

1 α -Triazolil-5 α -androsztán származékok előállítása intermolekuláris Cu(I)-katalizált cikloaddícióval

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

BAJI ÁDÁM

I. éves vegyész MSc szakos hallgató

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Frank Éva

egyetemi adjunktus



Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi és Informatikai Kar

Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2012

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. Az 1,3-dipoláris cikloaddíció	3
2.2. Triazolok előállítása azid-alkin cikloaddícióval	4
2.3. Szteránvázak triazolok szintézise	7
3. Célkitűzés	9
4. Kísérleti eredmények tárgyalása	10
4.1. Az 5 α -androsztánvázak 1 α -azidok szintézise	10
4.2. Az 5 α -androsztánvázak 1 α -triazolok szintézise	12
4.3. Az előállított szteroid-triazolok farmakológiai vizsgálatának eredményei	16
5. Kísérleti rész	18
5.1. Általános kísérleti rész (alkalmazott eszközök, módszerek)	18
5.2. Az elvégzett reakciók részletes ismertetése	19
5.3. Az előállított vegyületek szerkezete és fizikai adatai	36
6. Összefoglalás	43
7. Irodalomjegyzék	44
Köszönetnyilvánítás	46

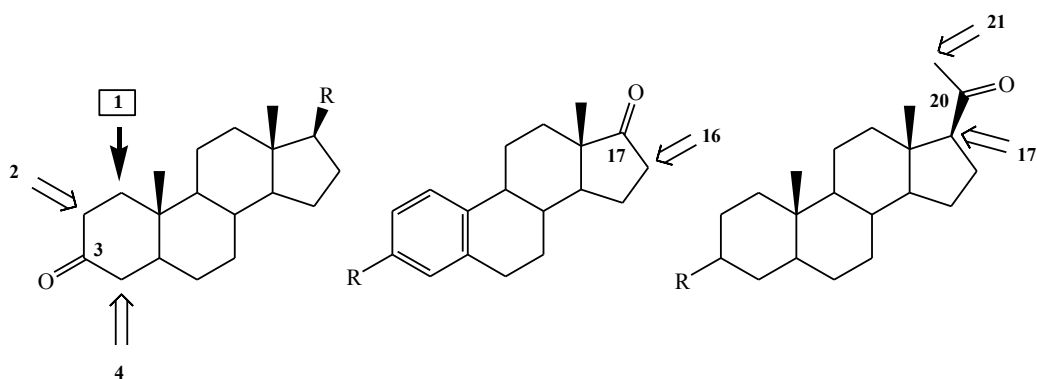
1. Bevezetés

A négy gyűrűből felépülő szteránvázas vegyületek kémiája több évtizedes múltra tekint vissza, mely eleinte főleg a természetes származékok funkcionálisítását, különböző szubsztituensek cseréjét foglalta magába. Napjaink szteroidkutatásának egyik fő motiváló tényezője olyan új, félszintetikus származékok előállítása, melyek biológiai támadáspontja a hormonhatásért felelős receptoroktól eltérő, ezáltal nem hormonális, hanem más irányú aktivitással rendelkeznek. Ennek érdekében olyan vegyületek szintézise a cél, melyek nem tartalmazzák a hormonreceptor-kötődéshez szükséges funkciós csoportokat, vagy ezen csoportjaik kémiai átalakítások révén közvetlen és/vagy közvetett módon (pl. sztéríkusán) „maszkírozva” vannak, ezáltal megakadályozva a receptor-kötődést [1, 2]. Lehetőség van a természetes származékok szerkezetétől nagymértékben eltérő vegyületek előállítására is, melyeket sajátos szerkezetük és téralkatuk miatt a receptor-fehérje esetlegesen nem ismer fel. Az említett törekvés megvalósításának egyik lehetőségét a heterociklusos származékok szintézise képezi. Ezek a vegyületek nemcsak sztereokémiai szempontból érdekesek, de némely esetben ígéretes farmakológiai hatással is rendelkeznek. A szteroid-heterociklusok előállításának két leggyakrabban alkalmazott módja – mely céltól függően vázhoz kapcsolódó, illetve vázhoz kondenzált heterogyűrűk kialakítására alkalmas – a következő:

1. A szteránváz adott pozíciójában olyan funkciós csoporto(ka)t alakítanak ki, mely(ek) lehetővé teszi(k) egy megfelelő reakciópartnerrel történő intermolekuláris gyűrűzárást, vagy

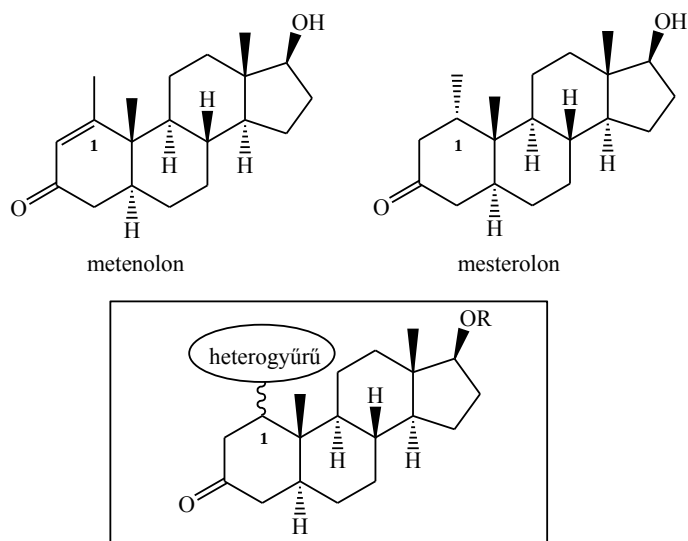
2. a váz valamely gyűrűjét (leggyakrabban az A- vagy a D-gyűrűt) arra alkalmas reakció segítségével fragmentálják, majd a megfelelő átalakítás(oka)t követően intermolekuláris módon ismételt bezárják.

A természetes szteroidok és szteroid analógok esetén az eleve meglévő 3-as, 17-es és 20-as helyzetű funkciós csoportok kényelmes lehetőséget biztosítanak arra, hogy ezeken a helyeken az alapvegyületeket szintetikusán módosítsuk, valamint a szomszédos (C-2, C-4, C-16, C-17, C-21) helyzetű szubsztitúciók is viszonylag könnyen megvalósíthatók a már meglévő csoportok kémiai reaktivitását kihasználva. Éppen a könnyebb megvalósíthatóság miatt a legtöbb szintetikus átalakítás ezekben a pozíciókban történik (**1. ábra**). A szteránváz távolabbi szénatomjaira (pl. az 1-es pozícióba) csak többlépéses reakcióúton építhető be szubsztituens, de ezáltal olyan származékokhoz juthatunk, melyek szerkezete merőben eltér a természetes analógokétól és esetlegesen ez a bioaktivitásukban is szignifi-



1. ábra: Szteránváz leggyakoribb módosítási helyei

káns változást okozhat. Az eddig szintetizált szteránvázak vegyületek irodalmának áttekintése során egyetlen olyan vegyületcsoportra bukkantunk, amely 1-es helyzetben tartalmazott funkciós csoportot, ez pedig az 1-metil- és 1α -metil-androgének családja [1, 3]. Ezek közül a metenolon és a mesterolon csökkent androgén aktivitás mellett megnövekedett anabolikus hatást mutató 5α -dihidrotesztoszteron származékok (**2. ábra**).



2. ábra: Androsztánvázak 1-szubsztituált szteroidok

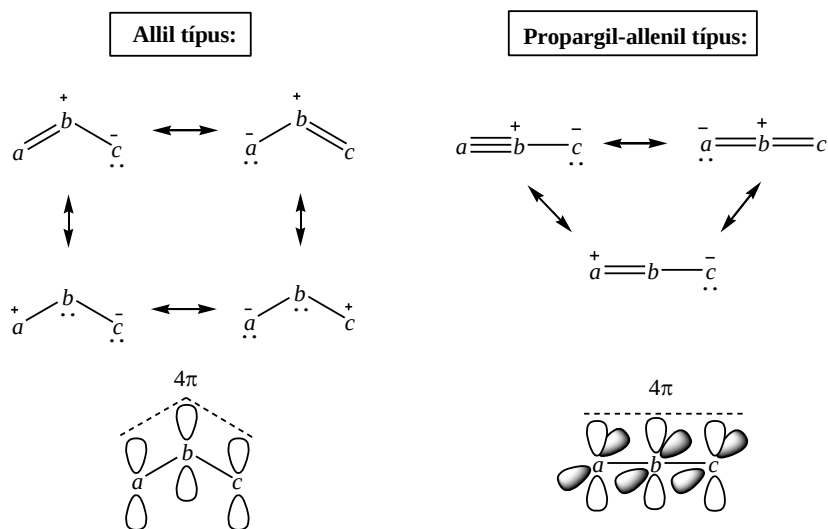
Az 1-es helyzetben történő heterogyűrű kiépítés – egyrészt ezen származékok meglehetősen hiányos irodalma, másrészt egy esetlegesen új főhatás elérése miatt – mindenképpen indokoltnak tűnik. A szintetikus megvalósításra pedig az 1,3-dipoláris cikloaddíció kiváló lehetőséget biztosít.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az 1,3-dipoláris cikloaddíció

Az 1960-as évek elején *Huisgen* kutatócsoportjának úttörő tevékenysége vezetett az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciók általános alapelveinek kidolgozásához, majd az ezt követő évtizedekben a folyamat az öttagú heterociklusos vegyületek előállításának egyik, a szerves kémiai gyakorlatban széleskörűen alkalmazott módszerévé vált. A reakció során a heteroatomot tartalmazó gyűrű valamilyen 1,3-dipoláris sajátságú molekula és egy többszörös kötést tartalmazó ún. dipolarofil reakciójával jön létre. Azon kívül, hogy az 1,3-dipólus és a dipolarofil reakciópartner szerkezetétől függően különböző heteroatomo(ka)t tartalmazó öttagú gyűrűk kiépítésére van lehetőség, a cikloaddíciók további jelentőségét az adja, hogy a képződő cikloadduktok változatos módon továbbalakíthatók, ráadásul a reakció során a reakciópartnerek geometriája által meghatározott konfigurációjú, új kiralitáscentrumok jöhetnek létre [4].

Az ismert 1,3-dipólusok közös jellemzője, hogy az allil anionhoz hasonló elektronrendszert tartalmaznak, azaz 4π elektron három párhuzamos p-pályán delokalizálódik. Szerkezetük alapján két nagy csoportba, a hajlított szerkezetű allil és a lineáris struktúrájú propargil-allenil típusba sorolhatók (**3. ábra**).



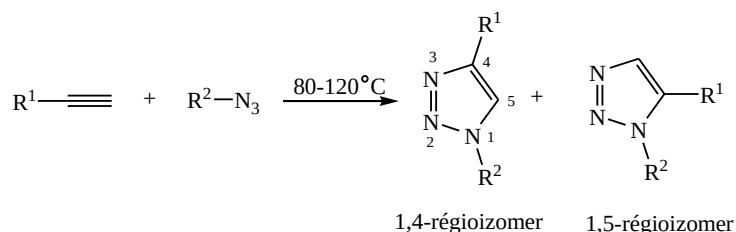
3. ábra: Az 1,3-dipólusok szerkezet szerinti csoportosítása

Az allil anionnal ellentétben azonban, melynél a központi szénatom nem hordoz formális töltést, az 1,3-dipólusok egy ún. „ónium” centrumot (b) tartalmaznak, melynek pozitív töltése kompenzálja a két szélső atom (a és c) között megoszló negatív töltést,

ezáltal az 1,3-dipólus olyan heteroallil anionnak tekinthető, mely nettó töltéssel nem rendelkezik. A π -elektronok mozgatásával olyan mezomer határszerkezeti formák írhatók fel mind az allil, mind a propargil-allenil típusú dipólusok esetében, melyekben a központi atom (*b*) nem hordoz töltést, ezzel szemben a két terminális atom (*a* és *c*) ellentétes töltéssel rendelkezik. Tulajdonképpen ez utóbbi rezonanciaszerkezetekkel értelmezhető leginkább az 1,3-dipoláris rendszerek elnevezése és egyben reaktivitása is [5].

2.2. Triazolok előállítása azid-alkin cikloaddícióval

A szerves azidokról már régóta ismert, hogy termikus körülmények között propargil-allenil típusú dipólusként viselkednek, és különböző dipolarofilekkel – azok szerkezetétől függően – három, vagy négy nitrogénatomot tartalmazó ötagú gyűrűk (triazolinek, triazolok és tetrazolok) kialakítására alkalmasak [6]. A három nitrogénatomot tartalmazó aromás 1,2,3-triazolok aril- vagy alkil-azidok és terminális vagy láncközi alkinek (mint dipolarofilek) 1,3-dipoláris cikloaddíciójával nyerhetők [7]. A reakció klasszikus változata, melynek során a reakciópartnereket valamilyen magas forráspontú oldószerben hosszú időn keresztül forralják, két régióizomer triazol keverékét eredményezi (**4. ábra**) [8].

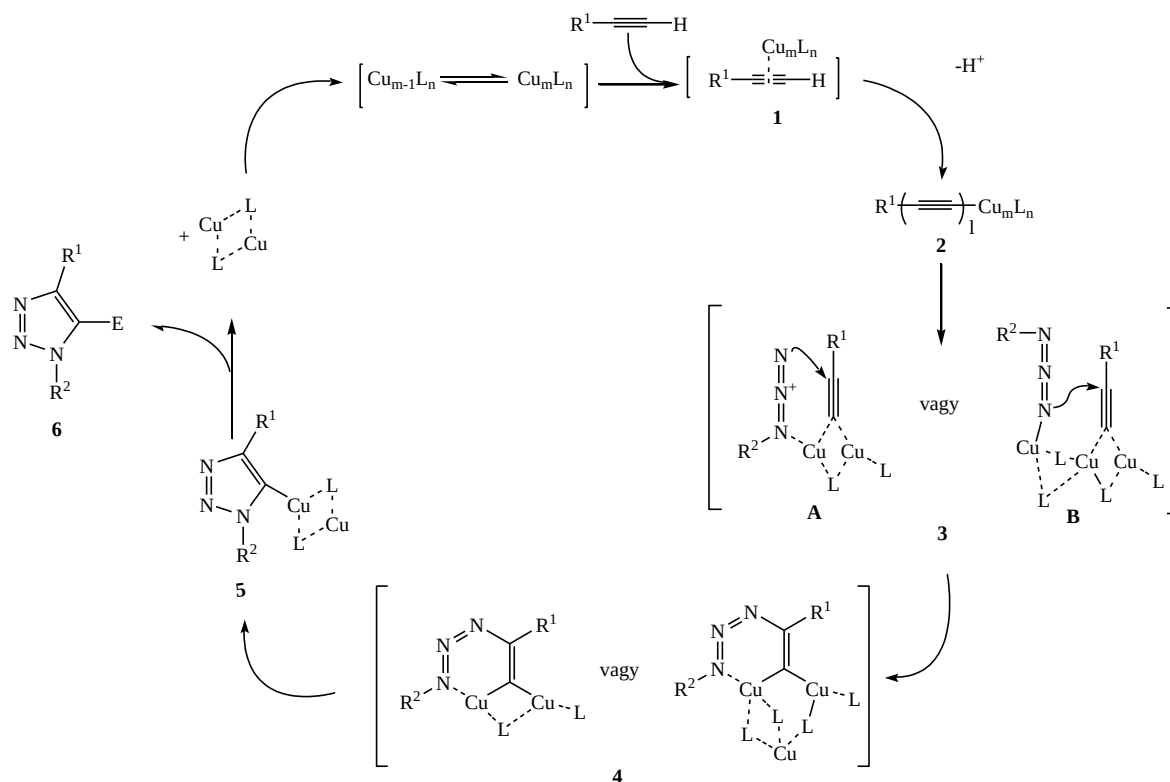


4. ábra: Triazolok termikus szintézise

A fenti termikus átalakításnak a régioszelektivitás hiánya, a hosszú reakcióidő és a viszonylag alacsony termékhozamok miatt sokáig nem tulajdonítottak különösebb jelentőséget, ráadásul a szerves azidokkal történő munkavégzés sem volt túl vonzó a kutatók számára. Az addigi szemléletben azonban gyökeres változást hozott, amikor 2002-ben két kutatócsoport egymástól függetlenül arról számolt be, hogy réz(I)-katalizátor jelenlétében az azid-terminális alkin reakció régioszelektívvé válik, és termékként kizárólag 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolok képződnek [9, 10]. A katalitikus reakciót többféle szerves kémiai rendszeren kipróbálva ráadásul arra a következtetésre jutottak, hogy sok esetben a cikloaddíciók enyhe reakciókörülmények között, gyorsan és nagy hozammal játszódhatnak le. Mindezen tényeket figyelembe véve az azid-alkin cikloaddíciós

reakciók Cu(I)-katalizált változatát ma már ún. klick-reakció néven emlegetik, és a kémia valamennyi területén gyakran alkalmazott és elterjedt módszernek számít a triazolok régioszelektív szintézisére. A triazol gyűrű atom- és elektronszerkezete a peptidkötéshez hasonló, de attól eltérően meglehetősen inert, oxidációval és redukcióval szemben is ellenálló. Kedvező fizikai-kémiai tulajdonságai, polaritása és hidrogén-híd képzési hajlama folytán nagy stabilitást mutat az élő szervezet vizes közegében [11]. Számos triazol molekularészt tartalmazó szerves vegyület fejt ki említésre méltó biológiai hatást, vannak köztük baktérium- [12], allergia- [13], illetve HIV-vírus ellenes szerek [14], enzim támadáspontú és egyéb hatásmechanizmusú citosztatikus vegyületek [15].

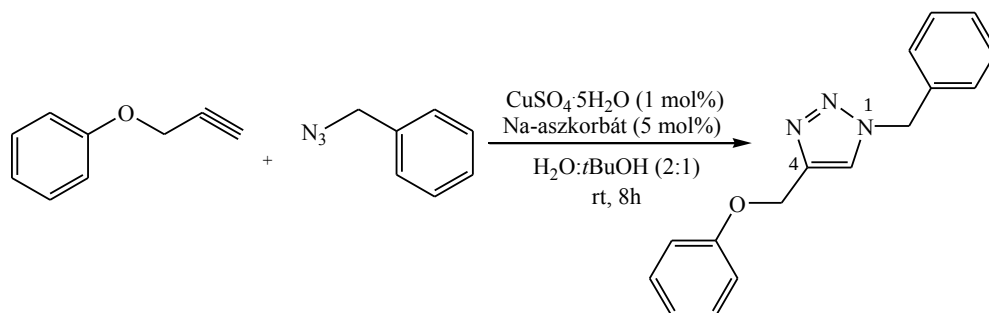
A Cu(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció mechanizmusát az **5. ábrán** szereplő körfolyamattal magyarázzák, bár a nagymértékű sebességnövekedéssel és régioszelektivitással járó folyamat részletei ma még nem teljesen ismertek, és az átmeneti állapot szerkezetére vonatkozó pontos információk sem állnak rendelkezésre [16]. Mivel láncközi alkinekkal a reakció nem játszódik le, ezért réz(I)-acetilid (**2**) kialakulása valószínűsíthető. Az acetilid és az azid az átmeneti állapotban (**3**) nem feltétlenül ugyanahhoz a rézatomhoz koordinálódik, és a **3B** szerkezet képződése az egyetlen, amellyel a folyamat régioszelektivitása értelmezhető.



5. ábra: Cu(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció feltételezett mechanizmusa

A reakcióhoz réz(I)-forrásként gyakran CuI-ot vagy CuBr-ot használnak. Ebben az esetben azonban magas hőmérsékletre vagy valamilyen amin bázis (DIPEA, Et₃N) jelenlétére van szükség a réz(I)-acetilid (**2**) kellő mértékű képződéséhez. További hátrányként említhető, hogy réz(I)-sók alkalmazása esetén gyakran melléktermék képződését figyelték meg. A katalizátorként használt Cu(I), Cu(II)-tartalmú sókból (általában CuSO₄-ból) alkalmas redukálószer (pl. Na-aszkorbát) hatására a reakcióelegyben *in situ* is előállítható. A jelenlévő redukálószer azért is fontos, mert a Cu(I)-et megóvjja az oxidációtól, így nincs szükség a levegő kizárására inert atmoszféra alkalmazása révén. A Cu(I)-ionok stabilizálására, az oxidáció elkerülésére gyakran alkalmaznak komplexképző ligandumokat is, melyek a katalizátor oldhatóságának és ezáltal aktivitásának növelésében is szerepet játszanak, fokozva ezáltal a reakció sebességét. A leggyakrabban használt triazol típusú ligandum, a TBTA (*tris*(benziltriazolilmetil)-amin), de a jóval olcsóbban beszerezhető trifenil-foszfán is alkalmas erre a célra.

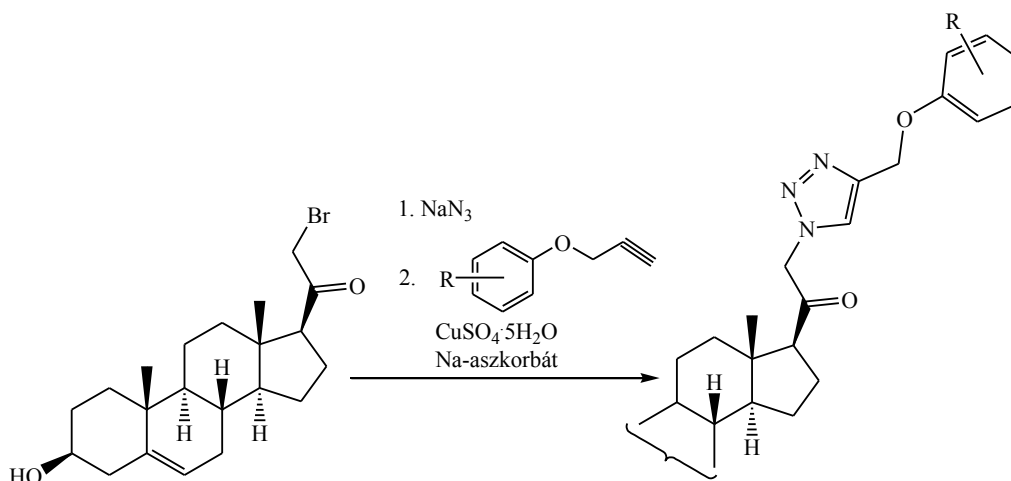
A katalitikus folyamat a szokásos reakcióparaméterekre nem érzékeny, 4–12 pH tartományt tolerál, különleges elővigyázatosságot nem igényel, számos szerves oldószerben, sőt vízben is kivitelezhető. Az átalakítások egy jelentős részében a klikk kémia [17] kritériumai is teljesülnek, azaz a reakció gyorsan, szobahőmérsékleten és melléktermék képződése nélkül szolgáltatja a megfelelő 1,4-régióizomert [18]. Példaként említhetjük a fenilpropargil-éter és a benzilazid szobahőmérsékletű reakcióját, mely 1 mol% CuSO₄ és 5 mol% nátrium-aszkorbát jelenlétében víz:*terc*-butilalkohol 2:1 arányú elegyében 91%-os hozammal vezet a megfelelő 1,4-diszubsztituált triazolhoz [9] (**6. ábra**). Ugyanezen reakciót termikus körülmények között, katalizátor nélkül elvégezve hosszabb idő alatt az 1,4- és 1,5-régióizomerek 1,6:1 arányú keveréke képződik alacsonyabb összhozammal.



6. ábra: 1,4-Diszubsztituált triazol előállítása Cu(I)-katalizált azid-alkin cikloaddícióval

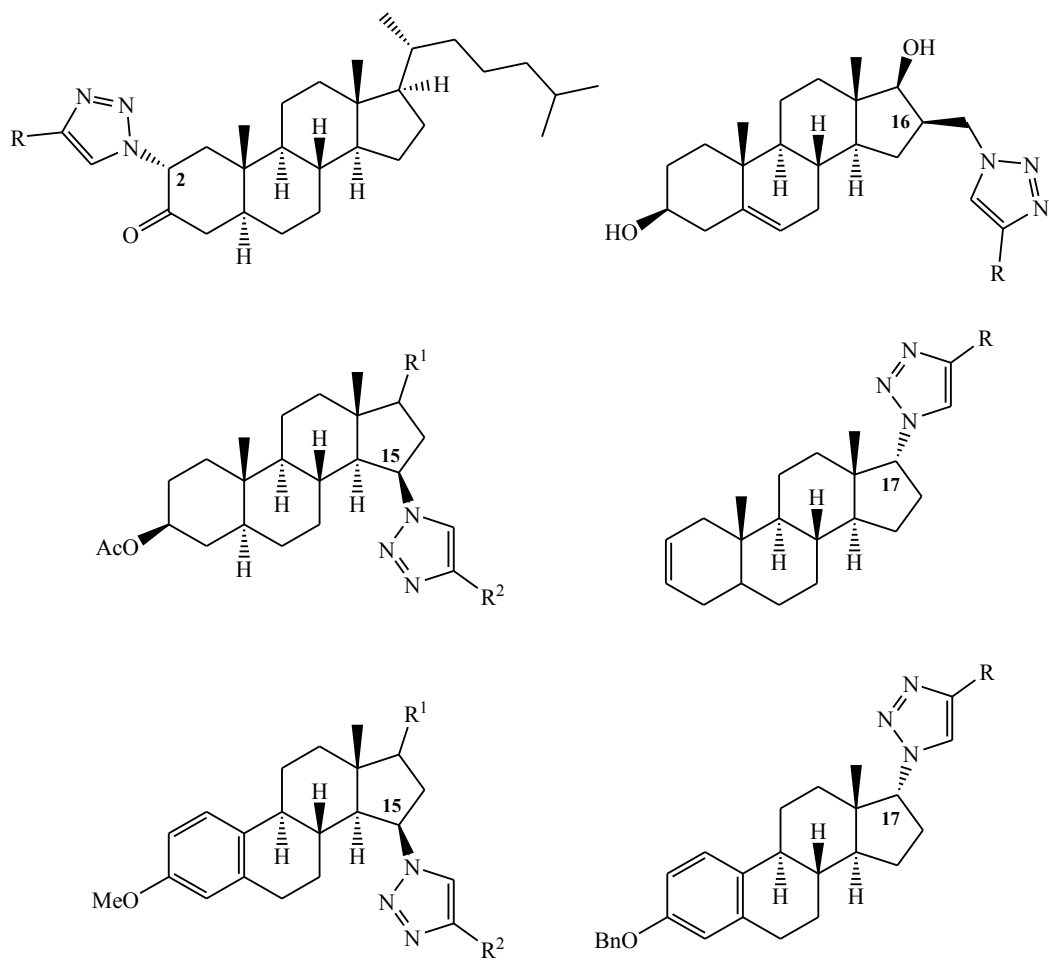
2.3. Szteránvázas triazolok szintézise

Annak ellenére, hogy az elmúlt hetven év során számos Cu-katalizált szerves szintézist tanulmányoztak, szinte meglepő, hogy az azid-alkin cikloaddíció katalitikus változata csak 2002-ben került felfedezésre, ami talán a szerves azidoktól való, sokszor indokolatlan félelemnek és éppen ezért az azido-csoport alábecsült szerepének tulajdonítható. Bár felismerése óta a folyamat hatalmas jelentőségre tett szert és a kémia szinte valamennyi területén alkalmazást nyert, a szteránvázas triazolok ilyen módon történő szintézisére kevés példa található a szakirodalomban [9, 19]. Egy indiai kutatócsoport 2010-ben számolt be 1,2,3-triazolil-pregnénszármazékok előállításáról [20], melyek számos képviselője hatásosan gátolta a vizsgált humán ráksejtek szaporodását *in vitro* kísérletekben (7. ábra).



7. ábra: Pregnénvázas triazolok előállítása Cu(I)-katalizált azid-alkin cikloaddícióval

Az SZTE Szerves Kémiai Tanszék szteroid kutatócsoportjában különböző alapvázakon 2-es [21], 15-ös [22], 16-os [23] és 17-es helyzetben [24] triazolilmetil csoportot, illetve triazol-gyűrűt tartalmazó vegyületek kerültek előállításra, melyeknek számos képviselője *in vitro* antiproliferatív hatást mutatott különféle ráksejt vonalakon (8. ábra).



8. ábra: A kutatócsoportban eddig szintetizált szteránvázás triazolok

3. Célkitűzés

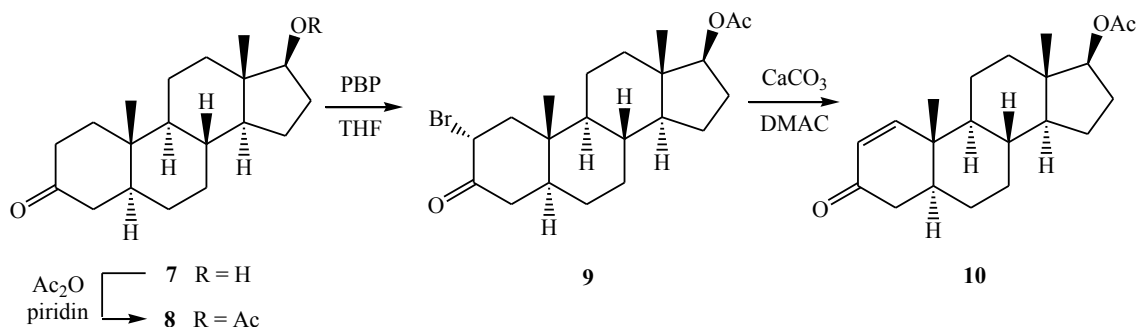
A szteroid-heterociklusok, ezen belül is a szteránváz triazolok számos képviselője fontos biológiai hatással rendelkezik, ezért kézenfekvőnek látszik az ilyen származékok szintézise és farmakológiai vizsgálata. A merev szteránváz jó modellrendszerként szolgálhat az azid-alkin cikloaddíció alkalmazhatóságának, korlátainak és esetleges mellékreakcióinak tanulmányozására.

Az irodalmi előzmények alapján munkánk során célul tűztük ki 5α -dihidrotesztoszteronból kiindulva a szteránváz szokatlan, 1-es helyzetében történő azido-csoport kiépítését több lépéses szintézisúton. Ezt követően az előállított azid különböző, szubsztituált acetilén származékokkal történő réz(I)-katalizált gyűrűzárásával új típusú, 1-*exo*-triazolil szteroidok szintézisét terveztük. Célunk volt a cikloaddíciós reakció körülményeinek optimalizálása a termékhozamok növelése érdekében, valamint annak tanulmányozása, hogy a szteránváz, továbbá az alkalmazott alkin reagensek szubsztituensei hogyan befolyásolják, illetve befolyásolják-e a gyűrűzárást. Bizonyítani kívántuk az előállított vegyületek szerkezetét, valamint terveztük ezek farmakológiai vizsgálatra bocsátását is.

4. Kísérleti eredmények tárgyalása

4.1. Az 5 α -androsztánvázis 1 α -azidok szintézise

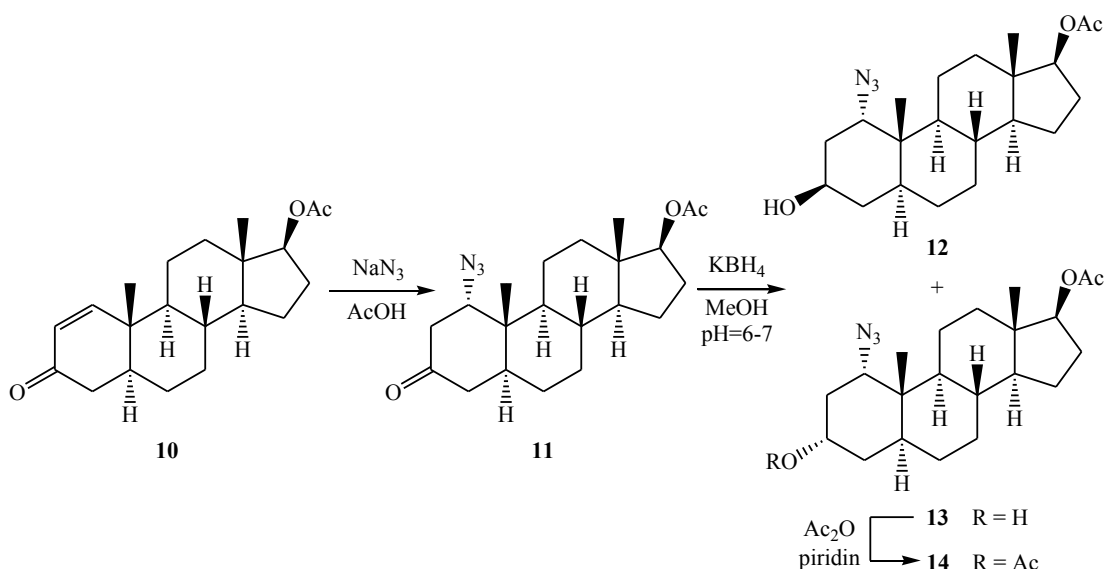
Kísérleti munkánk során kiindulási anyagként az 5 α -dihidrotesztoszteront (7) választottuk, melynek 17-es hidroxil-csoportját ecetsav-anhidriddel, piridines közegben észterestítettük (9. *ábra*). Az így kapott acetátot (8) piridínium-bromid perbromiddal (PBP), tetrahidrofurános közegben sztereoszelektíven brómoztuk, melynek során főtermékként a megfelelő 2 α -bróm származékot (9) kaptuk. A halogénezett nyerstermék CaCO₃ jelenlétében, *N,N*-dimetil-acetamidban (DMAC) végrehajtott dehidrohalogénezése oszlopkromatográfiás tisztítást követően, a kiindulási acetátra (8) vonatkoztatva 78%-os hozammal eredményezte a 17 β -acetoxi-5 α -androszt-1-én-3-ont (10) [25].



9. *ábra*: A 17 β -acetoxi-5 α -androszt-1-én-3-on (10) előállítása

A következőkben úgy gondoltuk, hogy a 10-es szerkezetű α,β -telítetlen ketonból 1,4-*Michael* addíció segítségével közvetlenül előállíthatjuk az 1-es helyzetben azido-csoportot tartalmazó származékot. A reakciót NaN₃ feleslegével, ecetsavas közegben hajtottuk végre [26], és a reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzése 24 órás szobahőmérsékleten való keverés után azt mutatta, hogy a kiindulási anyag több mint fele átalakult. Mivel sem a reakcióidő, sem a NaN₃ mennyiségének növelése nem okozott lényeges változást a konverzióban, ezért a nyersterméket a feldolgozást követően oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá. Az NMR-es szerkezetvizsgálat az 1 α -azido vegyület (11) sztereoszelektív keletkezését igazolta, melyet 67%-os hozammal nyertünk (10. *ábra*). A szubsztituens α -térállása nem meglepő, hiszen a szomszédos szénatomon lévő, β -helyzetű anguláris metil-csoport nagy térkitöltése folytán az azido-csoport beépülése csak ellentétes térfélről történhet meg.

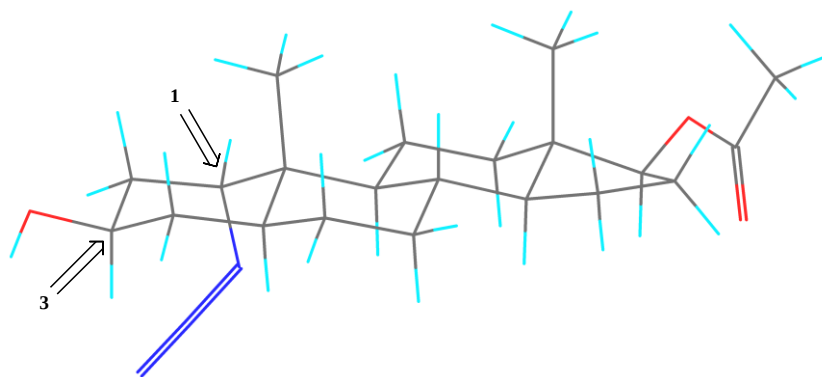
A **11**-es vegyülethez hasonló szerkezetű β -szubsztituált ketonok eliminációs reakcióra hajlamosak és könnyen visszaalakulhatnak a konjugáció révén stabilis telítetlen ketonná [27], melyből előállításra kerültek. Ezt figyelembe véve az azidoketont (**11**) KBH_4 -del végzett redukciónak vetettük alá (**10. ábra**). A redukciót 6–7-es pH beállítása mellett végeztük oly módon, hogy a reakcióelegyhez brómtimolkék indikátor jelenlétében metanolos ecetsavat csepegtettünk. A közel semleges közegre azért volt szükség, hogy a komplex fémhidrid által létrehozott lúgos körülmények között a 17-es helyzetű acetát-csoport ne szenvedjen hidrolízist. A savas kémhatás elkerülése ugyanakkor azért lényeges, mert ez a reagens bomlását és ezzel a redukció elmaradását idézi elő. A reakció eredményeként azidoalkoholok *transz*- (**12**) és *cisz*-izomereinek (**13**) 5:2 arányú keverékét kaptuk. Az epimerek arányát a nyerstermékről készült ^1H -NMR spektrum alapján határoztuk meg.



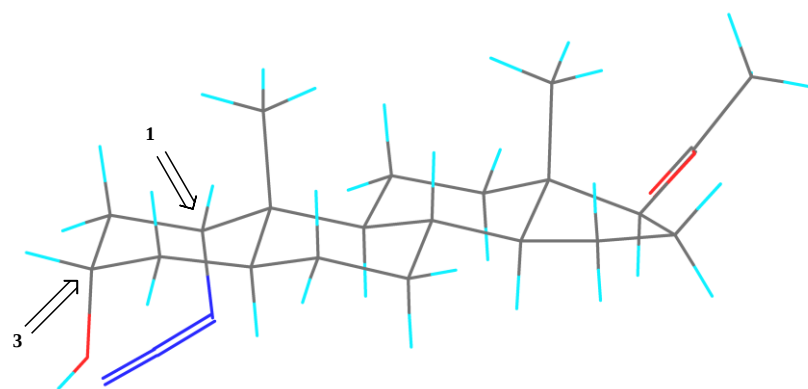
10. ábra: 5 α -Androsztánvázaz 1 α -azidok előállítása

A két diasztereomer azidoalkohol (**12** és **13**) keletkezése folytán, azok oszlopkromatográfiás elválasztását követően, a későbbiekben lehetőségünk volt annak tanulmányozására, hogy a szteránvázon különböző térhelyzetben lévő (igaz az azidocsoporttól távolabb elhelyezkedő) hidroxil-csoportok befolyásolják-e az acetilén származékokkal történő cikloaddíciót. A **11. ábrán** a két izomer Chem3D programmal készült, energiaminimalizált szerkezete alapján jól látható, hogy szterikus hatásra a *cisz*-azidoalkohol (**13**) esetén lehet számítani, hiszen ebben a molekulában az azido-csoporttal azonos, α -térállású 3-as helyzetű hidroxil-csoport esetlegesen befolyásolhatja az intermolekuláris gyűrűzárást. Ebből a megfontolásból kiindulva a **13**-as alkohol **14**-hez

vezető ecetsav-anhidriddel történő észteresítését is elvégeztük megváltoztatva ezzel a 3-as szénatomon lévő szubsztituens térkitöltését.



12



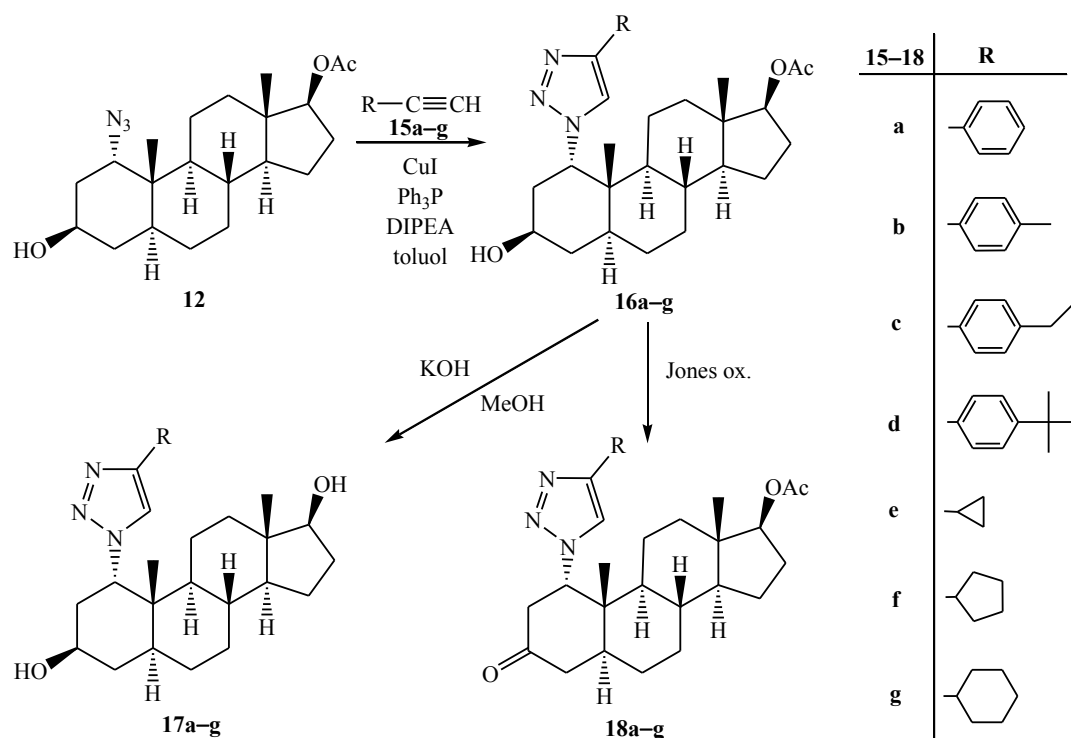
13

11. ábra: A 3β- és 3α-hidroxil-csoportot tartalmazó 1α-azidok szerkezeti modellje

4.2. Az 5α-androsztánvázis 1α-triazolok szintézise

4.2.1. A 17β-acetoxi-1α-azido-5α-androsztán-3β-ol (12) reakciója terminális acetilénekkel

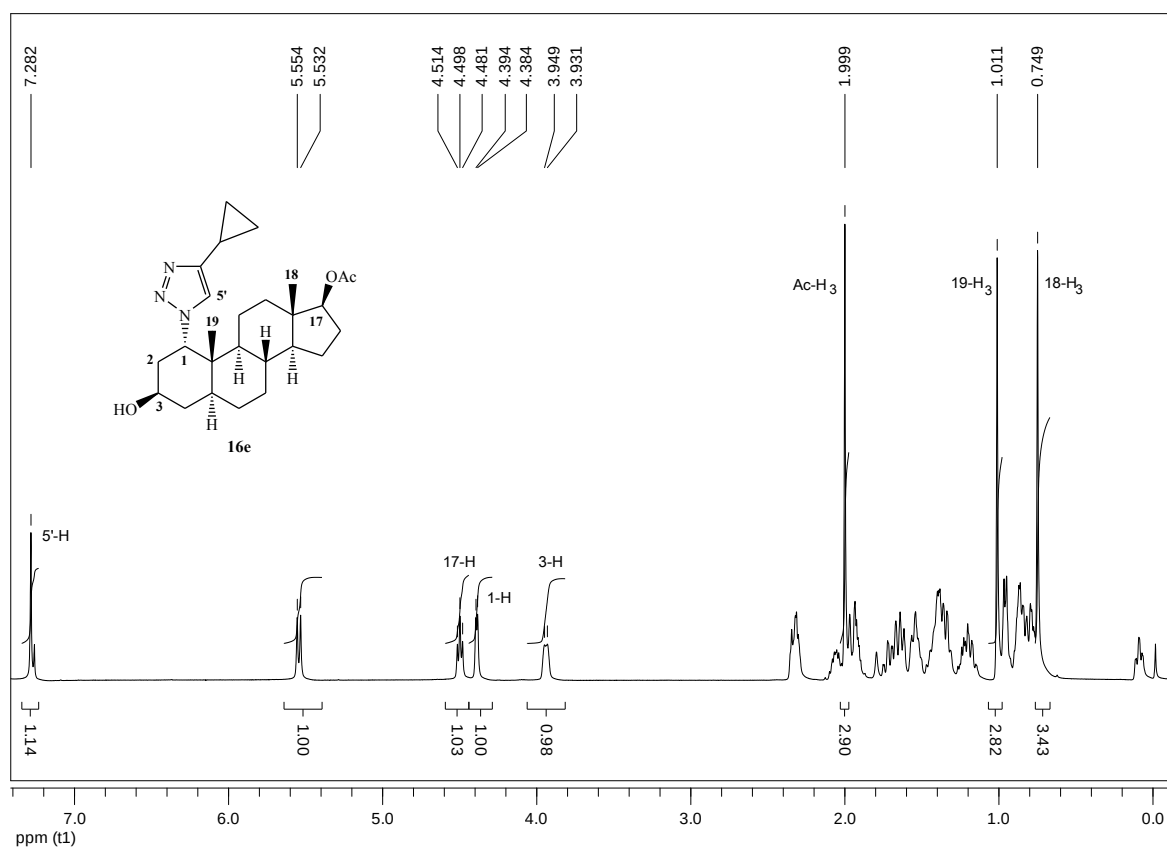
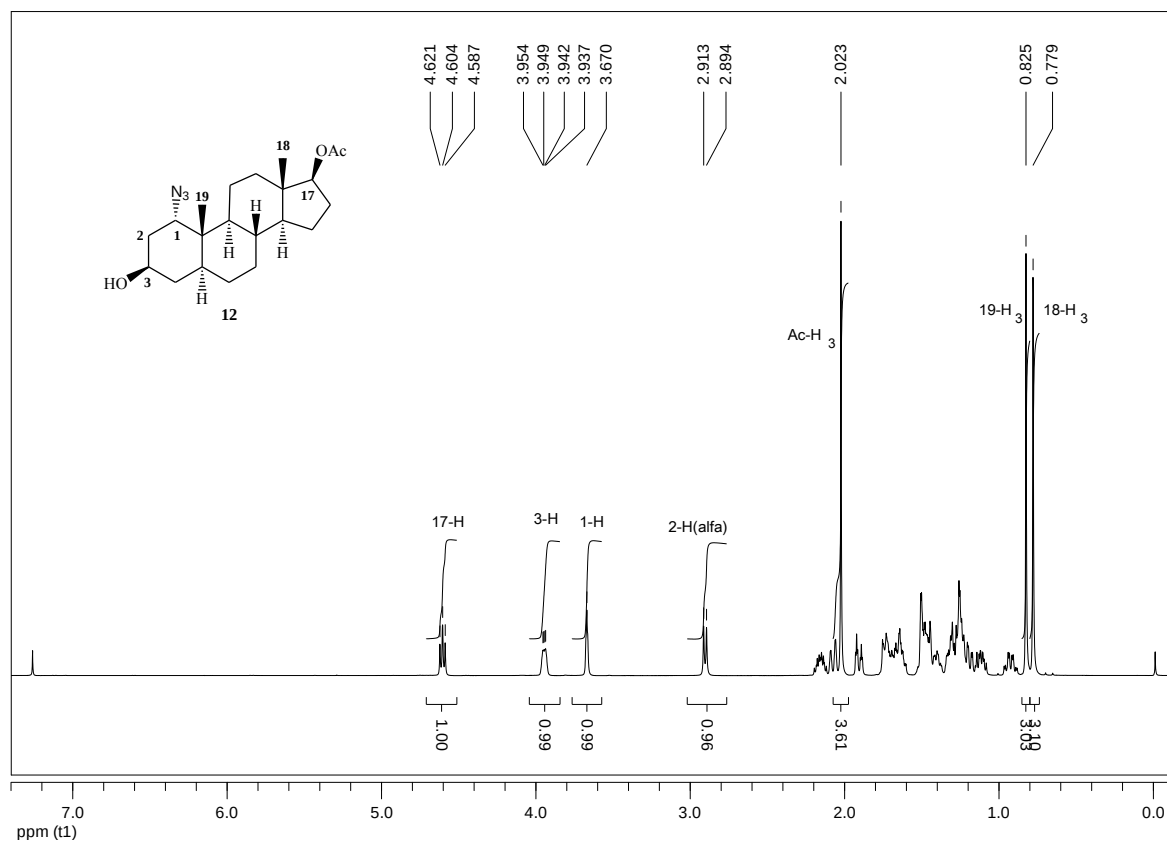
Munkánk következő részében először a *transz*-azidoalkohol (12) cikloaddíciós reakcióit hajtottuk végre különböző aril- és cikloalkil-szubsztituált acetilén származékokkal (15a–g) (12. ábra). A reakciókörülmények optimalizálása során arra a következtetésre jutottunk, hogy a legnagyobb konverzió CuI, diizopropil-etilamin (DIPEA) bázis és trifenil-foszfán (Ph₃P), mint komplexáló ligandum alkalmazása esetén, toluolban való forralással érhető el. Ilyen feltételek mellett a vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés a kiindulási azid (12) teljes átalakulását mutatta. A régiószelktív gyűrűzárások az acetilén komponens szubsztituensétől függetlenül, a tisztítást követően 90% feletti hozammal eredményezték a megfelelő 1α-*exo*-triazolil vegyületeket (16a–g).



12. ábra: 1α-Triazolil származékok szintézise a transz-azidoalkoholból (12)

A termékek (**16a–g**) lúgos közegű dezacetilezésével a megfelelő 3β,17β-diolokhoz (**17a–g**) jutottunk, míg Jones oxidációjuk a 3-keto származékokhoz (**18a–g**) vezetett. Ez utóbbi reakciók során a 10-es α,β-telítetlen keton (ld. **9. ábra**) kismértékű (20-30%-os) képződését is tapasztaltuk.

A **13. ábrán** a kiindulási azidoalkohol (12) és a ciklopropil szubsztituenst tartalmazó triazolil származék (**16e**) ¹H-NMR spektruma látható. A termék spektrumában a 7,28 ppm-nél jelentkező szingulett, valamint az 1-es szénatomon lévő proton kisebb térerő felé való eltolódása az aromás triazol gyűrű jelenlétére utal.

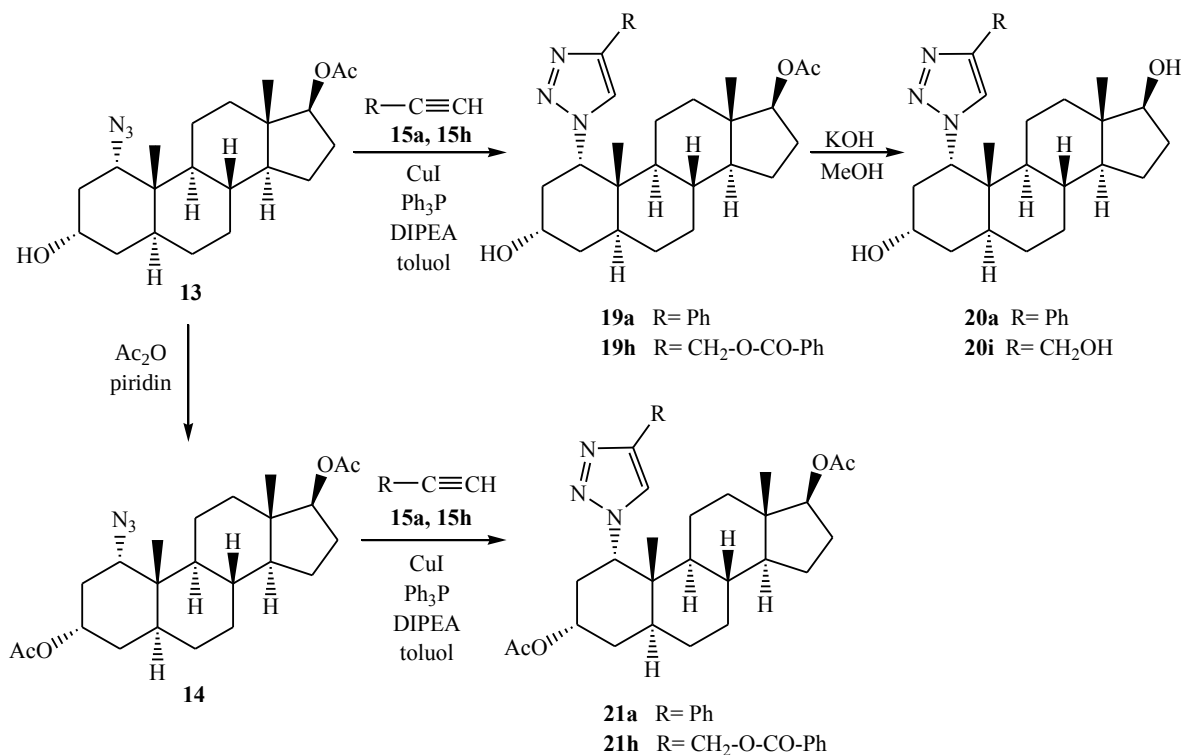


13. ábra: A kiindulási transz-azidoalkohol (12) és egy cikloaddíciós termék (16e)

¹H-NMR spektruma

4.2.2. A 17 β -acetoxi-1 α -azido-5 α -androsztán-3 α -ol (13) reakciója terminális acetilénekkel

A továbbiakban a *cisz*-azidoalkohollal (13), illetve annak észterével (14) végeztünk gyűrűzárási kísérleteket a már korábban ismertetett körülmények között. A várakozásnak megfelelően azt tapasztaltuk, hogy a 13-as vegyület és a fenilacetilén (15a) reakciója még 5 óra elteltével sem ment végbe teljesen. Tisztítást követően a megfelelő triazolil származékot (19a) mindössze 61%-os hozammal nyertük (14. ábra), szemben a *transz*-azidoalkohol (12) fenilacetilénnel (15a) történő hasonló gyűrűzárásával, amikor a termék (16a) hozama 3 órás reakcióidő után 93% volt. Ebből arra következtettünk, hogy az azido-csoporttal azonos térállású hidroxil-csoport szterikusan befolyásolja a gyűrűzárást. Abban az esetben, ha a hármaskötés az azid komponens által könnyebben megközelíthető, azaz fenilacetilén (15a) helyett a kevésbé „zsúfolt” benzoészav-propargilésztert (15h) használtuk, akkor a megfelelő terméket 5 órás reakcióidő után 83%-os hozammal izoláltuk, azaz ebben az esetben a hidroxil-csoport hatása kevésbé érvényesült. A 14-es acetát és 15h reakciójakor hasonló, 86%-os termeléssel kaptuk a megfelelő heterociklusos vegyületet (21h), vagyis a 3-as szénatomon lévő szubsztituens jellege nem, csak térállása befolyásolta a cikloaddíciót. Ugyanezen reakciót fenilacetilénnel (15a) elvégezve azonban további konverzió csökkenést tapasztaltunk és 21a-t csupán 30%-os hozammal kaptuk.



14. ábra: 1 α -Triazolil származékok szintézise a *cisz*-azidoalkoholból (13)

A kísérleti tapasztalatok alapján megállapítható, hogy a 3-as helyzetű hidroxil-csoport térállása és különösen az acetilén komponens 2-es szénatomjához kapcsolódó szubsztituens térkitöltése jelentősen befolyásolta a gyűrűzárási reakciót. A **19a** és **19h** vegyületek dezacetilezésével $3\alpha,17\beta$ -diolokhoz jutottunk (**20a** és **20i**), – **19h** esetén a triazolgyűrű észtercsoportja is hidrolízist szenvedett – melyek a **16a–g**, **17a–g** és **18a–g** származékokhoz hasonlóan hatástani vizsgálatra kerültek.

4.3. Az előállított szteroid-triazolok farmakológiai vizsgálatának eredményei

Az általunk szintetizált 5α -androsztánvázas triazolok (**16a–g**, **17a–g**, **18a–g**, **19a**, **19h**, **20a** és **20i**) új típusú vegyületek. Az irodalomból jól ismert, hogy számos triazol szerkezeti elemet tartalmazó vegyület – köztük néhány szteránvázas származék is – citosztatikus aktivitással rendelkezik [20, 22–24, 28, 29]. Mindezek alapján kézenfekvőnek tűnt származékaink ilyen irányú farmakológiai vizsgálata. A kevésbé időigényes és kis anyagmennyiségekkel is elvégezhető *in vitro* tesztekre az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében került sor, ahol vegyületeink hatását háromféle nőgyógyászati humán ráksejt vonalon (HeLa - méhnyak adenocarcinoma; MCF7 - emlő adenocarcinoma; A2780 - petefészek adenocarcinoma) vizsgálták. Az anyagokat DMSO-ban oldották és 10, valamint 30 μ M-os koncentrációban alkalmazták; kontroll vegyületként ciszplatint használtak. Az inkubációs idő (72 óra) elteltével az élő sejteket MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium-bromid) teszt-módszerrel határozták meg [30]. A vegyületek számított IC_{50} értékeit az **1. táblázatban** foglaltuk össze. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a 17-es szénatomon észtereszített *transz*-hidroxitriazolok (**16a–g**) - **16g** kivételével – lényeges aktivitást nem mutatnak. Érdekes, hogy a fenil-szubsztituált és észter oldalláncot tartalmazó *cisz*-hidroxitriazolok (**19a** és **19h**) a *transz* vegyületekhez képest hatásosabbnak bizonyultak. A **16a–g** származékok **17a–g**-t eredményező dezacetilezése lényeges változást nem eredményezett a citosztatikus aktivitásban, ugyanakkor a **19a** és **19h** vegyületek hidrolízisével nyert $3\alpha,17\beta$ -diolok (**20a**, **20i**) esetén hatáscsökkenés volt megfigyelhető. A Jones oxidációval kapott 3-keto analógok (**18a–g**) a HeLa sejtek osztódását jelentősen gátolták, amelyet a referenciaként használt ciszplatinnál egy nagyságrenddel kisebb IC_{50} értékeik mutatnak. A másik két sejtvonal ugyanakkor kisebb érzékenységet mutatott ezen vegyületek iránt. Az IC_{50} értékek alapján tehát arra a következtetésre juthatunk, hogy az említett hét vegyület HeLa sejtekre nézve szelektivitást mutat.

1. táblázat: 5 α -Androsztánvázás triazolok számított IC₅₀ értékei

Vegyület	IC ₅₀ (μM)		
	HeLa	MCF7	A2780
16a	>30	>30	>30
16b	>30	>30	>30
16c	>30	15.33	11.30
16d	5.87	>30	7.40
16e	>30	>30	>30
16f	>30	>30	>30
16g	6.77	12.04	7.01
17a	>30	>30	>30
17b	27.37	>30	15.33
17c	>30	>30	22.96
17d	>30	>30	13.79
17e	>30	>30	>30
17f	13.89	15.87	16.48
17g	16.82	18.97	11.98
18a	1.22	26.24	11.22
18b	1.12	21.22	11.79
18c	1.13	21.33	12.32
18d	1.16	12.68	9.20
18e	1.64	15.96	11.68
18f	1.55	25.74	10.85
18g	1.40	20.33	11.81
19a	13.55	20.51	11.83
19h	10.31	8.96	17.17
20a	27.83	>30	>30
20i	>30	>30	>30
ciszplatin	12.43	9.63	1.30

5. Kísérleti rész

5.1. Általános kísérleti rész (alkalmazott eszközök, módszerek)

A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Álló fázisként 0,2 mm vastagságú Kieselgel 60 (MERCK) lapot használtunk.

A kromatogramokat a következő összetételű reagenssel történő lefúvással és azt követő 2 perces, 100–120 °C-on történő melegítéssel hívtuk elő:

2,5 g foszformolibdénsav ($P_2O_5 \cdot 24MoO_3 \times H_2O$)

25 ml 85%-os H_3PO_4

25 ml víz

A nyerstermékek tisztítása oszlopkromatográfiával történt, az oszlopok méretét a tisztítandó anyag mennyiségének megfelelően választottuk meg. Szilárd fázisként minden esetben 40–63 μm szemcseméretű Kieselgel 60 (MERCK) álló fázist használtunk, melyet az eluenssel készült szuszpenzió formájában töltöttünk az oszlopba. Az anyagok felvitele az adszorbensre az eluenssel készült tömény oldatként, illetve kristályos anyagok esetén szilikagéllal eldörzsölve szilárd formában történt. Az oszlop tetején túlnyomást alkalmaztunk és a lecsepegő oldatot frakciókba gyűjtöttük, melyek tisztaságát vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük. A tiszta anyagokat tartalmazó frakciókat egyesítettük és bepároltuk.

A szilárd termékek olvadáspontját Kofler-blokkon mértük.

A 1H - és ^{13}C -spektrumok felvétele Bruker DRX 500 készülékkel történt, az oldószerek ($CDCl_3$, MeOD) jelét használva belső standardként. A 1H -lecsatolt ^{13}C -NMR spektrumokat 125 MHz-en vettük fel. A tömegspektrumok felvétele Agilent HPLC/MSD készülékkel történt.

Az R_f -értékek megállapítása a 254 vagy 365 nm hullámhosszúságú ultraibolya fényben észlelt foltok alapján történt.

5.2 Az elvégzett reakciók részletes ismertetése

5.2.1. A 17 β -acetoxi-1 α -azido-5 α -androsztán-3-on (11) előállítása

10,0 g (30,2 mmol) kiindulási anyagot (**10**) 100 ml tetrahidrofuran és 100 ml jégcet elegyében oldottunk, majd keverés közben 15,5 g (0,20 mol) NaN₃ 40 ml vízzel készült oldatát adtuk az oldathoz. A reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd telített NaHCO₃ oldatra öntöttük, és végül CH₂Cl₂-al (3 x 50 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk és bepároltuk. A termék oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: CH₂Cl₂) CH₂Cl₂/hexánból kristályosítható, tömege: 7,6 g.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 0.86–0.96 (m, 2H), 1.05 (s, 3H, 19-H₃), 1.12 (m, 1H), 1.25–1.53 (m, 9H), 1.61–1.69 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 2.03 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.13–2.22 (m, 3H), 2.58 (d, 1H, J = 18.8 Hz, 2-H _{α}), 2.69 (dd, 1H, J = 18.8 Hz, J = 3.8 Hz, 2-H _{β}), 3.97 (bs, 1H, 1-H), 4.60 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.1 (C-18), 12.7 (C-19), 20.3 (CH₂), 21.1 (Ac-CH₃), 23.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.7 (CH₂), 35.2 (CH), 36.5 (CH₂), 39.2 (CH), 39.5 (C-10), 42.5 (CH₂), 42.6 (C-13), 44.3 (CH₂), 47.4 (CH), 50.4 (CH), 66.5 (C-1), 82.6 (C-17), 171.1 (Ac-CO), 207.8 (C-3).

5.2.2. A 17 β -acetoxi-1 α -azido-5 α -androsztán-3-on (11) redukciója

7,0 g (18,7 mmol) 17 β -acetoxi-1 α -azido-5 α -androsztán-3-ont (**11**) 100 ml MeOH-ban oldottunk, és 5,0 g (89,1 mmol) KBH₄-et adagoltunk hozzá brómtimolkék indikátor jelenlétében. A 6–7-es pH-t ecetsavas metanol hozzáadásával biztosítottuk. Az elegyet szobahőmérsékleten, 3 órán keresztül kevertettük. A reakcióidő letelte után átsavanyítottuk, vízre öntöttük, majd a kivált csapadékot szűrtük, szárítottuk. A nyers termék ¹H-NMR spektruma alapján a 3 β - és 3 α -hidroxi származékok aránya 5:2. Oszlopkromatográfiás tisztítást (1% EtOAc/CH₂Cl₂) követően 4,53 g **12**-t és 2,14 g **13**-at nyertünk.

3 β -hidroxi származék (12)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 0.83 (s, 3H, 19-H₃), 0.88–0.96 (m, 1H), 1.09–1.50 (m, 11H), 1.61–1.75 (m, 4H), 1.88–1.93 (m, 1H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.08 (m, 1H), 2.12–2.19 (m, 1H), 2.90 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 3.67 (bs, 1H, 1-H), 3.94 (m, 1H, 3-H), 4.60 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.2 (C-18), 12.5 (C-19), 19.9 (CH₂), 21.1 (Ac-CH₃), 23.4 (CH₂), 27.5 (CH₂), 28.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.5 (CH), 35.3 (CH), 35.8 (CH₂), 36.5 (CH₂), 40.1 (C-10), 42.6 (C-13), 48.1 (CH), 50.7 (CH), 65.0 és 66.5 (C-1 és C-3), 82.6 (C-17), 171.1 (Ac-CO).

3 α -hidroxi származék (13)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (s, 3H, 18-H₃), 0.85 (s, 3H, 19-H₃), 0.87–0.92 (m, 1H), 1.06–1.39 (m, 8H), 1.42–1.50 (m, 3H), 1.58–1.64 (m, 3H), 1.67–1.74 (m, 3H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.10–2.19 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H, 1-H), 3.91 (m, 1H, 3-H), 4.58 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.1 (C-18), 13.2 (C-19), 20.1 (CH₂), 21.1 (Ac-CH₃), 23.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 34.6 (CH₂), 35.2 (CH), 36.5 (CH₂), 37.7 (CH₂), 37.8 (CH), 39.2 (C-10), 42.6 (C-13), 47.7 (CH), 50.5 (CH), 65.6 és 66.2 (C-1 és C-3), 82.7 (C-17), 171.1 (Ac-CO).

5.2.3 Az 1 α -azido-5 α -androsztán-3 α ,17 β -diol-diacetát (14) előállítása

1,0 g (2,7 mmol) 17 β -acetoxi-1 α -azido-5 α -androsztán-3 α -olt (13) 30 ml piridinben oldottunk és 15 ml ecetsav-anhidridet adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán keresztül kevertettük, majd 25 ml tömény kénsavas jégre öntöttük, és vízzel elhígítottuk. Az elegyet CH₂Cl₂-nal (3 x 50 ml) extraháltuk, és az egyesített szerves fázist izzított Na₂SO₄-on szárítottuk, majd bepároltuk. Az oszlopkromatográfiás tisztítás CH₂Cl₂ eluenssel történt, a kapott termék (14) mennyisége: 978 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (s, 3H, 18-H₃), 0.87 (s, 3H, 19-H₃), 0.88–0.93 (m, 1H), 1.06–1.12 (m, 1H), 1.17–1.69 (m, 14H), 1.73 (m, 1H), 1.78–1.83 (m, 1H), 2.01 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.11–2.20 (m, 2H), 3.72 (bs, 1H, 1-H), 4.59 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H), 4.96 (m, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.1 (C-18), 13.2 (C-19), 20.1 (CH₂), 21.1 (Ac-CH₃), 21.3 (Ac-CH₃), 23.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 30.9 (CH₂), 31.2 (CH₂), 33.5 (CH₂), 35.2 (CH), 36.5 (CH₂), 37.5 (CH), 39.3 (C-10), 42.6 (C-13), 47.6 (CH), 50.5 (CH), 65.4 és 69.1 (C-1 és C-3), 82.7 (C-17), 170.3 (Ac-CO), 171.1 (Ac-CO).

5.2.4. A 17β-acetoxi-1α-azido-5α-androsztán-3β-ol (12), a 17β-acetoxi-1α-azido-5α-androsztán-3α-ol (13), és az 1α-azido-5α-androsztán-3α,17β-diol-diacetát (14) reakciója szubsztituált acetilén származékokkal (15a–g)

(általános szintézismódszer)

300 mg (0,79 mmol) 17β-acetoxi-1α-azido-5α-androsztán-3β-olt (12), 300 mg (0,79 mmol) 17β-acetoxi-1α-azido-5α-androsztán-3α-olt (13), vagy 300 mg (0,72 mmol) 1α-azido-5α-androsztán-3α,17β-diol-diacetátot (14) 10 ml toluolban oldottunk, és 41 mg (0,16 mmol) Ph₃P-t, 15 mg (0,08 mmol) CuI-ot, 0,40 ml (2,4 mmol) DIPEA-t és 1,1 ekv. szubsztituált acetilén származékot (15a–g) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán keresztül forraltuk, lehűlés után bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

5.2.4.1. A 17β-acetoxi-1α-[4'-fenil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3β-ol (16a) előállítása

A reakcióhoz a 12-es vegyületet és 0,09 ml fenilacetilént (15a) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenssel történt. A termék (16a) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 355 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.22 (m, 1H), 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 0.82–0.89 (m, 3H), 1.06 (s, 3H, 19-H₃), 1.19–1.29 (m, 2H), 1.34–1.44 (m, 4H), 1.49–1.80 (m, 6H), 1.98 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.05 (m, 2H), 2.34–2.42 (m, 2H), 4.01 (bs, 1H, 3-H), 4.43 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 4.58 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, 1-H), 5.19 (bs, 1H, 3-OH), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.80 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.91 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.4 (C-18), 13.4 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 30.4 (CH₂), 32.9 (CH), 33.2 (CH₂), 35.8 (CH), 36.3 (2C, 2 × CH₂), 40.4 (C-10), 42.6 (C-13), 47.5 (CH), 50.5 (CH), 63.8 és 64.0 (C-1 és C-3), 82.4 (C-17), 122.3 (C-5'), 125.8 (2C, C-2'' és C-6''), 128.3 (C-4''), 128.9 (2C, C-3'' és C-5''), 130.2 (C-1''), 146.7 (C-4'), 170.9 (Ac-CO).

ESI-MS: 478 [M+H].

5.2.4.2. A 17 β -acetoxi-1 α -[4'-(4''-tolil)-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 β -ol (16b) előállítása

A reakcióhoz a 12-es vegyületet és 0,09 ml *p*-tolilacetilént (15b) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenssel történt. A termék (16b) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 362 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.20 (m, 1H), 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 0.81–0.88 (m, 3H), 1.05 (s, 3H, 19-H₃), 1.18–1.26 (m, 2H), 1.36–1.44 (m, 4H), 1.50–1.79 (m, 6H), 1.98 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.04 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.38 (s, 3H, 4''-CH₃), 4.00 (bs, 1H, 3-H), 4.42 (t, 1H, J = 8.3 Hz, 17-H), 4.55 (d, 1H, J = 4.9 Hz, 1-H), 5.29 (d, 1H, J = 10.2 Hz, 3-OH), 7.23 (d, 2H, J = 7.7 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.69 (d, 2H, J = 7.7 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.85 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.4 (C-18), 13.3 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.2 (4''-CH₃), 21.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 30.3 (CH₂), 32.8 (CH), 33.2 (CH₂), 35.8 (CH), 36.2 (CH₂), 36.3 (CH₂), 40.4 (C-10), 42.6 (C-13), 47.5 (CH), 50.5 (CH), 63.7 és 64.0 (C-1 és C-3), 82.4 (C-17), 122.0 (C-5'), 125.6 (2C, C-2'' és C-6''), 127.3 (C-1''), 129.6 (2C, C-3'' és C-5''), 138.2 (C-4''), 146.7 (C-4'), 170.9 (Ac-CO).

ESI-MS: 492 [M+H].

5.2.4.3. A 17 β -acetoxi-1 α -[4'-(4''-etilfenil)-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 β -ol (16c) előállítása

A reakcióhoz a 12-es vegyületet és 0,12 ml 4-etil-fenilacetilént (15c) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (16c) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 372 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.19 (m, 1H), 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 0.80–0.89 (m, 3H), 1.05 (s, 3H, 19-H₃), 1.20 (m, 2H), 1.26 (t, 3H, J = 7.6 Hz, 4''-CH₂CH₃), 1.36–1.43 (m, 4H), 1.51–1.80 (m, 6H), 1.98 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.04 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.67 (q, 2H, J = 7.6 Hz, 4''-CH₂CH₃), 4.00 (bs, 1H, 3-H), 4.42 (t, 1H, J = 8.4 Hz, 17-H), 4.55 (d, 1H, J = 5.4 Hz, 1-H), 5.30 (d, 1H, J = 10.3 Hz, 3-OH), 7.26 (d, 2H, J = 7.7 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.71 (d, 2H, J = 7.7 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.89 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.4 (C-18), 13.3 (C-19), 15.5 (4''-CH₂CH₃), 21.0 (Ac-CH₃), 21.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.6 (2C, 2 $\times$ CH₂), 30.3 (CH₂), 32.8 (CH), 33.1

(CH₂), 35.8 (CH), 36.3 (2C, 2 × CH₂), 40.4 (C-10), 42.6 (C-13), 47.5 (CH), 50.5 (CH), 63.7 és 64.0 (C-1 és C-3), 82.4 (C-17), 122.0 (C-5'), 125.7 (2C, C-2'' és C-6''), 127.6 (C-1''), 128.4 (2C, C-3'' és C-5''), 144.6 (C-4''), 146.7 (C-4'), 170.9 (Ac-CO).

ESI-MS: 506 [M+H].

5.2.4.4. A 17β-acetoxi-1α-[4'-(4''-terc-butilfenil)-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3β-ol (16d) előállítása

A reakcióhoz a **12**-es vegyületet és 0,16 ml *terc*-butilfenil-acetilént (**15d**) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (**16d**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 397 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.19 (m, 1H), 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 0.79–0.89 (m, 3H), 1.05 (s, 3H, 19-H₃), 1.20 (m, 2H), 1.34 (s, 9H, 4''-*t*Bu-CH₃), 1.36–1.43 (m, 4H), 1.51–1.79 (m, 6H), 1.98 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.04 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 4.00 (bs, 1H, 3-H), 4.43 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 4.56 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, 1-H), 5.32 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, 3-OH), 7.45 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.73 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.87 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.4 (C-18), 13.3 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 30.4 (CH₂), 31.3 (3C, 4''-*t*Bu-CH₃), 32.8 (CH), 33.2 (CH₂), 34.7 (4''-*t*Bu-C), 35.8 (CH), 36.3 (2C, 2 × CH₂), 40.4 (C-10), 42.6 (C-13), 47.5 (CH), 50.5 (CH), 63.7 és 63.9 (C-1 és C-3), 82.4 (C-17), 122.1 (C-5'), 125.5 (2C) és 125.8 (2C): (C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.3 (C-1''), 146.6 (C-4'), 151.4 (C-4''), 170.9 (Ac-CO).

ESI-MS: 534 [M+H].

5.2.4.5. A 17β-acetoxi-1α-[4'-ciklopropil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3β-ol (16e) előállítása

A reakcióhoz a **12**-es vegyületet és 0,07 ml ciklopropil-acetilént (**15e**) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (**16e**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 338 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (m, 1H), 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 0.77–0.90 (m, 5H), 0.96 (m, 2H), 1.01 (s, 3H, 19-H₃), 1.14–1.27 (m, 2H), 1.31–1.47 (m, 5H), 1.54 (m, 2H), 1.62–1.75 (m, 3H), 1.90–1.97 (m, 2H), 2.00 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.06 (m, 1H), 2.33 (m, 2H),

3.94 (bs, 1H, 3-H), 4.38 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, 1-H), 4.50 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, 17-H), 5.54 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, 3-OH), 7.28 (s, 1H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 6.5$ (C-1''), 7.7 és 8.2 (C-2'' és C-3''), 12.4 (C-18), 13.3 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 27.3 (CH₂), 28.6 (CH₂), 30.3 (CH₂), 32.7 (CH), 33.0 (CH₂), 35.8 (CH), 36.4 (2C, $2 \times \text{CH}_2$), 40.4 (C-10), 42.7 (C-13), 47.4 (CH), 50.6 (CH), 63.4 és 63.9 (C-1 és C-3), 82.4 (C-17), 122.7 (C-5'), 149.0 (C-4'), 171.0 (Ac-CO).

ESI-MS: 442 [M+H].

5.2.4.6. A 17 β -acetoxi-1 α -[4'-ciklopentil-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 β -ol (16f) előállítása

A reakcióhoz a **12**-es vegyületet és 0,10 ml ciklopentil-acetilént (**15f**) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (**16f**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 349 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (m, 1H), 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 0.79–0.86 (m, 3H), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 1.15–1.46 (m, 8H), 1.51–1.77 (m, 11H), 2.00 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.09 (m, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.95 (m, 1H, 3-H), 4.40 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, 1-H), 4.46 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, 17-H), 5.70 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, 3-OH), 7.29 (s, 1H, 5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 Hz, CDCl_3): $\delta = 12.4$ (C-18), 13.3 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.4 (CH₂), 23.3 (CH₂), 25.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 30.3 (CH₂), 32.7 (CH), 33.0 (CH₂), 33.2 (CH₂), 33.3 (CH₂), 35.8 (CH), 36.4 (3C, $3 \times \text{CH}_2$), 36.5 (CH), 40.4 (C-10), 42.6 (C-13), 47.5 (CH), 50.7 (CH), 63.4 és 63.9 (C-1 és C-3), 82.5 (C-17), 122.8 (C-5'), 151.5 (C-4'), 171.1 (Ac-CO).

ESI-MS: 470 [M+H].

5.2.4.7. A 17 β -acetoxi-1 α -[4'-ciklohexil-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 β -ol (16g) előállítása

A reakcióhoz a **12**-es vegyületet és 0,11 ml ciklohexil-acetilént (**15g**) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (**16g**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 375 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (m, 1H), 0.76 (s, 3H, 18-H₃), 0.79–0.86 (m, 3H), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 1.15–1.45 (m, 13H), 1.51–1.79 (m, 8H), 2.00 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.04 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.95 (m, 1H, 3-H), 4.40 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 1-H), 4.46 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, 17-H), 5.71 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, 3-OH), 7.27 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.4 (C-18), 13.3 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.4 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 30.3 (CH₂), 32.7 (CH), 33.0 (2C, 2 × CH₂), 33.1 (CH₂), 33.3 (CH₂), 35.0 (CH), 35.8 (CH), 36.4 (3C, 3 × CH₂), 40.5 (C-10), 42.6 (C-13), 47.5 (CH), 50.7 (CH), 63.5 and 63.9 (C-1 and C-3), 82.5 (C-17), 122.5 (C-5'), 152.4 (C-4'), 171.1 (Ac-CO).

ESI-MS: 484 [M+H].

5.2.4.8. A 17β-acetoxi-1α-[4'-fenil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3α-ol (19a) előállítása

A reakcióhoz a **13**-as vegyületet és 0,09 ml fenilacetilént (**15a**) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (**19a**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 233 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.37 (m, 1H), 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 0.80–0.91 (m, 3H), 1.11 (s, 3H, 19-H₃), 1.18–1.33 (m, 2H), 1.34–1.47 (m, 5H), 1.49–1.62 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.97 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.99–2.01 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 4.42 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 4.60–4.65 (m, 2H, 1-H és 3-H), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, 4''-H), 7.41 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.71 (s, 1H, 5'-H), 7.78 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2''-H és 6''-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.3 (C-18), 13.9 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 30.6 (CH₂), 35.7 (CH), 36.4 (2C, 2 × CH₂), 37.8 (CH₂), 38.0 (CH), 40.1 (C-10), 42.6 (C-13), 47.4 (CH), 50.3 (CH), 65.5 és 65.7 (C-1 és C-3), 82.4 (C-17), 121.4 (C-5'), 125.5 (2C, C-2'' és C-6''), 128.2 (C-4''), 128.9 (2C, C-3'' és C-5''), 130.2 (C-1''), 146.0 (C-4'), 171.0 (Ac-CO).

ESI-MS: 478 [M+H].

5.2.4.9. A 17 β -acetoxi-1 α -[4'-(*O*-benzoi)-hidroximetil-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 α -ol (19h) előállítás

A reakcióhoz a 13-as vegyületet, és 0,13 ml benzoészav-propargilésztert (15h) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (19h) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 351 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.15 (m, 1H), 0.71 (s, 3H, 18-H₃), 0.76 (m, 3H), 1.08 (s, 3H, 19-H₃), 1.14–1.36 (m, 6H), 1.45–1.55 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.99 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.03 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 4.44 (m, 1H, 17-H), 4.53 (m, 1H, 3-H), 4.61 (bs, 1H, 1-H), 5.44 (s, 2H, *O*-CH₂), 7.41 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.53 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, 4''-H), 7.67 (s, 1H, 5'-H), 8.01 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, 2''-H és 6''-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.3 (C-18), 13.8 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.2 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 35.6 (CH), 36.3 (2C, 2 $\times$ CH₂), 37.6 (CH₂), 37.9 (CH), 40.1 (C-10), 42.5 (C-13), 47.5 (CH), 50.3 (CH), 57.9 (*O*-CH₂), 65.6 (2C, C-1 és C-3), 82.5 (C-17), 126.1 (C-5'), 128.4 (2C, C-3'' és C-5''), 129.7 (2C, C-2'' és C-6''), 133.2 (C-4''), 141.3 (2C, C-1'' és C-4'), 166.4 (C=O), 170.8 (Ac-CO).

ESI-MS: 536 [M+H].

5.2.4.10. Az 1 α -[4'-fenil-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 α ,17 β -diol-diacetát (21a) előállítás

A reakcióhoz a 14-es vegyületet és 0,08 ml fenilacetilént (15a) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenssel történt. A termék (21a) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 112 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.36 (m, 1H), 0.75 (s, 3H, 18-H₃), 0.79–0.91 (m, 3H), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 1.19–1.31 (m, 2H), 1.35–1.46 (m, 5H), 1.49–1.63 (m, 4H), 1.97 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.99 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.02–2.20 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 4.43 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 17-H), 4.77 (bs, 1H, 1-H), 5.52 (m, 1H, 3-H), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, 4''-H), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.77 (s, 1H, 5'-H), 7.83 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, 2''-H és 6''-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.3 (C-18), 13.9 (C-19), 21.0 (Ac-CH₃), 21.1 (CH₂), 21.2 (Ac-CH₃), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 30.4 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.4 (CH₂), 35.7 (CH), 36.3 (CH₂), 37.7 (CH), 40.1 (C-10), 42.6 (C-13), 47.4 (CH), 50.3 (CH), 64.9 és 69.2

(C-1 és C-3), 82.4 (C-17), 120.8 (C-5'), 125.7 (2C, C-2'' és C-6''), 128.1 (C-4''), 128.8 (2C, C-3'' és C-5''), 130.5 (C-1''), 146.5 (C-4'), 170.0 és 170.9 (2 × Ac-CO).

ESI-MS: 520 [M+H].

5.2.4.11. Az 1 α -[4'-(O-benzoil)-hidroximetil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 α ,17 β -diol-diacetát (21h) előállítása

A reakcióhoz a **14**-es vegyületet, és 0,12 ml benzoészav-propargilésztert (**15h**) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 10:90 eluenssel történt. A termék (**21h**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 357 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.12 (m, 1H), 0.71 (s, 3H, 18-H₃), 0.75 (m, 3H), 1.09 (s, 3H, 19-H₃), 1.13–1.56 (m, 11H), 1.97 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.99 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.01–2.14 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 4.28 (t, 1H, J = 8.5 Hz, 17-H), 4.67 (bs, 1H, 1-H), 5.42–5.52 (m, 3H, O-CH₂ és 3-H), 7.41 (t, 2H, J = 7.4 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.53 (t, 1H, J = 7.4 Hz, 4''-H), 7.71 (s, 1H, 5'-H), 8.02 (d, 2H, J = 7.4 Hz, 2''-H és 6''-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.3 (C-18), 13.8 (C-19), 21.0 (CH₂), 21.1 (Ac-CH₃), 21.2 (Ac-CH₃), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 30.3 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.4 (CH₂), 35.6 (CH), 36.2 (CH₂), 37.5 (CH₂), 40.1 (C-10), 42.4 (C-13), 47.4 (CH), 50.3 (CH), 58.0 (O-CH₂), 64.9 és 69.1 (C-1 és C-3), 82.4 (C-17), 125.8 (C-5'), 128.4 (2C, C-3'' és C-5''), 129.7 (2C, C-2'' és C-6''), 133.1 (C-4''), 141.5 (2C, C-1'' és C-4'), 166.4 (C=O), 170.0 és 170.8 (2 × Ac-CO).

ESI-MS: 578 [M+H].

5.2.5. Az 5 α -androsztánvázás 3 β ,17 β -dihidroxi-1 α -triazolil származékok (17a–g) és a 3 α ,17 β -dihidroxi-1 α -triazolil származékok (20a, 20i) szintézise **(általános szintézismódszer)**

120 mg kiindulási triazolil származékot (**16a–g**, **19a**, **19h**) 10 ml MeOH-ban oldottunk és 50 mg (0,89 mmol) KOH-t adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül kevertettük. Az oldatot híg sósavas vízre öntöttük, NH₄Cl-dal kisóztuk, és a kivált csapadékot szűrtük, szárítottuk.

5.2.5.1. Az 1α -[4'-fenil-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol (17a) előállítása

A reakcióhoz 0,25 mmol kiindulási anyagot (**16a**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**17a**) kaptunk, mennyisége: 105 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (m, 1H), 0.73 (s, 3H, 18-H₃), 0.76–0.84 (m, 3H), 1.08 (s, 3H, 19-H₃), 1.13–1.28 (m, 2H), 1.31–1.81 (m, 10H), 1.97 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.34–2.45 (m, 2H), 3.48 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 4.04 (bs, 1H, 3-H), 4.59 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, 1-H), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, 4''-H), 7.45 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.82 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.94 (s, 1H, 5'-H).

ESI-MS: 436 [M+H].

5.2.5.2. Az 1α -[4'-(4''-tolil)-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol (17b) előállítása

A reakcióhoz 0,24 mmol kiindulási anyagot (**16b**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**17b**) kaptunk, mennyisége: 101 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.17 (m, 1H), 0.72 (s, 3H, 18-H₃), 0.75–0.83 (m, 3H), 1.07 (s, 3H, 19-H₃), 1.14–1.60 (m, 12H), 1.95 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.39 (s, 3H, 4''-CH₃), 3.46 (m, 1H, 17-H), 4.02 (m, 1H, 3-H), 4.56 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 1-H), 5.25 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, 3-OH), 7.25 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.71 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.86 (s, 1H, 5'-H).

ESI-MS: 450 [M+H].

5.2.5.3. Az 1α -[4'-(4''-etilfenil)-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3 β ,17 β -diol (17c) előállítása

A reakcióhoz 0,24 mmol kiindulási anyagot (**16c**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**17c**) kaptunk, mennyisége: 104 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.17 (m, 1H), 0.72 (s, 3H, 18-H₃), 0.75–0.84 (m, 3H), 1.07 (s, 3H, 19-H₃), 1.14–1.22 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, 4''-CH₂CH₃), 1.34–1.58 (m, 7H), 1.69–1.81 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.68 (q, 2H, *J* = 7.6

Hz, 4''-CH₂CH₃), 3.47 (m, 1H, 17-H), 4.02 (m, 1H, 3-H), 4.57 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, 1-H), 5.24 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, 3-OH), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.87 (s, 1H, 5'-H).

ESI-MS: 464 [M+H].

5.2.5.4. Az 1α-[4'-(4''-terc-butilfenil)-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3β,17β-diol (17d) előállítása

A reakcióhoz 0,22 mmol kiindulási anyagot (**16d**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**17d**) kaptunk, mennyisége: 103 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.16 (m, 1H), 0.72 (s, 3H, 18-H₃), 0.75–0.84 (m, 3H), 1.07 (s, 3H, 19-H₃), 1.14–1.28 (m, 2H), 1.35 (s, 9H, 4''-tBu-CH₃), 1.38–1.57 (m, 7H), 1.69–1.81 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.47 (m, 1H, 17-H), 4.02 (m, 1H, 3-H), 4.57 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, 1-H), 5.25 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, 3-OH), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, 2''-H és 6''-H), 7.88 (s, 1H, 5'-H).

ESI-MS: 492 [M+H].

5.2.5.5. Az 1α-[4'-ciklopropil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3β,17β-diol (17e) előállítása

A reakcióhoz 0,27 mmol kiindulási anyagot (**16e**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**17e**) kaptunk, mennyisége: 101 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (m, 1H), 0.72 (s, 3H, 18-H₃), 0.74–0.88 (m, 4H), 0.97 (m, 2H), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 1.15–1.24 (m, 2H), 1.32–1.44 (m, 6H), 1.47–1.59 (m, 2H), 1.66–1.78 (m, 3H), 1.93–2.03 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.54 (m, 1H, 17-H), 3.96 (m, 1H, 3-H), 4.40 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, 1-H), 5.50 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, 3-OH), 7.29 (s, 1H, 5'-H).

ESI-MS: 400 [M+H].

5.2.5.6. Az 1α-[4'-ciklopentil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3β,17β-diol (17f) előállítása

A reakcióhoz 0,26 mmol kiindulási anyagot (**16f**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**17f**) kaptunk, mennyisége: 102 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (m, 1H), 0.68 (m, 1H), 0.72 (s, 3H, 18-H₃), 0.75–0.84 (m, 2H), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 1.15–1.45 (m, 9H), 1.47–1.77 (m, 9H), 2.00 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.51 (m, 1H, 17-H), 3.97 (m, 1H, 3-H), 4.41 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, 1-H), 5.72 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 3-OH), 7.31 (s, 1H, 5'-H).

ESI-MS: 428 [M+H].

5.2.5.7. Az 1α-[4'-ciklohexil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3β,17β-diol (17g) előállítása

A reakcióhoz 0,25 mmol kiindulási anyagot (**16g**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**17g**) kaptunk, mennyisége: 105 mg.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (m, 1H), 0.68 (m, 1H), 0.72 (s, 3H, 18-H₃), 0.74–0.84 (m, 2H), 1.03 (s, 3H, 19-H₃), 1.16–1.58 (m, 14H), 1.66–1.81 (m, 6H), 1.94–2.03 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.51 (m, 1H, 17-H), 3.96 (m, 1H, 3-H), 4.41 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, 1-H), 5.73 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, 3-OH), 7.29 (s, 1H, 5'-H).

ESI-MS: 442 [M+H].

5.2.5.8. Az 1α-[4'-fenil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3α,17β-diol (20a) előállítása

A reakcióhoz 0,25 mmol kiindulási anyagot (**19a**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**20a**) kaptunk, mennyisége: 104 mg.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 0.26 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.70 (s, 3H, 18-H₃), 0.76 (m, 2H), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 1.18 (m, 1H), 1.27–1.54 (m, 8H), 1.60 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.79–1.89 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.37 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 17-H), 4.40 (m, 1H, 3-H), 4.59 (m, 2H, 1-H és OH), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.82 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, 2''-H és 6''-H), 8.39 (s, 1H, 5'-H).

ESI-MS: 436 [M+H].

5.2.5.9. Az 1α-[4'-hidroximetil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3α,17β-diol (20i) előállítása

A reakcióhoz 0,22 mmol kiindulási anyagot (**19h**) használtunk. A szárítás után kristályos fehér anyagot (**20i**) kaptunk, mennyisége: 74 mg.

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 0.21 (m, 1H), 0.69 (s, 3H, 18-H₃), 0.70 (m, 3H), 1.12 (s, 3H, 19-H₃), 1.17 (m, 1H), 1.27–1.88 (m, 14H), 2.03 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.41 (m, 1H, 17-H), 4.30 (m, 1H, 3-H), 4.56 (bs, 1H, 1-H), 4.66 (s, 2H, O-CH₂), 7.96 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 Hz, MeOD): δ = 11.9 (C-18), 14.3 (C-19), 22.3 (CH₂), 24.2 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.6 (CH₂), 32.1 (CH₂), 37.3 (CH), 37.6 (2C, 2 × CH₂), 38.5 (CH₂), 39.6 (CH), 41.3 (C-10), 44.2 (C-13), 49.4 (CH), 52.3 (CH), 56.5 (O-CH₂), 66.6 és 66.8 (C-1 és C-3), 82.3 (C-17), 126.0 (C-5'), 147.7 (C-4').

ESI-MS: 390 [M+H].

5.2.6. A 17 β -acetoxi-1 α -triazolil-5 α -androsztán-3 β -ol származékok (16a–g) Jones oxidációja

(általános szintézismódszer)

200 mg kiindulási triazolil-származékot (**16a–g**) 10 ml acetonban oldottunk, és 0,5 ml Jones-reagenst csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 20 percig szobahőmérsékleten kevertettük, majd vízzel elhígítottuk. A kivált csapadékot szűrtük, szárítottuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

5.2.6.1. 17 β -acetoxi-1 α -[4'-fenil-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3-on (18a**) előállítása**

A reakcióhoz 0,42 mmol kiindulási anyagot (**16a**) használtunk. A nyerstermék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 2:98 eluenssel történt. A főtermék (**18a**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 144 mg. [A melléktermék **10** mennyisége: 32 mg (23%)].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.40 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.82 (s, 3H, 18-H₃), 0.94 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.26 (s, 3H, 19-H₃), 1.30 (m, 3H), 1.43–1.61 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.05–2.19 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 4.53 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, 17-H), 5.02 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, 1-H), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, 4''-H), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.63 (s, 1H, 5'-H), 7.82 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, 2''-H és 6''-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.4 (C-18), 13.8 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.2 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 35.6 (CH), 36.4 (CH₂), 38.2 (CH), 40.1 (C-10), 42.8 (C-13), 43.1 (CH₂), 44.0 (CH₂), 47.5 (CH), 50.3 (CH), 64.6 (C-1), 82.3 (C-17), 119.8

(C-5'), 125.7 (2C, C-2'' és C-6''), 128.3 (C-4''), 128.9 (2C, C-3'' és C-5''), 130.2 (C-1''), 147.1 (C-4'), 171.0 (Ac-CO), 206.6 (C-3).

ESI-MS: 476 [M+H].

5.2.6.2. A 17β-acetoxi-1α-[4'-(4''-tolil)-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3-on (18b) előállítása

A reakcióhoz 0,41 mmol kiindulási anyagot (**16b**) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluenssel történt. A főtermék (**18b**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 139 mg. [A melléktermék **10** mennyisége: 35 mg (26%)].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.38 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.81 (s, 3H, 18-H₃), 0.87–0.96 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.24 (s, 3H, 19-H₃), 1.30 (m, 3H), 1.42–1.59 (m, 5H), 1.78 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.01 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.07 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.37 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.48 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 4.51 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, 17-H), 5.00 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 1-H), 7.22 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, 3''-H és 5''-H), 7.58 (s, 1H, 5'-H), 7.69 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, 2''-H és 6''-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.3 (C-18), 13.7 (C-19), 21.1 (Ac-CH₃), 21.1 (CH₂), 21.2 (4''-CH₃), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 35.5 (CH), 36.4 (CH₂), 38.1 (CH), 40.0 (C-10), 42.7 (C-13), 43.0 (CH₂), 43.9 (CH₂), 47.4 (CH), 50.3 (CH), 64.5 (C-1), 82.3 (C-17), 119.5 (C-5'), 125.6 (2C, C-2'' és C-6''), 127.4 (C-1''), 129.5 (2C, C-3'' és C-5''), 138.1 (C-4''), 147.0 (C-4'), 170.9 (Ac-CO), 206.6 (C-3).

ESI-MS: 490 [M+H].

5.2.6.3. A 17β-acetoxi-1α-[4'-(4''-etilfenil)-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3-on (18c) előállítása

A reakcióhoz 0,40 mmol kiindulási anyagot (**16c**) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluenssel történt. A főtermék (**18c**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 135 mg. [A melléktermék **10** mennyisége: 37 mg (28%)].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.38 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.81 (s, 3H, 18-H₃), 0.91 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, 4''-CH₂CH₃), 1.25 (s, 3H, 19-H₃), 1.30 (m, 3H), 1.42–1.60 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.07 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.67 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, 4''-CH₂CH₃), 2.95 (m,

1H), 4.52 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, 17-H), 5.00 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 1-H), 7.25 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7.59 (s, 1H, 5'-H), 7.72 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, 2''-H és 6''-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): $\delta = 12.3$ (C-18), 13.7 (C-19), 15.5 (4''-CH₂CH₃), 21.1 (Ac-CH₃), 21.1 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 35.6 (CH), 36.4 (CH₂), 38.1 (CH), 40.0 (C-10), 42.7 (C-13), 43.0 (CH₂), 43.9 (CH₂), 47.4 (CH), 50.3 (CH), 64.5 (C-1), 82.3 (C-17), 119.5 (C-5'), 125.7 (2C, C-2'' és C-6''), 127.6 (C-1''), 128.4 (2C, C-3'' és C-5''), 144.5 (C-4''), 147.1 (C-4'), 170.9 (Ac-CO), 206.6 (C-3).

ESI-MS: 504 [M+H].

5.2.6.4. A 17 β -acetoxi-1 α -[4'-(4''-terc-butilfenil)-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3-on (**18d**) előállítása

A reakcióhoz 0,37 mmol kiindulási anyagot (**16d**) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 5:95 eluenssel történt. A termék (**18d**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 149 mg. [A melléktermék **10** mennyisége: 23 mg (19%).]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.37$ (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.81 (s, 3H, 18-H₃), 0.91 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.25 (s, 3H, 19-H₃), 1.30 (m, 3H), 1.34 (s, 9H, 4''-tBu-CH₃), 1.42–1.60 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.07 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 4.52 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, 17-H), 5.00 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, 1-H), 7.44 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, 3''-H és 5''-H), 7.61 (s, 1H, 5'-H), 7.74 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, 2''-H és 6''-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): $\delta = 12.3$ (C-18), 13.7 (C-19), 21.0 (Ac-CH₃), 21.1 (CH₂), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 31.2 (3C, 4''-tBu-CH₃), 34.7 (4''-tBu-C), 35.6 (CH), 36.4 (CH₂), 38.1 (CH), 40.4 (C-10), 42.7 (C-13), 43.0 (CH₂), 43.9 (CH₂), 47.5 (CH), 50.3 (CH), 64.5 (C-1), 82.3 (C-17), 119.5 (C-5'), 125.4 (2C) és 125.8 (2C): (C-2'', C-3'', C-5'' és C-6''), 127.4 (C-1''), 147.0 (C-4'), 151.4 (C-4''), 171.0 (Ac-CO), 206.5 (C-3).

ESI-MS: 532 [M+H].

5.2.6.5. A 17 β -acetoxi-1 α -[4'-ciklopropil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3-on (**18e**) előállítása

A reakcióhoz 0,45 mmol kiindulási anyagot (**16e**) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (**18e**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 141 mg. [A melléktermék **10** mennyisége: 34 mg (23%).]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.30 (m, 1H), 0.72 (m, 1H), 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 0.82–0.89 (m, 2H), 0.90–0.97 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.20 (s, 3H, 19-H₃), 1.23–1.33 (m, 2H), 1.39–1.60 (m, 6H), 1.73 (m, 1H), 1.83–1.93 (m, 2H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.05–2.16 (m, 2H), 2.28 (dd, 1H, *J* = 16.6 Hz, *J* = 13.0 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 2.89 (dd, 1H, *J* = 16.8 Hz, *J* = 6.1 Hz), 4.55 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, 17-H), 4.88 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 1-H), 7.11 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 6.6 (C-1''), 7.8 és 8.0 (C-2'' és C-3''), 12.3 (C-18), 13.7 (C-19), 21.0 (CH₂), 21.1 (Ac-CH₃), 23.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.0 (CH₂), 35.5 (CH), 36.4 (CH₂), 38.1 (CH), 39.9 (C-10), 42.7 (C-13), 43.1 (CH₂), 43.9 (CH₂), 47.4 (CH), 50.4 (CH), 64.3 (C-1), 82.3 (C-17), 120.2 (C-5'), 149.2 (C-4'), 171.0 (Ac-CO), 206.7 (C-3).

ESI-MS: 440 [M+H].

5.2.6.6. A 17β-acetoxi-1α-[4'-ciklopentil-1'H-1'2'3'-triazol-1'-il]-5α-androsztán-3-on (18f) előállítása

A reakcióhoz 0,43 mmol kiindulási anyagot (**16f**) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ 5:95 eluenssel történt. A termék (**18f**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 147 mg. [A melléktermék **10** mennyisége: 34 mg (24%)].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.27 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 0.90 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 1.21 (s, 3H, 19-H₃), 1.27 (m, 3H), 1.40–1.84 (m, 13H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.07–2.18 (m, 4H), 2.28 (dd, 1H, *J* = 16.5 Hz, *J* = 13,0 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.60 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 2.89 (dd, 1H, *J* = 16.8 Hz, *J* = 6.0 Hz), 3.14 (m, 1H), 4.53 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, 17-H), 4.88 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, 1-H), 7.12 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.4 (C-18), 13.7 (C-19), 21.0 (CH₂), 21.1 (Ac-CH₃), 23.3 (CH₂), 25.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.2 (CH₂), 30.1 (CH₂), 33.1 (CH₂), 33.3 (CH₂), 35.5 (CH), 36.4 (2C, 2 × CH₂), 36.6 (CH), 38.0 (CH), 39.9 (C-10), 42.7 (C-13), 43.0 (CH₂), 43.9 (CH₂), 47.5 (CH), 50.5 (CH), 64.2 (C-1), 82.4 (C-17), 120.1 (C-5'), 151.8 (C-4'), 171.0 (Ac-CO), 206.7 (C-3).

ESI-MS: 468 [M+H].

5.2.6.7. A 17 β -acetoxy-1 α -[4'-ciklohexil-1'*H*-1'2'3'-triazol-1'-il]-5 α -androsztán-3-on (18g) előállítása

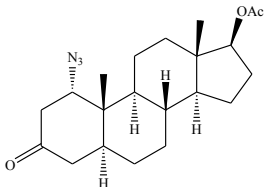
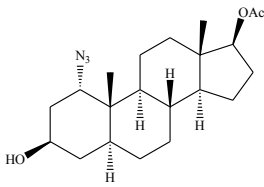
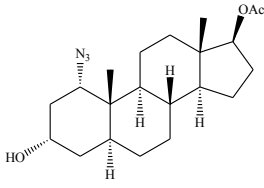
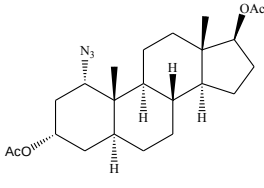
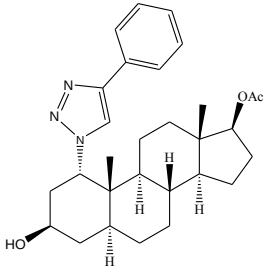
A reakcióhoz 0,41 mmol kiindulási anyagot (**16g**) használtunk. A nyers termék tisztítása EtOAc/CH₂Cl₂ = 20:80 eluenssel történt. A termék (**18g**) az eluensből kristályosodó fehér anyag, mennyisége: 142 mg. [A melléktermék **10** mennyisége: 34 mg (25%)].

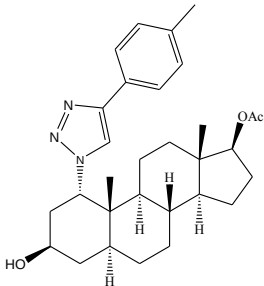
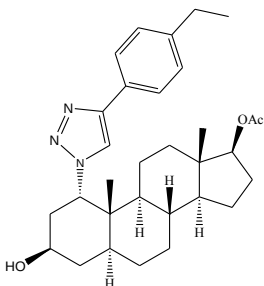
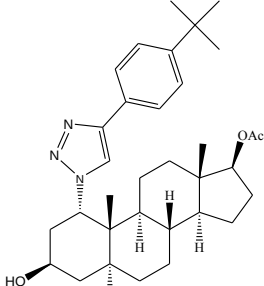
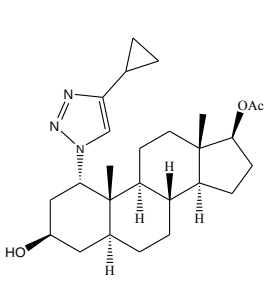
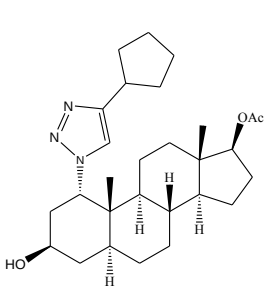
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.25 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.80 (s, 3H, 18-H₃), 0.90 (m, 1H), 1.21 (s, 3H, 19-H₃), 1.25–1.60 (m, 14H), 1.69–1.84 (m, 5H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.08–2.18 (m, 4H), 2.28 (dd, 1H, J = 16.5 Hz, J = 12.9 Hz), 2.46 (m, 1H), 2.62 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 2.73 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H, J = 16.8 Hz, J = 6.0 Hz), 4.53 (t, 1H, J = 8.2 Hz, 17-H), 4.88 (d, 1H, J = 5.2 Hz, 1-H), 7.10 (s, 1H, 5'-H).

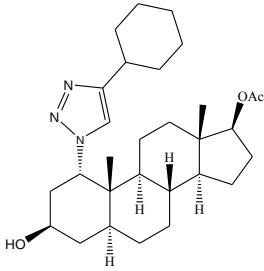
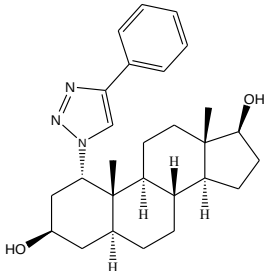
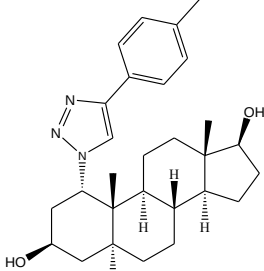
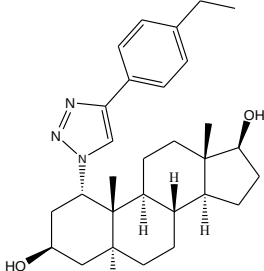
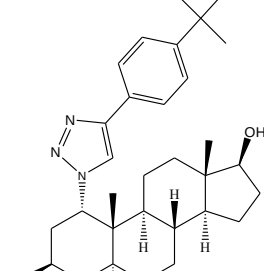
¹³C-NMR (125 Hz, CDCl₃): δ = 12.4 (C-18), 13.7 (C-19), 21.1 (CH₂), 21.2 (Ac-CH₃), 23.3 (CH₂), 26.0 (3C, 3 $\times$ CH₂), 27.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 32.9 (2C, 2 $\times$ CH₂), 35.1 (CH), 35.5 (CH), 36.5 (CH₂), 38.0 (CH), 40.0 (C-10), 42.7 (C-13), 43.0 (CH₂), 43.9 (CH₂), 47.5 (CH), 50.5 (CH), 64.2 (C-1), 82.4 (C-17), 119.8 (C-5'), 152.8 (C-4'), 171.1 (Ac-CO), 206.7 (C-3).

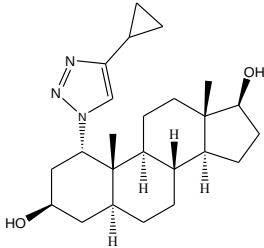
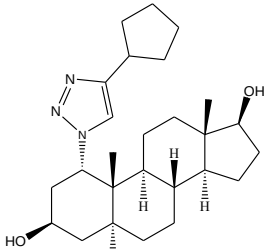
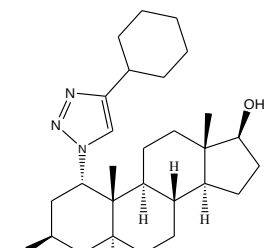
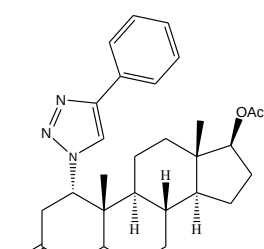
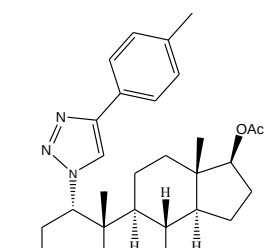
ESI-MS: 482 [M+H].

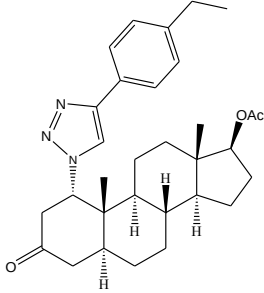
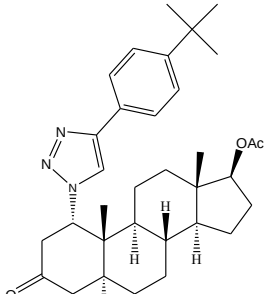
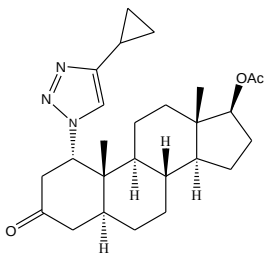
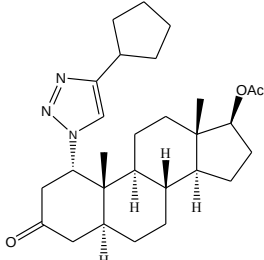
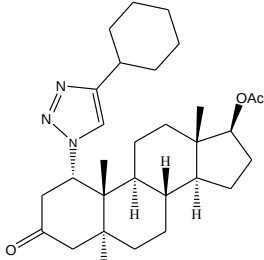
5.3. Az előállított vegyületek szerkezete és fizikai adatai

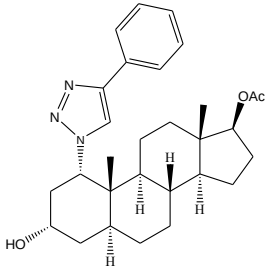
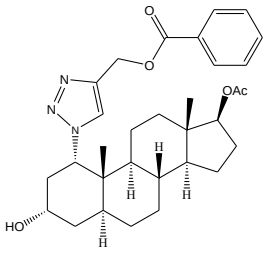
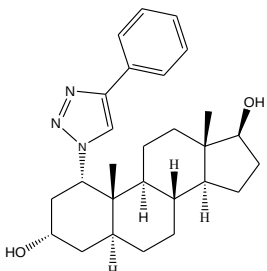
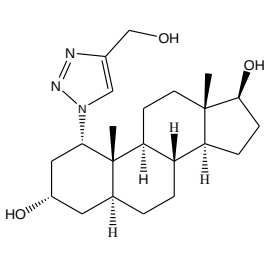
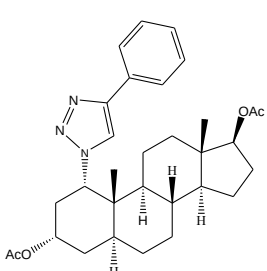
Vegyület szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet M_r	Op. (°C)	R_f	Hozam (%)
11		$C_{21}H_{31}N_3O_3$ 373,49	127-129	0,38 ^a	67
12		$C_{21}H_{33}N_3O_3$ 375,51	145-147	0,55 ^c	68
13		$C_{21}H_{33}N_3O_3$ 375,51	141-143	0,35 ^c	27
14		$C_{23}H_{35}N_3O_4$ 417,54	88-91	0,23 ^a	87
16a		$C_{29}H_{39}N_3O_3$ 477,64	266-268	0,32 ^d	93

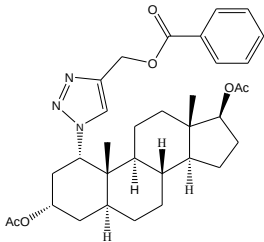
Vegyület szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet M_r	Op. (°C)	R_f	Hozam (%)
16b		$C_{30}H_{41}N_3O_3$ 491,66	274-275	0,41 ^e	93
16c		$C_{31}H_{43}N_3O_3$ 505,69	253-255	0,27 ^d	92
16d		$C_{33}H_{47}N_3O_3$ 533,74	271-273	0,29 ^e	93
16e		$C_{26}H_{39}N_3O_3$ 441,61	237-239	0,29 ^e	96
16f		$C_{28}H_{43}N_3O_3$ 469,66	265-267	0,30 ^d	93

Vegyület szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet M_r	Op. (°C)	R_f	Hozam (%)
16g		$C_{29}H_{45}N_3O_3$ 483,69	243-245	0,28 ^d	97
17a		$C_{27}H_{37}N_3O_2$ 435,60	149-151	0,22 ^f	96
17b		$C_{28}H_{39}N_3O_2$ 449,63	161-163	0,28 ^f	94
17c		$C_{29}H_{41}N_3O_2$ 463,65	154-157	0,34 ^f	93
17d		$C_{31}H_{45}N_3O_2$ 491,71	170-172	0,38 ^f	95

Vegyület szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet M_r	Op. (°C)	R_f	Hozam (%)
17e		$C_{24}H_{37}N_3O_2$ 399,57	257-260	0,22 ^h	94
17f		$C_{26}H_{41}N_3O_2$ 427,62	255-256	0,24 ^g	92
17g		$C_{27}H_{43}N_3O_2$ 441,65	244-246	0,31 ^g	95
18a		$C_{29}H_{37}N_3O_3$ 475,62	195-197	0,44 ^d	72
18b		$C_{30}H_{39}N_3O_3$ 489,65	213-215	0,35 ^c	69

Vegyület szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet M_r	Op. (°C)	R_f	Hozam (%)
18c		$C_{31}H_{41}N_3O_3$ 503,68	188-191	0,62 ^c	68
18d		$C_{33}H_{45}N_3O_3$ 531,73	213-216	0,64 ^c	75
18e		$C_{26}H_{37}N_3O_3$ 439,59	176-179	0,47 ^e	71
18f		$C_{28}H_{41}N_3O_3$ 467,64	194-196	0,53 ^e	73
18g		$C_{29}H_{43}N_3O_3$ 481,67	202-204	0,42 ^d	72

Vegyület szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet M_r	Op. (°C)	R_f	Hozam (%)
19a		$C_{29}H_{39}N_3O_3$ 477,64	182-184	0,29 ^e	61
19h		$C_{31}H_{41}N_3O_5$ 535,67	226-228	0,26 ^f	83
20a		$C_{27}H_{37}N_3O_2$ 435,60	265-267	0,38 ^g	95
20i		$C_{22}H_{35}N_3O_3$ 389,53	267-269	-	85
21a		$C_{31}H_{41}N_3O_4$ 519,67	158-160	0,32 ^b	30

Vegyület szám	Szerkezeti képlet	Összegképlet M_r	Op. (°C)	R_f	Hozam (%)
21h		$C_{33}H_{43}N_3O_6$ 577,71	261-263	0,38 ^c	86

^a: CH_2Cl_2

^b: EtOAc/ CH_2Cl_2 = 2:98

^c: EtOAc/ CH_2Cl_2 = 5:95

^d: EtOAc/ CH_2Cl_2 = 10:90

^e: EtOAc/ CH_2Cl_2 = 20:80

^f: EtOAc/ CH_2Cl_2 = 30:70

^g: EtOAc/ CH_2Cl_2 = 50:50

^h: EtOAc/ CH_2Cl_2 = 60:40

6. Összefoglalás

Munkánk során az 5 α -dihidrotesztoszteronból (7) kiindulva, többlépéses szintézisúton elsőként állítottunk elő egy, a szteránváz 1-es helyzetében α -azidocsoportot tartalmazó vegyületet (11). Az azidoketon (11) komplex fémhidriddel végrehajtott redukciója diasztereomer azidoalkoholok (12 és 13) keverékét eredményezte.

A főtermékként képződő, 3 β -OH csoportot tartalmazó izomer (12) különböző aril- és cikloalkil-szubsztituált alkinekkal (15a–g) cikloaddíciós reakcióban vett részt és új típusú 1 α -triazolil származékok keletkeztek (16a–g). A reakciók az általunk optimalizált reakciókörülmények között – CuI katalizátor, diizopropil-etilamin és trifenilfoszfán jelenlétében, toluolban forralva – rövid idő alatt teljesen lejátszódtak és 90% feletti hozammal vezettek a megfelelő termékekhez. Annak ellenére, hogy a gyűrűzárásokat CuI alkalmazásával hajtottuk végre, az átalakítások során melléktermék képződést nem tapasztaltunk. A 16a–g vegyületek dezacetilezésével 3 β ,17 β -diolokhoz (17a–g), míg Jones oxidációjával 3-ketonokhoz (18a–g) jutottunk. A melléktermék azidoalkohol (13) és a fenilacetilén (15a) hasonló körülmények között elvégzett gyűrűzárása során azt tapasztaltuk, hogy a 3-as hidroxilcsoport azidocsoporttal való azonos (*cisz*) térállása jelentősen befolyásolta a reakciót. A megfelelő termék (19a) hozama a hosszabb reakcióidő ellenére is közel 30%-kal csökkent. Az azidoalkoholból képzett észter (14) fenilacetilénnel (15a) történő cikloaddíciója során további konverzió csökkenést figyeltünk meg, a keletkező termék (21a) izolált mennyisége csupán 30% volt. Annak eldöntésére, hogy az acetilén reakciópartner szerkezete, illetve térkitöltése hatással van-e a gyűrűzárásra, a fenti reakciókat benzoészav-propargilészterrel (15h) is elvégeztük. Az eredmények alapján arra a megállapításra jutottunk, hogy ebben az esetben a reagens szerkezete sokkal inkább befolyásolta a termékhozamokat, mint a szteránváz 3-as helyzetű szubsztituensének alkohol vagy észter jellege. A 13 és 14 vegyületek 15h-val való reakciója során hasonló, 80% feletti hozamokkal kaptuk a megfelelő triazolokat (19h és 21h). A 19a és 19h vegyületek dezacetilezésével 20a és 20i diolokhoz jutottunk.

Az általunk előállított 27 új típusú triazol antiproliferatív hatását háromféle humán onkológiai ráksejtvonalon *in vitro* vizsgálták. Az eredmények alapján a 3-keto származékok (18a–g) különösen aktívnak, és HeLa sejteken szelektívnek bizonyultak.

Elért eredményeinkből tudományos közlemény született, mely rangos nemzetközi folyóiratban került publikálásra [31].

7. Irodalomjegyzék

1. Fragkaki, A. G.; Angelis, Y. S.; Koupparis, M.; Tsantili-Kakoulidou, A.; Kokotos, G.; Georgakopoulos, C. *Steroids* **2009**, 74, 172–197.
2. Anstead, G. M.; Carlson, K. E.; Katzellenbogen J. A. *Steroids* **1997**, 62, 268–303.
3. Li, C; Wenwei, Q.; Yang, Z.; Luo, J.; Yang, F.; Liu, M.; Xie, J.; Tang, J. *Steroids* **2010**, 75, 859–869.
4. Gothelf, K.V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863–909.
5. Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Padwa, A.), John Wiley & Sons, New York, **1984**, Volume 1, Chapter 1, 1–7.
6. Padwa, A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Padwa, A.), John Wiley & Sons, New York, **1984**, Volume 2, Chapter 12, 316–321.
7. Sha, C-K.; Mohana Krishnan, A. K. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Padwa, A.; Pearson, W.H.), John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2003**, Chapter 8, 639–644.
8. Madaan, C.; Guchait, S. K. *CRIPS*, **2008**, 9, 11–15.
9. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596–2599.
10. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596–2599.
11. Bock, V. D.; Hiemstra H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.
12. Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 953–970.
13. Buckle, D. R.; Rockell, C. J.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2262–2267.
14. Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4185–4194.
15. Sanghvi, Y. S., Bhattacharya, B. K., Kini, G. D., Matsumoto, S. S.; Larson S. B.; Jolley W. B., Robins R. J.; Revankar G. R. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 336–344.
16. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952–3015.

17. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
18. http://en.wikipedia.org/wiki/Click_chemistry.
19. Kumar, A.; Pandey, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5842–5845.
20. Banday, A. H.; Shameem A. Shamem, B. D.; Gupta, H. M.; Kumar, S. *Steroids*, **2010**, *75*, 801–804.
21. Kádár, Z.; Frank, É.; Schneider, Gy.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kóti, J.; Schönecker, B.; Wölfling, J. *ARKIVOC* **2012** (iii) 279–296.
22. Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, Gy.; Zupkó, I.; Frank, É. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1396–1402.
23. Kádár, Z.; Kovács, D.; Frank, É.; Schneider, Gy.; Huber, J.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J. *Molecules* **2011**, *16*, 4786–4806.
24. Frank, É.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kádár, Z.; Wölfling, J. *Steroids* **2011**, *76*, 1141–1148.
25. Sipos László: Az 5 α -dihidrotesztozteron A-gyűrűjének átalakításai (diplomamunka, SZTE TTIK, Szerves Kémiai Tanszék, Szeged **2009**).
26. Cerny, I.; Pouzar, V.; Lapcik, O.; Hampl, R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 1931–1939.
27. Marx, J. N. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1529–1531.
28. Urbina, J. A.; Lira, R.; Visbal, G.; Bartroli, J. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2000**, *44*, 2498–2502.
29. Lin, R.; Connolly, P. J.; Huang, S.; Wetter, S. K.; Lu, Y.; Murray, W. V.; Emanuel, S. L.; Gruninger, R. H.; Fuentes-Pesquera A. R.; Rugg, C. A.; Middleton, S. A.; Jolliffe L. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4208–4211.
30. Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55–63.
31. Kádár, Z.; Baji, Á.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J.; Frank, É. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8051–8057.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megköszönni Dr. Frank Éva egyetemi adjunktusnak, hogy szakmai tudásával gyakorlati és elméleti téren egyaránt segítette munkámat.

Külön köszönetet mondok Forgó Irén vegyésztechnikusnak és Kádár Zalán PhD hallgatónak a gyakorlati segítségükért. Köszönöm Dr. Wölfling János tanszékvezetőnek a lehetőséget, hogy dolgozatom a Szerves Kémiai Tanszéken készíthettem el. Köszönet illeti Dr. Bartók Tibort, a Szegedi Tudományegyetem Mérnöki Karáról, aki a tömegspektrumok felvételét végezte. Köszönetet mondok továbbá Dr. Zupkó Istvánnak (SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet) a farmakológiai vizsgálatok elvégzéséért.