



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék

TDK dolgozat

**TRIAZOL GYŰRŰT TARTALMAZÓ
DEHIDROEPIANDROSZTERON SZÁRMAZÉKOK
SZINTÉZISE 1,3-DIPOLÁRIS CIKLOADDÍCIÓVAL**

KÉSZÍTETTE:

Mótyán Gergő

II. évf. vegyész MSc hallgató

TÉMAVEZETŐK:

Dr. Wölfling János

tanszékvezető egyetemi docens

Dr. Schneider Gyula

professor emeritus

Szeged

2012

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Irodalmi előzmények	6
3. Célkitűzés.....	17
4. A kísérleti eredmények tárgyalása	18
4.1. A 3 β -(<i>p</i> -toluolszulfoniloxi)androszt-5-én-17-on előállítása.....	18
4.2. A 3 α -azidoandroszt-5-én-17-on előállítása.....	19
4.3. Az 1,2,3-triazolszármazékok előállítása	19
4.4. Az 1,2,3-triazolszármazékok szerkezetének igazolása	23
4.5. Biológiai hatásvizsgálat	28
5. Általános kísérleti rész.....	31
6. Részletes kísérleti rész	32
7. Az előállított célvegyületek szerkezete és fizikai adatai	37
8. NMR-adatok	39
9. Összefoglalás	45
10. Irodalomjegyzék	46

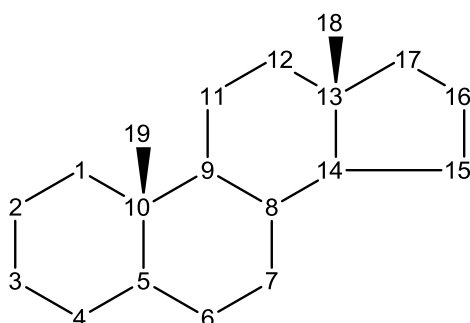
1. Bevezetés

A szteroidok a természetes szénvegyületek egyik figyelemre méltó csoportját alkotják. A növényi, az állati és az emberi szervezetben egyaránt előfordulnak, amely tény mutatja, hogy az élővilág egy igen fontos vegyületcsoportját képezik. Fiziológiai jelentőségük alapvető, hiszen nélkülözhetetlen szerepet töltenek be a biológiai folyamatok szabályozásában, ennek köszönhetően számos kutatócsoport összpontosította rájuk figyelmét. Eredményeik nem csak a szerves kémia sikerét jelentették, hanem hatással voltak a biológia, a biokémia és az orvostudomány területére is, hozzájárulva így ezen tudományágak fejlődéséhez. A szteroidok alapvegyületeinek szerkezetbizonyítása már az 1800-as évek közepétől elkezdődött, és a bonyolult szerkezetű szteránvázak felépítését már néhány évtizede pontosan ismerjük.

Ám mivel maga a váz több aszimmetriacentrumot tartalmaz, a lehetséges izomerek száma nagy, ebből kifolyólag totálszintézisük megvalósítása nehézségekbe ütközik. Előnyös azonban félszintetikus, illetve manapság biomimetikus úton való előállításuk, mert ebben az esetben gyakran olyan vegyületeket kapunk, melyek a természetes származékoknál gyógyászatilag kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkeznek. Farmakológiai vizsgálatuk során kiderült, hogy egyes vegyületek eredeti biológiai tulajdonságai a vegyületek alapvázának vagy szubsztituenseinek módosításával befolyásolható és a „klasszikus” funkciójuk háttérbe szorul, hiszen már egy kismértékű szerkezeti változtatás is komoly hatásmódosuláshoz vezethet. A szintézisek során a legfontosabb cél a biológiai aktivitás növelése. A módosítás megvalósítható gyűrűfelnyitási¹ és gyűrűzárási reakciókkal^{2,3}, a kiralitáscentrumok konfigurációjának megváltoztatásával^{4,5}, szteroid heterociklusok előállításával^{6,7}, illetve különböző funkciós csoportok, valamint heteroatomok beépítésével^{8,9} a molekulákba.

Az új származékok közül a szintetikus szteroid heterociklusok számos képviselője rendelkezik fontos biológiai hatással, ezért e módosítási lehetőségek nagy népszerűségnek örvendenek. Egyes módosított nemi hormonoknak antitumor hatása ismert, ezeket kemoterápiás kezelésekkor alkalmazzák, de a vegyületek elsődleges hormonhatása gátat szabhat az alkalmazott dózisoknak. A szteroidkémikusokat ez a tény arra ösztönzi, hogy a meglévőknél szelektívebb sajátságú módosított származékokat állítsanak elő, és olyan analóg molekulák szintézisét valósítsák meg, melyek hormonális aktivitása alacsonyabb, ám tumorgátló hatásuk intenzívebb.

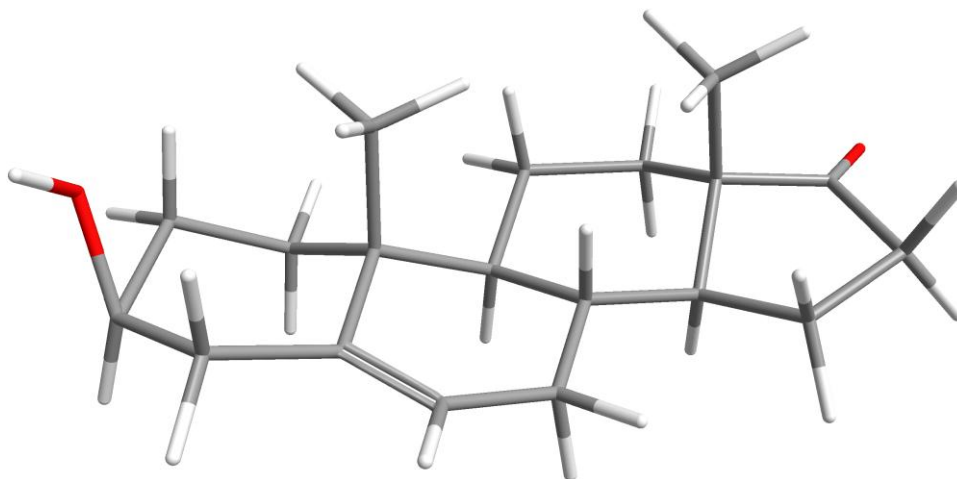
A szteroidok számos képviselője ismeretes, úgymint a szterinek, az epesavak, a szteroid szaponinok, a szteroid alkaloidok, a szívre ható glikozidok, és nem utolsósorban a szteroid hormonok. Már a múlt század közepén megkezdődött a szervezetből izolált hormonok, köztük az androgén hatású szteroidok vizsgálata. Az androsztánváz és annak számozása az 1. ábrán látható:



1. ábra
Az androsztánváz számozása

A szerkezet felderítésével párhuzamosan folyamatban volt olyan módosított származékok előállítása, melyek a természetes képviselőiknél előnyösebb hatású gyógyszerhatóanyagok kifejlesztéséhez vezethetnek.

Az androsztánváz vegyületek a szteroidok fontos csoportját képezik, jelentős szerepük van egyes biológiai funkciók szabályozásában, többek között a sejtproliferációban¹⁰. Az androsztánváz hormonok molekulái a *transz* gyűrűanelláció révén lapos szerkezetűek (2. ábra).



2. ábra

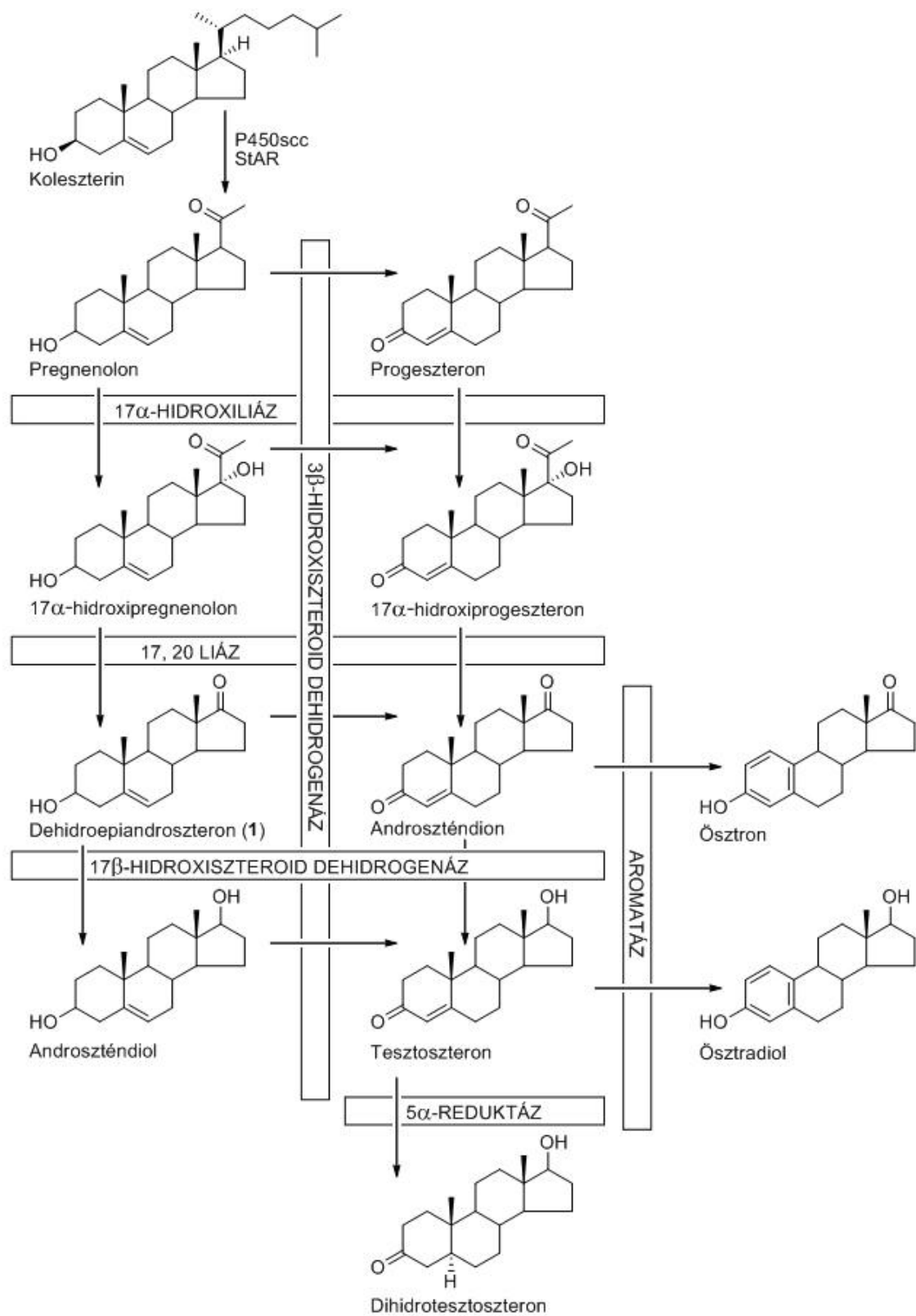
A dehydroepiandrosteron (1, DEA) térszerkezete

Az általuk mutatott hatás nagymértékben függ a térszerkezetüktől, telítetlenségük mértékétől és a 3-as és 17-es, illetve egyéb helyzetben lévő funkciós csoportjaik minőségétől. Ezen paraméterek mind hozzájárulnak és befolyásolják az egyes receptorokhoz történő kötődésüket.

2. Irodalmi előzmények

Az androsztánvázis szteroidok egy igen fontos képviselője a dehidroepiandoszteron (DEA) (1), mely a hormonháztartás egyik nélkülözhetetlen alapvegyülete. A DEA koleszterinből – egy mobilizáló fehérje (StAR) és egy úgynevezett koleszterin oldallánc hasító enzim ($P450_{\text{sc}}$) segítségével pregnenolonon és ezt követően a 17α -hidroxiláz enzim hatására képződő 17α -hidroxipregnenolon keresztül – a mellékvesében, az agyban és jóval kisebb részt a gonádokban képződik. A DEA az androgén és az ösztrogén hormonok előanyaga (prohormon), melyből a mellékvesében és a perifériás szövetekben (pl. prosztata, külső és belső genitáliák, zsírszövet, hajhagyma) hatásos androgének – mint a tesztoszteron, az 5α -dihidrotesztoszteron, az androszténdion –, illetve aromatáz enzim közreműködésével ösztrogének, mint az ösztron és az ösztradiol jönnek létre. Ezt a folyamatot mutatja be a 3. ábra.

Fontos tény, hogy a DEA a szervezetben főként nem „szabadon”, hanem a 3-as helyzetű szulfokonjugált módosulatában, dehidroepiandroszteron-szulfát (DEAS) formájában található meg¹¹. Ám a DEAS csak deszulfatálódása után (DEA), a szteroid szulfatáz enzim (STS) segítségével képes részt venni a fenti folyamatokban, azaz csak a DEA az „aktív” prohormon. Ez a vegyület konvertálódik tovább szexszteroidokká a periférián, a lokális szükségleteknek megfelelően. Más szóval a DEA, DEAS-ként „inaktiválódik” (hasonlóan a kortizol-kortizon átalakuláshoz). A DEA-DEAS szükség szerint átalakulhat egymásba, melyet a szulfotranszferáz enzim (SULT-2A1) tesz lehetővé a májban, a mellékvesében és a vékonybélben. A keringésbe a DEA szulfátja formájában kerül, vagyis a vérben döntően DEAS kering. A biológiai hatékonyságot a két hormon eltérő szöveti koncentráció-aránya határozza meg. A különböző szövetekben számos enzim van jelen, amelyek szükségesek a DEA aktív szteroidokká történő átalakításához.



3. ábra

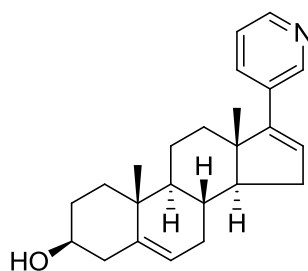
A nemi hormonok bioszintézise

A DEA-DEAS (DEA(S)) hormonok szerepe olyannyira lényeges, hogy férfiakban az androgénforrás jelentős részét, míg nőkben, premenopauzában az ösztrogének 75%-át, menopauza után pedig az egyedüli ösztrogénforrást jelentik¹². Szérumszintjük 20–30 éves kor között éri el a maximumot. Ekkor koncentrációjuk a legmagasabb az összes szteroid közül. Majd mindez csökkenni kezd, ezért a fiatalságért felelős hormonnak is tartják. Az Amerikai Egyesült Államokban tömegével szedik recept nélkül kapható készítményként. 70 éves életkorra a szintje a csúcérték 20%-ára, míg 85–90 évesen ez a fiatalkori szint 5%-ára esik vissza. Kimutatták, hogy a központi idegrendszer is képes a DEA(S) szintézisére. A DEAS koncentrációja az agysejtekben a legnagyobb, stimulálja az idegnövekedést¹³.

A DEA-DEAS rendszert befolyásoló tényezők között szerepel a fokozott alkohol- és kávéfogyasztás¹⁴, a fizikai terhelés¹⁵, a poszttraumás stressz és a nikotin, melyek növelik szérumszintjüket. Ezen felül számos gyógyszer csökkenti szintjüket, mint például az orális fogamzásgátlók vagy az inzulin.

Kimutatták, hogy a daganatos betegségekben a DEA(S)-koncentrációk alacsonyabbak. Vastagbél- és hasnyálmirigy-karcinómás sejtvonalakon a DEA-kezelés antitumor hatásának bizonyult¹¹, illetve plazmasejtes¹⁶ és méhnyaki daganaton is tapasztalták proliferációgátló hatását. Ám egy nagy esetszámú klinikai vizsgálat szerint nőkben az egyéb szteroid kezelésekből, – például oszteoporózisban szenvedőknél a csont-ásványianyag-sűrűség növelésére használt DEA-krém – azaz külső pótlásból származó magas DEA-szint fokozza az emlőrák rizikóját¹¹. Erre a veszélyre utal az is, hogy emlőrákban szenvedőknél magasabb DEA-szintet mértek és a tumorméret, illetve a DEAS-szint között is pozitív korrelációt állapítottak meg.

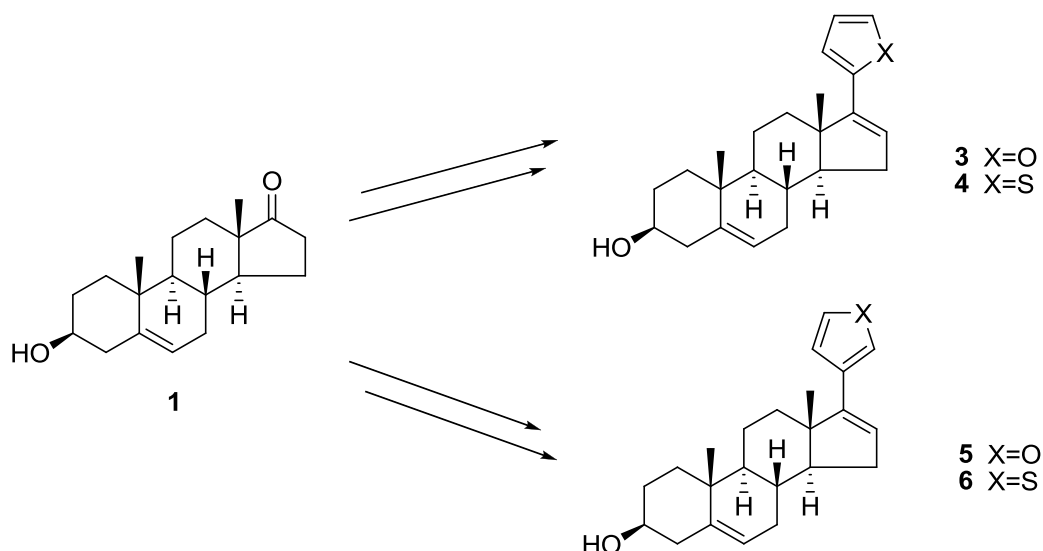
Megállapítást nyert, hogy mindazon szteroid származékok, melyek az androgén hormonok bioszintézisét a P450_{17α}, illetve az 5α-reduktáz enzimek gátlásával visszaszorítják, hatásos gyógyszerei lehetnek az androgénfüggő betegségek, így a *prostate carcinoma* vagy a *benignus prostate hyperplasia* gyógyításában. A kutatások folytatódtak ezen szteroidok hatásának fokozásáért, és ennek folyamán bebizonyosodott, hogy heteroatomot tartalmazó androszt-5-én származékoknál egészen sajátos tulajdonságok jelentkeznek. Ennek egyik példája az abirateron (3β-hidroxi-17-(3'-piridil)androszt-5,16-dién) (4. ábra) P450_{17α} enzimre gyakorolt inhibítor hatása, amely alapján a vegyület alkalmazást nyerhet a *prostate carcinoma* gyógyszeres terápiájában¹⁷, de számos új származék mutatott biztató eredményeket a rákos sejtek proliferációgátlásában is¹⁸.



4. ábra
Abirateron

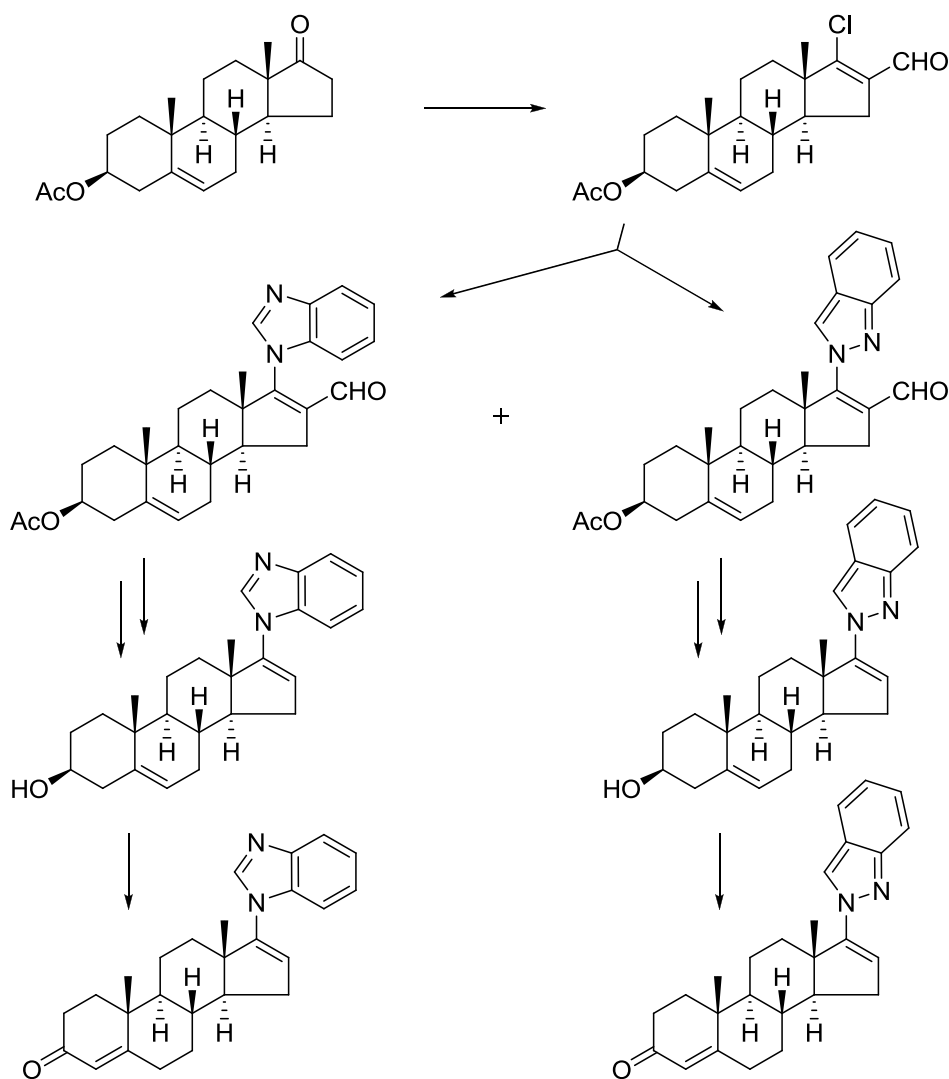
Ezen új farmakológiai sajátosságok felismerése után a figyelem a szteroidhormon-bioszintézist katalizáló enzimek gátlásának lehetőségeire és antitumor hatású vegyületek szintézisére irányult különféle heterociklusokkal módosított szteroidszármazékok előállításával¹⁹.

Peet és kutatócsoportja dehidroepiandroszteronból (1) kiindulva, 2-furanillítiummal, illetve 2-tiofenillítiummal történő addícióval a megfelelő 17α -karbinolhoz jutottak (5. ábra). Ezek vízkihasítási reakciója a 3β -hidroxi-17-(2'-furanil)-androszta-5,16-diénhez (3), illetve a 3β -hidroxi-17-(2'-tiofenil)androszta-5,16-diénhez (4) vezetett. A 3-furanillítiummal, illetve a 3-tiofenillítiummal végzett átalakítás az 5, ill. 6 vegyületeket szolgáltatta.



5. ábra

Njar és munkatársai indazolt tartalmazó androszténszármazékokat szintetizáltak és enzimgátló hatásukat vizsgálták²⁰. A DEA egy könnyen képezhető származékából, dehidroepiandroszteron-acetátból kiindulva Vilsmeier-Haack reakcióval²¹ 17-klór-16-formilandroszta-5,16-dién-3 β -acetátot állítottak elő, melyet a továbbiakban indazollal reagáltattak DMF-ban, N₂ atmoszférában és K₂CO₃ jelenlétében (6. ábra). A reakció során 1*H*- és 2*H*-indazolszármazékok keveréke keletkezett, melyeket oszlopkromatográfiával szétválasztottak. A főtermék az 1*H*-indazolszármazék volt. Ezt követően a dekarboxilezést *in situ* keletkező Rh(1,3-bisz(difenilfoszfán)propán)₂⁺Cl⁻ katalizátorral hajtották végre, majd a megfelelő 3 β -hidroxiszármazékokat dezacetilezéssel kapták, a továbbiakban ezek Oppenauer oxidációjával kapták a kívánt Δ^4 -3-ketoszteroidokat.



6. ábra

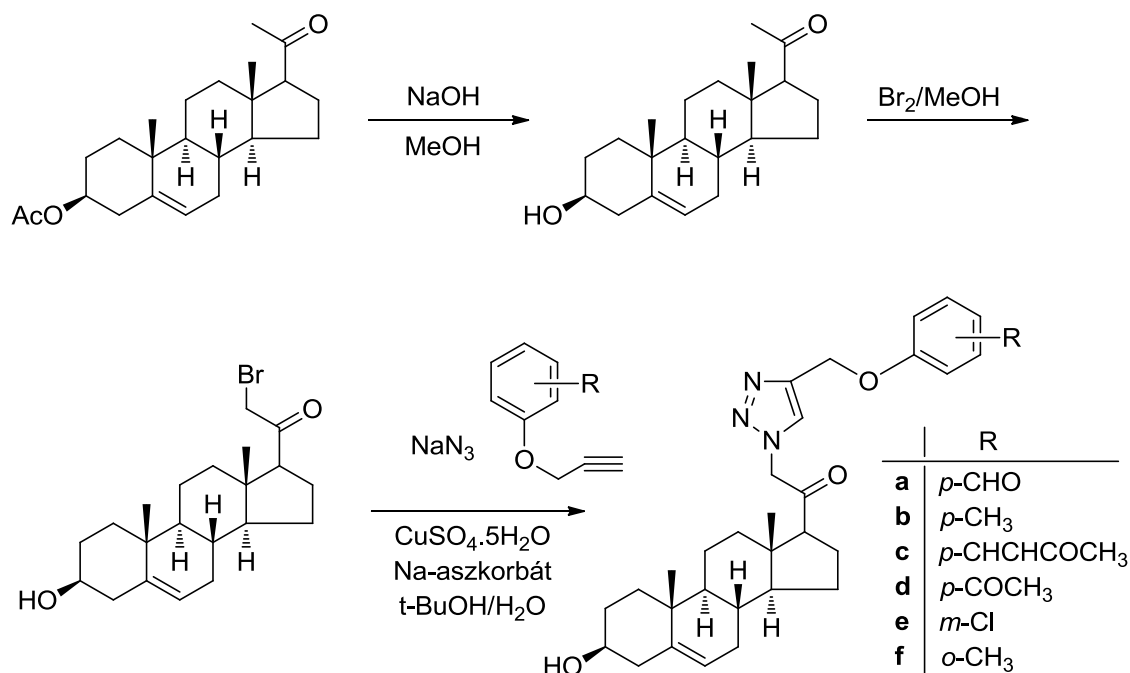
DEA-ra épülő indazolszármazékok szintézisútja

The chemical structure shows a steroid nucleus with a pyridine ring at C-17 and a hydroxyl group at C-3. The pyridine ring is attached to the C-17 position of the steroid backbone. The hydroxyl group is at the C-3 position. The structure is a complex polycyclic molecule with a pyridine ring and a hydroxyl group.

3β-hidroxi-17-pikolinilidénandroszt-5-én-16-on

A szerves kémia és gyógyszerkutatás területén az ezredfordulót követően napjainkban is egyre fokozódnak az elvárások az ésszerűen tervezett, szerkezetileg egységes molekulák előállításával szemben, továbbá a legfontosabb kritérium az adott vegyület könnyű és gazdaságos előállíthatósága²³. Ezen követelményeknek igyekeztek Banday és munkatársai kutatásuk során eleget tenni, amikor is 1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó szteroid származékokat állítottak elő. Kiindulási anyagként a 3β-

acetoxipregn-5-én-20-ont használták. Első lépésben ezt NaOH metanolos elegyében hidrolizálták, így pregnenolonhoz (3 β -hidroxipregn-5-én-20-on) jutottak, melyet elemi bróm metanolos elegyében továbbreagáltattak, ez a 3 β -hidroxi-21-brómpregn-5-én-20-ont eredményezte. A továbbiakban a kívánt termékeket a brómszármazék NaN₃, CuSO₄, Na-aszkorbát és a megfelelő alkin jelenlétében *terc*-butanol víz 1:1 arányú közegében állították elő (8. ábra).



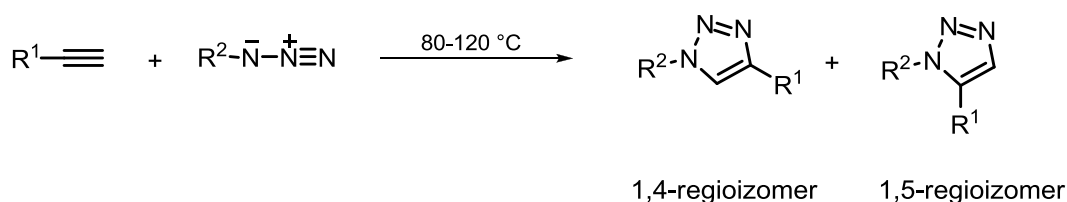
8. ábra

Pregnánvázis 1,2,3-triazolszármazékok szintézise

A célvegyületek fontos közös sajátása a triazol molekularész, melytől a speciális biológiai tulajdonságot várhatjuk. Kutatások igazolják, hogy az azol molekularész gyakran mutat valamilyen különleges biológiai aktivitást, ha az egy már alapvetően aktív molekula funkciós csoportját alkotja²⁴. Ezek az elvárások teljesültek, hisz Banday és kutatócsoportja a kapott célvegyületek *in vitro* biológiai hatástanulmányát követően kiváló eredményekről számoltak be. A vizsgálatokat hét emberi ráksejtvonalon végezték: DU-145 és PC-3 (prosztata), SF-295 (agy), HCT-15 és 502713 (vastagbél), HEP-2 (máj) illetve A-549 (tüdő) sejtvonalakon. Az új szteroid származékok közül hat rendkívül jó antitumor hatásúnak bizonyult (**a**, **b**, **c**, **d**, **e**) (8. ábra). A **d** vegyület szignifikáns citotoxikus hatást mutatott a DU-145, SF-295, HCT-15

és az 502713 sejtvonalakon, de leghatásosabbnak a PC-3-as prosztata tumor sejteken mutatkozott 0.03 nM IC₅₀ értékkel. Az a, b, c, e és f vegyületek szintén hasonló, biztató eredményekkel bírtak az említett sejtvonalakon.

Fontos tény, hogy szteroidokon mindezidáig kevés ilyen típusú átalakítást hajtottak végre, és napjainkban is csak néhány kutató foglalkozik célirányosan triazolgyűrűvel szubsztituált szteroidszármazékok szintézisével. Ez annak tudható be, hogy a megfelelő, kellően szelektív reakció felismerése váratott magára. A reakció, mellyel az 1,2,3-triazolgyűrű kialakítható az irodalomban már régóta jól ismert. Kidolgozása Huisgen nevéhez köthető, aki az 1961-es évben publikálta ezen irányú kutatásait, melyben megállapította, hogy azidok és acetilének 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciójában, az 1,2,3-triazolok 1,4- és 1,5-regioizomerek 1:1 arányú keveréke keletkezik²⁵ (9. ábra)²⁶.

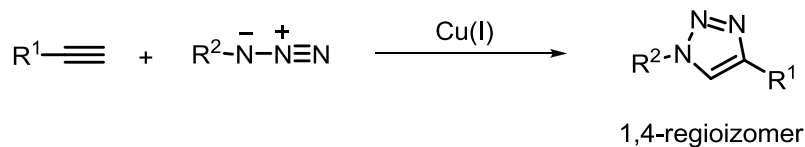


9. ábra

Nem szelektív 1,3-dipoláris cikloaddíció azidok és acetilének között

Ám a reakció csak hosszú idő alatt és magas hőmérséklet hatására játszódik le. A szelektivitás hiánya az aktiválási energiák hasonlóságában keresendő²⁷.

A kétezres évek elején Sharpless²⁸ és Meldal²⁹ kutatócsoportja egymástól függetlenül számolt be az azidok és acetilének réz(I)-sók által katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciójáról, közkedvelt nevén a „klick- reakcióról” (10. ábra).



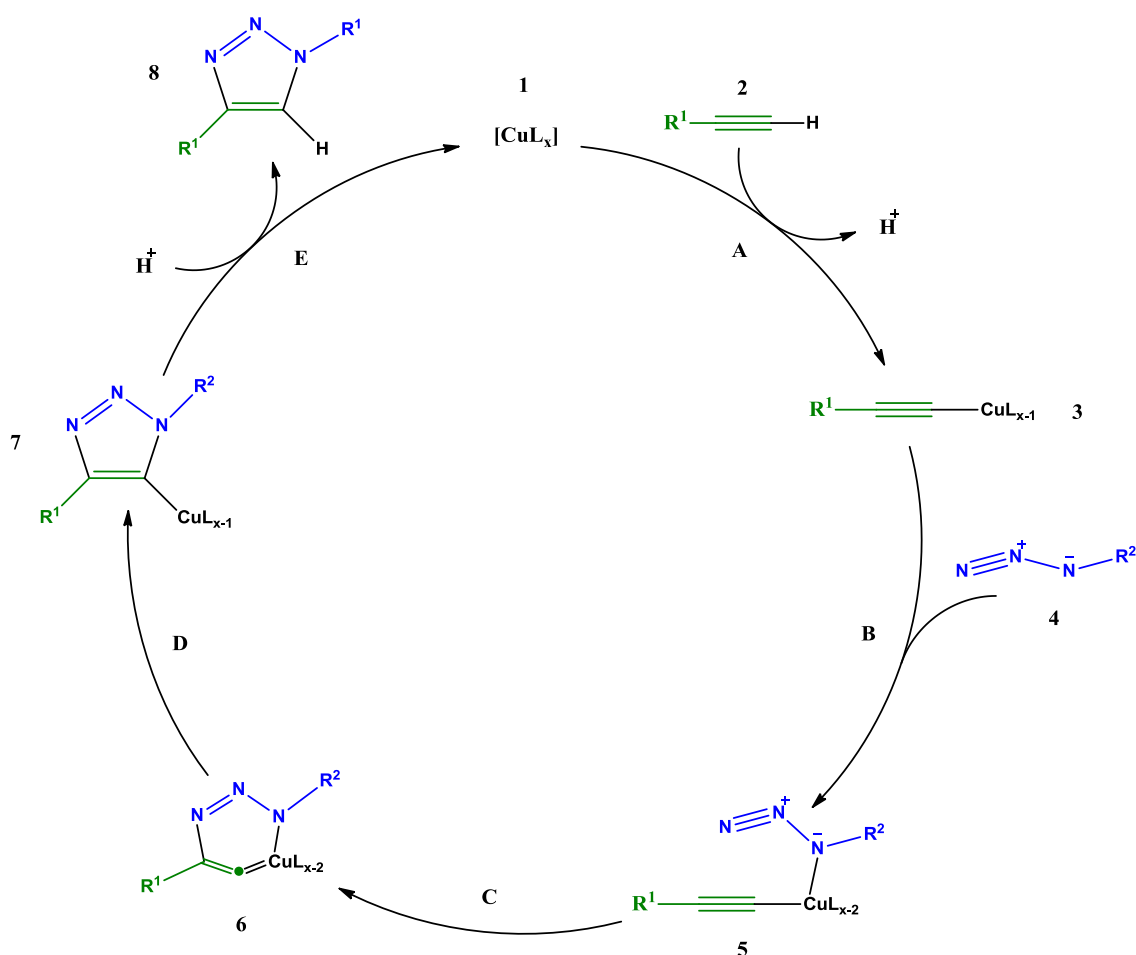
10. ábra

A “klick- reakció”

A reakció legfontosabb ismérve, hogy sikerült azt szelektívvé tenni és így kizárólag az 1,4-regioizomer keletkezik (katalitikus körülmények között ezen izomer keletkezése 10⁷-szer gyorsabb). Bizonyos ruténium-komplexek alkalmazásával megvalósítható az 1,5-regioizomerek szelektív szintézise is³⁰.

A felfedezés az elmúlt időszak és napjaink egy közkedvelt, széles körben vizsgált és alkalmazott reakciójává vált, hisz megoldotta a Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció regioszelektivitási és nehézkes reakciókörülményekből eredő problémáit. Mindemellett számos pozitív tulajdonsággal rendelkezik, jellemzői a kedvező, környezetbarát reakciókörülmények (szobahőmérsékleten, víz, mint oldószer, vagy oldószermentes közeg használata), a rövid reakcióidő, az általában kiemelkedően magas hozam, a nagy hatékonyság, a könnyen hozzáférhető kiindulási anyagok és az olykor elkerülhető kromatográfiás tisztítás.

A reakció feltételezett mechanizmusára számos javaslat történt, a jelenleg legelfogadottabb a 11. ábrán³¹ látható. Az első lépésben (A) a komplexált réz(I) **1** és a terminális acetilén **2** között kialakul egy π -komplex, melynek következtében csökken az alkin pK_a értéke és ezáltal az acetilén hidrogénje már elég savassá válik ahhoz, hogy deprotonálódjon és még a vizes közegben is kialakuljon a réz-acetilid (**3**). A következő lépésben (B) a szerves azid (**4**) ebben a mezomer hatásszerkezetében felírt negatív töltést hordozó nitrogén atomja komplexálódik a rézre és létrejön egy réz-nitrogén kötés az 5-ös köztitermék keletkezése közben. Ezt követően (C) a távolabbi nitrogén támad az acetilid 2-es számú szénatomjára és kialakul egy hattagú metallaciklus (**6**). Ezután egy intramolekuláris ciklizáció megy végbe (D) és a gyűrű rövidülésével létrejön egy réz-triazolil-származék (**7**). Végül a réz-triazolil protonálódása következtében (E) kialakul a diszubsztituált triazol gyűrű (**8**) és visszkapjuk a katalizátor aktív formáját (**1**).



11. ábra

A "klick-reakció" mechanizmusa

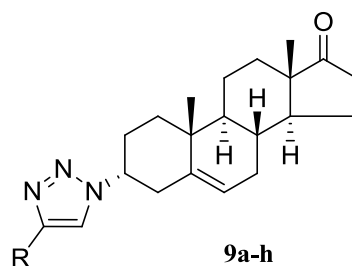
A mechanizmusban szereplő réz(I) számos formában rendelkezésre bocsájtható a reakció során³¹. Alapvetően három irányadó út különíthető el, hisz alkalmazhatunk közvetlenül Cu(I)-sókat (CuI, CuCl, CuCN, CuOAc), illetve előállíthatjuk *in situ* is a Cu(I)-et elemi réz oxidációja segítségével (például nano szemcséjű Cu(0) oxidációja CuSO₄-el), vagy Cu(II) redukciójával (például CuSO₄ redukciója Na-aszkorbáttal). Az *in situ* előállításnak előnye, hogy a katalizátor nem érzékeny a levegőre, illetve nincs szükség bázisra (Et₃N, DIPEA) vagy melegítésre, mely az acetilén sp hidrogénjének deprotonálódását segíti. Vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a felhasznált réz(I)-sók ligandum hozzáadása nélkül általában nem vagy csak igen kis mértékben katalizálják a folyamatot, ám többek között PPh₃ jelenlétében egyes reakciók rövidebb idő alatt nagyobb konverziót érhetnek el, ami annak köszönhető, hogy a trifenil-foszfán rézhez történő komplexálódása során egy aktívabb katalizátor alakul ki a reakció kezdetén. A reakció fontos jellemzője még, hogy igen széles körű a felhasználható oldószerek tárháza, hisz alkalmazható THF, CH₂Cl₂, CHCl₃, DMSO, DMF, MeOH, EtOH, toluol, piridin és ezen oldószerek vizes közeggel való kombinációja, ugyanis a reakció nem érzékeny vízre.

A „klikk-kémia” alapjainak lefektetése fontos felfedezésnek tekinthető és méltán vált közkeletűvé számos területen, hiszen általa megvalósult a triazolszármazékok rendkívül könnyű és egyszerű előállíthatósága. Szintetikus jelentősége alapvető, mert segítségével egyszerű molekulákból nagy moduláris felépítésű vegyületek állíthatók elő. Így alkalmas triazol gyűrűt tartalmazó peptidek és oligoszacharidok³³ előállítására is, ezen kívül használják műanyagok készítésére³⁴, illetve folyadékkristályok³⁵, dendrimerek³⁶ és fluoreszcens jelzőmolekulák³⁷ szintézisére is.

3. Célkitűzés

Munkánk célja 3α -1,2,3-triazolszármazékok előállítása volt dehidroepiandroszteronból kiindulva 3β -(*p*-toluolszulfoniloxi)androszt-5-én-17-on és 3α -azidoandroszt-5-én-17-on közttermékeken át (12. ábra). A szintézisút utolsó lépéseként az irodalomban jól ismert réz(I) katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakció alkalmazásával kívántuk előállítani célvegyületeinket. Továbbá célunk volt, hogy ezen teljesen új származékok szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiai és tömegspektrometriai vizsgálatokkal bizonyítsuk.

Célul tűztük ki a kapott vegyületek biológiai hatásvizsgálatát humán adherens ráksejtvonalakon, MTT assay alkalmazásával, mely során négy sejtvonalon – HELA: méhnyakrák, MCF-7: mellrák, A431: bőrlaphám rák és A2780: petefészekrák – kívántuk mérni a citosztatikus hatást együttműködő partnereinknek segítségével (SZTE Farmakológiai és Gyógyszerhatástani Intézet).



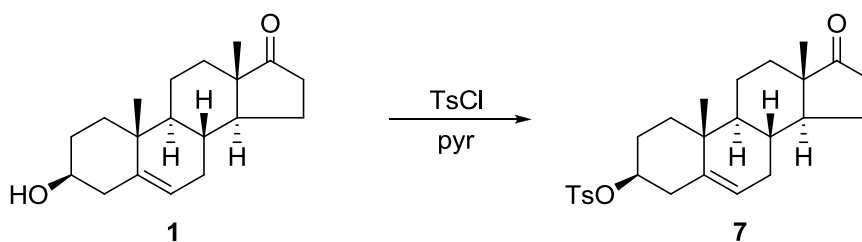
12. ábra

A szintetizálni kívánt 3α -1,2,3-triazolszármazékok

4. A kísérleti eredmények tárgyalása

4.1. A 3 β -(*p*-toluolszulfoniloxi)androszt-5-én-17-on előállítása

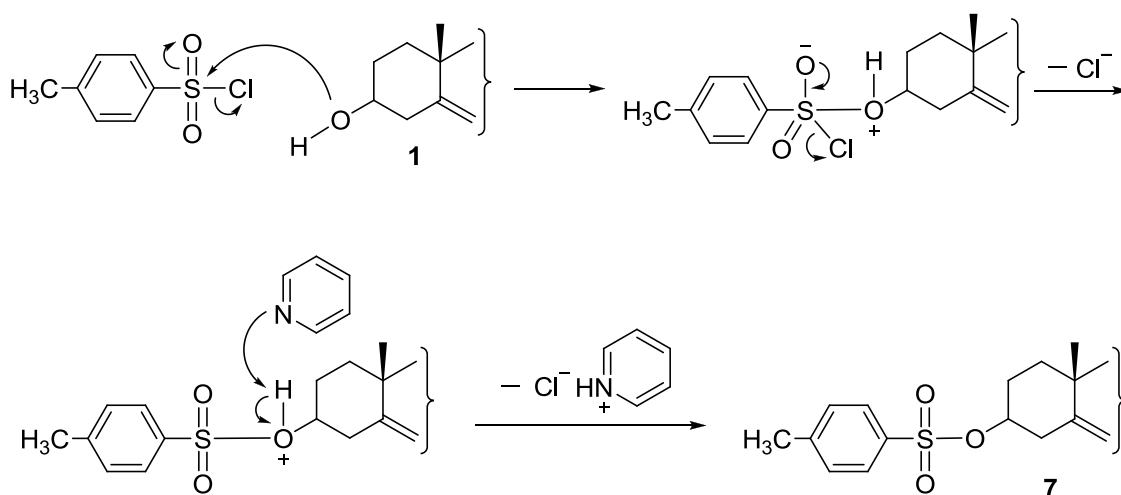
Átalakításaink kiindulási anyaga a dehidroepiandroszteron (3 β -hidroxiandroszt-5-én-17-on) (**1**) volt. Első lépésként a 3-as helyzetben lévő β -hidroxilcsoportot tozil-klorid reagens segítségével egy jó távozó csoporttá alakítottuk át. A cserereakciót szobahőmérsékleten, piridines közegben végeztük, így a kívánt termékhez jutottunk (**7**) (13. ábra).



13. ábra

A 3 β -tozilát származék szintézise

A feldolgozás után, mely kénsavas jeges vízre öntéssel történt az oldószer semlegesítése végett, 88%-os hozammal kaptuk meg a tozilát származékot. Kromatográfiás tisztításra nem volt szükség, mert a feldolgozás során történt vizes mosás és szűrés eredményeként tiszta terméket izoláltunk. A reakció mechanizmusa a 14. ábrán látható.

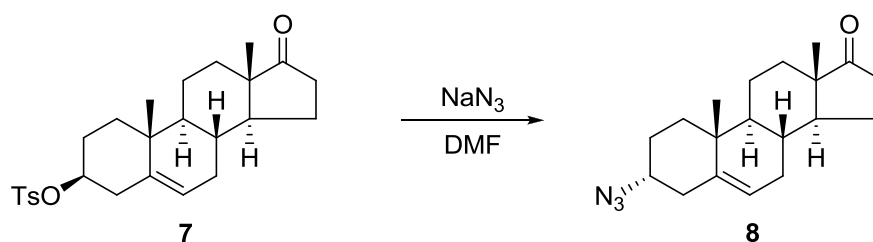


14. ábra

A tozilát képzés reakciómechanizmusa

4.2. A 3 α -azidoandroszt-5-én-17-on előállítása

Ahhoz, hogy célvegyületeinkben kialakíthassuk a triazol gyűrűt, ezt megelőzően azid funkciót kellett építeni a vázra. A műveletet az előző lépésben kapott 3 β -(*p*-toluolszulfoniloxi)androszt-5-én-17-on (**7**) nukleofil szubsztitúciós reakcióba vitelével valósítottuk meg. Reagensként NaN₃-ot használtunk, az oldószer pedig *N,N*-dimetilformamid volt, mely közismerten jó oldószer S_N2 reakciókhoz poláris és aprotikus tulajdonságai miatt (15. ábra).



15. ábra

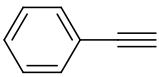
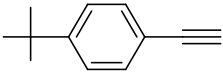
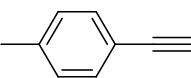
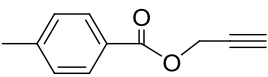
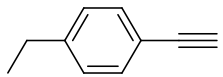
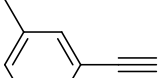
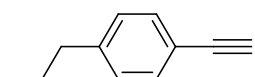
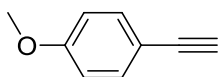
A 3 α -azidoandroszt-5-én-17-on szintézise

85 °C-on mintegy 4 óra elegendő volt a 3 α -azidoandroszt-5-én-17-on (**8**) jó hozammal történő keletkezéséhez. Az új funkciós csoport térállásának változása azzal magyarázható, hogy a reakció folyamán a nukleofil molekularész, azaz a szervesetlen azid hátoldali támadása és a távozó toziláts csoport kilépése párhuzamosan megy végbe, és mivel a 3-as helyzetű szénatom királis, a reakció inverzióval jár. Ennek következménye, hogy a szteroid 3 β -térállású toziláts csoportjából 3 α -azido származék keletkezik. A vegyület kromatográfiás tisztítását követően további célvegyületeink kiindulási anyagaként szolgált.

4.3. Az 1,2,3-triazolszármazékok előállítása

A szintézisek utolsó lépése az előző pontban előállított szteroid-azid származék réz(I) katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciójával zárult, mely során nyolc új vegyületet kívántunk előállítani. Katalizátorként réz(I)-jodidot alkalmaztunk PPh₃ ligandum mellett, mely a rézhez történő komplexálódását követően egy aktívabb katalizátort biztosított már a reakció elején. Oldószerként diklórmétánt választottuk, mely a

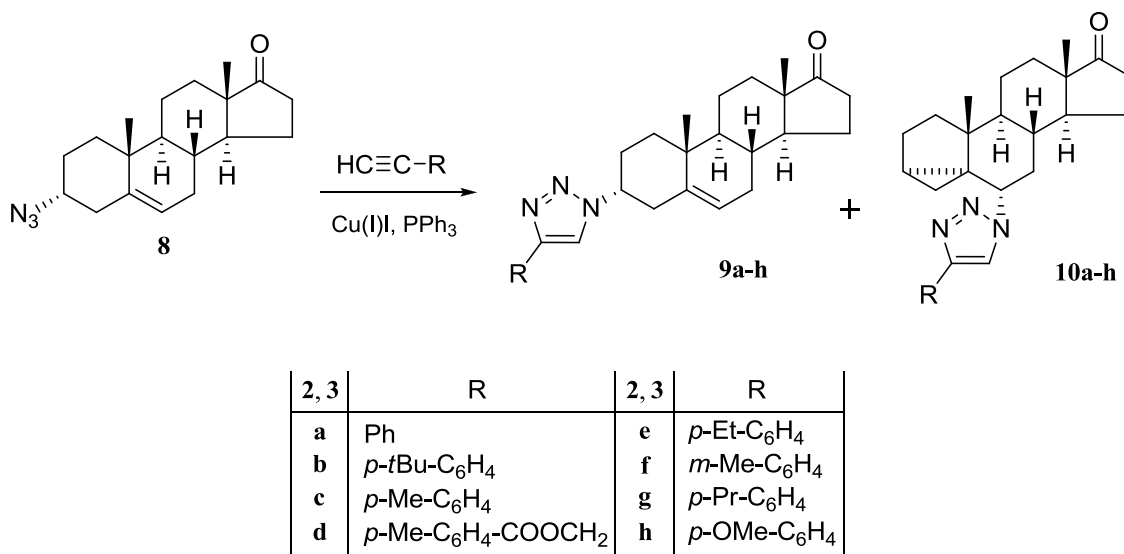
kiindulási anyagot igen jól oldotta, és megkönnyítette a feldolgozást. Az alkinek sp szénatomjának gyorsabb deprotonálódása érdekében enyhén melegítettük a rendszert a diklórmetán forráspontjának közelébe (~40 °C). A reakciókörülmények minden esetben megegyeztek, csak a reagensként hozzáadott terminális acetilén származékokban tértek el. Az alkalmazott reagensok – melyek listája és adatai az 1. táblázatban található – egy kivételével (4-metoxi-fenilacetilén) mind folyadék halmazállapotúak voltak, így a reakcióelegyhez való adagolásuk Hamilton pipetta használatával pontosan megoldható volt.

Vegyület	Összeg-képlet	M _r	ρ [g/cm ³]	Név
	C ₈ H ₆	102,133	0,93	fenilacetilén
	C ₁₂ H ₁₄	158,240	0,877	4- <i>terc</i> -butil-fenilacetilén
	C ₉ H ₈	116,160	0,916	<i>p</i> -tolilacetilén
	C ₁₁ H ₁₀ O ₂	174,196	1,089	prop-2-in-1-il-4-metil-benzoát
	C ₁₀ H ₁₀	130,186	0,93	4-etil-fenilacetilén
	C ₉ H ₈	116,160	0,90	<i>m</i> -tolilacetilén
	C ₁₁ H ₁₂	144,213	0,92	4-propil-fenilacetilén
	C ₉ H ₈ O	132,159	-	4-metoxi-fenilacetilén

1. táblázat

Az alkalmazott terminális acetilén reagensok

Az ilyen fajtájú réz(I) katalizált folyamat a „klikk-reakciók” tipikus példája. Ezek az átalakítások általában jó hozammal, rövid idő alatt, nagy szelektivitással és enyhe reakciókörülmények között játszódhatnak le. Ám esetünkben a szelektivitás nem valósult meg, hiszen minden esetben tapasztalható volt egy másik termék keletkezése is – az előállítani kívánt 3 α -1,2,3-triazolszármazékok (**9a–h**) mellett – melynek mennyisége összemérhető a célvegyületeinkkel, arányuk közel 1:1 volt (16. ábra).



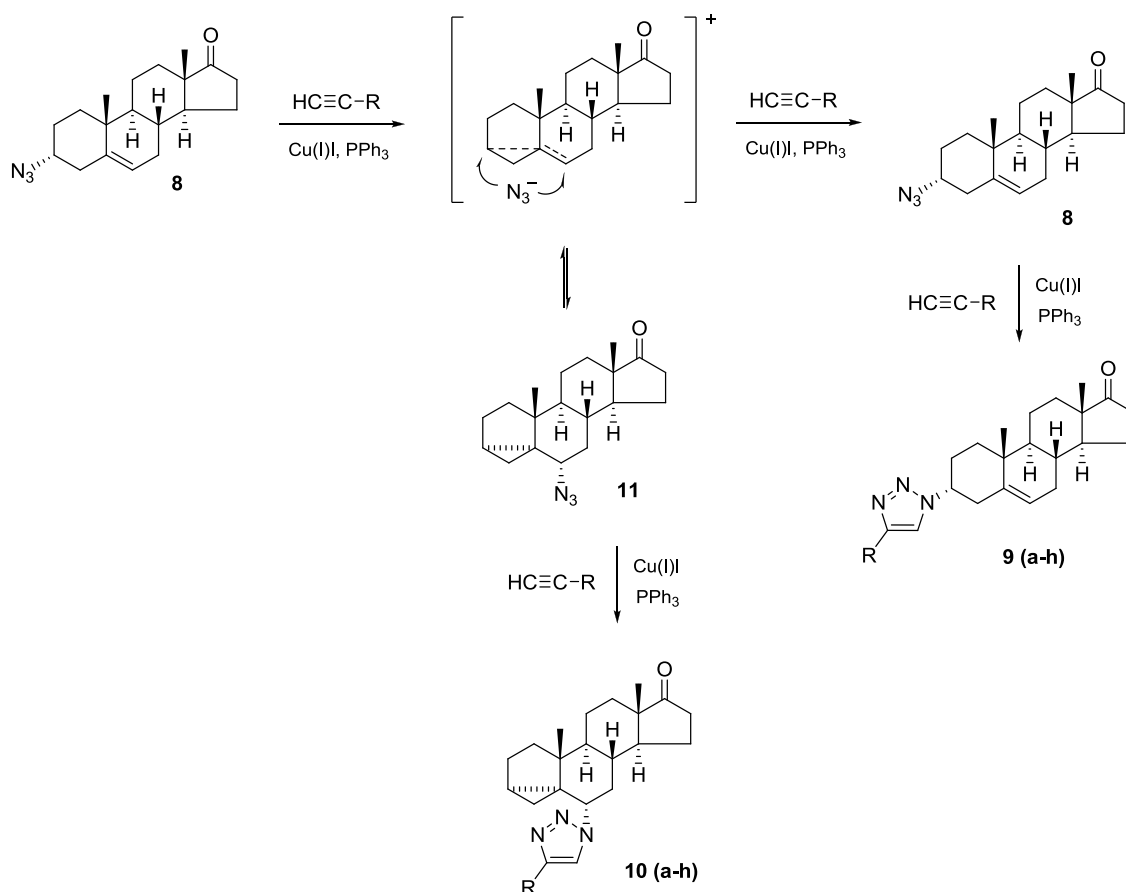
16. ábra

A szintézisút utolsó lépése

Ezen kritikus termékpárokat hosszas és nehézkes, olykor többszöri kromatográfiás elválasztás után, több eluent, és ezüsttel impregnált szilikagél kipróbálva sikerült végül egy optimalizált eljárással izolálni. A célmolekulák vizsgálata alatt párhuzamosan ezen nem várt termékeknek is megkezdjük a ¹H- és ¹³C-NMR spektrumjainak felvételét és a színeképek tanulmányozását, amely során kiderült, hogy a mindegyike tartalmazza a triazol gyűrűt és a megfelelő alkinből származó molekularészt. Ez a ritka, ám nem egyedi eset, hogy a réz(I) katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakció során melléktermék keletkezzen, ellentmond a „klikk-kémia” szelektív és hatékony ismérveinek.

A spektroszkópai adatok és térszerkezeti viszonyok vizsgálatát elvégezve a nem várt terméket illetően a 16. ábrán látható szerkezeti képletet (**10a–h**) feltételeztük, ami egy olyan cikloszteroid, amely a váz 6-os helyzetében tartalmazza a triazol gyűrűt és

annak megfelelő szubsztituensét. Ezen izomer termék keletkezése a „klikk-reakció” körülményei között végbemenő 3 α -azidoandroszt-5-én-17-on (**8**) kiindulási anyag ionizációjának köszönhető. A **8**-as szerkezetben a B-gyűrű tartalmaz egy 5-ös helyzetben lévő kettőskötést, így egy átrendeződésre képes homoallil rendszerről beszélhetünk. Ezen kettőskötés szomszédcsoport részvétele előtérbe kerül a leírt reakciókörülmények között, és egy részleges ionizáció révén egy ambidens homoallil karbokationt kapunk, mely stabilizálódhat a 3 α helyzetbe visszakapva a **8**-as vegyületet, illetve stabilizálódhat a 6 α helyzetbe az 6 α -azido-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-ont (**11**) eredményeztve, mely azonnal elreagál a réz(I) katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióban (17. ábra).



17. ábra

Az átrendeződés feltételezett folyamata

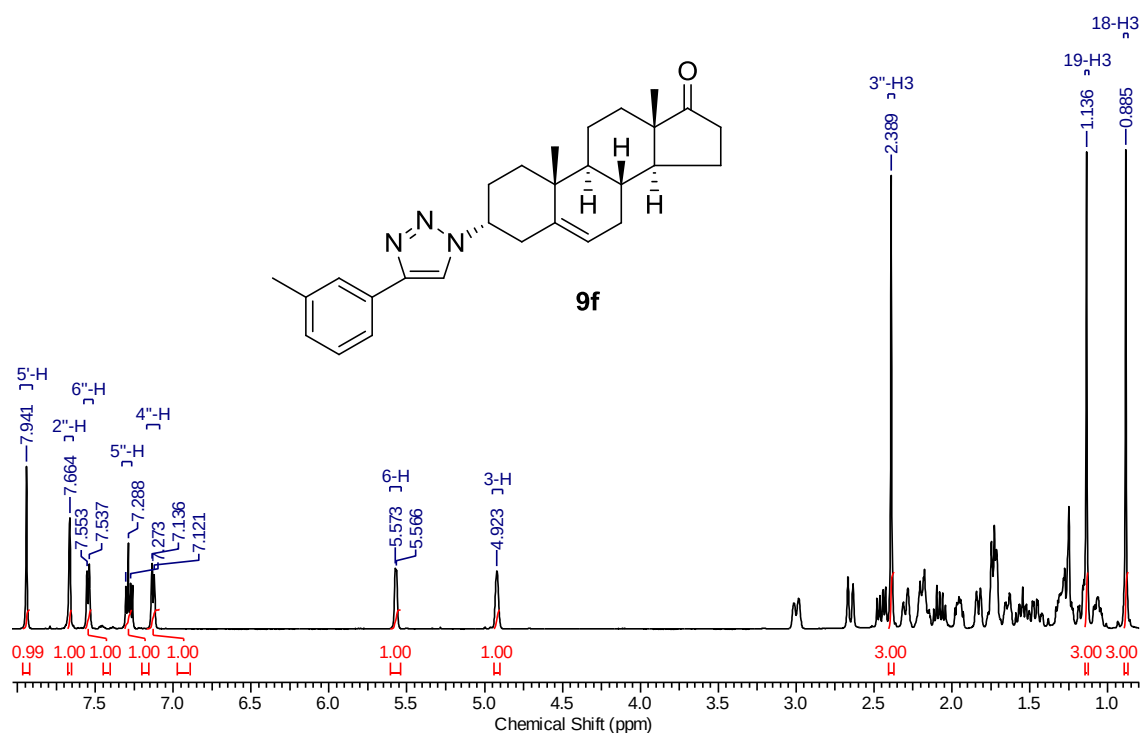
Ez az átrendeződés nem ismeretlen az irodalomban, Winstein és munkatársai már az 1959-es évek végén és leírtak hasonló folyamatokat a kolesztán sorban³⁸.

Megfigyelték, hogy az átmeneti állapotban lévő nemklasszikus karbokation a 6-os szénen gyorsan stabilizálódik, így egy cikloszteroid származékot szolgáltatva. Ezen kinetikai termékkel szemben a 3-as szénatomon stabilizálódó termodinamikai termék lassabban keletkezik³⁹.

A reakciók során kapott cikloszteroidok (**10a–h**) 6-os funkciójának α térállását sztérikus okokból következtetve, a legkisebb mozgás elvének segítségével magyarázzuk, mely szerint a 3α -azido-származék egy részéből 6α -azido-származék keletkezik a „klikk-reakció” körülményei között, aztán végül tovább reagál és megkapjuk a 6α -1,2,3-triazolszármazékokat is.

4.4. Az 1,2,3-triazolszármazékok szerkezetének igazolása

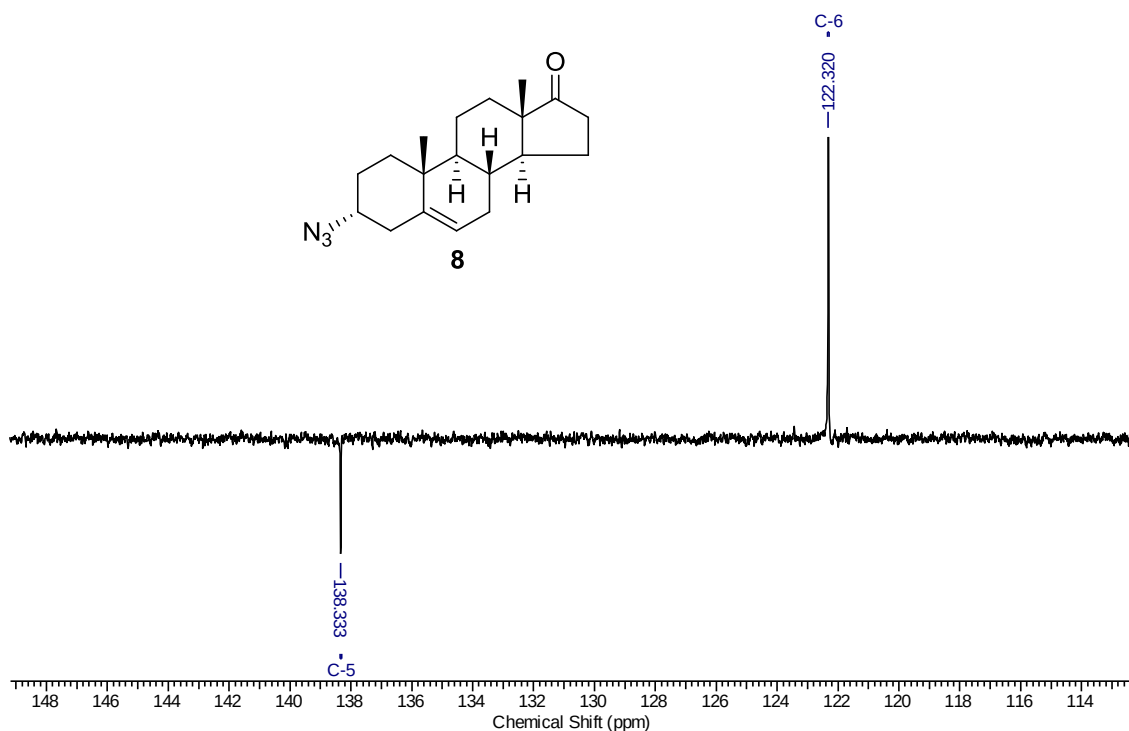
Vegyületeink szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópai felvételeik kiértékelésével igazoltuk. A 18. ábrán, melyen a **9f** vegyület ^1H -NMR spektruma található, jól látszik, hogy lezajlott a reakció, hiszen beépült a vázba a reagensből származó *m*-tolilgyűrű, és annak protonjai megjelennek az aromás, 7 ppm feletti tartományban, illetve a $3'$ -CH₃ hidrogénjei 2,39 ppm-nél. A szerkezet további fontos bizonyítéka, hogy 7,94 ppm-nél látható a triazol gyűrű egyetlen hidrogénjének szingulettje.



18. ábra

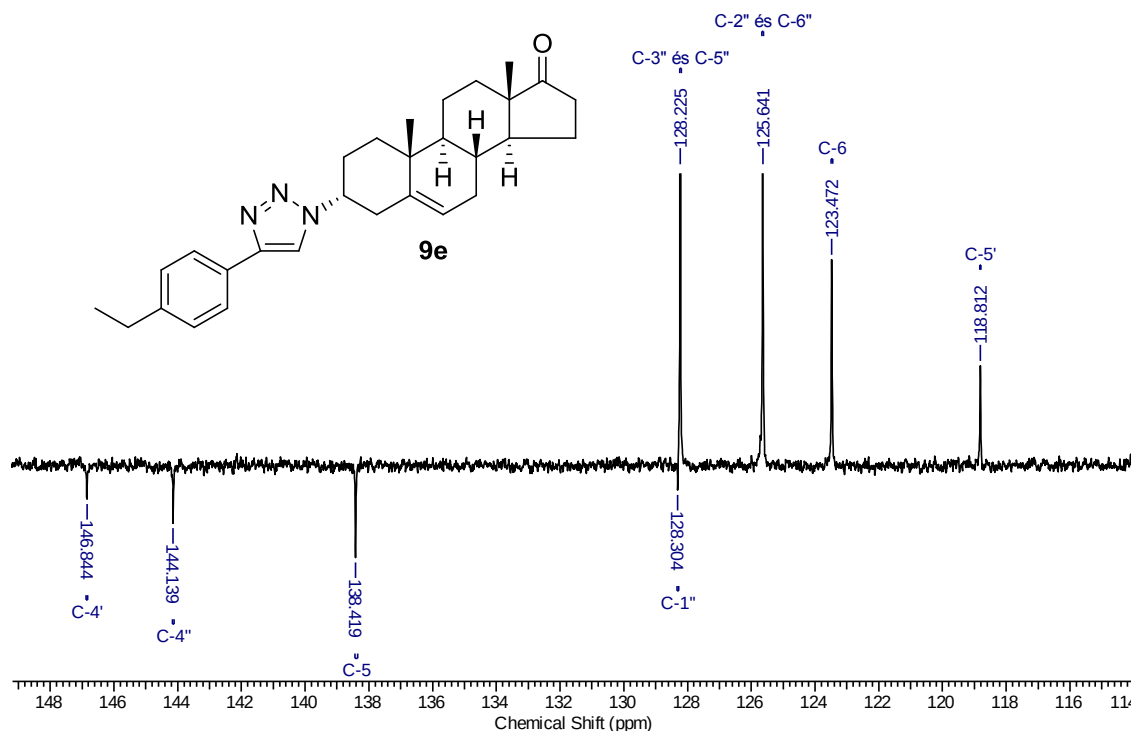
A 3α -[4-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on ^1H -NMR spektruma

A 3 α -1,2,3-triazolszármazékok szintéziseknél fontos volt számunkra, hogy az előállított vegyületeknél az androsztánváz 5-ös helyzetében lévő kettős kötése fellelhető-e a célmolekulák spektrumában, mivel ezen molekularész fontos szerepet tölthet be a vegyületek biológiai hatásában. Ezt a legegyszerűbben a ^1H -NMR spektrumokon a 3-H és 6-H 4,9 ppm és 5,5 ppm körül megjelenő jeleinek ellenőrzésével, illetve a ^{13}C -NMR spektrumok tanulmányozásával dönthettük el, hiszen ha összehasonlítjuk a kiindulási anyagunk (**8**) ^{13}C -NMR spektrumát egy termék (**9e**) színeképével, tisztán látszik, hogy az 5-ös, illetve 6-os szene szingulettjei a kettős kötéses tartomány ugyanazon helyein találhatóak meg, tehát a kettős kötés ép (19. és 20. ábra). Ezeken a spektrumokon az is jól látszik, hogy beépült az új aromás gyűrű (C-2''–C-6'', C-3''–C-5'', C-1'', C-4''), illetve megjelenik a triazol gyűrű két szene is (C-4' és C-5') (20. ábra).



19. ábra

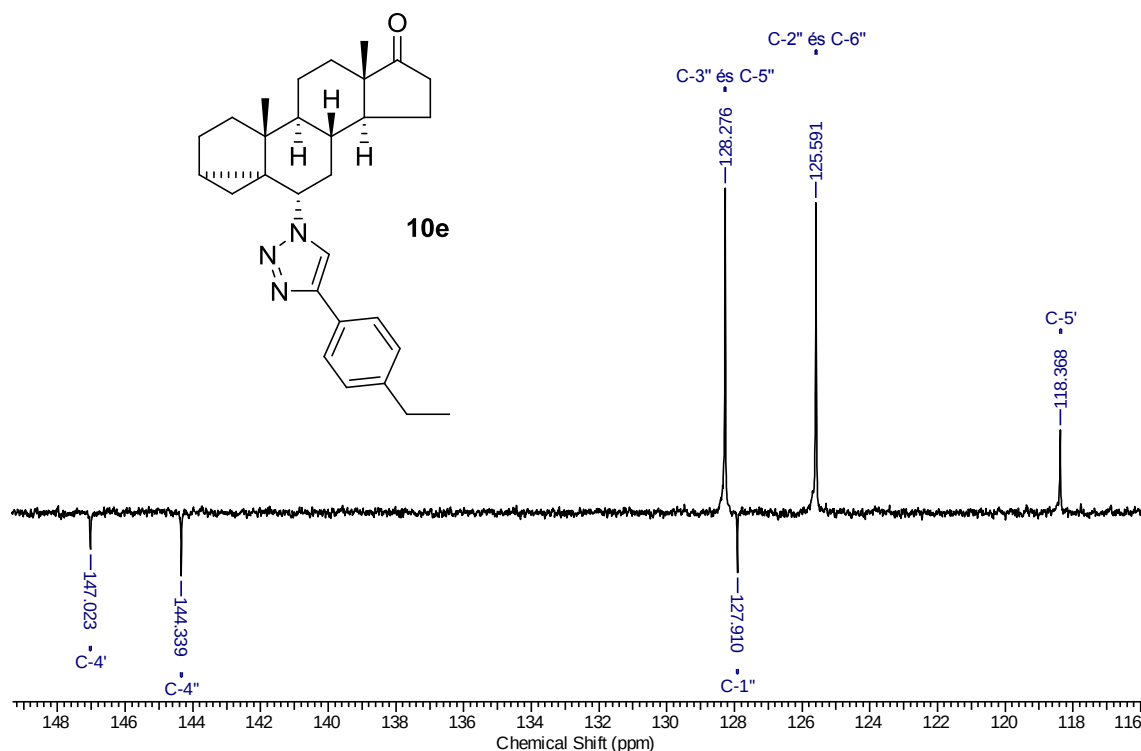
A 3 α -azidoandroszt-5-én-17-on ^{13}C -NMR spektrum részlete



20. ábra

A 3 α -[4-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on ^{13}C -NMR spektrum részlete

Egy kiválasztott izomer vegyületpár (**9e**, **10e**) ^{13}C -NMR spektrumrészletét összehasonlítva (**9e** 20. ábra, **10e** 21. ábra) egyértelműen látszik, hogy cikloszteroid B-gyűrűjében megszűnt az 5-ös helyzetében lévő kettős kötés, a C-5 és C-6 szenek jelei a melléktermék spektrumában nem mutatkoznak a kettős kötéses tartományban. Az is észrevehető, hogy a cikloszteroid, mint minden esetben, itt is tartalmazza a megfelelő alkinből származó szubsztituenst, melyről a C-2''–C-6'', C-3''–C-5'', C-1'', C-4'' szingulettek, azaz a triazol gyűrűt 4'-helyzetében lévő aromás gyűrű ^{13}C jelei árulkodnak (21. ábra).

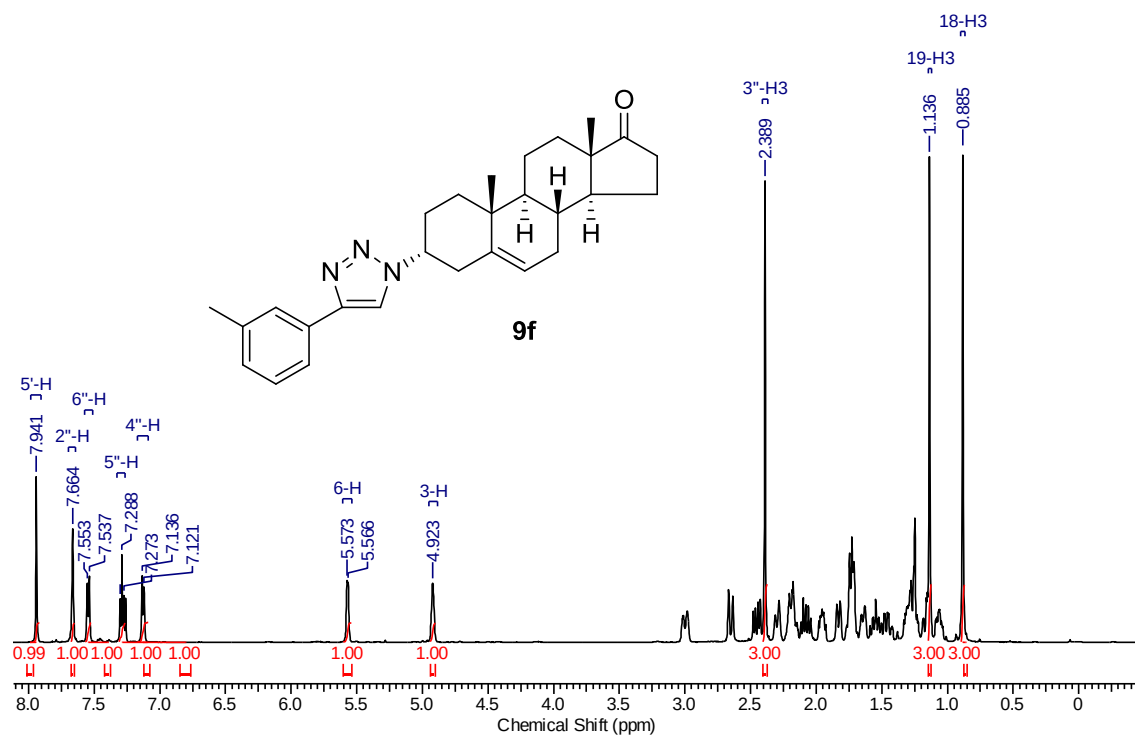


21. ábra

A 6 α -[4-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on ^{13}C -NMR spektrum részlete

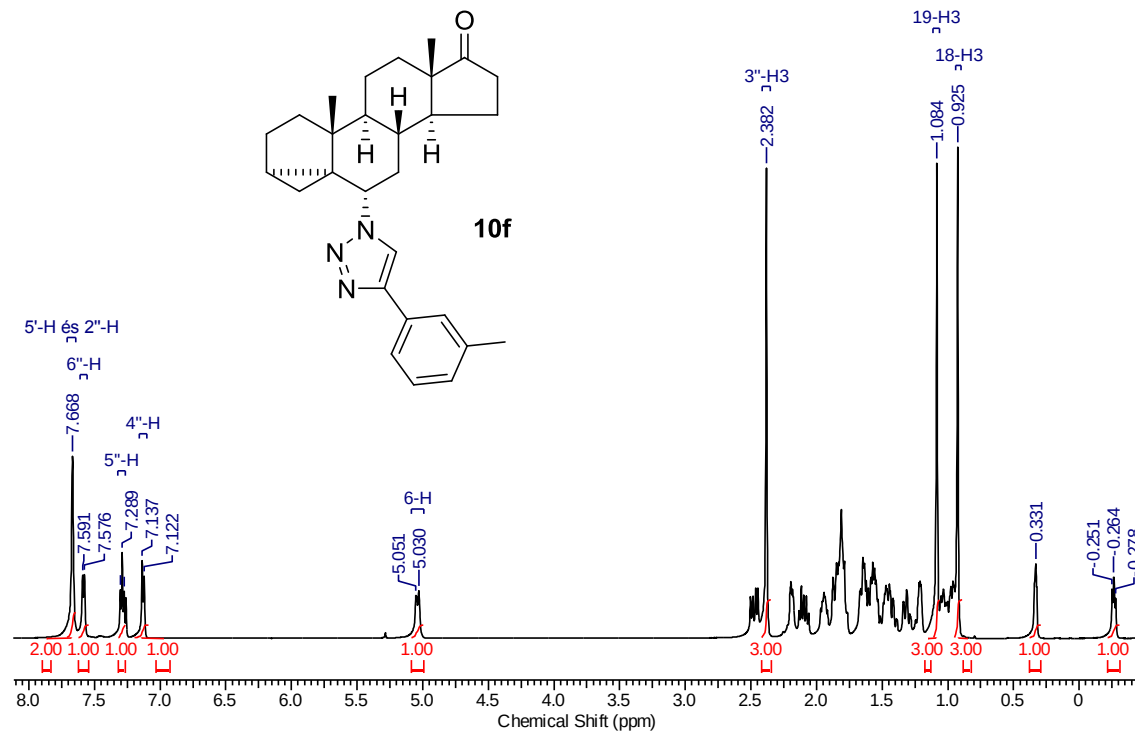
A kettős kötés megszűnését a ^1H -NMR spektrum is igazolja. A 3-H és 6-H jelek tartományában egy tripllett található, amely az új kémiai környezetű 6-os hidrogénnek tudható be. (22. és 23. ábra). Szintén látható, hogy ezek a színeképek is igazolják a triazol gyűrű jelenlétét és az 4'-helyzetű szubsztituáltságát, hiszen jelentkezik az 5'-H, azaz a triazol gyűrű egyetlen hidrogénje, illetve jól kivehető a jelen esetben *p*-tolilgyűrű 3''-CH₃ hidrogénjeinek szingulettje, továbbá az aromás gyűrű jelei (2''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H) (22. ábra). Ezek a jellemző szerkezeti és spektrum sajátosságok minden cikloszteroid termék esetén fennállnak.

A tömegspektrometriai vizsgálatok igazolták az NMR spektroszkópai felvételek alapján feltételezett szerkezeteket, miszerint minden esetben izomer vegyületepárokról beszélhetünk.



22. ábra

A 3 α -[4-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on ^1H -NMR spektruma



23. ábra

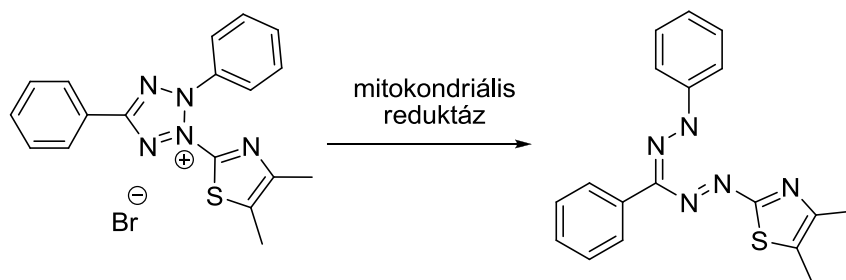
A 6 α -[4-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on ^1H -NMR spektruma

4.5. Biológiai hatásvizsgálat

Az elmúlt időszakban az a felismerés született a farmakológiai és gyógyszerhatástani kutatásoknak köszönhetően, hogy a heterociklusos funkciókkal rendelkező szteránvázis vegyületek igen jó antitumor hatással bírnak különböző rákos sejtvonalakon.

A szintetizált vegyületek antiproliferatív hatásvizsgálatát humán adherens ráksejtvonalakon végeztük el. A vizsgálat MTT-módszer szerint zajlott, mely során négy sejtvonalon mértük a citosztatikus hatást. HELA: méhnyakrák, MCF-7: mellrák, A431: bőrlaphám rák és A2780: petefészekrák sejtvonalakon. A szteroid mintákat 1 μ M, 3 μ M, 10 μ M és 30 μ M-os koncentrációban alkalmaztuk, és egy kontroll populációhoz viszonyítva határoztunk meg a sejtproliferáció gátlás %-ot.

Ezen MTT assay a rákos sejtek mennyiségének csökkenésén alapszik, ahol a metabolikusan aktív sejtek endocitózissal felveszik az MTT-festéket, azaz egy tetrazólium-bromid származékot, és a sejtek mitokondriális dehidrogenáz enzime kék formazán kristályokká alakítja át (24. ábra).



24. ábra

A formazán kristályok bioszintézise

A sejtek Minimális Esszenciális Mediumban (MEM) növekedtek, amely 10 %-os *fetal bovin* szérumot is tartalmazott, továbbá 1 %-os nem esszenciális aminosavat, antibiotikumot és gombaellenes szer elegyét, mindezt 5 %-os CO₂ atmoszférában 37 °C-on inkubálva. 96 lyukú platekbe telepítettük a sejteket, kb. 5000-et lyukanként 130 μ L Mediumban, majd inkubáltuk. A 24 órás inkubálási idő letelte után a szteroid mintákat DMSO oldatban a megfelelő koncentrációban hozzáadtuk a sejtekhez, majd 72 órán át újra inkubáltunk. A kontroll sejteket szteroidmentes mediummal kezeltük. Az újabb inkubálási idő letelte után hozzáadtuk a festéket a sejtekhez, 44 μ L MTT ([3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium bromid]) oldatot (5 mg/mL). A keletkező

formazán kristályokat 100 μL DMSO-ban feloldottuk, majd 545 nm-en plateolvasóval megmértük az abszorbanciákat, és ebből számoltunk gátlás % és IC_{50} értékeket.

Az első vizsgálat során csak 10 μM és 30 μM -os koncentrációban alkalmaztuk (2. táblázat) a mintákat, és csak azokat a vegyületeket vittük tovább, alacsonyabb 1 μM illetve 3 μM -os koncentrációjú mérésekre is melyek átlagosan 80% körüli gátlás % értékkel bírtak 10 μM -os koncentrációban.

PROLIFERÁCIÓ GÁTLÁS (%)								
	HELA		MCF-7		A431		A2780	
	10 μM	30 μM	10 μM	30 μM	10 μM	30 μM	10 μM	30 μM
9a	57,43	42,86	33,93	53,39	57,60	41,64	54,16	62,65
9b	60,05	69,21	43,52	71,69	57,86	76,03	44,18	78,43
9c	58,09	57,24	25,36	43,58	52,31	55,36	53,39	75,10
10d	9,14	28,53	2,658	24,45	11,18	19,48	4,56	33,64
9d	16,77	31,48	11,77	22,08	22,86	26,07	8,71	25,69
10e	59,57	64,57	67,72	86,22	67,76	57,06	48,83	88,00
9e	51,33	56,53	33,49	48,99	51,90	53,82	51,84	70,63
10f	45,61	60,87	36,15	46,62	51,46	51,72	33,10	50,36
9f	58,63	69,88	28,56	50,66	46,45	52,21	33,89	59,91
10g	68,37	93,68	82,49	93,26	75,46	76,33	70,21	90,03
9g	64,34	72,56	56,67	71,40	50,42	68,59	52,78	68,71
10h	71,96	93,00	83,27	93,70	75,38	84,03	68,37	94,08
9h	86,45	86,35	71,33	84,09	88,34	92,17	83,50	91,20

2. táblázat

Sejtproliferáció gátlás % értékek 10 és 30 μM -os koncentráció esetén

A kiemelkedően jó értékeket (80% feletti proliferáció gátlás) pirossal jelölve

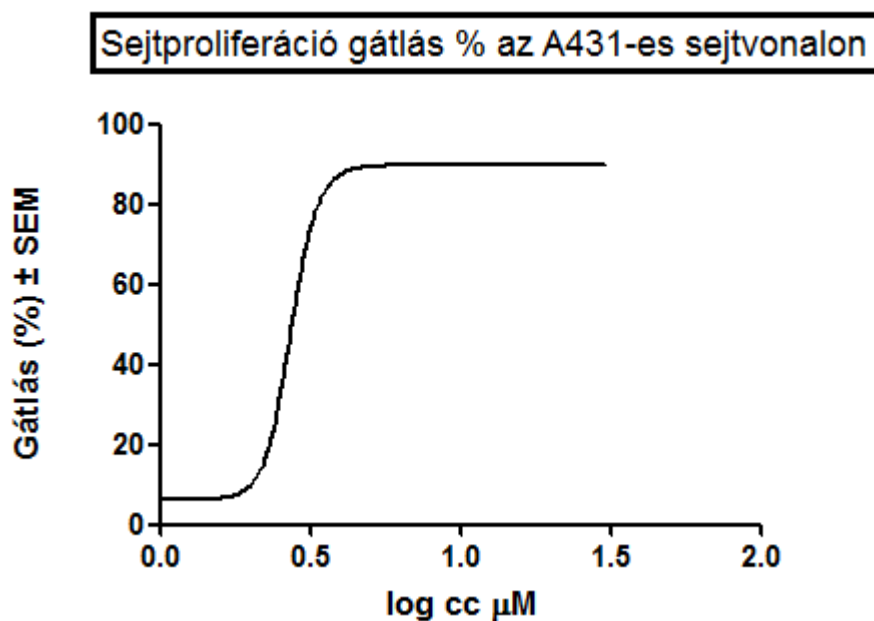
Végül három vegyülettel ismételtük meg az MTT assay-t a kibővített 1 μM -os és 3 μM -os koncentráció tartományban is. A mérések eredményéből meghatároztuk az egyes sejtvonalakra vonatkozó IC_{50} értékeket (3. táblázat).

	Hela, IC_{50} (μM)	MCF-7, IC_{50} (μM)	A431, IC_{50} (μM)	A2780, IC_{50} (μM)
10g	1,79	5,14	2,35	2,94
9h	2,72	2,37	2,71	1,45
10h	-	5,04	2,73	3,09

3. táblázat

A három leghatásosabb vegyület IC_{50} értékei

Egy kiválasztott minta (**9h**) dózis-hatás görbéje a 25. ábrán látható, mely a bőrlaphám ráksejtvonalon mutatott aktivitását igazolja.



25. ábra

*A 3 α -[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (**9h**) sejtproliferáció gátlás %-a az A431-es ráksejtvonalon*

E három vegyület (**10g**, **9h**, **10h**) antitumor hatása jónak bizonyult, így további gyógyszerhatástani vizsgálatokat tervezünk a témában.

5. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon mértük, korrekció nélkül.

A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok felvétele Bruker DRX 500 készülékkel történt. Belső standardként az oldószer, a CDCl_3 jelét használtuk (^1H -NMR: $\delta=7,26$ ppm, ^{13}C -NMR: $\delta=77,0$ ppm).

A vegyületek fajlagos forgatóképességének meghatározásához POLAMAT-A polarimétert (Carl Zeiss, Jena) használtunk.

A reakciótermékek elválasztása és tisztítása Merck Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm) típusú álló fázissal töltött oszlopon történt.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük, Kieselgel 60 (MERCK) típusú, 0,2 mm vastagságú lapokat használtunk. A foltok detektálása 254 illetve 365 nm hullámhosszúságú UV-fény alatt történt, ezt követően a kromatogramok előhívását az alábbi összetételű reagenssel való lefúvással és azt követő 10 perces 100–120 °C-on történő melegítéssel hajtottuk végre:

- 2,5 g foszformolibdénsav ($\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24\text{MoO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)
- 25 cm³ 85%-os H_3PO_4
- 25 cm³ H_2O

Az R_f értékeket a következő oldószerekben határoztuk meg: (A) *terc*-butil-metil-éter / hexán (1:1, v/v), (B) *terc*-butil-metil-éter / hexán (3:7, v/v).

6. Részletes kísérleti rész

A 3 β -(*p*-toluolszulfoniloxi)androszt-5-én-17-on (7) előállítása

10,0 g (34,7 mmol) 3 β -hidroxiandroszt-5-én-17-ont és 10,0 g (52,5 mmol) tozil-kloridot feloldottunk 200 ml piridinben, majd az elegyet mágneses keverő segítségével szobahőmérsékleten 2 napig kevertettük. A reakció feldolgozása az oldószer térfogata 40%-ának megfelelő, azaz 80 ml tömény kénsav és 400 g jégre öntéssel történt óvatosan, a vizes fázist rázogatva a nagy csomók keletkezésének elkerülése végett. Eleinte emulziós csapadék volt megfigyelhető, ami 2-3 evőkanálnyi ammónium-szulfát hozzáadását és egy éjszakányi állását követően megszűnt és apró fehér kristályzagyot kaptunk, melyet redős szűrőn szűrtünk és vízzel alaposan átmostunk.

Hozam: 88%

A 3 α -azidoandroszt-5-én-17-on (8) előállítása

4,426 g (10 mmol) 3 β -(*p*-toluolszulfoniloxi)androszt-5-én-17-ont (7) feloldottunk 100 ml *N,N*-dimetil-formamidban, majd óvatosan szarukanál segítségével hozzáadtunk 4,744 g (72,97 mmol) nátrium-azidot. A reakció 85 °C-on kevertetve – amit belső hőmérsékletként mértünk – már 4 óra alatt lejátszódott, melyet vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztünk. A feldolgozás 200 ml jeges vízre öntéssel történt, óvatosan, a nagyobb csomók elkerülése érdekében. A képződött csapadékot 2 evőkanál ammónium-kloridos kisózást követően szűrtük, majd vízzel mostuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluensként hexán / *terc*-butil-metil-éter 9:1 arányú elegyét használva.

A kromatográfiás tisztítás után kapott hozam: 56%

A 3 α -(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)androszt-5-én-17-on (9a) és a 6 α -(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10a) előállítása

156 mg (0,5 mmol) 3 α -azidoandroszt-5-én-17-ont (8) feloldottunk 10 ml diklórmetánban, majd hozzáadtunk ~10 mg (0,05 mmol) réz(I)-jodidot, ~26 mg (0,1 mmol) trifenilfoszfánt, illetve reagensként 0,6 ml fenilacetilént. Az elegyet kevertetve

40 °C-on forraltuk golyóshűtős feltét segítségével, majd vékonyréteg-kromatográfiával – futtatószerként hexán / *terc*-butil-metil-éter 1:1 arányú elegyét használva – követtük a reakciót. A reakcióban keletkező két terméket 1,5 nap reakcióidő után oszlopkromatográfiás módszerrel tiszta diklórmétán eluenssel elválasztottuk.

A termékek kromatográfiás elválasztás utáni hozama: 82,6%. Izolált **9a**: 70 mg.

A 3 α -[4-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9b) és a 6 α -[4-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10b) előállítása

313 mg (1 mmol) 3 α -azidoandroszt-5-én-17-ont (**8**) feloldottunk 10 ml diklórmétánban, majd hozzáadtunk ~20 mg (0,1 mmol) réz(I)-jodidot, ~52 mg (0,2 mmol) trifenilfoszfánt, illetve reagensként 0,20 ml 4-*terc*-butil-fenilacetilént. Az elegyet kevertetve 40 °C-on forraltuk golyóshűtős feltét segítségével, majd vékonyréteg-kromatográfiával – futtatószerként hexán / *terc*-butil-metil-éter 1:1 arányú elegyét használva – követtük a reakciót. A keletkező két terméket 2 nap reakcióidő után oszlopkromatográfiás módszerrel tiszta diklórmétán eluenssel elválasztottuk.

A termékek kromatográfiás elválasztás utáni hozama: 90,6%. Izolált **9b**: 152 mg, **10b**: 26 mg.

A 3 α -[4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9c) és a 6 α -[4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10c) előállítása

313 mg (1 mmol) 3 α -azidoandroszt-5-én-17-ont (**8**) feloldottunk 10 ml diklórmétánban, majd hozzáadtunk ~20 mg (0,1 mmol) réz(I)-jodidot, ~52 mg (0,2 mmol) trifenilfoszfánt illetve reagensként 0,127 ml (1 mmol) *p*-tolilacetilént. Az elegyet kevertetve 40 °C-on forraltuk golyóshűtős feltét segítségével, majd vékonyréteg-kromatográfiával – futtatószerként hexán / *terc*-butil-metil-éter 1:1 arányú elegyét használva – követtük a reakciót. A keletkező két terméket 2,5 nap reakcióidő után oszlopkromatográfiás módszerrel tiszta diklórmétán eluenssel elválasztottuk.

A termékek kromatográfiás elválasztás utáni hozama: 81,8%. Izolált **9c**: 139 mg.

A 3 α -[4-({4-metilbenzoiloxi}metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9d) és a 6 α -[4-({4-metilbenzoiloxi}metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10d) előállítás

313 mg (1 mmol) 3 α -azidoandroszt-5-én-17-ont (**8**) feloldottunk 10 ml diklórmétánban, majd hozzáadtunk ~20 mg (0,1 mmol) réz(I)-jodidot, ~52 mg (0,2 mmol) trifenilfoszfánt, illetve reagensként 0,016 ml (1 mmol) prop-2-in-1-il-4-metilbenzoátot. Az elegyet kevertetve 40 °C-on forraltuk golyóshűtős feltét segítségével, majd vékonyréteg-kromatográfiával – futtatószerként hexán / *terc*-butil-metil-éter 1:1 arányú elegyét használva – követtük a reakciót. A keletkező két terméket 3 nap reakcióidő után oszlopkromatográfiás módszerrel 3-4%-os etil-acetát / diklórmétán elegyű eluenssel elválasztottuk.

A termékek kromatográfiás elválasztás utáni hozama: 92%. Izolált **9d**: 152 mg, **10d**: 149 mg.

A 3 α -[4-(4-etilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9e) és a 6 α -[4-(4-etilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10e) előállítás

485 mg (1,55 mmol) 3 α -azidoandroszt-5-én-17-ont (**8**) feloldottunk 15 ml diklórmétánban, majd hozzáadtunk ~31 mg (0,155 mmol) réz(I)-jodidot, ~80,6 mg (0,31 mmol) trifenilfoszfánt, illetve reagensként 0,216 ml (1,55 mmol) 4-etilfenilacetilént. Az elegyet kevertetve 40 °C-on forraltuk golyóshűtős feltét segítségével, majd vékonyréteg-kromatográfiával – futtatószerként hexán / *terc*-butil-metil-éter 1:1 arányú elegyét használva – követtük a reakciót. A keletkező két terméket 3 nap reakcióidő után oszlopkromatográfiás módszerrel 3-4%-os etil-acetát / diklórmétán elegyű eluenssel elválasztottuk.

A termékek kromatográfiás elválasztás utáni hozama: 69,1%. Izolált **9e**: 99 mg, **10e**: 189 mg.

A 3 α -[4-(3-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9f) és a 6 α -[4-(3-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10f) előállítás

470,16 mg (1,5 mmol) 3 α -azidoandroszt-5-én-17-ont (**8**) feloldottunk 15 ml diklórmétánban, majd hozzáadtunk ~30 mg (0,15 mmol) réz(I)-jodidot, ~78 mg (0,3

mmol) trifenilfoszfánt illetve reagensként 0,195 ml (1,5 mmol) *m*-tolilacetilént. Az elegyet kevertetve 40 °C-on forraltuk golyóshűtős feltét segítségével, majd vékonyréteg-kromatográfiával – futtatószerként hexán / *terc*-butil-metil-éter 1:1 arányú elegyét használva – követtük a reakciót. A keletkező két terméket 1,5 nap reakcióidő után oszlopkromatográfiás módszerrel 50%-os illetve 30%-os hexán / diklórmétán összetételű eluensekkel elválasztottuk.

A termékek kromatográfiás elválasztás utáni hozama: 80,2%. Izolált **9f**: 110 mg, **10f**: 128 mg.

A 3 α -[4-(4-propilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9g) és a 6 α -[4-(4-propilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10g) előállítása

470,16 mg (1,5 mmol) 3 α -azidoandroszt-5-én-17-ont (**8**) feloldottunk 15 ml diklórmétánban, majd hozzáadtunk ~30 mg (0,15 mmol) réz(I)-jodidot, ~78 mg (0,3 mmol) trifenilfoszfánt, illetve reagensként 0,195 ml (1,5 mmol) 4-propil-fenilacetilént. Az elegyet kevertetve 40 °C-on forraltuk golyóshűtős feltét segítségével, majd vékonyréteg-kromatográfiával – futtatószerként hexán / *terc*-butil-metil-éter 1:1 arányú elegyét használva – követtük a reakciót. A keletkező két terméket 5 nap reakcióidő után oszlopkromatográfiás módszerrel 50%-os illetve 30%-os hexán / diklórmétán elegyű eluensekkel elválasztottuk.

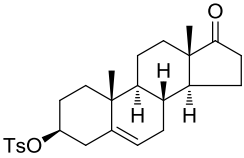
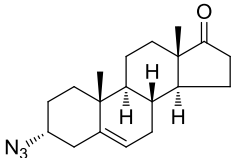
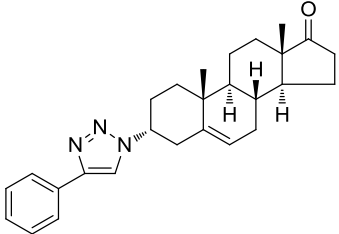
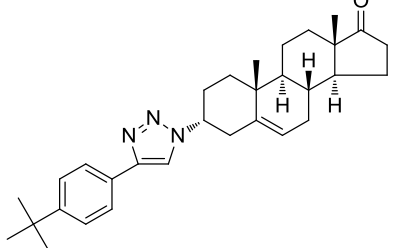
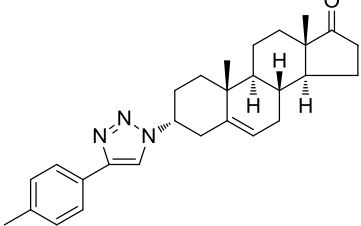
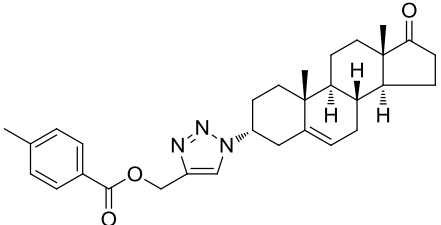
A termékek kromatográfiás elválasztás utáni hozama: 89,8%. Izolált **9g**: 44 mg, **10g**: 42 mg.

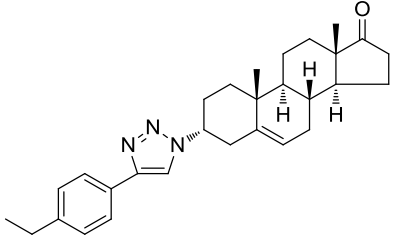
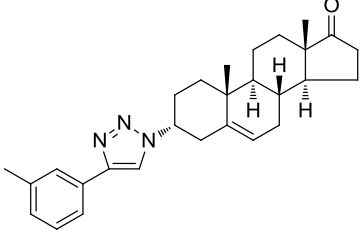
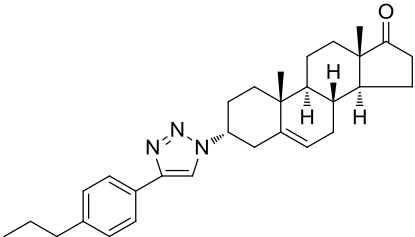
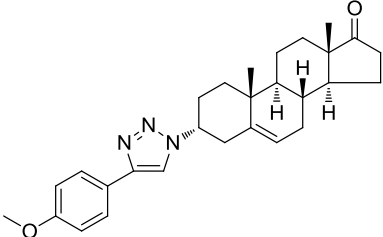
A 3 α -[4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9h) és a 6 α -[4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10h) előállítása

376,128 mg (1,2 mmol) 3 α -azidoandroszt-5-én-17-ont (**8**) feloldottunk 15 ml diklórmétánban, majd hozzáadtunk ~24 mg (0,12 mmol) réz(I)-jodidot, ~62,4 mg (0,24 mmol) trifenilfoszfánt, illetve reagensként 158,592 mg (1,2 mmol) 4-metoxifenilacetilént. Az elegyet kevertetve 40 °C-on forraltuk golyóshűtős feltét segítségével, majd vékonyréteg-kromatográfiával – futtatószerként hexán / *terc*-butil-metil-éter 1:1 arányú elegyét használva – követtük a reakciót. A keletkező két terméket 5 nap reakcióidő után oszlopkromatográfiás módszerrel 50%-os illetve 30%-os hexán / diklórmétán összetételű eluensekkel elválasztottuk.

A termékek kromatográfiás elválasztás utáni hozama: 88,7%. Izolált **9h**: 48 mg, **10h**: 54 mg.

7. Az előállított célvegyületek szerkezete és fizikai adatai

Vegyület szám	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összeg- képlet, M _r	R _f
7		147-149	114,2	C ₂₆ H ₃₄ O ₄ S 442,61	0,52 (A)
8		117-120	99,2	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O 313,44	0,77 (A)
9a		194-198	35,3	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O 415,57	0,47 (B)
9b		191-194	37,4	C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O 471,68	0,55 (B)
9c		193-196	34,0	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O 429,60	0,49 (B)
9d		180-182	79,6	C ₃₀ H ₃₇ N ₃ O ₃ 487,63	0,39 (B)

9e		158-161	40,8	C ₂₉ H ₃₇ N ₃ O 443,62	0,51 (B)
9f		160-163	36,5	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O 429,60	0,48 (B)
9g		143-146	61,7	C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O 457,65	0,53 (B)
9h		198-200	41,3	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₂ 445,60	0,37 (B)

(A) = *terc*-butil-metil-éter / hexán (1:1, v/v),

(B) = *terc*-butil-metil-éter / hexán (7:3), v/v).

8. NMR-adatok

3 β -(*p*-toluolszulfoniloxi)androszt-5-én-17-on (7)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.85 (s, 3H, 18-H₃), 0.98 (s, 3H, 19-H₃), 2.44 (s, 3H, 4'-H₃), 4.32 (ddd, 1H, J = 16.3 Hz és J = 11.2 Hz és J = 4.7 Hz, 3-H), 5.33 (d, 1H, J = 4.9 Hz, 6-H), 7.32 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3'- és 5'-H), 7.78 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 2'- és 6'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 19.1 (C-19), 20.2, 21.6 (4'-CH₃), 21.8, 28.5, 30.7, 31.3, 31.3, 35.7, 36.4 (C-10), 36.8, 38.8, 47.4 (C-13), 50.0, 51.6, 81.9 (C-3), 122.7 (C-6), 127.6 (2C, C-2' és C6'), 129.7 (2C, C-3' és C5'), 134.6 (C-1'), 139.1 (C-5), 144.4 (C-4'), 220.7 (C-17)

3 α -azidoandroszt-5-én-17-on (8)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.87 (s, 3H, 18-H₃), 1.02 (s, 3H, 19-H₃), 2.44 (dd, 1H, J = 19.5 Hz és J = 8.5 Hz), 2.53 (dt, 1H, J = 14.8 Hz és J = 2.7 Hz), 3.87 (m, 1H, 3-H), 5.42 (m, 1H, 6-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 19.0 (C-19), 20.0, 21.8, 26.0, 30.7, 31.4, 31.4, 33.5, 35.8, 36.0, 37.2 (C-10), 47.5 (C-13), 50.0, 51.7, 58.0 (C-3), 122.3 (C-6), 138.3 (C-5), 220.9 (C-17)

3 α -(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)androszt-5-én-17-on (9a)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 2.08 (dt, 1H, J = 18.8 Hz és J = 9.2 Hz), 2.46 (dd, 2H, J = 19.2 Hz és J = 8.9 Hz), 2.65 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 3.01 (dd, 1H, J = 13.4 Hz és J = 2.4 Hz), 4.94 (s, 1H, 3-H), 5.57 (d, 1H, J = 4.9 Hz 6-H), 7.31 (t, 1H, J = 7.6 Hz, 4'-H), 7.41 (t, 2H, J = 7.6 Hz, 3''- és 5''-H), 7.80 (d, 2H, J = 7.6 Hz, 2''- és 6''-H), 7.96 (s, 1H, 5'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 19.3 (C-19), 19.9, 21.8, 26.9, 30.9, 31.3, 31.3, 32.8, 35.5, 35.7, 37.2 (C-10), 47.4 (C-13), 50.1, 51.6, 56.6 (C-3), 119.1 (C-5'), 123.6 (C-6), 125.7 (2C, C-3" és C5"), 127.9 (C-4"), 128.8 (2C, C-3" és C5"), 130.8 (C-1"), 138.4 (C-5), 146.7 (C-4'), 220.6 (C-17)

3α-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 1.33 (s, 9H, 3 x *t*Bu-CH₃), 2.09 (dt, 1H, *J*= 18.8 Hz és *J*= 9.2 Hz), 2.46 (dd, 1H, *J*= 19.5 Hz és *J*= 8.5 Hz), 2.64 (d, 1H, *J*= 15.3 Hz), 3.00 (d, 1H, *J*= 14.0 Hz), 4.94 (s, 1H, 3-H), 5.57 (s, 1H, 6-H), 7.44 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, 3"- és 6"-H), 7.72 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, 2"- és 6"-H), 7.94 (s, 1H, 5'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 19.3 (C-19), 19.9, 21.8, 27.0, 29.6, 30.8, 31.3 (3C, 3 x *t*Bu-CH₃), 31.3, 32.7, 34.6, 35.6, 35.7, 37.2 (C-10), 47.4 (C-13), 50.1, 51.6, 56.4 (C-3), 118.9 (C-5'), 123.5 (C-6), 125.4 (2C, C-2" és C-6"), 125.7 (2C, C-3" és C-5"), 128.1 (C-1"), 138.5 (C-5), 146.8 (C-4'), 151.0 (C-4"), 220.6 (C-17)

6α-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-3α,5-ciklo-5α-androszt-17-on (10b)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = -0.28 (m, 1H), 0.32 (m, 1H), 0.93 (s, 3H, 18-H₃), 1.08 (s, 3H, 19-H₃), 1.33 (s, 9H, 3 x *t*Bu-CH₃), 2.48 (dd, 1H, *J*= 19.5, 8.5 Hz), 5.03 (m, 1H, 6-H), 7.43 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, 2"- és 6"-H), 7.65 (s, 1H, 5'-H), 7.74 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, 2"- és 6"-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 7.6, 13.8 (C-18), 17.7, 20.8 (C-19), 21.7, 22.3, 24.7, 29.6, 31.2 (3 x *t*Bu-CH₃), 31.6, 32.5, 35.4, 35.7, 35.8, 38.7, 45.4, 47.6, 47.9, 51.0, 58.5, 118.4 (C-5'), 125.3 (2C, C-2" és C-6"), 125.7 (2C, C-3" és C-5"), 127.6 (C-1"), 146.9 (C-4'), 151.2 (C-4"), 220.2 (C-17)

3 α -[4-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 2.37 (s, 3H, 4''-H₃), 2.46 (dd, 1H, J = 19.2 Hz és J = 8.9 Hz), 2.64 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 3.00 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 4.93 (s, 1H, 3-H), 5.57 (s, 1H, 6-H), 7.22 (d, 2H, J = 7.3 Hz, 3''- és 5''-H), 7.68 (d, 2H, J = 7.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.93 (s, 1H, 5'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 19.3 (C-19), 19.9, 21.2 (4''-CH₃), 21.8, 26.9, 30.8, 31.2, 31.3, 32.8, 35.5, 35.7, 37.2 (C-10), 47.4 (C-13), 50.1, 51.6, 56.5 (C-3), 118.8 (C-5'), 123.5 (C-6), 125.6 (2C, C-3'' és C5''), 127.9 (C-1''), 129.4 (2C, C-3'' és C5''), 137.8 (C-4''), 138.4 (C-5), 146.8 (C-4'), 220.7 (C-17)

3 α -[4-({4-metilbenzoiloxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.87 (s, 3H, 18-H₃), 1.10 (s, 3H, 19-H₃), 1.42 (qd, 1H, J = 13.2, 4.3 Hz, 2.38 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.47 (dd, 1H, J = 19.2 Hz és J = 8.9 Hz), 2.58 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 2.96 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 4.90 (s, 1H, 3-H), 5.44 (q, 2H, J = 12.8 Hz, 4'-CH₂), 5.52 (s, 1H, 6-H), 7.19 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3''- és 5''-H), 7.87 - 7.95 (átfedő multiplettek, 3H, 5'-H, 2''- és 6''-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 19.3 (C-19), 19.9, 21.6, 21.7, 27.0, 30.6, 31.2, 31.2, 32.6, 35.5, 35.7, 37.0 (C-10), 47.4 (C-13), 50.1, 51.6, 56.5 (C-3), 58.1 (4'-CH₂), 123.7 (C-5'), 123.9 (C-6), 127.1 (C-1''), (129.0, 129.7): (4C, C-3'' és C-5'', C-2'' és C-6''), 138.0 (C-5), 142.2 (4''-C), 143.9 (4'-C), 166.4 (COO), 220.6 (C-17)

6 α -[4-({4-metilbenzoiloxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = -0.39 (dd, 1H, J = 7.6, 5.8 Hz), 0.31 (m, 1H), 0.91 (s, 3H, 18-H₃), 1.06 (s, 3H, 19-H₃), 2.39 (s, 3H, 4''-CH₃), 2.46 (dd, 1H, J = 19.2, 8.2 Hz), 5.00 (m, 1H, 6-H), 5.43 (m, 2H, 4'-CH₂), 7.22 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3''- és 5''-H), 7.61 (s, 1H, 5'-H), 7.92 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 2''- és 6''-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 7.6, 13.8 (C-18), 17.6, 20.7 (C-19), 21.6, 21.7, 22.3, 24.7, 31.6, 32.5, 35.4, 35.7, 35.7, 38.7, 45.5, 47.6, 47.8, 51.0, 57.8 (4'-CH₂), 58.9, 123.4 (C-5'), 126.9 (C-1''), 129.1 (2C, C-3'' és C-5''), 129.8 (2C, C-2'' és C-6''), 142.2 (4''-C), 144.0 (4'-C), 166.5 (COO), 220.0 (C-17)

3α-[4-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 1.24 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, Et-CH₃), 2.46 (dd, 1H, *J* = 18.9 Hz és *J* = 8.5 Hz), 2.62 - 2.69 (átfedő multiplettek, 2H, Et-CH₂), 2.99 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 4.93 (s, 1H, 3-H), 5.56 (s, 1H, 6-H), 7.24 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 3''- és 5''-H), 7.71 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2''- és 6''-H), 7.93 (s, 1H, 5'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 15.5 (Et-CH₃), 19.3 (C-19), 19.9, 21.8, 26.9, 28.6 (Et-CH₂), 30.8, 31.2, 31.3, 32.7, 35.5, 35.7, 37.2 (C-10), 47.4 (C-13), 50.1, 51.6, 56.4 (C-3), 118.8 (C-5'), 123.5 (C-6), 125.6 (2C, C-2'' és C-6''), 128.2 (2C, C-3'' és C-5''), 128.3 (C-1''), 138.4 (C-5), 144.1 (C-4''), 146.8 (C-4'), 220.7 (C-17)

6α-[4-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3α,5-ciklo-5α-androszt-17-on (10e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = -0.26 (m, 1H), 0.33 (m, 1H), 0.93 (s, 3H, 18-H₃), 1.08 (s, 3H, 19-H₃), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, Et-CH₃), 2.48 (dd, 1H, *J* = 18.9, 8.5 Hz), 2.66 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz, Et-CH₂), 5.03 (m, 1H, 6-H), 7.24 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 3''- és 5''-H), 7.64 (s, 1H, 5'-H), 7.72 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 2''- és 6''-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 7.6, 13.8 (C-18), 15.5 (Et-CH₃), 17.7, 20.8 (C-19), 21.7, 22.3, 24.7, 28.6, 31.6, 32.5, 35.4, 35.7, 35.8, 38.7, 45.4, 47.7, 47.9, 51.0, 58.6, 118.4 (C-5'), 125.6 (2C, C-2'' és C-6''), 127.9 (C-1''), 128.3 (2C, C-3'' és C-5''), 144.3 (C-4''), 147.0 (C-4'), 220.1 (C-17)

3 α -[4-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.88 (s, 3H, 18-H₃), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 2.08 (dt, 1H, J = 18.8 Hz és J = 9.2 Hz), 2.39 (s, 3H, 3''-H₃), 2.45 (dd, 1H, J = 19.2 Hz és J = 8.9 Hz), 2.65 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 3.00 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 4.92 (s, 1H, 3-H), 5.57 (m, 1H, 6-H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 4''-H), 7.29 (t, 1H, J = 7.6 Hz, 5''-H), 7.54 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 6''-H), 7.66 (s, 1H, 2''-H), 7.94 (s, 1H, 5'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 19.3 (C-19), 19.9, 21.4 (3''-CH₃), 21.8, 26.9, 30.8, 31.2, 31.3, 32.8, 35.5, 35.7, 37.2 (C-10), 47.4 (C-13), 50.0, 51.6, 56.5 (C-3), 119.1 (C-5'), 123.5 (C-6), (122.8, 126.3, 128.6, 128.8): (4C, C-2'', C-4'', C-5'', C-6''), 130.6 (C-1''), 138.3 (C-5), 138.5 (C-3''), 146.9 (C-4'), 220.6 (C-17)

6 α -[4-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3 α ,5-ciklo-5 α -androszt-17-on (10f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = -0.26 (m, 1H), 0.33 (m, 1H), 0.92 (s, 3H, 18-H₃), 1.08 (s, 3H, 19-H₃), 2.38 (s, 3H, 3''-H₃), 2.47 (dd, 1H, J = 19.5, 8.5 Hz), 5.04 (m, 1H, 6-H), 7.13 (d, 1H, J = 7.3 Hz, 4''-H), 7.30 (t, 1H, J = 7.3 Hz, 5''-H), 7.58 (d, 1H, J = 7.3 Hz, 6''-H), 7.67 (átfedő multiplettek, 2H, 5'-H és 2''-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 7.6, 13.8 (C-18), 17.7, 20.8 (C-19), 21.4 (3''-CH₃), 21.7, 22.3, 24.7, 31.6, 32.5, 35.4, 35.7, 35.9, 38.7, 45.4, 47.7, 47.9, 51.0, 58.6, 118.6 (C-5'), (122.7, 126.3, 128.7, 128.8): (4C, C-2'', C-4'', C-5'', C-6''), 130.4 (C-1''), 138.5 (C-3''), 147.1 (4'-C), 220.1 (C-17)

3 α -[4-(4-propilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9g)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 0.94 (t, 3H, J = 7.6 Hz, Pr-CH₃), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 1.65 (q, 2H, J =7.6 Hz, CH₃-CH₂-CH₂), 2.09 (dt, 1H, J = 18.8 Hz és J = 9.2 Hz), 2.46 (dd, 1H, J = 19.2 Hz és J = 8.9 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH₃-CH₂-CH₂), 3.00 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 4.94 (s, 1H, 3-H), 5.57 (s, 1H, 6-H), 7.22 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3''- és 5''-H), 7.70 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 2''- és 6''-H), 7.93 (s, 1H, 5'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 13.7 (Pr-CH₃), 19.3 (C-19), 19.9, 21.8, 24.5 (CH₃-CH₂-CH₂), 27.0, 30.9, 31.3, 31.3, 32.8, 35.6, 35.8, 37.2 (C-10), 37.8 (CH₃-CH₂-CH₂), 47.4 (C-13), 50.1, 51.6, 56.5 (C-3), 118.8 (C-5'), 123.5 (C-6), 125.6 (2C, C-2" és C-6"), 128.2 (C-1"), 128.9 (2C, C-3" és C-5"), 138.4 (C-5), 142.6 (C-4"), 146.9 (C-4'), 220.7 (C-17)

6α-[4-(4-propilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3α,5-ciklo-5α-androszt-17-on (10g)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = -0.27 (m, 1H), 0.33 (m, 1H), 0.89 - 0.98 (átfedő multiplettek, 6H, 18-H₃ és Pr-CH₃), 1.08 (s, 3H, 19-H₃), 1.59 - 1.71 (átfedő multiplettek, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 2.47 (dd, 1H, *J* = 19.2, 8.2 Hz), 2.60 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₃-CH₂-CH₂), 5.04 (m, 1H, 6-H), 7.22 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, 3"- és 5"-H), 7.67 (s, 1H, 5'-H), 7.73 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, 2"- és 6"-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 7.7, 13.7 (C-18), 13.8 (Pr-CH₃), 17.7, 20.8 (C-19), 21.7, 22.3, 24.4, 24.7, 31.6, 32.5, 35.4, 35.7, 35.9, 37.8, 38.7, 45.5, 47.7, 47.9, 51.0, 58.7, 118.6 (C-5'), 125.6 (2C, C-2" és C-6"), 127.6 (C-1"), 128.9 (2C, C-3" és C-5"), 142.9 (C-4"), 146.9 (C-4'), 220.1 (C-17)

3α-[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]androszt-5-én-17-on (9h)

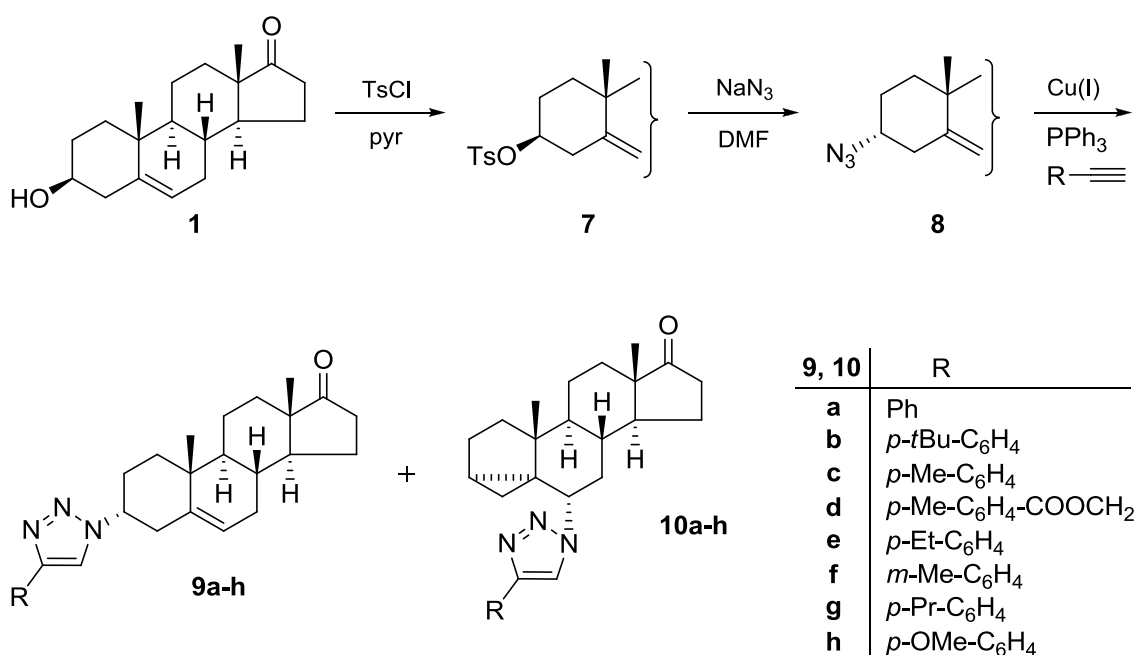
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 0.89 (s, 3H, 18-H₃), 1.14 (s, 3H, 19-H₃), 2.46 (dd, 1H, *J* = 18.9 Hz és *J* = 8.5 Hz), 2.64 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 2.99 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.92 (s, 1H, 3-H), 5.56 (s, 1H, 6-H), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3"- és 5"-H), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2"- és 6"-H), 7.88 (s, 1H, 5'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 13.5 (C-18), 19.3 (C-19), 19.9, 21.8, 26.9, 30.8, 31.2, 31.3, 32.8, 35.5, 35.7, 37.2 (C-10), 47.4 (C-13), 50.1, 51.6, 55.3 (O-CH₃), 56.4 (C-3), 114.2 (2C, C-3" és C-5"), 118.3 (C-5'), 123.5 (C-6), 123.6 (C-1"), 126.9 (2C, C-2" és C-6"), 138.4 (C-5), 146.6 (C-4'), 159.5 (C-4"), 220.7 (C-17)

9. Összefoglalás

Kísérleteink során dehidroepiandroszteronból (**1**) kiindulva 3β -(*p*-toluolszulfoniloxi)androszt-5-én-17-on (**7**) és 3α -azidoandroszt-5-én-17-on (**8**) köztitermékeken át 1,2,3-triazolszármazékokat állítottunk elő. A szintézisút utolsó lépéseként az irodalomban jól ismert „klick-reakciót”, azaz réz(I) katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciót alkalmaztuk, és így képeztük a különféle, szubsztituált 1,2,3-triazol gyűrűt tartalmazó célvegyületeinket (**9a–h**). Ám a szteránváz sajátosságai miatt a reakció nem volt szelektív, a szintetizálni kívánt származékok mellett minden esetben egy izomer termék keletkezése is tapasztalható volt. Ezen kritikus vegyületek elválasztása a főterméktől nehézkesnek bizonyult, de végül sikerült megoldanunk.

Az előállított teljesen új származékok ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópai és tömegspektrometriai módszerekkel az vegyületek szerkezete bizonyításra került. További elemzések után a cikloszteroid termék alábbi szerkezetét (**10a–h**) feltételezzük, ám az ezzel kapcsolatos kutatások folyamatban vannak. Az elvégzett antiproliferatív hatásvizsgálatok sejtprolifráció gátlás % eredményei egyes vegyületek esetén elfogadhatónak, jónak mondhatóak, néhány vegyület esetén pedig kiváló értékeket kaptunk.



24. ábra

Összefoglaló reakciósor

10. Irodalomjegyzék

1. Jovanović-Šanta, S.; Petrović, J.; Andrić, S.; Kovačević, R.; Durendić, E.; Sakać, M.; Lazar, D.; Stanković, S. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 475.
2. Wölfling, J.; Mernyák, E.; Frank, É.; Falkay, G.; Márki, Á.; Minorics, R.; Schneider, Gy. *Steroids* **2006**, *68*, 277.
3. Florence, C. E.; de Groot, S.; de Groot, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5363.
4. Batist, J. N. M.; Slobbe, A. F. M.; Marx, A. F. *Steroids* **1989**, *54*, 321.
5. Zsigmond, Á.; Kecskeméti, A.; Bogár, K.; Notheisz, F.; Mernyák, E. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 520.
6. Xenos, C. D.; Catsoulacos, P. *Synthesis* **1985**, 307.
7. Gupta, A. K.; Yadav, K. M.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synthesis* **1995**, 841.
8. Pouzar, V.; Černý, I.; Hill, M.; Bičikova, M.; Hampl, R. *Steroids* **2005**, *70*, 739.
9. Wölfling, J.; Hackler, L.; Mernyák, E.; Schneider, Gy.; Tóth, I.; Szécsi, M.; Julesz, J.; Sohár, P.; Csámpai, A. *Steroids* **2004**, *69*, 451.
10. Maninger, N.; Wolkowitz, O. M.; Reus, V. I.; Epel, E. S.; Mellon, S. H. *Frontiers in Neuroendocrinology* **2009**, *30*, 65.
11. Bácsi, K. Dr.; Kósa, J.; Lazár, Á. Dr.; Horváth, H. Dr.; Balla, B.; Lakatos, P. Dr.; Speer, G. Dr. *Orvosi Hetilap* **2007**, *148*, 651.
12. Kameda, W.; Daimon, M.; Oizumi, T. *Metab. Clin. Exp.*, **2005**, *54*, 669.
13. Majewska, M. D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1995**, *774*, 111–120.
14. Bjornerem, A.; Straume, B.; Midtby, M. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2004**, *89*, 6039.
15. Ponjee, G. A.; De Rooy, H. A.; Vader, H. L. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, **1994**, *26*, 1274.
16. Liu, S.; Ishikawa, H.; Li, F.; Otsuyama, K. *Cancer Res* **2005**, *65*, 2269.
17. Burke, D. F.; Laughton, C. A.; Snook, C. F.; Neidle, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1125.
18. Banday, A. H.; Srikakulam, S.; Gupta, B. D.; Kumar, H. M. *Steroids* **2010**, *75*, 801.
19. Nnane, I. P.; Long, B. J.; Ling, Y-Z.; Grigoryev, D. N.; Brodie, A. M. *Br. J. Cancer* **2000**, *83*, 74.

20. Moreira, V. M. A.; Vasaitis, T. S.; Njar, V. C. O.; Salvador, J. A. R. *Steroids* **2007**, 72, 939.
21. Siddiqui, A. U.; Rao, V. U. M.; Maimirani, M.; Siddiqui, A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 353.
22. Gasi, K. M.; Brenesel, M. Dj.; Djurendić, E. A.; Sakac, M. N.; Canadi, J. J.; Daljev, J. J.; Armbruster, T.; Andrić, S. *Steroids* **2007**, 72, 31.
23. Seneci, P. Wiley: New York, 2000.
24. Hackett, J. C.; Kim, Y. W.; Su, B.; Brueggemeier, R. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4063.
25. Fernández-Bolaños, J. G.; López, Ó. El Ashry, E. S. H., Ed.; Springer: Berlin, **2007**, (doi: 10.2007/7081_2007_053).
26. Huisgen, R.; Padwa, A., Ed.; 1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry, Wiley, New York, **1984**, 1.
27. Wang, Q.; Chittaboina, S.; Barnhill, H. N. *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 293.
28. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
29. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
30. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998.
31. Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 9.
32. Meldal, M.; Tornøe, C. W.; *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952.
33. Temelkoff, D. P.; Zeller, M.; Norris, P. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1081.
34. Fleischmann, S.; Messerschmidt, M.; Voit, B.; Hawker, C. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **2006**, 47, 546.
35. Gallardo, H.; Ely, F.; Bortoluzzi, A. J.; Conte, G. *Liq. Cryst.* **2005**, 32, 667.
36. Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B.-K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2683.
37. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128.
38. Winstein, S.; Kosower, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4399.
39. Sun, Q.; Cai, S.; Peterson, BR. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetem fejezem ki Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi docensnek, témavezetőmnek a munkám során felmerülő elméleti és gyakorlati problémák megoldásában nyújtott segítségével és szakmai irányításáért.

Köszönettel tartozom Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak, segítőkész irányításáért, az elméleti és gyakorlati útmutatásaiért, és jó szándékú tanácsaiért.

Az NMR spektrumok felvételében nyújtott segítségével és a laboratóriumi munkák során adott szakmai tanácsaiért Kádár Zalán PhD hallgatót illeti köszönet.

Az MTT assay vizsgálatért és annak elméleti és gyakorlati elsajátításának lehetőségéért Dr. Zupkó István tanszékvezető egyetemi docensnek és Dr. Huber Judit PhD hallgatónak tartozom nagy köszönettel.

A tömegspektrometriai felvételekért Dr. Bartók Tibornak szeretnék köszönetet mondani.