

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR
SZERVETLEN KÉMIA TANSZÉK

**Kolánvázas 7-karbonsavamidok szintézise homogénkatalitikus aminokarbonilezési
reakcióban**



Témavezető: Dr. Kollár László
egyetemi tanár

Készítette: Bede Fanni
Vegyész MSc

Mikle Gábor
tudományos segédmunkatárs

PÉCS, 2022

„A scientist in his laboratory is not a mere technician: he
is also a child confronting natural phenomena that impress
him as though they were fairy tales.”

Marie Curie

Tartalomjegyzék

Bevezetés	5
1. Irodalmi összefoglaló	7
1.1. Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók	7
1.1.1. Hidroformilezés, hidroalkoxikarbonilezés, hidroaminokarbonilezés	7
1.1.2. Formilezés, alkoxikarbonilezés, aminokarbonilezés	9
1.1.3. Palládium-katalizált aminokarbonilezés	10
1.2. A szteroidok csoportosítása szerkezeti jellemzők alapján	15
1.2.1. Szteroidok általános jellemzése	16
1.2.2. Epesavak jellemzése	19
1.3. Szteroidok homogénkatalitikus karbonilezése	20
1.3.1. Szteroidok hidroformilezése, hidroalkoxikarbonilezése	21
1.3.2. Szteroidok alkoxikarbonilezése és aminokarbonilezése	22
1.4. Szteránvázas jódalkének szintézise	24
1.4.1. 17-Jód-16-én szerkezeti elemek kialakítása	26
2. Kísérleti rész	28
2.1. A kísérleti munka célja	28
2.2. A szubsztrátumként alkalmazott 7-jód-6-én származék szintézise	29
2.2.1. Kenodezoxikólsav 7-OH csoportjának szelektív oxidációja	29
2.2.2. Amid funkciós csoport kialakítása a 24-es szénatomon	29
2.2.3. Hidrazonképzés az amid-származékból	31
2.2.4. Jódalkén szintézis	31
2.3. Kolánvázas amidok előállítása aminokarbonilezési reakcióban	33
2.3.1. Egyszerű primer aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók	34
2.3.2. Szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók	35
2.3.3. Aminosav-metilészterekkel végzett aminokarbonilezési reakciók	36
2.3.4. Pikolil-aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók	37
2.4.5. Az aminokarbonilezési reakciók összefoglalása	37
2.4. Az előállított termékek analitikai jellemzése (^1H és ^{13}C NMR, IR, MS)	38
3. Metodikai rész	47
3.1. Vegyszerek eredete, minősége	47
3.2. A műszerek típusa, az analitikai mérések (mérési körülmények) leírása	47

3.3.	7-Jód-6-én származék szintézisének pontos leírása	47
3.3.1.	Kenodezoxikólsav 7-OH csoportjának szelektív oxidációja	47
3.3.2.	Amid funkciós csoport kialakítása a 24-es szénatomon	48
3.3.3.	Hidrazonképzés	49
3.3.4.	Jódalkén szintézis	50
3.4.	Az aminokarbonilezési reakció végrehajtása	50
	Összefoglalás	52
	Irodalomjegyzék	53
	Köszönetnyilvánítás	57

Bevezetés

A palládium-katalizált reakciók sokoldalú eszközként szolgálnak a szintetikus szerves kémiában, mivel segítségükkel szén-monoxid közvetlenül bejuttatható egy szerves molekula különböző helyeire, ami karbonilvegyületek és karbonsav-származékok szintéziséhez vezet. Karbonilezési reakciók során a szubsztrátumot nukleofil-származékokkal, például alkohollal (alkoxikarbonilezés), primer vagy szekunder aminnal (aminokarbonilezés), vízzel (hidroxikarbonilezés) vagy egy fémorganikus reagenssel (formilezés, keresztkapcsolási reakciók) reagáltatunk szén-monoxid atmoszférában palládium-komplex jelenlétében. A palládium-katalizált karbonilezések sokféle funkcionális csoportot tolerálnak, így vonzó módszerek a természetes vagy biológiailag aktív termékek intermedierjeinek szelektív, védőcsoportok kialakítása nélkül történő szintéziséhez.

Homogén katalízisről akkor beszélünk, ha a reaktánsok és a katalizátorok egy fázisban találhatóak meg, heterogén katalízis esetén ezek különböző fázisban vannak jelen. Homogén katalizátorok alkalmazásával általában nagyon enyhe körülmények között is jó hozamot és nagy szelektivitást lehet elérni. A homogén katalizátorok egyetlen hátránya a heterogén katalizátorokhoz képest, hogy néhány esetben nehézkes a katalizátor elválasztása a reakcióelegytől, így nehezebb lehet a katalizátor visszanyerése és recirkulációja.¹

A múlt század második felében a szerves átmenetifém-kémia látványos fejlődés után elérte azt a szintet, hogy a szintetikus szerves kémiában általános alkalmazást nyert. A szén-fém kötés tulajdonságainak felismerése és az alapvető katalitikus reakciók mechanizmusának megértése sok átmenetifém által katalizált reakciót a leghatékonyabb megoldássá tett a gyakorlati problémákra. A fokozott szelektivitás és a jól meghatározott mechanizmus a főbb jellemzői, amelyek a homogén katalitikus reakciókat vonzóvá teszik a szteroidok szintézisében is.

Egyre növekszik az érdeklődés az olyan új stratégiák kidolgozása iránt, amelyek új funkcionális csoportokat építenek be szteroidok meghatározott pozícióiba, biológiai tulajdonságaik módosítása céljából.²

Az eltérő elektromos és szterikus tulajdonságokkal rendelkező aminok nagy hozamú reakciókban történő felhasználhatósága lehetővé teszi azoknak a karbonsavamidoknak a szintézisét is, amelyek előállítása más szintetikus módszerekkel nem lehetséges. A

rendkívül reakcióképes palládium-acil-szteroid intermedier, amely az aminokarbonilezési reakció kulcsfontosságú köztiterméke, ezeket a reakciókat ipari alkalmazások szempontjából is fontossá teszi. Az elmúlt években a szteroid jódalkének aminokarbonilezését sikeresen hajtották végre még a C-gyűrű sztérikusan gátolt 12- és 11-helyzetében is, 'in situ' képződött palládiumkatalizátorok jelenlétében.³

Tudományos diákköri munkám során kenodezoxikólsavból állítottam elő 7-jód-6-én szerkezeti egységet tartalmazó jódalként, többlépéses szintézissel a Richter Gedeon Nyrt.-ben töltött szakmai gyakorlatom során, majd ezt a vegyületet használva modellvegyületként vizsgáltam aminokarbonilezési reakcióit, bekapcsolódva a Szervetlen Tanszéken zajló homogénkatalitikus reakciók vizsgálatába. Az aminokarbonilezési reakciók során tizenötféle amint alkalmaztam, melyek közül néhány biológiai aktivitással rendelkezik, akárcsak a kolánvázak vegyületek. Az aminokarbonilezési reakciók során a palládium-katalizátort 'in situ' állítottam elő.

1. Irodalmi összefoglaló

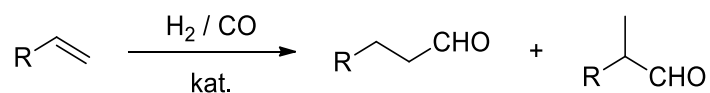
1.1. Homogénkatalitikus karbonilezési reakciók

A homogén katalízis a modern kémia egyik legfontosabb területe: az átmenetifémeknek új alkalmazási módjaik lettek, a ligandumokkal módosított komplexek központi atomjaiként felhasználhatók, a ligandumok helyes megválasztásával pedig a teljes katalizátorrendszer "testre szabása" lehetővé vált. Új útvonalakat nyitnak meg ezek a komplexek az új vegyületek szintéziséhez, és új lehetőségeket nyújtanak a reakciók szabályozására.

A homogén katalízis kihívása a reagensek, a katalizátor és a reakciótermékek elválasztásának problémája. Ennek leküzdésére segítséget jelenthet, hogy a katalizátorok kémiailag és spektroszkópilag is egyértelműen más jellemzőkkel rendelkeznek, és a reakciók egyértelműen kapcsolódnak az egyes katalitikusan aktív fématomokhoz, és hogy a katalizátorokat speciális célokra, az ismert elveknek megfelelően és ésszerű tervezésen alapulva személyre szabhatjuk.⁴

1.1.1. Hidroformilezés, hidroalkoxikarbonilezés, hidroaminokarbonilezés

A **hidroformilezés** egy hidrogénatom és egy formilcsoport olefinre történő formális addíciós reakciója, amely két izomer aldehyd terméket eredményez (1. ábra).



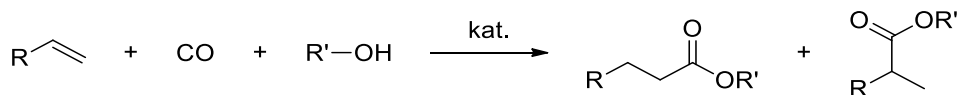
1. ábra: Hidroformilezés

Mindkét aldehyd termék fontos vegyület: a normál aldehydek iparilag fontosak, mivel ezeket széles körben használják mosó- és lágyítószerként; az izo-aldehydek fontos intermedierek lehetnek finomvegyyszerek és gyógyszerek előállításában, ha az aldehyd α -szénatomján kialakuló királis centrum konfigurációját kontrollálják.⁵

A kobalt- és ródium-katalizált hidroformilezési reakciók vizsgálata fontos ipari szinten is, különösen két területen: a propén n-butiraldehiddé történő átalakításában, és királis 2-arilpropanalok szintézisében vinil-aromás vegyületekből. Ezeket az eljárásokat rendkívül fontossá tette az a tény, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok), például az Ibuprofen vagy a Naproxen formil-prekurzora ezzel a módszerrel nyerhető.

Az aszimmetrikus hidroformilezés fő áttörése a ródium-BINAPHOS katalizátorok alkalmazása volt, melyeket Takaya fedezett fel, lehetővé téve királis építőelemek és gyakorlati jelentőségű vegyületek szintézisét nagy enantiomerfeleslegben.^{6,7}

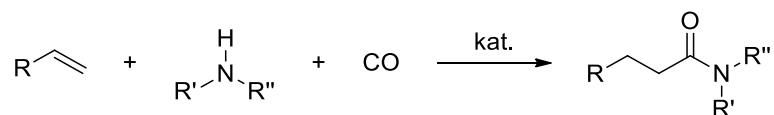
A karbonsavészterek szintézise könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból a szintetikus kémia egyik alapvető reakciója. A szén-monoxid „karbonil-forrásként” történő használata ródium- vagy palládium-katalizált **hidroalkoxikarbonilezési** reakcióban, széles körben ismert módszer az észterek szintézisére (2. ábra).



2. ábra: Hidroalkoxikarbonilezés

Rangits Gábor és munkatársai modellvegyületekkel (elsősorban sztirolt használtak) bebizonyították, hogy a regioszelektivitás a katalizátor segítségével irányítható és érzékeny a reakcióparaméterekre. A megfelelő hidroxikarbonilezési reakció hasonló érzékenységet mutat a ligandummal szemben, azaz a 2- és 3-fenilpropionsav képződése jellemző mono- és bidentát foszfinok jelenlétében. A különböző vázak (szteroidok, terpének) olefin tulajdonságai palládium-katalizált hidroalkoxikarbonilezéssel a megfelelő észterekké alakíthatóak, melyek gyakorlati jelentőségűek.⁸

Az egyik legígéretesebb módszer az amid szerkezeti egységet tartalmazó vegyületek előállítására az egyszerű alkének aminokkal történő **hidroaminokarbonilezése** CO jelenlétében, amely ideális és atomhatékony megközelítést jelent az amidok szintézisére, melléktermékek képződése nélkül (3. ábra).

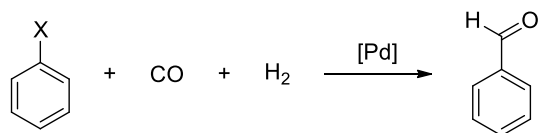


3. ábra: Hidroaminokarbonilezés

Különböző katalizátorokat lehet alkalmazni ehhez a módszerhez, például Ru, Rh, Pd, Co és Ni komplexeket. Ezekhez a reakciókhoz azonban nagyon érélyes reakciókörülmények szükségesek és csak aromás aminokra alkalmazhatóak. A palládium-katalizált rendszert illetően, az aminok reaktivásától való függőség oka annak tulajdonítható, hogy a kulcsfontosságú Pd-hidrid-komplexek csak viszonylag savas körülmények között képesek életben maradni.⁹

1.1.2. Formilezés, alkoxikarbonilezés, aminokarbonilezés

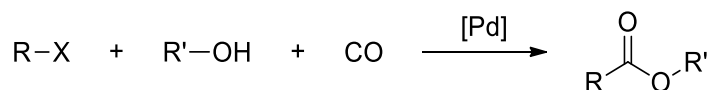
Aril-halogenidek és szén-monoxid palládium-katalizált **formilezési** reakciójában, H_2 jelenlétében aromás aldehidek keletkeznek (4. ábra).¹⁰



4. ábra: Formilezés

Petz Andrea és kollégái a 17-formilandroszt-16-ént és analógjait a megfelelő 17-jód-16-én származékokból szintetizálták palládium-katalizált formilezési reakcióban, tributil-ón-hidridet használva hidrogénforrásként enyhe reakciókörülmények között. A formilezési reakció számos funkciós csoportot tolerál a szteroidok A és B gyűrűin. A biológiailag fontos vázak, köztük a szteroidok, homogénkatalitikus funkcionálizálása hatékony módszer új származékok szintézisére. A formilcsoport (különösen az androsztánváz megkülönböztetett 17-es helyzetében) funkcionálisan szolgálhat a szteroid további felépítéséhez.¹¹

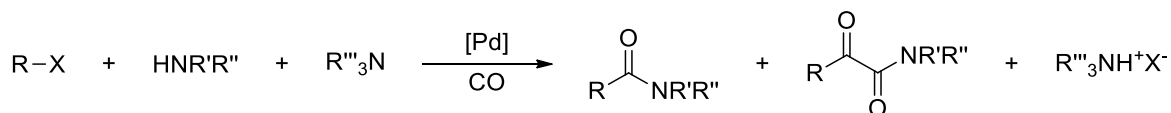
A palládium szinte kizárólagos szerepet játszik katalizátorként a különféle szubsztrátumok **alkoxikarbonilezésében** észterek vagy laktonok előállításához, CO és alkohol beépítésével (5.ábra).



5. ábra: Alkoxikarbonilezés

A koordinációs szféra egyszerűen módosítható mono- vagy bidentát foszfortartalmú ligandumok bevezetésével, hatékony eszközöket biztosítva a nagy regio- és enantioszelektivitások esetén a -COOR funkciós csoport beépítésére a szénatomra. Kalck és munkatársa vizsgálták a reakció végrehajtásához CO helyettesítők, például formiátok vagy akár szén-dioxid felhasználását is. Az adaptált katalitikus rendszereket úgy tervezték, hogy időnként mikrohullámú besugárzással segítsék elő az ionfolyadékokban vagy a szuperkritikus CO_2 -ban, vagy különféle hordozókban történő immobilizálást.¹²

A karbonilezési reakciók között az aril- és alkenil-halogenidek (különösen a jodidok és bromidok) palládium-katalizált **aminokarbonilezése**, amelyet Heck fedezett fel, vezető szerepet játszik a karbonsavamidok szintézisében (6. ábra).¹³



6. ábra: Aminokarbonilezés

A halogenideken kívül a megfelelő triflát helyettesítőket (enol-triflátok, aril-triflátok) szintén széles körben alkalmazzák szubsztrátumokként. Mind az egyszerű modellvegyületek, mind a biológiai jelentőségű vázak funkcionálizálhatóak, ennek eredményeként egyszerű szintetikus építőelemek és farmakológiai jelentőségű vegyületek képződnek. Az aminok (*N*-nukleofilek) mellett alkoholokat (*O*-nukleofileket) is lehet nukleofilként használni, amelyek karbonsavamidokat és észtereket eredményeznek.¹⁴

1.1.3. Palládium-katalizált aminokarbonilezés

A palládium koordinációs kémiája gyorsan elengedhetetlen eszközzé vált a szintetikus szerves vegyészek számára. A palládium a legsokoldalúbb fémnek tekinthető az olyan átmeneti fémek között, amelyeket a szerves vegyületek homogénkatalitikus funkcionálásához használnak. A palládium-katalizált karbonilezés sok funkciós csoporttal kompatibilis, ezért előnyösebb, mint a hagyományos módszerek.

A homogén katalizátorok megvitatásakor gyakran a preparált, általában kereskedelmi forgalomban is kapható katalizátor prekursorzt érti katalizátorként az irodalom. Sok fémorganikus rendszer alkalmazása esetén kényelmes egy izolált prekuzzorral kezdeni, amelyet átalakítunk a „valódi” katalizátorrá. Mivel a katalitikus reakció számos átmenetifém-komplexet foglal magában, amelyek különböző intermedierekként működnek, a „katalitikus rendszer” kifejezést is gyakran használják. A katalitikus prekuzzor átalakulása magában foglalhatja az egyik ligandum disszociációját, néha a kiindulási komplex oxidációját vagy redukcióját. Ebben az összefüggésben két széles körben használt rendszert lehet megkülönböztetni: i) a kereskedelembe kapható katalizátorokat pl.: Pd(PPh₃)₄, ami egy „előre előállított” palládium(0)-katalizátor és ii) a 2-es oxidációs állapotú prekuzzorból *in situ* előállított Pd(0) katalizátorokat pl.: palládium(II)-acetát és 2 mólékvivalens foszfinból keletkező palládium(0)-komplex.

Karbonilezési körülmények között a szerves halogenidek palládiumra történő oxidatív addíciója során szerves palládium-komplexek keletkeznek, melyek szén-monoxid

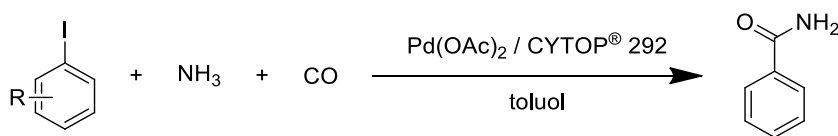
beékelődésével acil-palládium komplexekké alakulnak. Ezek a komplexek reagáltathatók nukleofilekkel (Heck-karbonilezés) vagy fémorganikus reagensekkel (karbonilatív keresztkapcsolás), hogy karbonsavszármazékok vagy karbonilvegyületek keletkezzenek. A szén-monoxid a Pd-szén kötésbe történő beékelődése acil-palládium-komplexek kialakulásához vezet, de emellett karbonilezési körülmények között a CO-ligandum koordinálódik a Pd(II) köztitermékhez nukleofilek (pl. aminok, alkoholok) hatására, melynek eredményeképpen karbamoil- vagy alkoxi-karbonil-komplexek keletkeznek. Ez utóbbi eljárás kombinációja acil-palládium-intermedierek képzésével két szomszédos CO-csoporttal rendelkező termékeket eredményezhet (α -ketoamidok vagy α -ketoészterek).¹

1.1.3.1. Aril-halogenidek és aril-szulfonát észterek aminokarbonilezése

A különféle karbonilezési reakciók közül az aril-halogenidek palládium-katalizált karbonilezési reakciója az egyik legfontosabb módszer értékes karboniltartalmú vegyületek szintéziséhez, mind tudományos, mind ipari szempontból. Az amid-csoport fontos motívum a természetes termékekben, agrokémiai anyagokban, alapanyagokban és farmakológiai hatással rendelkező molekulákban.

Heck és munkatársai 1974-es első munkája óta az aril-halogenidek palládium-katalizált aminokarbonilezésének lenyűgöző fejlődése látható az aromás szekunder és terciér amidok szintézisében. Csak néhány példa található az aromás primer amidok előállítására palládium-katalizált aminokarbonilezéssel. Néhány ammónia-ekvivalens vegyületet is felhasználtak primer amidok előállításához, például hexametil-diszilazánt (HMDS), formamidot, *N*-terc-butil-amint, és hidroxil-amint. Az ammónia, amely a vegyipar számára az alacsony költségek mellett az egyik legfontosabb kémiai alapanyag, a legkézenfekvőbb nitrogénforrás a primer amidok előállításához.

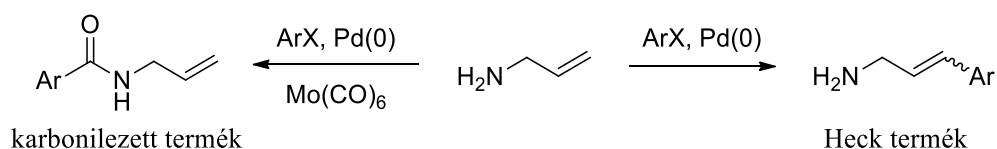
Tongyu Xu és kollégái kifejlesztettek egy módszert jódaromások aminokarbonilezésére vizes ammóniával toluolban. Különböző primer aromás amidokat hatékonyan szintetizáltak jó és kiváló hozammal Pd(OAc)₂ / CYTOP® 292 katalitikus mennyiségének jelenlétében (7. ábra). Az ammónia vizes oldatának használata elkerüli a két gáz jelenlétét a reakcióban.¹⁵



7. ábra: Aril-halogenid aminokarbonilezése

Az átmenetifém-katalizált karbonilezési reakciók vizsgálata egy viszonylag kevésbé feltárt kutatási terület az aril-halogenidek funkcionálizálása szempontjából, összehasonlítva más átmenetifém-katalizált reakciókkal, például a keresztkapcsolási reakciókkal, a Heck- és Sonogashira-reakciókkal. A gáznemű reagensek és a nagynyomású reakciókörülmények használatának hagyományos hátrányai jelentősen korlátozzák ezen értékes módszerek körét. A szilárd szén-monoxid-forrásokat, például a Mo(CO)_6 -t használó gázmentes karbonilezési protokollok gyors és egyszerű lehetőséget adtak kis méretű karbonilezésekhez enyhe körülmények között. Másik módszer lehet az erélyes reakciókörülmények elkerülésére a nagysűrűségű mikrohullámú besugárzás használata. Korábban feltárták a Mo(CO)_6 -alapú karbonilezési reakciókat különféle aril- és heteroaril-halogenidek funkcionálizálása céljából, többféle nukleofil felhasználásával mikrohullámú körülmények között. Azt gondolták azonban, hogy egy terminális kettős kötés jelenléte egy szabad amin-csoporttal együtt potenciálisan versenyt eredményezhet a Heck-reakció és az aminokarbonilezés között Pd(0)-katalizált körülmények között.

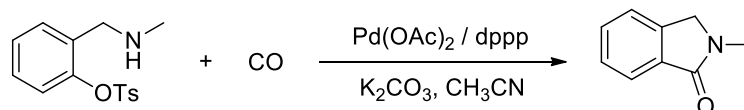
Prasad és kutatócsoportja kifejlesztettek egy teljesen kemoszelektív, mikrohullámmal továbbfejlesztett protokollt (hetero-) aril-halogenidek 'in situ' aminokarbonilezésére, allil-amin felhasználásával nukleofilként (8. ábra). A módszert számos különbözően funkcionálizált aril-jodidra, -bromidra és -kloridra sikeresen alkalmazták. Ezenkívül beszámoltak egy Mo(CO)_6 -mediált, mikrohullámmal segített aminokarbonilezési reakció első sikeres reakciósorozatáról. Kiderült, hogy az aminokarbonilezés egyértelműen dominál a versengő Heck-reakciók felett. Ez az erős kémiai szelektivitás a gyors CO-beékelődéssel és egy későbbi nukleofil támadással magyarázható, összehasonlítva a Heck-reakcióban sokkal lassabb 1,2-alkén-addícióval.¹⁶



8. ábra: Allil-amin reakciói aril-halogenidekkel

Az izoindolinon váz szintézisének különösen vonzó útja a megfelelő, előre kialakított vagy 'in situ' előállított o-halogén-benzil-amin prekursorok cikloaminokarbonilezésén alapul, amely lehetővé teszi a heterociklusok regioszelektív előállítását a kívánt szubsztituensekkel. A 2-(aminometil)-aril-tozilátok vonzó alternatívái a hagyományos o-halogén-benzil-aminoknak, mivel olcsó szalicil-prekursorokból rutinszerű szintetikus reakciókkal könnyen előállíthatóak. Ezenkívül a 2-(aminometil)-aril-tozilátok jellemzően olcsóbbak és kevésbé toxikusak, mint a megfelelő aril-halogenidek. Az aril-

arénszulfonátok az átmenetifém-katalizált C-C kötések kialakulásának nehezen reakcióba vihető szubsztrátumai. Ezen a területen elért jelentős előrelépés ellenére az aril-tozilátok aminokarbonilezése továbbra is jelentős kihívást jelent. A legtöbb aminokarbonilezési reakcióban az aril-perfluor-alkánszulfonát szubsztrátumokról a megfelelő tozilátokra való átállási kísérletek még erélyesebb körülmények között sem jártak sikerrel. A 9. ábrán látható Liu és munkatársai által kidolgozott eljárás a 2-(aminometil)-aril-tozilátok cikloaminokarbonilezésre.¹⁷

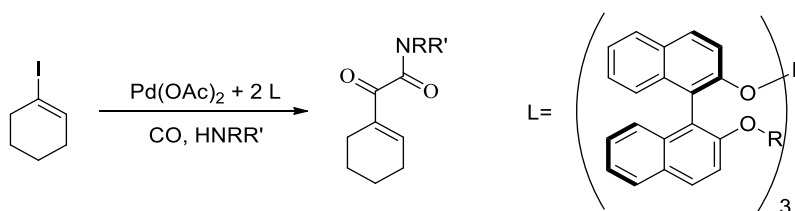


9. ábra: 2-(Aminometil)-aril-tozilát cikloaminokarbonilezése

1.1.3.2. Jódalkének és enol-szulfonát észterek aminokarbonilezése

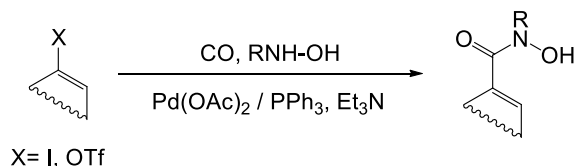
Az aril-halogenidekhez hasonlóan a különféle szerkezetű jód- és bróm-alkének is könnyen alkoxi- és aminokarbonilezésen mennek keresztül, ami α,β -telítetlen észtereket, illetve karbonsavamidokat eredményez. Régebben a fő különbségnek a megfelelő aromás szubsztrátumokhoz képest a kettős szén-monoxid inzerciónak a hiánya tűnt, azaz sem a 2-ketokarbonsav-észterek, sem a 2-ketokarbonsavamidok képződéséről nem számoltak be ezen módszerek alkalmazásával.

Rui M.B. Carrilho és munkatársai számoltak be először az 1-jódciklohexén nagy hozamú kettős karbonilezéséről *N*-nukleofilek jelenlétében. Az ezen a területen folytatott kutatásuk részeként újonnan kifejlesztett aril-foszfítokat, mint heterobidentát *P,O*-ligandumokat teszteltek egy jódalkén-modellvegyület palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióiban (10. ábra).¹⁸



10. ábra: Jódciklohexén kettős karbonilezése

Szarka Zsolt és kollégái szteroid hidroxámsav-származékokat szintetizáltak közepes vagy magas hozammal a megfelelő jódalkenil-vegyületek vagy enol-triflátok palládium-katalizált karbonilezési reakcióival, szubsztituált hidroxil-aminok jelenlétében, enyhe reakciókörülmények között (11. ábra).¹⁹



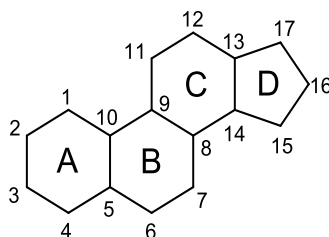
11. ábra: Hidroxámsav-származékok szintézise

A reakcióparamétereknek az *N*-helyettesített hidroxil-aminok karbonilezésének regioszelektivitására gyakorolt hatását részletesen megvizsgálták. Ugyan a hidroxámsavak szintézisére nagyon sokféle reakció áll rendelkezésre, a hidroxil-amin vagy származékainak acilezése döntően a szokásos acilező reagensekkel történik, ám szinte kizárólag *N*-acilezett származékok képződnek. A közelmúltban beszámoltak a szteroid hidroxámsav-származékok könnyű szintézisére vonatkozó előzetes eredményeikről a jódalkén funkciós csoportokat tartalmazó vázak palládium-katalizált funkcionálásával.²⁰

Bemutatták egy részletesebb vizsgálat eredményeit, amelyekből kiderült, hogy a hidroxil-amin-származékok acilezésének regioszelektivitása nagymértékben függ mindkét reagens szerkezetétől és a különféle reakcióparaméterektől. A hidroxámsav-származékok szintézisére irányuló könnyű módszer iránti nagy igény mellett munkájukat az a tény indította el, hogy a szteroid 17-karbonsavamidok, a szteroid hidroxaminsavak szoros analógjai, hatékony 5α -reduktáz inhibitoroknak bizonyultak.¹⁹

1.2. A szteroidok csoportosítása szerkezeti jellemzők alapján

A szteroidok megtalálhatóak az emberi és az állati szervezetekben (néhány növényben is), és gyakran létfontosságúak a szervezet működésében. Manapság már több tízezer módosított szerkezetű (félszintetikus) szteroid ismert, melyeket azért állítottak elő, hogy kedvezőbb farmakológiai hatású származékokat nyerjenek, mint a természetes szteroidok. A szteroidok négy kondenzált gyűrűből álló 1,2-ciklopentano-perhidrofenantrén (más néven gonán, vagy szterán) vázzal rendelkező vegyületek (12. ábra). A négy gyűrűt betűkkel szokás jelölni.²¹



12. ábra: Szteroidok alapváza

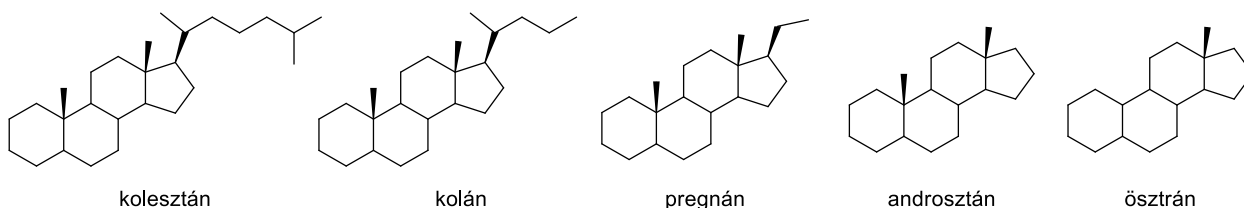
Néhány szteroidban az A gyűrű (még ritkábban a B gyűrű is) aromás jellegű. A 3-as és 17-es szénatomhoz gyakran kapcsolódik egy funkciós csoport, például alkil-, hidroxil- vagy oxocsoport, valamint gyakran találunk egy vagy több kettős kötést is a gyűrűkben. A legtöbb természetes szteroidban a 10-es és 13-as szénatomhoz kapcsolódik metilcsoport. A 13-as szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport térállásához viszonyítják a gonánváz összes többi hidrogénatomját és szubsztituenseit. A két metilcsoport konfigurációja azonos a természetben előforduló szteroidokban: a váz síkja felett helyezkednek el. Ezért célszerű összehasonlítani a vázon lévő hidrogének és szubsztituensek konfigurációját a metilcsoportok konfigurációival. Minden szubsztituens, amely azonos az anguláris metilcsoportok konfigurációjával β jelöli, az ellenkező konfigurációban lévő szubsztituenseket (a váz "síkja" alatt) pedig α jelöli.^{21, 22}

Az ekvatoriális szubsztituensek stabilabbak, mint az axiálisak. Különböző reakciókban az előbbi kialakulását részesítik előnyben. Számos esetben a szubsztituensek konformációi határozzák meg a származék reaktivitását.²²

A szteroidok gyűrűi általában szék-konformációjúak, melyek kapcsolódhatnak *cisz* vagy *transz* helyzetben egymáshoz képest. A valóságban ez az A/B gyűrűk kapcsolódására igaz, viszont a B/C gyűrűkapcsolat mindig *transz*, és általában a C/D gyűrűk kapcsolódása is *transz*. Amennyiben valamelyik gyűrűben jelen van kettős kötés, akkor a szék-konformáció átalakul fél-szék konformációvá. Több aszimmetriás szénatommal

rendelkezik a szteroidok, ezért nagyszámú lehetséges izomerjük ismert.^{21, 22}

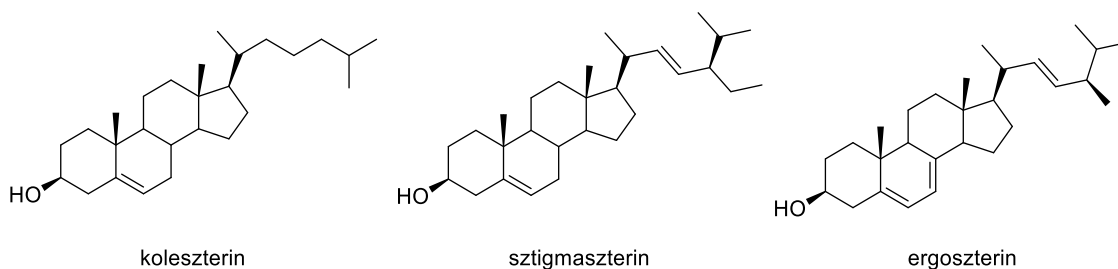
A szteroidok elnevezése különböző szénhidrogének elnevezésén alapul: a szterinek alapváza a kolesztán; az epesavaké a kolán; a mellékvesehormonoké a pregnán; a férfi nemi hormonok (androgének) alapváza az androsztán, és a női nemi hormonoké (ösztrogének) az ösztán (13. ábra).²¹



13. ábra: Szteroidok alapvázai

1.2.1. Szteroidok általános jellemzése

A **szterinek** nagy mennyiségben megtalálhatóak a növény- és állatvilágban. Három csoportra oszthatók: a növényi eredetű fitoszterinekre, az állati eredetű zooszterinekre, és a gomba eredetű mikoszterinekre. A koleszterin (amely a zooszterinek közé tartozik) majdnem minden szövetben megtalálható, különösen nagy mennyiségben az agyban és a gerincvelőben fordul elő. A koleszterinnel végzett kutatásoknak nagy szerepe volt a szteroidok szerkezetének feltérképezésében. A szterinek a koleszterinből vezethetők le (14. ábra).²¹

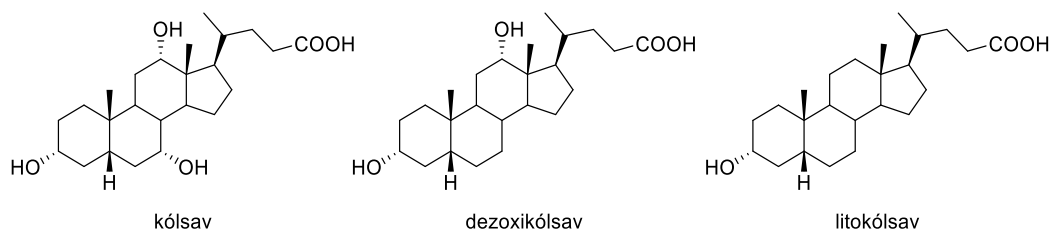


14. ábra: Fontosabb szterinek

A sztigmaszterin az egyik legelterjedtebb fitoszterin, melyet a szójabab olajából nyernek ki. Különböző farmakológiai hatással bíró szteroidok állíthatók elő belőle. Az ergoszterin a gombákban előforduló szterinek közé tartozik és élesztőből szokták izolálni. Nagy jelentőséggel bír, mivel belőle állítják elő a D₂-vitamint UV-besugárzás segítségével.²¹

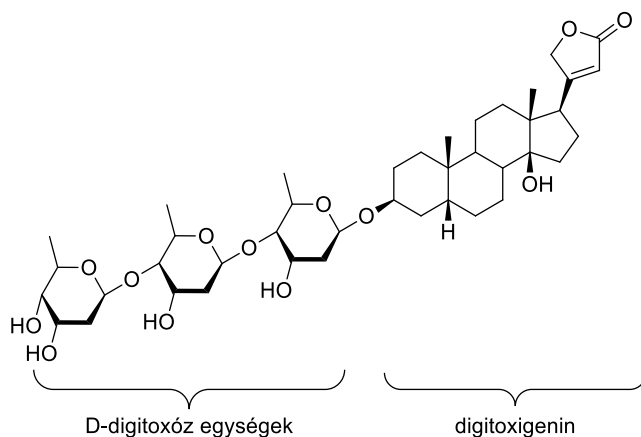
Az **epesavak** a kolánsav hidroxil származékai. Az A/B gyűrűk *cisz* helyzetben kapcsolódnak egymáshoz, a gyűrűhöz kapcsolódó hidroxilcsoportok pedig mindig α -helyzetűek. Emiatt az epesavak boltozatos „üregeket” tartalmaznak, melyekben más

lipidmolekulákat tudnak körülzárni, ezáltal enyhén lúgos közegben oldatba tudnak vinni lipidokat. Az epében részben mint sók fordulnak elő és erősen felületaktív anyagok. Biológiai szerepük az epében a zsírok emulgeálása, illetve a lipáz enzim aktiválása, amely a zsírok hidrolízisét végzi. Legjelentősebb származékaik a kólsav, a dezoxikólsav és a litokólsav (15. ábra).²¹



15. ábra: Fontosabb epesavak

A **szívre ható glikozidok** két csoportra oszthatóak: kardenolidokra (a *Digitalis* fajok hatóanyagai tartoznak ide), illetve bufadienolidokra (más néven varangymérgek). A szívre ható szteroidok (kivéve a varangymérgek) növényekben fordulnak elő glikozidjaik formájában. A varangymérgek egyes béka-fajok mirigyváladékában, és néhány növényben fordulnak elő. Jellemző rájuk, hogy az A/B és C/D gyűrűk *cisz* kapcsolatban állnak egymással, míg a B/C gyűrűk kapcsolódása *transz*. A 14-es szénatomhoz kapcsolódik egy hidroxilcsoport, a 17-es szénatomhoz pedig egy telítetlen laktongyűrű. Orvosi szemmel nézve a legfontosabb származékaik a digitoxin, a digoxin és a lanatozid-C. A digitoxin egy gonánvázis digitoxigenin részt és három D-digitoxóz egységet tartalmaz. (16. ábra).²¹

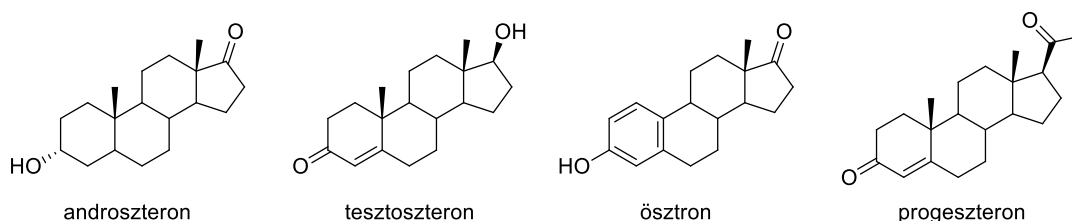


16. ábra: Digitoxin felépítése

A **szteroid nemi hormonok** férfi nemi hormonokra, illetve női nemi hormonokra oszthatóak. Ezek a szteroidok a vizeletben jelennek meg, először innen izolálták őket, manapság már félszintetikus úton gyártják őket.

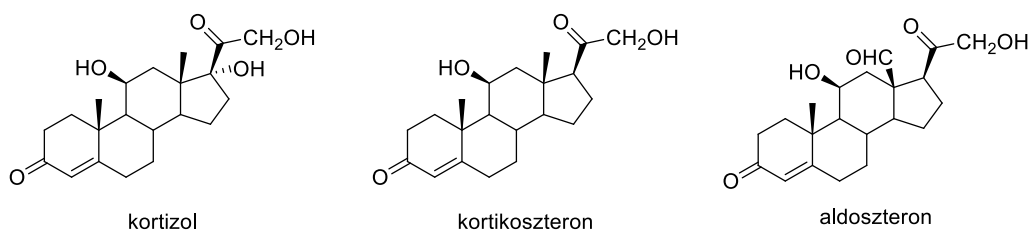
A hím nemi hormonok, vagy más néven androgének androsztánvázis vegyületek, és két alapvető fontosságú képviselőjük van: az androszteron és a tesztoszteron.

A női nemi hormonok két csoportba sorolhatóak: az ösztrogének (vagy folliculushormonok), és a gesztagének (vagy sárgatesthormonok) közé. Az ösztrogének legfontosabb képviselője az ösztron, és hidrogénezett származéka, az ösztradiol, amelyek terhesség alatt nagy mennyiségben jelennek meg a vizeletben. Az A gyűrűje aromás, ezért a 3-as szénhez kapcsolódó hidroxilcsoport fenolos tulajdonságokkal rendelkezik (17. ábra).²¹



17. ábra: Szteroid nemi hormonok

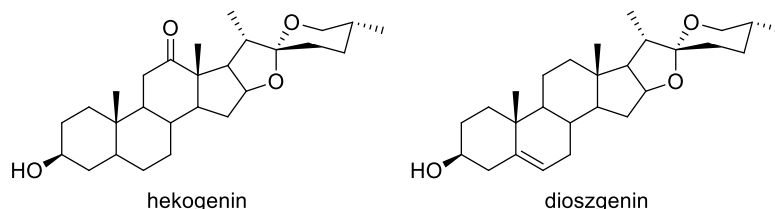
A **mellékvesekéreg-hormonokat**, vagy más néven kortikoidokat, két típusra lehet felosztani. A glükokortikoidok a szénhidrát-anyagcserét befolyásolják, a minerálkortikoidok az ásványi anyagok forgalmát befolyásolják. A kortikoidok pregnán-származékok és a mellékvese körülbelül 40 különböző származékot termel belőlük. A glükokortikoidok legjellegzetesebb származékai a kortizol és a kortikoszteron. Ezek származékai igen erős gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek, ezért orvosi jelentőségük nagy, ilyen például a kortizon és a prednizon. A minerálkortikoidok legfontosabb képviselője az aldoszteron, mely szerkezetében csak a 13-as szénatomhoz kapcsolódó formilcsoportban tér el a kortikoszterontól (18. ábra).



18. ábra: Fontosabb kortikoidok

A **szteroid-szaponinok** különféle farmakológiai hatásokkal rendelkeznek, mint például rákellenes, gyulladásgátló, antivirális, illetve antibakteriális hatásuk lehet és különösen népszerűek az alacsony toxicitásuknak és a nagy hatékonyságuknak köszönhetően a daganatok megelőzésében és kezelésében.

Szteroid-szapogeninnek nevezzük a szteránvázas részét ezeknek a vegyületeknek. A növényvilágban glükozidjaik formájában találhatóak meg, és spirosztánvázzal rendelkeznek. A legfontosabbak származékaik a dioszgenin és a hekogenin, melyek daganatellenes hatással rendelkeznek (19. ábra).²³



19. ábra: Fontosabb szteroid-szapogeninek

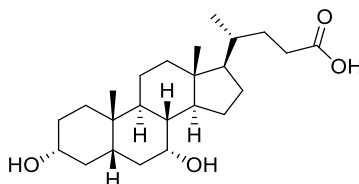
1.2.2. Epesavak jellemzése

Munkám során epesav-származékok funkcionálizálási reakcióit vizsgáltam, így ezekkel valamivel részletesebben foglalkozom.

Az epesavak sokféle hasznos funkcióval rendelkeznek, például az emberi szervezetben a lipidek anyagcseréjének fontos komponensei, mivel detergens tulajdonsággal rendelkeznek a rajtuk található poláris és apoláris csoportok miatt. Gyorsítják a lipidek emésztését, mivel emulgeálják a vékonybélben az elfogyasztott lipideket, ezáltal megnövelik a lipidek felületét és így könnyebben hozzáférhetővé válnak a pancreaslipáz enzim számára. Ráadásul az epesavak közvetlenül aktiválják a lipáz enzimet, ezzel is segítve a lipidek emésztését. Megakadályozzák a koleszterin kiválását, mivel szabályozzák a koleszterin szintézisét enzim inhibíció és génexpresszió segítségével, így megakadályozzák a koleszterinalapú kövek képződését. Az epesavak farmakológiai alkalmazásai nagyon széles spektrumon mozognak, az epekövek feloldásának segítésétől a különféle gyógyszerekben hordozóként való megjelenéséig.²⁴

Az epesavak a májban szintetizálódnak koleszterinből, segítik a lipidek és más zsírtápanyagok bélből történő felszívódását. Más figyelemreméltó funkciókat is mutatnak, mint például az immunválasz szabályozása, a sejtek apoptózisának kezelése, és a glükóz anyagcserében való részvétel. Egyes epesavakat olyan betegségek kezelésére vagy megelőzésére használnak, mint az epekő, a primer biliáris cirrhosis és a vastagbélrák. Eközben a mérgező epesavak felhalmozódása apoptózishoz, nekrozishoz és gyulladásához vezet. Az epesavak metabolizmusának megváltozása, valamint az epesavakkal kölcsönhatásba lépő bélmikrobióta hozzájárul az anyagcsere-betegségek patogeneziséhez.²⁵

A kenodezoxikólsav (20. ábra) egy elsődleges epesav, amely gátolja a karcinómasejtek proliferációját (szaporodását). Dan Shen és munkatársai a kenodezoxikólsav tüdő adenokarcinóma (LUAD) elleni hatásait és hatásmechanizmusát vizsgálták. A kutatás során a kenodezoxikólsav hatékony $\alpha 5 \beta 1$ integrin inhibitornak bizonyult. Az $\alpha 5 \beta 1$ integrin fontos szerepet játszik számos ráktípus progressziójában. Az $\alpha 5 \beta 1$ integrin a rákkezelés hatékony célpontja, a kenodezoxikólsav pedig rákellenes szerként egy új gyógyszerjelölt lehet a LUAD-kezelésben.²⁶



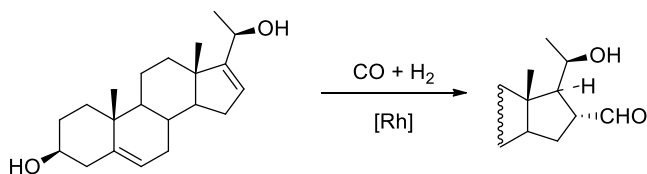
20. ábra: Kenodezoxikólsav szerkezete

1.3. Szteroidok homogénkatalitikus karbonilezése

Néhány homogénkatalitikus reakciót rutinszerűen használnak különféle vázak funkcionálisálására, amelyek potenciális gyakorlati alkalmazásokat ígérhetnek. Az átmenetifém-katalizált reakciók sokoldalú eszköznek bizonyultak mind a szteroid vázszerkezet felépítésében könnyen hozzáférhető építőelemekből, mind a szteroid váz funkcionálisálásában. A homogénkatalitikus rendszereket hatékonyan lehet felhasználni különböző funkciós csoportok bevezetésére és meglehetősen összetett szintetikus folyamatokat lehet végrehajtani velük. Gyakran megmutatkozik az átmenetifém-katalizált reakciók egymást követő alkalmazásának előnye a hagyományos többlépcsős szintézisekkel szemben.²

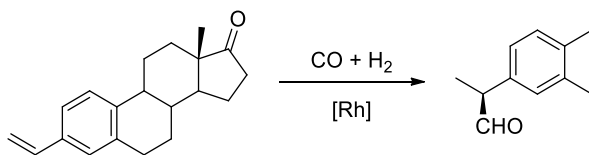
1.3.1. Szteroidok hidroformilezése, hidroalkoxikarbonilezése

A gyűrűrendszerben szén-szén kettős kötést tartalmazó szteroidok hidroformilezése esetén a szintetikus alkalmazhatóságot csökkentheti az alacsony reakcióképesség, valamint az alacsony regio- és sztereoszelektivitás. Az ilyen szteránvázak olefinek esetében, a kevésbé gátolt Δ^{16} -származékok, például a (20*R*)-3 β ,20 β -dihidroxipregna-5,16-dién (21. ábra) vagy a 3 β -hidroxian-droszt-16-én a megfelelő formil-származékokat adják, amelyek a katalizátor α -oldali támadásából származnak. A Δ^5 és Δ^{15} közötti reakcióképesség-különbséget egyértelműen kimutatták a 3 β ,17 β -dihidroxian-droszta-5,15-dién hidroformilezésével is: a D gyűrűben lévő kettős kötést hidroformilezve négy aldehid keverékérét kapták 45/45/5/5 arányban, míg a B gyűrű érintetlenül maradt.^{2, 27}



21. ábra: (20*R*)-3 β ,20 β -dihidroxipregna-5,16-dién hidroformilezése

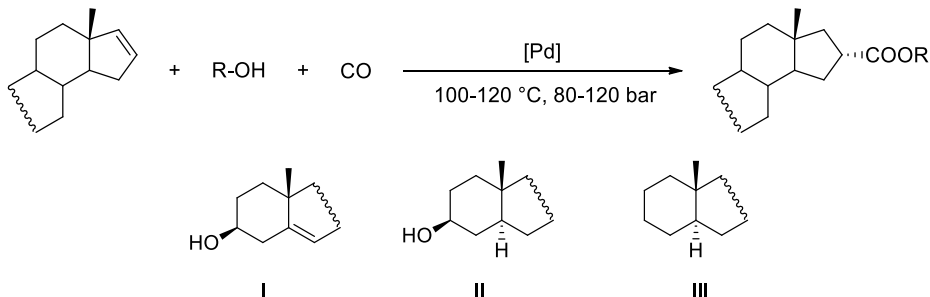
Az oldalláncban kettős kötések tartalmazó szteroidokat könnyű hidroformilezési reakcióba vinni. A pregna-16,20-dién hidroformilezése meglehetősen összetett keveréket eredményez különféle ródium-katalizátorokkal a versengő hidrogénezés miatt, amely szintén befolyásolja a sztereokémiát a 17-helyzetben.^{2, 28} A 3-vinilösztion kemo- és sztereoszelektív hidroformilezési reakciói szintetikus jelentőségűek. Az elágazó láncú aldehidet [3-(2'-formil)etil-ösztion-1,3,5(10)-trién-17-on] 92%-os regioszelektivitással állították elő (22. ábra).^{2, 29}



22. ábra: 3-Vinilösztion hidroformilezési reakciója

Az észter-csoportok katalitikus hidroalkoxikarbonilezéssel történő kialakítását a szteroidvázon régóta vizsgálják. Törös Szilárd és munkatársai különböző észtereket állítottak elő a megfelelő androszténszármazékok nagy sztereoszelektivitású hidroalkoxikarbonilezésével, palládiumkatalizátor jelenlétében (23. ábra). A kiindulási androsztén származékokat dehidroepiandroszteronból, epiandroszteronból és 5 α -androsztán-17-onból állították elő. A reakciótermékeket GC-vel vizsgálták és a kromatogram alapján 4 izomert találtak, de frakcionált kristályosítás után csak a

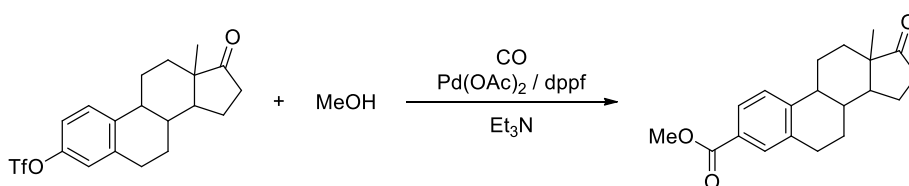
célterméket detektálták NMR-spektroszkópiával. Az (I) általános képletű vegyület hidroalkoxikarbonilezésénél az 5-helyzetben lévő kettős kötés még erélyesebb reakciókörülmények között is intakt marad, a szterikus gátlás miatt. A Δ^{16} reakcióját nagy kemo- és regioszelektivitással hajtották végre.³⁰



23. ábra: Androsztén-származékok hidroalkoxikarbonilezése

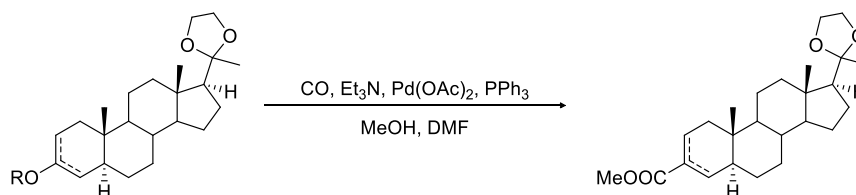
1.3.2. Szteroidok alkoxikarbonilezése és aminokarbonilezése

Cacchi és munkatársai bebizonyították, hogy az enol-triflátok karbonilezése praktikus utat biztosít a megfelelő α,β -telítetlen metil-észterek szintéziséhez. A $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 2\text{Ph}_3\text{P}$ katalizátor mellett bázisként trietil-amint alkalmaztak, szobahőmérsékleten 1-6 óra alatt 69-90% hozamot sikerült elérniük. Még az izopropil-alkoholt is sikeresen alkalmazták nukleofilként.³¹ A módszert kiterjesztették a 3-trifliloxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-onra, de ebben a reakcióban már szükséges volt 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocént (dppf) alkalmazni Ph_3P helyett. Emellett megnövelt foszfinmennyiségre (2 mol/ 1 mol palládium) is szükség volt a 3-metoxikarbonil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-on előállításához, 60 °C-on 81% -os hozamot produkálva (24. ábra).^{2, 32}



24. ábra: 3-Trifliloxiöszttra-1,3,5(10)-trién-17-on alkoxikarbonilezése

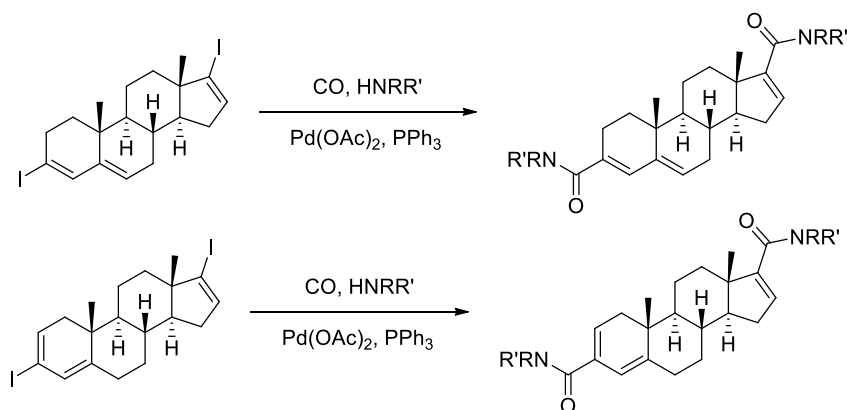
Palládium-katalizált alkoxikarbonilezéssel 20-oxo-5 α - és 20-oxo-5 β -pregnán-3-karbonsavakat állítottak elő, triflát és nonaflát kilépőcsoportok segítségével (25. ábra).



25. ábra: 20-Oxo-5 α - és 20-oxo-5 β -pregnán-3-karbonsavak előállításának alkoxikarbonilezési lépése

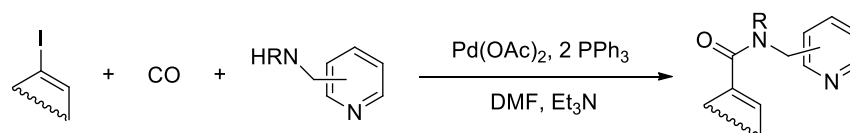
A szintetizált vegyületek aktivitását tenyésztett patkány hippocampális neuronokban voltage-clamp körülmények között vizsgálták. Az 5β -karbonsav-származékokról azt állapították meg, hogy csökkentik az NMDA-indukálta válaszokat, míg az 5α -származékok fokozták a választ. Az NMDA (*N*-metil-*D*-aszparaginsav) receptoroknak fontos szerepük van a serkentő szinaptikus transzmisszióban, a szinaptikus plaszticitásban és az excitotoxicitásban. Az NMDA-receptorok modulációjával kapcsolatos korai tanulmányok főként a szulfatált szteroidok hatására irányultak.

A palládium-katalizált homogén reakciók élvonalában vannak az olyan szteroid karbonsavamidok szintézisei, amelyek amid funkcióval rendelkeznek az A- vagy a D-gyűrűben, a 3-as és a 17-es megkülönböztetett helyzetben. Fontosságuk abban rejlik, hogy farmakológiai aktivitással rendelkeznek, mint 5α -reduktáz inhibitorok. Az utóbbi időben az '*in situ*' képződött palládium-katalizátorokkal végzett aminokarbonilezést sikeresen alkalmazták még a C-gyűrű akadályozottabb 12- és 11-helyzetében is. Ács Péter és kollégái olyan új androszténszármazékok hatékony szintéziséről számoltak be, amelyek karbonsavamid funkciós csoportokat tartalmaznak 3-, 11- és / vagy 17-helyzetben (26. ábra). További karbonsavamidok szelektív szintézisének szisztematikus vizsgálatát végezték különböző ketocsoportokkal, amelyek alkalmasak a megkülönböztetett pozíciókban történő további átalakításokhoz.³³



26. ábra: Androszténszármazékok aminokarbonilezése

Szakdolgozatom során szteránvázás jódkének palládiumkatalizált aminokarbonilezését végeztem 2-, 3- és 4-pikolil-amin, valamint 2- és 4-pikolil szubsztituenssel rendelkező szekunder aminok jelenlétében (27. ábra). Általában a primer pikolil-aminok reakciója kevesebb mint 2 órát vettek igénybe. A szekunder aminok kevésbé reaktívnak bizonyultak, a szubsztrátum szerkezetétől függően 6-24 órát igényeltek. A megfelelő karbonsavamidokat közepes és kiváló hozamokkal izoláltam. A reakciók során androsztén-, ösztén-, pregnén- és spiroszténvázás szteroidokat funkcionizáltam.³⁴ Az *N*-pikolil-karbonsavamidok alkalmazásának több szempontja is van. A pikolilamid alapú diszelenidek erős tiol-peroxidáz-szerű (TPx) aktivitást mutattak.³⁵ A pikolil-szubsztituált pirido[1,2- α]pirimidin-3-karbonsavamidokat fájdalomcsillapítóként értékelték.³⁶

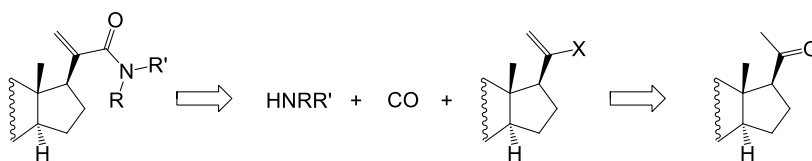


27. ábra: Szteránvázás jódkének aminokarbonilezése pikolil-aminokkal

1.4. Szteránvázás jódkének szintézise

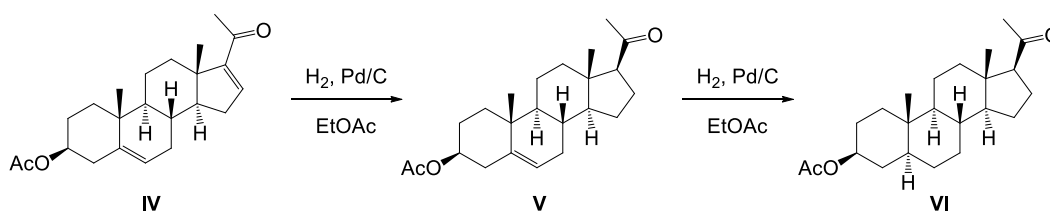
A karbonsavamid funkciós-csoport palládium-katalizált aminokarbonilezéssel történő bevezetése, különösen a fontosabb 3-as és -17-es pozícióba (az A és D gyűrűben), régóta része a szabadalmi eljárások célkitűzéseinek. 11- és 12-karbonsavamidok szintézisére is voltak próbálkozások ugyanezzel a módszerrel, azaz a megfelelő jódkén funkciós csoportok aminokarbonilezésére a leginkább akadályozott pozíciókban. A 20-karbonsavamidok farmakológiai jelentőségéről, mint például a tömör enzimek gátlásáról az ergoszterol bioszintézisében, gyulladáscsökkentő hatásáról, 24-metil-transzferáz és antimikrobiális aktivitásáról számoltak be. Ezen vegyületek szintézisére csak kolénsav alapú többlépéses eljárásokat ismertek korábban. Az eljárás magában foglalja védőcsoport alkalmazását, majd a 20-savak aktiválását, végül a védőcsoport eltávolítását.³⁷ Alternatív megoldásként az ergoszteril-acetátot Raney-nikkel segítségével hidrogéneztek, és az 5 α ,6-dihidroergoszteril-acetát terméket a megfelelő savvá oxidálták kálium-permanganát segítségével. A savkloridot oxalil-kloriddal állították elő, majd a megfelelő primer vagy szekunder aminnal reagáltatták tovább.³⁸

Mikle Gábor és munkatársai egy új eljárást ismertettek 22 szénatomos szteroidváz szintézisére a 20-keto – 20-hidrazon – 20-jód-20-én – 20-karbonsavamido-20-én reakcióút alkalmazásával. Egy retroszintetikus analízis (28. ábra) szerint a 20-as pozícióban karbonsavamid funkciós csoportot tartalmazó szteroidok szintéziséhez a 20-jód/trifiloxi-20-én csoportot tartalmazó pregnén származékokat kell előállítani. E cél elérése érdekében az egyik leghatékonyabb módszer a megfelelő 20-keto származékok szintézise.³⁹



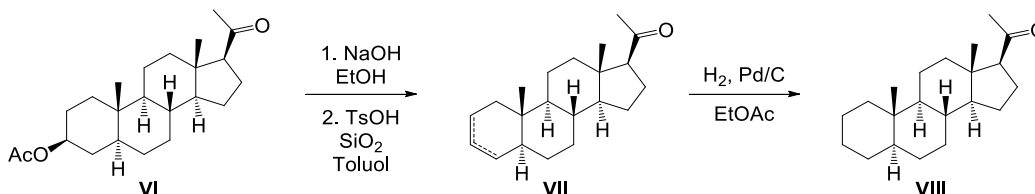
28. ábra: 20-Karboxamido-20-én vegyületek retroszintetikus analízise

Kiindulási anyagként a 3 β -acetoxipregna-5,16-dién-20-ont ('PDA') (**IV**) választották. Heterogén katalitikus hidrogénezése (29. ábra) a részlegesen és teljesen hidrogénezett **V**-ös, illetve **VI**-os vegyületeket eredményezi. Egymást követő hidrogénezési reakciókban mindkét, a szükséges 20-keto funkciós csoporttal rendelkező vegyület analitikailag tiszta vegyületeként állítható elő. Mind a 16-én, mind az 5-én kettős kötések hidrogénezése erősen sztereoszelektív: a 17 α -H és az 5 α -H epimereket nagy szelektivitással kapták.



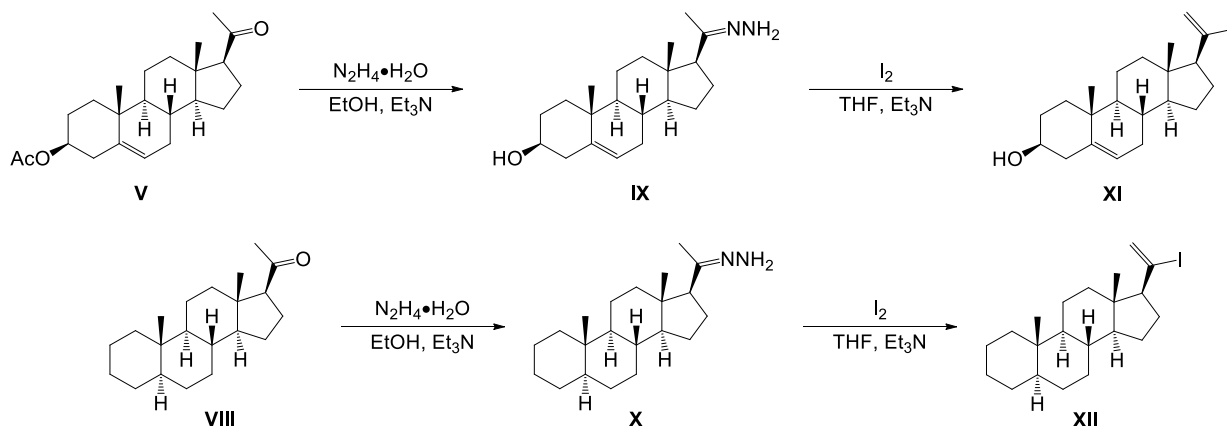
29. ábra: PDA hidrogénezése

A 3 β -acetoxi funkciós csoportot nem tartalmazó modellvegyület előállítása érdekében a tiszta 5 α -epimert (**VI**) lúgos hidrolízisnek és vízelvonásnak vetették alá, és a 2-én és 3-én keverékének hidrogénezése (**VII**) az **VIII** képződését eredményezte (30. ábra).



30. ábra: 5 α -pregnan-20-on szintézise

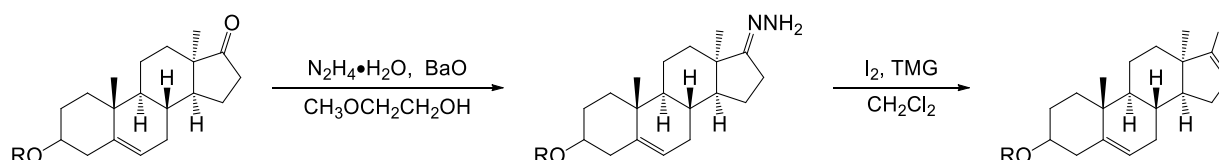
A **XI** és **XII** számú 20-jód-20-én szubsztátumot a megfelelő ketonokból (**V** és **VIII**) szintetizálták hidrazonjaikon keresztül (**IX**, illetve **X**), a módosított Barton-módszerrel (31. ábra).^{39,40}



31. ábra: 20-Jód-20-én származékok előállítása

1.4.1. 17-Jód-16-én szerkezeti elemek kialakítása

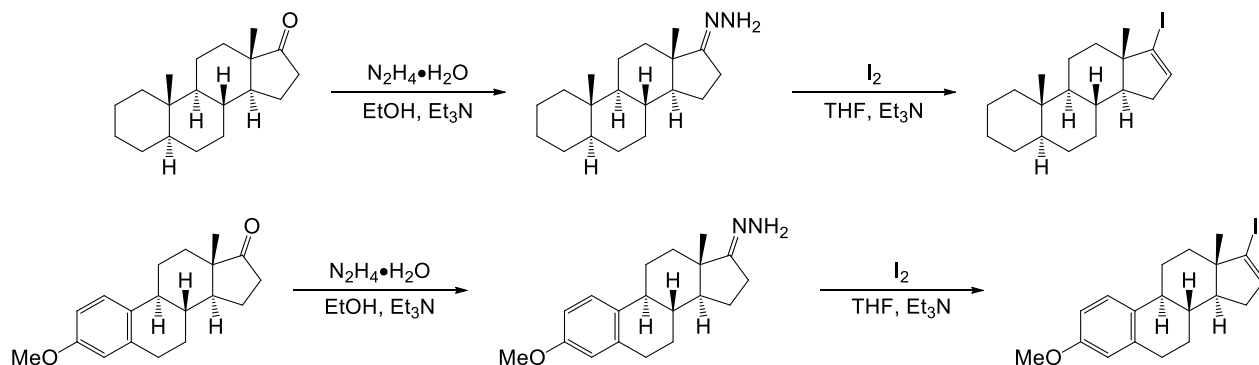
A szteránváz 17 β -karbonsavamidok a természetes 13 β sorozatban 5 α -reduktáz inhibitorok. Az átmenetifém-katalizált homogén reakciókat, köztük az aminokarbonilezéseket, hatékonyan alkalmazzák a szteroid váz funkcionálisálására. Mind az androsztánváz amidokat, mind az ösztra-1,3,5(10)-trién-karbonsavamidokat a 13 β sorozatban nagy hozammal szintetizálták a fenti módszerrel a megfelelő szubsztátumokból kiindulva, melyek 3-trifiloxi-3-én vagy 17-trifiloxi- vagy 17-jód-16-én szerkezeti részleteket tartalmaztak. Ács Péter és kollégái számoltak be 17-jód-16-én származék homogénkatalitikus karbonilezéséről a 13 α -androsztén sorozatban. A 17-jód-16-én szerkezeti egységet tartalmazó szteránváz szubsztátumokat a 17-ketoszármazékból nyerték, annak 17-hidrazonján keresztül, amelyet jóddal reagáltattak (32. ábra).⁴¹



32. ábra: 17-Jód-16-én szerkezeti elem kialakítása 17-ketonból

Mikle Gábor és munkatársai α,β -telítetlen karbonsavamidok szintézisének vizsgálatához a megfelelő jód-alkéneket, például a 17-jódandroszt-16-ént, a 17-jód-3-metoxi-ösztra-1,3,5(10)-16-tetraént, a 20-jódpregna-20-ént, a 20-jód-3 β -hidroxipregna-

5,20-diént és 12-jód-3 β -hidroxispiroszt-11-ént a továbbfejlesztett Barton-módszerrel szintetizálták. Ily módon a megfelelő ketont hidrazonjává alakították át, majd bázis (triethylamin vagy 1,1,3,3-tetrametil-guanidin (TMG)) jelenlétében jóddal tovább reagáltatva jódalként kaptak (33. ábra).³⁴



33. ábra: 17-Jódandroszt-16-én és 17-jódösztro-16-én szintézise ketonjaikból

2. Kísérleti rész

2.1. A kísérleti munka célja

Dolgozatom során kenodezoxikólsavból állítottam elő 7-jód-6-én szerkezeti egységet tartalmazó jódalként, többlépes szintézis során a Richter Gedeon Nyrt.-ben töltött szakmai gyakorlatom során. Ezután kapcsolódtam be a PTE TTK Kémiai Intézet Szervetlen Tanszéken folyó jódalkének homogénkatalitikus aminokarbonilezésével kapcsolatos kutatásba, ahol ezt a jódalként használtam kiindulási vegyületként aminokarbonilezési reakcióinak vizsgálata céljából.

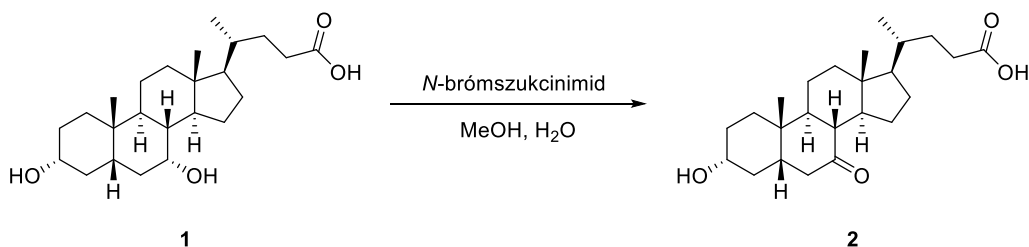
Kísérleti munkám célja a kolánváz B-gyűrűjében 7-jód-6-én szerkezeti részlet kiépítése, majd ezen jódalkén-származék palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióinak szisztematikus vizsgálata volt. Szintetikus kémiai célként új 7-karbonsavamidok szintézisét jelöltem meg, különböző aminosavakat alkalmazva *N*-nukleofilként. A kólsavak és maga a kenodezoxikólsav is rendelkezik biológiai aktivitással (1.2.2. vázlatpontban bővebben kifejtettem ezeket), ezért farmakológiai hatással rendelkező aminosavakkal (különböző aminosav-metilészterekkel és pikolil-aminokkal) is célszerűnek látszott az aminokarbonilezési reakciók vizsgálata, ezáltal potenciális új gyógyszerhatóanyagok előállítása.

2.2. A szubsztrátumként alkalmazott 7-jód-6-én származék szintézise

Munkám első része az *N,N*-dietil-3 α -hidroxi-7-jód-5 β -kol-6-én-24-amid szintézise volt kenodezoxikólsavból kiindulva. A jódalkén szintézisét 4 lépésben végeztem a Richter Gedeon Nyrt.-ben, amelyet a következő vázlatpontokban fogok részletesen bemutatni.

2.2.1. Kenodezoxikólsav 7-OH csoportjának szelektív oxidációja

Kísérleteimet azzal kezdtem, hogy kétféle oxidálószer hatását vizsgáltam meg, az *N*-brómszukcinimidét (NBS), és a piridínium-tribromidét. A reakciók hozamaiból arra következtettem, hogy az *N*-brómszukcinimid alkalmasabb a 7-OH csoport szelektív oxidációjára, ezért ezzel az oxidálószerrel állítottam elő nagyobb mennyiségben a keton-származékot (**2**) (34. ábra).



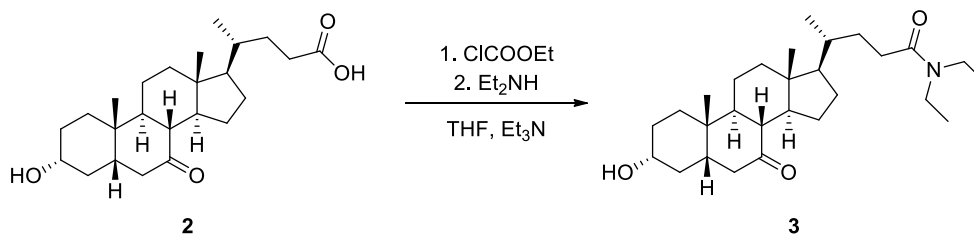
34. ábra: Kenodezoxikólsav 7-OH csoportjának szelektív oxidációja

Egy háromnyakú gömblombikba bemértem kenodezoxikólsavat, majd 10 °C-on metanol és víz elegyében oldottam fel. A kenodezoxikólsav beoldódása után hozzáadtam *N*-brómszukcinimidet és 10-15°C-on kevertettem, amíg a reakció le nem játszódott. Az oxidálószer hozzáadása után először enyhén sárga, majd sötétnarancssárga színű lett az oldat, 10 perc kevertetés után világos színű csapadék kezdett el kiválni belőle. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel vizsgáltam, és azt tapasztaltam, hogy egy óra után elfogyott a kiindulási anyag. Ezután nátrium-piroszulfid oldathoz öntöttem a reakcióelegyet és 15 percig kevertettem. Rotációs vákuumbepárló segítségével vízre pároltam, és egy kevés vízen kevertettem. Üvegszűrőn szűrtem, vízzel mostam, majd vákuum szárítószekrényben súlyállandóságig szárítottam.

2.2.2. Amid funkciós csoport kialakítása a 24-es szénatomon

Az előző kísérletben szintetizált vegyületből először vegyesanhidridet képeztem, ehhez háromnyakú gömblombikba bemértem az előző lépésben keletkezett vegyületemet, majd N_2 alatt hozzáadtam tetrahidrofuránt és trietil-amint. Ezután szárazjeget tartalmazó alkoholos oldat segítségével -5-0 °C közé hűtöttem a reakcióelegyet, és kevertetés közben óvatosan hozzáadagoltam etil-kloroformiátot, gondosan ügyelve, hogy az oldat hőmérséklete ne emelkedjen 0 °C fölé. Miután hozzáadtam a szükséges etil-kloroformiátot

10 °C-ra emeltem a reakcióelegy hőmérsékletét és addig kevertettem, amíg a reakció lejátszódott. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfia segítségével követtem nyomon, és azt tapasztaltam, hogy 2 óra alatt lejátszódott a reakció.

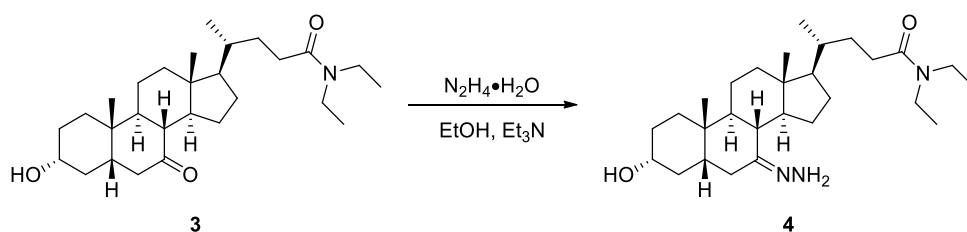


35. ábra: Amid funkciós csoport kialakítása a 24-es szénatomon

Az amid-képzéshez (35. ábra) lehűtöttem a reakcióelegyet 3 óra után 0 °C-ra és óvatosan hozzácepegtettem dietil-amint, ügyelve, hogy az adagolás közben az oldat hőmérséklete ne emelkedjen 0 °C fölé. Miután hozzáadtam a dietil-amint, 10 °C-ra emeltem az elegy hőmérsékletét és egy óráig kevertettem, majd tovább kevertetve hagytam, hogy az oldat szobahőmérsékletűvé melegedjen. Vékonyréteg-kromatográfia segítségével követtem nyomon a reakciót, és azt tapasztaltam, hogy 2 óra után ez a reakció is lejátszódott. A reakcióelegyet lehűtöttem 15 °C-ra és lúgos hidrolízis céljából NaOH-oldatot adtam hozzá, majd másnapig kevertettem szobahőmérsékleten. Tömény ecetsavval semlegesítettem a lúgos oldatot, majd több lépésben extraháltam, végül szárítószerrel adtam hozzá, szűrtem és rotációs vákuumbepárló segítségével szárazra pároltam. Vékonyréteg-kromatográfia segítségével ellenőriztem az anyag szennyezettségét, és mivel több szennyező komponenst is felfedeztem, ezért dietil-éter segítségével megpróbáltam átoldani a szennyeződések a szerves fázisba, majd újra ellenőriztem az anyag tisztaságát. Mivel úgy láttam, hogy az anyagban vannak még szennyező komponensek újra megismételtem a folyamatot, és a vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés során azt tapasztaltam, hogy a szennyeződések száma jelentősen csökkent. Feloldottam diklór-metánban, majd üvegszűrőn szűrtem. Végül dietil-éterből átkristályosítottam, üvegszűrőn szűrtem és vákuum szárítószekrényben súlyállandóságig szárítottam.

2.2.3. Hidrazonképzés az amid-származékból

Háromnyakú gömblombikba bemértem az előző lépésben előállított amid-származékot, etanolt és trietil-amint, majd óvatosan hidrazin-hidrátot csepegtettem hozzá és kevertetés közben addig refluxoltattam a reakcióelegyet, amíg lejátszódott a reakció (36. ábra). A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfia segítségével követtem nyomon. 3 óra után kiindulási anyagot nem tartalmazott a reakcióelegy. Szobahőmérsékletűre hűtöttem, és vizet adtam hozzá, majd rotációs vákuumbepárló segítségével lepároltam róla az etanolt. Fehér mézszerű kiválást tapasztaltam. Diklórmetán segítségével több lépésben extraháltam. Rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam róla az oldószert. Vákuum szárítószekrényben súlyállandóságig szárítottam.



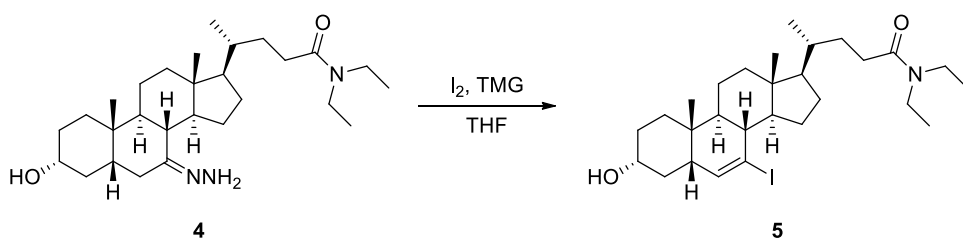
36. ábra: Hidrazonképzés az amid-származékból

2.2.4. Jódalkén szintézis

A jódalkén szintézis során kétféle jódozási technikát és kétféle feldolgozási módot próbáltam ki, hogy optimalizáljam a reakciót. Először a hidrazon oldatához csepegtettem hozzá a jód tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd kipróbáltam inverz módon is, azaz a jód tetrahydrofuránnal készült oldatához csepegtettem hozzá a hidrazon-oldatot. Ugyanolyan módon dolgoztam fel a reakciók termékeit, és azt tapasztaltam, hogy az inverz jódozás esetében lett nagyobb a kitermelés, ezért a további reakciók során ezt a jódozási technikát választottam. A feldolgozás során a szűrés és az oldószer eltávolítása után szintén kétféle útvonalat próbáltam ki, néhány reakció esetében először extraháltam a reakcióelegyet és utána refluxoltattam etanolban, néhány esetben pedig először refluxoltattam etanolban és utána tisztítottam extrakció segítségével az anyagot. Megfigyeléseim alapján a nagyobb anyagmennyiséggel feltett reakcióhoz az előbbi módszert találtam alkalmasnak, azaz először extraháltam és utána refluxoltattam etanolban, mivel így nagyobb hozamot értem el és tisztább anyagot tudtam előállítani.

Háromnyakú gömblombikba bemértem szilárd jódot, majd argon alatt hozzáadtam tetrahydrofuránt, mint oldószert, és tetrametil-guanidint bázisként. Szobahőmérsékleten 20 percig kevertettem aztán hozzácsepegtettem a hidrazon-származék tetrahydrofuránban oldott oldatát. A reakció lejátszódását vékonyrétegekromatográfia segítségével követtem

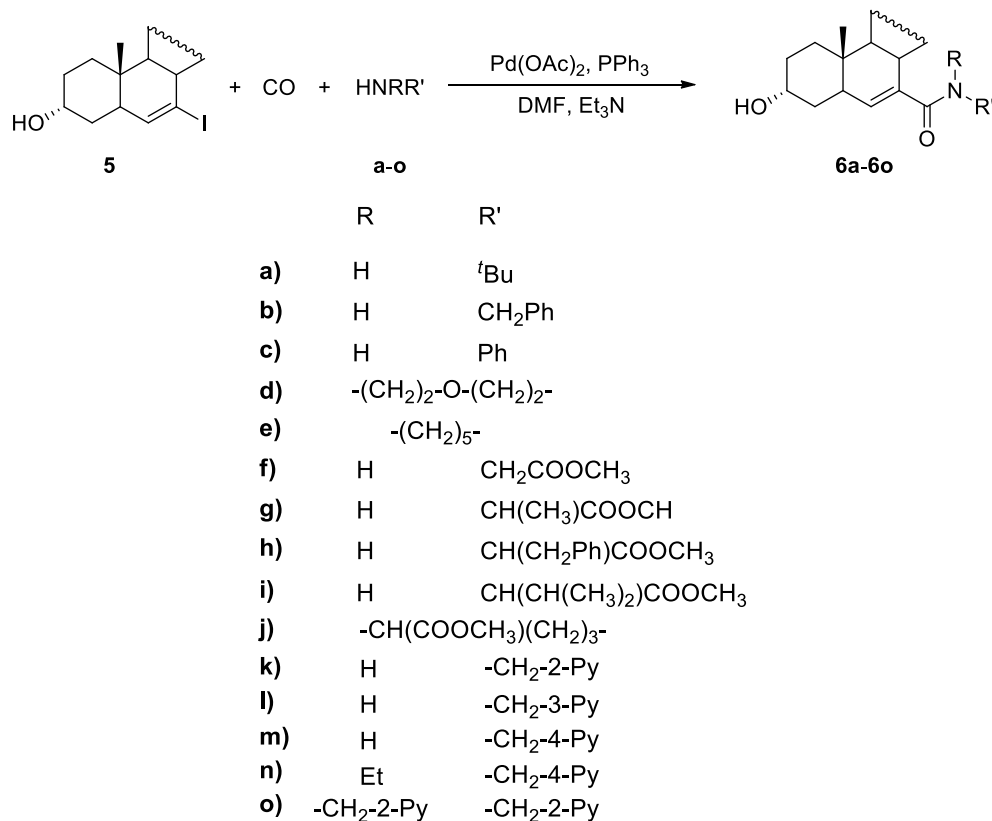
nyomon, és azt tapasztaltam, hogy 1 óra alatt végbement a reakció. Ezután üvegszűrőn leszűrtem a reakcióelegyet és tetrahidrofuránnal mostam, majd rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam az oldószert. Az anyagot diklórmétánban oldottam, több lépésben extraháltam, szárítószerrel szárítottam, üvegszűrőn szűrtem, majd rotációs vákuumbepárló segítségével szárazra pároltam. Etanolban oldottam, majd N₂-gáz alatt refluxáltattam kevertetés közben, 2 órán keresztül, hogy a melléktermékként keletkezett di-jód-származékot elbontsam. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel ellenőriztem. Ezután rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam róla az oldószert. Végül oszlopkromatográfia segítségével izoláltam a 7-jód-6-én szerkezeti elemet tartalmazó célterméket (37. ábra).



37. ábra: Jódalkén szintézis

2.3. Kolánvázis amidok előállítása aminokarbonilezési reakcióban

Az *N,N*-dietil-3 α -hidroxi-7-jód-5 β -kol-6-én-24-amid palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióit tizenötféle amin jelenlétében végeztem, ezzel előállítva a megfelelő kolánvázis 7-karbonsavamidokat (38. ábra).



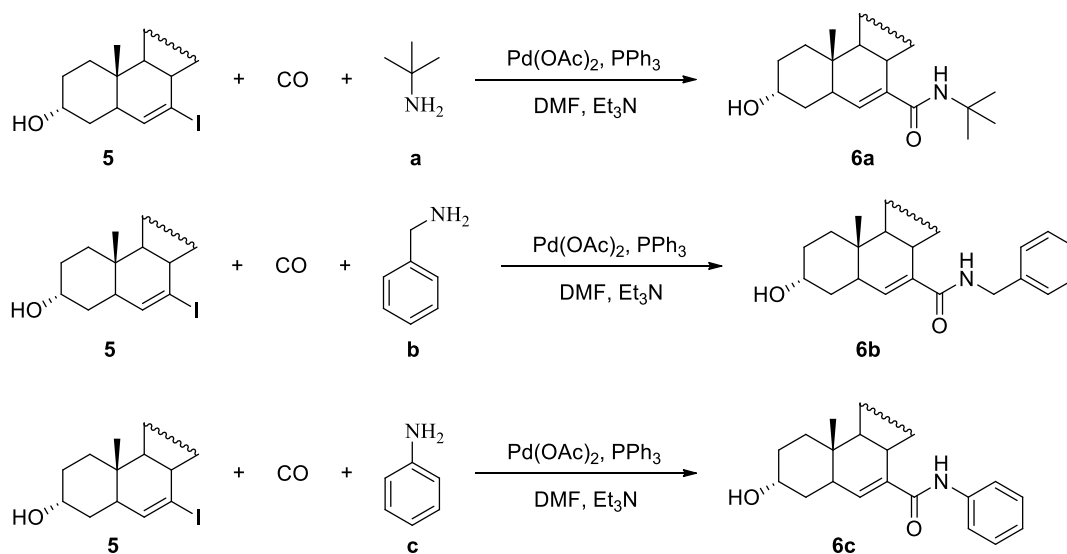
38. ábra: Kolánvázis 7-karbonsavamidok szintézise

A palládium-katalizátor *'in situ'* keletkezett a reakció során Pd(OAc)₂-ből és PPh₃-ból. A Pd(II) aktív Pd(0)-komplexszé redukálódik, miközben a trifenil-foszfin ekvivalens mennyiségű trifenil-foszfin-oxiddá oxidálódik (39. ábra).



39. ábra: Pd(0)-komplex kialakulása

2.3.1. Egyszerű primer aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók



40. ábra: Egyszerű primer aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók

Az aminokarbonilezési reakciók során először bemértem 0,5 mmol jód-alként, 5 mol% palládium-acetátot és 2 ekvivalens trifenil-foszfit, majd argon-atmoszféra cserét hajtottam végre (40. ábra). Argon ellenáramban hozzáadtam az oldószert és a trietil-amint, majd a megfelelő primer amint a kiindulási szteroidhoz képest kétszeres mennyiségben. Szén-monoxid atmoszféra cserét hajtottam végre, aminek hatására általában világossárgáról narancssárgára változott az oldat színe, mely a palládium-karbonil komplex kialakulását jelezte. Melegítés közben addig kevertettem a reakcióelegyet, amíg a reakciók lejárásáig nem tapasztaltam, amelyet vékonyréteg-kromatográfia segítségével követtem nyomon. Egy óra után málnavörös színű oldatokat tapasztaltam, kivéve a benzil-amidnál (6c), ahol egy óra után élénksárgára változott az oldat színe. A primer aminokból keletkező szekunder 7-karbonsavamidok képződése egy óra alatt lejárásig tartott.

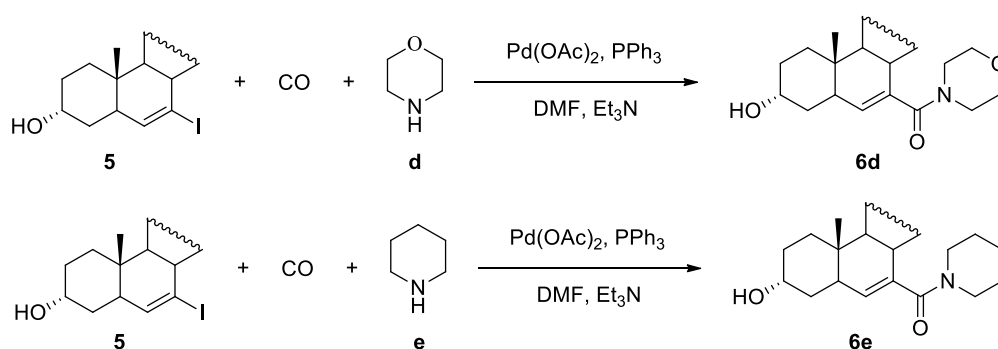
Miután lejátszódtak a reakciók, lepároltam az oldószert a reakciótermékekről vákuum-desztilláció segítségével. A kivált anyagot feloldottam kloroformban és először desztillált vízzel, majd telített NaCl oldattal extraháltam. A szerves fázist szárítószeren szárítottam, majd szűrőpapíron szűrtem és bepároltam. A megszáradt anyagból először vékonyréteg-kromatográfia segítségével meghatároztam a további tisztításához megfelelő futtatóelegyet. Ezután szilikagéllel töltött oszlopon elválasztottam a minta komponenseit, majd ezeket a frakciókat vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem.

A megtisztított anyagot ezután ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópia segítségével vizsgáltam, és ennek segítségével határoztam meg a szerkezetét. A reakciók hozamait táblázatban összegeztem (41. ábra).

41. ábra: Egyszerű primer aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók hozamai

Termék	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Izolált hozam (%)
6a	1	100	89
6b	1	100	80
6c	1	100	45

2.3.2. Szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók



42. ábra: Szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók

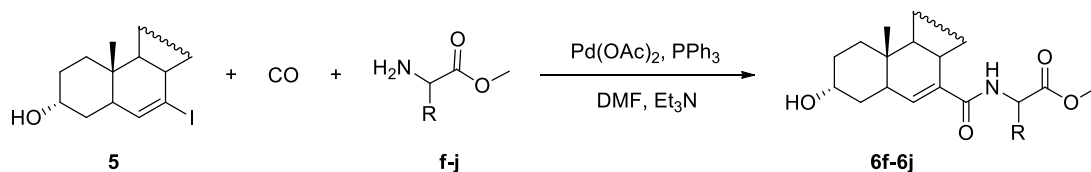
Az aminokarbonilezési reakciót ugyanúgy végeztem, ahogy azt a primer aminok esetében már ismertettem (42. ábra). Szén-monoxid atmoszféra hatására általában világossárgáról sötétsárgára változott az oldatok színe, mely jelezte itt is a palládium-karbonil komplex kialakulását. A morfolinnal 2 óra alatt lejátszódott a reakció, a piperidinnel 3 óra alatt ment végbe az átalakulás. A szekunder aminokkal való reakciók már több időt vettek igénybe, mint a primer aminokkal.

Miután lejátszódtak a reakciók, ugyanolyan módon tisztítottam és izoláltam a termékeket, mint az előző reakciók során. A reakciók hozamait táblázatban foglaltam össze (43. ábra).

43. ábra: Szekunder aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók hozamai

Termék	Reakcióidő (min)	Konverzió (%)	Izolált hozam (%)
6d	2	100	62
6e	3	100	80

2.3.3. Aminosav-metilészterekkel végzett aminokarbonilezési reakciók



44. ábra: Aminosav-metilészterekkel végzett aminokarbonilezési reakciók

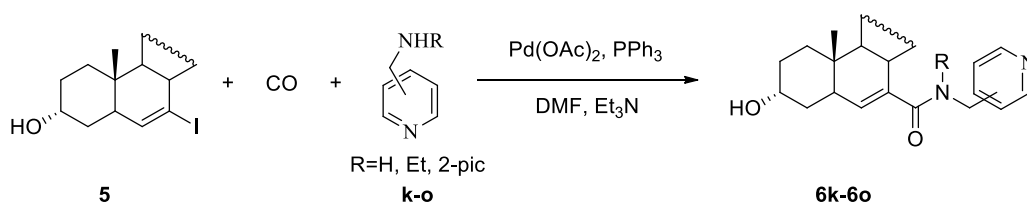
Az aminokarbonilezési reakciókat ugyanúgy végeztem, ahogyan az előző kísérleteim során (44. ábra). A megfelelő aminosav-metilésztereket hidroklorid formájukban mértem be a katalizátorral és a ligandummal együtt, majd argon-atmoszféra alatt hozzáadtam az oldószert és a bázist, ami hatására halványsárga csapadékos oldatot kaptam. A szén-monoxid atmoszféra-csere után körülbelül fél óra múlva homogén, halványsárga oldatot kaptam, egy óra után pedig az oldat színe narancssárga lett. A nyílt láncú aminosav-metilészterek 3-4 óra alatt reagáltak, míg a prolinnal való reakcióhoz 24 óra volt szükséges. A rövidebb láncú aminosav-metilészterek gyorsabban reagáltak, mint a hosszabb láncú, nagyobb térkitöltésű aminosav-metilészterek.

Miután lejátszódtak a reakciók, ugyanazzal a módszerrel tisztítottam meg és izoláltam a termékeket, mint ahogy azt az előző pontokban bemutattam. A reakciók hozamait táblázatban foglaltam össze (45. ábra).

45. ábra: Aminosav-metilészterekkel végzett aminokarbonilezési reakciók hozamai

Termék	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Izolált hozam (%)
6f	3	100	93
6g	3	100	86
6h	4	100	72
6i	4	100	38
6j	24	100	75

2.3.4. Pikolil-aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók



46. ábra: Pikolil-aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók

Az aminokarbonilezési reakciót ugyanazokkal a paraméterekkel hajtottam végre, mint ahogyan az előző reakciók során végeztem (46. ábra). Szén-monoxid atmoszféra csere hatására általában a sárgás oldatok színe narancssárga vagy vörös színűre változott (kivéve a di-(2-pikolil)-amin (**j**) esetén, amely CO hatására méregzöld lett), ez a palládium-karbonil komplex kialakulását jelezte. A primer pikolil-aminokkal végzett reakciók 4 óra alatt lejáródtak, a szekunder aminokkal végzett reakciók viszont 24 órát vettek igénybe.

Ugyanolyan módon tisztítottam és izoláltam a termékeket, mint ahogy azt az előző aminokarbonilezési reakcióknál végeztem (47. ábra).

47. ábra: Pikolil-aminokkal végzett aminokarbonilezési reakciók hozamai

Termék	Reakcióidő (min)	Konverzió (%)	Izolált hozam (%)
6k	4	100	90
6l	4	100	87
6m	4	100	98
6n	24	100	63
6o	24	100	85

2.4.5. Az aminokarbonilezési reakciók összefoglalása

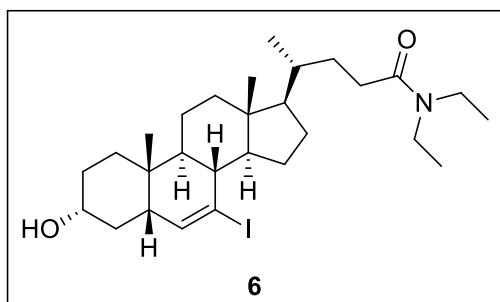
A különböző aminokarbonilezési reakciók során a kisebb méretű, egyszerű primer aminok reagáltak a legkészségesebben, 1 óra alatt lejáródtak a reakciók, közepes és kiváló hozamokat elérve. A gyűrűs, szekunder aminok reakciói valamivel lassabban zajlottak, ezek során már 2-3 órás reakcióidő volt szükséges.

Az aminosav-metilészterekkel végzett reakciók során azt tapasztaltam, hogy a nyílt láncú, primer származékok átalakulása rövidebb idő alatt következett be, mint a gyűrűs prolin-metilészterrel végzett reakció, amihez már 24 óra volt szükséges. A rövidebb láncú, aminosav-metilészterek gyorsabban léptek reakcióba, mint a hosszabb láncú és nagyobb térkitöltésű aminosav-metilészterek. Közepes és kiváló hozammal sikerült előállítani a 7-karbonsavamidokat.

A pikolil-aminok reakciói során is jól látható volt, hogy a primer aminok reakciójához kevesebb idő volt szükséges, mint a szekunder aminok reagáltatásához. A szekunder amidok 4 óra alatt keletkeztek, a tercier amidok képződéséhez már 24 óra reakcióidő kellett.

Összefoglalva a primer aminok reakciókészsége nagyobb, mint a szekunder aminoké, a szterikus hatások is nagy szerepet játszanak a reakció lejátszódásában. Minél nagyobb térkitöltésű, többszörösen szubsztituált aminról van szó, annál nehezebben alakul ki a Pd-NRR' (palládium(II)-amid komplex) intermedier, és nagy valószínűséggel a (szteroid) alkenil-palládium komplexből szén-monoxid beékelődésével nyert acil-palládium(II)-amid komplex redukatív eliminációja is nehezebben játszódik le a katalitikus ciklus záró, "termékképző" lépésében. Figyelmünket a szteroid-szintézisre irányítva kijelenthetjük, hogy az amin (pontosabban az abból kialakuló katalitikus intermedier) nehezebben fér a kolánváz szterikusan akadályozottabb pozícióihoz (a C-7 pozíció mindenképpen ilyennek tekinthető), ezért több időre van szükség az átalakításukhoz.

2.4. Az előállított termékek analitikai jellemzése (^1H és ^{13}C NMR, IR, MS)

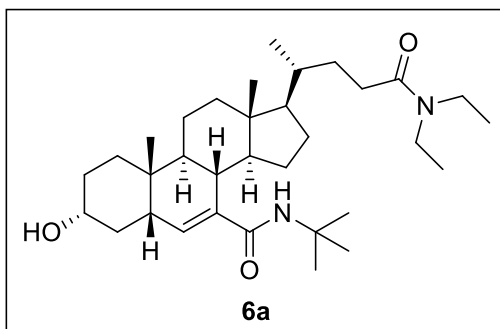


***N,N*-diethyl-3 α -hidroxi-7-jód-5 β -kol-6-én-24-**

amid (6): Izolált hozam: 4,58 g (46%) R_f (5% Metanol/Kloroform) 0,45. ^1H NMR (CDCl_3) δ :

6,54 (1H, dd, 6,7 Hz, 1,9 Hz, 6-HC=); 3,62-3,54 (1H, m 3-CH); 3,39 (2H, q, 7,1 Hz, N-CH₂-); 3,33 (2H, dq, 7,1 Hz, 1,9 Hz, N-CH₂-); 2,43-1,02

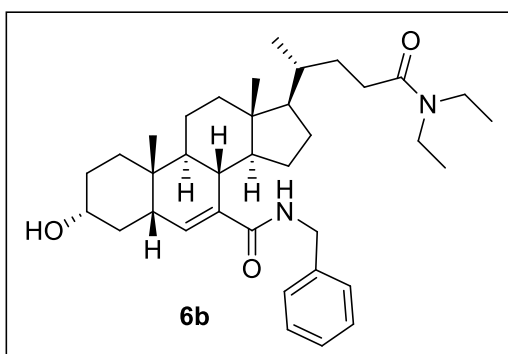
(25H, m, vázprotonok); 1,21 (3H, t, 7,1 Hz, CH₃); 1,13 (3H, t, 7,1 Hz, CH₃); 0,98 (3H, d, 6,5 Hz, 21-CH₃); 0,87 (3H, s, 18-CH₃); 0,74 (3H, s, 19-CH₃). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 172,7; 145,5; 100,2; 70,6; 55,9; 48,4; 47,7; 45,3; 44,5; 42,0; 40,3; 40,1; 38,4; 35,5; 34,1; 32,8; 31,5; 30,1; 30,1; 28,9; 27,5; 22,5; 21,3; 18,7; 14,5; 13,1; 12,5. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3418 (OH); 1624 (CON); 1074 (C-O(H)). MS m/z (rel. int.): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (18), 430 (31). MS² m/z (rel. int.): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (53), 538 (74), 156 (91), 100 (87), 74 (100).



7-(*N'*-*terc*-butil-karboxamido)-*N,N*-dietil-3α-hidroxi-5β-kol-6-én-24-amid (6a):

Izolált hozam: 237,1 mg (89%). R_f (5% Metanol/Kloroform) 0,36. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 5,87 (1H, dd, 3,4 Hz, 1,5 Hz, 6-HC=); 5,38 (1H, brs, NH); 3,65-3,58 (1H, m, 3-CH); 3,58-3,30

(4H, m, N-CH₂-), 2,52-1,06 (25H, m, vázprotonok); 1,39 (9H, s, C(CH₃)₃); 1,37 (6H, d, 2,0 Hz, N-CH₂-CH₃); 0,97 (3H, d, 6,4 Hz, 21-CH₃); 0,83 (3H, s, 18-CH₃); 0,78 (3H, s, 19-CH₃). ^{13}H NMR ($CDCl_3$) δ : 172,8; 171,3; 132,1; 128,6; 90,7; 55,9; 55,5; 50,9; 44,3; 43,4; 42,0; 40,7; 40,0; 39,0; 37,7; 35,8; 34,2; 32,8; 31,7; 30,3; 30,2; 29,3; 28,5; 22,4; 20,9; 18,6; 14,4; 13,1; 12,5. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3441 ν (OH); 3356 ν (amid NH); 2965 ν_{as} (CH₃); 2931 ν_{as} (CH₂); 2870 ν_s (CH₃); 1631 (amid I); 1559 (amid II); 1292 (amid III); 802 γ (=CH). MS m/z (rel. int.): 551 [M+Na]⁺ (20), 529 [M+H]⁺ (100). MS² m/z (rel. int.): 529 [M+H]⁺ (20), 456 (16), 438 (100), 410 (22), 156 (16), 74 (33).

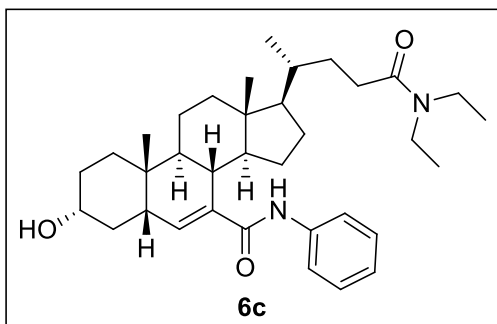


7-(*N'*-benzil-karboxamido)-*N,N*-dietil-3α-

hidroxi-5β-kol-6-én-24-amid (6b):

Izolált hozam: 223,8 mg (80%). R_f (1% Metanol/Etil-acetát) 0,41. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7,32-7,24 (5H, m, Ar); 6,25 (1H, brs, NH); 5,90 (1H, d, 4,9 Hz, 6-HC=); 4,49-4,33 (2H, m, CH₂-Ph); 3,57-3,51 (1H, m, 3-CH); 3,38-3,29 (4H, m, N-CH₂-);

2,53-1,05 (31H, m, vázprotonok); 0,94 (3H, d, 5,1 Hz, 21-CH₃); 0,81 (3H, s, 18-CH₃); 0,75 (3H, s, 19-CH₃). ^{13}H NMR ($CDCl_3$) δ : 172,8; 171,8; 139,3; 138,4; 133,0; 128,6; 128,2; 127,4; 70,7; 55,5; 44,3; 43,5; 43,4; 42,0; 40,6; 40,1; 38,7; 37,9; 35,8; 34,2; 32,8; 31,6; 30,3; 30,2; 28,5; 24,7; 22,4; 20,8; 18,7; 14,4; 13,1; 12,5. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3421 ν (OH); 3297 ν (amid NH); 3085, 3061, 3026 ν (=CH, Ar); 2964 ν_{as} (CH₃); 2931 ν_{as} (CH₂); 2865 ν_s (CH₃); 1653, 1624 (amid I); 1539 (amid II); 1283 (amid III); 751 γ (=CH, Ar); 698 γ (C=C, Ar). MS m/z (rel. int.): 585 [M+Na]⁺ (20), 563 [M+H]⁺ (100). MS² m/z (rel. int.): 438 (76), 410 (21), 156 (44), 100 (26), 74 (100).

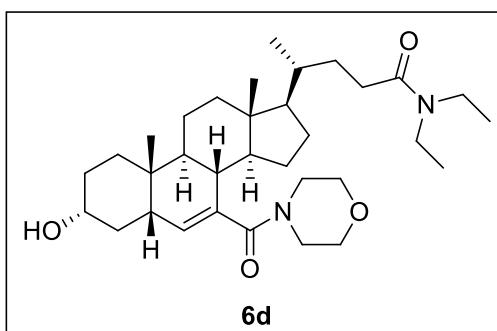


7-(*N'*-fenil-karboxamido)-*N,N*-dietil-3 α -

hidroxi-5 β -kol-6-én-24-amid (6c): Izolált

hozam: 123,4 g (45%). R_f (3% Metanol/Kloroform) 0,15. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7,60 (3H, d, 7,8 Hz, Ar, NH); 7,32-7,27 (2H, m, Ar); 7,08 (1H, t, 7,0 Hz, Ar); 6,04 (1H, d, 4,8 Hz,

6-HC=); 3,64-3,58 (1H, m, 3-CH); 3,39-3,29 (4H, m, N-CH₂-); 2,60-1,06 (31H, m, vázprotonok); 0,97 (3H, d, 6,1 Hz, 21-CH₃); 0,85 (3H, s, 18-CH₃); 0,78 (3H, s, 19-CH₃). ^{13}H NMR ($CDCl_3$) δ : 172,8; 170,0; 139,6; 138,6; 133,3; 128,9; 123,9; 119,9; 70,8; 55,6; 55,5; 44,4; 43,4; 40,7; 38,6; 37,9; 36,0; 34,2; 32,8; 31,5; 30,5; 30,3; 28,7; 24,8; 22,4; 20,8; 18,7; 12,5. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3432 ν (OH); 3284 ν (amid NH); 3125, 3055 ν (=CH, Ar); 2967 ν_{as} (CH₃); 2932 ν_{as} (CH₂); 2865 ν_s (CH₃); 1653, 1624 (amid I); 1539 (amid II); 1260 (amid III); 756 γ (=CH, Ar); 695 γ (C=C, Ar). MS m/z (rel. int.): 571 [M+Na]⁺ (20), 549 [M+H]⁺ (100). MS² m/z (rel. int.): 456 (14), 438 (100), 410 (31), 156 (16), 74 (36).

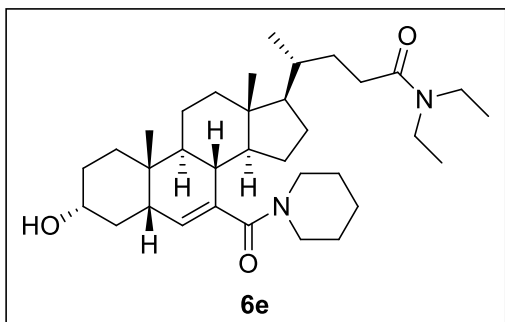


7-(*N'*-pentán-3-oxa-1,5-diil-karboxamido)-

***N,N*-dietil-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-én-24-amid**

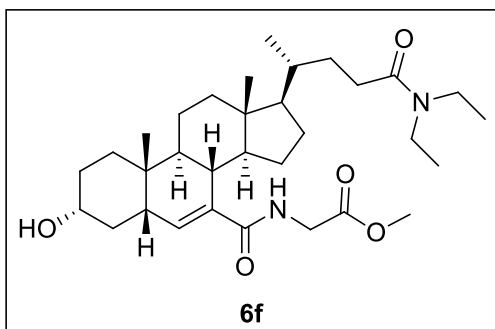
(6d): Izolált hozam: 167,5 mg (62%). R_f (5% Metanol/Kloroform) 0,20. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 5,61 (1H, d, 5,3 Hz, 6-HC=); 3,77-3,61 (8H, m, - (CH₂)₂-O-(CH₂)₂-); 3,53-3,48 (1H, m, 3-CH); 3,43-3,33 (4H, m, N-CH₂-); 2,58-1,07 (31H, m,

vázprotonok); 0,97 (3H, d, 6,0 Hz, 21-CH₃); 0,89 (3H, s, 18-CH₃); 0,76 (3H, s, 19-CH₃). ^{13}H NMR ($CDCl_3$) δ : 172,9; 172,0; 135,4; 132,4; 70,7; 66,5; 66,3; 55,3; 54,6; 47,7; 44,3; 43,2; 41,8; 40,3; 40,1; 38,8; 38,3; 35,7; 34,2; 32,8; 31,6; 30,3; 30,2; 28,5; 24,9; 22,5; 20,6; 18,6; 14,4; 13,1; 12,3. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3438 ν (OH); 2967 ν_{as} (CH₃); 2931 ν_{as} (CH₂); 2861 ν_s (CH₃); 1645, 1623 (amid I); 1274 (amid III); 756 γ (=CH). MS m/z (rel. int.): 565 [M+Na]⁺ (16), 543 [M+H]⁺ (100). MS² m/z (rel. int.): 543 [M+H]⁺ (25), 525 (23), 438 (44), 410 (49), 156 (36), 74 (100).



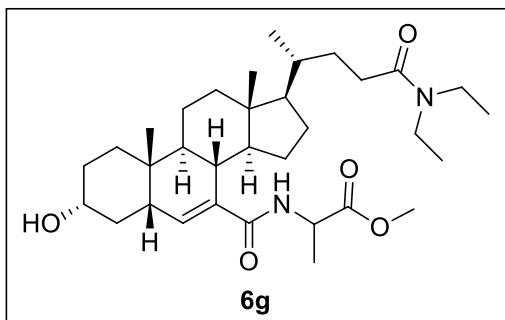
7-(*N'*-pentán-1,5-diil-karboxamido)-*N,N*-dietyl-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-én-24-amid (6e):

Izolált hozam: 216,0 mg (80%). R_f (5% Metanol/Etil-acetát) 0,33. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 5,56 (1H, brs, 6-HC=); 3,83-3,80 (1H, m, piperidin); 3,73-3,69 (1H, m, piperidin); 3,63-3,58 (1H, m, 3-CH); 3,38-3,27 (4H, m, N-CH₂-); 3,24-3,17 (2H, m, piperidin); 2,55-1,03 (37H, m, vázprotonok); 0,94 (3H, d, 5,6 Hz, 21-CH₃); 0,86 (3H, s, 19-CH₃); 0,73 (3H, s, 19-CH₃). ^{13}H NMR ($CDCl_3$) δ : 172,8; 171,9; 135,9; 131,1; 77,7; 55,3; 54,5; 48,2; 44,3; 43,2; 42,2; 42,0; 40,3; 40,0; 38,8; 38,3; 35,6; 34,3; 32,9; 31,6; 30,3; 30,2; 28,5; 25,7; 25,2; 24,7; 22,5; 20,6; 18,6; 14,4; 13,0; 12,3. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3432 ν (OH); 2967 ν_{as} (CH₃); 2932 ν_{as} (CH₂); 2859 ν_s (CH₃); 1642, 1623 (amid I); 1268 (amid III); 755 γ (=CH). MS m/z (rel. int.): 643 (32), 563 [M+Na]⁺ (17), 541 [M+H]⁺ (100). MS² m/z (rel. int.): 541 [M+H]⁺ (25), 523 (27), 438 (20), 410 (34), 156 (42), 112 (36), 86 (28), 74 (100).



7-(*N'*-(1'-metoxikarbonil-metil)-karboxamido)-*N,N*-dietyl-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-én-24-amid (6f): Izolált hozam: 252,6 mg (93%). R_f (1% Metanol/Etil-acetát) 0,38. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 6,10 (1H, t, 5,2 Hz, NH); 6,05 (1H, d, 5,5 Hz, 6-HC=); 4,10-4,07 (2H, m, CH₂ glicin); 3,80 (3H, s, C-O-CH₃); 3,66-3,59 (1H, m, 3-CH);

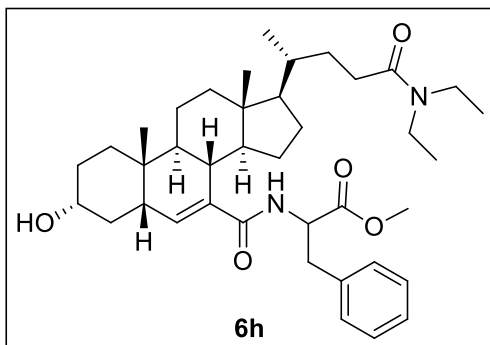
3,37 (4H, brs, N-CH₂-); 2,54-1,07 (31H, m, vázprotonok); 0,98 (3H, d, 6,1 Hz, 21-CH₃); 0,84 (3H, s, 19-CH₃); 0,78 (3H, s, 18-CH₃). ^{13}H NMR ($CDCl_3$) δ : 171,7; 171,1; 170,6; 138,9; 133,8; 70,9; 60,4; 55,5; 55,3; 52,3; 44,3; 43,4; 41,1; 40,7; 40,5; 38,8; 37,9; 35,8; 34,2; 32,8; 31,8; 30,2; 28,5; 24,5; 22,3; 21,0; 20,8; 18,6; 14,2; 12,5. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3420 ν (OH); 3299 ν (amid NH); 2964 ν_{as} (CH₃); 2932 ν_{as} (CH₂); 2866 ν_s (CH₃); 1757 ν (C=O, észter); 1653, 1624 (amid I); 1539 (amid II); 1260 (amid III); 1205 ν_{as} (C-O-C, észter); 1073 ν_s (C-O-C, észter); 753 γ (=CH). MS m/z (rel. int.): 647 (21), 567 [M+Na]⁺ (28), 545 [M+H]⁺ (100). MS² m/z (rel. int.): 545 [M+H]⁺ (13), 438 (100), 410 (9), 74 (4).



**7-(N'-(1'-metoxikarbonil-etil)-karboxamido)-
N,N-dietyl-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-én-24-amid**

(6g): Izolált hozam: 241,1 mg (86%). R_f (4% Metanol/Kloroform) 0,19. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6,22 (1H, d, 7,0 Hz, 6-HC=); 5,95 (1H, d, 5,0 Hz, NH); 4,62-4,56 (1H, m, -CH- alanin); 3,75

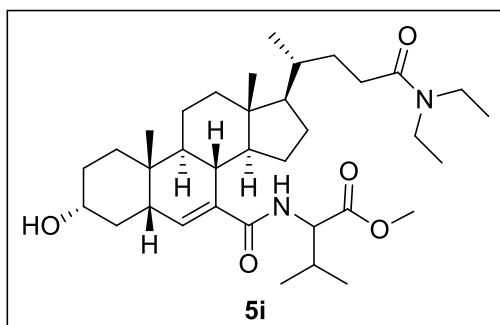
(3H, s, C-O-CH₃); 3,62-3,56 (1H, m, 3-CH); 3,32 (4H, brs, N-CH₂-); 2,50-1,04 (31H, m, vázprotonok); 1,42 (3H, d, 6,7 Hz, CH₃ alanin); 0,95 (3H, d, 6,0 Hz, 21-CH₃); 0,81 (3H, s, 19-CH₃); 0,75 (3H, s, 18-CH₃). ^{13}H NMR (CDCl_3) δ : 173,6; 172,9; 171,1; 139,0; 133,6; 70,8; 55,5; 55,4; 52,4; 52,2; 48,7; 47,7; 44,2; 43,4; 40,7; 40,6; 38,7; 37,9; 35,7; 34,2; 32,8; 31,6; 30,2; 30,0; 28,5; 24,5; 22,4; 20,8; 18,6; 18,5; 12,5. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3443 ν (OH); 3310 ν (amid NH); 2967 ν_{as} (CH₃); 2934 ν_{as} (CH₂); 2861 ν_{s} (CH₃); 1752 ν (C=O, észter); 1656, 1630 (amid I); 1540 (amid II); 1280 (amid III); 1159 ν_{as} (C-O-C, észter); 1075 ν_{s} (C-O-C, észter); 750 γ (=CH). MS m/z (rel. int.): 581 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (18), 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). MS² m/z (rel. int.): 456 (23), 438 (100), 410 (8), 161 (14), 100 (9), 74 (18).



**7-(N'-(1'-metoxikarbonil-2'-fenil-etil)-
karboxamido)-N,N-dietyl-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-**

én-24-amid (6h): Izolált hozam: 229,3 mg (72%). R_f (3% Metanol/Kloroform) 0,22. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,30-7,20 (3H, m, Ar); 7,12 (2H, d, 7,0 Hz, Ar); 6,02 (1H, d, 7,6 Hz, 6-HC=); 5,73 (1H, d, 5,1 Hz, NH); 4,89-4,85 (1H, m, CH

fenil-alanin); 3,74 (3H, s, C-O-CH₃); 3,61-3,54 (1H, m, 3-CH); 3,32 (4H, brs, N-CH₂-); 3,21-3,09 (2H, m, CH₂-Ph); 2,48-1,04 (31H, m, vázprotonok); 0,94 (3H, d, 6,1 Hz, 21-CH₃); 0,80 (3H, s, 19-CH₃); 0,74 (3H, s, 19-CH₃). ^{13}H NMR (CDCl_3) δ : 172,9; 172,1; 171,1; 139,0; 136,1; 133,5; 129,3; 128,5; 127,1; 70,8; 55,5; 55,4; 52,7; 52,3; 44,2; 43,4; 40,6; 40,5; 38,7; 38,0; 37,8; 35,7; 34,2; 32,8; 31,6; 30,2; 30,0; 28,5; 24,5; 22,4; 20,8; 18,6; 12,5. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3427 ν (OH); 3288 ν (amid NH); 2967 ν_{as} (CH₃); 2932 ν_{as} (CH₂); 2868 ν_{s} (CH₃); 1748 ν (C=O, észter); 1653, 1624 (amid I); 1530 (amid II); 1280 (amid III); 1215 ν_{as} (C-O-C, észter); 1074 ν_{s} (C-O-C, észter); 745 γ (=CH, Ar); 697 γ (C=C, Ar). MS m/z (rel. int.): 783 (10), 657 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (31), 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 456 (8), 430 (24). MS² m/z (rel. int.): 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (38), 456 (100), 438 (37).



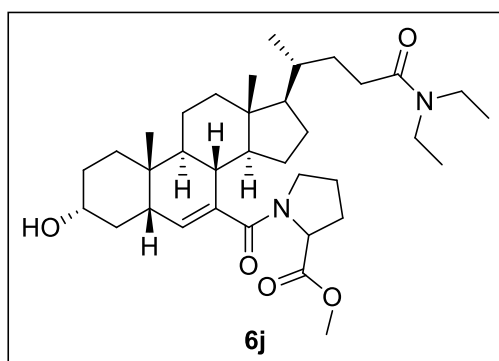
7-(N'-(1'-metoxikarbonil-2'-metil-propil)-

karboxamido)-N,N-dietil-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-

én-24-amid (6i): Izolált hozam: 112,7 mg (38%).

R_f (4% Metanol/Kloroform) 0,31. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 6,10 (1H, d, 8,9 Hz, 6-HC=); 5,96 (1H, d, 4,5 Hz, NH); 4,55 (1H, dd, 5,2 Hz, 4,6 Hz, CH valin); 3,74 (3H, s, C-O-CH₃); 3,63-3,56

(1H, m, 3-CH); 3,32 (4H, brs, N-CH₂-); 2,51-1,04 (32H, m, vázprotonok); 0,95-0,92 (9H, m, 21-CH₃, -CH(CH₃)₂), 0,81 (3H, s, 18-CH₃); 0,74 (3H, s, 19-CH₃). ¹³H NMR (CDCl₃) δ : 172,9; 172,6; 171,6; 139,5; 133,2; 70,8; 56,6; 55,5; 55,4; 52,1; 44,2; 43,5; 40,7; 40,6; 38,8; 37,9; 35,7; 34,2; 32,8; 31,6; 31,5; 30,2; 30,0; 28,5; 24,4; 22,4; 20,8; 19,1; 18,6; 17,9; 12,4. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3439 ν (OH); 3294 ν (amid NH); 2965 ν_{as} (CH₃); 2933 ν_{as} (CH₂); 2871 ν_s (CH₃); 1743 ν (C=O, észter); 1627 (amid I); 1533 (amid II); 1257 (amid III); 1145 ν_{as} (C-O-C, észter); 1074 ν_s (C-O-C, észter); 730 γ (=CH). MS m/z (rel. int.): 689 (19), 609 [M+Na]⁺ (32), 587 [M+H]⁺ (100), 456 (14). MS² m/z (rel. int.): 587 [M+H]⁺ (14), 456 (98), 438 (100), 410 (8).



7-(N'-(2'-metoxikarbonil-bután-1,4-diil)-

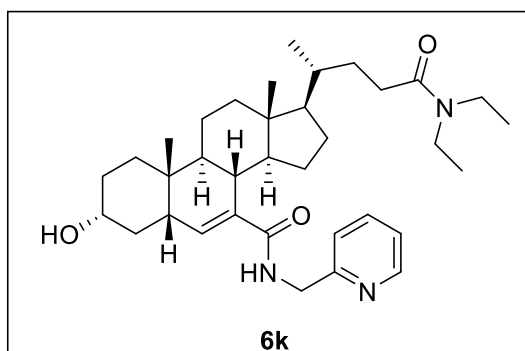
karboxamido)-N,N-dietil-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-

én-24-amid (6j): Izolált hozam: 219,4 mg (75%).

R_f (3% Metanol/Kloroform) 0,17. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 5,76 (1H, brs, 6-HC=); 5,57 (1H, brs, 6-HC=); 4,41 (1H, d, 7,3 Hz, prolin); 4,33 (1H, brs, prolin); 4,13-4,08 (1H, m, prolin); 3,73 (3H,

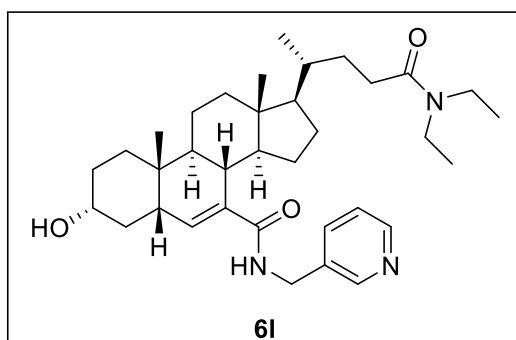
s, C-O-CH₃); 3,68 (3H, s, C-O-CH₃); 3,60-3,52 (2H, m, 3-CH); 3,61-3,52 (5H, m, prolin); 3,39-3,29 (8H, m, N-CH₂-); 2,56-1,04 (68H, m, vázprotonok); 0,95 (6H, d, 5,0 Hz, 21-CH₃); 0,83 (6H, s, 18-CH₃); 0,72 (6H, s, 19-CH₃). ¹³H NMR (CDCl₃) δ : 173,17; 172,82; 172,78; 172,61; 172,00; 171,06; 137,45; 133,30; 132,11; 70,74; 70,65; 61,28; 60,33; 58,76; 55,22; 54,94; 52,21; 45,90; 44,40; 44,29; 43,30; 43,06; 42,05; 40,21; 40,06; 38,86; 38,69; 38,33; 37,91; 35,55; 34,23; 32,77; 32,71; 31,60; 30,84; 30,24; 30,05; 29,36; 28,52; 24,60; 24,38; 22,46; 22,43; 20,66; 20,56; 18,59; 14,39; 14,16; 13,03; 12,38; 12,25. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3435 ν (OH); 2961 ν_{as} (CH₃); 2933 ν_{as} (CH₂); 2871 ν_s (CH₃); 1743 ν (C=O, észter); 1653, 1627 (amid I); 1257 (amid III); 1203 ν_{as} (C-O-C, észter); 1074 ν_s (C-O-C, észter).

MS m/z (rel. int.): 687 (29), 607 (17), 588 (46), 587 (100), 586 (48), 585 $[M+H]^+$ (99).
 MS^2 m/z (rel. int.): 438 (100), 410 (8), 161 (19), 100 (10), 74 (6).



7-(*N'*-(2-pikolil)-karboxamido)-*N,N*-dietyl-3α-hidroxi-5β-kol-6-én-24-amid (6k): Izolált hozam: 281,9 mg (90%). R_f (10% Metanol/Kloroform) 0,43. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8,54 (1H, d, 4,6 Hz, 6H-Py); 7,69 (1H, dt, 7,8 Hz, 1,5 Hz, 4H-Py); 7,34 (1H, d, 7,8 Hz, 3H-Py); 7,23 (1H, dd, 6,9 Hz, 5,3 Hz, 5H-Py); 6,92

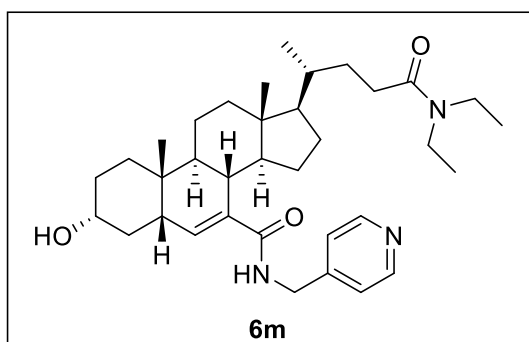
(1H, t, 5,2 Hz, NH); 6,01 (1H, dd, 5,7 Hz, 1,4 Hz, 6-HC=); 4,59-4,49 (2H, m, $-CH_2$ -Py); 3,64-3,58 (1H, m, 3-CH); 3,41-3,27 (4H, m, $N-CH_2$ -); 2,52-2,42 (3H, m); 2,35-2,29 (1H, m); 2,19-2,13 (1H, m); 2,06-1,02 (20H, m, vázprotonok); 1,17 (3H, t, 7,1 Hz, $N-CH_2-CH_3$); 1,10 (3H, t, 7,1 Hz, NCH_2-CH_3); 0,94 (3H, d, 6,5 Hz, 21- CH_3); 0,83 (3H, s, 18- CH_3); 0,75 (3H, s, 19- CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 172,7; 172,0; 156,6; 148,7; 139,2; 137,1; 133,1; 122,9; 122,5; 70,8; 55,6; 55,4; 44,3; 44,3; 43,4; 42,0; 40,7; 40,7; 40,0; 38,8; 38,0; 35,7; 34,2; 32,8; 31,6; 30,3; 30,2; 28,4; 24,5; 22,4; 20,8; 18,6; 14,4; 13,1; 12,5. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3427 $\nu(OH)$; 3293 $\nu(\text{amid NH})$; 2968 $\nu_{as}(CH_3)$; 2932 $\nu_{as}(CH_2)$; 2865 $\nu_s(CH_3)$; 1655, 1624 (amid I); 1540 (amid II); 1292 (amid III); 1079 $\nu(C-O)$; 755 $\gamma(=CH, Ar)$. MS m/z (rel. int.): 586 $[M+Na]^+$ (18), 564 $[M+H]^+$ (100). MS^2 m/z (rel. int.): 564 $[M+H]^+$ (10), 456 (8), 438 (100), 410 (8), 109 (7), 74 (6).



7-(*N'*-(3-pikolil)-karboxamido)-*N,N*-dietyl-3α-hidroxi-5β-kol-6-én-24-amid (6l): Izolált hozam: 246,1 mg (87%). R_f (10% Metanol/Kloroform) 0,33. 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8,57 (1H, brs, 2H-Py); 8,50-8,48 (1H, m 6H-Py); 7,72 (1H, d, 7,6 Hz, 5H-Py); 7,30-7,26 (1H, m, 4H-Py); 6,88-6,78 (1H, m, NH); 5,92-

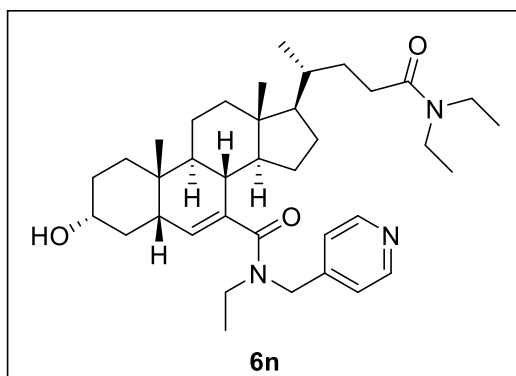
5,89 (1H, m, 6-HC=); 4,54-4,34 (2H, m, $-CH_2$ -Py); 3,59-3,53 (1H, m, 3-CH); 3,39-3,26 (4H, m, $N-CH_2$ -); 2,66-1,07 (25H, m, vázprotonok); 1,18 (3H, t, 7,1 Hz, $N-CH_2-CH_3$); 1,08 (3H, t, 7,1 Hz, $N-CH_2-CH_3$); 0,95 (3H, d, 6,2 Hz, 21- CH_3); 0,81 (3H, s, 18- CH_3); 0,76 (3H, s, 19- CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 172,7; 172,0; 149,1; 148,3; 139,1; 136,3; 134,6; 133,2; 123,6; 70,6; 55,7; 55,6; 44,3; 43,4; 42,0; 40,9; 40,7; 40,6; 40,1; 38,7; 37,9; 35,9; 34,2; 32,8; 31,5; 30,4; 30,2; 28,5; 24,8; 22,4; 20,8; 18,7; 14,4; 13,1; 12,5. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3418 $\nu(\text{OH})$; 3297 $\nu(\text{amid NH})$; 2963 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2932 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$; 2866 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 1650, 1623 (amid I); 1539 (amid II); 1262 (amid III); 1080 $\nu(\text{C-O})$; 754 $\gamma(=\text{CH}, \text{Ar})$. MS m/z (rel. int.): 586 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (16), 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). MS^2 m/z (rel. int.): 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 491 (8), 438 (8), 410 (8), 74 (28).



7-(*N'*-(4-pikolil)-karboxamido)-*N,N*-dietil-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-én-24-amid (6m): Izolált hozam: 274,9 mg (98%). R_f (12% Metanol/Kloroform) 0,42. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,58 (2H, brs); 7,36 (2H, brs); 6,64 (1H, t, 5,5 Hz, NH); 5,99 (1H, dd, 6,1 Hz, 1,5 Hz, 6-HC=); 4,63-4,59 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-Py}$); 4,40-4,35

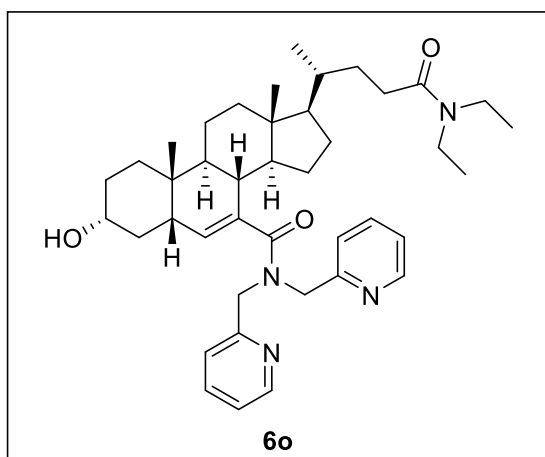
(1H, m, $\text{CH}_2\text{-Py}$); 3,64-3,58 (1H, m, 3-CH); 3,42-3,28 (4H, m, $\text{N-CH}_2\text{-}$); 2,57-1,07 (25 H, m, vázprotonok); 1,20 (3H, t, 7,1 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,10 (3H, t, 7,0 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$); 0,98 (3H, d, 6,3 Hz, 21- CH_3); 0,85 (3H, s, 18- CH_3); 0,78 (3H, s, 19- CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 172,7; 172,0; 149,4; 148,6; 139,2; 133,4; 123,2; 70,8; 55,7; 44,3; 43,4; 42,4; 42,0; 40,7; 40,6; 40,1; 38,7; 37,9; 35,9; 34,1; 32,8; 31,5; 30,5; 30,3; 28,5; 24,8; 22,4; 20,8; 18,7; 14,4; 13,1; 12,5. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3401 $\nu(\text{OH})$; 3287 $\nu(\text{amid NH})$; 2968 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$; 2932 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$; 2865 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$; 1650, 1624 (amid I); 1534 (amid II); 1286 (amid III); 1079 $\nu(\text{C-O})$; 754 $\gamma(=\text{CH}, \text{Ar})$. MS m/z (rel. int.): 586 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (13), 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). MS^2 m/z (rel. int.): 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (87), 491 (15), 473 (7), 438 (7), 74 (100).



7-(*N',N'*-etil-(4-pikolil)-karboxamido)-*N,N*-dietil-3 α -hidroxi-5 β -kol-6-én-24-amid (6n): Izolált hozam: 186,6 mg (63%). R_f (40% Aceton/Kloroform) 0,25. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,65-8,60 (2H, m, rotamer A+B); 7,46 (1H, d, 5,1 Hz); 7,34, 7,26 (1H, d, 5,1 Hz, rotamer A+B); 5,76, 5,57 (1H, d, rotamer A+B); 4,97,

4,89 (1H, d, 16,0 Hz, $\text{CH}_2\text{-Py}$, rotamer A+B); 4,33-4,29 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-Py}$, rotamer A+B);

3,96-3,90, 3,76-3,71 (1H, m, 3-CH, rotamer A+B); 3,44-3,25 (4H, m, N-CH₂-CH₃); 0,96, 0,97 (3H, d, 6,3 Hz, 21-CH₃, rotamer A+B); 2,61-1,04 (36H, m, vázprotonok); 0,90, 0,86 (3H, s, 18-CH₃, rotamer A+B); 0,78, 0,75 (3H, s, 19-CH₃, rotamer A+B). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 173,8; 172,6; 149,2; 146,3; 131,8; 124,1; 122,0; 70,8; 54,8; 47,7; 44,7; 44,4; 43,3; 42,0; 40,2; 40,1; 38,9; 38,5; 35,6; 34,1; 32,9; 32,7; 31,6; 30,3; 30,1; 29,3; 28,3; 25,0; 22,5; 20,6; 18,6; 14,4; 13,8; 13,1; 12,3. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3433 ν(OH); 2965 ν_{as}(CH₃); 2933 ν_{as}(CH₂); 2869 ν_s(CH₃); 1655, 1624 (amid I); 1261 (amid III); 1080 ν(C-O); 755 γ(=CH, Ar). MS m/z (rel. int.): Az MS mérési adatok a dolgozat leadásáig nem álltak rendelkezésemre.



7-(*N,N'*-di-(2-pikolil)-karboxamido)-*N,N'*-dietil-3α-hidroxi-5β-kol-6-én-24-amid (6o):

Izolált hozam: 138,1 mg (85%). R_f (7% Metanol/Kloroform) 0,27. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,58-8,56 (1H m, Ar); 8,52-8,47 (1H, m, Ar, rotamer A+B); 7,68-7,60 (3H, m, Ar, rotamer A+B); 7,53 (1H, d, 7,5 Hz, Ar, rotamer A); 7,26 (1H, d, 7,5 Hz, Ar rotamer B); 7,21-7,14 (2H, m, Ar rotamer A+B); 5,79

(1H, d, 5,1 Hz, 6-HC=); 5,08 (1H, d, 14 Hz, CH₂-Py, rotamer A); 4,96-4,86 (3H, m, CH₂-Py rotamer A+B); 4,78-4,71 (1H, m, CH₂-Py, rotamer A); 4,36 (1H, d, 14 Hz, CH₂-Py, rotamer B); 3,49-3,27 (5H, m, -N-CH₂-CH₃); 2,53-1,04 (25H, m, vázprotonok, rotamer A+B); 1,19 (3H, t, 7,2 Hz, N-CH₂-CH₃ rotamer A+B); 1,12 (3H, t, 7,2 Hz, N-CH₂-CH₃, rotamer A+B); 0,92 (3H, d, 6,3 Hz, 21-CH₃, rotamer A+B); 0,83 (3H, s, 18-CH₃, rotamer A+B); 0,68 (3H, s, 19-CH₃, rotamer A+B). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 173,6; 172,7; 157,2; 156,5; 149,7; 148,5; 136,5; 136,4; 135,8; 131,8; 124,8; 122,5; 122,1; 121,5; 70,7; 55,3; 54,8; 54,1; 50,4; 44,3; 43,2; 42,0; 40,3; 40,1; 40,0; 38,6; 38,5; 35,4; 34,2; 32,7; 31,4; 30,3; 30,1; 28,2; 24,7; 22,4; 20,6; 18,6; 14,4; 13,1; 12,3. IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3420 ν(OH); 2965 ν_{as}(CH₃); 2932 ν_{as}(CH₂); 2866 ν_s(CH₃); 1655, 1624 (amid I); 1256 (amid III); 1078 ν(C-O); 751 γ(=CH, Ar). MS m/z (rel. int.): 677 [M+Na]⁺ (9), 655 [M+H]⁺ (100). MS² m/z (rel. int.): 655 [M+H]⁺ (7), 438 (100), 410 (7), 200 (28), 161 (6), 74 (10).

3. Metodikai rész

3.1. Vegyszerek eredete, minősége

A kiindulási anyag (a kenodezoxikólsav) a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. szteroid szintetikus laboratóriumából származik és az ott található vegyszerekkel állítottam elő a kiindulási jódalkén vegyületet. Az aminokarbonilezési reakciók során használt reagensek és ligandumok (trietil-amin, nátrium-szulfát, nátrium-klorid), az általam használt oldószerek (kloroform, metanol, etil-acetát, dimetil-formamid, aceton, deuterokloroform), az aminokarbonilezéshez használt aminok (*terc*-butil-amin, 2-benzil-amin, anilin, morfolin, piperidin, glicin-metilészter, *L*-alanin-metilészter, *L*-fenilalanin-metilészter, *L*-valin-metilészter, *L*-prolin-metilészter, 2-pikolil-amin, 3-pikolil-amin, 4-pikolil-amin, 4-(etilaminometil)-piridin, di-(2-pikolil)-amin) a Sigma-Aldrich és a VWR termékei. Az atmoszféracseréhez szükséges gázokat (argon, szén-monoxid) a Linde Gáz Magyarország Zrt. forgalmazza. Az oszlopkromatográfiához használt szilikagél (Silica gel 60, 0,063-0,200 mm (70-230 mesh)) a Merck cég biztosította.

3.2. A műszerek típusa, az analitikai mérések (mérési körülmények) leírása

Az ^1H és ^{13}C NMR spektrumok mérésére Bruker Avance III készüléket használtunk, amely 500/54 Ascend mágnissel rendelkezik. A ^1H NMR spektrumok felvételéhez körülbelül 5 mg anyagot oldottunk 0,6 ml CDCl_3 -ban, a ^{13}C spektrumok felvételéhez pedig körülbelül 20 mg anyagot oldottunk ugyanennyi oldószerben.

A gázkromatográfiás méréseket Shimadzu GC-2030AF segítségével végeztem, mely AOC 20i+s Plusz mintaadagolóval rendelkezett, míg a GC-MS kromatogramokat PerkinElmer AutoSystem XL gázkromatográf és PerkinElmer TurboMass tömegprektrométer segítségével készültek.

A reakciók lejátszódásához, a minták futtatóelegyének és frakciók meghatározásához a Merck TLP (szilikagél-60 F₂₅₄) lapokat használtam.

3.3. 7-Jód-6-én származék szintézisének pontos leírása

3.3.1. Kenodezoxikólsav 7-OH csoportjának szelektív oxidációja

1 l-es, hőmérővel ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 20 g (51 mmol) kenodezoxikólsavat, 10 °C-on jeges vizes hűtés közben az anyagot 300 ml metanol és 100 ml víz elegyében feloldottam. Hozzáadtam 15 g (84,3 mmol) *N*-brómszukcinimidet, és 10-15 °C-on kevertettem, amíg a reakció lejátszódott. Egy óra után mintát vettem és

vékonyréteg-kromatográfia segítségével (eluens: diklórmétán:aceton:metanol=10:1:1+1V/V% ecetsav) vizsgáltam, ami jelezte, hogy lejártszódot a reakció. A feldolgozás során 500 ml nátrium-piroszulfít oldathoz (300 ml 10%-os $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 200 ml deszt. vízzel készült oldata) öntöttem vékony sugárban a reakcióelegyet és 15 percig kevertettem. Rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam a metanolt az oldatról, és egy kevés deszt. vízzel kevertettem, majd üvegszűrőn szűrtem a kivált csapadékot és deszt. vízzel mostam. Vákuum szárítószekrényben súlyállandóságig szárítottam.

Hozam: 17,57 g (88,3%)

3.3.2. Amid funkciós csoport kialakítása a 24-es szénatomon

1 l-es, hőmérővel és oldalszáras csepegtetőtölcsérrel ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 17,57 g (45 mmol) keton-származékot. N_2 -atmoszféra csere után N_2 ellenáramban hozzáadtam 440 ml tetrahidrofuránt és 35,5 ml trietil-amint. Szárazjeges alkoholos hűtés segítségével $-5-0\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettem, amíg a keton teljesen beoldódott. Miután homogén oldatot kaptam kevertetés közben 16 ml etil-kloroformiátot óvatosan hozzácsepegtettem a reakcióelegyhez, majd hagytam $10\text{ }^\circ\text{C}$ -ra melegedni az oldatot és addig kevertettem, amíg a vegyesanhidrid-képzés lejártszódot. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfia segítségével ellenőriztem: a reakcióelegyből vett mintához dietil-amint adtam, majd 5 perc múlva vizes etil-acetáttal extraháltam, végül az etil-acetátos fázist futtattam meg az eluensben (eluens: diklórmétán:aceton:metanol=10:1:1+1V/V% ecetsav). 2 óra után azt tapasztaltam, hogy a reakcióelegy már alig tartalmazott kiindulási anyagot.

3 órás reakció után $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtöttem az oldatot és kevertetés közben oldalszáras csepegtetőtölcsérből óvatosan hozzácsepegtettem 12,5 ml dietil-amint, majd $10\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettem további egy órán át. Ezután a reakcióelegyet kevertetés közben hagytam szobahőmérsékletűvé melegedni, amíg a reakció végbement. A reakció lefutását hasonló módszerrel ellenőriztem, mint a vegyesanhidrid-képzésénél, a futtatás előtt etil-acetáttal mikroextrakciót hajtottam végre, ugyanazt az összetételű eluenst felhasználva (eluens=diklór-metán:aceton:metanol=10:1:1+1V/V% ecetsav). 2 óra után lejártszódot az amid-képzés.

A feldolgozás során a reakcióelegyet $15\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtöttem, és lúgos hidrolízist hajtottam végre, hozzáadtam 132 ml 10%-os NaOH-oldatot és egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. 30 ml tömény ecetsavval semlegesítettem az oldatot és

rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam a reakcióelegyről az oldószert. 400 ml diklórmétánban oldottam és 200 ml deszt. vízzel pár percig kevertettem. Extrahálótölcsérben elválasztottam a két fázist, és a vizes fázist még egyszer 200 ml diklórmétánnal mostam. A diklórmétános fázisokat összegyűjtöttem és először 250 ml 5%-os HCl-oldattal, aztán 250 ml vízzel, majd 250 ml telített NaHCO₃-oldattal mostam, végül háromszor mostam újra 250 ml deszt. vízzel. Az elválasztások közben a sósavas és hidrogén-karbonátos mosások után a pH-t univerzál indikátor papírral ellenőriztem. Az extrahálást követően a szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, majd rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam az oldószert az elegyről. Vékonyréteg-kromatográfia segítségével (eluens: diklórmétán:aceton:metanol=10:1:1+1V/V% ecetsav) ellenőriztem a szilárd anyag tisztaságát, de több szennyező komponenst is felfedeztem benne. Az anyagban lévő szennyeződések eltávolításának céljából 200 ml dietil-étert öntöttem az anyaghoz, felkapartam benne, pár percig kevertettem és rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam az oldószert, majd újra vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem a szilárd anyagban és a lepárolt oldószerben lévő szennyeződések. Mivel úgy láttam, hogy az anyagban vannak még szennyező komponensek, újabb 200 ml dietil-éterrel megismételtem a folyamatot, és a szennyeződések száma jelentősen csökkent. A bepárolt anyaghoz 225 ml dietil-étert öntöttem és egy órán keresztül kevertettem, majd üvegszűrőn szűrtem. 250 ml diklórmétánban oldottam az anyagot, és mivel nem oldódott fel teljesen, ezért üvegszűrőn szűrtem, majd a szűrletről rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam az oldószert. Végül 200 ml dietil-éter segítségével átkristályosítottam, majd rotációs vákuumbepárló segítségével bepároltam az elegyet, és a kristályos anyagot vákuum szárítószekrényben súlyállandóságig szárítottam.

Hozam: 9,84 g (49,1%)

3.3.3. Hidrazonképzés

1 l-es, hőmérővel és oldalszáras csepegtetőtölcsérrel ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 9,76 g (21,9 mmol) amid-származékot, 97,6 ml etanolt és 4,8 ml trietil-amint. Állandó kevertetés közben az oldathoz csepegtettem 5,7 ml (116 mmol) hidrazin-hidrátot, majd refluxoltatás közben a reakcióelegyet addig kevertettem, amíg a kiindulási anyag el nem fogyott az elegyből. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfia (eluens: diklórmétán:metanol=9:1) segítségével követtem nyomon, és 3 óra után azt tapasztaltam, hogy a reakció lejátszódott. A feldolgozás során

szobahőmérsékletűre hűtöttem az oldatot és 60 ml deszt. vizet csepegtettem hozzá, amely hatására fehér színű kristálykiválást tapasztaltam. Rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam a reakcióelegyről az etanolt, majd még 30 ml deszt. vizet adtam hozzá. A vizes fázist kétszer extraháltam 200 ml diklórmétánnal, majd az összegyűjtött szerves fázist először 200 ml vízzel, majd 200 ml telített NaCl-oldattal mostam. Vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, majd rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam az oldószert az oldatról. Vákuum szárítószekrényben súlyállandóságig szárítottam.

Hozam: 9,96 g (99%)

3.3.4. Jódalkén szintézis

1 l-es, hőmérővel és oldalszáras csepegtetőtölcsérrel ellátott háromnyakú gömblombikba bemértem 9,65 g (38 mmol) szilárd jódot. Argon ellenáramban hozzáadtam 145 ml tetrahidrofuránt és 11,6 ml 1,1,3,3-tetrametil-guanidint, majd szobahőmérsékleten 20 percig kevertettem. Kevertetés közben óvatosan, cseppenként hozzáadagoltam 8,3 g (18,1 mmol) hidrazon-származék 145 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és szobahőmérsékleten a reakció lejátszódásáig kevertettem. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfia (eluens: diklórmétán:metanol=9:1) segítségével követtem nyomon, és azt tapasztaltam, hogy egy óra alatt átalakult a kiindulási anyag. A feldolgozás során a kivált söt üvegszűrőn szűrtem és tetrahidrofuránnal mostam, majd az oldatról rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam az oldószert. 145 ml diklórmétánban oldottam az anyagot, majd több lépésben extraháltam, először 145 ml 5%-os HCl-oldattal mostam, majd 145 ml 2,5%-os nátrium-piroszulfid-oldattal, 145 ml 5%-os NaHCO₃-oldattal és végül 145 ml 10%-os HCl-oldattal mostam. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítottam, majd rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítottam az oldószert az oldatról. Az anyagot 125 ml etanolban oldottam és N₂ alatt kevertetés közben refluxoltattam 2 órán keresztül, végül rotációs vákuumbepárló segítségével szárazra pároltam. Oszlopkromatográfiás tisztítás során izoláltam a jódalkén célterméket, eluensként eleinte tiszta diklórmétánt, majd később diklórmétán:metanol=98:2 arányú elegyét alkalmaztam. Vákuum szárítószekrényben súlyállandóságig szárítottam az anyagot.

Hozam: 4,58 g (45,6%)

3.4. Az aminokarbonilezési reakció végrehajtása

100 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértem 5,6 mg (0,025 mmol) Pd(OAc)₂-ot, 13,1 mg (0,05 mmol) trifenil-foszfint, és 0,5 mmol *N,N*-dietil-3 α -hidroxi-7-jód-5 β -kol-6-

én-24-amidot. Argon-atmoszféra csere előtt a lombikot felszereltem visszafolyós hűtővel és labdával, majd atmoszféra csere után argon ellenáramban hozzáadtam 10 ml DMF-t, 0,5 ml Et₃N-t, és a szteroidhoz képest kétszeres mennyiségben a megfelelő aminokat. Addig kevertettem a reakcióelegyet, amíg a szilárd anyagok fel nem oldódtak, majd a keverést megállítva az elegy feletti atmoszférát szén-monoxidra cseréltem. Ekkor általában az oldat színe megváltozott, ami a palládium-karbonil komplex kialakulását jelezte. Heat-On Block rendszert használva 50 °C-on kevertettem az elegyet 1-24 óra közötti reakcióidőket alkalmazva. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal követtem nyomon. A vékonyréteg-kromatográfiás módszer során, az oldatból vett mintához desztillált vizet és etil-acetátot adtam, Vortex segítségével jól összekevertem és a szerves fázist futtattam kloroform:metanol=95:5 arányú eleggyel. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet áttöltöttem egy 100 ml-es egynyakú gömblombikba és az oldatról az oldószert vákuumdesztillációval eltávolítottam, melynek során a lombikot és a desztilláló feltét hűtő előtti részét alufóliával fedtem be, ezzel elkerülve az oldószer kondenzációját a lombik falán és nyakán. A ledesztillált szilárd anyagot feloldottam 20 ml kloroformban, majd választótölcsérben mostam 20 ml desztillált vízzel és 20 ml telített nátrium-klorid oldattal. Az elválasztott szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam és rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottam róla az oldószert. A céltermékeket szilikagéllel töltött oszlopon, kloroform és metanol, illetve etil-acetát és metanol különböző arányú elegyével tisztítottam. Miután a szilikagéllel töltött oszlopot többször átmostam és tömörítettem, felvittem az oszlop tetejére a kevés eluensben oldott tömény mintát. A frakciókban található komponenseket szintén vékonyréteg kromatográfiás módszerrel vizsgáltam meg az elválasztáshoz használt futtatóelegy alkalmazásával, majd NMR spektroszkópia segítségével azonosítottam a céltermékeket.

Összefoglalás

- Kutatómunkám során a kenodezoxikólsavból kiindulva sikeresen szintetizáltam több lépéses reakcióban a kolánváz B-gyűrűjében 7-jód-6-én szerkezeti részletet tartalmazó új jódalként, az *N,N*-dietil-7-jód- Δ^6 -litokólsav-amidot. A reakciók során a reakciókörülmények és módszerek optimalizálására is törekedtem.
- Az előállított jódalkén segítségével új 7-karbonsavamidok szintézisét végeztem jó és kiváló hozamokkal, palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciókban, melyek során a palládium-katalizátort '*in situ*' állítottam elő. A kiváló hozamokat a katalitikus ciklusban kialakuló palládium(II)-acil komplex nagy reaktivitása magyarázza. Ez a komplex kitűnő – a karbonsav-kloridoknál lényegesen erélyesebb – *N*-acilezőszernek tekinthető.
- Az aminokarbonilezési reakciók szisztematikus vizsgálata céljából tizenöt különböző amint alkalmaztam nukleofilként, primer és szekunder, valamint kis és nagy térkitöltésű aminokat is vizsgálva.
- Az epesavak biológiai aktivitással rendelkeznek, ezért farmakológiai hatással rendelkező aminokkal való reakcióit is vizsgáltam. Ötféle aminosav-metilészterrel és ötféle pikolil-aminnal végeztem az aminokarbonilezési reakciókat, ezáltal lehetséges gyógyszerhatással rendelkező anyagokat szintetizáltam.

Irodalomjegyzék

- (1) Skoda-Földes, R.; Kollár, L. Synthetic applications of palladium catalysed carbonylation of organic halides. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1097-1119
- (2) Skoda-Földes, R.; Kollár, L. Transition-metal-catalyzed reactions in steroid synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4095-4129.
- (3) Kiss, M.; Pálinkás, N.; Takács, A.; Mahó, S.; Kollár, L. A systematic approach to the synthesis of androstane-based 3,17-dicarboxamides (homo- and mixed dicarboxamides) via palladium-catalyzed aminocarbonylation. *Steroids* **2013**, 78, 693-699.
- (4) Cornils, B.; Herrmann, W. A. Concepts in homogeneous catalysis: the industrial view. *J. Catal.* **2003**, 216, 23-31.
- (5) Yamashita, M.; Nozaki, K. Hydroformylation, Other Hydrocarbonylations, and Oxidative Alkoxy carbonylation. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Mingos, D. M. P. C., Robert H. Ed.; Elsevier, 2007; 435–471.
- (6) Pongrácz, P.; Szentjóbi, H.; Tóth, T.; Huszthy, P.; Kollár, L. Enantioselective hydroformylation of styrene in the presence of platinum(II)-monophospha-crown ether complexes. *Mol. Catal.* **2017**, 439, 128-133.
- (7) Nozaki, K.; Nanno, T.; Takaya, H. Asymmetric hydroformylation catalyzed by an Rh(I)-(R,S)-BINAPHOS complex: Substituent effects in olefins on the regioselectivity. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 527, 103-108.
- (8) Rangits, G.; Kollár, L. Palladium-catalysed hydroalkoxy carbonylation of styrene in BMIM BF₄ and BMIM PF₆ ionic liquids. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**, 242, 156-160.
- (9) Zhang, G.; Ji, X.; Yu, H.; Yang, L.; Jiao, P.; Huang, H. Palladium-catalyzed hydroaminocarbonylation of alkenes with amines promoted by weak acid. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 383-386.
- (10) Colquhoun, H. M.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *Carbonylation*; Plenum Press, **1991**.
- (11) Petz, A.; Horvath, J.; Tuba, Z.; Pinter, Z.; Kollar, L. Facile synthesis of 17-formyl steroids via palladium-catalyzed homogeneous carbonylation reaction. *Steroids* **2002**, 67, 777-781.
- (12) Kalck, P.; Urrutigoity, M. Recent improvements in the alkoxy carbonylation reaction catalyzed by transition metal complexes. *Inorg. Chim. Acta* **2015**, 431, 110-121.

- (13) Schoenberg, A.; Heck, R. F. Palladium-catalyzed amidation of aryl, heterocyclic, and vinylic halides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327–3331.
- (14) Mikle, G.; Boros, B.; Kollár, L. Synthesis of bornene-2,2'-diamino-1,1'-binaphthalene conjugates in palladium-catalysed aminocarbonylations. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 377-383.
- (15) Xu, T.; Alper, H. Palladium-catalyzed aminocarbonylation of aryl iodides using aqueous ammonia. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5496-5499.
- (16) Appukkuttan, P.; Axelsson, L.; Van der Eycken, E.; Larhed, M. Microwave-assisted, Mo(CO)₆-mediated, palladium-catalyzed aminocarbonylation of aryl halides using allylamine: from exploration to scale-up. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5625-5628.
- (17) Liu, B.; Wang, Y.; Liao, B. R.; Zhang, C. L.; Zhou, X. Palladium-catalyzed cycloaminocarbonylation of 2-aminomethyl- and 2-alkylcarbamoylaryl tosylates with CO. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5776-5780.
- (18) Carrilho, R. M. B.; Pereira, M. M.; Takacs, A.; Kollar, L. Systematic study on the catalytic synthesis of unsaturated 2-ketocarboxamides: palladium-catalyzed double carbonylation of 1-iodocyclohexene. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 204-207.
- (19) Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. Novel method for the high-yielding synthesis of steroidal hydroxamic acid derivatives. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1945-1953.
- (20) Szarka, Z.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L.; Berente, Z.; Horváth, J.; Tuba, Z. Highly efficient synthesis of steroidal hydroxamic acid derivatives via homogeneous catalytic carbonylation reaction. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5253-5257.
- (21) Nádor, K. Szerves Kémia; *Mezőgazdasági Kiadó*, **1982**.
- (22) Chafetz, L. Analysis of steroid hormone drugs; *Elsevier Scientific Publishing Co.*, **1979**.
- (23) Cerqueira, G. S.; dos Santos e Silva, G.; Vasconcelos, E. R.; Fragoso de Freitas, A. P.; Moura, B. A.; Macedo, D. S.; Souto, A. L.; Barbosa Filho, J. M.; de Almeida Leal, L. K.; de Castro Brito, G. A.; et al. Effects of hecogenin and its possible mechanism of action on experimental models of gastric ulcer in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, *683*, 260-269.
- (24) Pósa, M. Az epesavak önszerveződése. *Létünk* **2011**, *3*, 9-16.
- (25) Xie, A. J.; Mai, C. T.; Zhu, Y. Z.; Liu, X. C.; Xie, Y. Bile acids as regulatory molecules and potential targets in metabolic diseases. *Life Sci.* **2021**, *287*, 11.

- (26) Shen, D.; Zeng, Y.; Zhang, W.; Li, Y.; Zhu, J.; Liu, Z.; Yan, Z.; Huang, J.-a. Chenodeoxycholic acid inhibits lung adenocarcinoma progression via the integrin $\alpha 5 \beta 1$ /FAK/p53 signaling pathway. *Eur. J. Pharmacol.* **2022**, 923.
- (27) Törös, S.; Gémes-Pécsi, I.; Heil, B.; Mahó, S.; Tuba, Z. Synthesis of new formyl and aminomethyl steroids via homogeneous catalysis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 858-859.
- (28) Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Heil, B.; Gálik, G.; Tuba, Z.; Arcade, A. A possible way for the introduction of α - and β -formyl-ethyl-substituents into the steroid-skeleton via coupling and carbonylation reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 633.
- (29) Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Mahó, S.; Tuba, Z. Functionalization of the estrone skeleton via homogeneous coupling and hydroformylation reactions. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 453, 159-162.
- (30) Törös, S.; Heil, B.; Gálik, G.; Tuba, Z. Hydroalkoxycarbonylation of Androstene Derivates. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3667-3668.
- (31) Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. Palladium-catalyzed carbonylation of enol triflates. A novel method for one-carbon homologation of ketones to α, β -unsaturated carboxylic acid derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1109-1112.
- (32) Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. Palladium-catalyzed carbonylation of aryl triflates. Synthesis of arenecarboxylic acid derivatives from phenols. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3931-3934.
- (33) Ács, P.; Takács, A.; Kiss, M.; Pálinkás, N.; Mahó, S.; Kollár, L. Systematic investigation on the synthesis of androstane-based 3-, 11-and 17-carboxamides via palladium-catalyzed aminocarbonylation. *Steroids* **2011**, 76, 280-290.
- (34) Mikle, G.; Bede, F.; Kollár, L. Synthesis of N-picolylcarboxamides in aminocarbonylation. *Tetrahedron* **2021**, 88.
- (35) Rafique, J.; Saba, S.; Santos Canto, R. F.; Allievi Frizon, T. E.; Hassan, W.; Waczuk, E. P.; Jan, M.; Back, D. F.; Teixeira Da Rocha, J. B.; Braga, A. L. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Picolylamide-Based Diselenides with Non-Bonded Interactions. *Molecules* **2015**, 20, 10095-10109.
- (36) Ukrainets, I. V.; Berezhnyakova, N. L.; Sim, G.; Davidenko, A. A. Synthesis, Structure, and Analgesic Activity of Picolylamides of 2-Hydroxy-4-Oxo-4H-Pyrido- 1,2-a Pyrimidine-3-Carboxylic Acids. *Pharm. Chem. J.* **2018**, 52, 601-605.

- (37) Khabnadideh, S.; Tan, C. L.; Croft, S. L.; Kendrick, H.; Yardley, V.; Gilbert, I. H. Squalamine analogues as potential anti-trypanosomal and anti-leishmanial compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1237-1239.
- (38) Giera, M.; Renard, D.; Plossl, F.; Bracher, F. Lathosterol side chain amides - A new class of human lathosterol oxidase inhibitors. *Steroids* **2008**, *73*, 299-308.
- (39) Mikle, G.; Zugó, A.; Szatnik, E.; Maxim, A.; Mahó, S.; Kollár, L. Synthesis of novel pregnane-based 20-carboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation. *Chem. Pap.* **2021**, *75*, 1861-1867.
- (40) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J. L. An improved preparation of vinyl iodides. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1605-1608.
- (41) Ács, P.; Takács, A.; Szilágyi, A.; Wölfling, J.; Schneider, G.; Kollár, L. The synthesis of 13 α -androst-5,16-diene derivatives with carboxylic acid, ester and carboxamido functionalities at position-17 via palladium-catalyzed carbonylation. *Steroids* **2009**, *74*, 419-423.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Kollár László egyetemi tanárnak, a lehetőségért, hogy a kutatásomat az Általános és Szervetlen Kémia Tanszéken végezzem, és a munkámban nyújtott szakmai segítségéért. Köszönetet szeretnék mondani Mikle Gábor tudományos segédmunkatársnak az NMR mérések elvégzésében segített.

Szeretném megköszönni Dr. Mahó Sándornak, hogy lehetőséget biztosított számomra, hogy a Richter Gedeon Nyrt. Szteroid Szintetikus Osztályán végezhessem a szakmai gyakorlatomat, és a szakmai irányításáért. Továbbá szeretném megköszönni Santa Csabának és Koncz Margitnak, hogy a jódalkén szintézis során mindenben segítséget nyújtottak és bármilyen kérdéssel fordulhattam hozzájuk.

Köszönöm szépen az Általános és Szervetlen Kémia Tanszék munkatársainak, hogy bármikor fordulhattam hozzájuk segítségért, valamint szeretném megköszönni Szuroczki Péternek a segítségét a karakterizálás során

Végül szeretném megköszönni Dr. Sándor Viktornak az MS-mérések során nyújtott segítségét.