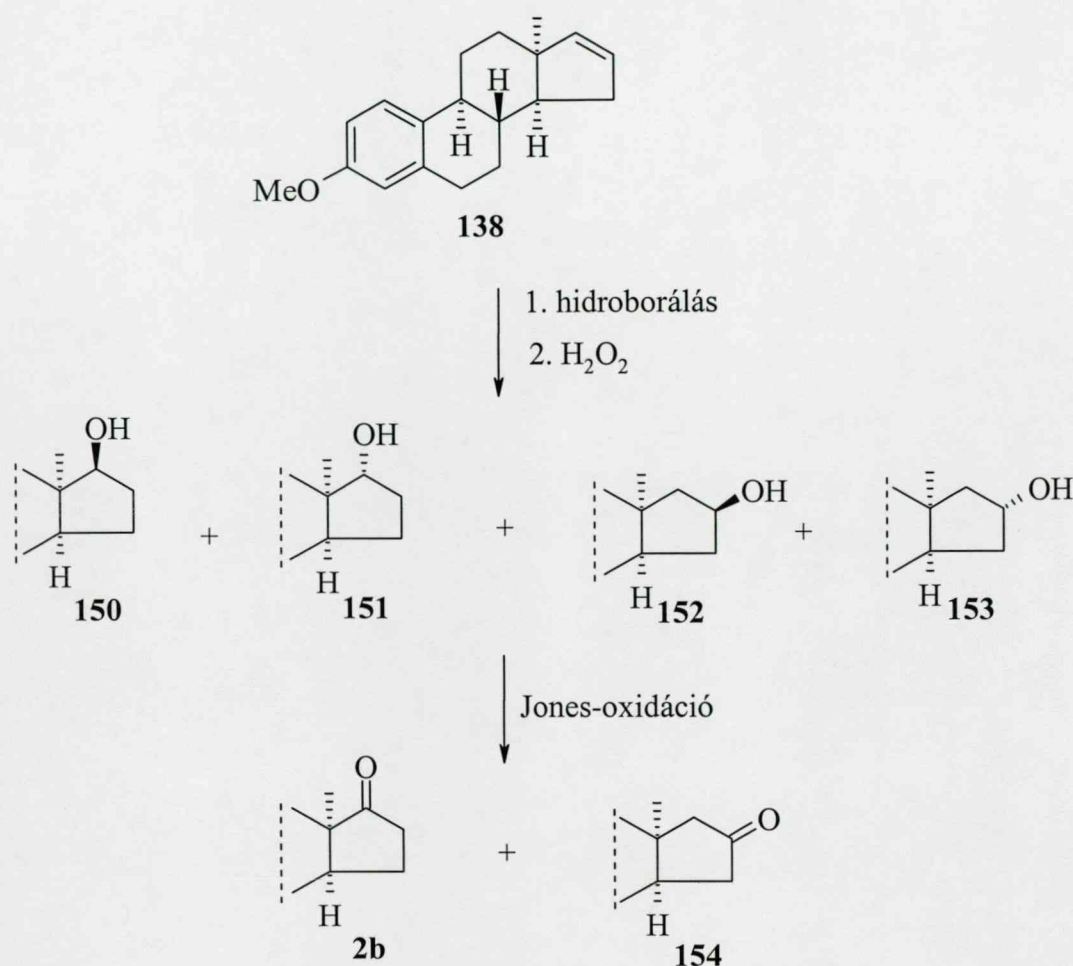
Mivel az epoxidok jól hozzáférhető kiindulási anyagok, a HN₃-dal történő gyűrűnyitásuk lehetőséget nyújt a nukleofil-támadások regioszelektivitásának tanulmányozására. Mindkét epoxid (144, 145) esetében magas regioszelektivitással tapasztaltuk az azid ionnak a 16-os pozícióba történő *transz*-támadását. Így jutottunk az irodalomban már ismert 16-azido-17-alkoholokhoz (148, 149).² Amennyiben a 13-*epi*-sorba tartozó 16-szubsztituált, 17-hidroxi vegyületek előállítása a cél, a β -epoxid nukleofillel történő gyűrűnyítása kedvezőbb lehetőséget kínál, mint a 16 β -bróm-17 β -alkohol nukleofil szubsztitúciós reakciói.²



144

45. ábra

Az olefin hidroborálása és az azt követő oxidáció végrehajtása különböző hidroboráló reagensekkel, a regio- és sztereoselektivitás szempontjából figyelemre méltó reakciók (46. ábra). A hidroborálási folyamatok a H_2O_2 -os oxidációt követően minden esetben több alkoholt (**150**, **151**, **152**, **153**) eredményeznek. A reakciókeverékek analízisét ^1H -NMR spektroszkópiával végeztük, a termékarányok meghatározását követően pedig Jones-oxidációt hajtottunk végre. Az így képződött ketonok (**2b**, **154**) oszlopkromatográfiával könnyen elválaszthatók egymástól.



46. ábra

A 2. táblázatból látható, hogy a reakciókban lényeges regioszelektivitás (C16-63%) mutatkozott. A diboránnal, illetve a katecholboránnal végrehajtott reakciók termékelegyenek összetételében nem mutatkozott lényeges különbség. A nagy térkitöltésű 9-BBN alkalmazása viszont főleg 16-os helyzetbe történő támadást eredményezett, és előtérbe került a β -oldali támadás is (87%). Ez utóbbi folyamat további sajátossága, hogy a 17 α -alkohol (**151**) a reakcióelegyből nem volt izolálható. A fő izomerként képződő új vegyületet (**152**) a termékeverékből kromatográfiával tisztán kinyertük, a többi származék teljes jellemzését viszont nem végeztük el, hiszen azok az irodalomban ismertek.^{1,24,25}

Hidroboráló reagens	17 β OH	17 α OH	16 β OH	16 α OH
	150	151	152	153
B ₂ H ₆ /THF	20	17	36	27
Katecholborán	13	25	42	20
9-BBN	34	0	53	13

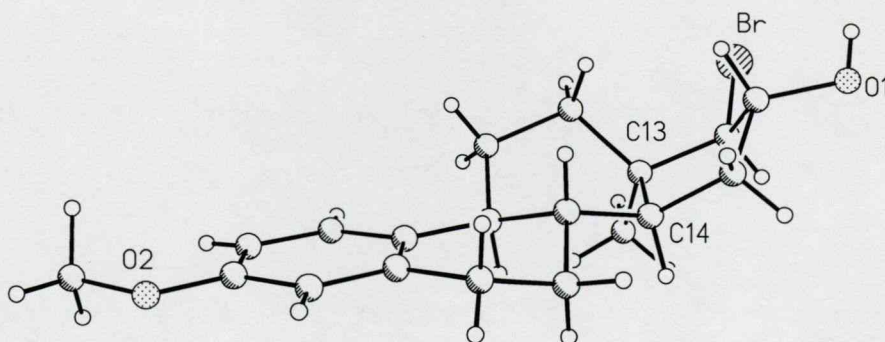
2. táblázat

A vegyületek szerkezetbizonyítását NMR-spektroszkópiával és esetenként röntgen-szerkezetvizsgálattal végeztük. Az I. konformáció esetén a 13 β ,14 β -helyzetű D-gyűrű kölcsönhatásban van a C-gyűrűvel, illetve a 8 β - és 11 β -hidrogén atomokkal, ezért azt nehéz a β -oldalról támadni (42. ábra). Annak ellenére, hogy az anguláris metil-csoport α -térállású, az α -oldali támadás a kedvezményezettebb. Erre utalnak a 17-ke-ton reakciói is, hiszen ekkor általában 17 β -hidroxi vegyületek keletkeznek.² A II. konformáció esetében a D-gyűrű β -térfélről való árnyékoltsága sokkal kisebb, emiatt a β -oldali támadás könnyebben megvalósulhat. A 17 β -szubsztituált vegyületeken kívül azok a származékok is ilyen vázszerkezettel rendelkeznek, amelyek a D-gyűrűben sp²-hibridállapotú szénatomokat tartalmaznak. Schönecker és munkatársai igazolták, hogy az átalakításainkhoz használt kiindulási olefin (**138**) oldatfázisban szintén a II. konformációban létezik.² Ezzel magyarázható, hogy az OsO₄-os oxidáció esetében jelentős β -támadás (87%) történik. A 9-BBN-nel mutatott *cisz*-addíciós reakció is összhangban van ezzel, hiszen ott is 87% a β -térállású szubsztituenst tartalmazó termék képződése. Ezek az eredmények híven tükrözik, hogy a gyűrűs olefin (**138**) reakciójánál az α -oldali támadás kedvezőtlen olyan esetben, amikor egy nagyméretű reagens az anguláris metil-csoporttal sztérikus kölcsönhatásba kerül. A kisebb térkitöltésű reagensek azonban képesek α -oldali támadást is végrehajtani, amint ez a diboránnal, illetve katecholboránnal végrehajtott reakciók eredményéből kitűnik. Ezt igazolja a



magnézium-monoperoxiftaláttal végrehajtott epoxidálási reakció is, amelyben közel 1:1 arányban képződtek a kívánt epoxidok (144, 145).

A hipobromóssav-addíciós reakció eredménye az első reakciólépésben kialakuló α -, illetve β -bromónium ionok egyensúlyával értelmezhető. Mindkét átmeneti termék gyűrűnyitásával *transz*-vegyület képződik, az epoxidok gyűrűnyitásával analóg módon. A főtermék a reaktívabb α -bromónium ionból képződhetett. Az eredményeinkből tehát az a következtetés vonható le, hogy a $16\beta,17\beta$ -diszubsztituált 13-*epi*-szteroidok előállítására *syn*-addíciót célszerű végezni nagy térkitöltésű reagenssel, míg a $16\beta,17\alpha$ -szteroidok kapcsolt ionos addíciós reakciókkal nyerhetők. A 16α -hidroxi- 17β -bróm vegyületről (147) készült röntgendiffrakciós felvétel mutatja, hogy a szteroid csavart kád konformációjú C-gyűrűvel és 16β -boríték formájú D-gyűrűvel rendelkezik (47. ábra). Ez az első olyan vegyület az *epi*-sorban, amely a 17-es helyzetben β -térállású brómot tartalmaz. A $16\alpha,17\beta$ -diol,¹²⁷ a 17β -benzil, 17α -hidroxi-vegyület¹²⁷ és még két 17β -alkinil-csoportot tartalmazó onapriszton származék^{126,129} is hasonló konformációval rendelkezik. Ez a konformáció azért lehet stabil, mert a 16β -boríték forma következtében a 17β -szubsztituensek és a 12β -hidrogén sztérikus kölcsönhatása megszűnik.



147

2. ÁLTALÁNOS KÍSÉRLETI RÉSZ

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon mértük, korrekció nélkül. A fajlagos forgatóképességet Polamat-A készülékkel határoztuk meg, kloroform oldószerben ($c = 1$ vegyes %).

A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok felvétele Bruker DRX 500 készülékkel történt, belső standardként TMS-t, oldószerként CDCl_3 -ot használva (az egyéb oldószereket a megfelelő adatoknál jelöltük).

A röntgenfelvételeket egyrészt Siemens-Stoe AED 2. (sugárzás: $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71072 \text{ \AA}$)), másrészt Nonius KappaCCD (sugárzás: $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71072 \text{ \AA}$)) készülékkel vették fel. A számítógépes feldolgozás programjai: SHELXL-96, illetve SHELXL-97.

A tömegspektrumok Varian MAT 311A és FAB (3-NBA) AMD Intectra (a nagy felbontású mérések esetén) spektrométerekkel készültek.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Kiesegel 60 (MERCK), 0.2 mm vastagságú lapokat használtunk. A kromatogramokat a következő összetételű reagenssel való lefúvással és azt követő 10 perces 100-120 °C-on történő melegítéssel hívtuk elő: 2.5 g $\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 25 ml 85%-os H_3PO_4 , 25 ml víz. Az R_f -értékek megállapítása 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú UV-fényben észlelt foltok alapján történt. Az R_f -értékeket a következő oldószerrendszerekben határoztuk meg: (A) diklórmétán, (B) kloroform, (C) 50% *tert*-butil-metil-éter / 50% petroléter, (D) 20% *tert*-butil-metil-éter / 80% petroléter, (E) 40% *tert*-butil-metil-éter / 60% petroléter, (F) 60% *tert*-butil-metil-éter / 40% petroléter, (G) 20% diklórmétán / 80% petroléter, (H) 60% diklórmétán / 40% petroléter, (I) 70% etil-acetát / 30% diklórmétán, (J) 2.5% etil-acetát / 97.5% kloroform, (K) 10% etil-acetát / kloroform, (L) metanol, (M) 20% petroléter / 80% diklórmétán.

A reakciótermékek elválasztása, illetve tisztítása 40-63 μm szemcseméretű Kiesegel 60 (MERCK) álló fázissal töltött oszlopon történt.

A vegyületek szén- és hidrogén analízis adatainak számított és mért értékei a hibahatárokon belül megegyeznek egymással.

3. RÉSZLETES KÍSÉRLETI RÉSZ

3.1. A *transz* 16-hidroximetil-3-metoxi- és 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-ol (9a, 10a, 9d, 10d) izomerek előállítása

3.1.1. A 3-metoxi-13 α -*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-on (2b) és a 3-benziloxi-13 α -*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-on (2c) előállítása

20 g (70.3 mmol) 3-metoxi-*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-on (1b), illetve 20 g (56 mmol) 3-benziloxi-*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-on (1c), 200 ml ecetsavanhidrid és 10.8 g (100 mmol), illetve 9.2 g (84 mmol) *o*-feniléndiamin keverékét 117 °C-on, 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd óvatosan jégre öntjük. A kiváló csapadékot leszűrjük, vízzel semlegesre mossuk és szárítjuk. A csapadékot kloroformban feloldjuk, a kloroformos fázist vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers terméket 200 ml metanolban oldjuk, majd 1b esetében 15 g (80 mmol) illetve 1c esetében 12 g (64 mmol) Girard-P reagenst és 15 ml ecetsavanhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Miután fehér kristályok válnak ki az elegyből, híg Na₂CO₃ oldattal semlegesítjük azt, a képződő csapadékot leszűrjük. A csapadékot ezután kloroformban oldjuk, a kloroformos fázist vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk.

3.1.2. A 16-acetoximetilén-3-metoxi-13 α -*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-on (8b) és a 16-acetoximetilén-3-benziloxi-13 α -*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-on (8d) előállítása

25 g (88 mmol) 3-metoxi-13 α -*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-ont (2b), illetve 10 g (28 mmol) 3-benziloxi-13 α -*ösztra*-1,3,5(10)-trién-17-ont (2c) 200 ml, illetve 65 ml vízmentes bezolban oldunk, majd 2b esetében 9.5 g (0.18 mol) illetve 2c esetében 3 g (57 mmol) nátrium-metilátot adunk hozzá, majd 100 ml (1.3 mol) illetve 32 ml

(0.42 mol) frissen desztillált etil-formiátot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 6 órán át 50 °C-on keverjük, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az elegyet 1 l vízzel elhígítjuk, és 100 g jég és 22 ml tömény sósav elegyére öntjük. A kiváló csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 5 g nyers terméket feloldunk 10 ml piridinben, 10 ml (0.11 mol) ecetsavanhidridet adunk hozzá, majd szobahőmérsékleten 5 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet 10 ml tömény kénsav és 100 g jég keverékére öntjük, a kivált csapadékot leszűrjük. A nyers terméket kloroformban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A **8b** termék kloroform / petroléter elegyből kristályosítható.

3.1.3. A 16-acetoximetilén-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**8b**) és a 16-acetoximetilén-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on (**8d**) redukciója

10 g (32 mmol) 16-acetoximetilén-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont (**8b**) illetve 10 g (23 mmol) 16-acetoximetilén-3-benziloxi-1,3,5(10)-trién-17-ont (**8d**) 200 ml metanolban oldunk, majd kis részletekben hozzáadagolunk 8.6 g (160 mmol) vagy 6.2 g (160 mmol) KBH₄-et. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 500 g jégre öntjük, és híg sósavval 3-as pH-ig savanyítjuk. A kiváló cspadékot leszűrjük, savmentesre mossuk és megszáritjuk. A nyers termék a két-két *transz* diol (**9a+10a**, **9d+10d**) keveréke, 6:1 arányban.

3.1.4. A *transz* 16-hidroximetil-3-metoxi- és 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol (**9a**, **10a**, **9d**, **10d**) izomerek szelektív acetilezése

a) A 3-metoxi-diolok (**9a**, **10a**) reakciója

2.3 g 6:1 arányú diolkeveréket (**9a**, **10a**) (7.3 mmol) 10 ml piridinben oldunk, majd cseppenként hozzáadagoljuk 0.7 ml (7.3 mmol) ecetsavanhidrid 15 ml piridinben készült oldatát. A reakcióelegyet 5 órán át állni hagyjuk, majd 12 ml tömény kénsav és 100 g jég keverékére öntjük. A kivált csapadékot leszűrjük, kloroformban oldjuk, a kloroformos oldatot vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A

képződött olajos keveréket oszlopkromatográfiával tisztítjuk, eluensként 5% etil-acetát / 95% kloroform elegyet alkalmazva. Az elválasztás 1.56 g (60%) monoacetátot (**9b**, **10b**), 0.58 g (20%) diacetátot (**9c**, **10c**) és 0.46 g (20%) diolt (**9a**, **10a**) eredményez. A visszamaradó diolkeverék (**9a**, **10a**) a reakcióban újra felhasználható. A monoacetátok (**9b**, **10b**) keverékének ismételt oszlopkromatográfiája hasonló körülmények között mindkét izomert tiszta formában eredményezi, kevés keverék visszamaradása mellett. A monoacetátok Zemplén-szerinti dezacetilezése a megfelelő diolokat (**9a**, **10a**) szolgáltatja. A diacetátok (**9c**, **10c**) hasonló módon végzett elválasztása kizárólag a fő izomert (**9c**) eredményezi tisztán.

b) A 3-benziloxi-diolok (9d**, **10d**) reakciója**

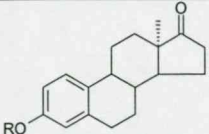
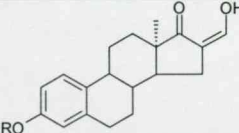
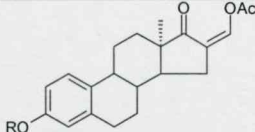
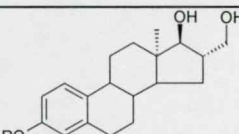
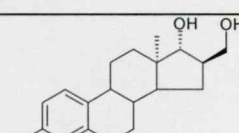
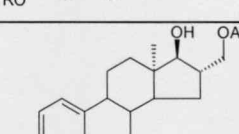
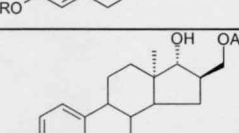
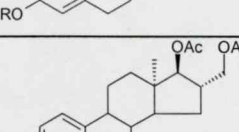
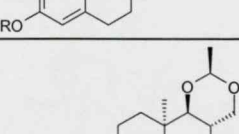
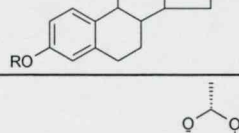
10 g 6:1 arányú diolkeveréket (**9d**, **10d**) (25.5 mmol) 35 ml piridinben oldunk, majd cseppenként hozzáadagoljuk 2.5 ml (25.5 mmol) ecetsavanhidrid 50 ml piridinben készült oldatát. Az elválasztás az a) pontban leírtak szerint történik.

3.1.5. A 16-hidroximetil-3-metoxi-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ol acetaldehyd acetál izomerek (11a**, **12a**) és a 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -ösztro-1,3,5(10)-trién-17-ol acetaldehyd acetál izomerek (**11b**, **12b**) előállítása**

950 mg (3 mmol) 6:1 arányú 3-metoxi- (**9a**, **10a**) vagy 1180 mg (3 mmol) 3-benziloxi-diolkeveréket (**9d**, **10d**) 40 ml diklórmétánban oldunk, majd 2.1 ml (15 mmol) acetaldehyd dietil-acetált és katalitikus mennyiségű *p*-toluol-szulfonsavat adunk hozzá. Harminc perces forralás után a reakcióelegyet vízre öntjük, morfolinnal semlegesítjük, majd diklórmétánnal extraháljuk. Szárítás és bepárlás után oszlopkromatográfiás tisztítást végzünk, diklórmétán eluenssel.

A vegyületek fizikai adatait az I. melléklet tartalmazza.

I. melléklet

Termék	Jele	R	T [%]	O.p. [°C]	R _f	[α] ²⁰ _D	Össz. k. (Mr)
	2c	Bz	98	134-136	0.38 ^a	-31	C ₂₅ H ₂₈ O ₂ (360.50)
	8c	Bz	89	180-182	0.26 ^a	-34	C ₂₆ H ₂₈ O ₃ (388.51)
	8b	Me	94	110-115	0.30 ^b	+55	C ₂₂ H ₂₆ O ₄ (354.45)
	8d	Bz	98	125-128	0.28 ^a	-	C ₂₈ H ₃₀ O ₄ (430.55)
	9a	Me	55	95-97	0.43 ⁱ	+103	C ₂₀ H ₂₈ O ₃ (316.44)
	9d	Bz	53	130-135	0.41 ⁱ	+107	C ₂₆ H ₃₂ O ₃ (392.54)
	10a	Me	9.2	145-149	0.43 ⁱ	-18	C ₂₀ H ₂₈ O ₃ (316.44)
	10d	Bz	8.8	112-116	0.41 ⁱ	+24	C ₂₆ H ₃₂ O ₃ (392.54)
	9b	Me	*	104-105	0.45 ^c	+91	C ₂₂ H ₃₀ O ₄ (358.48)
	9e	Bz		olaj	0.43 ^c	+75	C ₂₈ H ₃₄ O ₄ (434.58)
	10b	Me		olaj	0.45 ^c	+19	C ₂₂ H ₃₀ O ₄ (358.48)
	10e	Bz		65-67	0.40 ^c	+17	C ₂₈ H ₃₄ O ₄ (434.58)
	9c	Me	10	olaj	0.78 ^a	+37	C ₂₄ H ₃₂ O ₅ (400.52)
	11a	Me	78	126-128	0.38 ^a	+139	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ (342.48)
	11b	Bz	79	olaj	0.36 ^a	-	C ₂₈ H ₃₄ O ₃ (418.58)
	12a	Me	10	125-135	0.38 ^a	+68	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ (342.48)

* A **9b+10b**, illetve a **9e+10e** össztermelése 60-60%.

II. melléklet

Az *epi*-öszttron sorba tartozó szteroid-diolok, -acetátok és -acetálok NMR- és MS-adatai

2c

^1H NMR δ ppm 1.05(s, 3H, 18-H₃), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 5.01(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.68(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.76(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, 4'-H), 7.36(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.40(d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 21.0, 25.1(C-18), 28.2, 28.4, 30.3, 32.1, 33.4, 41.4, 41.5, 49.4, 50.1(C-13), 70.0(3-benzil-CH₂), 112.6(C-2), 114.7(C-4), 126.8(C-4'), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-1), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.2(C-10), 137.3(C-1'), 138.0(C-5), 156.8(C-3), 121.4(C-17).

MS (70 eV); m/z (%): 360(100, M⁺), 91(84).

8b

^1H NMR δ ppm 1.06(s, 3 H, 18-H₃), 2.25(s, 3 H, Ac-H₃), 2.81(m, 2 H, 6-H₂), 3.75(s, 3 H, 3-OMe), 6.58(d, 1 H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.68(dd, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 8.17(s, 1 H, 16a-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.7(Ac-Me), 25.3(C-18), 26.1, 28.1, 28.3, 30.3, 31.9, 41.3, 42.7, 46.9, 51.1(C-13), 55.2(3-OMe), 111.6(C-2), 113.6(C-4), 119.6(C-16), 126.8(C-1), 131.9(C-10), 137.9(C-5), 141.1(C-16a), 157.5(C-3), 167.1(Ac-CO), 209.2(C-17).

MS (70 eV); m/z (%): 354(100, M⁺), 312(82), 227(12), 173(19), 147(12), 43(52).

8c

^1H NMR δ ppm 1.11(s, 3H, 18-H₃), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 5.02(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.68(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.09(s, 1H, 16a-H), 7.18(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, 4'-H), 7.37(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.41(d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm (DMSO-d₆) 25.0(C-18), 25.1, 26.6(2C), 29.7, 31.5, 40.6, 42.1, 46.3, 49.6(C-13), 68.9(3-benzil-CH₂), 111.3(C-16), 112.3(C-2), 114.2(C-4), 126.5(C-4'), 127.3(2C, C-2' és C-6'), 127.5(C-1), 128.2(2C, C-3' és C-5'), 131.9(C-10), 137.2(C-1'), 137.6(C-5), 151.4(C-16a), 156.0(C-3), 207.6 (C-17).

MS (70 eV); m/z (%): 388 (74) [M⁺], 91 (100).

8d

^1H NMR δ ppm 1.06(s, 3H, 18-H₃), 2.23(s, 3H, Ac-H₃), 2.80(m, 2H, 6-H₂), 5.00(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.67(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.75(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$, 4'-H), 7.36(t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.40(d, 2H, $J=7.4\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H), 8.18(s, 1H, 16a-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.6(Ac-CH₃), 25.3(C-18), 26.1, 28.1, 28.3, 30.2, 31.9, 41.3, 42.7, 46.9, 51.1(C-13), 70.0(3-benzil-CH₂), 112.5(C-2), 114.6(C-4), 119.6(C-16), 126.8(C-4'), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-1), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.2(C-10), 137.3(C-1'), 137.9(C-5), 141.2(C-16a), 156.8(C-3), 167.1(Ac-CO), 209.2 (C-17).

9a

^1H NMR δ ppm 1.10(s, 3 H, 18- H_3), 2.78(m, 2 H, 6- H_2), 3.57(d, 1 H, $J=8.3\text{Hz}$, 17-H), 3.66(dd, 1H, $J=10.1\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$) és 3.81(dd, 1 H, $J=10.1\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$): 16a- H_2 , 3.76(s, 3 H, 3-OMe), 6.58(d, 1 H, $J=2.7$, 4-H), 6.72(dd, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.14(d, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm (DMSO- d_6) 28.1, 28.4, 29.3(C-18), 29.4, 30.0, 30.4, 39.0, 40.2, 43.1(C-13); 48.4, 50.6, 54.8(C-3OMe), 63.8(C-16a), 82.3(C-17), 111.8(C-2), 112.8(C-4), 127.2(C-1), 133.3(C-10), 137.5(C-5), 156.7(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 316(100, M^+), 297(2), 227(3), 186(10), 147(4).

9b

^1H NMR δ ppm 1.07(s, 3 H, 18- H_3), 2.06(s, 3 H, Ac- H_3), 2.78(m, 2 H, 6- H_2), 3.49(d, 1 H, $J=7.5\text{Hz}$, 17-H), 3.76(s, 3 H, 3-OMe), 4.12(dd, 1 H, $J=11.0\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$) és 4.19(dd, 1 H, $J=11.0\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$): 16a- H_2 , 6.58(d, 1 H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.15(d, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.9(Ac-Me), 27.8, 28.8, 29.0(C-18), 29.1, 29.3, 30.3, 38.5, 40.8, 43.5(C-13), 44.9, 50.2, 55.1(3-OMe), 66.9(C-16a), 84.4(C-17), 111.9(C-2), 113.2(C-4), 127.5(C-1), 133.6(C-10), 137.8(C-5), 157.2(C-3), 171.3(Ac-CO).

MS (70 eV); m/z (%): 358(100, M^+), 227(4), 212(5), 186(9), 147(6), 43(4).

9c

^1H NMR δ ppm 1.08(s, 3 H, 18- H_3), 1.99(s, 3 H, 17-Ac- H_3), 2.04(s, 3 H, 16a-Ac- H_3), 2.82(m, 2 H, 6- H_2), 3.76(s, 3 H, 3-OMe), 4.14(dd, 2 H, $J=6.3\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 16a- H_2), 4.80(d, 1 H, $J=5.3\text{Hz}$, 17-H), 6.62(d, 1 H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.7(Ac-Me), 21.1(Ac-Me), 28.4, 29.0, 29.5, 29.7(C-18), 30.4, 33.0, 40.5, 40.7, 44.0(C-13), 44.7, 51.9, 55.1(3-OMe), 66.3(C-16a), 84.6(C-17), 111.8(C-2), 113.4(C-4), 127.1(C-1), 132.7(C-10), 138.1(C-5), 157.4(C-3), 170.4(Ac-CO), 170.8(Ac-CO).

9d

^1H NMR δ ppm 1.10(s, 3H, 18- H_3), 2.78(m, 2H, 6- H_2), 3.57(d, 1H, $J=8.2$ Hz, 17-H), 3.66(t, 1H, $J=10.1$ Hz) és 3.81(dd, 1H, $J=10.1\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$): 16a- H_2 , 5.02(s, 2H, 3-benzil- H_2), 6.67(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 2-H), 7.14(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, 4'-H), 7.37(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.41(d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm (DMSO- d_6) 27.9, 28.1, 29.2(C-18), 29.3, 29.6, 29.7, 38.9, 40.2, 43.0, 48.3, 50.5, 63.7(C-16a), 68.9(3-benzil- CH_2), 82.3(C-17), 112.5(C-2), 113.9(C-4), 127.1(C-4'), 127.3(2C, C-2' és C-6'), 127.5(C-1), 128.2(2C, C-3' és C-5'), 133.6(C-10), 137.3(C-1'), 137.5(C-5), 155.8 (C-3).

9e

^1H NMR δ ppm 1.06(s, 3H, 18-H₃), 2.06(s, 3H, Ac-H₃), 2.78(m, 2H, 6-H₂), 3.49(d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$, 17-H), 4.12(dd, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$) és 4.19(dd, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$): 16a-H₂, 5.01(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.67(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.14(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H), 7.29(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$, 4'-H), 7.36(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.40(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.9(Ac-CH₃), 27.9, 28.9, 29.0(2C), 29.1(C-18), 30.3, 38.6, 40.9, 43.6(C-13), 45.0, 50.3, 66.9(C-16a), 70.0(3-benzil-CH₂), 84.6(C-17), 112.8(C-2), 114.3(C-4), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.5(C-4'), 127.8(C-1), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 134.0(C-10), 137.4(C-1'), 137.9(C-5), 156.5(C-3), 171.2 (Ac-CO).

MS (70 eV); m/z (%): 434(100, M⁺), 91(75).

10a

^1H -NMR δ ppm 0.98(s, 3 H, 18-H₃), 2.79(m, 2 H, 6-H₂), 3.60 és 3.78(2xt, 2x1H, $J=8.1\text{Hz}$, 16a-H₂), 3.94(d, 1 H, $J=7.9\text{Hz}$, 17-H), 6.60(d, 1 H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.20(d, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm (DMSO-d₆) 23.4(C-18), 26.2, 27.8, 28.1, 29.9, 32.8, 41.8, 42.2, 43.4(C-13), 45.0, 48.4, 54.8(C-3OMe), 63.7(C-16a), 73.1(C-17), 111.6(C-2), 113.2(C-4), 126.6(C-1), 132.1(C-10), 137.8(C-5), 156.9(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 316(100, M⁺), 212(5), 186(16), 147(8), 121(4), 91(3).

10b

^1H NMR δ ppm 0.98(s, 3 H, 18-H₃), 2.03(s, 3H, Ac-H₃), 2.79(m, 2 H, 6-H₂), 3.78(s, 3 H, 3-OMe), 3.94(m, 1 H, 17-H), 4.10(dd, 1 H, $J=10.9\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$) és 4.20(dd, 1 H, $J=10.9\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$): 16a-H₂, 6.62(d, 1 H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.73(dd, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.23(d, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.8(Ac-Me), 22.9(C-18), 26.5, 28.1, 28.3, 30.4, 33.0, 42.1, 42.3, 43.2, 43.8(C-13), 48.7, 55.0(3-OMe), 67.5(C-16a), 75.8(C-17), 111.7(C-2), 113.5(C-4), 126.8(C-1), 132.1(C-10), 137.9(C-5), 157.3(C-3), 171.1(Ac-CO).

MS (70 eV); m/z (%): 358(100, M⁺), 227(3), 186(7), 147(4), 84(10), 49(12).

10c

^1H NMR δ ppm 1.01(s, 3 H, 18-H₃), 1.99(s, 3 H, 17-Ac-H₃), 2.06(s, 3 H, 16a-Ac-H₃), 2.81(m, 2 H, 6-H₂), 3.75(s, 3 H, 3-OMe), 4.05(dd, 2 H, $J=6.3\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 16a-H₂), 5.29(d, 1 H, $J=5.3\text{Hz}$, 17-H), 6.60(d, 1 H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

10d

^1H NMR δ ppm 0.99(s, 3H, 18-H₃), 2.78(m, 2H, 6-H₂), 3.61(t, 1H, $J=9.2\text{Hz}$) és 3.81(dd, 1H, $J=9.2\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$): 16a-H₂, 3.96(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, 17-H), 5.02(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.69(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, 4'-H), 7.37(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.41(d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 23.4(C-18), 26.1, 27.8, 28.0, 29.9, 32.8, 41.8, 42.1, 43.3, 44.9, 48.4, 63.6(C-16a), 68.9(3-benzil-CH₂), 73.0(C-17), 112.3(C-2), 114.2(C-4), 126.6(C-4'), 127.3(2C, C-2' és C-6'), 127.5(C-1), 128.2(2C, C-3' és C-5'), 132.4(C-10), 137.3(C-1'), 137.8(C-5), 156.0(C-3).

10e

^1H NMR δ ppm 0.96(s, 3H, 18-H₃), 2.00(s, 3H, Ac-H₃), 2.78(m, 2H, 6-H₂), 3.88(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, 17-H), 4.13(m, 2H, 16a-H₂), 5.00(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.68(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H), 7.29(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$, 4'-H), 7.35(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.40(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.9(Ac-CH₃), 22.9(C-18), 26.5, 28.1, 28.3, 30.5, 33.0, 42.2, 42.4, 43.2, 43.9(C-13), 48.7, 67.6(C-16a), 70.0(3-benzil-CH₂), 76.1(C-17), 112.6(C-2), 114.6(C-4), 126.9(C-4'), 127.3(2C, C-2' és C-6'), 127.7(C-1), 128.4(2C, C-3' és C-5'), 132.5(C-10), 137.3(C-1'), 138.0(C-5), 156.5(C-3), 171.1 (Ac-CO).

MS (70 eV); m/z (%): 434 (100) [M^+], 91 (69).

11a

^1H NMR δ ppm 1.25(s, 3 H, 18-H₃), 1.35(d, 3 H, $J=5.1\text{Hz}$, acetál-H₃), 2.74(m, 2 H, 6-H₂), 3.02(d, 1 H, $J=10.7\text{Hz}$, 17-H), 3.46(t, 1 H, $J=10.5\text{Hz}$) és 4.24(dd, 1 H, $J=10.5\text{Hz}$, $J=4.4\text{Hz}$): 16a-H₂, 3.76(s, 3 H, 3-OMe), 4.66(q, 1 H, $J=5.1\text{Hz}$, acetál-H), 6.56(d, 1 H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1 H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.11(d, 1 H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.8(acetál-Me), 24.4, 25.8, 27.3(C-18), 27.5, 29.3, 30.2, 35.7, 36.1, 40.5, 40.8(C-13), 49.3, 55.1(3-OMe), 72.7(C-16a), 91.9(C-17), 99.6(OCO), 112.3(C-2), 113.0(C-4), 128.0(C-1), 134.6(C-10), 137.4(C-5), 157.1(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 342(100, M^+), 298(5), 227(8), 186(9), 147(6), 121(2).

12a

^1H NMR δ ppm 1.03(s, 3 H, 18-H₃), 1.36(d, 3 H, $J=5.0\text{Hz}$, acetál-H₃), 2.77(m, 2 H, 6-H₂), 3.13(d, 1 H, $J=10.0\text{Hz}$, 17-H), 3.48(t, 1 H, $J=10.3\text{Hz}$) és 4.26(dd, 1 H, $J=10.3\text{Hz}$, $J=3.8\text{Hz}$, 16a-H₂), 3.77(s, 3 H, 3-OMe), 4.67(q, 1 H, $J=5.0\text{Hz}$, acetál-H), 6.58(d, 1 H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1 H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.8(acetál-Me), 23.9(C-18), 26.8, 28.3(2C), 30.3, 33.0, 37.2, 39.5, 40.4(C-13), 43.9, 50.0; 55.2(3-OMe), 73.2(C-16a), 88.5(C-17), 99.7(OCO), 112.0(C-2), 113.3(C-4), 127.8(C-1), 133.4(C-10), 137.7(C-5), 157.2(C-3).

III. melléklet

9b kristálytani adatai:

Crystal data and structure refinement:

Empirical formula	C ₂₂ H ₃₀ O ₄	
Formula weight	358.46	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2	
Unit cell dimensions	a = 22.849(5) Å,	alpha = 90 deg.
	b = 7.3402(15) Å,	beta = 126.02(3) deg.
	c = 14.262(3) Å,	gamma = 90 deg.
Volume, Z	1934.7(7) Å ³ , 4	
Density (calculated)	1.231 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.083	
F(000)	776	
Crystal size	0.50 x 0.30 x 0.20 mm	
Theta range for data collection	2.86 to 29.34 deg.	
Limiting indices	-30<=h<=-25, 0<=k<=9, 0<=l<=19	
Reflections collected	2704	
Independent reflections	2570	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2704 / 1 / 239	
Goodness-of-fit on F ²	1.043	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0859	
R indices (all data)	R1 = 0.0341, wR2 = 0.0874	
Absolute structure parameter	-0.3(9)	
Largest diff. Peak and hole	0.224 and -0.192 eÅ ⁻³	

11a kristálytani adatai:

Crystal data and structure refinement:

Empirical formula	$C_{22}H_{30}O_3$	
Formula weight	342.46	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	$P2(1)2(1)2(1)$	
Unit cell dimensions	$a = 7.0661(14)$ Å, $b = 8.1292(16)$ Å, $c = 32.543(7)$ Å,	alpha = 90 deg. beta = 90 deg. gamma = 90 deg.
Volume, Z	$1869.3(6)$ Å ³ , 4	
Density (calculated)	1.217 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.079	
F(000)	744	
Crystal size	0.30 x 0.20 x 0.20 mm	
Theta range for data collection	1.25 to 27.00 deg.	
Limiting indices	$0 \leq h \leq 8$, $0 \leq k \leq 10$, $0 \leq l \leq 40$	
Reflections collected	2300	
Independent reflections	2266	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2300/0/230	
Goodness-of-fit on F^2	1.302	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0462$, $wR2 = 0.1093$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0480$, $wR2 = 0.1170$	
Absolute structure parameter	-0.3(19)	
Largest diff. Peak and hole	0.263 and -0.186 eÅ ⁻³	

3.2. A 16-hidroximetil-3-metoxi-13 α -öszttra-1,3,5,(10)-trién-17-ol (9a, 10a) és a 16-hidroximetil-3-benziloxi-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol (9d, 10d) izomerek szelektív halogénezése és tozilezése

3.2.1. A 16-klórmetil-3-metoxi-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16a, 17a) előállítása

950 mg (3 mmol) 6:1 arányú diolkeveréket (9a, 10a) 20 ml széntetrakloridban szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz 0.8 g (3 mmol) trifenil-foszfint adunk. A reakcióelegyet 36 órán át tartó forralás után bepároljuk. A 6:1 arányú termékkeveréket oszlopkromatográfiával, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% petroléter eluenssel választjuk szét. A szétválasztás mindkét izomert (16a, 17a) tiszta formában eredményezi, kevés keverék visszamaradása mellett.

3.2.2. A 16-brómmetil-3-metoxi-13 α -öszttra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16b, 17b) előállítása

950 mg (3 mmol) 6:1 arányú diolkeveréket (9a, 10a) 30 ml diklórmétánban oldunk, 1490 mg (4.5 mmol) szén-tetrabromidot, majd jeges hűtés közben, 1572 mg (6 mmol) trifenil-foszfint adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A 6:1 arányú termékkeveréket oszlopkromatográfiával, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% petroléter eluenssel választjuk szét. A szétválasztás mindkét izomert (16b, 17b) tiszta formában eredményezi, kevés keverék visszamaradása mellett.



3.2.3. A 16-jódmetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16c, 17c) és a 16-jódmetil-3-benziloxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16d, 17d) előállítása

a) A 3-metoxi-diolok (9a, 10a) reakciója

1572 mg (6 mmol) trifenil-foszfint, 408 mg (6 mmol) imidazolt, 760 mg (6 mmol) jódot és 950 mg (3 mmol) 6:1 arányú diolkeveréket (9a, 10a) oldunk 30 ml diklórmétánban. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, vízre öntjük, diklórmétánnal extraháljuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A 6:1 arányú termékkeveréket oszlopkromatográfiával, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% petroléter eluenssel választjuk szét. A szétválasztás mindkét izomert (16c, 17c) tiszta formában eredményezi, kevés keverék visszamaradása mellett.

b) A 3-benziloxi-diolok (9d, 10d) reakciója

A-módszer: 6.5 g (25 mmol) trifenil-foszfint, 1.7 g (25 mmol) imidazolt, 3.2 g (25 mmol) jódot és 5 g (13 mmol) 6:1 arányú diolkeveréket (9d, 10d) 150 ml diklórmétánban oldunk. A továbbiakban a fentiek szerint járunk el.

B-módszer: 6.6 g (25 mmol) difenil-2-piridil-foszfint, 1.7 g (25 mmol) imidazolt, 3.2 g (25 mmol) jódot és 5 g (13 mmol) 6:1 arányú diolkeveréket (9d, 10d) 150 ml diklórmétánban oldunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, 150 ml vízre öntjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist a difenil-2-piridil-foszfin oxid eltávolítása céljából 150 ml 2 M-os sósav oldattal, majd 2x150 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepároljuk. A 6:1 arányú termékkeveréket oszlopkromatográfiával, 50% CH₂Cl₂ / 50% petroléter eluenssel választjuk szét. A szétválasztás mindkét izomert (16d, 17d) tiszta formában eredményezi, kevés keverék visszamaradása mellett. A 16d vegyület petroléterből, a 17d pedig metanolból kristályosítható.

3.2.4. A 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol izomerek (16e, 17e) előállítása

950 mg (3 mmol) 6:1 arányú diolkeveréket (9a, 10a) 4.5 ml piridinben oldunk, majd jeges hűtés mellett cseppenként hozzáadjuk 855 mg (4.5 mmol) *p*-toluolszulfonsav-klorid 4.5 ml piridinben készült oldatát. 24 órás keverést követően a reakcióelegyet 3 ml tömény kénsav és 150 g jég keverékére öntjük. A leszűrt és megszáritott csapadékot (6:1 arányú monotozilát-keverék (16e, 17e) és ditozilát 16l) oszlopkromatográfiával, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% petroléter eluenssel tisztítjuk. A szétválasztás mindkét izomert tiszta (16e, 17e) formában eredményezi, kevés keverék visszamaradása mellett.

3.2.5. A 16-halometil- és a 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-acetát izomerek (16f,g,j,k) előállítása

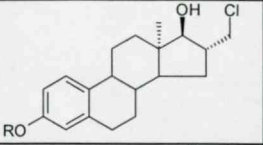
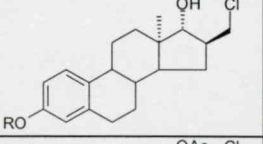
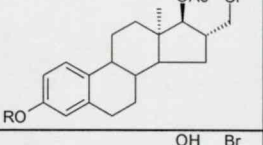
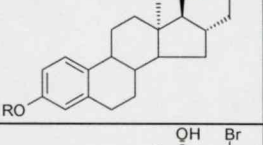
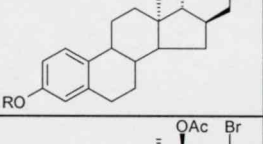
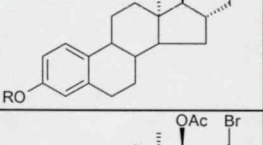
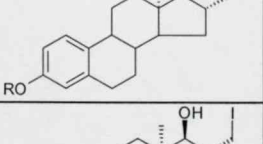
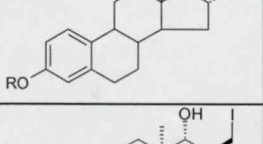
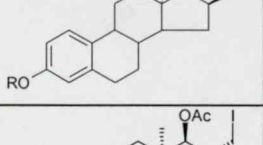
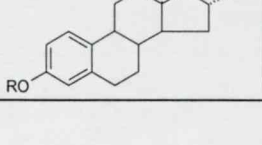
170 mg (0.5 mmol) 16a, 190 mg (0.5 mmol) 16b, 215 mg (0.5 mmol) 16c vagy 235 mg (0.5 mmol) 16e 2 ml piridinben oldunk, majd hozzáadjuk 2 ekvivalens ecetsav-anhidrid 1 ml piridinben készült oldatát. Egy éjszakán át tartó keverés után a reakcióelegyet 1 ml tömény kénsav és 10 g jég keverékére öntjük, kloroformmal extraháljuk, szárítjuk, majd bepároljuk. Az átkristályosítások petroléterrel (16f,g) vagy aceton / petroléter eleggyel (16k) végezhetők.

3.2.6. A 16 α -brómmetil-3-hidroxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -acetát (16h) előállítása

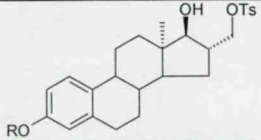
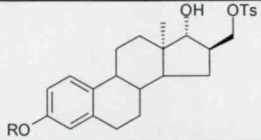
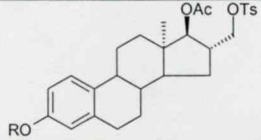
500 mg (1.3 mmol) diolt (9a) 10 ml diklórmétánban oldunk, hozzácsepegtetünk 2.5 ml 33%-os HBr / CH₃COOH reagenst és az oldatot 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet vízre öntjük, diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázist vízzel savmentesre mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk majd bepároljuk. A terméket (20) oszlopkromatográfiával, diklórmétán eluenssel tisztítjuk.

A vegyületek fizikai adatait a IV. melléklet tartalmazza.

IV. melléklet

Termék	Jele	R	T [%]	O.p. [°C]	R _f	[α] ²⁰ _D	Össz. k. (M _r)
	16a	Me	78	olaj	0.20 ^d	+85	C ₂₀ H ₂₇ ClO ₂ (334.88)
	17a	Me		110-114	0.15 ^d	+53	C ₂₀ H ₂₇ ClO ₂ (334.88)
	16f	Me	81	75-77	0.19 ^h	+51	C ₂₂ H ₂₉ ClO ₃ (376.93)
	16b	Me	86	olaj	0.20 ^d	+66	C ₂₀ H ₂₇ BrO ₂ (379.33)
	17b	Me		113-115	0.18 ^d	+26	C ₂₀ H ₂₇ BrO ₂ (379.33)
	16g	Me	86	73-76	0.25 ^h	+62	C ₂₂ H ₂₉ BrO ₃ (421.38)
	16h	H	65	123-126	0.88 ^l	+58	C ₂₁ H ₂₇ BrO ₃ (407.35)
	16c	Me	†	olaj	0.23 ^d	+73	C ₂₀ H ₂₇ IO ₂ (426.33)
	16d	Bz		88-89	0.40 ^t	+61	C ₂₆ H ₃₁ IO ₂ (502.44)
	17c	Me		98-100	0.18 ^d	+35	C ₂₀ H ₂₇ IO ₂ (426.33)
	17d	Bz		113-116	0.25 ^t	-	C ₂₆ H ₃₁ IO ₂ (502.44)
	16j	Me	84	olaj	0.23 ^t	+51	C ₂₂ H ₂₉ IO ₃ (468.38)

† Termelési százalék: **16c+17c**: 95%, **16d+17d**: 95%.

Termék	Jele	R	T [%]	O.p. [°C]	R _f	[α] ²⁰ _D	Össz. k. (M _r)
	16e	Me	88	olaj	0.19 ^e	+57	C ₂₇ H ₃₄ O ₅ S (470.62)
	17e	Me		129-131	0.16 ^e	-5	C ₂₇ H ₃₄ O ₅ S (470.62)
	16k	Me	87	124-125	0.15 ^a	+17	C ₂₉ H ₃₆ O ₆ S (512.66)

V. melléklet

A 16-halo-, illetve 16-toziloximetil-vegyületek NMR- és MS-adatai

16a

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.08(s, 3H, 18-H₃), 2.78(m, 2H, 6-H₂), 3.55(d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, 17-H), 3.63(dd, 1H, $J=10.7\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$) és 3.68(dd, 1H, $J=10.7\text{Hz}$, $J=5.9\text{Hz}$): 16a-H₂, 3.76(s, 3H, 3-OMe), 6.58(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.15(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 27.9, 28.8, 29.2(C-18), 29.4, 30.3, 30.4, 38.7, 41.0, 43.7(C-13), 48.0, 48.1, 50.3, 55.2(3-OCH₃), 84.9(C-17), 112.0(C-2), 113.3(C-4), 127.5(C-1), 133.5(C-10), 137.9(C-5), 157.3(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 336(31, $M^+ + 2$), 334(100, M^+), 212(8), 186(28), 173(16), 147(13), 121(6), 91(6), 57(11).

16b

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.07(s, 3H, 18-H₃), 2.77(m, 2H, 6-H₂), 3.49(m, 2H, 17-H and 16a-H), 3.56(dd, 1H, $J=9.9\text{Hz}$, $J=5.9\text{Hz}$, 16a-H), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 6.58(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.14(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 27.9, 28.9, 29.3(C-18), 29.5, 30.4, 31.7, 37.5, 38.7, 41.0, 43.9(C-13), 48.0, 50.4, 55.2(3-OCH₃), 85.7(C-17), 112.0(C-2), 113.3(C-4), 127.5(C-1), 133.6(C-10), 137.9(C-5), 157.3(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 380(98, $M^+ + 2$), 378(100, M^+), 212(15), 186(30), 173(21), 147(17), 57(14).

16c

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.10(s, 3H, 18-H₃), 2.79(m, 2H, 6-H₂), 3.26(dd, 1H, $J=9.4\text{Hz}$, $J=7.1\text{Hz}$, 16a-H), 3.42(m, 2H, 16a-H és 17-H), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 6.60(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 12.0(C-16a), 27.8, 28.9, 29.3(C-18), 29.4, 30.4, 33.8, 38.5, 41.1, 44.1(C-13), 47.8, 50.2, 55.3(3-OCH₃), 86.9(C-17), 112.1(C-2), 113.3(C-4), 127.6(C-1), 133.6(C-10), 137.9(C-5), 157.3(C-3).

16d

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 1.08(s, 3H, 18-H₃), 2.77(m, 2H, 6-H₂), 3.24(dd, 1H, $J = 9.5\text{Hz}$, $J = 7.1\text{Hz}$, 16a-H), 3.39(átfedő multiplettek, 2H, 16a-H és 17-H), 5.01(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.67(d, 1H, $J = 2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$, $J = 2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.14(d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$, 4'-H), 7.36(t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.41(d, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

$^{13}\text{C NMR}$ δ ppm 11.8(C-16a), 27.8, 28.8, 29.2(C-18), 29.3, 30.3, 33.7, 38.5, 41.0, 44.1(C-13), 47.7, 50.2, 70.0(3-benzil-CH₂), 86.8(C-17), 112.8(C-2), 114.3(C-4), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.5(C-4'), 127.8(C-1), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 133.9(C-10), 137.9(2C, C-1' és C-5), 156.5 (C-3).

MS (70 eV) m/z (%): 502(78, M^+), 377(10), 91(100).

16e

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.02(s, 3H, 18-H₃), 2.44(s, 3H, Ts-Me), 2.75(m, 2H, 6-H₂), 3.47(m, 1H, 17-H), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 4.10(m, 2H, 16a-H₂), 6.57(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.69(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.13(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.33(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.78(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 21.6(Ts-CH₃), 27.8, 28.8, 28.9, 29.0(C-18), 29.1, 30.3, 38.5, 40.8, 43.5(C-13), 45.2, 50.2, 55.2(3-OCH₃), 72.6(C-16a), 83.5(C-17), 112.0(C-2), 113.2(C-4), 127.5(C-1), 127.9(2C, C-2' és C-6'), 129.8(2C, C-3' és C-5'), 133.1(C-1'), 133.5(C-10), 137.8(C-5), 144.8(C-4'), 157.2(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 470(100, M⁺), 316(22), 298(43), 213(17), 186(29), 147(22), 91(27).

16f

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.09(s, 3H, 18-H₃), 2.00(s, 3H, Ac-Me), 2.82(m, 2H, 6-H₂), 3.58(dd, 1H, $J=10.7\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$) és 3.73(dd, 1H, $J=10.7\text{Hz}$, $J=5.4\text{Hz}$): 16a-H₂, 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.75(d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$, 17-H), 6.62(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 21.2(Ac-CH₃), 28.4, 29.0, 29.9(C-18), 30.4, 30.9, 33.0, 40.6, 40.7, 44.2(C-13), 47.9, 48.0, 51.8, 55.1(3-OCH₃), 85.1(C-17), 111.9(C-2), 113.4(C-4), 127.2(C-1), 132.7(C-10), 138.1(C-5), 157.4(C-3), 170.7(Ac-CO).

MS (70 eV); m/z (%): 378(33, M⁺+2), 376(100, M⁺), 186(18), 147(11), 91(5), 43(20).

16g

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.10(s, 3H, 18-Me), 2.01(s, 3H, Ac-Me), 2.82(m, 2H, 6-H₂), 3.43(dd, 1H, $J=9.7\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$) és 3.64(dd, 1H, $J=9.8\text{Hz}$, $J=5.4\text{Hz}$): 16a-H₂, 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.72(d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$, 17-H), 6.62(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 21.3(Ac-CH₃), 28.4, 29.0, 30.0(C-18), 30.4, 32.2, 33.1, 36.8, 40.6, 40.7, 44.4(C-13), 47.9, 51.8, 55.2(3-OCH₃), 85.8(C-17), 111.9(C-2), 113.4(C-4), 127.2(C-1), 132.6(C-10), 138.1(C-5), 157.4(C-3), 170.8(Ac-CO).

16h

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.10(s, 3H, 18-Me), 2.02(s, 3H, Ac-Me), 2.78(m, 2H, 6-H₂), 3.44(dd, 1H, $J=9.5\text{Hz}$, $J=8.1\text{Hz}$) és 3.62(dd, 1H, $J=9.8\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$): 16a-H₂, 4.74(d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$, 17-H), 5.39(s, 1H, OH), 6.56(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.65(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.13(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 21.3(Ac-CH₃), 28.3, 29.0, 30.0(C-18), 30.2, 32.2, 33.0, 36.7, 40.6, 40.7, 44.4(C-13), 47.8, 51.8, 86.0(C-17), 113.0(C-2), 115.0(C-4), 127.4(C-1), 132.6(C-10), 138.3(C-5), 153.4(C-3), 171.2(Ac-CO).

16i

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.11(s, 3H, 18-H₃), 2.01(s, 3H, Ac-Me), 2.82(m, 2H, 6-H₂), 3.20(t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$) és 3.45(dd, 1H, $J=9.6\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$): 16a-H₂, 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.65(d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$, 17-H), 6.62(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.18(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 10.4(C-16a), 21.3(Ac-CH₃), 28.4, 28.9, 30.1(C-18), 30.4, 33.0, 34.4, 40.6, 40.7, 44.8(C-13), 48.0, 51.8, 55.2(3-OCH₃), 86.7(C-17), 111.9(C-2), 113.4(C-4), 127.2(C-1), 132.7(C-10), 138.1(C-5), 157.4(C-3), 170.8(Ac-CO).

MS (70 eV); m/z(%): 468(100, M⁺), 281(7), 186(13), 173(18), 147(17), 86(10), 43(23).

16k

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.00(s, 3H, 18-H₃), 1.96(s, 3H, Ac-Me), 2.45(s, 3H, Ts-Me), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 4.07(dd, 1H, $J=9.7\text{Hz}$, $J=7.3\text{Hz}$) és 4.17(dd, 1H, $J=9.7\text{Hz}$, $J=5.4\text{Hz}$): 16a-H₂, 4.60(d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$, 17-H), 6.62(d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$, 2-H), 7.18(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.35(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.79(dd, 2H, $J=6.6\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 21.2(Ac-CH₃), 21.6(Ts-CH₃), 28.4, 29.0, 29.7, 29.8 (C-18), 30.4, 32.9, 40.4, 40.6, 44.0(C-13), 45.2, 51.7, 55.2(3-OCH₃), 72.3(C-16a), 83.9(C-17), 111.9(C-2), 113.4(C-4), 127.2(C-1), 127.9(2C, C-2' és C-6'), 129.8(2C, C-3' és C-5'), 132.6(C-10), 133.0(C-1'), 138.1(C-5), 144.7(C-4'), 157.4(C-3), 170.7(Ac-CO).

MS (70 eV); m/z(%): 512(100, M⁺), 452(6), 280(11), 186(16), 173(13), 91(8), 43(8).

17a

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 0.98(s, 3H, 18-H₃), 2.80(m, 2H, 6-H₂), 3.65(d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, 16a-H₂), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 3.94(m, 1H, 17-H), 6.60(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 23.1(C-18), 26.6, 28.4, 29.3, 30.5, 33.2, 42.2, 43.1, 44.2, 45.5, 48.6, 49.0, 55.2(3-OCH₃), 76.5(C-17), 111.8(C-2), 113.6(C-4), 126.9(C-1), 132.2(C-10), 138.2(C-5), 157.5(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 336(30, M⁺+2), 334(100, M⁺), 306(3), 247(4), 212(11), 186(29), 147(18), 134(9), 91(7), 41(6).

17b

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.97(s, 3H, 18-H₃), 2.79(m, 2H, 6-H₂), 3.54(m, 2H, 16a-H₂), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 3.89(d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, 17-H), 6.59(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.69(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.22(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 23.2(C-18), 26.6, 28.4, 30.5, 30.7, 33.2, 38.9, 42.2, 43.3, 44.4(C-13), 45.4, 48.5, 55.2(3-OCH₃), 77.6(C-17), 111.9(C-2), 113.7(C-4), 127.0(C-1), 132.2(C-10), 138.2(C-5), 157.6(C-3).

17c

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 0.98(s, 3H, 18-H₃), 2.80(m, 2H, 6-H₂), 3.29(dd, 1H, $J=9.6\text{Hz}$, $J=7.0\text{Hz}$) és 3.39(dd, 1H, $J=9.6\text{Hz}$, $J=6.1\text{Hz}$): 16a-H₂, 3.77(m, 4H, 17-H and 3-OMe), 6.61(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.22(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 14.4(C-16a), 23.3(C-18), 26.6, 28.2, 30.4, 32.5, 33.2, 42.0, 43.3, 44.4(C-13), 45.2, 48.0, 55.1(3-OCH₃), 78.8(C-17), 111.7(C-2), 113.5(C-4), 126.9(C-1), 132.1(C-10), 138.1(C-5), 157.3(C-3).

MS (70 eV); m/z(%): 426(100, M⁺), 281(4), 212(7), 186(8), 173(13), 147(15).

17d

^1H NMR δ ppm 0.98(s, 3H, 18-H₃), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 3.29(dd, 1H, $J = 9.4\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$) és 3.40(dd, 1H, $J = 9.4\text{Hz}$, $J = 5.6\text{Hz}$): 16a-H₂, 3.75(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 17-H), 5.02(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.70(d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, $J = 2.3\text{Hz}$, 2-H), 7.21(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$, 4'-H), 7.37(t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.41(d, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 14.0(C-16a), 23.4(C-18), 26.6, 28.3, 30.5, 32.8, 33.4, 42.2, 43.4, 44.6(C-13), 45.4, 48.3, 70.0(3-benzil-CH₂), 79.1(C-17), 112.7(C-2), 114.7(C-4), 127.0(C-4'), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-1), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.5(C-10), 137.4(C-1'), 138.3(C-5) és 156.8 (C-3).

MS (70 eV) m/z (%): 502(86, M⁺), 91 (100).

17e

^1H -NMR δ ppm 0.93(s, 3H, 18-H₃), 2.37(s, 3H, Ts-Me), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 3.79(m, 1H, 17-H), 4.11(m, 2H, 16a-H₂), 6.59(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.18(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.23(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.73(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C -NMR δ ppm 21.5(Ts-CH₃), 22.8(C-18), 26.5, 27.6, 28.2, 30.4, 33.0, 42.2, 42.8, 42.9, 43.9(C-13), 48.6, 55.2(3-OCH₃), 72.8(C-16a), 75.2(C-17), 111.7(C-2), 113.6(C-4), 126.9(C-1), 127.8(2C, C-2' és C-6'), 129.9(2C, C-3' és C-5'), 132.1(C-10), 133.1(C-1'), 138.2(C-5), 144.8(C-4'), 157.5(C-3).

3.3. A 16-halometil- (16a-d, 17a-d, 16h) és a 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-származékok (16e, 17e) szolvolitikus reakciói

3.3.1. Általános szintézismódszer

1 mmol 16a vagy 16b vagy 16c vagy 16d vagy 16e vagy 16h szteroidot vagy 1 mmol 6:1 arányú keveréket (16+17a-e) 15 ml metanolban oldunk, hozzáadunk 280 mg (5 mmol) kálium-hidroxidot, majd 3 órán át forraljuk. A reakcióelegyet vízre öntjük, 10%-os sósavval semlegesítjük, a kiváló csapadékot leszűrjük, majd diklórmetánnal extraháljuk. A szárítást és bepárlást követően diklórmetán eluenssel oszlopkromatográfiás szétválasztást végzünk.

3.3.2. A 16-metilén-3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17 α -ol (21b) előállítása

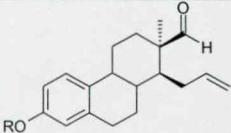
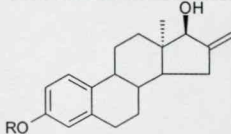
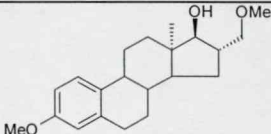
A 6:1 arányú izomerkeverékeknek (16+17a-e) az általános szintézismódszer alapján elvégzett szolvolitikus reakciója során két további vegyület is keletkezett (21b, 21d). Mivel ezek a szteroidok csupán kis mennyiségben képződtek, a teljes jellemzésüket nem végeztük el.

3.3.3. A 16 α -*p*-tolilszulfoniloximetil-17 β -tetrahidropiranyl-acetátok (23, 24) előállítása és szolvolitikus reakciója

471 mg (1 mmol) 16e-t 10 ml diklórmetánban oldunk, majd 0.27 ml (3 mmol) 3,4-dihidropiránt és katalitikus mennyiségű *p*-toluol-szulfonsav-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, vízzel elhígítjuk, morfolinnal semlegesítjük, diklórmetánnal extraháljuk, szárítjuk, bepároljuk. Az így nyert olaj a két C-1" epimer (23, 24) keveréke, 3:2 arányban, az össztermelés 90 % (500 mg). A keveréknek az általános szintézismódszer alapján végzett lúgos szolvólízise 1:1 arányban szolgáltatja 21a és 22 keverékét.

A vegyületek fizikai adatait a VI. melléklet tartalmazza.

VI. melléklet

Termék	Jele	R	O.p. [°C]	R _f	[α] ²⁰ _D	Össz. k. (M _r)
	18	Me	olaj	0.39 ^h	+68	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ (298.43)
	19	Bz	63-64	0.67 ^t	+69	C ₂₆ H ₃₀ O ₂ (374.53)
	20	H	105-115	0.75 ^k	+62	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ (284.39)
	21a	Me	85-88	0.31 ^d	+71	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ (298.43)
	21c	Bz	102-105	0.45 ^t	-	C ₂₆ H ₃₀ O ₂ (374.53)
	22	-	olaj	0.38 ^c	+102	C ₂₁ H ₃₀ O ₃ (330.47)

Kiindulási anyag	Termék, T [%]					
	18	19	20	21a	21c	22
16a	65	-	-	12	-	6
16b	71	-	-	11	-	6
16c	79	-	-	10	-	5
16d	-	83	-	-	10	-
16e	73			11		6
16h	-	-	80	-	-	-

VII. melléklet

A szolvolitikus reakció termékeinek NMR- és MS-adatai

18

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (C_6D_6) 0.91(s, 3H, 18- H_3), 1.02(m, 1H, 14-H), 1.07 és 1.82(2xm, 2x1H, 12- H_2), 1.09 és 2.00(2xm, 2x1H, 7- H_2), 1.27 és 2.00(2xm, 2x1H, 11- H_2), 1.58(m, 1H, 8-H), 2.11(m, 1H, 9-H), 2.19 és 2.27(2xm, 2x1H, 15- H_2), 2.66(m, 2H, 6- H_2), 3.42(s, 3H, 3-OMe), 4.92 és 4.95(2xm, 2x1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 5.69(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 6.66(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.07(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 9.48(s, 1H, formil-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm (C_6D_6) 23.5(C-18), 28.2(C-11), 28.3(C-7), 30.9(C-6), 34.1(C-15), 36.9(C-12), 42.9(C-8), 44.0(C-9), 49.9(C-14), 50.4(C-13), 55.2(3-OCH₃), 112.6(C-2), 114.2(C-4), 115.3(C-16a), 127.2(C-1), 132.6(C-10), 138.3(C-5), 140.3(C-16), 158.8(C-3), 205.9(C-formil).

MS (70 eV); m/z (%): 298(100, M^+), 213(42), 173(22), 147(21), 115(9), 91(10).

19

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 1.17(s, 3H, 18- H_3), 2.82(m, 2H, 6- H_2), 4.97-5.05(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 5.00(s, 2H, 3-benzil- H_2), 5.82(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 6.69(d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.75(dd, 1H, $J = 8.6\text{ Hz}$, $J = 2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.14(d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.29(t, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$, 4'-H), 7.35(t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.39(d, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H), 9.71 (s, 1H, formil-H).

$^{13}\text{C NMR}$ δ ppm 23.1(C-18), 27.5(2C), 30.2, 33.4, 36.5, 42.2, 43.4, 49.5, 50.1(C-13), 69.9(3-benzil- CH_2), 112.5(C-2), 114.5(C-4), 115.2($\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 126.4(C-4'), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.7(C-1), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.2(C-10), 137.3(C-1'), 137.8(C-5), 139.2($\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 156.8(C-3), 206.8 (formil-C).

MS (70 eV) m/z (%): 375(18, M^+), 374(62), 91(100).

20

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 1.17(s, 3H, 18- H_3), 2.76(m, 2H, 6- H_2), 4.97-5.05(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 5.79(s, 1H, 3-OH), 5.82(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 6.53(d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.59(dd, 1H, $J = 8.6\text{ Hz}$, $J = 2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.05(d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$, 1-H), 9.72 (s, 1H, formil-H).

$^{13}\text{C NMR}$ δ ppm 23.1(C-18), 27.5, 27.6, 29.6, 30.0, 33.3, 36.5, 42.2, 43.3, 49.4, 50.2(C-13), 112.9(C-2), 115.0(C-4), 115.3($\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 126.5(C-1), 131.8(C-10), 138.0(C-5), 139.1($\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 153.6(C-3), 207.8(formil-C).

21a

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 0.94(s, 3H, 18- H_3), 2.78(m, 2H, 6- H_2), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 3.94(s, 1H, 17-H), 5.06 és 5.18(2xs, 2x1H, 16a- H_2), 6.58(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 28.9, 29.3, 29.7(C-18), 30.5, 32.4, 34.1, 40.7, 42.5, 43.9(C-13), 50.6, 55.2(3-OCH₃), 84.1(C-17), 110.1(C-16a), 111.8(C-2), 113.5(C-4), 127.3(C-1), 133.1(C-10), 138.2(C-5), 155.8(C-16), 157.3(C-3).

MS (70 eV); m/z(%): 298(100, M⁺), 227(37), 186(7), 173(11), 147(10), 91(3), 43(4).

21b

¹H-NMR δ ppm 0.83(s, 3H, 18-H₃), 2.79(m, 2H, 6-H₂), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 4.42(s, 1H, 17-H), 5.06 és 5.16(2xs, 2x1H, 16a-H₂), 6.60(d, 1H, J=2.6Hz, 4-H), 6.71(dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.6Hz, 2-H), 7.23(d, 1H, J=8.6Hz, 1-H).

21c

¹H NMR δ ppm 0.93(s, 3H, 18-H₃), 2.77(m, 2H, 6-H₂), 3.92(s, 1H, 17-H), 4.99(s, 2H, 3-benzil-H₂), 5.05(s, 1H) és 5.17(s, 1H): 16a-H₂, 6.66(d, 1H, J = 2.5Hz, 4-H), 6.75(dd, 1H, J = 8.6Hz, J = 2.5Hz, 2-H), 7.18(d, 1H, J = 8.6Hz, 1-H), 7.27(t, 1H, J = 7.4Hz, 4'-H), 7.34(t, 2H, J = 7.4Hz, 3'-H és 5'-H), 7.39(d, 2H, J = 7.4Hz, 2'-H és 6'-H).

¹³C NMR δ ppm 28.9, 29.2, 29.6(C-18), 30.4, 32.3, 34.1, 40.6, 42.4, 43.8(C-13), 50.6, 70.0(3-benzil-CH₂), 84.0(C-17), 109.9(C-16a), 112.6(C-2), 114.5(C-4), 127.2(C-4'), 127.4(2C, C-2' és C-6'), 127.7(C-1), 128.4(2C, C-3' és C-5'), 133.4(C-10), 137.5(C-1'), 138.2(C-5), 155.7 (C-3), 156.6 (C-16).

22

¹H-NMR δ ppm 1.08(s, 3H, 18-H₃), 2.74(m, 2H, 6-H₂), 3.34(s, 3H, 16a-OMe), 3.39(t, 1H, J=8.0Hz, 16a-H), 3.50(m, 2H, 16a-H és 17-H), 3.74(s, 3H, 3-OMe), 6.56(d, 1H, J=2.7Hz, 4-H), 6.69(dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.7Hz, 2-H), 7.13(d, 1H, J=8.6Hz, 1-H).

¹³C-NMR δ ppm 27.6, 28.2, 28.9(C-18), 29.0, 29.4, 30.4, 38.0, 41.1, 43.6(C-13), 45.0, 50.3, 55.2(3-OCH₃), 59.1(16a-OCH₃), 77.0(C-16a), 86.3(C-17), 112.1(C-2), 113.2(C-4), 127.7(C-1), 134.1(C-10), 137.9(C-5), 157.2(C-3).

23, 24

¹H-NMR δ ppm 0.95(s, 3H, 18-H₃), 2.43(s, 3H, Ts-H₃), 2.77(m, 2H, 6-H₂), 3.26(m, 2H, 3''-H₂), 3.63(m, 1H, 17-H), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 4.10 és 4.25(2xm, 2x1H, 16a-H₂), 4.40(s, 1H, 1''-H), 6.59(d, 1H, J=2.4Hz, 4-H), 6.68(dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.4Hz, 2-H), 7.16(d, 1H, J=8.6Hz, 1-H), 7.33(m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7.80(m, 2H, 2'-H és 6'-H).

¹H-NMR δ ppm 0.91(s, 3H, 18-H₃), 2.43(s, 3H, Ts-H₃), 2.77(m, 2H, 6-H₂), 3.47(m, 2H, 3''-H₂), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 3.81(m, 1H, 17-H), 4.05(m, 2H, 16a-H₂), 4.48(s, 1H, 1''-H), 6.59(d, 1H, J=2.4Hz, 4-H), 6.68(dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.4Hz, 2-H), 7.16(d, 1H, J=8.6Hz, 1-H), 7.33(m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7.80(m, 2H, 2'-H és 6'-H).

3.4. Szteránvázas gyűrűs éterek és laktonok előállítása

3.4.1. Jódéteresítés

300 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-olt (**29**) vagy 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-olt (**40**) 5 ml dietil-éterben oldunk, hozzáadunk 1 ml vizet, 122 mg (1.5 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 370 mg (1.5 mmol) jódot. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, dietil-éterrel elhígítjuk, nátrium-tioszulfát oldattal mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A **31a+b** termékelegy szétválasztását nem végeztük el, hiszen a vegyületeket már korábban is előállították.^{21,22} A **49**-es termék petroléterből kristályosítható.

3.4.2. Bróméteresítés *N*-bróm-szukcinimiddel (NBS)

300 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-olt (**29**) vagy 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-olt (**40**) 5 ml diklórmetánban oldunk, hozzáadunk 330 mg (2 mmol) *N*-bróm-szukcinimidet, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A termékeket (**45a+45b**, **46**), az oldatok bepárlását követően, oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, diklórmetán eluens alkalmazásával.

3.4.3. Bróméteresítés *dibróm-dimetil-hidantoinnal* (DDH)

300 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-olt (**29**) vagy 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-olt (**40**) 5 ml diklórmetánban oldunk, hozzáadunk 430 mg (1.5 mmol) *dibróm-dimetil-hidantoint*, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A termékeket (**47a+47b**, **48**), az oldat bepárlását követően, oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, 50% diklórmetán / 50% petroléter eluens alkalmazásával.

3.4.4. Jód laktonizáció

314 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén-17-karbonsavat (41) vagy 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén-17-karbonsavat (42) 5 ml diklórmétán és 5 ml tetrahidrofurán elegyében oldunk, hozzáadunk 10 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldatot (pH=9) és 250 mg jódot. 1 óra keverés után a reakcióelegyet vízre öntjük, diklórmétánnal extraháljuk, Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A termékek (54, 55) oszlop-kromatográfiával tisztíthatók, diklórmétán eluenssel.

3.4.5. Brómlaktonizáció

314 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén-17-karbonsavat (41) vagy 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén-17-karbonsavat (42) 5 ml diklórmétánban oldunk, hozzáadunk 165 mg (1 mmol) *N*-brómszukcinimidet, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A termékeket (52, 53) az oldat bepárlását követően, oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, diklórmétán eluens alkalmazásával.

3.4.6. 16-Metil-tetrahidropiránok (50a, 50b, 51) előállítása

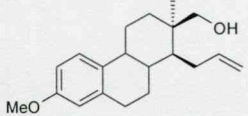
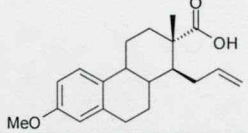
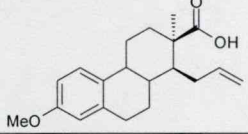
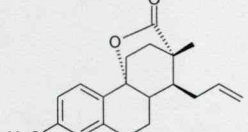
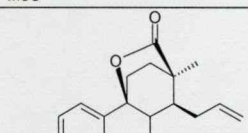
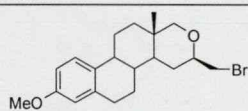
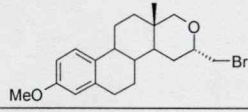
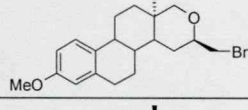
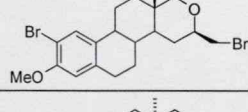
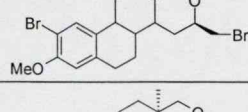
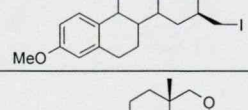
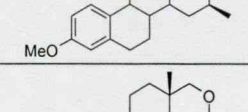
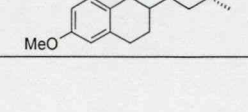
300 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén-17-olt (29) vagy 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén-17-olt (40) 5 ml diklórmétánban oldunk, cseppenként, keverés közben hozzáadunk 0.47 ml (1.5 mmol) BF₃·OEt₂ (48 %-os, dietil-éteres oldat), majd 72 órán át forraljuk a reakcióelegyet. Az oldatot 10 ml vízzel elhígítjuk, diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A termékek (50a+50b, 51) oszlop-kromatográfiával tisztíthatók, diklórmétán eluenssel.

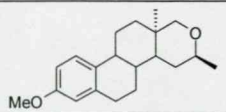
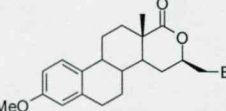
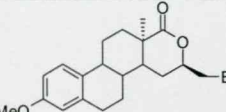
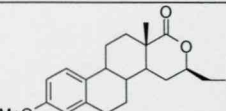
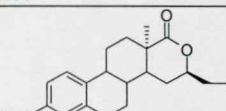
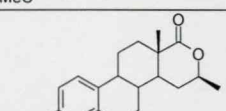
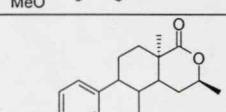
3.4.7. 16-Metil- δ -laktonok (56, 57) előállítása

314 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-karbonsavat (41) vagy 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-karbonsavat (42) 5 ml diklórometánban oldunk, majd cseppenként (keverés közben, 2 óra alatt) hozzáadjuk 0.47 ml (1.5 mmol) BF₃·OEt₂-ot (48 %-os, dietil-éteres oldat) 5 ml diklórometánban készült oldatát. 48 órán keresztül keverjük a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, vízre öntjük, diklórometánnal extraháljuk, a szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A termékek (56, 57) oszlopkromatográfiával tisztíthatók, diklórometán eluenssel.

A vegyületek fizikai adatait a VIII. melléklet tartalmazza.

VIII. melléklet

Termék	Jele	T [%]	Arány	O.p. [°C]	R _f	[α] ²⁰ _D	Össz. k. (M _r)
	40	97	-	80-82	0.80 ^a	+88	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ (300.44)
	41	85	-	167-169	0.59 ^a	+97	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ (314.43)
	42	75	-	137-139	0.13 ^a	+54	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ (314.43)
	43	13	-	98-99	0.61 ^a	+56	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ (312.41)
	44	22	-	125-130	-	+128	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ (312.41)
	45a	97	65:32	115-117	0.45 ^a	+75	C ₂₀ H ₂₇ BrO ₂ (379.34)
	45b			80-82	0.43 ^a	-	C ₂₀ H ₂₇ BrO ₂ (379.34)
	46	94	-	121-124	0.74 ^a	+7	C ₂₀ H ₂₇ BrO ₂ (379.34)
	47a	90	-	169-171	0.28 ^h	+81	C ₂₀ H ₂₆ Br ₂ O ₂ (458.24)
	48	78	-	olaj	0.82 ^a	+22	C ₂₀ H ₂₆ Br ₂ O ₂ (458.24)
	49	93	-	86-88	0.78 ^a	+7	C ₂₀ H ₂₇ IO ₂ (426.34)
	50a	88	56:30	olaj	0.43 ^a	-	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ (300.44)
	50b			olaj	0.42 ^a	-	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ (300.44)

	51	87	-	olaj	0.43 ^a	+18	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ (300.44)
	52	97	-	142-144	0.42 ^a	+64	C ₂₀ H ₂₅ BrO ₃ (393.32)
	53	95	-	olaj	0.34 ^a	+19	C ₂₀ H ₂₅ BrO ₃ (393.32)
	54	95	-	153-155	0.50 ^a	+53	C ₂₀ H ₂₅ IO ₃ (440.32)
	55	93	-	olaj	0.43 ^a	+22	C ₂₀ H ₂₅ IO ₃ (440.32)
	56	72	-	109-111	-	+82	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ (314.43)
	57	54	-	102-106	0.28 ^a	+33	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ (314.43)

IX. melléklet

A tetrahidropirán- és δ -lakton-származékok NMR- és MS-adatai**40**

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.06(s, 3H, 18- H_3), 2.82(m, 2H, 6- H_2), 3.53 és 3.71(2xd, 2x1H, 17- H_2), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.96(d, 1H, $J=10.1\text{Hz}$) és 5.04(dd, 1H, $J=17.1\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$): $\text{CH}_2=\text{CH-}$, 5.86 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.61(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 25.6(C-18), 26.2, 27.4, 29.9, 32.0, 35.2, 38.3, 40.9, 43.1, 50.1, 54.8 (C-3OMe), 61.9(C-17), 111.5 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 113.0(C-2), 114.1(C-4), 126.1(C-1), 132.4(C-10), 137.3(C-5), 140.7($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 157.0(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 300(100, M^+), 241(13), 173(17), 147(25).

41

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.17(s, 3H, 18- H_3), 2.83(m, 2H, 6- H_2), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.94(d, 1H, $J=10.1\text{Hz}$), és 5.04(dd, 1H, $J=18.2\text{Hz}$, $J=1.1\text{Hz}$): $\text{CH}_2=\text{CH-}$, 5.87(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.62(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.18(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 14.9(C-18), 25.8, 27.6, 27.2, 30.1, 35.6, 37.4, 40.9, 43.0, 45.4, 47.5, 55.2(C-3OMe), 111.7(C-2), 113.5(C-4), 115.3($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 126.3(C-1), 132.1(C-10), 137.8(C-5), 138.8($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 157.6(C-3), 185.3(C-17).

MS (70 eV); m/z (%): 314(68, M^+), 228(25), 174(100).

42

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.31(s, 3H, 18- H_3), 2.84(m, 2H, 6- H_2), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 4.92(d, 1H, $J=10.2\text{Hz}$), és 5.01(dd, 1H, $J=17.1\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$): $\text{CH}_2=\text{CH-}$, 5.85(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.60(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.68(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.15(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 26.3(C-18), 27.6, 27.7, 30.4, 34.9, 38.8, 42.5, 43.4, 47.3(C-13), 50.6, 55.2(C-3OMe), 111.6(C-2), 113.5(C-4), 114.0($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 126.3(C-1), 132.4(C-10), 138.0(C-5), 140.8($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 157.5(C-3), 183.0(C-17).

MS (70 eV); m/z (%): 314(100, M^+), 227(9), 213(12), 147(7).

43

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.21(s, 3H, 18- H_3), 2.74(m, 2H, 6- H_2), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 5.08(d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$) és 5.13(d, 1H, $J=17.0\text{Hz}$): $\text{CH}_2=\text{CH-}$, 5.85(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.61(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.44(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 14.9(C-18), 25.8, 27.2, 30.1, 35.6, 37.4, 40.9, 43.0, 45.4, 47.5, 55.1(C-3OMe), 80.5(C-9), 112.7(C-2), 113.2(C-4), 116.9($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 127.2(C-10), 129.0(C-1), 136.3($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 139.2(C-5), 159.5(C-3), 178.1(C-17).

MS (70 eV); m/z (%): 312(25, M^+), 271(12), 227(10), 174(100).

44

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.23(s, 3H, 18-H₃), 2.83(m, 2H, 6-H₂), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 5.04(s, 1H) és 5.06(d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$): $\text{CH}_2=\text{CH-}$, 5.74(m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$), 6.58(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 2-H), 7.42(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 18.8(C-18), 26.7, 29.0, 31.3, 33.3, 37.3, 42.0(C-13), 44.2 és 46.7(2C, C-8 és C-14), 55.1(C-3OMe), 82.9(C-9), 112.5 és 112.9(2C, C-2 és C-4), 117.6($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 127.5(C-1), 130.2(C-10), 135.0($\text{CH}_2=\text{CH-}$), 136.6(C-5), 159.0(C-3), 177.8(C-17).

MS (70 eV); m/z (%): 312(100, M^+), 256(22), 215(27), 174(46).

45a

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.02(s, 3H, 18-H₃), 2.88(m, 2H, 6-H₂), 3.25(d, 2H, $J=3.0\text{Hz}$, 17-H₂), 3.52(dd, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, $J=7.8\text{Hz}$) és 3.69(dd, 1H, $J=10.3\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$): 16- CH_2Br , 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.22(m, 1H, 16-H), 6.63(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 16.0(C-18), 24.8, 25.3, 25.6, 29.8, 32.1, 34.1, 35.5, 38.4, 41.8, 43.6, 55.2(3-OMe), 73.1(C-17), 73.3(C-16), 111.6(C-2), 113.5(C-4), 126.0(C-1), 132.5(C-10), 137.9(C-5), 157.5(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 380(100, M^+2), 378(98, M^+), 285(14), 241(15), 173 (26), 147(23).

46

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.16(s, 3H, 18-H₃), 2.84(m, 2H, 6-H₂), 3.25 és 3.85(2xd, 2x1H, $J=11.4\text{Hz}$): 17-H₂, 3.36(d, 2H, $J=5.2\text{Hz}$, 16- CH_2Br), 3.61(m, 1H, 16-H), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 6.63(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 26.8, 27.1, 27.2, 27.5(C-18), 30.1, 32.6(C-13), 36.4, 36.7, 37.6, 42.9, 44.6, 55.2(3-OMe), 71.6(C-16), 71.7(C-17), 111.7(C-2), 113.4(C-4), 126.3(C-1), 132.5(C-10), 137.9(C-5), 157.6(C-3).

MS (70 eV); m/z (%): 380(100, M^+2), 378(98, M^+), 173(19), 147(21).

47a

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 0.99(s, 3H, 18-H₃), 2.79(m, 2H, 6-H₂), 3.15 és 3.56(2xd, 2x1H, $J=10.8\text{Hz}$): 17-H₂, 3.43(m, 2H, 16- CH_2Br), 3.57(m, 1H, 16-H), 3.84(s, 3H, 3-OMe), 6.60(s, 1H, 4-H), 7.41(s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 16.5(C-18), 25.4, 25.5, 28.7, 29.6, 33.9, 34.9, 35.8, 38.2, 43.4, 47.1, 56.2(3-OMe), 77.5(C-16), 79.8(C-17), 108.8(C-2), 112.2(C-4), 130.0(C-1), 134.1(C-5), 136.9(C-10), 153.7(C-3).

48

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.16(s, 3H, 18-H₃), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 3.26 és 3.84(2xd, 2x1H, $J=11.4\text{Hz}$): 17-H₂, 3.37(d, 2H, $J=5.3\text{Hz}$, 16- CH_2Br), 3.61(m, 1H, 16-H), 3.85(s, 3H, 3-OMe), 6.62(s, 1H, 4-H), 7.41(s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 26.8, 27.0, 27.1, 27.5(C-18), 29.9, 36.3(2C), 36.6, 37.3, 42.8, 44.6, 56.2(3-OMe), 71.6(2C, C-16 és C-17), 108.9(C-2), 112.1(C-4), 130.3(C-1), 134.1(C-5), 137.2(C-10), 153.7(C-3).

49

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.16(s, 3H, 18- H_3), 2.84(m, 2H, 6- H_2), 3.20(m, 2H, 16- CH_2I), 3.24 és 3.86(2xd, 2x1H, $J=11.4\text{Hz}$): 17- H_2 , 3.37(m, 1H, 16-H), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 6.63(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 10.7(16- CH_2I), 26.8, 27.2, 27.7(C-18), 28.8, 30.1, 32.6(C-13), 36.7, 37.8, 43.0, 44.8, 55.2(C-3OMe), 71.5(C-16), 71.8(C-17), 111.7(C-2), 113.4(C-4), 126.3(C-1), 132.5(C-10), 138.0(C-5), 157.6(C-3).

MS (70 eV); $m/z(\%)$: 426(100, M^+), 205(20), 83(35).

50a

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 0.98(s, 3H, 18- H_3), 1.22(d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$, 16- CH_3), 2.84(m, 2H, 6- H_2), 3.22 és 3.47(2xd, 2x1H, $J=10.6\text{Hz}$): 17- H_2 , 3.46(m, 1H, 16-H), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 6.62(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 16.7(C-18), 22.1(16- CH_3), 25.6(C-11), 25.7(C-7), 30.0(C-6), 32.3, 34.0(C-13), 35.4, 38.6(C-8), 43.8(C-9), 47.7(C-14), 55.2(C-3OMe), 74.9(C-16), 80.0(C-17), 111.6(C-2), 113.6(C-4), 126.1(C-1), 132.8(C-10), 137.9(C-5), 157.5(C-3).

MS (70 eV); $m/z(\%)$: 300(100, M^+), 173(27).

50b

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.02(s, 3H, 18- H_3), 1.29(d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, 16- CH_3), 2.84(m, 2H, 6- H_2), 3.15 és 3.40(2xd, 2x1H, $J=11.0\text{Hz}$): 17- H_2 , 3.78(s, 3H, 3-OMe), 4.30(m, 1H, 16-H), 6.63(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 16.7 és 17.3(16- CH_3 és C-18), 25.6(C-11), 25.8(C-7), 28.6, 30.0, 34.5(C-13), 35.8, 38.6(C-8), 41.5(C-9), 43.8(C-14), 55.2(C-3OMe), 69.3(C-16), 72.2(C-17), 111.6(C-2), 113.6(C-4), 126.1(C-1), 132.9(C-10), 137.9(C-5), 157.6(C-3).

51

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm 1.15(s, 3H, 18- H_3), 1.16(d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, 16- CH_3), 2.83(m, 2H, 6- H_2), 3.15 és 3.81(2xd, 2x1H, $J=11.3\text{Hz}$): 17- H_2 , 3.54(m, 1H, 16-H), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 6.63(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 2-H), 7.18(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ ppm 22.1(16- CH_3), 26.8, 27.3, 27.8(C-18), 30.2, 30.7, 32.6(C-13), 37.0, 37.6, 43.0, 45.0, 55.2(C-3OMe), 68.1(C-16), 71.6(C-17), 111.6(C-2), 113.4(C-4), 126.4(C-1), 132.8(C-10), 138.1(C-5), 157.6(C-3).

MS (70 eV); $m/z(\%)$: 300(100, M^+), 227(10), 173(11).

52

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 1.28(s, 3H, 18- H_3), 2.88(m, 2H, 6- H_2), 3.53-3.57 és 3.60-3.64(2xm, 2x1H, 16- CH_2Br), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 4.54(m, 1H, 16-H), 6.63(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.73(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 18.5(C-18), 25.4, 26.1, 26.2, 29.7, 34.2, 35.2, 37.7, 41.3, 42.6, 43.1, 55.2(3-OMe), 78.2(C-16), 111.7(C-2), 113.6(C-4), 126.2(C-1), 131.5(C-10), 137.2(C-5), 157.7(C-3), 176.3(C-17).
MS (70 eV); m/z (%): 394(98, $\text{M}^+ + 2$), 392(100, M^+), 212(13), 173(10).

53

^1H NMR δ ppm 1.42(s, 3H, 18- H_3), 2.83(m, 2H, 6- H_2), 3.51 (dd, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, $J=3.5\text{Hz}$) és 3.59(dd, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, $J=5.3\text{Hz}$): 16- CH_2Br , 3.76(s, 3H, 3-OMe), 4.59(m, 1H, 16-H), 6.61(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 24.8, 26.4, 28.3, 28.5(C-18), 29.8, 35.6, 36.5, 40.5, 42.0, 43.1(C-13), 44.4, 55.2(3-OMe), 74.9(C-16), 111.8(C-2), 113.4(C-4), 126.4(C-1), 131.6(C-10), 137.2(C-5), 157.7(C-3), 174.8(C-17).
MS (70 eV); m/z (%): 394(98, $\text{M}^+ + 2$), 392(100, M^+), 227(16), 49(23).

54

^1H NMR δ ppm 1.28(s, 3H, 18- H_3), 2.88(m, 2H, 6- H_2), 3.39-3.45(m, 2H, 16- CH_2I), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.20(m, 1H, 16-H), 6.63(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 9.2(C-16- CH_2I), 18.7(C-18), 25.4, 26.3, 28.2, 29.7, 34.2, 37.7, 41.2, 42.6, 43.3, 55.2(3-OMe), 78.3(C-16), 111.8(C-2), 113.6(C-4), 126.2(C-1), 131.6(C-10), 137.2(C-5), 157.8(C-3), 176.3(C-17).
MS (70 eV); m/z (%): 440(100, M^+), 312(8), 212(13).

55

^1H NMR δ ppm 1.43(s, 3H, 18- H_3), 2.84(m, 2H, 6- H_2), 3.38(m, 2H, 16- CH_2I), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 4.27(m, 1H, 16-H), 6.61(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 9.8(C-16- CH_2I), 26.4, 26.9, 28.3, 28.7(C-18), 29.8, 36.6, 40.7, 42.0, 42.9(C-13), 44.5, 55.1(3-OMe), 74.9(C-16), 111.8(C-2), 113.4(C-4), 126.4(C-1), 131.6(C-10), 137.2(C-5), 157.7(C-3), 174.8(C-17).
MS (70 eV); m/z (%): 440(100, M^+), 312(8), 212(9), 147(7).

56

^1H NMR δ ppm 1.22(s, 3H, 18- H_3), 1.42(d, 3H, $J=6.3\text{Hz}$, 16- CH_3), 2.87(m, 2H, 6- H_2), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.46(m, 1H, 16-H), 6.63(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 18.6(C-18), 22.4(16- CH_3), 25.1, 26.2, 29.9, 34.3, 34.4, 37.8, 41.5, 42.6, 43.9, 55.2(3-OMe), 77.5(C-16), 111.7(C-2), 113.6(C-4), 126.2(C-1), 131.8(C-10), 137.3(C-5), 157.7(C-3), 183.0(C-17).
MS (70 eV); m/z (%): 314(100, M^+), 213(24).

57

^1H NMR δ ppm 1.36(s, 3H, 18- H_3), 1.38(d, 3H, $J=6.2\text{Hz}$, 16- CH_3), 2.83(m, 2H, 6- H_2), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 4.56(m, 1H, 16-H), 6.60(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 22.7(16- CH_3), 26.5, 28.4, 28.6, 28.9 (C-18), 29.9, 36.5, 40.3, 42.1, 43.0(C-13), 44.9, 55.2(3-OMe), 73.7(C-16), 111.8(C-2), 113.4(C-4), 126.5(C-1), 131.9(C-10), 137.4(C-5), 157.6(C-3), 175.9(C-17).

3.5. Halogéntartalmú D-homoszteroidok előállítása és oxidációja[‡]

Lewis-savakkal történő gyűrűzárás

Általános szintézismódszer

298 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (**18**) 5 ml diklórmetánban oldunk, majd adott reakciókörülmények között, 1.1 mmol 48% BF₃.OEt₂-ot vagy más Lewis savat (SnCl₄ vagy ZnBr₂; 1.1 mmol) adagolunk hozzá cseppenként. A reakcióelegyet argon atmoszférában addig keverjük, amíg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat a kiindulási anyag eltűnését nem jelzi. Az elegyet vízzel elhígítjuk, nátrium-hidrogénkarbonáttal semlegesítjük, diklórmetánnal extraháljuk, majd a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A termékek tisztítása oszlopkromatográfiával történik.

3.5.1. BF₃.OEt₂ jelenlétében végzett átalakítás

298 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (**18**) BF₃.OEt₂-tal (48%-os dietil-éteres oldat, 0.32 ml, 1.1 mmol), diklórmetán oldószerben, jégűtés mellett, 4 órán át, az általános szintézismódszer alapján reagáltatunk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával, diklórmetán eluenssel tisztítjuk. A termék (**80**) petroléterből kristályosodik. Termelés: 75%.

3.5.2. SnCl₄ jelenlétében végzett átalakítás

298 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztro-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (**18**) SnCl₄-dal (278 mg, 0.13 ml, 1.1 mmol), diklórmetán oldószerben, jégűtés mellett, 2 órán át, az általános szintézismódszer alapján reagáltatunk. A nyers terméket (**82**) oszlopkromatográfiával, diklórmetán eluenssel tisztítjuk. Termelés: 93%.

[‡] Ebben a fejezetben a termelési százalékokat a jobb áttekinthetőség érdekében a megfelelő receptek után adtuk meg.

3.5.3. $ZnBr_2$ jelenlétében végzett átalakítás

298 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (**18**) $ZnBr_2$ -dal (250 mg, 1.1 mmol), diklórmétán oldószerben, 144 órán át forralva, az általános szintézismódszer alapján reagáltatunk. Az 1:1 arányú termékkeveréket (**83+84**) oszlopkromatográfiával, diklórmétán eluenssel választjuk szét. Termelés: 45% **83**-as, 45% **84**-es szteroid.

3.5.4. NaI -dal, $BF_3 \cdot OEt_2$ jelenlétében végzett átalakítás

298 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (**18**) NaI -dal (749 mg, 5 mmol), $BF_3 \cdot OEt_2$ (48%-os dietil-éteres oldat, 0.15 ml, 1.1 mmol) jelenlétében, diklórmétán oldószerben, 2 órán át tartó, szobahőmérsékleten történő keveréssel, az általános szintézismódszer alapján reagáltatunk. A nyers terméket (**81**) oszlopkromatográfiával, diklórmétán eluenssel tisztítjuk. Termelés: 78%.

Oxidáció

Általános szintézismódszer

1 mmol 16 β -halo-17 α β -hidroxi-D-homosztteroidot (**71a-74a**, **76a-79a**) vagy a megfelelő 17 α -izomerek (**71a+b-74a+b**, **76a+b-79a+b**) keverékét 10 ml acetonban oldjuk, majd számított mennyiségű Jones-reagenst (8 N) adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten addig keverjük, amíg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat teljes átalakulást nem mutat. Ezután jeges vízre öntjük és diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, Na_2SO_4 -on szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers termékeket oszlopkromatográfiával, 20% petroléter / 80% diklórmétán eluenssel tisztítjuk.

3.5.5. A 16-fluor-17a-hidroxi-3-metoxi-D-homoszteroidok oxidációja

318 mg (1 mmol) **71a-t** vagy **71a+b+c** keverékét 0.3 ml Jones-reagenssel reagáltatunk az általános szintézismódszer alapján. Az első esetben 174 mg (55%) **85a** és 95 mg (32%) **93**, míg a második esetben 187 mg (59%) **85a**, 22 mg (7%) **85b** és 74 mg (25%) **93** izolálható.

3.5.6. A 16-klór-17a-hidroxi-3-metoxi-D-homoszteroidok oxidációja

335 mg (1 mmol) **72a-t** vagy **72a+b** keverékét 0.4 ml Jones-reagenssel reagáltatunk az általános szintézismódszer alapján. Az első esetben 200 mg (60%) **86a** és 107 mg (36%) **94**, míg a második esetben 206 mg (62%) **86a** és 104 mg (35%) **93** izolálható.

3.5.7. A 16-bróm-17a-hidroxi-3-metoxi-D-homoszteroidok oxidációja

379 mg (1 mmol) **73a-t** vagy **73a+b** keverékét 0.4 ml Jones-reagenssel reagáltatunk az általános szintézismódszer alapján. Az első esetben 226 mg (60%) **87a** és 95 mg (32%) **93**, míg a második esetben 238 mg (63%) **87a** és 92 mg (31%) **93** izolálható.

3.5.8. A 16-jód-17a-hidroxi-3-metoxi-D-homoszteroidok oxidációja

426 mg (1 mmol) **74a-t** vagy **74a+b** keverékét 0.5 ml Jones-reagenssel reagáltatunk az általános szintézismódszer alapján. Az első esetben 246 mg (58%) **88a** és 89 mg (30%) **93**, míg a második esetben 263 mg (62%) **88a** és 83 mg (28%) **93** izolálható.

3.5.9. A 16-fluor-17a-hidroxi-3-benziloxi-D-homoszteroidok oxidációja

395 mg (1 mmol) **76a-t** vagy **76a+b+c** keverékét 0.4 ml Jones-reagenssel reagáltatunk az általános szintézismódszer alapján. Az első esetben 243 mg (62%) **89a** és 119 mg (32%) **94**, míg a második esetben 239 mg (62%) **89a**, 35 mg (9%) **89b** és 93 mg (25%) **94** izolálható.

3.5.10. A 16-klór-17a-hidroxi-3-benziloxi-D-homoszteroidok oxidációja

411 mg (1 mmol) **77a-t** vagy **77a+b** keverékét 0.4 ml Jones-reagenssel reagáltatunk az általános szintézismódszer alapján. Az első esetben 262 mg (64%) **90a** és 112 mg (30%) **94**, míg a második esetben 266 mg (65%) **90a** és 112 mg (30%) **94** izolálható.

3.5.11. A 16-bróm-17a-hidroxi-3-benziloxi-D-homoszteroidok oxidációja

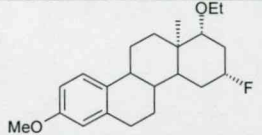
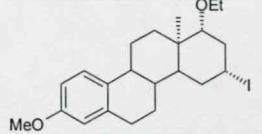
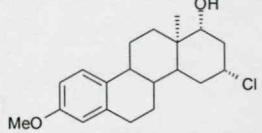
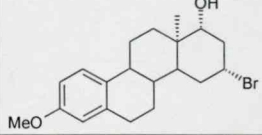
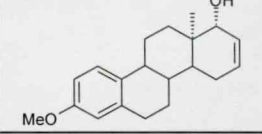
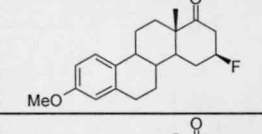
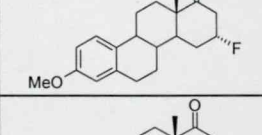
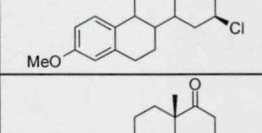
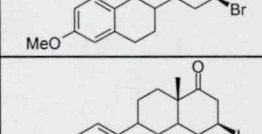
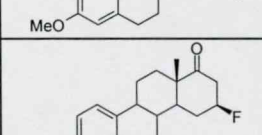
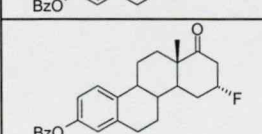
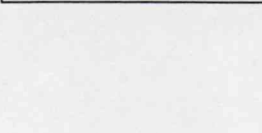
455 mg (1 mmol) **78a-t** vagy **78a+b** keverékét 0.5 ml Jones-reagenssel reagáltatunk az általános szintézismódszer alapján. Az első esetben 268 mg (59%) **91a** és 130 mg (35%) **94**, míg a második esetben 272 mg (60%) **91a** és 123 mg (33%) **94** izolálható.

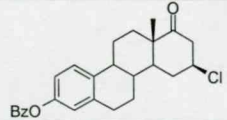
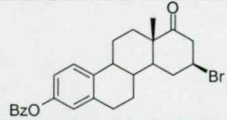
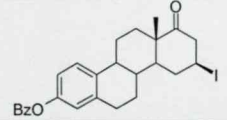
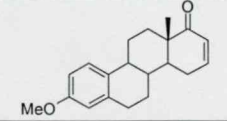
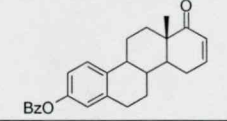
3.5.12. A 16-jód-17a-hidroxi-3-benziloxi-D-homoszteroidok oxidációja

502 mg (1 mmol) **79a-t** vagy **79a+b** keverékét 0.5 ml Jones-reagenssel reagáltatunk az általános szintézismódszer alapján. Az első esetben 285 mg (57%) **92a** és 123 mg (33%) **94**, míg a második esetben 295 mg (59%) **92a** és 119 mg (32%) **94** izolálható.

A vegyületek fizikai adatait a X. melléklet tartalmazza.

X. melléklet

Termék	Jele	O.p. [°C]	R _f	Össz. k. (M _r)
	80	86-90	0.60 ^a	C ₂₂ H ₃₁ FO ₂ (346.49)
	81	82-84	0.80 ^a	C ₂₂ H ₃₁ IO ₂ (454.40)
	82	144-146	0.14 ^a	C ₂₀ H ₂₇ ClO ₂ (334.89)
	83	145-147	0.16 ^a	C ₂₀ H ₂₇ BrO ₂ (379.34)
	84	137-139	0.12 ^a	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ (298.43)
	85a	olaj	0.42 ^m	C ₂₀ H ₂₅ FO ₂ (316.42)
	85b	olaj	0.53 ^m	C ₂₀ H ₂₅ FO ₂ (316.42)
	86a	130-132	0.53 ^m	C ₂₀ H ₂₅ ClO ₂ (332.87)
	87a	100-102	0.49 ^m	C ₂₀ H ₂₅ BrO ₂ (377.33)
	88a	olaj	0.57 ^m	C ₂₀ H ₂₅ IO ₂ (424.33)
	89a	olaj	0.46 ^m	C ₂₆ H ₂₉ FO ₂ (392.52)
	89b	olaj	0.55 ^m	C ₂₆ H ₂₉ FO ₂ (392.52)

	90a	olaj	-	$C_{26}H_{29}ClO_2$ (408.97)
	91a	olaj	-	$C_{26}H_{29}BrO_2$ (453.42)
	92a	olaj	-	$C_{26}H_{29}IO_2$ (500.42)
	93	159-161	0.31 ^m	$C_{20}H_{24}O_2$ (296.41)
	94	121-123	0.42 ^m	$C_{26}H_{28}O_2$ (372.51)

XI. melléklet

A Lewis-savas ciklizáció és a Jones-oxidáció termékeinek NMR- és MS-adatai

80

^1H NMR δ ppm 1.03(s, 3H, 18-H₃), 1.15(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, CH_3CH_2), 2.83(m, 2H, 6-H₂), 3.32(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, egyik CH_3CH_2), 3.60(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, másik CH_3CH_2), 3.51(m, 1H, 17a β -H), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 4.60(dm, 1H, $J=49.0\text{Hz}$, 16 β -H), 6.62(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 15.6(CH_3CH_2), 22.8(C-18), 26.4, 26.9, 28.5(d, $J=17.0\text{Hz}$, C-15), 30.1, 34.1(d, $J=16.8\text{Hz}$, C-17), 34.7, 37.3(C-13), 38.1, 43.3, 47.1(d, $J=12.1\text{Hz}$, C-14), 55.2(3-OMe), 65.2(O-CH₂), 73.9(d, $J=13.5\text{Hz}$, C-17a), 88.1(d, $J=170.4\text{Hz}$, C-16), 111.7(C-2), 113.3(C-4), 126.3(C-1), 132.5(C-10), 137.7(C-5), 157.6 (C-3).

MS (70 eV) m/z (%): 346(100, M⁺), 326(10), 227(26), 173(12), 147(19).

81

^1H NMR δ ppm 1.04(s, 3H, 18-H₃), 1.13(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, CH_3CH_2), 2.84(m, 2H, 6-H₂), 3.30(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, egyik CH_3CH_2), 3.58(q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, másik CH_3CH_2), 3.49(m, 1H, 17a β -H), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.19(m, 1H, 16 β -H), 6.63(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 15.6(Et-CH₃), 22.4 és 22.8(C-18 és C-16), 26.4, 26.9, 30.1, 35.2, 36.2, 37.0, 37.3(C-13), 41.5, 42.9, 50.9, 55.2(3-OMe), 65.3(O-CH₂), 76.0(C-17a), 111.8(C-2), 113.4(C-4), 126.3(C-1), 132.6(C-10), 137.7(C-5), 157.6(C-3).

MS (70 eV) m/z (%): 454(100, M⁺), 327(19), 281(54), 227(15), 173(34), 147(51).

82

^1H NMR δ ppm 1.03(s, 3H, 18-H₃), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 3.95(átfedő multiplettek, 2H, 16 β -H és 17a β -H), 6.61(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 21.8(C-18), 25.9, 26.9, 30.0, 33.0, 34.9, 37.2(C-13), 37.5, 41.6, 43.1, 48.8, 53.9, 55.2(3-OMe), 67.6(C-17a), 111.8(C-2), 113.4(C-4), 126.3(C-1), 132.4(C-10), 137.7(C-5), 157.7(C-3).

MS (70 eV) m/z (%): 336(32), 334(100, M⁺), 173(14), 147(10), 59 (8).

83

^1H NMR δ ppm 1.03(s, 3H, 18-H₃), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 3.90(m, 1H, 17a β -H), 4.07(m, 1H, 16 β -H), 6.61(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 21.7(C-18), 25.8, 26.8, 29.9, 33.8, 34.9, 37.2(C-13), 37.3, 42.5, 42.9, 45.2, 49.7, 55.2(3-OMe), 68.0(C-17a), 111.7(C-2), 113.3(C-4), 126.2(C-1), 132.3(C-10), 137.6(C-5), 157.6(C-3).

MS (70 eV) m/z (%): 380(100), 378(98, M⁺), 298(4), 213(7), 199(6), 173(17), 147(16).

84

^1H NMR δ ppm 0.92(s, 3H, 18-H₃), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.13(m, 1H, 17a β -H), 5.56(m, 1H, 16-H), 5.88(m, 1H, 15-H), 6.59(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.18(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.9(C-18), 25.9, 27.2, 30.1, 32.9, 34.4, 36.6(C-13), 43.1, 44.1, 50.2, 55.2(3-OMe), 66.2(C-17a), 111.6(C-2), 113.5 (C-4), 124.5 és 129.6(C-15 és C-16), 126.4(C-1), 132.5(C-10), 137.9(C-5), 157.5(C-3).

85a

^1H NMR δ ppm 1.14(s, 3H, 18-H₃), 2.87(m, 2H, 6-H₂), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 4.68(dm, 1H, $J=49.2\text{Hz}$, 16 α -H), 6.71(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.79(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.20 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

85b

^1H NMR δ ppm 1.14(s, 3H, 18-H₃), 2.87(m, 2H, 6-H₂), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 4.97(dm, 1H, $J=48.6\text{Hz}$, 16 β -H), 6.70(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

86a

^1H NMR δ ppm 1.15(s, 3H, 18-H₃), 2.86(m, 2H, 6-H₂), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 4.00(m, 1H, 16 α -H), 6.62(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 16.8(C-18), 25.6, 26.6, 29.8, 34.3, 32.2, 38.4(C-8), 43.1(C-9), 46.6(C-14), 47.2(C-13), 47.6(C-17), 55.2(C-16), 55.8(3-OMe), 111.8(C-2), 113.5(C-4), 126.3(C-1), 132.0(C-10), 137.3(C-5), 157.7(C-3), 210.7(C-17a).

MS (70 eV) m/z (%): 334(22), 332(100, M⁺), 212(12), 173(14).

87a

^1H NMR δ ppm 1.16(s, 3H, 18-H₃), 2.88(m, 2H, 6-H₂), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.10(m, 1H, 16 α -H), 6.63(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

88a

^1H NMR δ ppm 1.17(s, 3H, 18-H₃), 2.87(m, 2H, 6-H₂), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.17(m, 1H, 16 α -H), 6.63(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.19(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 16.8(C-18), 20.5(C-16), 25.6, 26.6, 28.7, 31.9, 36.4, 37.8(C-9), 42.6(C-14), 46.6, 47.6(C-17), 50.3(C-13), 55.2(3-OMe), 111.6(C-2), 113.4(C-4), 126.3(C-1), 131.9(C-10), 137.3(C-5), 157.7(C-3), 210.4(C-17a).

89a

^1H NMR δ ppm 1.14(s, 3H, 18-H₃), 2.87(m, 2H, 6-H₂), 4.68(dm, 1H, $J=49.2\text{Hz}$, 16 α -H), 5.02(s, 2H, 3-benzil-CH₂), 6.70(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t-like m, 1H, 4'-H), 7.37(m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7.42(m, 2H, 2'-H és 6'-H).

89b

^1H NMR δ ppm 1.14(s, 3H, 18-H₃), 2.87(m, 2H, 6-H₂), 4.97(dm, 1H, $J=48.6\text{Hz}$, 16 β -H), 5.02(s, 2H, 3-benzil-CH₂), 6.70(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.20(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t-like m, 1H, 4'-H), 7.37(m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7.42 (m, 2H, 2'-H és 6'-H).

90a

^1H NMR δ ppm 1.14(s, 3H, 18-H₃), 2.87(m, 2H, 6-H₂), 3.89(m, 1H, 16 α -H), 5.02(s, 2H, 3-benzil-CH₂), 6.71(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t-like m, 1H, 4'-H), 7.37(m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7.42(m, 2H, 2'-H és 6'-H).

91a

^1H NMR δ ppm 1.12(s, 3H, 18-H₃), 2.86(m, 2H, 6-H₂), 4.05(m, 1H, 16 α -H), 5.02(s, 2H, 3-benzil-CH₂), 6.71(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t-like m, 1H, 4'-H), 7.37(m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7.42 (m, 2H, 2'-H és 6'-H).

92a

^1H NMR δ ppm 1.12(s, 3H, 18-H₃), 2.87(m, 2H, 6-H₂), 4.09(m, 1H, 16 α -H), 5.02(s, 2H, 3-benzil-CH₂), 6.71(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.77(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.21(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t-like m, 1H, 4'-H), 7.37(m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7.42(m, 2H, 2'-H és 6'-H).

93

^1H NMR δ ppm 1.05(s, 3H, 18-H₃), 2.87(m, 2H, 6-H₂), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 5.95(m, 1H, 17-H), 6.63(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 6.88(m, 1H, 16-H), 7.22(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 15.6(C-18), 25.9(2C), 27.2, 29.9, 32.3, 39.3(C-8), 42.6(C-9), 44.6(C-13), 45.5(C-14), 55.2(3-OMe), 111.7(C-2), 113.6 (C-4), 126.3 és 127.8(C-1 és C-17), 132.2(C-10), 137.4(C-5), 147.3(C-16), 157.7(C-3), 205.3(C-17a).

MS (70 eV) m/z (%): 296(100, M⁺).

94

^1H NMR δ ppm 1.04(s, 3H, 18-H₃), 2.85(m, 2H, 6-H₂), 5.01(s, 2H, 3-benzil-CH₂), 5.94 (m, 1H, 17-H), 6.70(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 6.86(m, 1H, 16-H), 7.21(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.30(t-like m, 1H, 4'-H), 7.37(m, 2H, 3'-H és 5'-H), 7.42(m, 2H, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 15.6(C-18), 25.9(2C), 27.2, 29.9, 32.3, 39.2(C-8), 42.6(C-9), 44.6(C-13), 45.5(C-14), 69.9(3-benzil-CH₂), 112.5(C-2), 114.6(C-4), 126.4(C-1), 127.3(2C, C-2' és C-6'), 127.8(2C, C-17 és C-4'), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 132.4(C-10), 137.3(C-1'), 137.5(C-5), 147.3(C-16), 156.9(C-3), 205.2 (C-17a).

MS (70 eV) m/z (%): 372(65, M⁺), 91 (100).

XII. melléklet

80 kristálytani adatai:

Crystal data and structure refinement:

Empirical formula	$C_{22}H_{31}FO_2$	
Formula weight	346.47	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 8.0450(16)$ Å,	$\alpha = 90$ deg.
	$b = 11.514(2)$ Å,	$\beta = 90$ deg.
	$c = 20.595(4)$ Å,	$\gamma = 90$ deg.
Volume, Z	$1907.7(7)$ Å ³ , 4	
Density (calculated)	1.206 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.082	
F(000)	752	
Crystal size	0.30 x 0.30 x 0.20 mm	
Theta range for data collection	2.65 to 29.20 deg.	
Limiting indices	$0 \leq h \leq 10$, $0 \leq k \leq 15$, $0 \leq l \leq 28$	
Reflections collected	2863	
Independent reflections	2370	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2863 / 0 / 229	
Goodness-of-fit on F^2	1.026	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0429, wR2 = 0.1064	
R indices (all data)	R1 = 0.0587, wR2 = 0.1163	
Absolute structure parameter	0(10)	
Largest diff. Peak and hole	0.264 and -0.214 eÅ ⁻³	

3.6. A D-homoöszttron (98), a D-homo-*epi*-öszttron (104) és 3-metilétereik (97, 103) előállítása

3.6.1. A 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-17 α -hidroxi-származékok (95, 96, 99, 100) előállítása

298 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -öszttra-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (18) vagy 3-metoxi-16,17-szeko-öszttra-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (13) vagy 375 mg (1 mmol) 3-benziloxi-16,17-szeko-13 α -öszttra-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (19) vagy 3-benziloxi-16,17-szeko-öszttra-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (28) 10 ml jég-hűtött diklórmétánban oldunk, majd kis adagokban 190 mg (1.1 mmol) vízmentes *p*-toluol-szulfonsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, az átalakulást vékonyréteg-kromatográfiával követjük. A kiindulási anyag teljes átalakulása után az elegyet 10 ml vízzel elhígítjuk, nátrium-hidrogénkarbonáttal semlegesítjük, diklórmétánnal extraháljuk, majd a szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A nyers termékeket oszlop-kromatográfiával, 30% *terc*-butil-metil-éter / 70% petroléter eluenssel tisztítjuk.

3.6.2. A 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-17 α -hidroxi-származékok (95, 96, 99, 100) Jones-oxidációja

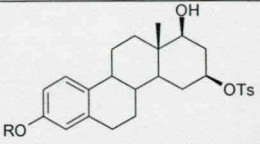
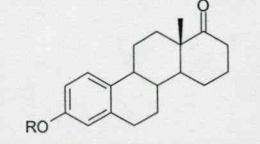
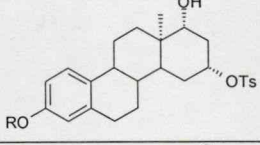
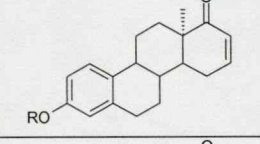
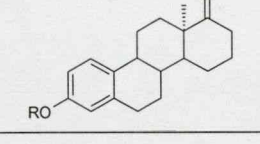
500 mg (1.1 mmol) 3-metoxi-tozilátot (95, 99) vagy 600 mg (1.1 mmol) 3-benziloxi-tozilátot (96, 100) oldunk 5 ml acetonban, majd jég-hűtés közben 0.5 ml (8 N) Jones-reagenst adagolunk az oldathoz. 1 órán át tartó keverés után a reakcióelegyet vízre öntjük, diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A nyers termékeket (93, 94, 101, 102) oszlop-kromatográfiával tisztítjuk, diklórmétán eluenssel.

3.6.3. A telítetlen ketonok (93, 94, 101, 102) hidrogénezése

296 mg (1 mmol) 3-metoxi-ketont (93, 101) vagy 372 mg (1 mmol) 3-benziloxi-ketont (94, 102) szuszpendálunk 20 ml etil-acetátban, 0.60 g (10%) Pd/C katalizátort adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 20 bar hidrogénnyomás alatt, 24 órán át keverjük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk. Az oldat bepárlása után nyert nyers termék oszlopkromatográfiával tisztítható, a 3-metiléterek (97, 103) esetében 30% petroléter / 70% diklórmétán, a 3-hidroxi származékok (98, 104) esetében pedig 30% *terc*-butil-metil-éter / 70% petroléter eluenssel.

A vegyületek fizikai adatait a XIII. melléklet tartalmazza.

XIII. melléklet

Termék	Jele	R	T [%]	O.p. [°C]	R _f	[α] _D ²⁰	Össz.k. (M _r)
	95	Me	87	88-90	0.14 ^c	+81	C ₂₇ H ₃₄ O ₅ S (470.63)
	96	Bz	85	68-70	0.40 ^c	+66	C ₃₃ H ₃₈ O ₅ S (546.73)
	97	Me	92	137-138	80. és 82. irod.		C ₂₀ H ₂₆ O ₂ (298.43)
	98	H	82	265-268			C ₁₉ H ₂₄ O ₂ (284.40)
	99	Me	89	120-124	0.20 ^c	+36	C ₂₇ H ₃₄ O ₅ S (470.63)
	100	Bz	87	103-106	0.17 ^a	+28	C ₃₃ H ₃₈ O ₅ S (546.73)
	101	Me	97	86-88	0.24 ^a	+24	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ (296.41)
	102	Bz	95	163-165	0.58 ^l	+25	C ₂₆ H ₂₈ O ₂ (372.51)
	103	Me	88	87-89	0.58 ^l	+140	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ (298.43)
	104	H	85	262-264	0.38 ^c	+75(DMSO)	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ (284.40)

XIV. melléklet

A D-homoösztron és származékainak NMR- és MS-adatai

95

^1H NMR δ ppm 0.78(s, 3H, 18-H₃), 2.46(s, 3H, Tos-H₃), 2.72(m, 1H, 17 α -H), 2.79(m, 2H, 6-H₂), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.44(m, 1H, 16 α -H), 6.61(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.1\text{Hz}$, 2-H), 7.18(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H), 7.37(d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.84(d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 11.5(C-18), 21.6(Tos-CH₃), 26.0, 26.5, 29.9(2C), 32.7, 37.1, 37.9, 38.1, 43.6, 45.1, 55.2(3-OMe), 79.5 és 80.2 (C-16 és C-17a), 111.7(C-2), 113.5(C-4), 126.2(C-1), 127.7(2C, C-2' és C-6'), 129.8(2C, C-3' és C-5'), 132.4(C-10), 134.8(C-1'), 137.5(C-5), 144.6(C-4'), 157.6(C-3).

96

^1H NMR δ ppm 0.89(s, 3H, 18-H₃), 2.45(s, 3H, Tos-H₃), 2.72(m, 1H, 17 α -H), 2.77(m, 1H, 6-H₂), 4.45(m, 1H, 16 α -H), 5.00(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.69(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.75(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$, 2-H), 7.15(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H), 7.36(átfedő multiplettek, 7H, 3'-H, 5'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H és 6''-H), 7.75(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 12.3(C-18), 21.7(Tos-CH₃), 26.2, 26.5, 29.8(2C), 32.5, 36.9, 37.7, 38.0, 42.6, 44.9, 70.1(3-benzil-CH₂), 78.5 és 80.0 (C-16 és C-17a), 112.5(C-2), 114.3(C-4), 126.3(C-1), 127.3(2C, C-2'' és C-6''), 127.5(2C, C-2' és C-6'), 127.9(C-4''), 128.5(2C, C-3'' és C-5''), 129.7(2C, C-3' és C-5'), 132.5(C-10), 134.0(C-1'), 137.5(C-5), 137.7(C-1''), 144.6(C-4'), 157.2 (C-3).

97

^{13}C NMR δ ppm 16.8(C-18), 22.9, 25.9, 26.6, 30.1, 32.5, 37.2, 38.8, 43.0, 48.4, 50.3, 55.2(3-OMe), 111.6(C-2), 113.4(C-4), 126.3(C-1), 132.4(C-10), 137.6(C-5), 157.5(C-3), 216.3(C-17a).

MS (70 eV) m/z (%): 298(100, M⁺), 227(9), 199(15), 173(7).

98

^{13}C NMR δ ppm 16.4(C-18), 22.2, 25.2, 25.5, 26.1, 29.4, 32.4, 36.6, 38.4, 42.4, 47.6, 49.5, 112.7(C-2), 114.5(C-4), 125.9(C-1), 130.1(C-10), 136.8(C-5), 154.9(C-3), 214.8(C-17a).

99

^1H NMR δ ppm 0.96(s, 3H, 18-H₃), 2.46(s, 3H, Tos-H₃), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 3.86(dd, 1H, $J=11.0\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$, 17a β -H), 4.37(m, 1H, 16 β -H), 6.60(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.69(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.15(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H), 7.34(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.77(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 21.6(C-18), 25.9, 26.4, 26.9, 28.2, 29.9, 34.6, 37.1(2C), 37.2, 43.0, 47.1, 55.2(3-OMe), 66.5(C-16), 76.7(C-17a), 111.7(C-2), 113.3(C-4), 126.3(C-1), 127.7(2C, C-2' és C-6'), 129.8(2C, C-3' és C-5'), 132.2(C-10), 134.0(C-1'), 137.4(C-5), 144.7(C-4'), 157.5 (C-3).

MS (70 eV) m/z (%): 470(6), 298(72), 228(17), 160(20), 147(100), 91(20).

100

^1H NMR δ ppm 0.97(s, 3H, 18-H₃), 2.45(s, 3H, Tos-H₃), 2.72(m, 2H, 6-H₂), 3.86(m, 1H, 17a β -H), 4.38(m, 1H, 16 β -H), 5.03(s, 2H, 3-benzil-H₂), 6.70(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.78(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.15(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H), 7.35(átfedő multiplettek, 7H, 3'-H, 5'-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H és 6''-H), 7.77 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 21.7(Tos-CH₃), 25.9, 26.5, 26.9(C-18), 28.3, 30.0, 34.7, 37.1, 37.2, 37.8, 43.1, 47.2, 66.7(C-16), 70.0(3-benzil-CH₂), 76.7(C-17a), 112.6(C-2), 114.5(C-4), 126.4(C-1), 127.4(2C, C-2'' és C-6''), 127.8(2C, C-2' és C-6'), 127.9(C-4''), 128.6(2C, C-3'' és C-5''), 129.9(2C, C-3' és C-5'), 132.5(C-10), 134.2(C-1'), 137.3(C-5), 137.6(C-1''), 144.7(C-4'), 156.9(C-3).

101

^1H NMR δ ppm 1.20(s, 3H, 18-H₃), 2.79(m, 2H, 6-H₂), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 5.88(dd, 1H, $J=9.9\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$, 17-H), 6.58(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.68(átfedő multiplettek, 2H, 2-H és 16-H), 7.15(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 24.7, 25.6(C-18), 27.4(2C), 29.8, 34.4, 38.6, 42.4, 46.7(C-13), 48.0, 55.1(3-OMe), 111.4(C-2), 113.2(C-4), 126.2(C-1), 128.4(C-17), 132.6(C-10), 137.6(C-5), 145.6(C-16), 157.4(C-3), 203.2(C-17a).

102

^1H NMR δ ppm 1.20(s, 3H, 18-H₃), 2.76(m, 2H, 6-H₂), 5.00(s, 2H, 3-benzil-H₂), 5.88(dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, $J=2.1\text{Hz}$, 17-H), 6.66(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$, 4-H), 6.69(m, 1H, 16-H), 6.75(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 2-H), 7.14(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.29(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$, 4'-H), 7.35(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H), 7.39(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm 24.7, 25.6(C-18), 27.5(2C), 29.8, 34.4, 38.7, 42.5, 46.8(C-13), 48.2, 69.9(3-benzil-C), 112.4(C-2), 114.3(C-4), 126.2(C-4'), 127.3(2C, C-2' és C-6'), 127.8(C-1), 128.5(2C, C-3' és C-5'), 128.6(C-17), 133.0(C-10), 137.3(C-1'), 137.7(C-5), 145.5(C-16), 156.8(C-3), 203.1 (C-17a).

103

^1H NMR δ ppm 1.26(s, 3H, 18-CH₃), 2.77(m, 2H, 6-H₂), 3.74(s, 3H, 3-OMe), 6.57(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.68(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.15(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.8, 21.1, 25.8, 27.8(C-18), 28.0, 29.9, 35.2, 37.3, 39.1, 42.4, 49.4, 49.7, 55.0(3-OMe), 111.5(C-2), 113.1(C-4), 126.5(C-1), 132.5(C-10), 137.4(C-5), 157.3(C-3), 214.8(C-17a).

MS (70 eV) m/z (%): 298(100, M⁺), 199(10), 188(16), 111(10).

104

^1H NMR δ ppm (DMSO-d₆) 1.21(s, 3H, 18-CH₃), 2.65(m, 2H, 6-H₂), 6.41(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.50(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.01(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1-H), 8.97(s, 1H, 3-OH).

^{13}C NMR δ ppm 20.4, 20.6, 25.3, 27.2(C-18), 27.9, 34.4, 37.1, 38.8, 41.8, 48.8, 48.9, 112.8(C-2), 114.3(C-4), 126.2(C-1), 130.2(C-10), 136.9(C-5), 154.7(C-3), 213.9(C-17a).

MS (70 eV) m/z (%): 284(100, M⁺), 213(13), 174(32), 111(29).

3.7. Schiff-bázisok képzése és azok gyűrűzárási reakciói

Általános szintézismódszer

298 mg (1 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztra-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (**18**) és 1 mmol (szubsztituált) anilint 5 ml szárított diklórmetánban oldunk, 0.2 g frissen izzított Linde-féle molekulaszűrőt (4 Å) adunk hozzá, majd N₂ atmoszférában 3 órán keresztül forraljuk. A molekulaszűrő eltávolítása után a reakcióelegyhez szobahőmérsékleten, 6 óra alatt, keverés mellett, 5 ml diklórmetánban oldott 0.30 ml (1 mmol) BF₃.OEt₂-ot csepegtetünk. További egy éjszakán át tartó keverés után a reakcióelegyet vízre öntjük, diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist vízzel savmentesre mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A termékek szétválasztása oszlopkromatográfiával történik.

3.7.1. Reakció anilinnel

A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 0.09 ml anilin felhasználásával. A termékek (**118a+119a**) oszlopkromatográfiával választhatók szét, 40% petroléter / 60% diklórmetán eluenssel.

3.7.2. Reakció 4-metil-anilinnel

A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 107 mg 4-metil-anilin felhasználásával. A termék (**118b**) tisztítása oszlopkromatográfiával, diklórmetán eluenssel végezhető.

3.7.3. Reakció 4-bróm-anilinnel

A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 172 mg 4-bróm-anilin felhasználásával. A termék (**118d**) tisztítása oszlopkromatográfiával, 10% *terc*-butil-metil-éter / 90% petroléter eluenssel végezhető.

3.7.4. *Reakció 4-metoxi-anilinnel*

A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 123 mg 4-metoxi-anilin felhasználásával. A termék (118c) tisztítása oszlopkromatográfiával, 10% *terc*-butil-metil-éter / 90% petroléter eluenssel végezhető.

3.7.5. *Reakció 4-nitro-anilinnel*

A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 138 mg 4-nitro-anilin felhasználásával. A termékek (119b+120a) oszlopkromatográfiával, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% petroléter eluenssel választhatók szét.

3.7.6. *Reakció 4-klór-3-nitro-anilinnel*

A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 172 mg *p*-klór-*m*-nitro-anilin felhasználásával. A termékek (118e+119c) oszlopkromatográfiával, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% petroléter eluenssel választhatók szét.

3.7.7. *Reakció 3,5-bisz-trifluormetil-anilinnel*

A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 0.16 ml 3,5-bisz-trifluormetil-anilin felhasználásával. A termék (119d) oszlopkromatográfiával, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% petroléter eluenssel tisztítható.

3.7.8. *Reakció 3,5-dinitro-anilinnel*

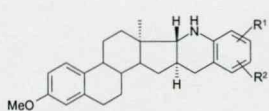
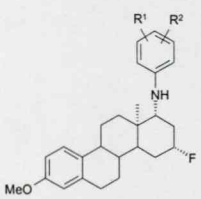
A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 183 mg 3,5-dinitro-anilin felhasználásával. A termékek (119e+120b) oszlopkromatográfiával, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% petroléter eluenssel választhatók szét.

3.7.9. Reakció 2-klór-4-metil-anilinnel

A reakció végrehajtása az általános szintézismódszer szerint történik, 142 mg 2-klór-4-metil-anilin felhasználásával. A termék (119f) tisztítása oszlopkromatográfiával, 40% petroléter / 60% diklórmetán eluenssel végezhető.

A vegyületek fizikai adatait a XV. melléklet tartalmazza.

XV. melléklet

Termék	Jele	R ¹	R ²	T [%]	O.p. [°C]	R _f	[α] _D ²⁰	Össz.k. (M _r)
	118a	H	H	72	olaj	0.85 ^a	-44	C ₂₆ H ₃₁ NO (373.54)
	118b	H	4-Me	81	128-133	0.74 ^a	-26	C ₂₇ H ₃₃ NO (387.56)
	118c	H	4-OMe	85	127-128	0.39 ^a	-48	C ₂₇ H ₃₃ NO ₂ (403.56)
	118d	H	4-Br	76	141-143	0.90 ^a	-9	C ₂₆ H ₃₀ NOBr (451.43)
	118e	4-Cl	3-NO ₂	32	277-279	0.86 ^a	-	C ₂₆ H ₂₉ N ₂ O ₃ Cl (452.98)
	119b	H	4-NO ₂	58	115-120	-	-	C ₂₆ H ₃₁ N ₂ O ₃ F (438.54)
	119c	4-Cl	3-NO ₂	45	182-184	-	-12	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₃ ClF (472.98)
	119d	3-CF ₃	5-CF ₃	65	170-173	0.94 ^a	-31	C ₂₈ H ₃₀ NOF ₇ (529.54)
	119e	3-NO ₂	5-NO ₂	61	258-262	0.74 ^a	-25	C ₂₆ H ₃₀ N ₃ O ₅ F (483.53)
	119f	2-Cl	4-Me	76	160-165	0.91 ^a	+111	C ₂₇ H ₃₃ NOCIF (442.01)

XVI. melléklet

A nitrogéntartalmú D-homoszteroidok és tetrahidrokinolin-származékok NMR- és MS-adatai

118a

^1H NMR δ ppm 1.02(s, 3H, 18-H₃), 2.64(t, 1H, $J=15.4\text{Hz}$) és 2.91(dd, 1H, $J=15.4\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$): 16a-H₂, 2.78(m, 2H, 6-H₂), 3.00(d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$, 17-H), 3.68(s, 1H, NH), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 6.58(átfedő multiplettek, 2H, 4-H és 6'-H), 6.63(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$, 4'-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 6.96(átfedő multiplettek, 2H, 3',5'-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 24.1(C-18), 26.8, 28.6, 30.4, 34.0(2C), 35.6, 37.1, 40.6, 41.4, 44.7, 51.5, 55.2(C-3OMe), 62.9(C-17), 111.9(C-2), 113.5(C-6'), 115.8(C-4), 117.8(C-4'), 122.8(C-2'), 126.6(C-5'), 127.4(C-1), 130.1(C-3'), 132.9(C-10), 138.0(C-5), 146.2(C-1'), 157.4(C-3).

118b

^1H NMR δ ppm 1.01(s, 3H, 18-H₃), 2.19(s, 3H, 4'-CH₃), 2.61(t, 1H, $J=15.5\text{Hz}$) és 2.87(dd, 1H, $J=15.5\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$): 16a-H₂, 2.77(m, 2H, 6-H₂), 2.98(d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$, 17-H), 3.55(bs, 1H, NH), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 6.50(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, 6'-H), 6.58(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 6.78(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, 5'-H), 6.79(s, 1H, 3'-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 20.4(4'-CH₃), 24.2(C-18), 26.8, 28.5, 30.4, 34.0(2), 35.6, 37.1, 40.6, 41.4, 44.7, 51.4, 55.1(3-OMe) 62.9(C-17), 111.9(C-2), 113.4(C-4), 115.9(C-6'), 122.8(C-2'), 127.0(C-4'), 127.2(C-5'), 127.4(C-1), 130.5(C-3'), 132.9(C-10), 138.0(C-5), 143.7(C-1'), 157.3(C-3).

MS (70 eV); m/z (100%): 387(100, M⁺), 193(4), 158(40), 144(9).

118c

^1H NMR δ ppm 1.01(s, 3H, 18-H₃), 2.63(dd, 1H, $J=15.5\text{Hz}$, $J=12.4\text{Hz}$) és 2.89(dd, 1H, $J=15.5\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$): 16a-H₂, 2.78(m, 2H, 6-H₂), 2.97(d, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, 17-H), 3.45(bs, 1H, NH), 3.71(s, 3H, 4'-OMe), 3.75(s, 3H, 3-OMe), 6.57(átfedő multiplettek, 4H, 6'-H, 4-H, 5'-H és 3'-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.17(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 24.2, 26.8, 28.5, 30.4, 34.0(2C), 36.0, 37.1, 40.7, 41.5, 44.7, 51.4, 55.1(3-OMe) 55.7(4'-OMe), 63.1(C-17), 111.9(C-2), 112.8(C-5'), 113.4(C-4), 115.2(C-6'), 116.9(C-3'), 124.1(C-2'), 127.3(C-1), 132.9(C-10), 138.0(C-5), 140.0(C-1'), 152.3(C-4'), 157.3(C-3).

MS (70 eV); m/z (100%): 404(30), 403(100, M⁺), 174(50), 160(14).

118d

^1H NMR δ ppm 1.00(s, 3H, 18-H₃), 2.59(t, 1H, $J=15.5\text{Hz}$) és 2.86(dd, 1H, $J=15.5\text{Hz}$, $J=4.9\text{Hz}$): 16a-H₂, 2.78(m, 2H, 6-H₂), 2.96(d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$, 17-H), 3.71(bs, 1H, NH), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 6.44(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 6'-H), 6.59(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.03(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 5'-H), 7.07(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$, 3'-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 24.0, 26.7, 28.5, 30.3, 33.9(2), 35.6, 36.7, 40.5, 41.3, 44.6, 51.4, 55.2(3-OMe) 62.7(C-17), 109.3(C-4'), 111.9(C-2), 113.4(C-4), 117.2(C-6'), 124.9(C-2'), 127.4(C-1), 129.2(C-5'), 132.4(C-3'), 132.8(C-10), 137.9(C-5), 145.2(C-1'), 157.3(C-3).

MS (70 eV); m/z (100%): 453(100, $M+2^+$), 224(66), 222(60), 210(14), 144(10), 91(27).

118e

^1H NMR δ ppm 1.01(s, 3H, 18- H_3), 2.56(dd, $J=15.5\text{Hz}$, $J=12.4\text{Hz}$, egyik 16a-H), 2.78(átfedő multiplettek, 3H, 6- H_2 és a másik 16a-H), 3.00(d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, 17-H), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 4.03(bs, 1H, NH), 6.59(átfedő multiplettek, 2H, 4-H and 6'-H), 6.71(m, 1H, 2-H), 7.05(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H), 7.16(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 5'-H).

MS (70 eV); m/z (100%): 452(100, M^+), 435(37, 227(20), 223(56), 177(8).

119b

^1H NMR δ ppm 1.16(s, 3H, 18- H_3), 2.90(m, 2H, 6- H_2), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 3.93(m, 1H, 17a-H), 4.22(d, 1H, $J=9.9\text{Hz}$, NH), 4.72(dm, $J=48.9\text{Hz}$, 16-H), 6.52(d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$, 2'-H és 6'-H), 6.66(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 8.03(d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$, 3'-H és 5'-H).

^{13}C NMR δ ppm 22.8(C-18), 26.6, 26.7, 28.4(d, $J=18.0\text{Hz}$), 30.3, 35.3, 35.4(d, $J=18.0\text{Hz}$), 37.0, 38.1, 43.2, 47.9(d, $J=11.7\text{Hz}$), 49.1(d, $J=11.7\text{Hz}$), 55.2(3-OMe) 87.3(C-16, $J=172\text{Hz}$), 111.2(2C, C-2' és C-6'), 111.9(C-2), 113.6(C-4), 126.4(C-1), 126.6(2C, C-3' és C-5'), 131.8(C-10), 137.5(C-5), 138.2(C-4'), 152.7(C-1'), 157.9(C-3).

MS (70 eV); m/z (100%): 438(100, M^+), 421(10), 227(38), 174(6), 151(8).

119c

^1H NMR δ ppm 1.13(s, 3H, 18- H_3), 2.89(m, 2H, 6- H_2), 3.73(átfedő multiplettek, 2H, 17a-H, NH), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 4.69(dm, 1H, $J=49.0\text{Hz}$, 16-H), 6.65(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.66(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$, 6'-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.00(d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$, 2'-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.21(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 5'-H).

^{13}C NMR δ ppm 22.8(C-18), 26.6 (2C), 28.4, 30.0, 35.2(2C), 36.9, 38.0, 43.2, 47.8(d, $J=12.1\text{Hz}$), 49.5(d, $J=12.1\text{Hz}$), 55.3(3-OMe), 87.3($J=172\text{Hz}$, C-16), 109.0(C-2'), 111.9(C-2), 113.5(C-4), 116.9(C-6'), 126.3(C-4'), 126.4(C-1), 131.9(C-10), 132.4(C-5'), 137.6(C-5), 146.8(C-1'), 148.6(C-3'), 157.8(C-3).

MS (70 eV); m/z (100%): 472(100, M^+), 227(50), 187(8), 174(10), 160(9), 91(9).

119d

^1H NMR δ ppm (C_6D_6) 0.66(s, 3H, 18- H_3), 2.57(m, 2H, 6- H_2), 3.13(d, 1H, $J=10.1\text{Hz}$, NH), 3.41(s, 3H, 3-OMe), 3.47(m, 1H, 17a-H), 4.22(m, 1H, $J=48.4\text{Hz}$, 16-H), 6.72(átfedő multiplettek, 4H, 2-H, 2'-H és 6'-H), 7.06(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, 1-H), 7.20(s, 1H, 4'-H).

^1H NMR δ ppm 1.14(s, 3H, 18- H_3), 2.90(m, 2H, 6- H_2), 3.78(s, 3H, 3-OMe), 3.80(átfedő multiplettek, NH, 17a-H), 4.64(dm, 1H, $J=48.5\text{Hz}$, 16-H), 6.66(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 6.90(s, 2H, 2'-H és 6'-H), 7.11(s, 1H, 4'-H), 7.16(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 22.9(C-18), 26.5, 26.6, 28.4(d, $J=18.0\text{Hz}$), 29.8, 35.0($J=18.0\text{Hz}$), 35.2, 36.9, 37.9, 43.1, 48.0(d, $J=12.6\text{Hz}$), 49.1(d, $J=13.5\text{Hz}$), 55.2(3-OMe), 87.3(d, $J=172\text{Hz}$, C-16), 110.2(C-4'), 111.8(2C) és 112.0(C-2', C-6' és C-2), 113.4(C-4), 126.3(C-1), 131.9(C-10), 132.6(d, 2C, $J=32.9\text{Hz}$, C-3' és C-5'), 137.6(C-5), 148.2(C-1'), 157.7(C-3).

MS (70 eV); m/z (100%): 529(100, M^+), 509(8), 298(6), 242(10), 227(45), 174(8).

119e

^1H NMR δ ppm 1.19(s, 3H, 18- H_3), 2.90(m, 2H, 6- H_2), 3.77(s, 3H, 3-OMe), 3.90(m, 1H, 17a-H), 4.22(d, 1H, $J=9.7\text{Hz}$, NH), 4.77(dm, 1H, $J=48.6\text{Hz}$, 16-H), 6.64(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.13(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.64(d, 2H, $J=2.2\text{Hz}$, 2'-, 6'-H), 8.23(t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$, 4'-H).

^{13}C NMR δ ppm 22.9(C-18), 26.5, 26.6, 28.4(d, $J=18.0\text{Hz}$), 29.9, 34.9(d, $J=18.0\text{Hz}$), 35.1, 37.0, 37.9, 43.1, 47.9(d, $J=13.5\text{Hz}$), 49.7(d, $J=13.5\text{Hz}$), 55.2(3-OMe), 87.0(d, $J=171.8\text{Hz}$, C-16), 106.4(C-4'), 111.5(C-2', 6'), 111.9(C-2), 113.5(C-4), 126.2(C-1), 131.6(C-10), 137.5(C-5), 143.0(C-1'), 149.0(C-3'), 149.6(C-5'), 157.8(C-3).

MS (70 eV); m/z (100%): 483(100, M^+), 463(6), 227(34), 161(23), 144(18).

119f

^1H NMR δ ppm 1.23(s, 3H, 18- H_3), 2.24(s, 3H, 4'- CH_3), 2.82(m, 2H, 6- H_2), 3.74(átfedő multiplettek, 2H, 17a-H és NH), 3.76(s, 3H, 3-OMe), 4.54(dm, 1H, $J=49.0\text{Hz}$, 16-H), 6.62(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 6.73(t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, 5'-H), 6.94(d, $J=7.7\text{Hz}$, 6'-H), 7.13(d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, 3'-H), 7.16(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

^{13}C NMR δ ppm 19.9(4'- CH_3), 22.7(C-18), 26.5, 26.9, 28.5(d, $J=18.0\text{Hz}$), 30.0, 35.3, 35.6(d, $J=16.0\text{Hz}$), 37.7, 38.3, 43.4, 48.9(d, $J=11.7\text{Hz}$), 51.7(d, $J=11.7\text{Hz}$), 55.1(3-OMe), 88.0(C-16, $J=171\text{Hz}$), 111.7(C-2), 113.3(C-4), 121.6(C-6'), 126.3(C-2'), 126.5(C-1), 127.3(C-5'), 130.1(C-4'), 130.3(C-3'), 132.2(C-10), 137.6(C-5), 142.7(C-1'), 157.6(C-3).

MS (70 eV); m/z (100%): 443(34), 441(100, $\text{M}-1^+$), 300(34), 227(24), 174(23), 154(66).

3.8. Királis nitrogéntartalmú szteroid-ligandumok előállítása

3.8.1. A telített oldalláncú D-szekoszteroid (131) előállítása

1.5 g (3 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztra-1,3,5(10),16-tetraén-17-alt (18) 70 ml etil-acetátban oldunk, hozzáadunk katalitikus mennyiségű Pd/csontszén katalizátort és H₂-gázzal, 20 bar nyomáson, reagáltatjuk. A reakcióelegyet 24 óra keverés után celiten szűrjük, bepároljuk.

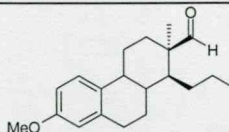
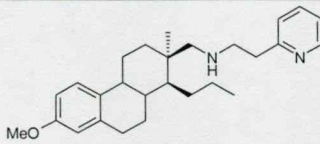
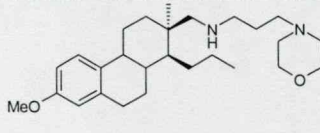
3.8.2. A telített oldalláncú D-szekoszteroid (131) reakciója 2-piridil-etilammal

150 mg (0.5 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-alt (131) 5 ml diklórmétánban oldunk, hozzáadunk 0.6 ml (5 mmol) 2-piridil-etilamint és 0.05 ml 48 %-os BF₃.OEt₂ katalizátort. A reakcióelegyet két napig forraljuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és 10 ml metanollal elhígítjuk. Kis adagokban 150 mg KBH₄-ot adunk hozzá. A redukció lejátszódása után a metanos elegyet vízzel elhígítjuk, majd híg sósav oldattal savas kicsapást végzünk. A csapadékot leszűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk, metanol eluens alkalmazásával.

3.8.3. A telített oldalláncú D-szekoszteroid (131) reakciója 3-morfolino-propilammal

150 mg (0.5 mmol) 3-metoxi-16,17-szeko-13 α -ösztra-1,3,5(10)-trién-17-alt (131) 5 ml diklórmétánban oldunk, hozzáadunk 0.7 ml (5 mmol) 3-morfolino-propilamint és 0.05 ml 48 %-os BF₃.OEt₂ katalizátort. A reakcióelegyet 12 órán át forraljuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és elhígítjuk 10 ml metanollal. Kis adagokban 150 mg KBH₄-ot adunk hozzá, a redukció lejátszódása után vízzel elhígítjuk a metanos elegyet, majd híg sósav oldattal savas kicsapást végzünk. A csapadékot leszűrjük, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd metanolból átkristályosítjuk. A vegyületek fizikai adatait a XVII. melléklet tartalmazza.

XVII. melléklet

Termék	Jele	T [%]	O.p. [°C]	$[\alpha]_D^{20}$	Össz.k. (M_r)
	131	97	olaj	+74	$C_{20}H_{28}O_2$ (300.44)
	134	72	olaj	+64	$C_{27}H_{38}N_2O$ (406.62)
	135	93	203-206	+71	$C_{27}H_{44}N_2O_2$ (428.66)

XVIII. melléklet

A nitrogéntartalmú szteroid-ligandumok NMR- és MS-adatai

131

^1H NMR δ ppm 0.89(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, 16- CH_3), 1.11(s, 3H, 18- H_3), 2.80(m, 2H, 6- H_2), 3.72(s, 3H, 3-OMe), 6.57(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.65(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.11(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 9.66(s, 1H, formil-H).

^{13}C NMR δ ppm 14.4(16- CH_3), 23.1(C-18), 25.4, 27.5, 27.8, 30.4, 32.2, 36.3, 43.0, 43.4, 50.0, 50.3, 55.1(C-3OMe), 111.7(C-2), 113.4(C-4), 126.5(C-1), 132.0(C-10), 137.8(C-5), 157.5(C-3), 207.2(C-formil).

134

^1H NMR δ ppm (MeOD) 0.90(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$, 16- CH_3), 0.95(s, 3H, 18- H_3), 2.34 és 2.67(2xd, 2x1H, $J=11.8\text{Hz}$, 17- H_2), 2.74(m, 2H, 6- H_2), 2.86-2.93(átfedő multiplettek, 4H, -NH- CH_2 - CH_2 -), 3.68(s, 3H, 3-OMe), 6.53(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.63(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.09(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H), 7.16(td, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, $J=0.6\text{Hz}$, 5'-H), 7.23(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, 3'-H), 7.63(td, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$, 4'-H), 8.37(dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, $J=0.6\text{Hz}$, 6'-H).

^{13}C NMR δ ppm (MeOD) 15.1(16- CH_3), 26.8(C-18), 26.9, 27.9, 29.1, 31.7, 32.4, 37.2, 38.4, 38.6, 43.2, 45.1, 51.7, 51.9, 54.0, 55.6(C-3OMe), 112.7(C-2), 114.5(C-4), 123.0(C-3'), 125.0(C-5'), 127.5(C-1), 133.9(C-10), 138.6(C-4'), 138.8(C-5), 149.8(C-6'), 159.0(C-3), 161.5(C-2').

HRMS: számított 407.30624; talált 407.30669.

135

^1H NMR δ ppm (MeOD) 0.97(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$, 16a- H_3), 1.19(s, 3H, 18- H_3), 2.70-3.32(átfedő multiplettek, 12H, 5x N- CH_2 és 6- H_2), 3.73(s, 3H, 3-OMe), 3.76(t, 4H, $J=4.6\text{Hz}$, 2x O- CH_2), 6.59(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.68(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H).

^{13}C NMR δ ppm (MeOD) 14.9(16a- CH_3), 22.5, 26.1(C-18), 26.8, 27.8, 28.9, 31.6, 32.2, 36.8, 38.1, 43.2, 44.9, 49.7 és 50.4 és 57.7(3C, 3xN- CH_2), 52.0, 53.7(2C, 2xN- CH_2), 55.7(3-OMe), 67.1(2C, 2xO- CH_2), 112.9(C-2), 114.5(C-4), 127.6(C-1), 133.2(C-10), 138.8(C-5), 159.2(C-3).

HRMS: számított 429.34810; talált 429.34714.

3.9. A 3-metoxi-13 α -ösztra-1,3,5(10),16-tetraén (138) reakciói

3.9.1. Epoxidálás

320 mg (1.2 mmol) olefint (138) 7 ml diklórmetánban oldunk, keverés közben hozzáadjuk 1.9 g (~ 4 mmol, ~ 85 %-os) magnézium-monoperoxifalát hexahidrát 7 ml metanolban készült oldatát. A reagens feleslegének eltávolítása céljából, 24 óra elteltével, nátrium-hidrogénszulfid híg vizes oldatát adjuk a reakcióelegyhez. A vizes elegyet diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A termékkeverék (144:145 = 56:44) oszlopkromatográfiával, 30% *tert*-butil-metil-éter / 70% petroléter eluenssel választható szét.

3.9.2. Hipobrómosav-addíció

1.00 g (3.7 mmol) olefint (138) 50 ml dimetilszulfoxidban, melegítéssel oldunk, 2 ml vizet adunk hozzá, 8 °C-ra hűtjük, majd keverés közben 2.20 g (12 mmol) *N*-bróm-szukcinimidet adunk hozzá kis adagokban. 2 óra elteltével a reakcióelegyet vízre öntjük, dietil-éterrel extraháljuk, az éteres fázist Na₂SO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A termékek (146:147 = 76:24) elválasztása oszlopkromatográfiával végezhető, 20% *tert*-butil-metil-éter / 80% hexán alkalmazásával. A melléktermékből (147) diklórmetán-hexán elegyből történő kristályosítással egykristály volt képezhető.

3.9.3. A brómhidrinek (146, 147) átalakítása epoxidokká (144, 145)

600 mg (1.64 mmol) keveréket (146 és 147) 15 ml metanolban oldunk, 60 °C-ra melegítjük, és 25 ml (5 %-os) metanos kálium-karbonát szuszpenziót adunk hozzá, majd 8 óra keverés után a reakcióelegyet bepároljuk és jeges vízre öntjük. A kivált csapadékot leszűrjük, szárítjuk, majd oszlopkromatográfiás elválasztást végzünk 10% *tert*-butil-metil-éter / 90% hexán eluens felhasználásával.

3.9.4. Az epoxidok (144, 145) HN_3 -dal történő gyűrűnyitása

a) 75 mg (0.26 mmol) β -epoxidot (144) 3.5 ml abszolút dimetil-szulfoxidban oldunk, majd keverés közben 0.3 ml ecetsavat és 120 mg (1.8 mmol) nátrium-azidot adunk az oldathoz. A reakcióelegyet 6 órán át 110 °C-on tartjuk, majd jeges vízre öntjük, nátrium-kloridot adunk hozzá, majd diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, Na_2SO_4 -on szárítjuk és bepároljuk. A termék tisztítása oszlopkromatográfiával végezhető, 20% *terc*-butil-metil-éter / 80% hexán eluenssel, illetve hexánból történő kristályosítással.

b) 40 mg (0.14 mmol) α -epoxidot (145) 0.8 ml abszolút dimetil-szulfoxidban oldunk, majd keverés közben 0.16 ml ecetsavat és 48 mg (0.73 mmol) nátrium-azidot adunk az oldathoz. Az a) pontban leírt eljárás végrehajtása után a képződő csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk és metanolból kristályosítjuk.

3.9.5. Hidroborálás

a) Diboránnal

295 mg (1.1 mmol) olefint (138) 5 ml tetrahydrofuranban oldunk, az oldatot -20 °C-ra hűtjük, majd argon atmoszféra alatt, keverés közben, 3 ml 1 mólos diborán (tetrahydrofuranban) oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át -10 °C-on, 1 órán át 0 °C-on, 0.5 órán át $+5$ °C-on és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Hűtés és keverés közben elhígítjuk az elegyet vízzel, vizes hidrogénperoxidot (30%, 0.6 ml) és vizes nátrium-hidroxidot (3 N, 0.6 ml) adagolunk hozzá. További 1 órányi szobahőmérsékleten történő keverés után híg sósavval semlegesítjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk, telített nátrium-klorid oldattal, vízzel, Na_2SO_4 -on szárítjuk és bepároljuk. A termékkeverék összetétele: **150:151:152:153 = 20:17:36:27**.

b) Katecholboránnal

295 mg (1.1 mmol) olefint (138) 5 ml tetrahydrofuranban oldunk, az oldatot $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, majd argon atmoszféra alatt, keverés közben, 4 ml, 1 mólos katecholborán (tetrahydrofuranban) oldatot csepegtetünk hozzá. 24 órán át, szobahőmérsékleten történő keverés után a reakcióelegyet az a) pontban leírtak szerint dolgozzuk fel. A termékkeverék összetétele: **150:151:152:153 = 13:25:42:20**.

c) 9-borabiciklo[3.3.1]nonánnal (9-BBN)

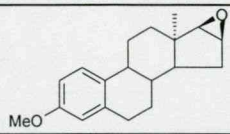
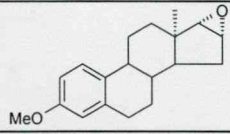
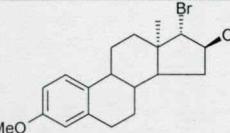
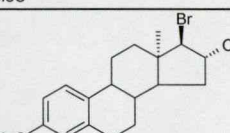
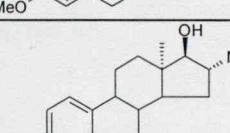
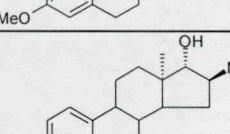
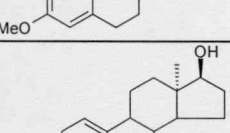
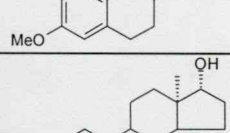
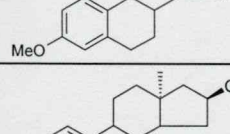
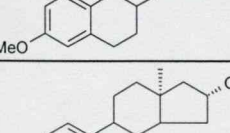
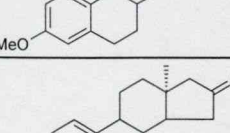
Az a) pontban leírtak szerint 8 ml 9-BBN (1 mólos tetrahydrofuranos oldat) hozzáadásával. A termékkeverék szétválasztása oszlopkromatográfiával, 20% *tert*-butil-metil-éter / 80% hexán eluenssel történik. A termékkeverék összetétele: **150:152:153 = 34:53:13**.

3.9.6. Jones-oxidáció

A diboránnal végzett hidrobórálás eredményeként nyert termékkeveréket (150, 151, 152 és 153) 3 ml acetonban oldjuk, majd keverés és jéghűtés közben hozzácsepegtetünk 0.3 ml Jones-reagenst (8 N CrO_3 tömény kénsavban oldva). Egy óra keverés után a reakcióelegyet vízre öntjük és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, Na_2SO_4 -on szárítjuk és bepároljuk. A termékkeverék (2b, 154) oszlopkromatográfiával választható szét, 15% *tert*-butil-metil-éter / 85% hexán eluenssel.

A vegyületek fizikai adatait a XIX. melléklet tartalmazza.

XIX. melléklet

Termék	Jele	T [%]	O.p. [°C)	$[\alpha]_D^{20}$	Össz. k. (M _r)
	144	97	90-93	+13	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ (284.40)
	145		119-120	+166	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ (284.40)
	146	85	70-73	+18	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ Br (364.10)
	147		95-100	-	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ Br (364.10)
	148	64	69-72	+97	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₂ (327.43)
	149	65	157-160	+65	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₂ (327.43)
	150	§	77-78	+98	C ₁₉ H ₂₆ O ₂ (286.19)
	151		140-143	+21	C ₁₉ H ₂₆ O ₂ (286.19)
	152		47-53	+19	C ₁₉ H ₂₆ O ₂ (286.19)
	153		-	-	C ₁₉ H ₂₆ O ₂ (286.19)
	154	37	105-107	-	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ (284.18)

§ A termékelemek összetétele a megfelelő receptek után található.

XX. melléklet

A gyűrűs olefin addíciós termékeinek NMR- és MS-adatai

146

^1H NMR δ ppm 1.04(s, 3H, 18-H₃), 2.82(m, 2H, 6-H₂), 3.75(s, 3H, OCH₃), 4.22(d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, 17 β -H), 4.50(m, 1H, 16 α -H), 6.59(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$, 4-H), 6.70(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.18(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

HRMS: számított 364.1023; talált 364.1020.

147

^1H NMR δ ppm 1.23(s, 3H, 18-H₃), 2.76(m, 2H, 6-H₂), 3.76(s, 3H, OCH₃), 3.85(d, 1H, $J=9.4\text{Hz}$, 17 α -H), 4.27(m, 1H, 16 β -H), 6.57(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, 4-H), 6.72(dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$, 2-H), 7.09(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

HRMS: számított 364.1023; talált 364.1030.

152

^1H NMR δ ppm 1.18(s, 3H, 18-H₃), 2.73(m, 2H, 6-H₂), 3.71(s, 3H, OCH₃), 4.38(m, 1H, 16 α H), 6.55(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 4-H), 6.64(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 2-H), 7.14(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

HRMS: számított 286.1926; talált 286.1930.

154

^1H NMR δ ppm 1.07(s, 3H, 18-H₃), 2.81(m, 2H, 6-H₂), 3.76(s, 3H, OCH₃), 6.61(d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, 4-H), 6.71(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.7\text{Hz}$, 2-H), 7.23(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1-H).

HRMS: számított 284.1770; talált 284.1777.

XXI. melléklet

144 kristálytani adatai:

Crystal data and structure refinement:

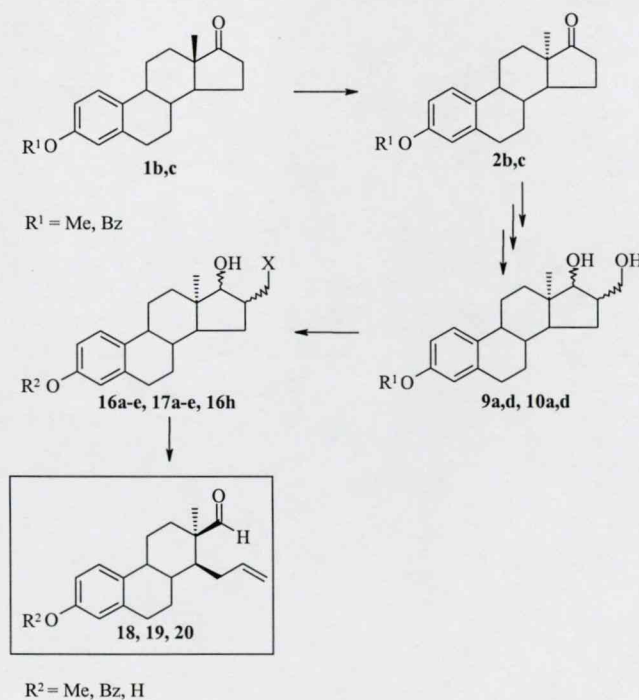
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₄ O ₂
Formula weight	284.38
Temperature	183 K
Wavelength	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 10.546(1) Å alpha = 90 deg. b = 6.9729(8) Å beta = 98.947 deg. c = 21.361(2) Å gamma = 90 deg.
Volume, Z	1551.7(3) Å ³ , 4
Density (calculated)	1.217 g/cm ³
F(000)	616.5093
Crystal size	0.12 x 0.12 x 0.10 mm
Theta range for data collection	2.04 to 25.32 deg.
Limiting indices	-12<=h<=12, -8<=k<=14, -25<=l<=25
Reflections collected	5093
Independent reflections	2766
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2766 / 1 / 379
Goodness-of-fit on F ²	0.771
Final R indices [<i>l</i> >2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.041, wR2 = 0.081
R indices (all data)	R1 = 0.080, wR2 = 0.087
Absolute structure parameter	0.4(11)
Largest diff. Peak and hole	0.135 and -0.154 e Å ⁻³

A 147-es vegyület kristálytani adatai **

** A vegyület röntgendiffrakciós vizsgálatának kísérleti adatai a Cambridge Crystallographic Data Centre adatbázisában található. Hivatkozási szám: *CCDC-168413*. Az adatokról másolat a következő címen kérhető: CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB21EZ, UK (fax: +44 1223 336033, email: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

4. ÖSSZEFOGLALÁS

A természetes ösztin 3-metil- (**1b**) és 3-benziléterének (**1c**) egylépéses epimerizálásával előállítottuk a 13α -ösztin 3-védett származékait (**2b,c**) (1. ábra). A 13α -ösztin-3-metiléteréből (**2b**) és 3-benziléteréből (**2c**) Claisen kondenzációt követő KBH_4 -es redukcióval sztereoselektíven *transz*-1,3-diolok (**9, 10a,d**) képződtek. A szteroid diolok (**9, 10a,d**) primer hidroxil-csoportját jó kilépő csoporttá alakítottuk. Így nyertünk megfelelő kiindulási anyagokat a Grob-fragmentációnak az *epi*-ösztin sorra való kiterjesztéséhez. A 16-halometil- és 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-17-hidroxi vegyületek (**16, 17a-e, 16h**) alkalikus körülmények között minden esetben a kívánt 16,17-szeko-vegyületekké (**18-20**) fragmentálódtak. A 16-*p*-tolilszulfoniloximetil-17-hidroxi-vegyület (**16e**) 17-tetrahidropiranyl-védett származékának szolvólízise ezzel szemben szeko-vegyületet (**18**) nem eredményezett. Ezzel a reakcióval igazoltuk, hogy a szabad hidroxil-funkció jelenléte szükséges a Grob-fragmentáció lejátszódásához.



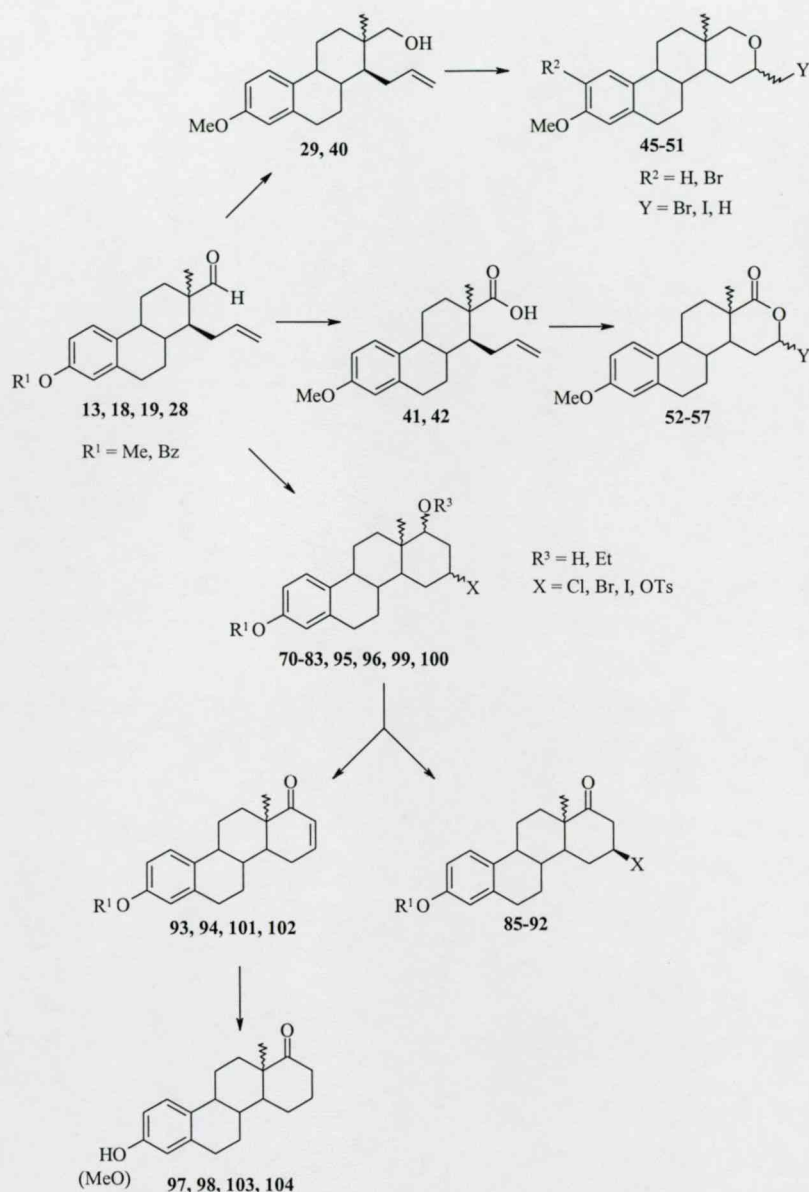
1. ábra

A 3-metoxi-D-szekoszteroidok (13, 18) formil-csoportját redukálva, illetve oxidálva olyan származékok (29, 40-42) keletkeztek, amelyek készségesen vettek részt intramolekuláris elektrofil addíciós reakciókban (2. ábra). $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására 16-metil- (50, 51), halogén elektrofilek hatására pedig 16-halometil-17-oxa-D-homo-szteroidok (31, 45-49) képződtek. A *normál* sorban sztereoselektíven két-két tetrahidropirán-származék (31, 45, 47a,b, 50a,b) míg az *epi*-sorban minden egyes reakcióban csak egy diasztereomer (46, 48, 49, 51) alakult ki. A laktonképzési reakciók sztereospecifikusan játszódtak le, a 13α - és a 13β -sorban egyaránt (52-57).

A 3-metoxi- (13, 18) és 3-benziloxi-D-szekoszteroidok (28) Lewis-savak hatására az intramolekuláris Prins-reakciónak megfelelő mechanizmussal halogéntartalmú D-homoösztion-származékokhoz (70-83) vezettek. A 13α -ösztion sorban sztereospecifikusan egy-egy sztereoizomer (80-83), míg a *normál* sorban általában két izomer (72-74a,b; 77-79a,b) képződött. A fluor atom beépülésekor viszont három izomer képződését (70, 71, 75, 76a,b,c) tapasztaltuk. Minden esetben az volt a főtermék (70-79a), amelyben a 16-halo-, illetve a 17a-hidroxil- vagy a 17a-etoxi-csoport ekvatoriális térfelületű. A 13β -sorban ez a $16\beta,17a\beta$ -, míg a 13α -sorban a $16\alpha,17a\alpha$ -konfigurációknak felel meg. A *normál* sorban a gyűrűzárt termékek térszerkezetének kémiai bizonyításához Jones-oxidációt végeztünk, amelynek eredményeként 16β -halo-17a-kezonok (85a-92a) és 16,17-telítetlen kezonok (93, 94) képződtek, 2:1 arányban. Ez is igazolta, hogy a főtermékek β -térállású szubsztituenseket tartalmaznak a 16-os helyzetben.

A 3-metoxi- (13, 18) és 3-benziloxi-D-szekoszarmazékokból (19, 28) kiindulva *p*-toluol-szulfonsavval végzett Prins-reakció mind a *normál*, mind az *epi*-sorban egy-egy diasztereomerhez (95, 96, 99, 100) vezetett. Az így nyert származékok Jones oxidációjával egyidejűleg a tozil-csoport β -eliminációja is bekövetkezett. A keletkezett α,β -telítetlen kezonok (93, 94, 101, 102) hidrogénezése a D-gyűrű telítésén túl a 3-as helyzetű benzil-védőcsoportot is eltávolította, így jutottunk a D-homoösztionhoz (98) és annak *epi*-származékához (104). A D-homoösztionok (97, 98, 103, 104) összehasonlító receptorkötődési vizsgálata azt mutatta, hogy a vizsgált szteroidok kevésbé kötődnek az ösztrogén- és progeszteron

receptorokhoz, mint a referenciavegyületek. Kitűnt továbbá az is, hogy az *epi*-vegyületek (**103**, **104**) ösztrogén-receptor szelektív anyagok.

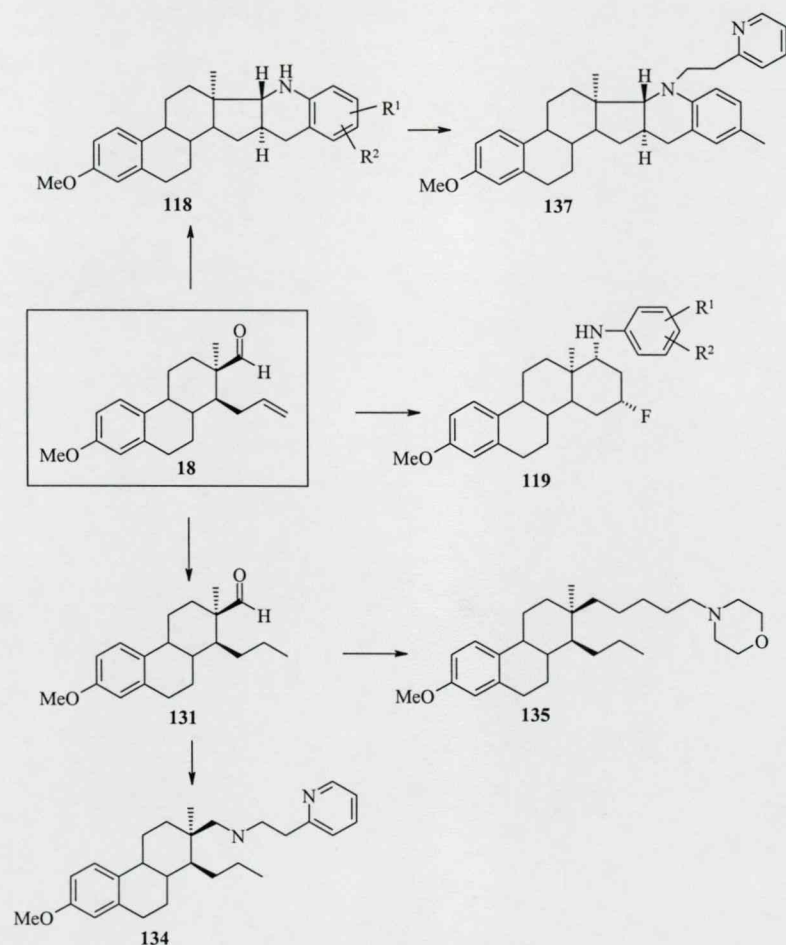


2. ábra

A 3-metoxi-*epi*-D-szekovegyületből (**18**) kiindulva különböző anilinszármazékokkal Schiff-bázisokat képeztünk, és vizsgáltuk ezek $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására bekövetkező gyűrűzárási reakcióit (3. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy az anilin szubsztituenseinek minősége és helyzete jelentősen befolyásolja a reakciók irányát. Az elektronvonzó csoportok ($-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$) aza-Prins (**119**), míg az elektronküldők ($-\text{Me}$, $-\text{OMe}$) Friedel-Crafts-típusú termékek (**118**) keletkezését eredményezték. A

halogének kettős jellege (-I, +K hatás) a gyűrűzárási reakciók során erősen megnyilvánult, hatásukra hol az egyik, hol a másik említett mechanizmus érvényesült. Olyan szokatlan termék (**118e**) képződését is megfigyeltük, amikor az aromás elektrofil szubsztitúció az 1,3,4-helyzetben szubsztituált anilin-származék 2-es pozíciójában történt.

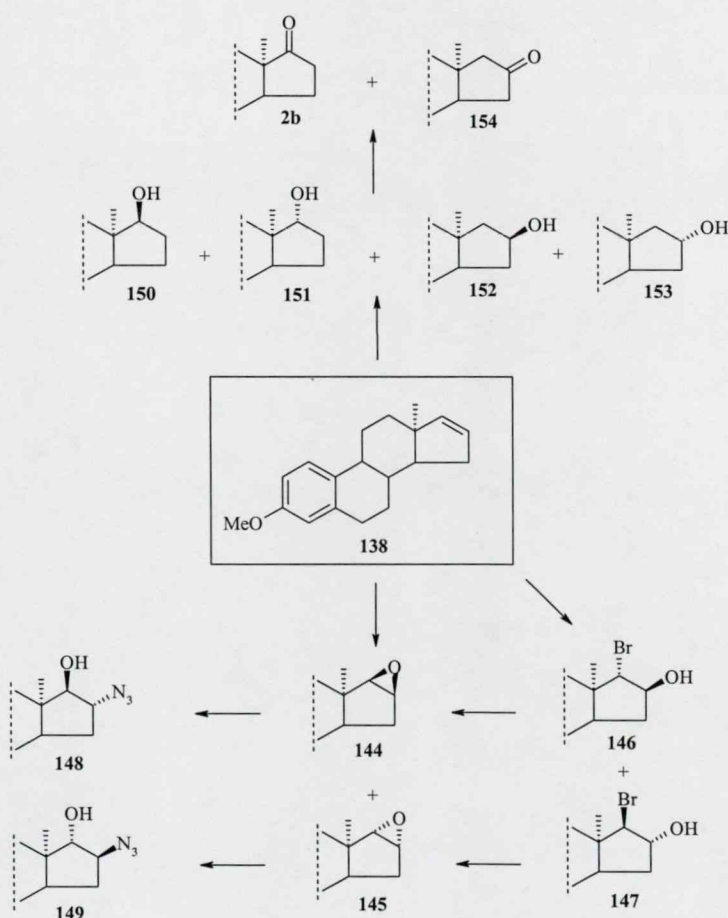
A 3-metoxi-*epi*-D-szekoszteroid (**18**) oldalláncát telítve, majd a vegyület szteroid-iminné alakítva többfogú királis ligandumok (**134**, **135**) előállítására nyílt lehetőség. Ezek a szteroidok Cu-ionokkal való komplexképzésre, rézkomplexeik pedig oxigénátvitelre alkalmasak.



3. ábra

Az *epi*-sorba tartozó 16,17-olefinből (**138**) kiindulva különböző addíciós reakciókat végeztünk (4. ábra). Tanulmányoztuk a folyamatok kemo-, regio- és sztereoselektivitását. Bemutattuk, hogy a nagy térkitöltésű 9-BBN reagens

számottevő β -oldali támadást idéz elő (53% 16β -OH (**152**), 34% 17β -OH (**150**), 13% 16α -OH (**153**)). A kisebb méretű reagensek (B_2H_6 , katecholborán vagy magnézium-monoperoxifalát) alkalmazásakor az előzőhöz képest csökkent szelektivitást tapasztaltunk. A hipobrómosav *anti*-addíciója és az epoxidoknak HN_3 -dal való gyűrűnyitása hasonló regio- és sztereoselektivitást mutatott. Az addíciós reakciók sztereokémiáját a csavart kád konformációjú C-gyűrűvel rendelkező olefin (**138**) konformációs viszonyai határozzák meg. A reakciók részletes vizsgálata alapján úgy tűnt, hogy az *epi*-sorban akkor érdemes nagy térkitöltésű reagenssel *syn*-addíciót végezni, ha $16\beta, 17\beta$ -szubsztituált származékok nyerése a cél. A $16\beta, 17\alpha$ -vegyületeket inkább kapcsolt ionos addícióval célszerű előállítani.



4. ábra

5. SUMMARY^{††}

3-Methoxy- (**1b**) and 3-benzyloxy-derivatives (**1c**) of natural estrone were epimerized in one step yielding the 3-protected derivatives of 13 α -estrone (**2b,c**) (Scheme 1). Treatment of **2b** or **2c** with NaOMe and ethyl formate yielded the appropriate 16-hydroxymethylene derivatives (**8**) in high yield. The formyl compound (**8**) was reduced with KBH₄ to give selectively two *trans*-1,3-diols (**9a,d**; **10a,d**). With the aim of preparing a D-secosteroid of the 13 α -estrone series, the primary hydroxy functions were converted into good leaving groups, since the α,γ -halohydrins and α,γ -diol monosulfonates contain appropriate nucleophilic groups for the Grob fragmentation. Alkaline solvolysis was performed from all the prepared compounds (**16a-e,16h**; **17a-e**) and led to the similar fragmented products (**18-20**). When the 17-hydroxy group of the 16-*p*-tolylsulfonyloxymethyl-17-hydroxy steroid (**16e**) was protected with a tetrahydropyranil group, secosteroids were not formed in the solvolytic reaction. This proves that the alcoholate function is necessary for the fragmentation process.

The D-secoalcohols (**29**, **40**), formed by the reduction of the formyl-groups of 3-methoxy-D-seco-compounds (**13**, **18**), readily took part in intramolecular electrophilic addition reactions (Scheme 2). Using BF₃·OEt₂ as a reagent 16-methyl-substituted (**50**, **51**), while with halogen electrophyles, 16-halomethyl-17-oxa steroids (**31**, **45-49**) were formed. In the normal estrone series two tetrahydropyrane isomers (**31**, **45**, **47**, **50a,b**) were formed stereoselectively, while in the 13 α -estrone series only one diastereomer (**46**, **48**, **49**, **51**) could be obtained. The lactonizations were stereospecific in both the 13 α - and 13 β -estrone series (**52-57**). We have developed a rapid, convenient synthetic method for the formation of novel six-membered steroidal ethers and esters.

The Lewis-acid induced intramolecular Prins-reactions of 3-methoxy- (**13**, **18**) and 3-benzyloxy-D-secosteroids (**28**) led to 16-halo-D-homoestrone (**70-83**) derivatives. All transformations proceeded in a highly stereoselective manner. In the normal series two (**72-74a,b**; **77-79a,b**) of the four possible isomers were isolated.

^{††} See summary schemes in the Hungarian version.

One additional isomer (70, 71, 75, 76a,b,c) was isolated by using $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ to obtain fluoro derivatives. In the main isomers (70-79a) the $16\beta, 17a\beta$ substituents took up an equatorial orientation. To justify the structures of the normal D-homoestrone compounds chemically, Jones-oxidation was carried out. It resulted in 16β -halo-17a-ketones (85a-92a) and 16,17-unsaturated ketones (93, 94) in a ratio of 2:1. This was one additional evidence for the 16β -orientation of the halo substituent of the main products. Surprisingly, in the 13α -estrone series only one diastereomer (80-83) was formed in each cyclization reaction stereospecifically. The 16 and 17a substituents took up α, α -orientation, and therefore equatorial position.

The Brønsted-acid induced cyclization reaction of 3-methoxy- (13, 18) and 3-benzyloxy-D-secosteroids (19, 28) led to only one product (95, 96, 99, 100) in both the 13α - and 13β -estrone series. The obtained D-homo-derivatives were oxidized by means of Jones-reagent. The oxydation and the elimination of tolylsulfonyloxymethyl-group took place simultaneously and the obtained unsaturated ketones (93, 94, 101, 102) were hydrogenated in order to saturate the ring D and to remove the 3-benzyl-protecting group. The latter reaction resulted in the D-homoestrones (97, 98) and its epi-derivatives (103, 104). The receptor binding examinations of the four D-homo-compounds showed that all the steroids have lower affinities to both receptors compared to the binding properties of the reference molecules. We have demonstrated that the 13α -compounds (103, 104) are estrogen receptor selective molecules.

Schiff bases were formed in the reaction of 3-methoxy-epi-D-seco-compound (18) and substituted anilines (Scheme 3). We found that the outcome of the cyclization reactions of Schiff-bases with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ strongly depends on the nature and position of the substituents. The electrone-withdrawing substituents ($-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$) led to aza-Prins-type (119), but the electron-donating groups ($-\text{Me}$, $-\text{OMe}$) yielded Friedel-Crafts-type compounds (118). Halogen containing anilines reacted in a different manner due to their dual nature ($+K < -I$). Formation of unexpected types of compounds (118e) was also observed, when the substitution took place at the position two of the 1,3,4-trisubstituted anilin.

The saturation of the propenyl side-chain of the 3-methoxy-*epi-D*-seco-steroid (**18**) and the subsequent reaction with different amines led to chiral ligands (**134**, **135**) for binding copper ions. These copper complexes have relatively good catechol-oxidase affinity.

We have carried out some addition reactions starting from the olefinic 16,17-*epi*-steroid (**138**) (Scheme 4). We have investigated the chemo-, regio- and stereoselectivity of each reaction. We found that the sterically demanding reagents such as 9-BBN participate in a preferred β attack, while with the smaller reagents (B_2H_6 , catecholborane or magnesium monoperoxyphthalate) a diminished stereoselectivity was observed. The same regio- and stereoselective course was observed for the cleavage of the epoxides with hydrazoic acid and the ionic trans addition of hypobromous acid. The stereochemistry of the addition reactions can be explained in terms of a conformation of the olefin involving a ring C twist-boat form. In summary, we can conclude that 16 β ,17 β -disubstituted 13 α -steroids are available through the use of sterically demanding reagents for syn-addition, whereas for the synthesis of 16 β ,17 α -disubstituted compounds coupled ionic addition reactions should be used.

6. IRODALOMJEGYZÉK

1. Nambara, T.; Kudo, T.; Hosoda, H.; Iitaka, Y.; Kikutani, N.
Chem. Pharm. Bull. **1975**, *23*, 320.
2. Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Weston, J.;
Anders, E.; Görls, H.
J. Org. Chem. **2000**, *65*, 5487.
3. Van Brocklin, H. F.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A.; Welch, M. J.
J. Med. Chem. **1993**, *36*, 1619.
4. Ali, H.; Rousseau, J.; Gantchev, T. G.; Lier, J. E.
J. Med. Chem. **1993**, *36*, 4255.
5. Levesque, C.; Merand, Y.; Dufour, J. M.; Labrie, C.; Labrie, F.
J. Med. Chem. **1991**, *34*, 1624.
6. Hübner, M.; Ponsold, K.
Z. Chem. **1982**, *22*, 186.
7. Avery, M. A.; Tanabe, M.; Crowe, D. F.; Detre, G.; Peters, R. H.;
Chong, W. K. M.
Steroids **1990**, *55*, 59.
8. Bull, J. R.; Steer, L. M.
Tetrahedron **1990**, *46*, 5389.
9. Budesinsky, M.; Kasal, A.; Prochazka, Z.; Thoa, H. K.; Vasickova, S.;
Kocovsky, P.
Collect. Czech. Chem. Commun. **1991**, *56*, 1512.
10. Ananchenko, S. N.; Limanov, V. Y.; Leonov, V. N.; Rzheznikov, V. N.;
Torgov, I. V.
Tetrahedron **1962**, *18*, 1355.
11. Rippberger, H.
Alkaloids:
Chem. Biol. Perspect. **1998**, *12*, 103.
12. Rahman, A. U.; Iqbal, M.
Nat. Prod. Rep. **1997**, *14*, 191.

13. Nesterova, I. N.; Alekseeva, L. M.; Golovira, S. M.; Granik, V. G.
Khim.-Farm. Zh. **1995**, *29*, 31; *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 117128t.
14. Yamada, N.; Kadowaki, S.; Takahashi, K.; Umezu, K.
Biochem. Pharmacol. **1992**, *44*, 1211.
15. Faber, K.; Stueckler, H.; Kappe, T.
Heterocycl. Chem. **1984**, *21*, 1177.
16. Akhmed Khodzhaeva, K. S.; Bessonova, I. A.
Dokl. Akad. Nauk. Uzh. SSR, **1982**, 34-36; *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 83727q.
17. Gonschior, M.; Kötteritzsch, M.; Rost, M.; Schönecker, B.; Wyrwa, R.
Tetrahedron: Asymmetry **2000**, *11*, 2159.
18. Boivin, T. L. B.
Tetrahedron **1987**, *43*, 3309.
19. Ager, D. J.; East, M. B.
Tetrahedron **1993**, *49*, 5683.
20. Kuwahara, S.; Itoh, D.; Leal, W. S.; Kodama, O.
Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 1183.
21. Tietze, L. F.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Nöbel, T.; Wulff, Ch.;
Schuberth, I.; Rübeling, A.
Angew. Chem. **1998**, *110*, 2644, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2469.
22. Tietze, L. F.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Fecher, A.; Nöbel, T.;
Petersen, S.; Schuberth, I.; Wulff, Ch.
Chem. Eur. J. **2000**, *6*, 3755.
23. Butenandt, A.; Wolff, A.; Karlson, P.
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1941**, *74*, 1308.
24. Nambara, T.; Kudo, T.; Hosoda, H.; Motojima, K.; Goya, S.
Chem. Pharm. Bull. **1969**, *17*, 2366.
25. Nambara, T.; Kudo, T.
Chem. Pharm. Bull. **1972**, *20*, 2156.
26. Goto, J.; Sudo, K.; Nambara, T.
Chem. Pharm. Bull. **1974**, *22*, 1140.

27. Yaremenko, F. G.; Khvat, A. V.
Mendeleev. Commun. **1994**, 187; *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 214318w.
28. Boar, R. B.; Jetuah, F. J.; Robinson, M. S.; Barton, H. R. D.
J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1. **1977**, 2163.
29. Schneider, Gy.; Vass, A.; Vincze, I.; Sohár P.
Liebigs Ann. Chem. **1988**, 267.
30. Fishman, J.; Biggerstaff, W. R.
J. Org. Chem. **1958**, 23, 1190.
31. Biggerstaff, W. R.; Gallagher, T. F.
J. Org. Chem. **1957**, 22, 1220.
32. Fajkos, J.
Collect. Czech. Chem. Commun. **1955**, 20, 312.
33. Schaub, R. E.; Kissman, H. M.; Weiss, M. J.
J. Org. Chem. **1964**, 29, 2775.
34. Allen, G. R.; Weiss, M. J.
J. Org. Chem. **1962**, 27, 4681.
35. Ellis, B.; Patel, D.; Petrov, V.
J. Chem. Soc. **1958**, 800.
36. Schneider, Gy.; Hackler, L.; Sohár, P.
Liebigs Ann. Chem. **1988**, 679.
37. Mernyák, E.; Wölfling, J.; Bunkóczi, G.; Luo, L.; Schneider, T. R.;
Schneider, Gy.
Collect. Czech. Chem. Commun. **2002**, közlésre beküldve.
38. Grob, C. A.; Schiess, P. W.
Angew. Chem. **1967**, 79, 1.
39. Adam, G.; Schreiber, K.
Liebigs Ann. Chem. **1967**, 191.
40. Capon, B.; McManus, P.
Neighbouring Group Participation
(Plenum Press, New York) **1976**, vol. 1, p. 125.

41. Schneider, Gy.; Bottka, S.; Hackler, L.; Wölfling, J.; Sohár, P.
Liebigs Ann. Chem. **1989**, 263.
42. Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.; Tietze, L. F.
Eur. J. Org. Chem. **1999**, 3013.
43. Hajnal, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.
Collect. Czech. Chem. Commun. **1998**, 63, 1613.
44. Hajnal, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.
Synlett **2002**, 1077.
45. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Forgó, P.; Schneider, G.
Steroids **2002**, közlésre beküldve.
46. Appel, R.; Halstenberg, M.
Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis (New York: Academic Press) **1979**, 387.
47. Lange, G.; Gottardo, C.
Synth. Comm. **1990**, 20, 1473.
48. Sohár, P.; Fürjes, A.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Synthesis **1992**, 1280.
49. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Sebök, M.; Schneider, G.
Collect. Czech. Chem. Commun. **2002**, 66, 1831.
50. Kawasaki, I.; Matsuda, K.; Kaneko, T.
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1971**, 44, 1986.
51. Sakakibara, S.
Chemistry and Biochemistry of Amino acids, Peptides and Proteins (Weinstein, B., Ed.; Dekker: New York) **1971**, Vol. 1, pp 51.
52. Effenberger, F.; Zoller, G.
Tetrahedron **1988**, 17, 5573.
53. Bartlett, P. A.
Asymmetric Synthesis, Morrison, J. D., Ed.
(Academic Press: New York) **1984**, vol 3, pp 411-454.
54. Kang, S. H.; Lee, J. H.; Lee, S. B.
Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 59.

55. Cardillo, G.; Orena, M.
Tetrahedron **1990**, *46*, 3321.
56. Harding, K. E.; Tiner, T. H.
Comprehensive Organic Synthesis
(Pergamon Press: Oxford) **1991**, vol 4, pp 363-421.
57. Harmage, J. C.; Figadere, B.
Tetrahedron: Asymmetry **1993**, *4*, 1711.
58. Larock, R. C.
Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1978**, *17*, 27.
59. Lipshutz, B. H.; Barton, J. C.
J. Am. Chem. Soc. **1992**, *114*, 1084.
60. Reitz, A. B.; Norley, S. O.; Maryanoff, B. E.; Liotta, D.; Monahan, R.
J. Org. Chem. **1987**, *52*, 4191.
61. Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A.
J. Am. Chem. Soc. **1981**, *103*, 3963.
62. Corey, E. J.; Fleet, W. J.; Kato, M.
Tetrahedron Lett. **1973**, 3963.
63. Bartlett, P. A.; Richardson, D. P.; Meyerson, J.
Tetrahedron **1984**, *40*, 2317.
64. Balko, T. W.; Brinkmeyer, S.; Terando, N. H.
Tetrahedron Lett. **1989**, *30*, 2045.
65. Bartlett, P. A.
Tetrahedron **1980**, *36*, 2.
66. Ireland, R. E.; Anderson, R. C.; Badoud, R.; Fitzsimmons, B. J.;
McGarvey, G. J.; Thaisrivongs, S.; Wilcox, C. S.
J. Am. Chem. Soc. **1983**, *105*, 1988.
67. Nakata, T.; Nomura, S.; Matsukura, H.
Tetrahedron Lett. **1996**, *37*, 213.
68. Neverov, A. A.; Brown, R. S.
J. Org. Chem. **1996**, *61*, 962.

69. Espada, A.; Rodriguez, J.; Villaverde, M. C.; Riguera, R.
Can. J. Chem. **1990**, *68*, 2039.
70. Yanamura, S.; Shizuri, Y.; Shigemori, H.; Okuno, Y.; Ohkubo, M.
Tetrahedron **1991**, *47*, 635.
71. De Riccardis, F.; Meo, D.; Izzo, I.; Di Filippo, M.; Casapullo, A.
Eur. J. Org. Chem. **1998**, 1965.
72. Wang, J., De Clercq, P. J.
Angew. Chem. **1995**, *107*, 1898.
73. Frank, É.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Schneider, G.
Synlett **2002**, közlésre elfogadva.
74. Siemann, H.-J.; Droescher, P.; Undeutsch, B.; Schwarz, S.
Steroids **1995**, *60*, 308.
75. Andersen, N. H.; Hadley, S. W.; Kelly, J. D.; Bacon, E. R.
J. Org. Chem. **1985**, *50*, 4144.
76. Peron, G. L. N.; Kitteringham, J.; Kilburn, J. D.
Tetrahedron Lett. **1999**, *40*, 3045.
77. Molander, G. A.; Cameron, K. O.
J. Am. Chem. Soc. **1993**, *115*, 830.
78. Frank, É.; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Schneider, G.
Synlett **2002**, 419.
79. Wölfling, J.; Frank, É.; Mernyák, E.; Bunkóczi, G.; Cuesta Seijo, J. A.;
Schneider, G.
Tetrahedron **2002**, *58*, 6851.
80. Goldberg, M. W.; Studer, S.
Helv. Engi-Festband **1941**, *24*, 295.
81. Hughes, G. A.; Smith, H.
Proc. Chem. Soc. **1960**, 74.
82. Douglas, G. H.; Graves, J. M. H.; Hartley, D.; Hughes, G. A.;
McLoughlin, B. J.; Siddall, J.; Smith, H.
J. Chem. Soc. **1963**, 5072.

83. Danishefsky, S.; Cain, P.; Nagel, A.
J. Am. Chem. Soc. **1975**, *97*, 380.
84. Kametani, T.; Nemoto, H.; Ishikawa, H.; Shiroyama, K.; Fukumoto, K.
J. Am. Chem. Soc. **1976**, *98*, 3378.
85. Kogan, L. M.; Gulaya, V. E.; Torgov, I. V.
Pharm. Chem. J. **1971**, 732.
86. Gutzwiller, J.; Meier, W.; Fürst, A.
Helv. Chim. Acta **1977**, *60*, 2258.
87. Birch, H.
Aust. J. Chem. **1955**, *8*, 519.
88. Forcellese, M. L.; Camerini, E.; Ruffini, B.; Mincione, E.
J. Org. Chem. **1981**, *46*, 3326.
89. Abdel-Aziz, M. T.; Williams, K. I. H.
Steroids, **1970**, *15*, 695.
90. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.;
Schneider, G.
Steroids **2002**, közlésre elfogadva.
91. Tanenbaum, D. M.; Wang, Y.; Williams, S. P.; Sigler, P. B.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1998**, *95*, 5998.
92. Ekena, K.; Weis, K. E.; Katzenellenbogen, J. A.; Katzenellenbogen, B. S.
J. Biol. Chem. **1997**, *272*, 5069.
93. Williams, S. P.; Sigler, P. B.
Nature **1998**, *393*, 392.
94. Jacquemond-Collet, I.; Benoit-Vical, F.; Valentin, A.; Stanislas, E.;
Mallie, M.; Fouraste, I.
Planta Med. **2002**, 68.
95. Claudi, F.; Cingolani, G. M.; Giorgioni, G.; Cattabeni, F.; Cimino, M.;
Di Luca, M.
Drug. Des. Deliv. **1989**, *4*, 279.

96. Matsumoto, Y.; Tsuzuki, R.; Matsuhisa, A.; Yamagiwa, Y.; Yanagisawa, I.; Shibanuma, T.; Nohira, H.
Bioorg. Med. Chem. **2000**, *2*, 393.
97. Povarov, L. S.
Russ. Chem. Rev. **1967**, *36*, 656.
98. Jon, T.; Hagihara, N.
Nippon Kagaku Zashi **1970**, *91*, 378; *Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 45294.
99. Bau, G.; Perumal, P. T.
Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 3225.
100. Yun, M.; Changtao, Q.; Meihua, X.; Jie, S.
J. Org. Chem. **1999**, *64*, 6462.
101. Lucchini, V.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Valle, G.
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1992**, 259.
102. Kametani, T.; Takeda, H.; Suzuki, Y.; Honda, T.
Synth. Commun. **1985**, *15*, 499.
103. Goasdone, C.; Gaudemar, M.
Tetrahedron Lett. **1985**, 1015.
104. Aben, R. W. M.; Smit, R.; Scheeren, J. W.
J. Org. Chem. **1987**, *52*, 365.
105. Lashat, S.; Lauterwein, J.
J. Org. Chem. **1993**, *58*, 2856.
106. Tietze, L. F.; Wichmann, J.
Angew. Chem. **1992**, *104*, 1091.
107. Laschat, S.; Kunz, H.
J. Org. Chem. **1991**, *56*, 5883.
108. Linkert, F.; Laschat, S.; Kotila, S.; Fox, T.
Tetrahedron **1996**, *52*, 955.
109. Moor, H. W.; Hughes, G.; Srinivasachar, K.; Fernandez, N.; Nguyen, N. V.; Scoon, D.; Tranne, A.
J. Org. Chem. **1985**, *50*, 4231.

110. Tietze, L. F.; Wölfling, J.; Schneider, G.
Chem. Ber. **1991**, *124*, 591.
111. Noltemeyer, M.; Tietze, L. F.; Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.
Acta Cryst. **1996**, *C52*, 2258.
112. Bes, M. T.; Wölfling, J.; Usón, I.; Pelikán, S.; Tietze, L. F.;
Frank, É.; Schneider, G.
Acta Cryst. **1998**, *C54*, 1341.
113. Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.; Bes, M. T.; Tietze, L. F.
Synlett, **1998**, 1205.
114. Wölfling, J.; Frank, É.; Schneider, G.; Tietze, L. F.
Angew. Chem. **1999**, *111*, 151.
115. Karlin, K. D.; Kaderli, S.; Zuberbühler, A. D.
Acc. Chem. Res. **1997**, *30*, 139.
116. Amadéi, E.; Alilou, E. H.; Eydoux, F.; Pierrot, M.; Réglie, M.;
Waegell, B.
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1992**, 1782.
117. Kitajima, N.; Moro-oka, Y.
Chem. Rev. **1994**, *94*, 737.
118. Klinman, J. P.
Chem. Rev. **1996**, *96*, 2541.
119. Ítoh, S.; Taki, M.; Nakao, H.; Holland, P. L.; Tolman, W. B.;
Que, L. Jr.; Fukuzumi, S.
Angew. Chem. **2000**, *112*, 409.
120. Holland, P. L.; Rodgers, K. R.; Tolman, W. B.
Angew. Chem. **1999**, *111*, 1210.
121. Wegner, R.; Dubs, M.; Görls, H.; Robl, C.; Schönecker, B.; Jager, E. G.
Steroids, **2002**, közlésre elfogadva.
122. Klabunde, T.; Eicken, C.; Sacchettini, J.C.; Krebs, B.
Nature Struct. Biol. **1998**, *5*, 1084.

123. Rompel, A.; Fischer, H.; Meiwes, D.; Büldt-Karentzopoulos, K.;
Dillinger, R.; Tucek, F.
J. Biol. Inorg. Chem. **1999**, *4*, 56.
124. Eicken, C.; Krebs, B.; Sacchettini, J. C.
Curr. Opin. Struct. Biol. **1999**, *9*, 677.
125. Oikawa, S.; Hirose, I.; Hirakawa, K.; Kawanishi, S.
Carcinogenesis **2001**, *22*, 1239.
126. Fielding, L.; Diepeveen, Y.; Fletcher, D.; Hamilton, N.
Magn. Res. Chem. **2001**, *39*, 323.
127. Schwarz, S.; Schönecker, B.; Fritsche, K.; Poser, A.; Lange, C.;
Günther, W.; Göttke, S.; Görls, H.; Bäsler, S.
Steroids **2002**, közlésre elfogadva.
128. Mernyák, E.; Schönecker, B.; Lange, C.; Kötteritzsch, M.; Görls, H.;
Wölfling, J.; Schneider, G.
Steroids **2002**, közlésre elfogadva.
129. Herrmann, C.; Hoyer, G. A.; Neef, G.; Schomburg, D.;
Wiechert, R.
Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1317.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Wölfling János egyetemi docensnek, aki kutatásomat szakmailag irányította, megosztotta velem spektroszkópiai és számítástechnikai tapasztalatait, és önállóságra nevelt a laboratóriumi munkában.

Köszönöm Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak, hogy kutatásomat mindvégig figyelemmel kísérte, beavatott a preparatív szerves kémiai tudnivalókba, segítségével sikerült a legnagyobb szteroidkémiai akadályokat is legyőznöm.

Köszönetem fejezem ki Dr. Bruno Schönecker professzornak, hogy lehetőséget adott kutatómunkám egy részének Jénában való végzésére.

Köszönöm Dr. Frank Évának, hogy nagy segítséget nyújtott a szakmai együttműködésünkből született közlemények megírásában.

Az NMR-felvételek elkészítéséért Dr. Forgó Pétert illeti köszönet.

A röntgen-szerkezetvizsgálatok elvégzését egyrészt Dr. Helmar Görlnak, a jénai Friedrich Schiller Egyetem professzorának, másrészt a göttingeni Georg-August Egyetem munkatársainak, Dr. Mathias Noltemeyernak, Bunkóczi Gábornak, Lingfei Luonak és Jose A. Cuesta Seijonak köszönöm.

A tömegspektrometriai mérésekért köszönettel tartozom Dr. Gerd Rembergnek és Udvarnoki Györgyinek.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm Gabnai Jánosnak a technikai munkámban nyújtott segítségét, valamint azt, hogy a laboratóriumban mindig kellemes légkört biztosított.