



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék

Pályamunka

Ösztron hibrid származékok szintézise

KÉSZÍTETTE:

Kiss Anita

vegyész MSc II. évfolyam

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Schneider Gyula

professor emeritus

Dr. Wölfling János

tanszékvezető egyetemi tanár

Szeged

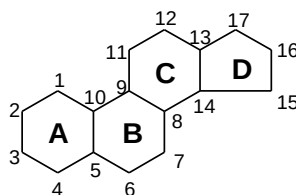
2014

Tartalomjegyzék

Bevezetés	1.
1. Irodalmi előzmények	6.
2. Célkitűzés	12.
3. Kísérleti eredmények tárgyalása	13.
4. Általános kísérleti rész	26.
5. Részletes kísérleti rész	27.
6. Összefoglalás	60.
Irodalomjegyzék	61.
Köszönetnyilvánítás	63.

Bevezetés

A szteroidok az élő szervezetben csaknem mindenütt előforduló, biológiai szempontból jelentős természetes szénvegyületek. A koleszterint, a vegyületcsoport első ismert tagját természetes forrásból 1815-ben kristályos formában izolálták. Az 1900-as évek elején sikerült a koleszterin és a rokon szerkezetű epesavak felépítését felderíteni. Kitűnt, hogy a korábban azonosnak hitt vegyületek különböznek ugyan egymástól, fő jellemzőjük azonban, hogy mindegyik vegyülettípus tartalmaz egy négygyűrűs, aliciklusos részt. A szteroidok általános szerkezete a perhidro-1,2-ciklopentano-fenantrén vázzal (1. ábra) jellemezhető¹:



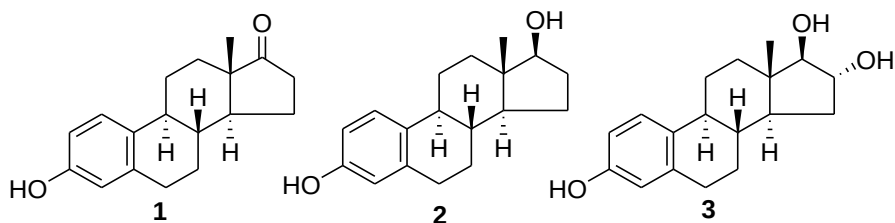
1. ábra. A szteránváz szerkezete és szénatomjainak számozása

A 10-es és a 13-as szénatomhoz szinte mindig metil csoport kapcsolódik, míg a 17-es szénatomhoz általában más csoportok, melyek erősen befolyásolhatják a vegyületek biológiai tulajdonságát.

A későbbi kutatások során felismerték, hogy a szterinek és epesavakon kívül a vegyületcsalád további típusokat is tartalmaz. Ezek felosztása a következő:

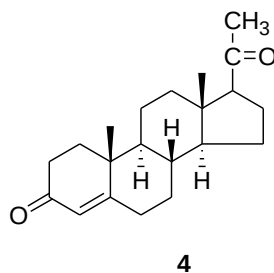
1. Szterinek (szteroid alkoholok)
2. Epesavak
3. Szívre ható glikozidok és varangymérgek
4. Szteroidszaponinok
5. Nemi hormonok: női nemi hormonok (ösztrogének, gesztagének), hím nemi hormonok (androgének)
6. Mellékvesekéreg-hormonok (kortikoszteroidok): glukokortikoszteroidok, és mineralokortikoszteroidok
7. Metamorfózis-hormonok (ekdiszteroidok)
8. Szteroidalkaloidok

A nemi hormonok a nemi funkciókat irányítják, így az emberi szervezetben kulcsfontosságúak a reprodukzív folyamatok szabályozásában. Szerkezetük felderítése az 1930-as évek elején valósult meg. Az emberi szervezetben a mellékvesében és a nemi hormonokat termelő szervekben képződnek. A női nemi hormonok az ösztrogének és a gesztagének a placentában és a petefészekben keletkeznek. Az emberi testben három ösztrogén-hatású vegyületet sikerült izolálni. Ezek az öszttron (1), az ösztradiol (2) és az ösztriol (3) (2. ábra). Ismert még két további ösztrogén hatású vegyület, az equilin és a equilenin, bár ezek biológiailag kevésbé aktívak. Ezek a vegyületek mind 19-nor szteroidok, tehát a 10-es szénatomon a metilcsoport hiányzik, az A-gyűrű aromás kötésrendszerű, a C és D gyűrű anellációja pedig *trans*:



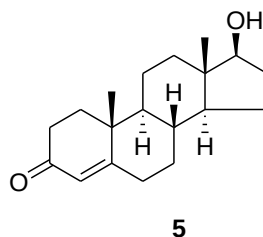
2. ábra. Az öszttron (1), az ösztradiol (2) és az ösztriol (3) szerkezeti képlete

A három ösztrán vázas vegyület közül az ösztradiol (2) rendelkezik a legerősebb biológiai hatással. Előállítás az öszttron (1) katalitikus hidrogénezésével történik. Egyetlen természetes gesztagén hormont ismerünk, amely a progeszteron (4) (3. ábra):



3. ábra. Progeszteron (4)

A hím nemi hormonok az androgének, a here intersticiális sejtjeiben termelődnek, legfontosabb képviselőjük a tesztoszteron (5) (4. ábra):



5

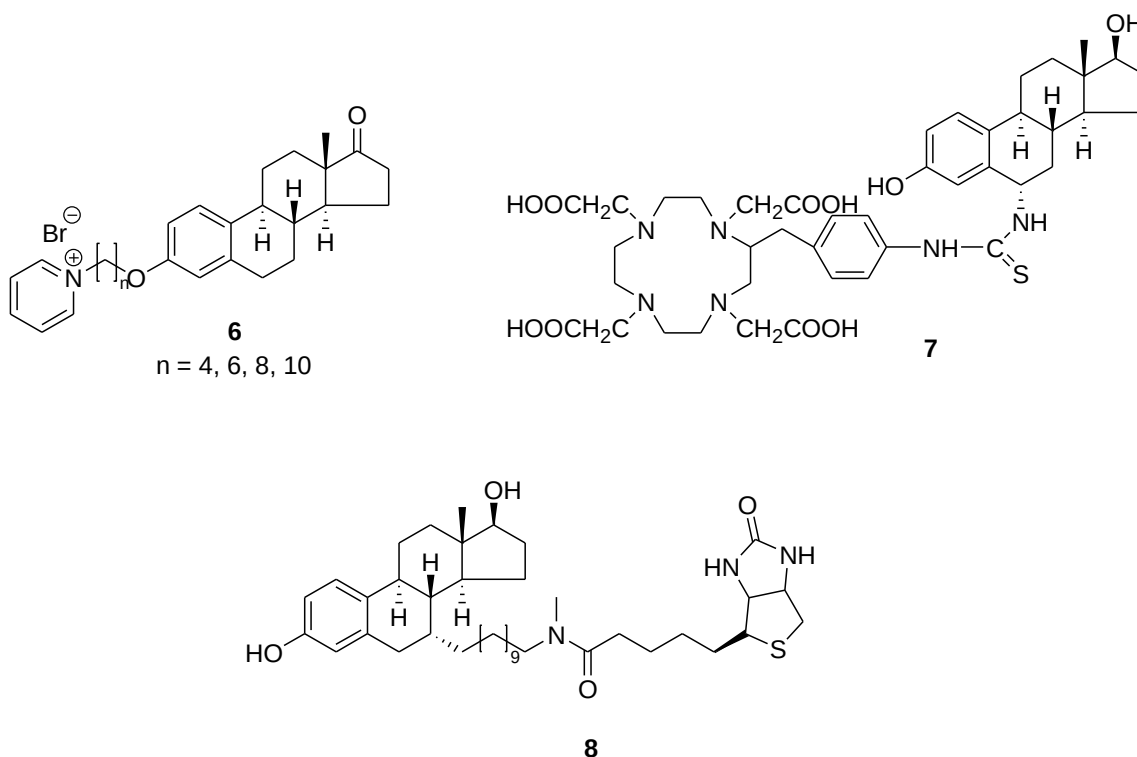
4. ábra. Tesztoszteron (5)

A különböző természetes vegyületek, vagy természetes és szintetikus vegyületek kombinálásával új „vezérvegyületeket” hozhatunk létre, amely módszer a gyógyszerkutatás lehetőségeinek eszköztárát szinte kimeríthetatlenné teszi. Ezáltal olyan hibrideket hozhatunk létre, melyek tulajdonságai jelentősen eltérhetnek a kiindulási származékoktól. A fontosabb természetes vegyületek köréből Mehta és Singh³, valamint Tietze és munkatársai⁴ számos példát ismertetnek ilyen vegyülettípusok szintézisére. Ezeknek a típusoknak az előállítása azért kiemelkedő fontosságú, mivel a szteroid képes átjutni a sejtmembránon és specifikusan kötődni a megfelelő receptorokon. Bizonyított, hogy az ösztront befogadni képes daganatok gyógyítására alkalmas citosztatikumok erősebb antiproliferációs hatást érnek el, ha azok ösztrom vivőmolekulához kapcsolódnak. A hatás érvényesülésének feltétele, hogy a szteroid és a másik molekula, vagy akár több molekula mindenképpen kovalens kötással kapcsolódjék. Ugyanakkor lehetnek közös molekularészeik, gyűrűik kondenzálódhatnak, illetve a kapcsolódás történhet oly módon is, hogy egyik molekula a másik szubsztituensének tekinthető. Ez utóbbit konjugátumoknak nevezzük, amelyek között számos farmakológiailag jelentős vegyület ismert⁵. Farmakológiai szempontból az egyik legígéretesebb kapcsolódási mód, amikor a molekulákat különböző hosszúságú, kovalens kötésű linkerekkel „összekötjük”.

1. Irodalmi előzmények

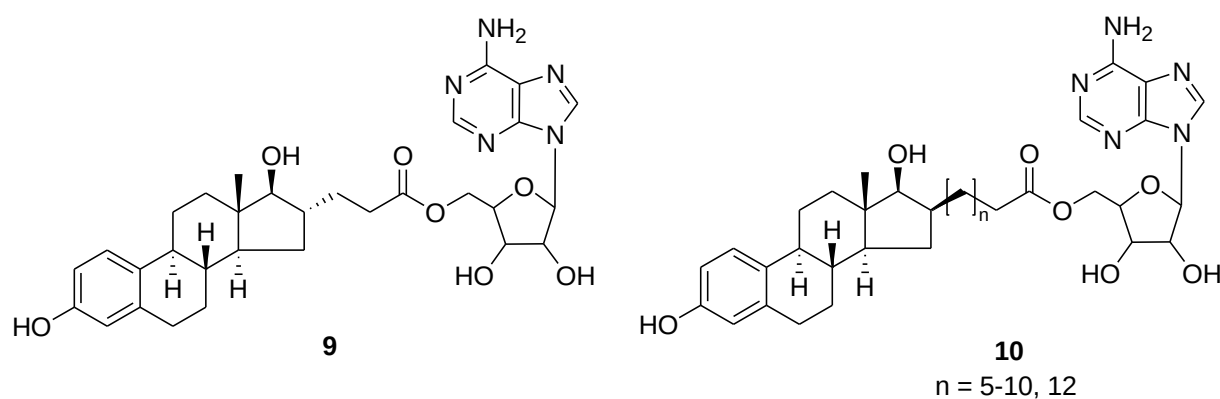
Ösztron-(ω -pirdíniumalkil)-étereket (6) (5. ábra) először Schönecker⁶ és munkatársai szintetizáltak, melyek figyelemreméltó antibakteriális és antiproliferatív hatást mutattak. Az ösztron 3-as helyzetben lévő hidroxilcsoportja mellett a 6-os szénatom is viszonylag könnyen támadható. Így Banerjee és munkatársai⁷ a 6-os szénatomhoz α -térállásban tiokarbamid alegységen keresztül DOTA (1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraecetsav) makrociklusokat kapcsoltak (7) (5. ábra). Mivel a DOTA a lantanidákkal komplexet képez, ezért az előállított hibrid radioterápiás szerként is alkalmazható.

Létrehoztak olyan biotin tartalmú hibridet (8) is, amelyben a szteránváz 7-es szénatomjához egy sav-amid kötést tartalmazó linkeren keresztül kapcsolódik a heterociklusos gyűrű, melynek az a biológiai hatása, hogy az élesztősejtek génexpresszióját aktiválja⁸ (5. ábra):



5. ábra. A- és B-gyűrűs származékok: ösztron-(ω -pirdíniumalkil)-éterek (6), az ösztradiol-DOTA hibridje (7) és az ösztradiol-biotin hibrid (8)

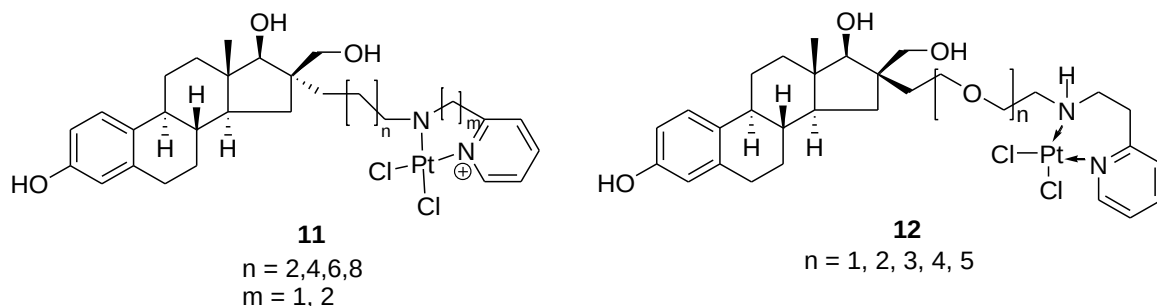
Poirier és munkatársai^{9,10} számos konjugátum és hibrid szintézisét valósították meg (6. ábra). Az ösztadiol 16-os szénatomjához α -térállásban adenozint kapcsoltak (**9**) (6. ábra). Az így kapott konjugátum kölcsönhatásba képes lépni a 17β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (17β -HSD) enzim kötőhelyével, mely a szervezetben az ösztadiol-ösztion átalakulását katalizálja. Az ismert 17β -HSD izomerek közül az 1-es típusú katalizálja a NAD(P)H által segített ösztion (**1**) ösztadiol (**2**) átalakulást, amely redukció meghatározó mitogén folyamat a szervezetben, elősegíti az emlőrák kialakulását. Ezért olyan vegyületeket próbálnak szintetizálni, melyek ezt az enzimaktivitást csökkentik, így az ösztadiol koncentrációját is csökkenteni lehet az emlőrákos sejtekben. E mellett még olyan ösztadiol-adenozin hibrideket is előállítottak, amelyek esetében az alapvázhoz különböző szénatomszámú linkerrel keresztül kapcsolódik az adenozin (**10**):



6. ábra. Ösztion-adenozin konjugátumok (**9**,**10**)

A Pt(II) központi fémiont tartalmazó vegyületek rákellenes hatása megkérdőjelezhetetlen, alkalmazásuk egyetlen hátránya a számos mellékhatás. Napjainkban a ciszplatint, a carboplatin-t, az oxaliplatin-t, nedaplatin-t, iobaplatin-t és a heptaplatin-t alkalmazzák terápiás célokra. A ciszplatin a DNS-molekulák guanin bázisainak N7-es helyzetébe interkalálódik. Több kutatás is folyik Pt(II)-tartalmú vegyületek és szteroidok (ösztion-származékok) kombinálásáról, annak érdekében, hogy a hormonfüggő betegségek (pl.: emlőrák) kezelhetőek legyenek (7. ábra). Gagnon¹¹ és munkatársai ösztion-platina(II)-hibrideket állítottak elő (**11**), melyek petefészek és méhnyakrák sejtek proliferációját nagymértékben gátolták. A linker azt a célt szolgálja, hogy a platint kötő piridil-rész könnyebben hozzáférjen a DNS-hez.

Provencher-Mandeville és kutatócsoportja¹² 17 β -ösztadiol-PEG-platina(II) hibridek (12) előállítását valósították meg öszttronból kiindulva 5 lépésben, 22%-os hozammal. A platina-vegyületet 1-5 szénatomot tartalmazó lánccal, linker segítségével kötik a szteroid vázhoz. A linkert bis-dijód-PEG láncként kapcsolják a szteroid 16-os szénatomjához Cs₂CO₃ reagenssel, THF oldószerben. Az első lépésben 2-(2'-aminoetil)-piridinnel, második lépésben K₂PtCl₄-dal reagáltatva a kívánt ösztadiol-hibrideket kapták. A szénlánc tagszámának változtatása az oldhatóságra nem volt hatással, ugyanakkor az MTT vizsgálatok során azt a szerekezet-hatás összefüggést tapasztalták az MCF-7 és az MDA-MB-231 emlőrákos sejtek esetében, hogy az 5 szénatomos linkert tartalmazó vegyületek IC₅₀ értékei kimagaslóak voltak, és a szénlánc hosszabbításával az IC₅₀ értékek is azonos léptékben növekedtek:

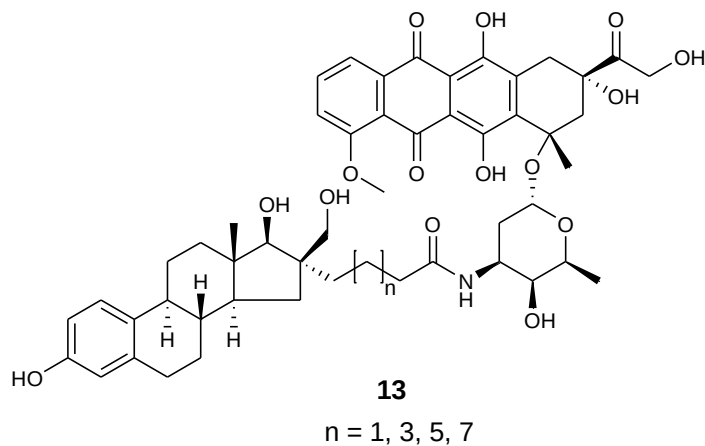


7. ábra. Az ösztadiol Pt(II) vegyületekkel alkotott hibridjei

Kemoterápiás szerként alkalmazhatnak alkilezőszereket¹³ (mustárnitrogének, nitrózureák, alkil-szulfonátok, Pt-tartalmú vegyületek); antimetabolitokat (purin és pirimidin analogonokat, folsav antagonistákat)¹⁴; citotoxikus antibiotikumokat¹⁵ (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin) és növényi eredetű szereket (topoizomeráz gátlók, Vinka alkaloidok, taxánok)¹⁶. Daganatterápiás szerként alkalmazhatnak továbbá hormonokat (aromatáz gátlók, GnRH analogonok, szelektív ösztrogén receptor modulátorok, antiandrogének, progeszteron analogonok), valamint nagy dózisban E- és C-vitamint, illetve celluláris szabályozókat is.

Napjainkban a legtöbb rákos megbetegedés a nőket érinti. Az emlőrák a világon a legtöbbször diagnosztizált egyben a legtöbb halált okozó megbetegedés. Kezelésére a doxorubicin (DOX) kemoterápiás szerrel van lehetőség, mely a DNS-sel komplexet képezve, interkalálódva annak bázispárjai közé, megakadályozza a DNS és RNS szintézisét az S-fázisban (osztódási fázis)¹⁷.

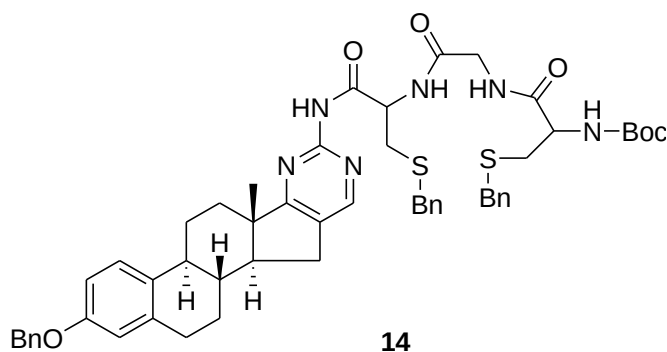
Korábban már történt kísérlet doxorubicin-, daunorubicin-, antraciklin-ösztroon hibridek létrehozása, de az antiproliferációs vizsgálatok során nem mutattak biztató eredményt, mert a szteránváz 3-as és 17-es helyzetű szénatomján végezték a változtatásokat. Később bebizonyosodott, hogy éppen a 3-as és a 17-es helyzetben lévő funkciók lépnek kölcsönhatásba az ösztrogén-receptorral, ezért ezeken nem célszerű változtatást végezni. Ugyanakkor Saha és munkatársai¹⁸ az ösztradiol 16-os szénatomján α -térállásban olyan linkert alakítottak ki, mely karboxilcsoportban végződött, amely lehetőséget kínált doxorubicin aminocsoportjával egy savamid kötés létrehozására a **(13)** (8. ábra). A kényes kapcsolási reakciót DCC (diciklohexil-karbodiimid) és HOBT (1-hidroxibenzotriazol) reagensekkel végezték:



8. ábra. Ösztradiol-DOX hibrid (13)

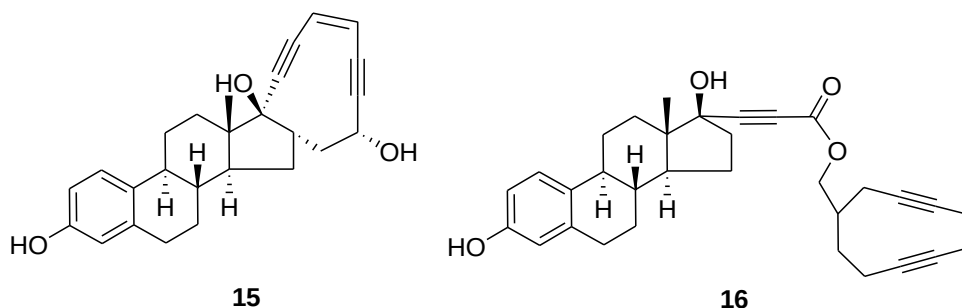
A vegyületek antiproliferációs vizsgálata után, azt a szerkezet-hatás összefüggést tapasztalták, hogy ez esetben éppen a rövid (<5) szénláncú linker az előnyös, ellenkezően a Pt-tartalmú szteroid hibridek esetével^{12,19-22}, melyeknél a szénlánc hosszával nőtt az citotoxikus hatás.

Thiemann és munkatársai²³ az ösztronból kiindulva egy 4 lépéses szintézissort követően ösztrano[17,16-e]pirimidineket (**14**) kaptak (9. ábra):



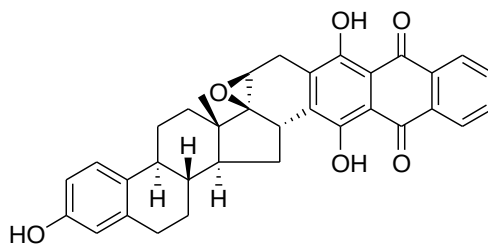
9. ábra. A (Cys-gly-cys)-ösztra-1,3,5(10),16-tetraeno[17,16-e]-2'-aminopiridin védett származéka

Az irodalomban ismert, hogy az emlőráksejtek számos ösztrogén-receptort tartalmaznak, továbbá az éndiinek potenciális kettősgyök-prekurzorként erős citotoxikus hatást mutatnak. Ezek alapján törekedtek az ösztramicinek szintézisére^{24,25}. Az ösztramicinek ösztradiol alapvázsal rendelkeznek, amely D-gyűrűjéhez egy tíztagú, többszörösen telítetlen E-gyűrű kondenzálódik (**15**) (10. ábra). Ismert olyan szteroid-éndiin is²⁶, mikor az éndiin az ösztradiol 17-es szénatomjához kapcsolódik (**16**):



10. ábra. Kondenzált D/E vázas ösztramicin (**15**) és ösztramicin konjugátum (**16**)

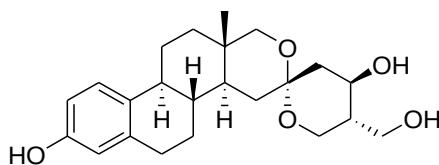
Számos alegység kapcsolható a szteránvázhoz, így lehetőség van az antrakinon egység alkalmazására is. Az ilyen típusú hibrid vegyületeket napjainkban nagy számban állítják elő, mivel nagyfokú biológiai aktivitásúak, daganatellenes hatást fejtenek ki az emberi szervezetben. Ilyen szerkezetű molekula az ösztrarubicin (**17**), amely az ösztronnak az antrakinonnal alkotott hibridje (11. ábra). A nyolclépéses szintézisút kulcslépése a triciklusos epoxi-tetronnak Diels-Alder reakcióval való kapcsolása a szteroidhoz²⁷:



17

11. ábra. Az ösztrarubicin

A (–)-talaromicin a természetben előforduló mikotoxin. A Szerves Kémiai Tanszék Szteroid Csoporta korábban előállított^{28,29} egy ösztron-(talaromicin-B)-hibridet (**18**) (12. ábra). Az előállítás kiindulási vegyülete egy D-szekoszteroid volt, amely lehetőséget adott az *O*-benzoil-diformil-etilacetáttal kivitelezhető intermolekulás Diels-Alder reakcióra, amely az átalakítás kulcslépése volt. A származékok közül a leghatékonyabb (**18**) a ciklofoszfamiddal összemérhető IC₅₀ értéket mutatott humán tüdőrák sejteken (A 549):



18

12. ábra. Az ösztron-(talaromicin B)-hibrid (18)

2. Célkitűzés

Munkánk célja új típusú, biológiailag aktív ösztromon hibrdek szintézise.

A hibrdek kialakításánál azt a célt követjük, hogy a „vezérmolekula” maga aktív antiproliferatív tulajdonsággal rendelkezék. A linker kialakítását követően ugyancsak biológiailag aktív molekulákkal kívánjuk a hibrd molekulát felépíteni.

Első lépésként a 16 β ,17 β -epoximetilén-ösztromon-3-éterek különböző α,ω -diolokkal történő gyűrűnyitásokor egy több szénatomos linkert terveztünk kiépíteni, amelyekkel az L-aszkorbinsav és szalicilsav alkilezhető.

Az ω -hidroxialkil-származékok további átalakításával, így a hidoxilcsoport azidocsoportra történő cseréjével lehetőséget kínálkozik Cu(I)-sók által katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókra. Ezek az átalakítások a láncvégi 1,2,3-triazolok kialakítását eredményezik.

A terminális azidocsoport megfelelő körülmények között aminná redukálható, amely csoport a különböző szerkezetű karbonsavakkal, alkalmas kapcsoló reagens segítségével láncvégi szteroid-karbonsav-amid hibrdekhez vezet.

További célunk, hogy az előállított vegyületek szerkezetét NMR spektroszkópia alkalmazásával egzakt módon igazoljuk.

A vegyületek hatástani vizsgálata folyamatosan történik az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében.

3. Kísérleti eredmények tárgyalása

3.1. Az ösztrom hibrid származékok szintézisének módja

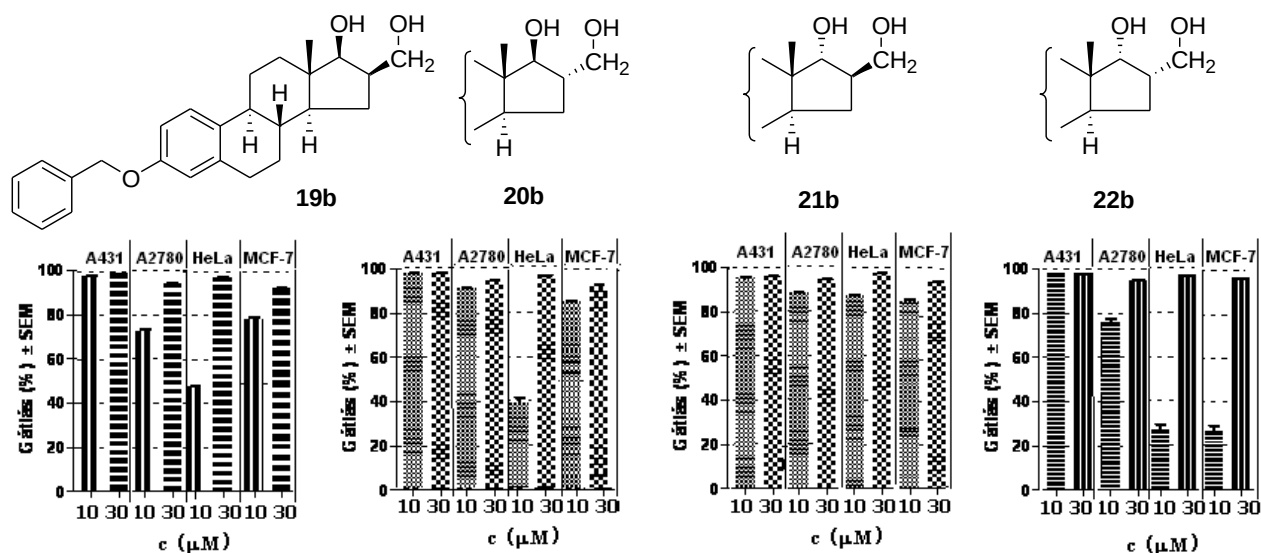
A biológiailag aktív hibrid molekulák kialakításának három lehetősége ismert az irodalomban.

1. Két különböző molekula gyűrűinek kondenzálódása.
2. A különböző molekulák egy σ -kötéssel történő egyszerű kapcsolása.
3. Két, vagy több molekula különböző szénatomszámú linkerrel történő összekapcsolása.

Munkánk során ez utóbbiként említett módszert alkalmaztuk. Célul tűztük ki, hogy az önmagában is jelentős biológiai hatással rendelkező ösztrom származékokat ugyancsak ismert hatású kisebb molekulákkal kapcsoljuk. A két molekula összekötése ugyanakkor nem közvetlenül, hanem 2-4 szénatomszámú linker közbeiktatásával történik.

Választásunk a már korábban előállított és ismert konfigurációjú 3-metoxi- és 3-benziloxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxioesztromra (**19a,b**) esett. A kisebb molekularészként az L-aszkorbinsavat, a szalicilsavat, aromás karbonsavamidot, valamint 2,3,4-szubsztituált triazolt használtunk fel.

A 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxioesztrom diasztereomerek (**19b**, **20b**, **21b**, **22b**) jelentős antiproliferatív hatással rendelkeznek (13. ábra):



13. ábra. A 3-benziloxi-16-hidroximetil-17-hidroxioesztrom diasztereomerek antiproliferatív hatása A431 (bőrlaphámrák), A2780 (petefészekrák), HeLa (méhnyakrák) és MCF-7 (emlőrák) sejtvonalak esetében

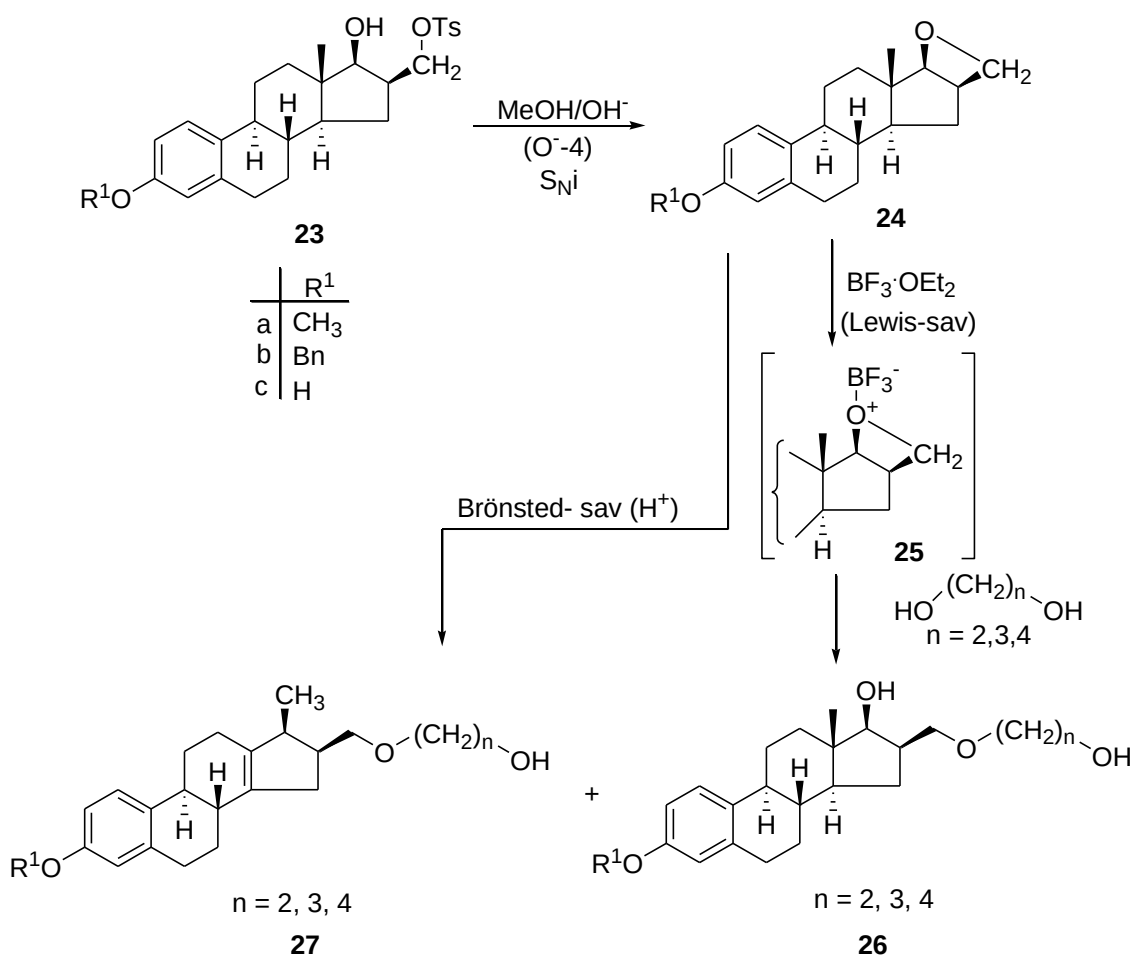
A négy vegyület közül a 16 β ,17 β -izomer (**19a,b**) alkalmas a D-gyűrűhöz kapcsolódó különböző szénatomszámú linkerek kialakítására.

Az előállítás első lépése a 3-metoxi-, illetve 3-benziloxi-16 β -hidroximetil-17 β -hidroxiosztronnak (**19a,b**) piridinben, *p*-tolilszulfonilkloriddal történő szelektív 3-metoxi-, illetve 3-benziloxi-16 β -*p*-tolilszulfoniloximetil-17 β -hidroxiosztron (**23a,b**) képzése. A reakció 0 °C-on történő kivitelezése visszaszorítja a nem kívánatos ditozilát keletkezését.

A monotozilát (**23a,b**) metanolos közegben NaOCH₃ jelenlétében gyors átalakulással a 3-metoxi-, illetve 3-benziloxi-16 β ,17 β -epoximetilén-ösztroonná (**24a,b**) alakul át. Az intramolekulás reakció tipikus szomszédcsoport részvétellel lejátszódó folyamat. A reakció jellemzése a Winstein által megadott (G-n) általános szimbólum szerint (O⁻-4) képlettel írható le. Az általános szimbólumban a „G” jelenti az atomot, vagy atomcsoportot, amely az intramolekulás folyamatba „beleszól”, „n” pedig a keletkezett gyűrű tagszámát.

Az így képződött, D-gyűrűhöz kondenzált négytagú gyűrűs éter (**24a,b**) alkalmas szinten ekvivalensnek bizonyult a különböző tagszámú linkerek kialakítására. Az előállítás alapjául az a felismerés szolgált, hogy a BF₃·OEt₂ a gyűrűs éterrel oxónium-komplexet képez (**25a,b**), amely alkoholokkal, így az etilén-glikollal, 1,3-propándiollal, illetve 1,4-butándiollal a 16 β -(2'-oxa)- ω -hidroxialkil szteroidokhoz (**26**) vezet. A folyamatot kis mértékben *Wagner-Meerwein* átrendeződés is kíséri, amennyiben a komplex felnyitása a C-17-es szénatomon következik be.

Amennyiben a felnyitási reakciót Lewis-sav helyett *Brönsted*-savval végezzük, úgy teljes egészében az átrendeződött termék, a 16 β -(2'-oxa)- ω -hidroxialkil-17 β -metilösztro-1,3,5(10)13(14)-trién-3-éter (**27a,b**) képződik (14. ábra):



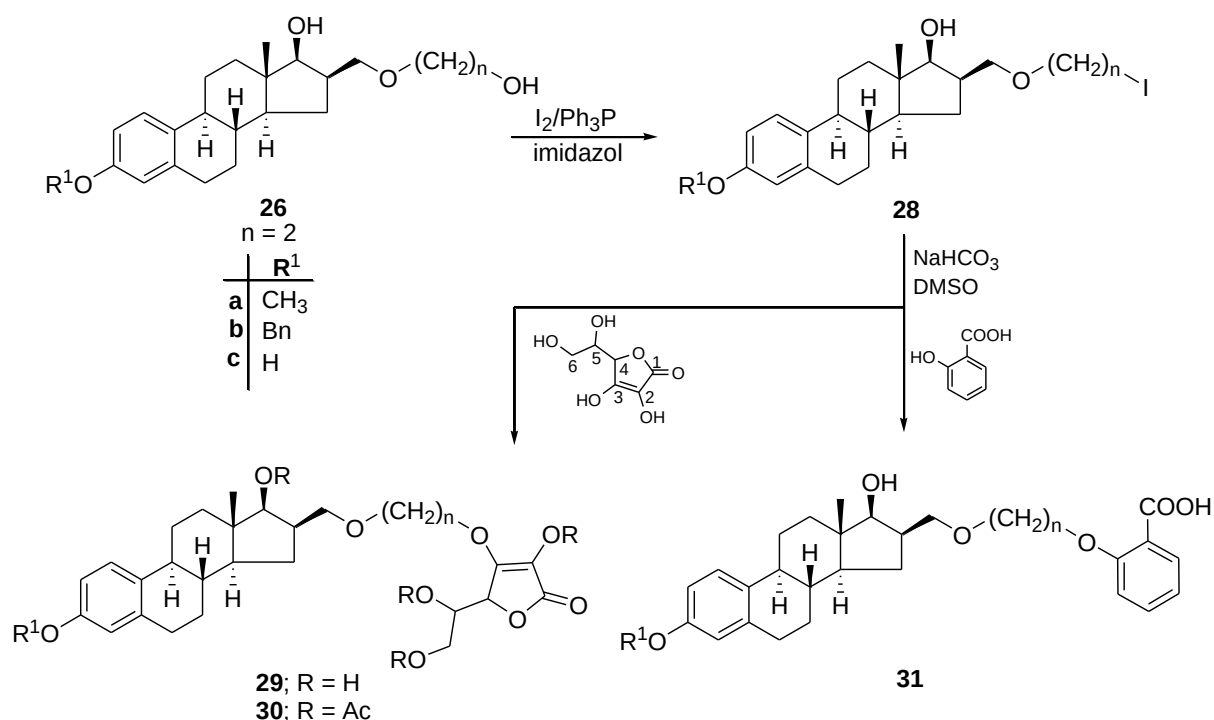
14. ábra. A 3-metoxi-, illetve 3-benziloxi-16β,17β-epoximetilén-öszttron előállítása és a linkerképzés

A kialakított ω-hidroxi-linker molekulák (**26a,b**) az Appel-reakció kísérleti körülményei között jóddal, trifenilfoszfán és imidazol jelenlétében a megfelelő láncvégi jódvegyületté (**28a,b**) alakíthatók.

Kísérleteink során a 3-metoxi-, és a 3-benziloxi-16β-(2'-oxa-4'-jód)butil-ösztro-1,3,5(10)-trién-17β-olt (**28a, 28b**) készítettük el.

A szteroid hibrid molekula kialakításával azt a célt tűztük ki, hogy az összekapcsolt molekularészek mindegyike biológiai hatással rendelkezzen.

Így esett a választás az aszkorbinsav (2-dezoxi-2-keto-L-glukonsav γ-lakton), amely éndiol formája alkilezhető a szteroid-linker jódvegyülettel (**28a,b**). Ugyancsak alkilezhető a szalicilsav hidroxil funkciója (15. ábra):



15. ábra. Szteroid-aszkorbinsav (28, 29) és –szalicilsav (30) hibridek előállítása

Az aszkorbinsav biológiai hatása vitathatatlan. Szerkezetéből következően erős redukálószerként viselkedik, megköti az aktív oxigén részeket és a szabad gyököket.

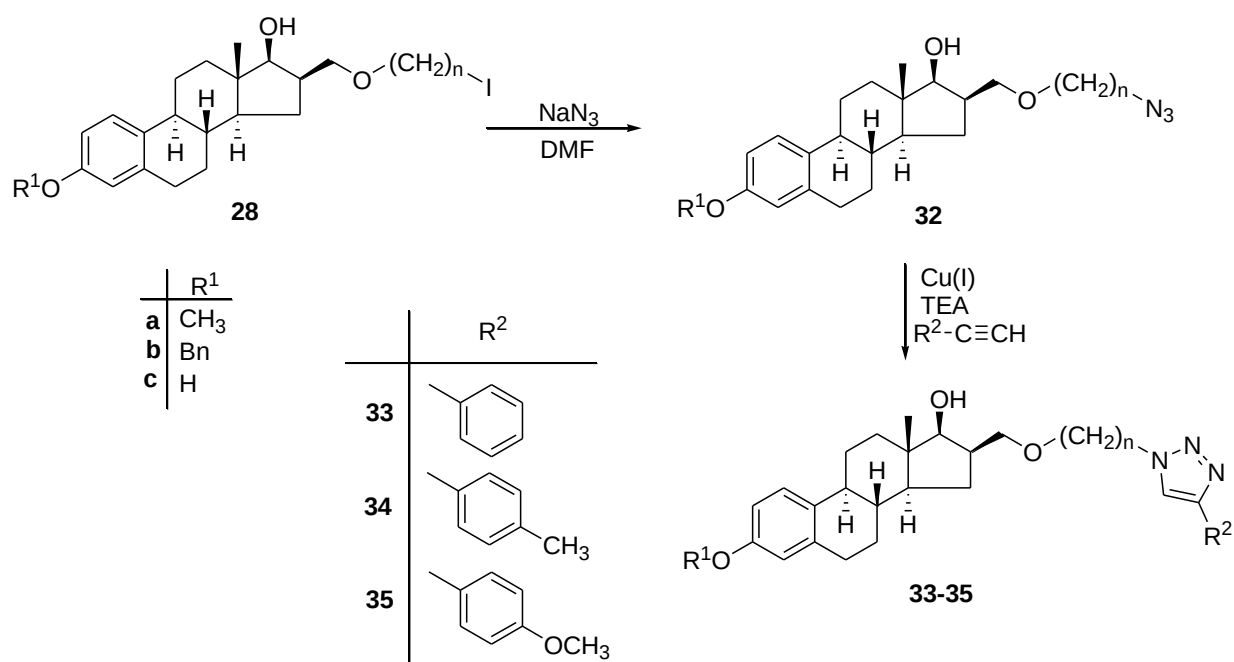
Az 1970-es években irányult az érdeklődés az aszkorbinsav felé, amely számos ráksejtvonalon jelentős antiproliferatív hatást fejt ki.

A szteroid-jód-linker vegyület (**28a,b**) dimetil-szulfoxidban (DMSO), NaHCO_3 jelenlétében $60\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten képes az aszkorbinsav 3-as hidroxil funkcióját szelektíven alkilezni. A kapott 3-metoxi-, és 3-benziloxi-16 β -[2'-oxa-4'-(-aszkorbin-3''-il)]butil-17 β -hidroxizsitra-1,3,5(10)-trién (**29a,b**) jó termeléssel képződött. A vegyület (**29a,b**) szerkezetét tetraacetátjának (**30a,b**) NMR spektrumával bizonyítottuk.

Hasonló módon végeztük a szalicilsav alkilezését. A kapott 3-metoxi-, és 3-benziloxi-16 β -[2'-oxa-4'-(szalicil-2''-il)]butil-17 β -hidroxizsitra-1,3,5(10)-trién (**31a,b**) szerkezete egyértelműen bizonyítható volt.

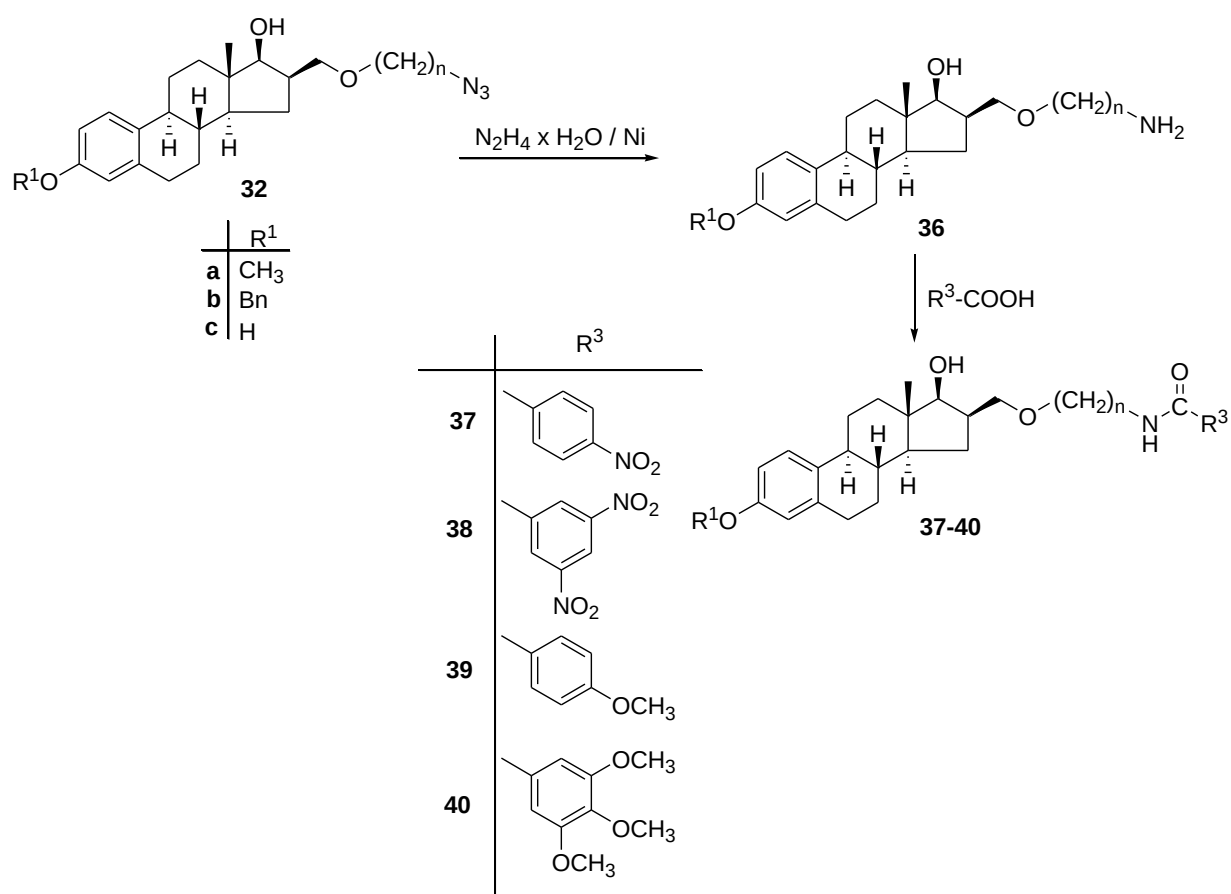
A 3-metoxi-, és a 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-jód)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**28a,b**) NaN₃-dal végzett cserereakciójával a megfelelő láncvégi azido-linkerhez (**32a,b**) jutottunk. Az azidocsoport lehetőséget jelent a láncvégi heterociklusok kialakítására. Így a (**32a,b**) vegyületek alkil-, aril- és szubsztituált aril-acetilénekkal az 1,3-dipoláris cikloaddíció kísérleti körülményei között ω -szubsztituált 1,2,3-triazolokhoz (**33a,b–35a,b**) vezet.

A szteránvázhoz közvetlenül kapcsolódó szubsztituált triazolok jelentős része az irodalom tanúsága szerint figyelemreméltó antiproliferációs hatást mutatnak (16. ábra)³⁰:



16. ábra. A jód-azid csere, valamint a klikk-reakció termékei

A 3-metoxi-, és a 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-ösztira-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**32a,b**) láncvégi azidocsoportja hidrazin-hidráttal, Raney-Ni jelenlétében aminocsoporttá redukálható anélkül, hogy a molekula többi része károsodnék. Az így keletkező 3-metoxi-, és a 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztira-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (**36a,b**) aromás és szubsztituált aromás karbonsavakkal DCC (diciklohexil-karbodiimid) és e vegyület származékával, EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid), valamint más kapcsolóreagensek (HOBT, HBTU) jelenlétében láncvégi savamidok (**37a,b–40a,b**) képződnek (17. ábra):

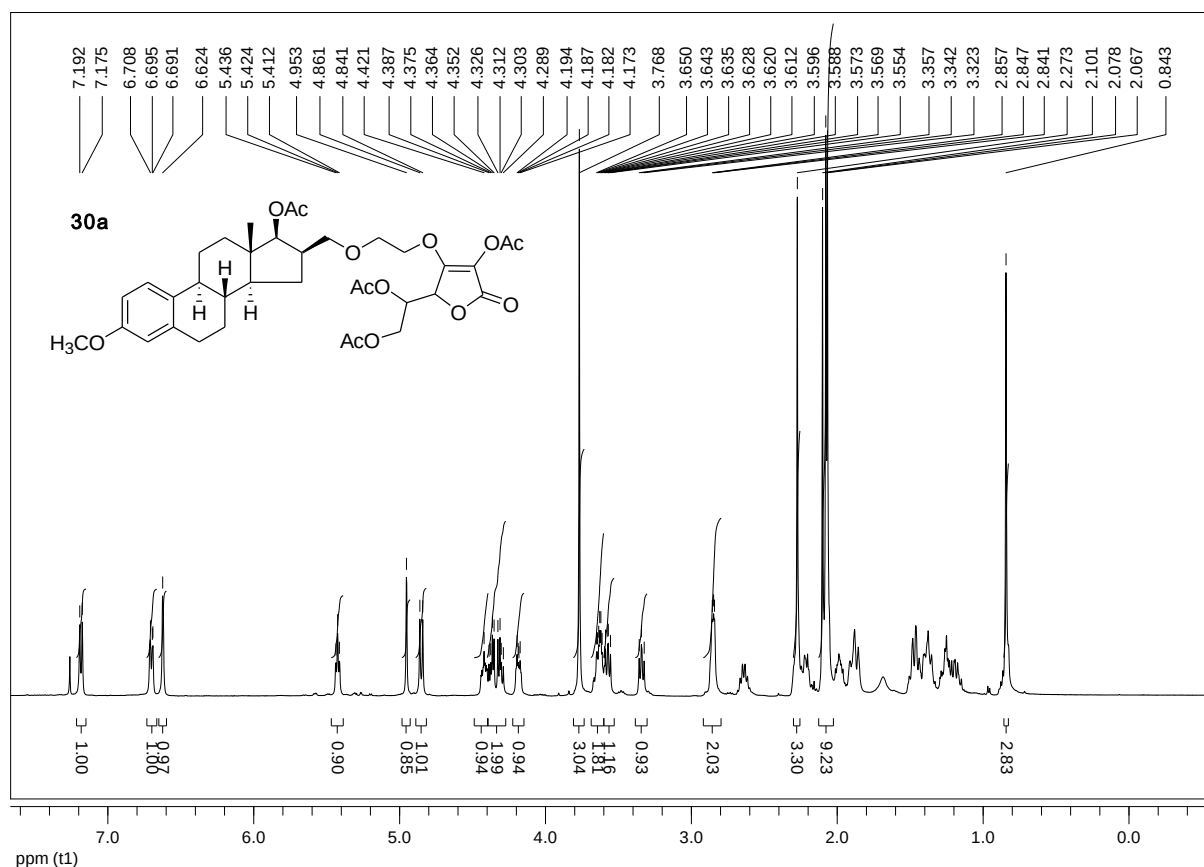


17. ábra. A savamid származékok képzése

3.2. Az előállított vegyületek szerkezetének bizonyítása

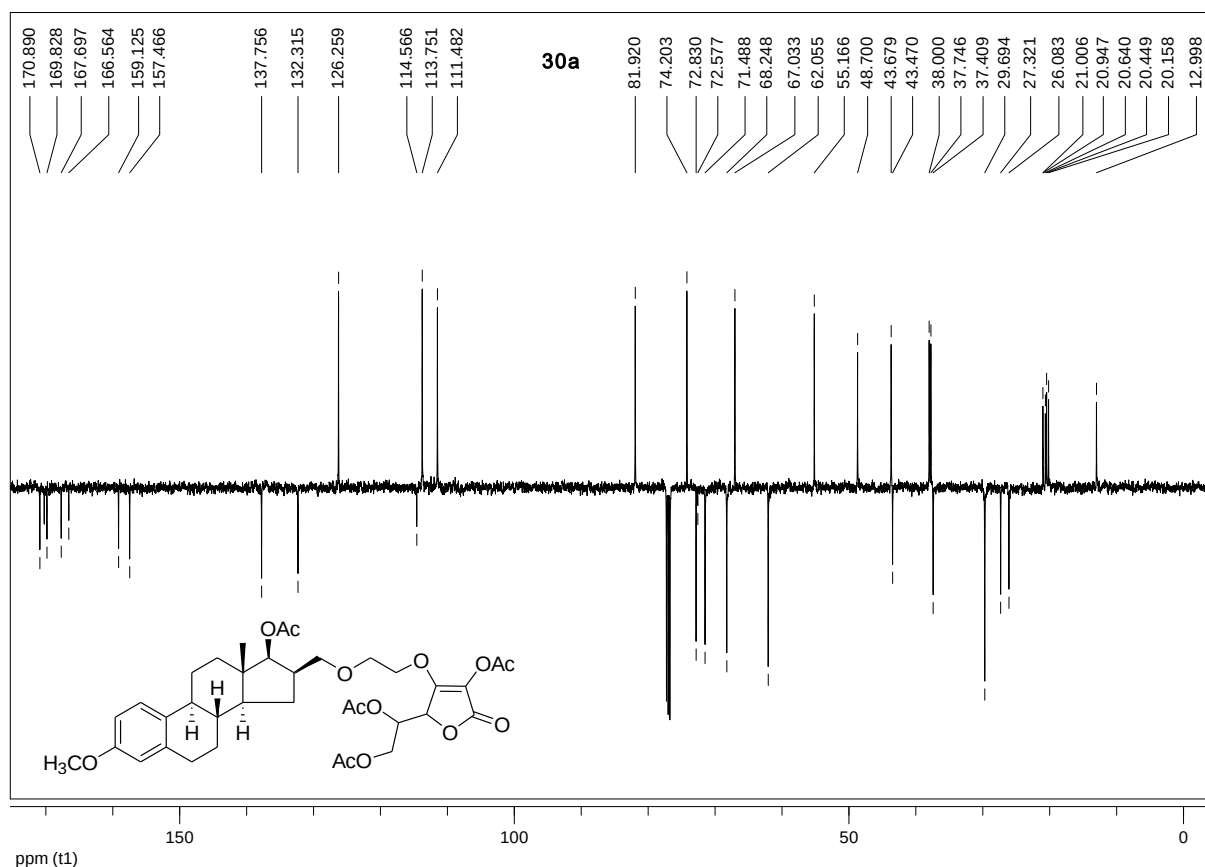
Az előállított vegyületek szerkezetének bizonyításához elengedhetetlen volt a ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok felvétele.

Az alábbi 18. ábrán a **30a** vegyület ^1H -NMR spektruma látható, mely a 3-metoxi-16 β -[2'-oxa-4'-(-aszkorbin-3''-il)]butil-17 β -hidroxi-ösztira-1,3,5(10)-trién tetraacetátjának szerkezetét igazolja. A szteránvázra jellemző jelek mellett megjelenik, a tetraacetát forma 4 db metilcsoportjának hármas intenzitású jelei 2 ppm közelében, illetve 3 és 5 ppm között 10 db proton jele látszik, melyből 6 db a 3 db linkert alkotó metiléncsoport 2-2 protonja, a maradék 4 db proton az aszkorbinsav szerkezetéből adódik.



18. ábra. A **30a** jelű vegyület ^1H -NMR spektruma

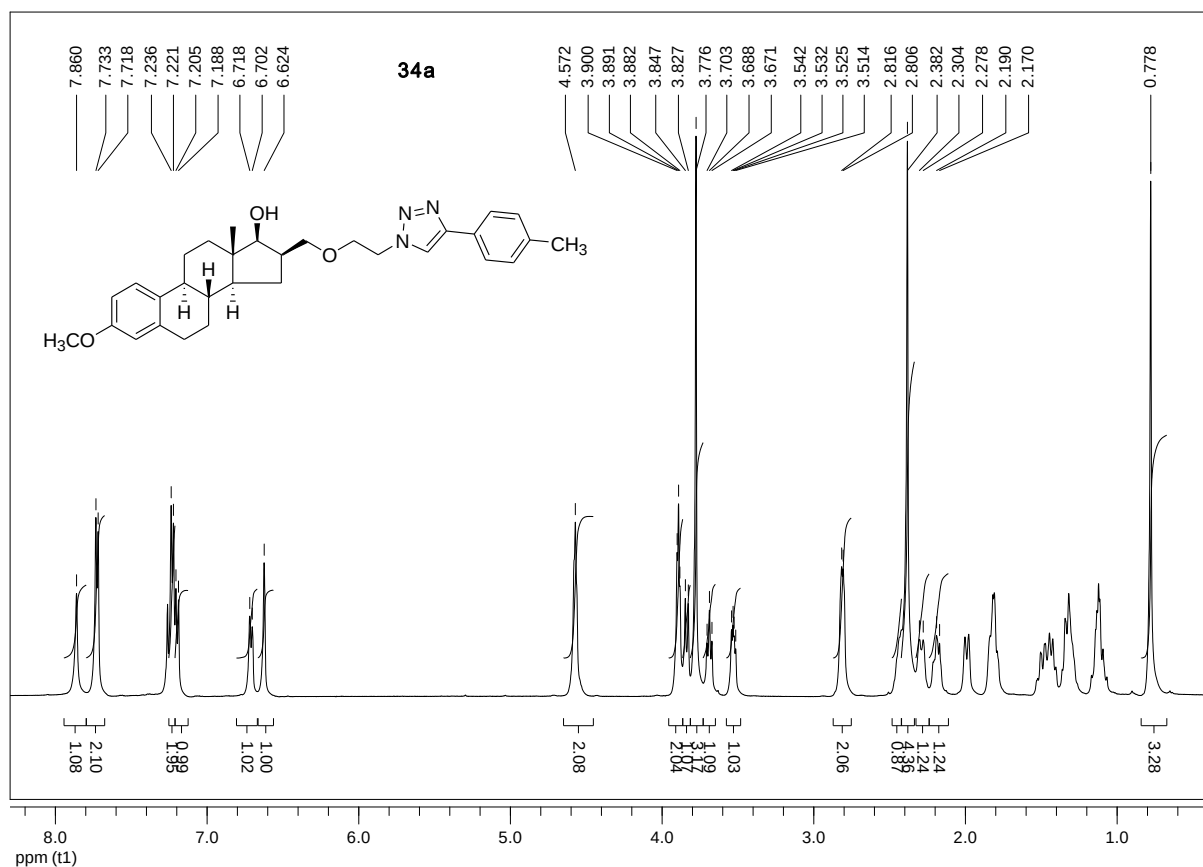
A ^{13}C -NMR spektrum jelenti a további bizonyítékot. Így a megfelelő számmal és előjellel láthatók az adott atomok jelei. A tetraacetát 4 db metilcsoportja 20 ppm-nél egyértelműen látszódik (19. ábra):



19. ábra. A 30a jelű vegyület ¹³C-NMR spektruma

A szalicilsav-egységet tartalmazó vegyület (**31a**) ¹H-NMR spektrumában a karboxilcsoport savas protonja jól látszik a nagy kémiai eltolódásnál.

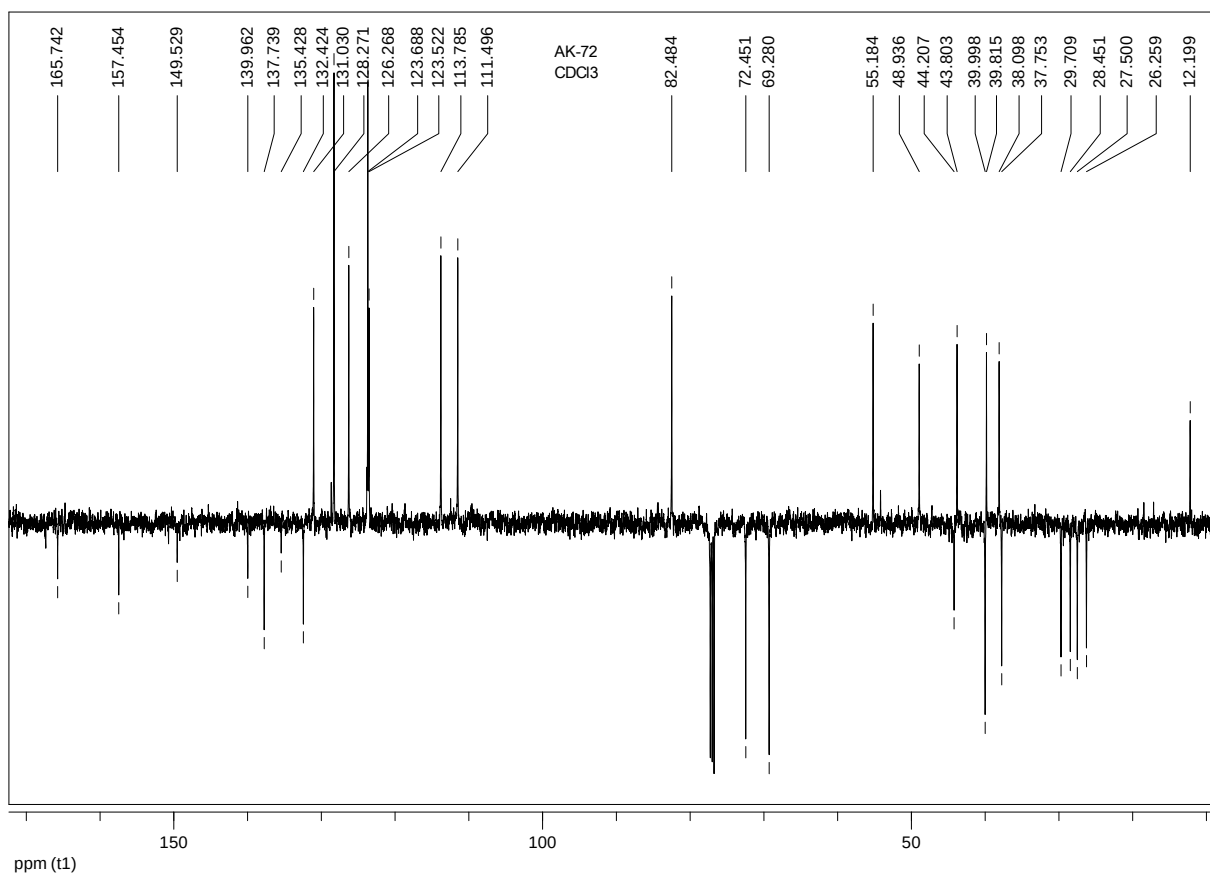
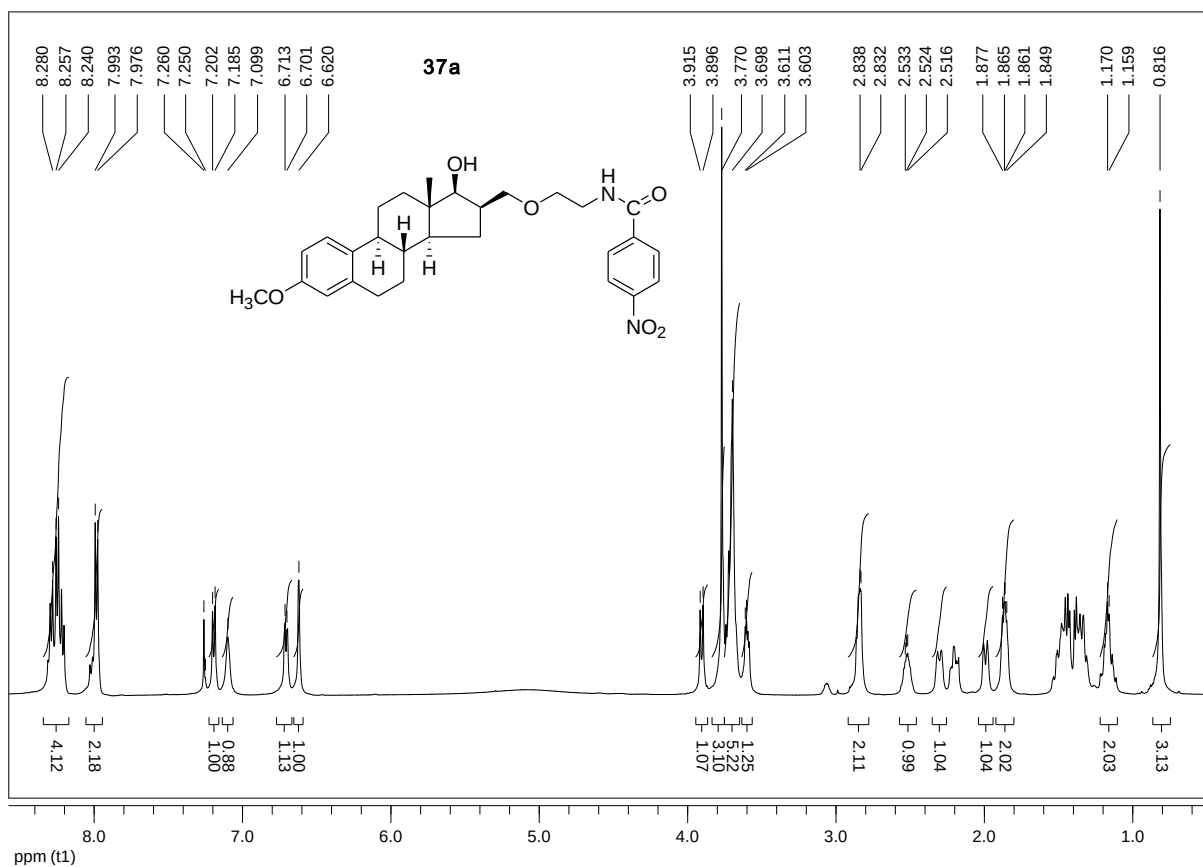
Ugyanakkor a ¹³C-NMR spektrumban a karboxil csoport kvaterner szénatomja is megjelenik, annak bizonyítékául, hogy az alkilezés a szalicilsav orto-helyzetű hidroxilcsoportján történt, nem pedig a karboxilcsoport észteresítése játszódott le.



20. ábra. A **34a** jelű vegyület ¹H-NMR spektruma

A **34a** jelű vegyület ¹H-spektrumán (20. ábra) jól látszik a triazol-gyűrűhöz kapcsolódó *p*-tolil metilcsoportja 2,38 ppm-nél. Az aromás régióban 8 db proton jele látszik, mely megfelel az A-gyűrű 3 protonjának, a *p*-tolil rész 4 db protonjának valamint a triazol gyűrű egyetlen protonjának jele. Szerkezetbizonyító erejű szintén, hogy a linker protonjai látszódnak a 3-5 ppm közötti tartományban.

A ¹³C-NMR spektrumon a megfelelő számú és előjelű jelek láthatóak, amelyek alátámasztják a vegyület szerkezetét.



21. ábra. A 37a jelű vegyület ¹H- és ¹³C-NMR spektruma

A savamid származékok esetében szerkezetbizonyító értékű a savamid kötés NH-csoportjának jele a ^1H -spektrumban, valamint a karbonil szénatom jelenléte nagy kémiai eltolódás értéknél a ^{13}C -NMR spektrumban. A **37a** jelű vegyület a *p*-NO₂-csoportot hordozó hibrid, ^1H -NMR spektrumán 7,09 ppm-nél látható az NH-csoport jele (21. ábra), az aromás régióban pedig a megfelelő számú jel.

Ugyanezen vegyület ^{13}C -spektrumán (21. ábra) a karbonil szénatom jele 165 ppm-nél jelentkezik.

Az itt bemutatott példák az általunk előállított vegyületek jellegzetes kémiai eltolódásait mutatják. Az összes, be nem mutatott vegyület (**24a,b–40a,b**) szerkezetét is NMR-spektrumaik alapján igazoltuk.

3.3. Hatástani vizsgálatok

A sikeresen előállított és izolált termékeket biológiai tesztelésnek vetették alá. Az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében négy humán ráksejtvonalon vizsgálták vegyületeink sejtprolifерáció gátlását. Az alábbi sejtvonalakon folyt a tesztelés: HeLa (méhnyakrák), A2780 (petefészekrák), A431 (bőrlaphámrák), MCF-7 (mellrák).

Az MTT vizsgálat lényege, hogy a sejteket először 37°C hőmérsékletű, 5% CO₂ tartalmú atmoszférában növesztik, majd 96 lyukú mikrotiter lemezre telepítik őket, kb. 5000 sejtet lyukanként. Az inkubációs periódus (24 óra) eltelte után a mintáink DMSO-os törzsoldatából (10 mM) 1-, 3-, 10-, 30- μmol/dm³ koncentrációjú oldatokat készítettek, majd ezen koncentrációkban vitték fel őket a rákos sejtvonalakra. Újabb 72 órás inkubációs periódust követően 44 μL MTT-festéket [(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium-bromid] 5 mg/mL koncentrációban tartalmazó oldatot adtak a sejtekhez. A metabolikusan aktív sejtek endocitózissal felveszik az MTT-festéket és a mitokondriális dehidrogenáz enzimeik lila formazán kristályokká alakítják át. A képződő formazán kristályokat feloldották 100 μL DMSO-ban és meghatározták az oldatok abszorbanciáját 545 nm hullámhosszon ELISA reader segítségével. Minél kisebb abszorbanciát mértek, annál nagyobb volt a vegyületeink sejtosztódást gátló hatása. Szigmoid dózishatás görbét illesztettek a mért pontokra, és a GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software; San Diego; USA) segítségével kiszámolták az anyagaink IC₅₀ értékeket. Az anyagok proliferáció gátlás százalékát nem csak egy kontroll populációhoz (kezeletlen sejtek) képest határozták meg, hanem egy a gyógyászatban használatos rákellenes szerhez, a ciszplatinhoz viszonyítva is.

A legmarkánsabb antiproliferatív hatást az összes ráksejtvonalon a kiindulási 16β-hidroxi-metil (**19–22**) származékok közül az ösztrol-3-benziléterek mutatták, koncentrációtól függetlenül. Az ösztrol-3-metiléterek viszont nem mutattak kiemelkedő citosztatikus hatást. Ezzel szemben a linker kialakításával, 16β-(ω-hidroxi-alkil)-oximetil-ösztrol-3-éterek (**26a,b**) elvesztették apotens biológiai aktivitásukat, de amint a hibrid vegyület létrejött (**30a,b–31a,b; 33a,b–35a,b; 37a,b–40a,b**), újra aktívabbakká váltak. Egyes származékok (**30b, 37a**) erős citotoxikus hatással rendelkeznek az eddig elvégzett vizsgálatok alapján (1. táblázat).

A 3-metoxi-, és a 3-benziloxi-16β-[2'-oxa-4'-(-aszkorbin-3''-il)]butil-17β-hidroxi-ösztrol-1,3,5(10)-trién tetraacetát (**30a,b**) és a 3-metoxi-, és 3-benziloxi-16β-[2'-oxa-4'-(-szalicil-2''-il)]butil-17β-hidroxi-ösztrol-1,3,5(10)-trién (**31a,b**) közül kiemelkedik a **30b**jelű

vegyület (22. ábra), amelynek IC_{50} értéke az A2780-as ráksejtvonalon ($5,8 \mu M$) megközelíti acisziplatinét ($0,7 \mu M$).

Az 1,3-dipoláris cikloaddícióval előállított heterociklusos gyűrűt tartalmazó (33a,b–35a,b) hibridek közül a 34a,b jelű *p*-tolil-származék mutatta a legerősebb antiproliferatív hatást, de ez nem mutatkozott olyan kiemelkedőnek, mint a többi vegyület (30b, 37a).

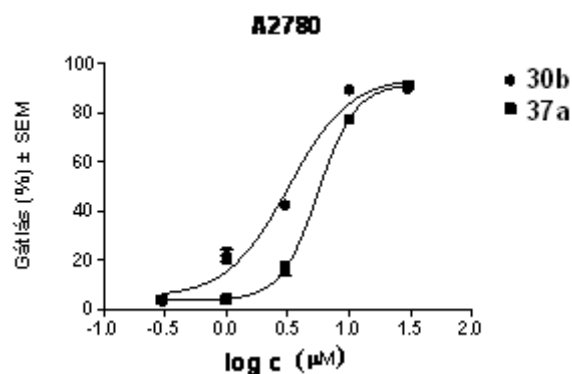
A savamid származékok közül a *p*-NO₂ csoportot tartalmazó vegyület (37a) mutatta a legerősebb citosztatikus hatást, IC_{50} értéke A2780-as ráksejtvonalon $3,5 \mu M$.

Megállapítható, hogy vegyületeink az A2780-as petefészekráksejteken bizonyultak a leghatékonyabbnak.

Célvegyületeink további ráksejtvonalakra gyakorolt hatásának vizsgálata folyamatban van.

1. táblázat. A 30a, 30b, 31b, 33b, 34b, 37a, 37b jelű vegyületeink gátlásszázalékai A278a, MCF-7, HeLa, A431 ráksejtvonalak esetében

	A2780		MCF-7		HeLa		A431	
	10 μM	30 μM	10 μM	30 μM	10 μM	30 μM	10 μM	30 μM
30a	$19,5 \pm 0,4$	$80,0 \pm 0,5$	$19,7 \pm 1,1$	$79,8 \pm 0,3$	$26,5 \pm 0,8$	$43,6 \pm 1,5$	$17,7 \pm 1,2$	$42,1 \pm 0,3$
30b	$38,0 \pm 3,1$	$92,1 \pm 0,2$	<10	$89,8 \pm 0,5$	$64,7 \pm 0,81$	$90,9 \pm 0,8$	$36,7 \pm 2,4$	$95,9 \pm 0,4$
31b	$24,0 \pm 3,0$	$51,4 \pm 1,6$	$25,7 \pm 3,3$	$21,0 \pm 3,3$	$26,3 \pm 0,4$	$47,5 \pm 0,7$	$59,8 \pm 0,3$	$59,7 \pm 1,9$
33b	$41,3 \pm 1,7$	$68,0 \pm 1,4$	$44,3 \pm 0,5$	$64,1 \pm 1,0$	$25,5 \pm 0,3$	$41,7 \pm 1,4$	$19,7 \pm 0,8$	$43,2 \pm 1,0$
34b	$34,8 \pm 2,1$	$94,0 \pm 0,5$	$40,7 \pm 0,7$	$90,9 \pm 0,3$	$30,6 \pm 2,5$	$98,7 \pm 0,1$	$23,2 \pm 0,5$	$87,7 \pm 1,3$
37a	$78,6 \pm 0,7$	$89,8 \pm 0,6$	$71,1 \pm 0,6$	$75,5 \pm 0,5$	$93,5 \pm 0,4$	$94,9 \pm 0,3$	$94, \pm 0,2$	$83,9 \pm 1,2$
37b	$45,8 \pm 0,6$	$55,2 \pm 0,4$	$43,3 \pm 1,4$	$60,9 \pm 0,7$	$54,7 \pm 1,5$	$26,8 \pm 0,9$	$15,4 \pm 1,6$	$38,9 \pm 1,8$



22. ábra. A 30b és a 37a jelű vegyület dózis-hatás görbéje, melyből az IC_{50} érték meghatározható

4. Általános kísérleti rész

Az olvadáspontokat Kofler-blokkon mértük, korrekció nélkül.

A ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokat Bruker DRX 500 készülékkel vettük fel. Belső standardként a CDCl_3 (^1H -NMR: $\delta=7,26$ ppm, ^{13}C -NMR: $\delta=77,0$ ppm) vagy a DMSO (^1H -NMR: $\delta=2,50$ ppm, ^{13}C -NMR: $\delta=39,43$ ppm) jelét alkalmaztuk.

A vegyületek fajlagos forgatóképességének meghatározásához POLAMAT-A típusú polarimétert alkalmaztunk (Carl Zeiss, Jena), CHCl_3 -ban, $c=1$ koncentrációban.

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük. A vékonyréteg-lapok Kieselgel 60 (MERCK) típusúak és 0,2 mm vastagságúak voltak. A foltok detektálása 254 illetve 365 nm-es hullámhosszúságú UV- fény alatt történt. A foltok előhívását foszformolibdénsav ($\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 24 \text{ MoO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) lefújóreagenssel, valamint 10 perces 100–120 °C-on történő melegítéssel végeztük.

A reakciótermékek tisztítását oszlopkromatográfiával végeztük. Az oszloptöltet Merck Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm) típusú szilikagél volt.

Az R_f értékeket diizopropil-éter (**A**); aceton:touol:hexán=30:35:35 (**B**) elegyében és etil-acetát (**C**) oldószerben határoztuk meg.

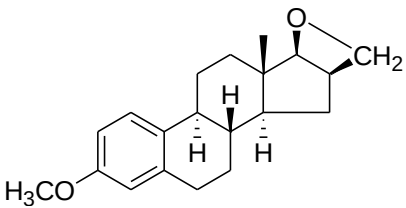
5. Részletes kísérleti rész

5.1. 3-Metoxi-17 β ,16 β -epoximetilén-ösztrea-1,3,5(10)-trién (24a)

20,0 g (42,0 mmol) 16 β -toziloximetil-3-metoxi-ösztrea-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**23a**) 500 ml metanolban oldottunk, majd 100 ml metanolban oldott, 10,0 g (178 mmol) KOH-ot adtunk hozzá. Az elegyet két órán át forralva az átalakulás teljes lett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás A oldószerrel történt. A reakcióelegyet jégre öntöttük, a kémhatását HCl segítségével pH=4 értékre állítottuk be. A kivált csapadékot szűrtük, szárítottuk, majd aceton-hexán elegyből átkristályosítottuk;

24a: 9,4 g (75%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

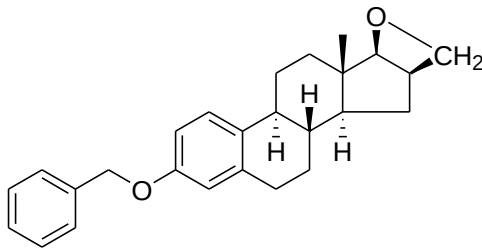
	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
24a		164–165	+51,0	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ 298,42

5.2. 3-Benzil-17 β ,16 β -epoximetilén-ösztira-1,3,5(10)-trién (24b)

18,0 g (33,0 mmol) 16 β -toziloximetil-3-benzil-ösztira-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (23b) 500 ml metanolban oldottunk, majd 100 ml metanolban oldott, 10,0 g (178 mmol) KOH-ot adtunk hozzá. Az elegyet két órán át forralva az átalakulás teljes lett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatásAoldószerrel történt.A reakcióelegyet jégre öntöttük, a kémhatását HCl segítségével pH=4 értékre állítottuk be. A kivált csapadékot szűrtük, szárítottuk, majd aceton-hexán elegyből átkristályosítottuk.

24b: 9,9 g(80%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
24b		132	+60,4	$C_{26}H_{30}O_2$ 374,52

1H - NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 1,12 (s, 1H, 18- CH_3); 2,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz; 6- H_2); 4,27 (t, 1H, J = 6,0 Hz, oxetán- CH_2); 4,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz, 17-H); 4,78 (t, 1H, J = 6,5 Hz, oxetán- CH_2); 5,04 (s, 2H, O- CH_2 -Bn); 6,73 (s, 1H, 4-H); 6,79 (dd, 1H J = 8,5 Hz, J = 8,5 Hz, 2-H); 7,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz, 1-H); 7,33 (d, 1H, J = 7,0 Hz, 4'-H); 7,39 (t, 2H, J = 7,5 Hz, 3'- és 5'-H); 7,44 (d, 2H, J = 7,5 Hz, 2'-és 6'-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 12,8 (C-18); 26,9; 28,0; 29,8; 31,0; 37,3; 37,5 (C-8); 38,3 (C-9); 43,7 (C-14); 44,8 (C-13); 54,5 (C-16); 70,0; 95,6 (C-17); 112,3 (C-4); 126,3 (C-10); 126,4 (C-1); 127,5 (C-3' és -5'); 127,9 (C-4'); 128,6 (C-2' és -6'); 132,8 (C-5); 137,3; 137,9; 156,8 (C-3).

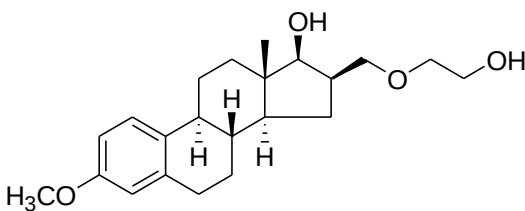
5.3. 3-metoxi-16 β (2'-oxa)- ω -hidroxialkil-17 β -hidroxi-ösztrea-1,3,5(10)-trién (26a)

10,43 g (35,0 mmol) 3-metoxi-16 β ,17 β -epoximetilén-ösztrent(24a) 50 ml diklór-metánban oldottuk, 50 ml etilén-glikolt majd 0,3 ml BF₃·OEt₂-ot adtunk hozzá, így kétfázisú rendszert kaptunk. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás B oldószerrel történt.

A kétfázisú elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át kevertük. Az elegyet NaHCO₃-tal semlegesítve, vízzel elhígítottuk, majd 3 x 200 ml toluol/etil-acetát (1:1) eleggyel extraháltuk. A szerves fázist bepároltuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az eluens etil-acetát/diklór-metán(30:70) elegye volt.

26a: 10,6 g (84%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
26a		113–115	+ 45,1	C ₂₂ H ₃₂ O ₄ 360,49

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-CH₃); 2,22-3,88 (3 linkert alkotó CH₂ protonjai) 2,84 (d, 2H, *J*= 2,5 Hz, 6-H₂); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,88 (d, 1H, *J*= 5,0 Hz, 17-H); 6,63 (d, 1H, *J*= 2,5 Hz, 4-H); 6,71 (dd, 1H, *J*= 9,0 Hz, *J*= 8,5 Hz, 2-H); 7,23 (d, 1H, *J*= 8,5 Hz, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 17,3 (C-18); 26,0; 27,8; 28,0; 29,8; 31,2; 39,0 (C-8); 40,3 (C-9); 43,5 (C-14); 46,1 (C-13); 47,1 (C-16); 55,8 (3-OCH₃); 61,4; 71,6; 71,8; 80,2 (C-17); 111,4 (C-4); 113,7 (C-2); 126,3 (C-1); 132,7 (C-10); 137,9 (C-5); 157,3 (C-3).

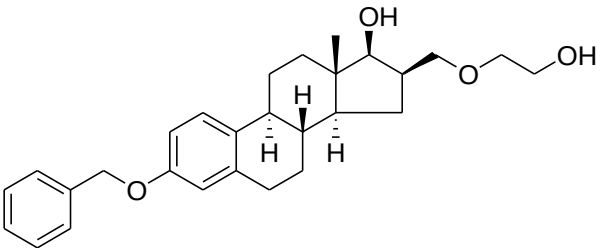
5.4. 3-Benziloxi-16 β (2'-oxa)-4'-hidroxi)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (26b)

8,10 g (22,0 mmol) 16 β ,17 β -epoximetilén-öszttron-3-benzilétert (**24b**) 50 ml diklór-metánban oldottuk, 50 ml etilén-glikolt adtunk hozzá, majd 0,2 ml BF₃·OEt₂-ot így kétfázisú rendszert kaptunk. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt.

A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át kevertük. Az elegyet NaHCO₃-tal semlegesítve, vízzel elhígítottuk, majd 3 x 200 ml toluol/etil-acetát (1:1) eleggyel extraháltuk, a szerves fázist bepároltuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az eluens etil-acetát/diklór-metán(25:75) elegye volt.

26b: 7,21 g (77%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
26b		162,5–164,5	+43,4	C ₈₂ H ₃₆ O ₄ 436,58

NMR-spektrumok diacetát formában:

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,85 (s, 3H, 18-CH₃); 2,08 (d, 6H, *J*= 3,5 Hz, 17-OAc és 3'-OAc); 4,19 (t, 2H, *J*= 9,5 Hz, 2''-CH₂); 4,88 (d, 1H, *J*= 10,0 Hz, 17-H); 5,03 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,72 (s, 1H, 4-H); 6,77 (dd, 1H, *J*= 8,5 Hz, 2-H); 7,19 (d, 1H, *J*= 8,5 Hz, 1-H); 7,30 (s, 1H, 4'-H); 7,37 (t, 2H, *J*= 7,5 Hz, 3'- és 5'-H); 7,42 (d, 2H, *J*= 7,5 Hz, 2'- és 6'-H).

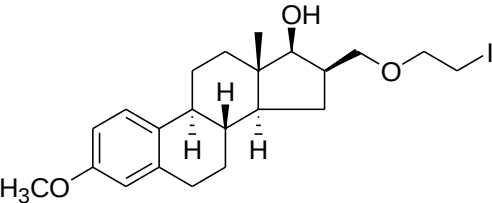
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,9 (C-18); 20,9 (17-OAc és ω -OAc); 26,1; 27,3; 29,6; 29,7; 37,4 (C-8); 38,0 (C-9); 43,5 (C-13); 43,7 (C-14); 48,7 (C-16); 63,6 (3''-CH₂); 68,5; 69,9; 72,5 (Bn-CH₂); 81,9 (C-17); 112,2 (C-4); 114,7 (C-2); 126,2 (C-1); 127,4 (C-3' és -5'); 127,8 (C-4'); 128,5 (C-2' és -6'); 132,7 (C-10); 137,2 (C-1'); 137,8 (C-5); 156,7 (C-3); 170, 8 (2db karbonil).

6.5. 3-Metoxi-16 β (2'-oxa)-4'-jód)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (28a)

2,16 g (6,00 mmol) 3-metoxi-16 β (2'-oxa-4'-hidroxi)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(**26a**) 50 ml diklór-metánban oldottunk, 2,34 g (9,00 mmol) trifenil-foszfánt, 0,61 g (9,00 mmol) imidazolt, 1,04 g (9,00 mmol) elemi jódot adtunk hozzá. Az opálos reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás **B** oldószerrel történt. A reakcióelegyet vízzel, HCl-oldattal, majd NaHCO₃-oldattal mostuk, bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. A diklór-metán/hexán (1:3) elegy az el nem reagált trifenil-foszfánt mosta le. Az etil-acetát/diklór-metán (2,5:97,5) a tiszta terméket adta.

28a: 2,15 g (76%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
28a		77–80	+43,4	C ₂₂ H ₃₁ IO ₃ 470,38

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ [ppm] = 0,68 (s, 3H, 18-CH₃); 2,76 (s, 2H, 6-H₂); 2,440 (s, 2H, CH₂-I); 3,58–3,66 (m, 4H, linker 2 db CH₂); 3,68 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,47 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, 17-H); 6,59 (s, 1H, 4-H); 6,66 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, 2-H); 7,15 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H).

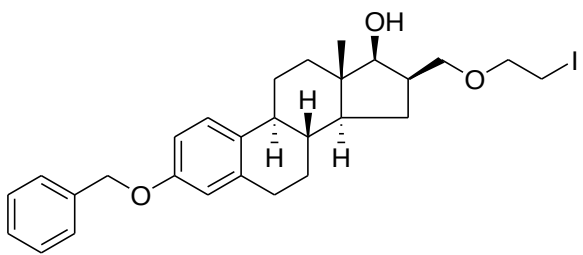
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO) δ [ppm] = 5,8 (CH₂-I); 12,3 (C-18); 25,9; 26,9; 29,2; 30,4; 37,1 (C-8); 37,9; 38,9; 43,4 (C-9); 43,5; 48,2 (C-14); 54,7 (-OCH₃); 70,6 (linker CH₂); 72,6 (linker CH₂); 80,1 (C-17); 111,3 (C-4); 113,3 (C-2); 126,0 (C-1); 132,1 (C-10); 137,3 (C-5); 156,9 (C-3).

6.6. 3-Benziloxi-16 β (2'-oxa-4'-jód)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol(28b)

8,64g (24,0 mmol) 3-benziloxi-16 β (2'-oxa-4'-hidroxi)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**26b**) 150 ml diklór-metánban oldottunk, 9,36 g (36,0 mmol) trifenil-foszfánt, 2,45 g (36,0 mmol) imidazolt, 4,16 g (36,0 mmol) elemi jódot adtunk hozzá. Az opálos reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten kevertük. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. A reakcióelegyet vízzel, HCl-oldattal, majd NaHCO₃-oldattal mostuk, bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. A diklór-metán/hexán (1:3) elegy az el nem reagált trifenil-foszfánt mosta le. Az etil-acetát/diklór-metán (2,5:97,5) a tiszta terméket adta.

28b: 5,1 g (47%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
28b		108–110	+35,7	C ₂₈ H ₃₅ IO ₃ 546,48

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,84 (s, 3H, 18-CH₃); 2,66 (d, 2H, J = 5,5 Hz, 6-H₂); 3,28–3,88 (6H, linker 3 db CH₂); 5,03 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,72 (s, 1H, 4-H); 6,78 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 8,5 Hz, 2-H); 7,21 (d, 1H, J = 9,0 Hz, 1-H); 7,26 (s, 1H, 4'-H); 7,38 (t, 2H, J = 7,5 Hz, 3'- és 5'-H); 7,42 (d, 2H, J = 7,5 Hz, 2'- és 6'-H).

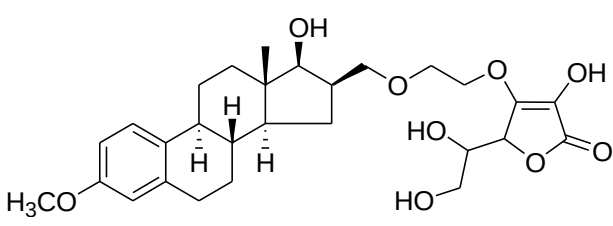
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3,3 (CH₂-I); 12,1 (C-18); 26,3; 27,5; 28,4; 29,7; 37,9; 38,1 (C-8); 40,2 (C-9); 43,9 (C-14); 44,2 (C-13); 49,0 (C-16); 69,9; 71,3; 71,9; 82,2 (C-17); 112,2 (C-4); 114,8 (C-2); 126,3 (C-4'); 127,4 (C-3' és -5'); 127,8 (C-1); 128,5 (C-2' és -6'); 133,0 (C-10); 137,9 (C-5); 156,7 (C-3).

6.7. 3-Metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-(3"-aszkorbinil)]butil-17 β -hidroxi-ösztira-1,3,5(10)-trién (29a)

470mg (1,00mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-jód)butil-ösztira-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**28a**) 8 ml DMSO-ban oldottunk, majd 242 mg (3,00 mmol) NaHCO₃-ot és 440 mg (2,50 mmol) L-aszkorbinsavat adtunk hozzá, majd 60°C hőmérsékleten kevertük. A reakcióelegy szuszpenziós volt, 1 óra elteltével sárga, homogén oldatot képzett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. 6 Óra elteltével a reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, a szűrhető csapadékot kiszűrtük, szárítottuk.

29a: 290mg (56%).

A vegyület jellemzése annak tetraacetát formájában (**30a**) történt.

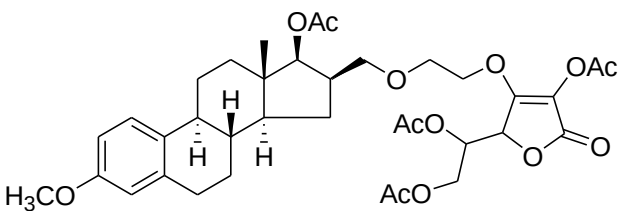
	Szerkezeti képlet	Összegképlet M _r
29a		C ₂₈ H ₃₈ O ₉ 518,60

6.8. 3-Metoxi-16 β -[2'-oxa-4'-(-aszkorbin-3''-il)]butil-17 β -hidroxi-ösztrea-1,3,5(10)-trién tetraacetát(30a)

Az előző lépésben nyert 3-metoxi-16 β -[2'-oxa-4'-(-aszkorbin-3''-il)]butil-17 β -hidroxi-ösztrea-1,3,5(10)-triénhez (**29a**) 2 ml piridint és 2 ml ecetsav-anhidridet adtunk, enyhén megmelegítettük, majd állni hagytuk 24 órát. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. Ezután vízzel (100 ml) elhígítottuk, majd cc. HCl-dal (10 csepp) átsavanyítottuk. Olajszerű csapadék vált ki, amely később megszilárdult. A nyertermék tisztítása oszlopkromatográfiával, diklór-metán eluenssel történt;

30a: 170 mg (43%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
30a		54	-5,1	C ₃₆ H ₄₆ O ₁₃ 686,74

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,84 (s, 3H, 18-CH₃); 2,07–2,27 (12H, átfedő multiplettek, 4 db Ac); 2,84 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz, 6-H₂); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 5,43 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, 17-H); 6,62 (s, 1H, 4-H); 6,70 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 8,5 Hz, 2-H); 7,18 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H).

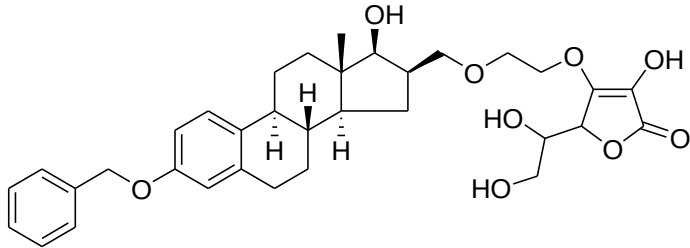
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,9 (C-18); 20,1; 20,4; 20,6; 20,9; 21,0; 26,0; 27,3; 29,6; 37,4; 37,7 (C-8); 38,0 (C-9); 43,4 (C-13); 43,6 (C-14); 48,7; 55,1 (3-OCH₃); 62,0; 67,0; 68,2; 71,4; 72,5; 72,8; 74,2; 81,9 (C-17); 111,4 (C-4); 113,7 (C-2); 126,2 (C-1); 132,3; 137,7; 157,4; 159,1; 166,5; 167,6; 169,8; 170,8.

6.9. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(-aszkorbin-3"-il)]butil-17 β -hidroxi-ösztetra-1,3,5(10)-trién (29b)

546mg (1,00 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-jód)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**28b**) 8 ml DMSO-ban oldottunk, majd 242 mg (3,00 mmol) NaHCO₃-ot és 440 mg (2,50 mmol) L-aszkorbinsavat adtunk hozzá, majd 60°C hőmérsékleten kevertük. A reakcióelegy szuszpenziós volt, 1 óra elteltével sárga, homogén oldatot képzett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás oldószerrel történt. 6 Óra elteltével a reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, a szűrhető csapadékot kiszűrtük, szárítottuk.

29b: 339 mg (57%).

A vegyület jellemzése annak tetraacetát formájában (**30b**) történt.

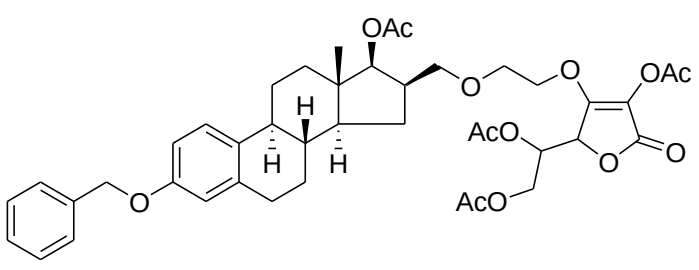
	Szerkezeti képlet	Összegképlet M _r
29b		C ₃₄ H ₄₂ O ₉ 594,69

6.10. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(-aszkorbin-3''-il)]butil-17 β -hidroxi-ösztrea-1,3,5(10)-trién-tetraacetátjának (30b)

Az előző lépésben előállított 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(-aszkorbin-3''-il)]butil-17 β -hidroxi-ösztrea-1,3,5(10)-triénhez (**29b**) 2 ml piridint és 2 ml ecetsav-anhidridet adtunk, enyhén megmelegítettük, majd állni hagytuk 24 órát. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás **B** oldószerrel történt. Ezután vízzel (100 ml) elhígítottuk, majd cc. HCl-dal (10 csepp) átsavanyítottuk. Olajszerű csapadék vált ki, amely később megszilárdult. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával, diklór-metán eluenssel történt.

30b: 199mg (46%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	Összegképlet M _r
30b		C ₄₂ H ₅₀ O ₁₃ 762,84

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,84 (s, 3H, 18-CH₃); 2,84 (t, 2H, *J*= 4,5 Hz, 6-H₂); 3,00-4,70 (m, 6H, linker); 5,02 (s, 2H, Bn-CH₂); 5,42 (s, 1H, 17-H); 6,71 (s, 1H, 4-H); 6,77 (t, 1H, *J*= 6,0 Hz, 2-H); 7,18 (d, 1H, *J*= 8,5 Hz, 1-H); 7,32 (d, 1H, *J*= 7,0 Hz, 4'-H); 7,37 (t, 2H, *J*= 7,5 Hz, 3' és 5'-H); 7,41 (d, 2H, *J*= 7,5 Hz, 2'- és 6'-H).

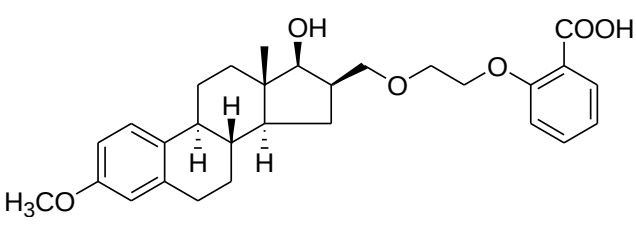
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 13,0 (C-18); 20,1–20,6 (4 db Ac); 26,0; 29,6; 37,423; 37,7 (C-8); 37,9 (C-9); 43,4; 43,7 (C-14); 48,7 (C-16); 62,0; 67,0; 68,2; 69,9; 71,4; 72,8; 74,2; 81,9 (C-17); 112,3 (C-4); 114,8 (C-10); 114,8 (C-2); 126,2 (C-1); 127,4 (C-3' és -5'); 127,8 (C-4); 128,5 (C-2' és -6'); 132,6 (C-5); 137,8 (C-3).

6.11. 3-Metoxi-16 β -(2'-oxa-4'(-szalicil-2"-il)butil-17 β -hidroxi-ösztira-1,3,5(10)-trién (31a)

470 mg (1,00 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-jód)butil-ösztira-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**28a**) 8 ml DMSO-ban oldottunk, majd 242 mg (3,00 mmol) NaHCO₃-ot és 345 mg (2,50 mmol) szalicilsavat adtunk hozzá, ezután 60°C hőmérsékleten kevertük. A reakcióelegy szuszpenziós volt, 1 óra elteltével sárga, homogén oldatot képzett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. 6 Óra elteltével a reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, a szűrhető csapadékot kiszűrtük, szárítottuk. A nyers termék tisztítása oszlop-kromatográfiával, diizopropil-éter eluenssel történt.

31a: 119mg (24%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
31a		134–136	+64,7	C ₂₉ H ₃₆ O ₆ 480,59

¹H- NMR (500 MHz, DMSO) δ [ppm] = 0,63 (s, 3H, 18-CH₃); 2,72 (d, 2H, J = 4,5 Hz, 6-H₂); 3,67 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,67–4,49 (m, 6H, linker); 6,58 (s, 1H, 4-H); 6,63 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 8,5 Hz, 2-H); 6,93 (t, 1H, J = 7,5 Hz, 5''-H); 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz, 6'-H); 7,12 (d, 1H, J = 8,5 Hz, 1-H); 7,52 (t, 1H, J = 8,5 Hz, 4''-H); 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz, 3''-H).

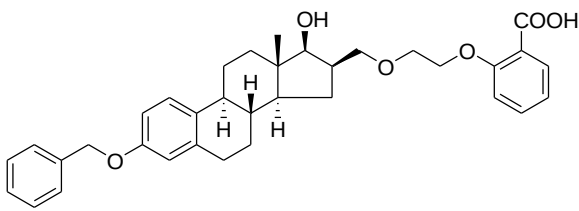
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO) δ [ppm] = 12,2 (C-18); 25,9; 26,8; 29,2; 30,2; 43,4 (C-9); 43,5; 48,1 (C-14); 54,7 (3-OCH₃); 64,1; 67,7; 73,0; 80,0 (C-17); 111,3; 113,3 (C-1'); 132,0 (C-10); 137,3 (C-5); 156,9; 160,1 (C-3); 168,6 (COOH).

6.12. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(szalicil-2"-il)butil-17 β -hidroxi-ösztetra-1,3,5(10)-trién (31b)

546 mg (1,00 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-jód)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**28b**) 8 ml DMSO-ban oldottunk, majd 242 mg (3,00 mmol) NaHCO₃-ot és 345 mg (2,50 mmol) szalicilsavat adtunk hozzá, ezután 60°C hőmérsékleten kevertük. A reakcióelegy szuszpenziós volt, 1 óra elteltével sárga, homogén oldatot képzett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. Majd 6 óra elteltével a reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, a szűrhető csapadékot kiszűrtük, szárítottuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával, diizopropil-éterrel történt.

31b: 250 mg (45%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	Összegképlet M _r
31b		97–99	C ₃₅ H ₄₀ O ₆ 556,69

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,81 (s, 3H, 18-CH₃); 2,66 (s, 2H, 6-H₂); 3,67–4,50 (átfedő multiplettek, 6H, linker); 5,03 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,72 (s, 1H, 4-H); 6,89 (s, 1H, 5"-H); 6,98 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, 6"-H); 7,20 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 1-H); 7,38 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, 3'- és 5'-H); 7,43 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, 2'- és 6'-H); 10,69 (s, 1H, COOH).

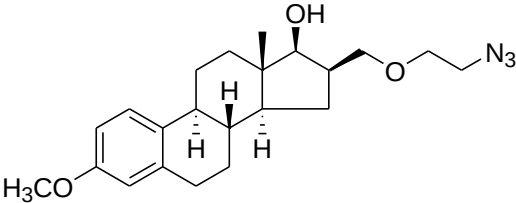
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11,5 (C-18); 25,9; 27,1; 28,0; 29,3; 37,5; 37,6 (C-8); 39,8 (C-9); 43,5 (C-14); 43,7 (C-13); 48,6 (C-16); 63,6; 68,3; 69,5; 72,0; 81,9 (C-17); 11,8; 114,4; 117,1; 118,8; 125,9 (C-1); 127,0 (C-3' és -5'); 127,4 (C-4'); 128,1 (C-2' és 6'); 129,5; 132,5 (C-10); 135,4; 136,9; 137,5 (C-5); 156,3 (C-3); 165,3; 169,6 (COOH).

6.13. 3-Metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (32a)

3,50 g (7,40 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-jód)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**28a**) 50 ml DMF-ban oldottunk és 3,50 g NaN₃-ot adtunk hozzá, majd 100°C hőmérsékleten 5 órán át kevertük. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, az anyag olajos cseppek formájában vált ki, mely 12 óra állás után megszilárdult, szűrhető lett.

32a: 2,4 g (83%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
32a		88–89	+48,8	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₃ 385,50

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,83 (s, 3H, 18-CH₃); 2,84 (d, 2H, *J*= 5,5 Hz, 6-H₂); 3,41–3,67 (átfedő multiplettek, 6H, linker); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,87 (d, 1H, *J*= 9,5 Hz, 17-H); 6,62 (s, 1H, 4-H); 6,71 (dd, 1H, *J*= 8,5 Hz, *J*= 8,5 Hz, 2-H); 7,21 (d, 1H, *J*= 8,5 Hz, 1-H).

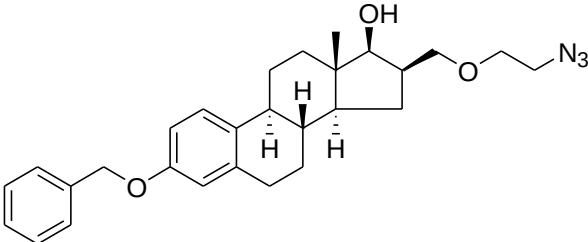
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11,9 (C-18); 26,3; 27,5; 28,4; 29,7; 37,8; 38,0 (C-8); 40,2 (C-9); 43,8 (C-14); 44,1 (C-13); 49,0 (C-16); 50,8; 55,1 (3-OCH₃); 69,5; 72,5; 82,1 (C-17); 11,4 (C-4); 113,7 (C-2); 126,3 (C-1); 130,4 (C-10); 137,8 (C-5); 157,4 (C-3); 207,3 (COOH).

6.14. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (32b)

3,30 g (6,00 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-jód)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**28a**) 50 ml DMF-ban oldottunk és 3,30 g NaN₃-ot adtunk hozzá, 100°C hőmérsékleten 5 órán át kevertük. A reakció lejárásdását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás **B** oldószerrel történt. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal kisóztuk, az anyag olajos cseppek formájában vált ki, mely 12 óra állás után megszilárdult, szűrhető lett.

32b: 1,8 g (65%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
32b		83–84	+36,3	C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₃ 461,60

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,83 (s, 3H, 18-CH₃); 2,84 (d, 2H, *J*= 5,5 Hz, 6-H₂); 3,41–3,88 (átfedő multiplettek, 6H, linker); 5,03 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,72 (s, 1H, 4-H); 6,77 (d, 1H, *J*= 2,5 Hz, 2-H); 6,79 (d, 1H, *J*= 2,5 Hz, 1-H); 7,32 (d, 1H, *J*=7,0 Hz, 4'-H); 7,38 (t, 2H, *J*= 7,0 Hz, 3'- és 5'-H); 7,43 (d, 2H, *J*= 7,5 Hz, 2'- és 6'-H).

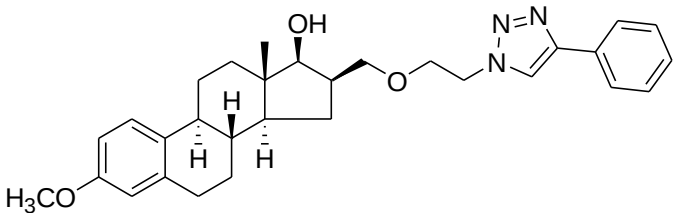
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11,9 (C-18); 26,3; 27,5; 28,4; 29,7; 37,9; 38,0 (C-8); 40,2 (C-9); 43,9 (C-14); 44,1 (C-13); 49,0 (C-16); 50,8 (Bn-CH₂); 69,5; 69,9; 72,5; 82,1 (C-17); 112,2 (C-4); 114,8 (C-2); 126,3 (C-3'- és 5'); 127,4 (C-1); 127,8 (C-4'); 128,1 (C-2' és -6'); 132,9 (C-10); 137,3; 137,9 (C-5); 156,7 (C-3).

6.15. 3-Metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-(4''-fenil)1H-1,2,3-triazol-1''-il)butil-ösztetra-1,3,5(10)-17 β -ol (33a)

600 mg (1,50 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**32a**) 10 ml diklór-metánban oldottunk, 0,028 g (0,075 mmol) Cu(I)I-ot, 0,3 ml (2,50 mmol) trietil-amint, 0,3 ml (2,50 mmol) fenil-acetilént adtunk hozzá. 72 órán át kevertük. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás **B** oldószerrel történt. A reakciót csak 24 óras 40°C hőmérsékleten történő fűtéssel tudtuk teljessé tenni. A reakcióelegyet bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az etil-acetát/diklór-metán (2,5:97,5) eluenssel az el nem reagált reagenseket, etil-acetát/diklór-metán(5:95) eleggyel a tiszta terméket kaptuk.

33a: 390mg (51%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
33a		153–154	+ 33,8	$C_{30}H_{37}N_3O_3$ 487,63

1H - NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18- CH_3); 2,81 (d, 2H, J = 4,5 Hz, 6- H_2); 3,77 (s, 3H, 3-O CH_3); 3,55–4,63 (átfedő multiplettek, 6H, linker); 6,62 (s, 1H, 4-H); 6,71 (d, 1H, J = 8,0 Hz, 2-H); 7,19 (d, 1H, J = 8,5 Hz, 1-H); 7,37 (d, 1H, J = 5,5 Hz, 4'-H); 7,45 (d, 2H, J = 4,0 Hz, 3' - és 5' -H); 7,97 (d, 2H, J = 1,5 Hz, 2' - és 6' -H).

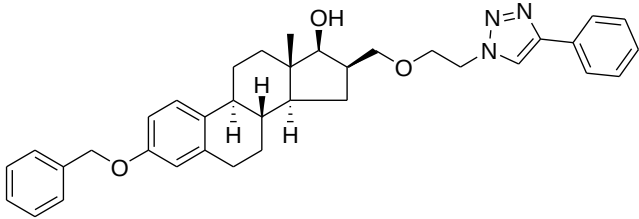
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 12,1 (C-18); 26,3; 27,5; 28,8; 29,7; 37,7; 38,1 (C-8); 43,8 (C-9); 49,0 (C-14); 55,1 (3-O CH_3); 69,1; 72,7; 111,4 (C-4); 113,7 (C-2); 125,4 (C-1); 126,2 (C-3' - és 5'); 128,0 (C-4'); 128,8 (C-2' és -6'); 132,5 (C-10); 137,8 (C-5); 157,4 (C-3).

6.16. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(4"-fenil)1H-1,2,3-triazol-1"-il)butil-ösztetra-1,3,5(10)-17 β -ol (33b)

462 mg (1,00 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**32b**) 10 ml diklór-metánban oldottunk, 0,019 g (0,10 mmol) Cu(I)I-ot, 0,2 ml (2,00 mmol) trietil-amint, 0,2 ml (2,00 mmol) fenil-acetilént adtunk hozzá. Néhány perc múlva heterogén fázis alakult ki, 24 óra múlva pedig az átalakulás teljes lett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. A reakcióelegyet bepároltuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. A diklór-metán/hexán 2:1 arányú eleggyel az el nem reagált reagenseket, etil-acetát/diklór-metán (2,5:97,5) eleggyel a tiszta terméket kaptuk.

33b: 400 mg (71%)

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
33b		170–171	+33,0	C ₃₆ H ₄₁ N ₃ O ₃ 563,73

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-CH₃); 2,80 (t, 2H, J = 5,0 Hz, 6-H₂); 3,68–4,59 (átfedő multiplettek, 6H, linker); 5,03 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,71 (d, 1H, J = 2,5 Hz, 4-H); 6,78 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 8,5 Hz, 2-H); 6,19 (d, 1H, J =8,5 Hz, 1-H).

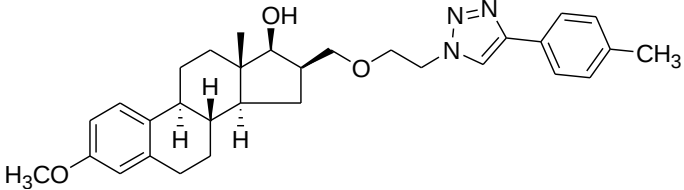
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,0 (C-18); 26,3; 27,4; 28,7; 2,7; 37,7; 38,0 (C-8); 40,1 (C-9); 43,8 (C-14); 44,1 (C-13); 48,9 (C-16); 50,3; 69,2; 69,9; 72,6; 82,0 (C-17); 112,2 (C-4); 114,7 (C-2); 125,6; 126,2; 127,4; 127,8; 128,1; 128,5; 128,8; 130,5; 132,8 (C-10); 137,2; 137,8 (C-5); 156,7 (C-3).

6.17. 3-Metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-(4''-p-tolil)1H-1,2,3-triazol-1''-il)butil-ösztetra-1,3,5(10)-17 β -ol (34a)

0,600 g (1.50 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**32a**) 10 ml diklór-metánban oldottunk, 0,028 g (0,075 mmol) Cu(I)I-ot, 0,3 ml (2,50 mmol) trietil-amint, 0,3 ml (2,50 mmol) 4-tolil-acetilént adtunk hozzá. 72 órán át kevertük. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás **Boldószerrel** történt. A reakciót csak 24 órás 40°C hőmérsékleten történő fűtéssel tudtuk teljessé tenni. A reakcióelegyet bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az etil-acetát/diklór-metán (2,5:97,5) eluenssel az el nem reagált reagenseket, etil-acetát/diklór-metán (5:95) eleggyel a tiszta terméket kaptuk.

34a: 390 mg (50%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
34a		159–160	+33,7	C ₃₁ H ₃₉ N ₃ O ₃ 501,66

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-CH₃); 2,38 (s, 3H, 4'-CH₃); 2,81 (d, 2H, J = 5,0 Hz, 6-H₂); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 6,62 (s, 1H, 4-H); 6,71 (d, 1H, J = 8,0 Hz, 2-H); 7,18 (s, 1H, 1-H); 7,21 (m, 2H, 3'- és 5'-H); 7,72 (d, 2H, J = 7,5 Hz, 2'- és 6'-H); 7,86 (s, 1H, 4'-H).

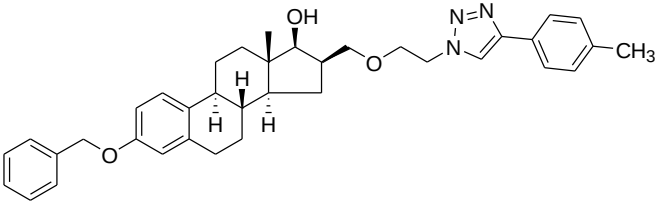
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,0 (C-18); 21,2; 26,3; 27,4; 28,7; 29,7; 37,7; 38,0 (C-8); 40,1 (C-9); 43,8 (C-14); 44,5 (C-13); 48,9 (C-16); 50,2; 55,1 (3-OCH₃); 69,3; 72,6; 82,0 (C-17); 111,4 (C-4); 112,4; 113,7 (C-2); 125,6 (C-3' és -5'); 126,2 (C-4'); 127,7; 129,485 (C-2' és -6'); 132,5 (C-10); 137,8; 137,9 (C-5); 157,4 (C-3).

6.18. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(4''-p-tolil)1H-1,2,3-triazol-1''-il)butil-öszttra-1,3,5(10)-17 β -ol (34b)

231 mg (0,50 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**32b**) 10 ml diklór-metánban oldottunk, 10,0 mg (0,05 mmol) Cu(I)I-ot, 0,1 ml (1,00 mmol) trietil-amint, 0,1 ml (1,00 mmol) *p*-tolil-acetilént adtunk hozzá. Néhány perc múlva heterogén fázis alakult ki, 24 óra múlva pedig az átalakulás teljes lett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás **Boldószerrel** történt. A reakcióelegyet bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az diklór-metán/hexán (3:1) eluenssel az el nem reagált reagenseket, etil-acetát/diklór-metán (5:95) eleggyel a tiszta terméket kaptuk.

34b: 260 mg (90%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
34b		181–183	+30,9	C ₃₇ H ₄₃ N ₃ O ₃ 577,76

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18-CH₃); 2,41 (s, 3H, 4''-CH₃); 2,80 (t, 2H, *J*= 5,0 Hz, 6-H₂); 3,52–3,90 (átfedő multiplettek, 6H, linker); 5,03 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,71 (s, 1H, 4-H); 6,78 (t, 1H, *J*= 2,5 Hz, 2-H); 7,19 (d, 1H, *J*= 8,5 Hz, 1-H); 7,23 (d, 2H, *J*= 7,5 Hz, 2''- és 6''-H); 7,32 (d, 1H, *J*= 7,0 Hz, 4'-H); 7,382 (t, 2H, *J*= 7,0 Hz, 3'- és 5'-H); 7,43 (d, 2H, *J*= 7,5 Hz, 2'- és 6'-H); 7,73 (d, 2H, *J*= 7,5 Hz, 3''- és 5''-H); 7,86 (s, 1H, triazol-H).

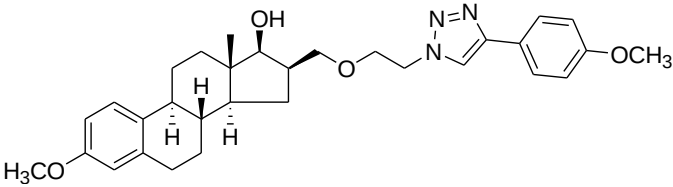
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,0 (C-18); 38,0 (C-8); 40,1 (C-9); 43,8 (C-14); 44,1 (C-13); 48,9 (C-16); 82,0 (C-17); 112,2 (C-4); 114,8 (C-2); 125,6 (C-3' és 5'); 126,0 (C-1); 127,4 (C-3'' és 5''); 127,7 (C-4'); 128,5 (C-2'' és 6''); 129,4 (C-2' és 6'); 132,8 (C-10); 137,3 (C-5); 156,7 (C-3).

6.19. 3-Metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-(4"-p-metoxifenil)1H-1,2,3-triazol-1"-il)butil-ösztetra-1,3,5(10)-17 β -ol (35a)

600 mg (1.50 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**32a**) 10 ml diklór-metánban oldottunk, 28,0mg (0,075 mmol) Cu(I)I-ot, 0,3 ml (2,50 mmol) trietil-amint, 0,3 ml (2,50 mmol) *p*-metoxi-fenil-acetilént adtunk hozzá. Keveredés közben 72 órát állni hagytuk. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. A reakciót csak 24 órás 40 °C hőmérsékleten történő fűtéssel tudtuk teljessé tenni. A reakcióelegyet bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az etil-acetát/diklór-metán (2,5:97,5) eluenssel az el nem reagált reagenseket, etil-acetát/diklór-metán (5:95) eleggyel a tiszta terméket kaptuk.

35a: 440 mg (55%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
35a		151,5– 152,5	+18,7	C ₃₁ H ₃₉ N ₃ O ₄ 517,66

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,77 (s, 3H, 18-CH₃); 2,81 (d, 2H, *J*=5,0 Hz, 6-H₂); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,84 (s, 3H, 4"-OCH₃); 3,67-4,56 (átfedő multiplettek, 6H, linker); 6,62 (s, 1H, 4-H); 6,70 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, 2-H); 6,95 (d, 2H, *J*= 7,5 Hz, 2'- és 6'-H); 7,19 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 1-H); 7,76 (d, 2H, *J*=7,5 Hz, 3'- és 5'-H).

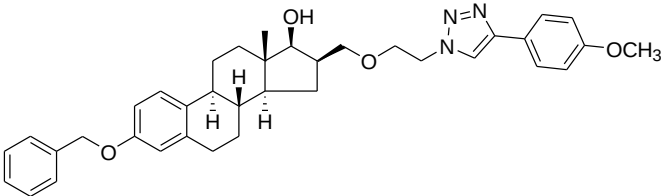
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12, 0 (C-18); 38,0 (C-8); 40,1 (C-9); 43,8 (C-14); 44,1 (C-13); 48,9 (C-16); 55,2 (3-OCH₃); 82,0 (C-17); 111,4 (C-4); 113,7 (C-2); 114,2 (C-3'' és -5''); 123,2 (C-4''); 126,2 (C-1); 127,0 (C-2'' és -6''); 132,5 (C-10); 137,8 (C-5); 157,4 (C-3).

6.20. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(4''-p-metoxifenil)1H-1,2,3-triazol-1''-il)butil-ösztra-1,3,5(10)-17 β -ol (35b)

231 mg (0,50 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**32b**) 10 ml diklór-metánban oldottunk, 10mg (0,05 mmol) Cu(I)I-ot, 0,1 ml (1,00 mmol) trietil-amint, 0,1 ml (1,00 mmol) *p*-metoxi-fenil-acetilént adtunk hozzá. Néhány perc múlva heterogén fázis alakult ki, 24 óra múlva pedig az átalakulás teljes lett. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. A reakcióelegyet bepároltuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. . Az etil-acetát/diklór-metán (2,5:97,5) eluenssel az el nem reagált reagenseket, etil-acetát/diklór-metán (5:95) eleggyel a tiszta terméket kaptuk.

35b: 280mg (98%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
35b		156–158	+18,7	$C_{37}H_{43}N_3O_4$ 593,76

1H - NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 0,78 (s, 3H, 18- CH_3); 2,80 (t, 2H, $J=5,0$ Hz, 6- H_2); 3,84 (s, 3H, 4''- OCH_3); 5,03 (s, 2H, Bn- CH_2); 6,71 (s, 1H, 4-H); 6,77 (dd, 1H, $J=8,0$ Hz, $J=8,5$ Hz, 2-H); 7,32 (d, 2H, $J=7,0$ Hz, 2''- és 6''-H); 7,19 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, 1-H); 7,37 (t, 2H, $J=7,5$ Hz, 3' és 5'-H); 7,42 (d, 2H, $J=7,0$ Hz, 2'- és 6'-H); 7,78 (s, 2H, 3''- és 5''-H).

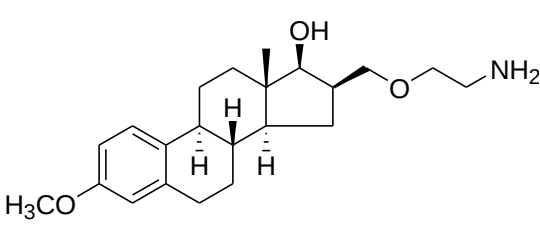
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 12,0 (C-18); 38,0 (C-8); 40,1 (C-9); 43,8 (C-14); 48,9 (C-16); 50,3 (C-13); 82,0 (C-17); 112,2 (C-4); 114,8 (C-2); 126,2 (C-1); 132,8 (C-10); 137,8 (C-5); 156,7 (C-3).

6.21. 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (36a)

2,40 g (6,20 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**32a**) 120 ml etanolban oldottunk fel, majd 6 ml hidrazin-hidrárt (98%-os) és 1,00 g Raney-nikkelt adtunk hozzá. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. A teljes átalakulást követően a nikkelt kiszűrtük az elegyből, a szűrletet vízzel elhígítottuk, így fehér csapadék vált ki, melyet szűrtünk, szárítottunk.

36a: 1,98 g (89%).

A vegyület jellemzése acetát (**36a-ac**) formában történt.

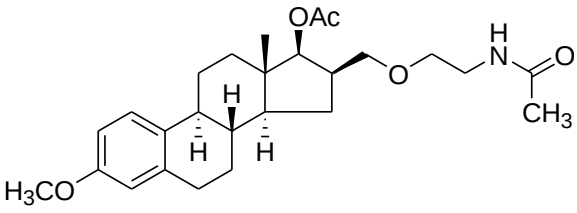
	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	Összegképlet M _r
36a		241–243	C ₂₂ H ₃₃ NO ₃ 359,50

6.22. 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol diacetát (36a-ac)

130 mg (0,50 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olhoz (36a) 2 ml piridint és 2 ml ecetsav-anhidridet adtunk, enyhén megmelegítettük, majd állni hagytuk 24 órát. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. Ezután a reakcióelegyet elhígítottuk, habos csapadék vált ki, mely később megszilárdult, szűrtük, szárítottuk.

36a-ac: 215 mg (97%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
36a-ac		134–135	+25,0	$C_{26}H_{37}NO_5$ 443,58

1H -NMR (500 MHz, DMSO) δ [ppm] = 0,79 (s, 3H, 18-CH₃); 1,79 (s, 3H, Ac-CH₃); 2,02 (s, 3H, Ac-CH₃); 3,68 (s, 3H, 3-OCH₃); 4,76 (d, 1H, J = 10,0 Hz, 17-H); 6,60 (s, 1H, 4-H); 6,66 (d, 1H, J = 8,5 Hz, 2-H); 7,14 (d, 1H, J = 8,5 Hz, 1-H); 7,80 (brs, 1H, NH).

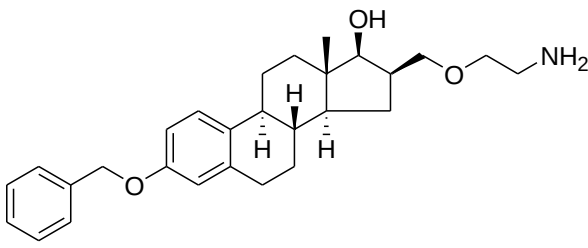
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO) δ [ppm] = 12,7 (C-18); 20,6 (Ac); 22,4 (Ac); 37,5 (C-8); 37,6 (C-9); 42,8 (C-14); 47,8 (C-16); 54,7 (3-OCH₃); 81,1 (C-17); 111,3 (C-4); 113,3 (C-2); 126,0 (C-1); 131,7 (C-10); 137,2 (C-5); 156,9 (C-3); 169,0 (C=O); 170,0 (C=O).

6.23. 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (36b)

1,80 g (3,90 mol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-azido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt (**32b**) 60 ml etanolban oldottunk, majd 5 ml hidrazin-hidrátot (98%-os) és 0,80 g Raney-Nikkelt adtunk hozzá. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás **Boldószerrel** történt. A teljes átalakulást követően a nikkelt kiszűrtük az elegyből, a szűrletet vízzel elhígítottuk, így fehér csapadék vált ki, melyet szűrtünk, szárítottunk.

36b: 1,53 g (90%).

A vegyület jellemzése acetát (**36b-ac**) formában történt.

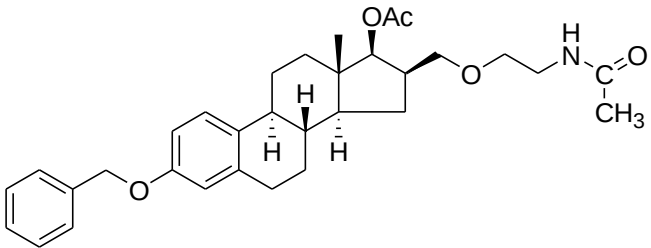
	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	Összegképlet M_r
36b		265 (bp.)	$C_{28}H_{37}NO_3$ 435,60

6.24. 3 -benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol diacetát (36b-ac)

218 mg (0,50 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -olhoz (36b) 2 ml piridint és 2 ml ecetsav-anhidridet adtunk, enyhén megmelegítettük, majd állni hagytuk 24 órát. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás Boldószerrel történt. Ezután a reakcióelegyet elhígítottuk, a kivált csapadékot szűrtük, szárítottuk.

36b-ac: 252 mg (97%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
36b-ac		81-83	+18,7	$C_{32}H_{41}NO_5$ 519,67

1H - NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 0,84 (s, 3H, 18- CH_3); 2,07 (s, 3H, Ac- CH_3); 2,20 (s, 3H, Ac- CH_3); 2,24 (t, 2H, J = 5,5 Hz, 6- H_2); 4,85 (d, 2H, J =10,0 Hz, 17-H); 5,02 (s, 2H, Bn- CH_2); 6,27 (brs, 1H, NH); 6,71 (s, 1H, 4-H); 6,78 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 8,5 Hz, 2-H); 7,18 (d, 1H, J = 8,5 Hz, 1-H); 7,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz, 4'-H); 7,37 (t, 2H, J = 7,0 Hz, 3'- és 5'-H); 7,42, (d, 2H, J = 7,0 Hz, 2'- és 6'-H).

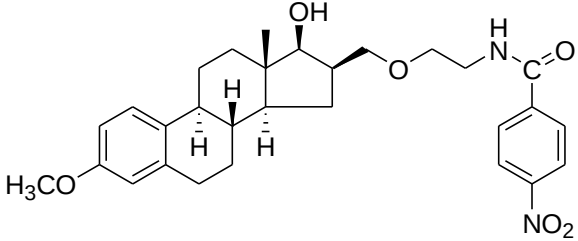
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 12,9 (C-18); 21,2; 23,1; 27,3; 29,2; 29,6; 37,4; 37,9 (C-8); 38,1 (C-9); 39,4; 43,3 (C-13); 43,7 (C-14); 48,6; 69,0; 69,9; 72,0; 82,0 (C-17); 112,3 (C-4); 114,8 (C-2); 126,2 (C-1); 127,4 (C-3'- és -5'); 127,8 (C-4'); 128,5 (C-2'- és -6'); 132,5 (C-10); 137,2; 137,7 (C-5); 156,7 (C-3); 170,3 (C=O); 171,7 (C=O).

**6.25. 3-Metoxi-16 β /(2'-oxa-4'(4''-nitro)benzamido]butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol
(37a)**

167 mg (1,00 mmol) 4-nitro-benzoésavat 5 ml DMF-ban oldottunk, 135 mg (1,10 mmol) HOBT-t (1-hidroxi-benzotriazol hidrátot), 379 mg (1,10 mmol) HBTU-t (O-benzotriazol-1-il-N,N,N2,N2-tetrametilurónium-hexafluorofoszfát) és 0,174 cm³DIPEA-t (N,N-diizopropil-etil-amin) adtunk hozzá, 15 percig kevertük, ezután 359 mg (1,00 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(36a) adtunk hozzá. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. Az átalakulás 3 óra alatt teljes lett. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, emulzió keletkezett, majd ezt etil-acetát/toluol (1:1) arányú eleggyel extraháltuk, a szerves fázist bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az eluens etil-acetát/diklór-metán(2,5:97,5) elegye volt.

37a: 199 mg (84%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
37a		156–157	+10,2	C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₆ 435,60

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,81 (s, 3H, 18-CH₃); 2,83 (d, 2H, *J*=3,0 Hz, 6-H₂); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,90 (d, 1H, *J*= 9,5 Hz, 17-H); 6,62 (s, 1H, 4-H); 6,70 (d, 1H, *J*= 6,0 Hz, 2-H); 7,09 (brs, 1H, NH); 7,19 (d, 1H, *J*=8,5 Hz, 1-H).

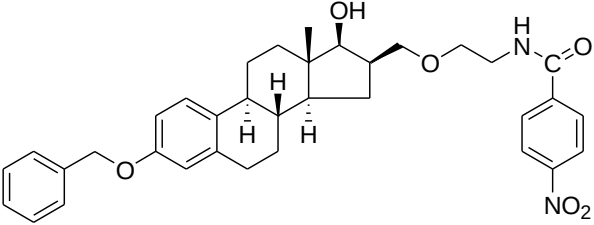
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,1 (C-18); 37,7; 38,0 (C-8); 39,8 (C-9); 43,8 (C-14); 44,2 (C-13); 48,9 (C-16); 55,1 (3-OCH₃); 82,4 (C-17); 111,4 (C-4); 113,7 (C-2); 123,5 (C-1); 123,6 (C-3' és 5'); 126,2 (C-4'); 128,2 (C-2' és -6'); 131,0 (C-10); 137,7 (C-5); 157,4 (C-3); 165,7 (C=O).

6.26. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(4''-nitro)benzamido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (37b)

167 mg (1,00 mmol) 4-nitro-benzoésavat 5 ml DMF-ban oldottunk, 135 mg (1,10 mmol) HOBT-t (1-hidroxi-benzotriazol hidrátot), 0,379 g (1,10 mmol) HBTU-t (O-benzotriazol-1-il-N,N,N2,N2-tetrametilurónium-hexafluorofoszfát) és 0,174 cm³DIPEA-t (N,N-diizopropil-etil-amin) adtunk hozzá, 15 percig kevertük, ezután 436 mg (1,00 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(36b) adtunk hozzá. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. Az átalakulás 3 óra alatt teljes lett. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, emulzió keletkezett, majd ezt etil-acetát/toluol (1:1) arányú eleggyel extraháltuk, a szerves fázist bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az eluens etil-acetát/diklór-metán(10:90) elegye volt.

37b: 234 mg (40%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
37b		147–149	-7,9	C ₃₅ H ₄₀ N ₂ O ₆ 584,70

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,80 (s, 3H, 18-CH₃); 5,02 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,71 (s, 1H, 4-H); 6,77 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 8,5 Hz, 2-H); 7,00 (brs, 1H, NH).

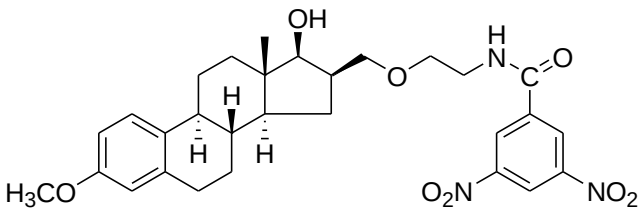
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,1 (C-18); 26,2; 27,4; 28,4; 29,7; 38,0; 38,6 (C-8); 39,9 (C-9); 39,9; 43,8 (C-14); 44,1; 48,9 (C-16); 69,2; 69,9; 72,3; 82,3 (C-17); 112,2 (C-4); 114,8 (C-2); 123,7; 126,2; 127,4; 127,8; 128,2; 128,5; 130,9; 132,7 (C-10); 137,8 (C-5); 156,7 (C-3); 165,5 (C=O).

6.27. 3-Metoxi-16 β /2'-oxa-4'(3'',5'')-dinitro)benzamido]butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (38a)

212 mg (1,00 mmol) 3,5-dinitro-benzoésavat 5 ml DMF-ban oldottunk, 135 mg (1,10 mmol) HOBT-t, 379 mg (1,10 mmol) HBTU-t és 0,174 cm³DIPEA-t adtunk hozzá, 15 percig kevertük, ezután 359mg (1,00 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(36a) adtunk hozzá. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. Az átalakulás 3 óra alatt teljes lett. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, szűrhető csapadék vált ki 24 órás öregedést követően, melyet szűrtünk, szárítottunk.

38a: 210 mg (38%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

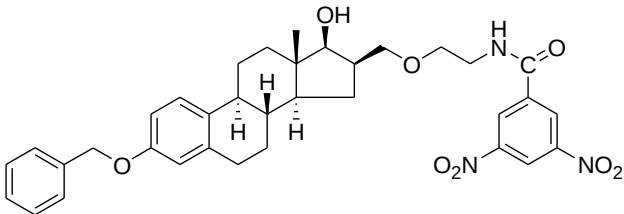
	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
38a		225–227	+15,8	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₈ 553,60

6.28. 3-Benziloxi-16 β /(2'-oxa-4'(3'',5'')-dinitro)benzamido]butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (38b)

212 mg (1,00 mmol) 3,5-dinitro-benzoésavat 5 ml DMF-ban oldottunk, 135 mg (1,10 mmol) HOBT-t, 379 mg (1,10 mmol) HBTU-t és 0,174 cm³DIPEA-t adtunk hozzá, 15 percig kevertük, ezután 436 mg (1,00 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(**36b**) adtunk hozzá. A reakció lejárásdát vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. Az átalakulás 3 óra alatt teljes lett. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, emulzió keletkezett, majd ezt etil-acetát/toluol (1:1) arányú eleggyel extraháltuk, a szerves fázist bepárooltuk. A nyers termék tisztítása oszlop-kromatográfiával történt. Az eluens etil-acetát/diklór-metán(10:90) elegye volt.

38b: 234 mg (40%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

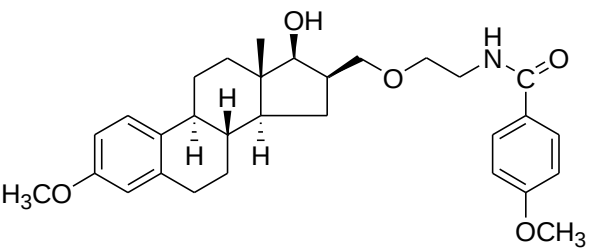
	Szerkezeti képlet	$[\alpha]_D$	Összegképlet M_r
38b		+15,7	C ₃₅ H ₃₉ N ₃ O ₈ 629,70

6.29. 3-Metoxi-16 β /2'-oxa-4'(4''-metoxi)benzamido]butil-ösztira-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (39a)

152 mg (1,00 mmol) 4-metoxi-benzoésavat 5 ml DMF-ban oldottunk, 135 mg (1,10 mmol) HOBT-t, 379 mg (1,10 mmol) HBTU-t és 0,174 cm³DIPEA-t adtunk hozzá, 15 percig kevertük, ezután 359 mg (1,00 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztira-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(**36a**) adtunk hozzá. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. Az átalakulás 3 óra alatt teljes lett. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, emulzió képződött, etil-acetát/toluol (1:1) arányú elegyével extraháltuk, a szerves fázist bepároltuk.

39a: 260 mg (53%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

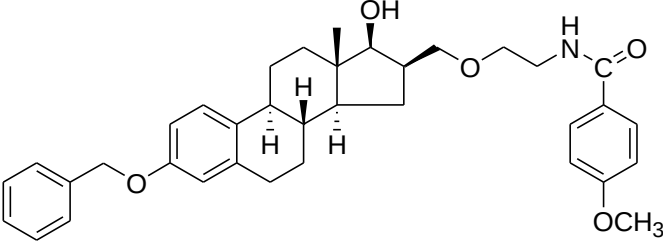
	Szerkezeti képlet	Összegképlet M _r
39a		C ₃₀ H ₃₉ NO ₅ 493,63

6.30. 3-Benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-(4''-metoxi)benzamido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (39b)

152 mg (1,00 mmol) 4-metoxi-benzoésavat 5 ml DMF-ban oldottunk, 135 mg (1,10 mmol) HOBT-t, 379 mg (1,10 mmol) HBTU-t és 0,174 cm³DIPEA-t adtunk hozzá, 15 percig kevertük, ezután 436 mg (1,00 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(**36b**) adtunk hozzá. A reakció lejárásdátát vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. 3 óra alatt az átalakulás teljes lett. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, csapadék vált ki, melyet szűrtünk, szárítottunk.

39b: 279 mg (49%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
39b		71–73	-17,0	C ₃₆ H ₄₃ NO ₅ 569,73

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,82 (s, 3H, 18-CH₃); 2,83 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, 6-H₂); 3,56–3,70 (átfedő mutliplettek, 6H, linker); 3,84 (s, 3H, 4''-OCH₃); 5,03 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,71 (s, 1H, 4-H); 6,78 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, 2-H); 6,91 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, 2''- és 6''-H); 7,20 (d, 1H; *J* = 8,5 Hz, 1-H); 7,32 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, 4'-H); 7,37 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, 5'- és 3'-H); 7,42 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, 2'- és 6'-H); 7,76 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, 3''- és 5''-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,1 (C-18); 26,3; 27,5; 28,5; 29,7; 37,8; 38,0 (C-8); 39,6; 39,9 (C-9); 43,8 (C-14); 44,2 (C-13); 48,9 (C-16); 69,7 (linker CH₂); 69,9 (linker CH₂); 72,3 (linker CH₂); 82,3 (C-17); 112,2 (C-4); 113,7; 114,8 (C-2); 126,3 (C-1); 126,5; 127,4; 128,5; 128,7; 132,8 (C-10); 137,2; 137,8 (C-5); 156,7 (C-3); 162,1; 167,1 (C=O).

6.31. 3-Metoxi-16 β /2'-oxa-4'(3'',4'',5''-trimetoxi)benzamido]butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (40a)

212 mg (1,00 mmol) 3,4,5-trimetoxi-benzoesavat 5 ml DMF-ban oldottunk, 135 mg (1,10 mmol) HOBT-t, 379 mg (1,10 mmol) HBTU-t és 0,174 cm³DIPEA-t adtunk hozzá, 15 percig kevertük, ezután 359 mg (1,00 mmol) 3-metoxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(**36a**) adtunk hozzá. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. Az átalakulás 3 óra alatt teljes lett. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, emulzió képződött, etil-acetát/toluol (1:1) arányú eleggyel extraháltuk, a szerves fázist bepároltuk. A nyers termék tisztítása oszlop-kromatográfiával történt. Az etil-acetát/diklór-metán(2,5:97,5) eleggyel a reagenseket, majd etil-acetát/diklór-metán(10:90)eleggyel a tiszta terméket kaptuk.

40a:450 mg (81%).

A vegyület jellemzése annak acetát formájában történt.

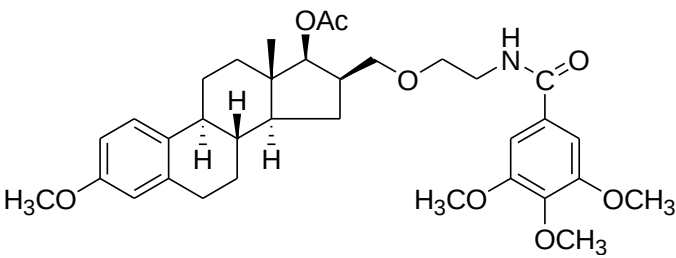
	Szerkezeti képlet	Összegképlet M _r
40a		C ₃₂ H ₄₃ NO ₇ 553,69

6.32. 3-Metoxi-16β[2'-oxa-4'(3'',4'',5'')-trimetoxi]benzamido]butil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17β-ol acetát (40a-ac)

Az izolált (39a) vegyülethez 2 ml piridint és 2 ml ecetsav-anhidridet adtunk, enyhén megmelegítettük, majd 24 órán át állni hagytuk. Ezt követően a reakcióelegyet elhígítottuk, majd etil-acetáttal extraháltunk, a szerves fázist bepároltuk.

40a-ac:473 mg (98%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
40a-ac		55–56	0,0	C ₃₄ H ₄₅ NO ₈ 595,72

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,86 (s, 3H, 18-CH₃); 2,00 (s, 3H, Ac-CH₃); 2,84 (t, 2H, *J*= 5,0 Hz, 6-H₂); 3,23–3,92 (átfedő multiplettek, 6H, linker); 3,77 (s, 3H, 3-OCH₃); 3,88 (s, 3H, 4'-OCH₃); 3,92 (s, 6H, 3'- és 6'-OCH₃); 4,80 (d, 1H, *J*= 10,0 Hz, 17H); 6,62 (d, 1H, *J*= 20,0 Hz, 4-H); 6,70 (dd, 1H, *J*= 8,5 Hz, *J*= 8,5 Hz, 2-H); 7,00 (brs, 1H, NH).

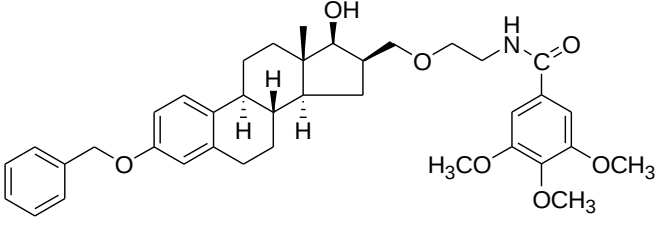
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,9 (C-18); 21,2 (Ac-CH₃); 26,0; 27,3; 29,0; 29,6; 37,9 (C-8); 38,1 (C-9); 40,2; 43,2 (C-13); 43,6 (C-14); 55,1; 56,3 (3-OCH₃); 69,4; 72,2; 82,0 (C-17); 104,6; 107,2; 11,5; 113,7; 126,2; 129,5; 156,0.

6.33. 3-Benziloxi-16 β /(2'-oxa-4'-(3'',4'',5''-trimetoxi)benzamido)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (40b)

213 mg (1,00 mmol) 3,4,5-trimetoxi-benzoesavat 5 ml DMF-ban oldottunk, 135 mg (1,10 mmol) HOBT-t, 379 mg (1,10 mmol) HBTU-t és 0,174 cm³DIPEA-t adtunk hozzá, 15 percig kevertük, ezután 436 mg (1,00 mmol) 3-benziloxi-16 β -(2'-oxa-4'-amino)butil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt(**36b**) adtunk hozzá. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, a futtatás C oldószerrel történt. Az átalakulás 3 óra alatt teljes lett. A reakcióelegyet vízzel elhígítottuk, NH₄Cl-dal telítettük, etil-acetát/toluol (1:1) arányú eleggyel extraháltuk, a szerves fázist bepároltuk. A nyerste termék tisztítása oszlopkromatográfiával történt. Az etil-acetát/diklór-metán(2,5:97,5) eleggyel a reagenseket, majd etil-acetát/diklór-metán(10:90)eleggyel a tiszta terméket kaptuk.

40b: 485mg (77%).

Az előállított vegyület fizikai adatai az alábbi táblázatban találhatók:

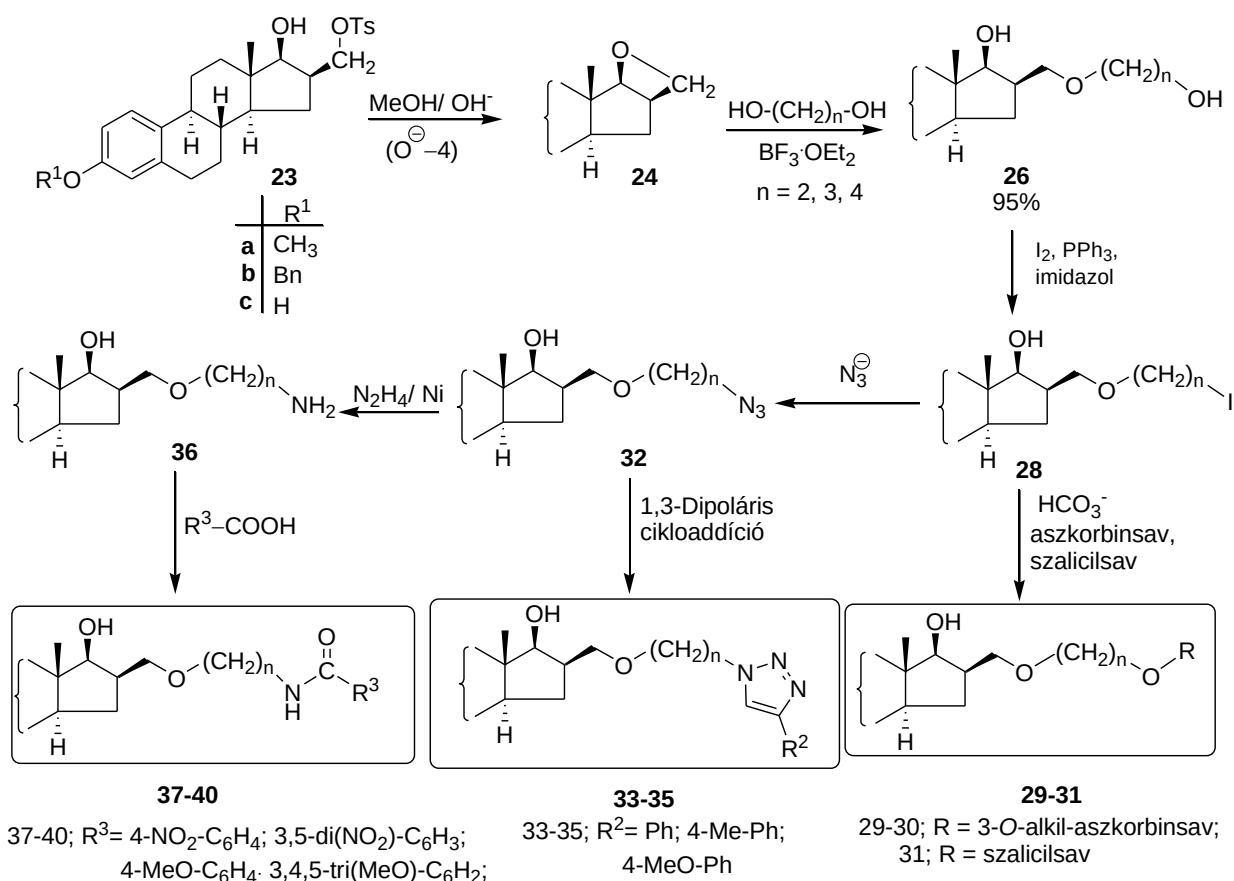
	Szerkezeti képlet	O.p. (°C)	[α] _D	Összegképlet M _r
40b		57–59	0,0	C ₃₈ H ₄₇ NO ₇ 629,70

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0,88 (s, 3H, 18-CH₃); 2,83 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz, 6-H₂); 3,50 (m, 6H, linker); 3,87 (s, 9H, 3 db OCH₃); 5,02 (s, 2H, Bn-CH₂); 6,71 (s, 1H, 4-H); 6,76 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, 2-H); 7,05 (s, 2H, 2''- és 6''-H); 7,35 (m, 5H, 3-benzil gyűrűje).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12,1 (C-18); 14,1; 22,6; 26,2; 27,5; 29,6; 37,8; 38,1 (C-8); 39,7 (C-9); 39,8; 43,8 (C-14); 49,0 (C-16); 69,5 (linker CH₂); 69,9 (linker CH₂); 72,3 (linker CH₂); 82,4 (C-17); 104,4; 107,3; 112,3; 114,8; 126,3; 127,4; 127,8; 128,5; 129,6; 132,8; 153,2; 156,8; 167,4 (C=O).

Összefoglalás

Két, vagy több természetes és/vagy szintetikus vegyület összekapcsolásával számos, változatos szerkezetű vegyület szintézise valósítható meg. Munkánk során új típusú, biológiailag aktív ösztrom hibrideket szintetizáltunk. A szteránvázhoz egy alkoxi-linker segítségével különböző vegyületeket (aszorbinsav; szalicilsav; szubsztituált karbonsavak; 2,3,4-triazol és származékai) kapcsoltunk (23. ábra). Az *in vitro* tesztek alapján az ösztrom-3-éterek egyrészt önmaguk is erős antiproliferatív hatással rendelkeznek; az L-aszorbinsav és a szalicilsav farmakológiai jelentősége vitathatatlan. Bizonyított, hogy a sejtmembránon áthatolni képes szteroid a hozzá kapcsolt biológiailag aktív alegységgel kiterjesztheti az alapvegyület citosztatikus hatását.



23. ábra Ösztrom hibridek előállításának módjai

Irodalomjegyzék

1. Bruckner, Gy. Szerves Kémia II/2. Tankönyvkiadó, Budapest, **1977**.
2. Wölfling, J. *Magy. Kém. Foly.* **2006**, 112, 97–104.
3. Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 324–334.
4. Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4128–4160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3996–4028.
5. Salunke, D. B.; Hazra, B. G.; Pore, V. S. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 813–847.
6. Lange, C.; Hozlhey, N.; Schönecker, B.; Beckert, R.; Mölmann, U.; Dahse, H.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3357–3362.
7. Banerjee, S.; Das, T.; Chakraborty, S.; Samuel, G.; Korde, A.; Vankatesh, M.; Pillai, M. R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4315–4322.
8. Hussey, S. L.; Muddana, S. S.; Peterson, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 33, 3692–3693.
9. Poirier, D.; Boivin, R. P.; Bérubé, M.; Lin, S.-X. *Synth. Comm.* **2003**, 33, 3183–3192.
10. Qui, W.; Campbell, R. L.; Gangloff, A.; Dupuis, P.; Boivin, R. P.; Tremblay, M. R.; Poirier, D.; Lin, S.-X. *FASEB J.* **2002**, DOI: 10. 1096/fj.02-0026fje.
11. Gagnon, V.; St-Germain, M.-É.; Descôteaux, C.; Provencher-Mandeville, J.; Parent, S.; Mandal, S. K.; Asselin, E.; Bérubé, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5919–5924.
12. Provencher-Mandeville, J.; Debnath, G.; Mandal, S. K.; Leblanc, V.; Parent, S.; Asselin, É.; Bérubé, G. *Steroids* **2011**, 76, 94–103.
13. Damia, G.; D’Incalci, M. *Cytotech.* **1998**, 27, 165–173.
14. Parker, W. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2880–2893.
15. Gewirtz, D. A. *Biochem. Pharm.* **1999**, 57, 727–741.
16. Goodsell, D. S. *Oncologist* **2000**, 5, 345–346.
17. Keizer, H. G.; Pindeo, H. M.; Schuuhuis, G. J.; Joenje, H. *Pharmacol. Ther.* **1990**, 47, 219–231.
18. Saha, P.; Fortin, S.; Leblanc, V.; Parent, S.; Asselin, É.; Bérubé, G. *Steroids* **2012**, 77, 1113–1122.
19. Descôteaux, C.; Leblanc, V.; Bleanger, G.; Parent, S.; Asselin, É.; Bérubé, G. *Steroids* **2008**, 73, 1077–1089.

20. Descôteaux, C.; Provencher– Mandeville, J.; Mathieu, I.; Perron, V.; Mandal, S. K.; Asselin, É.; Berubé, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3927–3931.
21. Perron, V.; Rabouin, D.; Asselin, É.; Parent, S.; Gaudreault, R. C.; Bérubé, G. *Bioorg. Chem.* **2005**, 33, 1–15.
22. Saha, P.; Descôteaux, C.; Brasseur, K.; Fortin, S.; Leblanc, V.; Parent, S. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 48, 385–390.
23. Matsumoto, T.; Watanabe, M.; Mataka, S.; Thiemann, T. *Steroids* **2003**, 68, 751–757.
24. Wang, J.; De Clercq, P. J. *Angew. Chem.* 1995, 107, 1898–1901. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1749–1752.
25. Meert, C.; Wang, J.; De Clercq, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2179–2182.
26. Jones, G. B.; Hynd, G.; Wright, J. M.; Purohit, A.; Plourde II, G. W.; Huber, R. S.; Mathews, J. E.; Li, A.; Kilgore, M. W.; Bubley, G. J.; Yancisin, M.; Brown, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3688–3696.
27. De Riccardis, F.; Meo, D.; Izzo, I.; Di Filippo, M.; Casapullo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1965–1970.
28. Tietze, L. F.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Nöbel, T.; Wulff, C.; Schuberth, I.; Rübeling, A. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2644–2646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2469–2470.
29. Tietze, L. F.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Fecher, A.; Nöbel, T.; Peterson, S.; Schuberth, I.; Wulff, C.; *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3755–3760.
30. Frank, É.; Schneider, Gy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, 137, 301–315.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Schneider Gyula emeritus professornak a szakmai irányításáért, a felmerülő kérdések alapos megválaszolásáért, a laboratóriumi munkám során nyújtott értékes gyakorlati tanácsaiért és segítségéért.

Köszönetem fejezem ki Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi tanárnak az elméleti problémák készséges megoldásáért és segítőkészségéért.

Továbbá köszönet illeti Dr. Mernyák Erzsébet tudományos munkatársathasznos gyakorlati tanácsaiért, Dr. Huber Judit doktorjelöltet pedig az MTT vizsgálatok elvégzéséért és kiértékeléséért.

Szabó Johanna PhD hallgatónak köszönöm az NMR spektrumok felvételében nyújtott segítségét.