

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**HETEROCIKLUSOKKAL MÓDOSÍTOTT NEMI HORMON
SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE**

Frank Éva



Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék

Szeged

2016

1. BEVEZETÉS

Az SZTE Szerves Kémiai Tanszékén a szteránvázak vegyületekkel folytatott kutatások több évtizedes múltra tekintenek vissza. Elsősorban a természetes nemi hormonok és származékaik szintetikus szerkezetmódosítása a mai napig is a Tanszék egyik fő kutatási profilját képezi.

A nemi hormonok az alapvető élettani funkcióikon kívül bizonyos rákos megbetegedések (mell-, petefészek- és prosztaták) kialakulásában, illetve előrehaladásában is szerepet játszanak. Folyamatos ezért a gyógyszeripari igény az olyan vegyületek kutatása iránt, amelyek az endogén hormontermelődést, illetve a hormonok receptorhoz való kötődését gátolják, és/vagy közvetlen módon a rosszindulatú sejtekre hatnak. A daganatterápiában alkalmazható szteroidokkal szemben az az általános elvárás, hogy a rákellenes főhatásuk mellett minimális hormonális aktivitással rendelkezzenek. A hormon-receptorokhoz való kötődésben főként a természetes vegyületekre jellemző planáris, apoláris szteránváz, valamint a 3-as és a 17-es helyzetű keto-, illetve hidroxilcsoportok jelenlétére van szükség. A biológiai hatáson kívül a lehetséges kémiai módosításokat is nagymértékben befolyásolja az eleve meglévő szubsztituensek minősége és helye. A főhatás növelésének és a mellékhatások háttérbe szorításának egyik lehetőségét a heterociklusokat tartalmazó molekulák előállítását képezi. Az utóbbi időszak kutatási eredményei azt bizonyítják, hogy számos heterociklusos androsztánváz vegyület az androgén bioszintézisben résztvevő valamely enzim hatásos inhibitora, illetve egyes képviselőik szerepet játszanak összetett sejt-jelátviteli mechanizmusokban, amelynek eredményeként a humán ráksejtek burjánzása megakadályozható.

A szteránvázak vegyületekkel folytatott szintetikus kutatások napjainkban is nagy jelentőségűek. A viszonylag merev, királis alapváz miatt számos ismert kémiai reakció az egyszerűbb molekulákhoz képest más hozammal, eltérő szelektivitással játszódik le, továbbá a vázhoz kondenzált vagy ahhoz kapcsolódó új heterogyűrű konformációs mozgási lehetőségei is módosulhatnak. A félszintetikus származékok gyakran az alapvegyülethez képest megváltozott biológiai hatást mutatnak, ami farmakológiai vizsgálatukat is indokoltá teszi.

2. CÉLKITŰZÉS

Munkánk során a különböző típusú 1,3-dipoláris cikloaddíció (1,3-DC), illetve néhány egyéb gyűrűzárási reakció által kínált változatos szintetikus lehetőségek felhasználásával új, vázhoz kondenzált, *spiro*- és *exo*-heterociklusos nemi hormon származékok előállítását terveztük. Az öt- és hattagú heterogyűrűkkel történő módosítási kísérleteinket főként a biológiai hatást

nagymértékben meghatározó A- és D-gyűrűn kívántuk megvalósítani. Törekedtünk arra, hogy addig kevésbé tanulmányozott reakciótípusokat vizsgáljunk és új, potenciálisan bioaktív vegyületek jó hozamú, sztereoszelektív szintézisét végezzük el. Bizonyos esetekben célunk volt annak megfigyelése is, hogy a szteránvázas kiindulási anyag, illetve a reagensek szubsztituenseinek helye, térkitöltése és elektronikus jellege befolyással van-e a folyamatok sebességére, a képződő termékek hozamára, valamint a reakciók szelektivitására. A szintézisekhez kétféle stratégiát kívántunk alkalmazni:

I. A szteránváz D-gyűrűjének felnyitása, majd az így keletkező szeko-származék átalakítását követő, lehetőleg sztereoszelektív módon történő intramolekuláris gyűrűzárása.

II. A szteránváz szubsztitúciója, majd a megfelelő helyzetű funkciós csoport(ok) részvételével vázhoz kapcsolódó, ahhoz kondenzált vagy *spiro*-heterogyűrű intra-, illetve intermolekuláris módon történő kialakítása.

Az O-, S- és N-tartalmú öttagú szteroid heterociklusok körét a P-atomot is tartalmazó hattagú heterogyűrűs vegyületek előállításával terveztük kiegészíteni, amelyek szintézisét a farmakológiai szempontokon túlmenően a diheterofoszfordinán-gyűrű oldatban tanúsított sajátos konformációs viselkedése miatt tartottunk érdekesnek.

3. ANYAGOK, VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

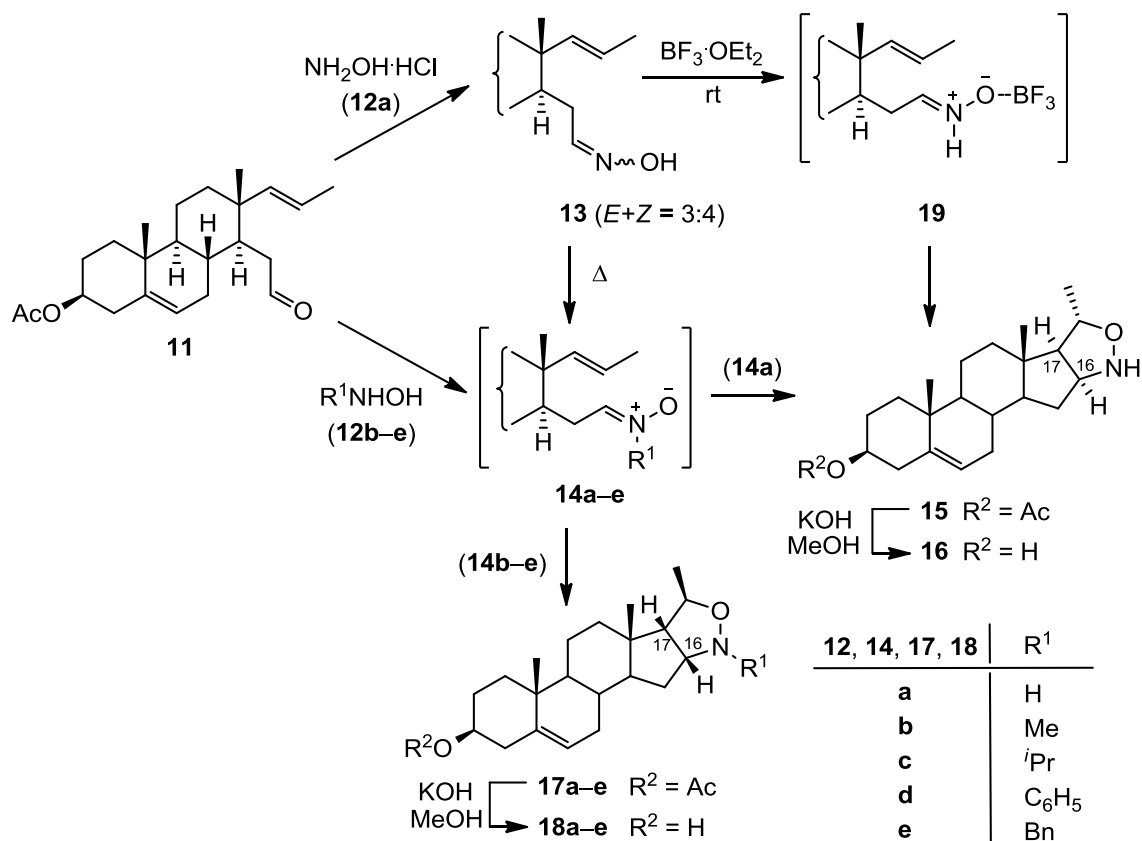
A szteroidok félszintetikus módosításához kereskedelmi forgalomban kapható vegyszereket használtunk. A reakciókat a szokásos laboratóriumi eszközökkel és berendezésekkel androsztán- pregnán- és ösztránvázas szteroidok változó mennyiségeivel (0,10 g – 10 g) hajtottuk végre. A mikrohullámú (MW) reakciókat CEM Discover SP készülékkel végeztük.

Az előállított anyagokat túlnyomásos, normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottuk; a reakciók lefutását, valamint a termékek tisztaságának ellenőrzését vékonyréteg-kromatográfiával végeztük. A tiszta vegyületeket az olvadáspont és a retenciós faktor meghatározásával jellemeztük. A molekulák szerkezetének felderítéséhez nagyműszeres módszereket (egy- és kétdimenziós NMR, MS, HRMS, IR, röntgenkristallográfia) alkalmaztunk.

4. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK*

Szteránvázak öttagú heterociklusok szintézise

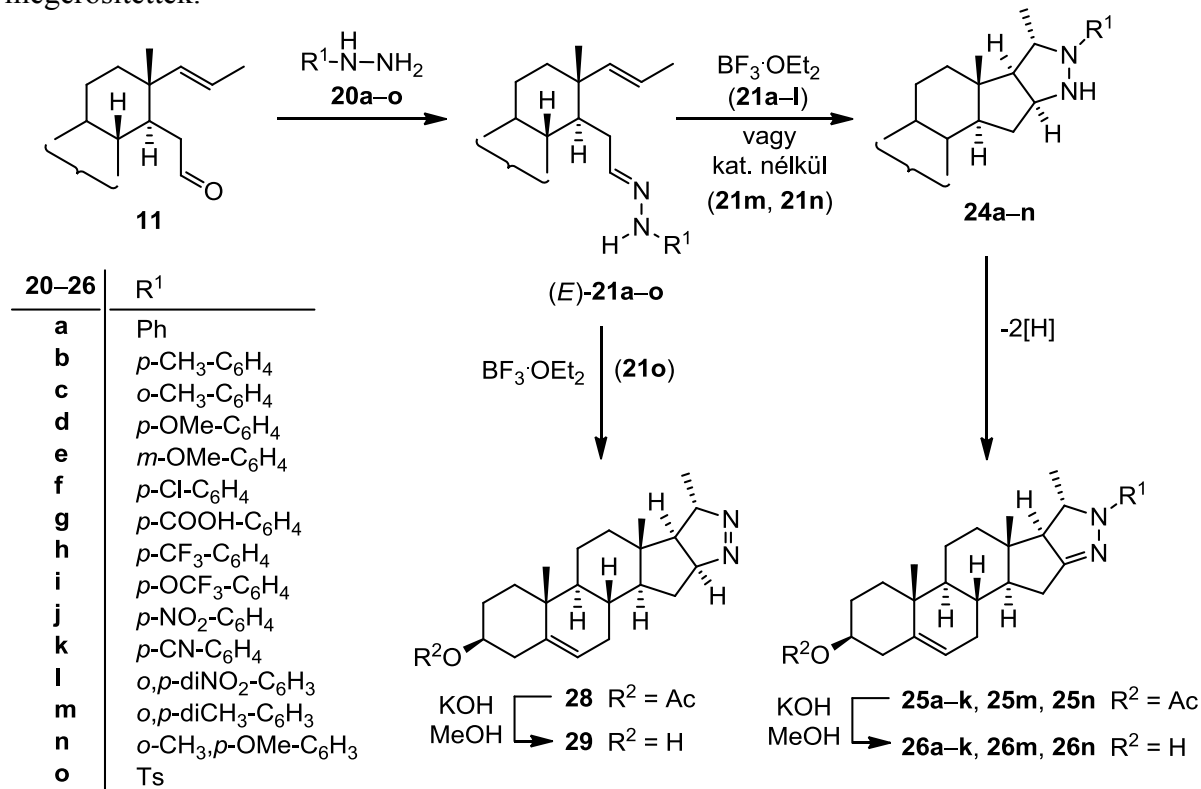
4.1. A telítetlen oldalláncot tartalmazó D-szekoaldehidet (**11**) és az abból nyert oximot (**13**) alkalmas kiindulási anyagoknak találtuk az androsztánváz D-gyűrűjéhez 16,17-helyzetben kondenzált izoxazolidinek (**15**, **17**) intramolekuláris 1,3-DC-val történő előállítására [1, 2]. A **13** BF₃-katalizált reakciója enyhe körülmények között és sztereoszelektíven egyetlen termék (**15**) képződéséhez vezetett, míg a toluolban forralással kivitelezett folyamat során *cis*-diasztereomerek (**15** és **17a**) keverékét kaptuk csökkent összhozammal. A szelektivitás- és reakciósebességbeli különbséget a kétféle folyamat eltérő mechanizmusával értelmeztük. Azt találtuk, hogy a **11** és *N*-szubsztituált hidroxilaminok (**12b–e**) termikus gyűrűzárásával kizárólag 16 α ,17 α -*cis* izoxazolidinek (**17b–e**) képződtek, amelyek hozama az alkenil-nitron (**14b–e**) R¹ csoportjának minőségétől függött.



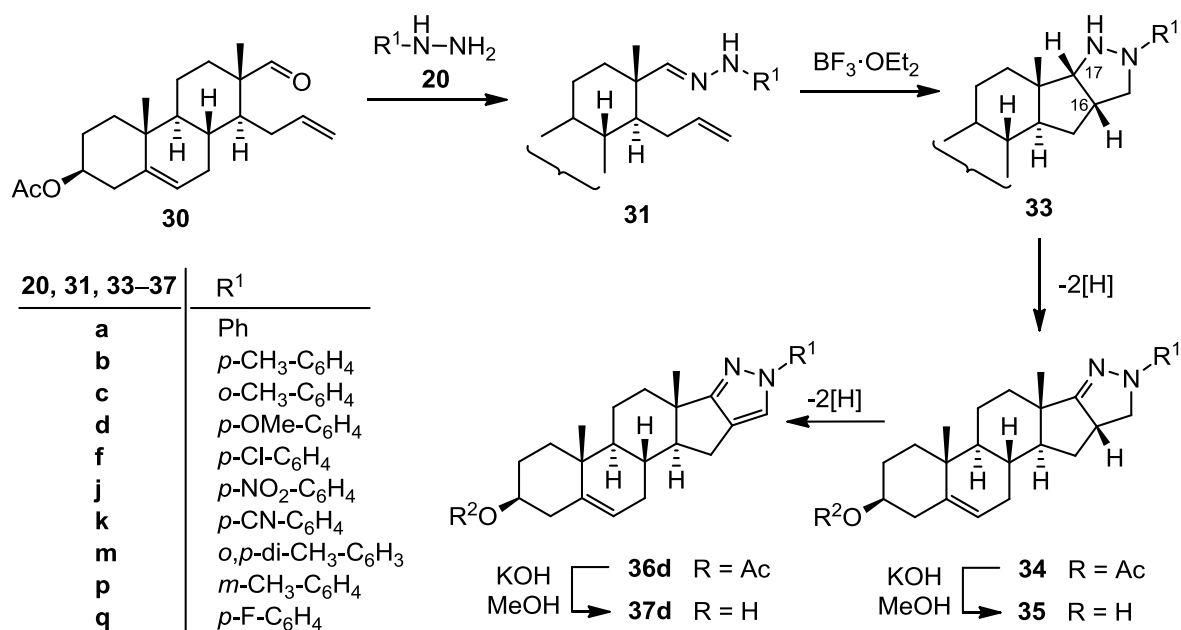
4.2. A **11**-es vegyületből képzett hidrazonok (**21a–o**) Lewis-sav katalizált, illetve egyes esetekben spontán intramolekuláris 1,3-DC-jával androsztánváz D-gyűrűjéhez kondenzált pirazolidin (**24l**) és pirazolinok (**25a–k**, **25m**, **25n**, **28**) sztereoszelektív szintézisét valósítottuk meg [1, 3, 4]. Azt találtuk, hogy az arilhidrazonok (**21**) stabilitását, az intramolekuláris 1,3-DC-ban való reakciókészségét és a keletkező D-gyűrűhöz kondenzált pirazolidinek (**24**)

*A vegyületszámok az értekezésben megadottakkal megegyeznek, így a számozás itt nem folyamatos

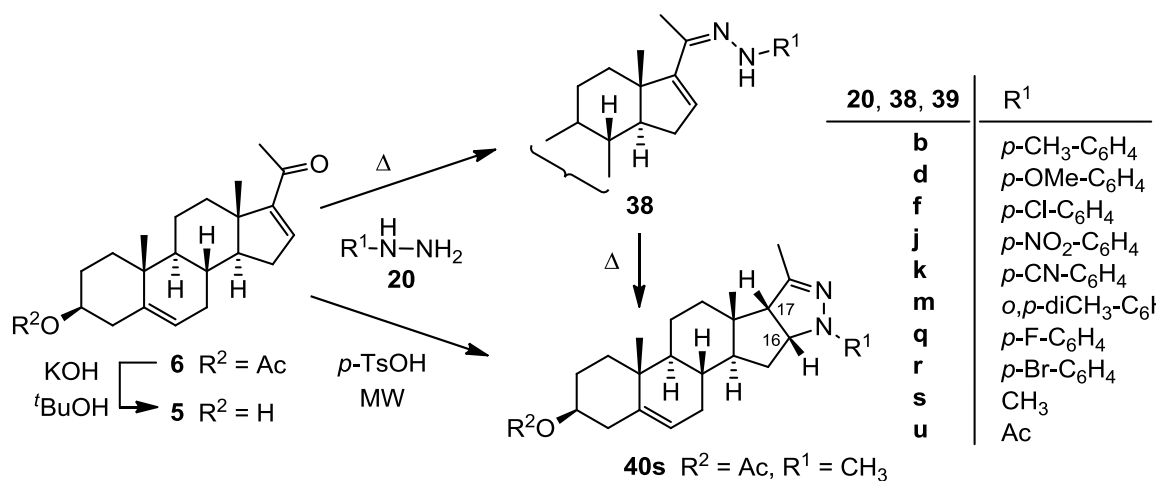
2-pirazolinná (**25**), történő oxidációra való hajlamát az aromás molekularész szubsztituenseinek helyzete és elektronikus jellege befolyásolta. A megfigyelt szubsztituenshatás alapján a gyűrűzárásra többlépéses mechanizmust feltételeztünk, amelyet az elméleti számítások megerősítettek.



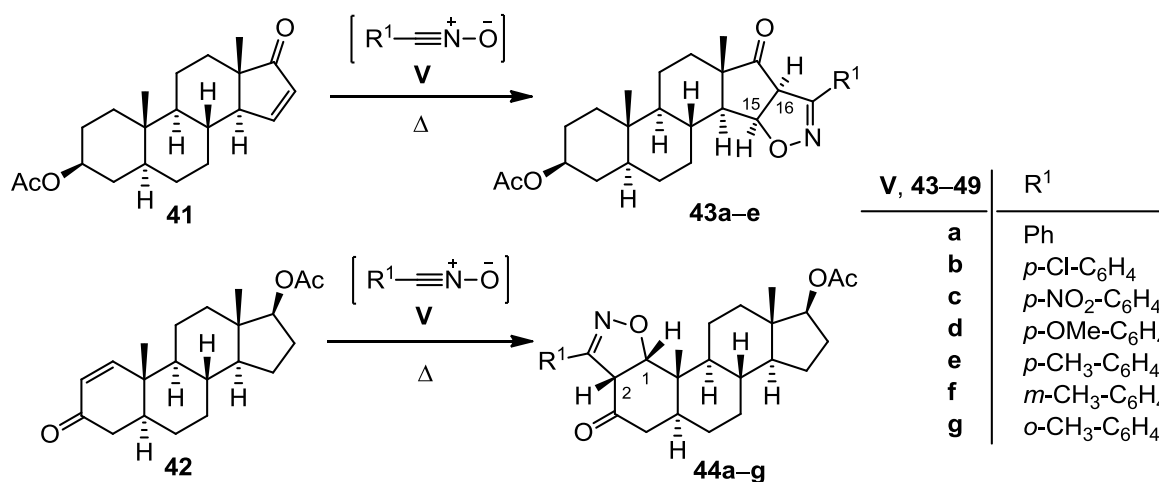
4.3. A reakció alkalmazhatóságát egy, az alkenil-oldalláncot és formilcsoportot fordított helyzetben tartalmazó D-szekoaldehidből (**30**) képzett arilhidrazonokra (**31**) is kiterjesztettük [5]. Megállapítottuk, hogy a hidrazonból (**31**) képződő 1,3-dipólus szteránvázhoz való közelsége szterikusan befolyásolja a sztereoselektív gyűrűzárások sebességét.



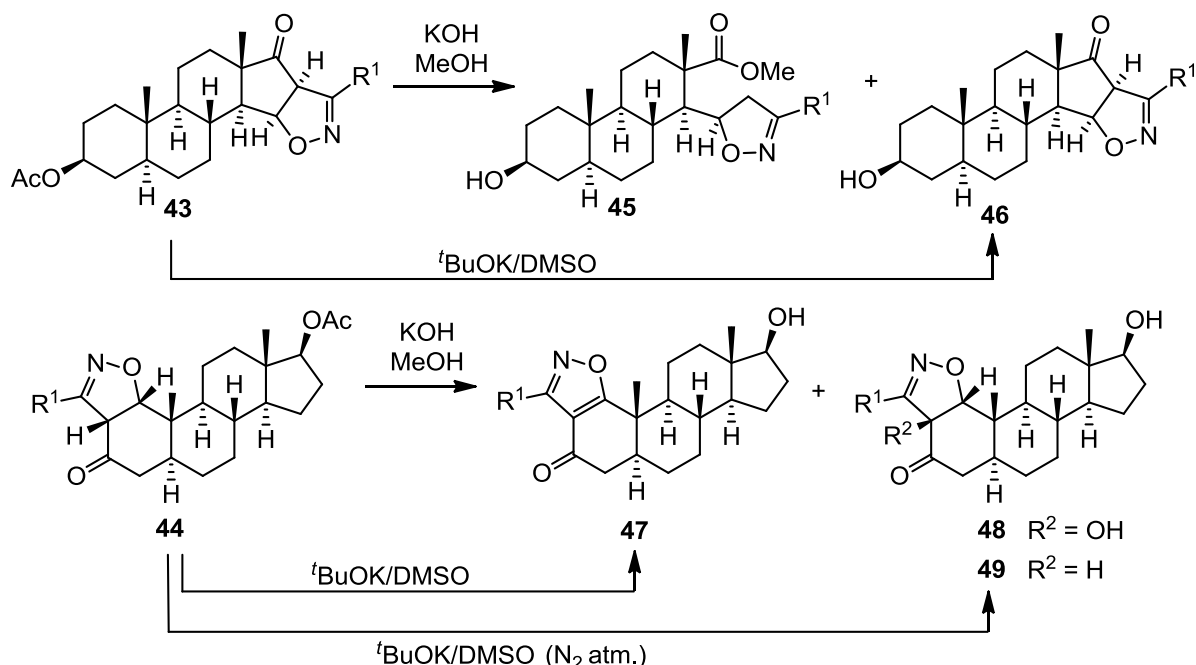
4.4. Hatékony mikrohullámú (MW)-módszert dolgoztunk ki a pregnadienolon-acetát (PDA, **6**) és 3-OH származékának (**5**) monoszubsztituált hidrazinokkal (**20**) végbemenő reakciójára, amely további D-gyűrűhöz kondenzált 2-pirazolinok (**39**) előállítását tette lehetővé [6]. A hagyományos melegítéssel végrehajtott reakció alapján igazoltuk, hogy a folyamat hidrazon köztiterméken (**38**) keresztül játszódik le. Megállapítottuk, hogy a reakció szterikus okokból kizárólag monoszubsztituált hidrazin származékok alkalmazása esetén sztereoselektív.



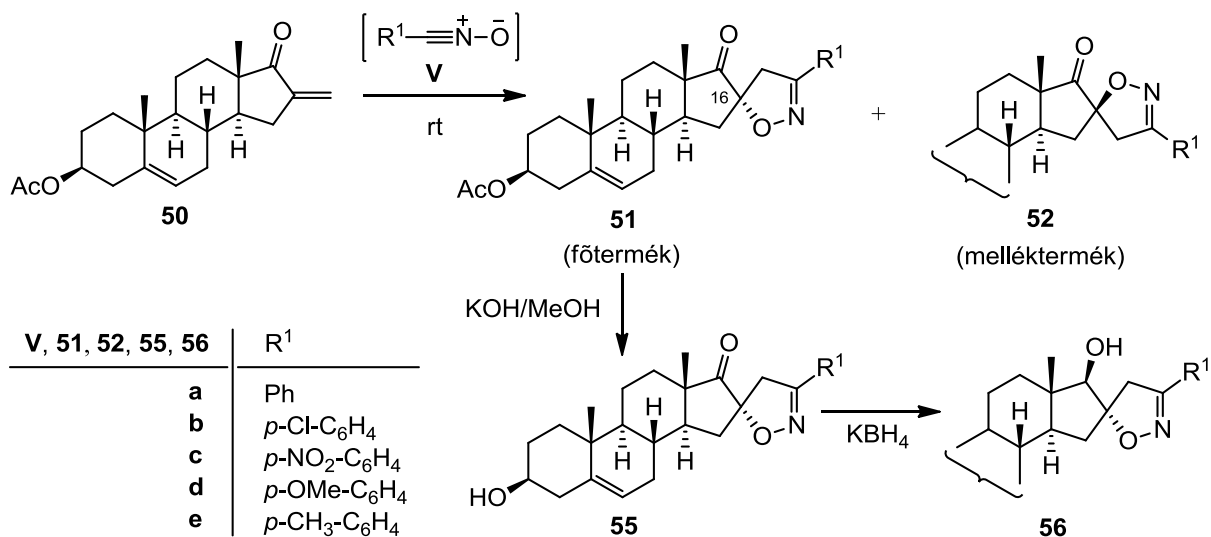
4.5. A D-, illetve A-gyűrűben endociklusos kettős kötést hordozó α,β -telítetlen ketonok (**41**, **42**) és *in situ* generált nitril-oxidok (**V**) intermolekuláris 1,3-DC-jával az androsztánvázhoz kondenzált izoxazolinok (**43** és **44**) szintézisét valósítottuk meg [7]. A folyamatok nagyfokú régió- és diasztereoselektivitását az alapváz szerkezete és szubsztituenseinek térhelyzete által okozott szterikus hatással magyaráztuk. Megállapítottuk, hogy az öttagú D-gyűrűben lévő alken dipolarofil (**41**) nagyobb reakciókészséggel rendelkezett, mint az A-gyűrűs változata (**42**).



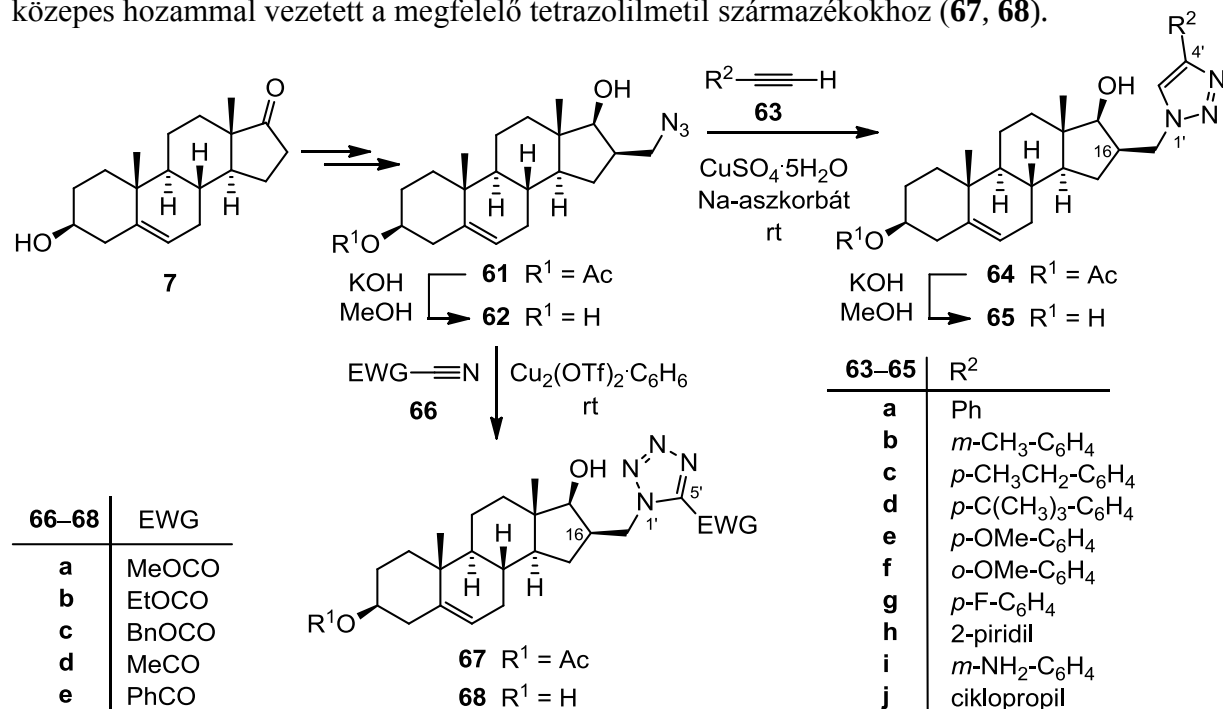
Azt találtuk, hogy a termékek (**43**, **44**) lúgos metanolos közegű dezacetileződését nem várt melléktermékek (**45**, **47**, **48**) képződése kísérte. A $t\text{BuOK/DMSO}$ rendszer (**44** esetén a levegő oxigénjének kizárása mellett történő) alkalmazásával azonban a dezacetilezés kizárólag a kívánt **46**, illetve a **49** származékokhoz vezetett.



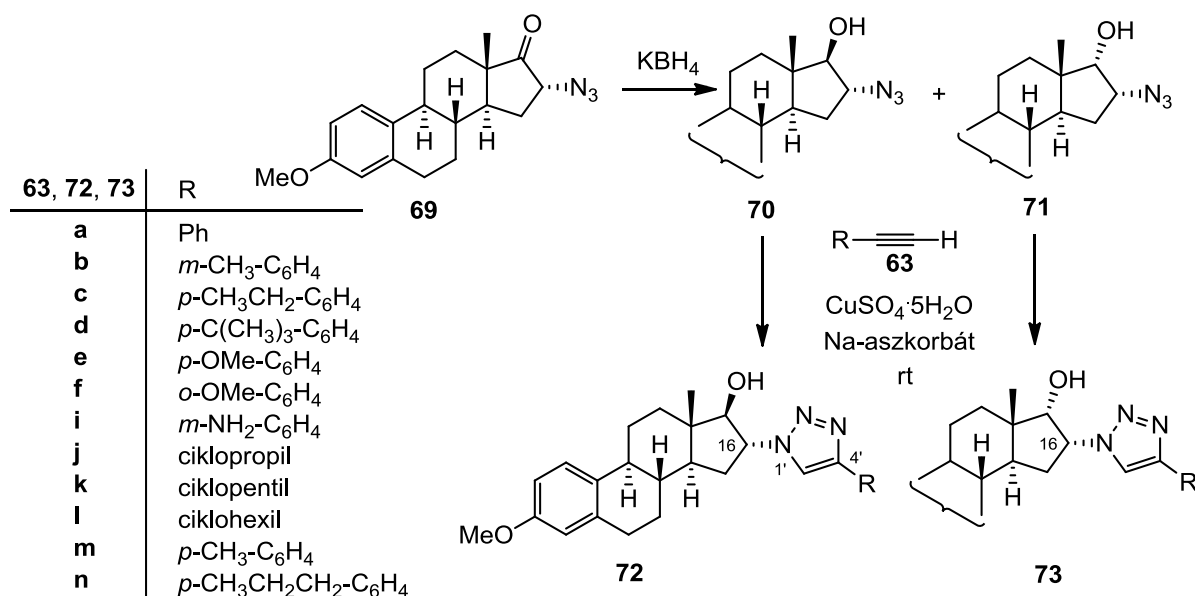
4.6. A nitril-oxid/alkén intermolekulás 1,3-DC hatékonyságát exociklusos kettős kötést tartalmazó szteránvázas dipolarofil (**50**) és nitril-oxidok (**V**) reakcióiban is vizsgáltuk [8]. Megfigyeltük, hogy a gyűrűzárások az **50** nagyobb reaktivitása folytán már enyhe körülmények között végbementek, és régiószelektíven, ugyanakkor kisebb sztereo-szelektivitással, 16-*spiro*-izoxazolin epimerek (**51** és **52**) képződését eredményezték. A főtermékek (**51**) dezacetilezésével (**55**), majd redukciójával (**56a–e**) növelni tudtuk az új típusú szteránváz heterociklusok számát.



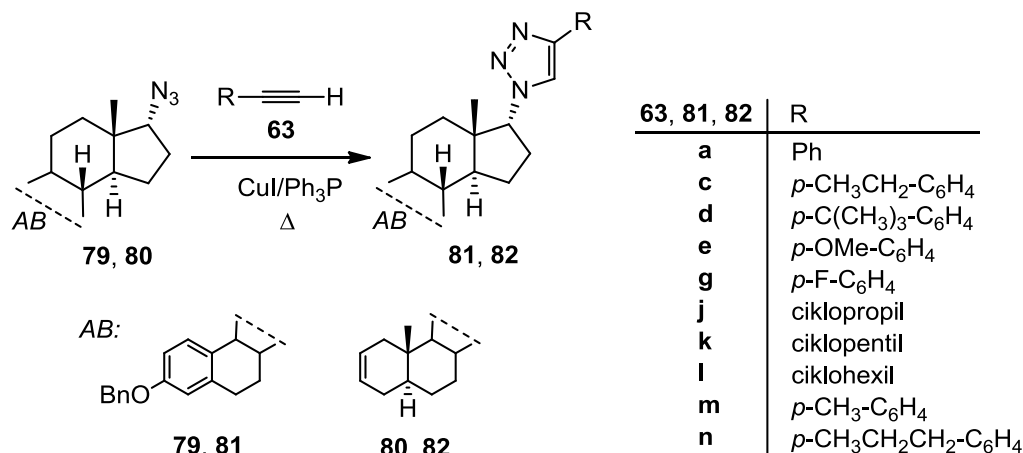
4.7. Megvalósítottuk a szteránváz 16-os helyzetéhez metilén-hídon keresztül kapcsolódó triazoloknak (**64**) és tetrazoloknak (**67**, **68**) a 16 β -azidometil,17 β -hidroxi vegyületekből (**61** és **62**) kiinduló szintézisét [9]. A **61** és terminális alkinek (**63**) közötti réz(I)-katalizált azid/alkin cikloaddíció (CuAAC) kivitelezésére a CuSO₄·5H₂O/Na-aszkorbát katalizátor rendszert és egy kétfázisú oldószerkeletet (CH₂Cl₂/víz) találtunk alkalmasnak. Megállapítottuk, hogy a **61**, illetve **62** és az elektronvonzó csoportot (EWG) tartalmazó nitril dipolarofilek (**66**) közötti reakció réz(I)-komplex (Cu₂(OTf)₂·C₆H₆) jelenlétében lényegesen hosszabb idő alatt és csak közepes hozammal vezetett a megfelelő tetrazolilmetil származékokhoz (**67**, **68**).



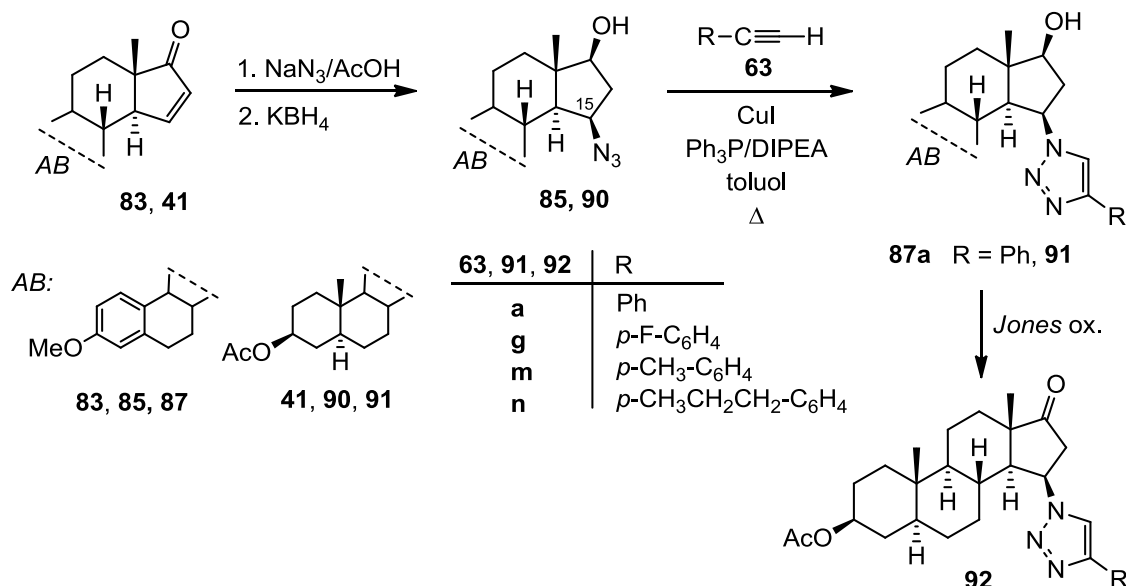
4.8. Az ösztránváz 16-os helyzetéhez közvetlenül kapcsolódó triazolokat (**72** és **73**) a **69** redukciójával kapott, és egymástól elválasztott két diasztereomer azidoalkohol (**70** és **71**) és terminális alkinek (**63**) réz(I)-katalizált cikloaddíciójával kaptuk [10].



4.9. A 17α -triazolok (**81** és **82**) ösztrán- és androsztánvázis 17α -azidokból (**79** és **80**) kiinduló szintéziséhez az előzőektől eltérően a CuI/Ph₃P katalizátor/komplexáló ligandum rendszert és a diklórmétán oldószert találtuk megfelelőnek.

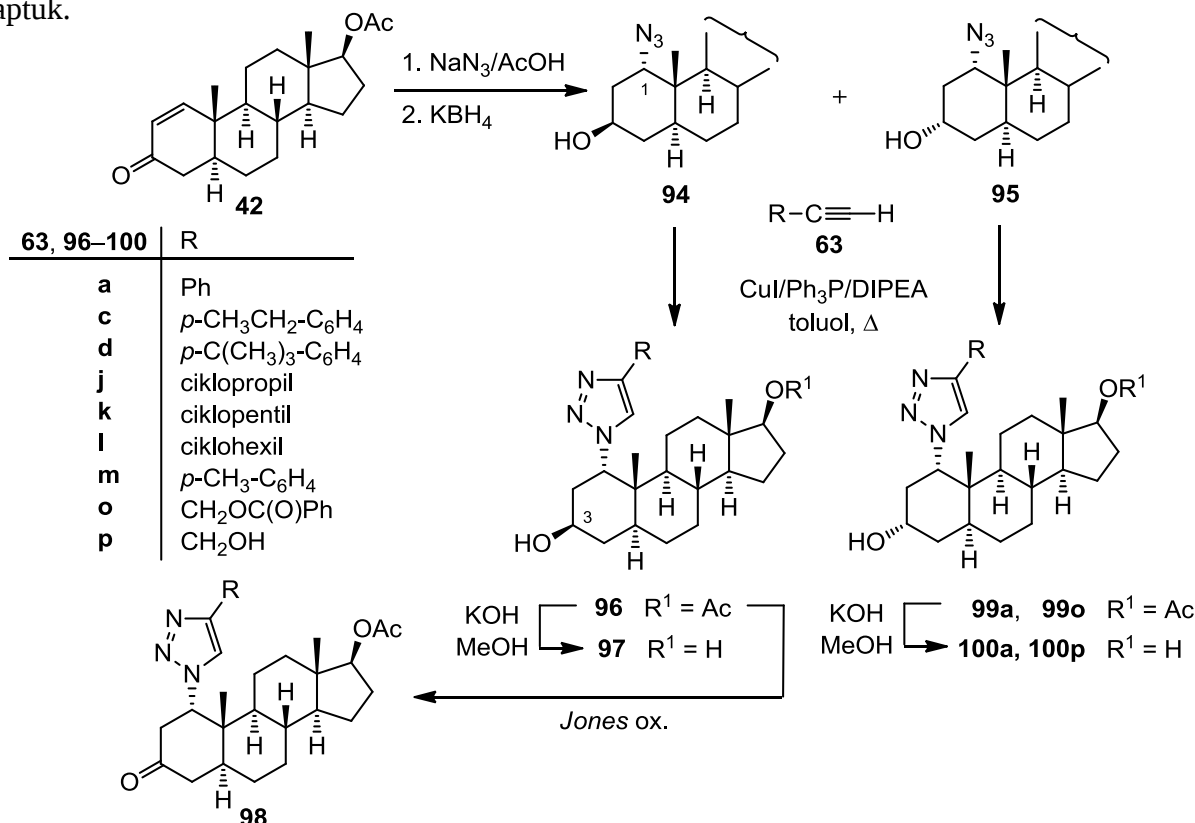


4.10. Ösztrán- és androsztánvázis α,β -telítetlen ketonokból (**83** és **41**) kiindulva a D-gyűrű ritkán módosított 15-ös helyzetében azoimid sztereoszelektív 1,4-addíciójával azidocsoportot alakítottunk ki, majd az azt követő redukcióval *cis*-1,3-azidoalkoholokat (**85** és **90**) kaptunk [12]. A terminális acetilénnekkel (**63**) lejátszódó CuAAC során kimutattuk, hogy a termékek (**87** és **91**) legmagasabb hozama CuI katalizátor, Ph₃P ligandum és *N,N*-diizopropiletilamin (DIPEA) hozzáadása esetén, toluolban való forralással érhető el.

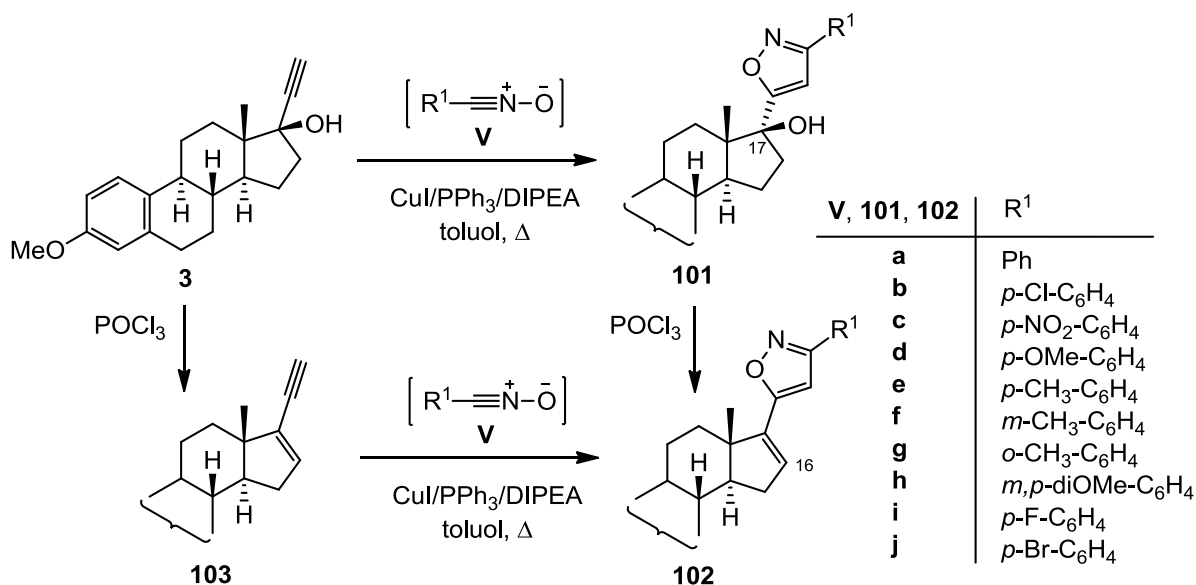


4.11. Az előzőhöz hasonló átalakításokat a szteránváz A-gyűrűjén is elvégeztük [13]. A **42**-es enon 1α -helyzetébe sztereoszelektíven azidocsoportot építettünk be. Megfigyeltük, hogy a redukciót követően kapott két epimer azidoalkohol (**94** és **95**) reakciókészsége a fenil-acetilénnel (**63a**) végzett gyűrűzárás során különbözött. Valószínűsítettük, hogy **95**-ben az azidocsoporttal azonos térállású hidroxilcsoport, illetve még inkább az acetilén komponens

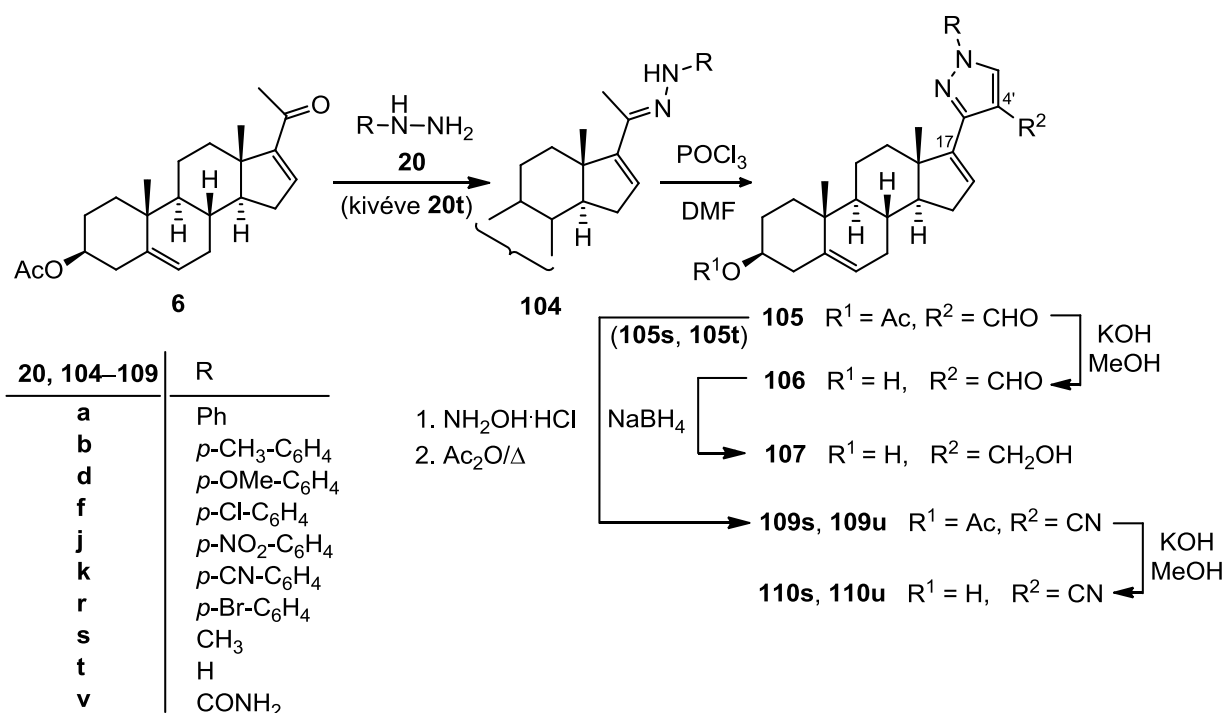
(**63a**) reakciócentrumhoz közel eső nagy térkitöltésű aromás gyűrűje szterikus gátlást fejtett ki a reakció átmeneti állapotára. Feltételezésünket alátámasztotta, hogy benzoészav-propargilésztert (**63o**) alkalmazva a megfelelő triazol származékot (**99o**) nagyobb hozammal kaptuk.



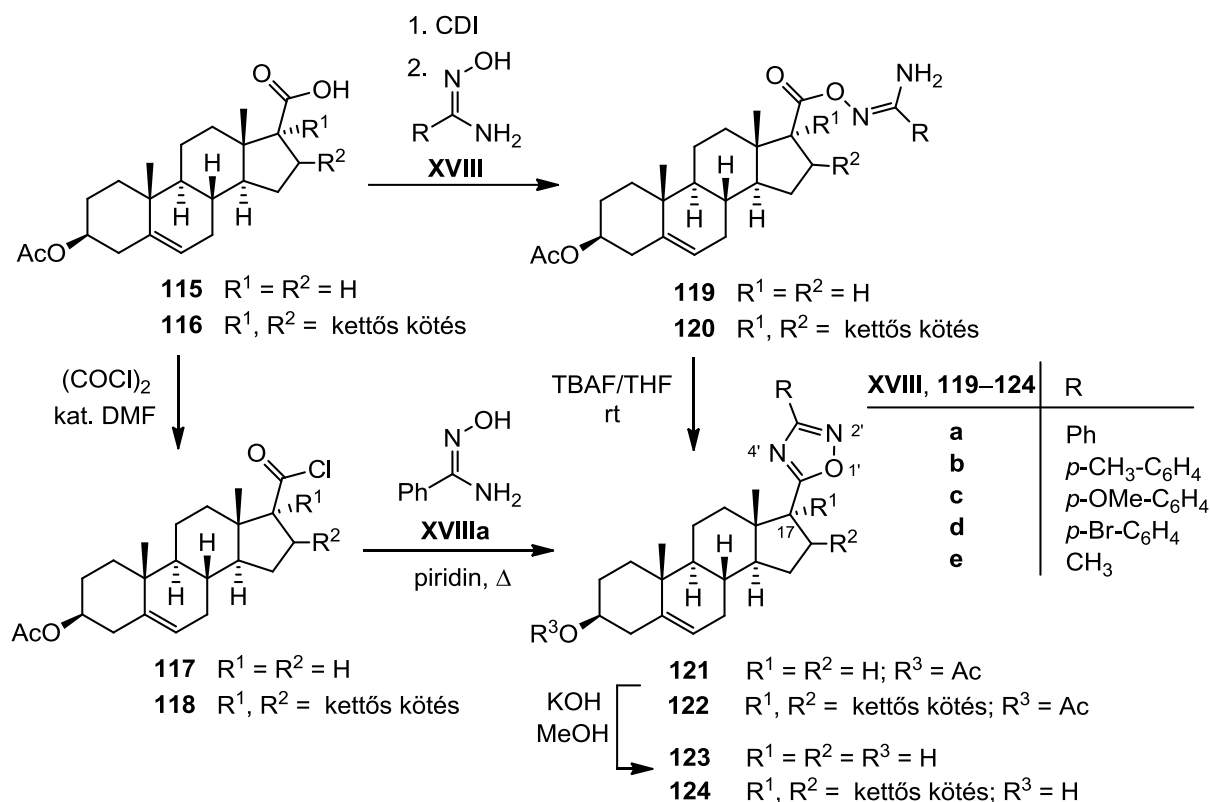
4.12. A réz(I)-katalizált 1,3-DC-kat kiterjesztettük ösztránvázas alkin dipolarofil (**3**) nitril-oxidokkal (**V**) végbemenő reakciójára is [14], ami 17 α -izoxazolok (**101**) régiószelktív képződéséhez vezetett. Azt tapasztaltuk, hogy a mesztranol (**3**) dehidratációjával nyert alkinil származék (**103**) 1,3-DC-ja nem kemoselektív, így a Δ^{16} -17-izoxazolok (**102**) szintézisének legalkalmasabb módja a heterogyűrű kiépítését követően keletkező **101** vízeliminációja.



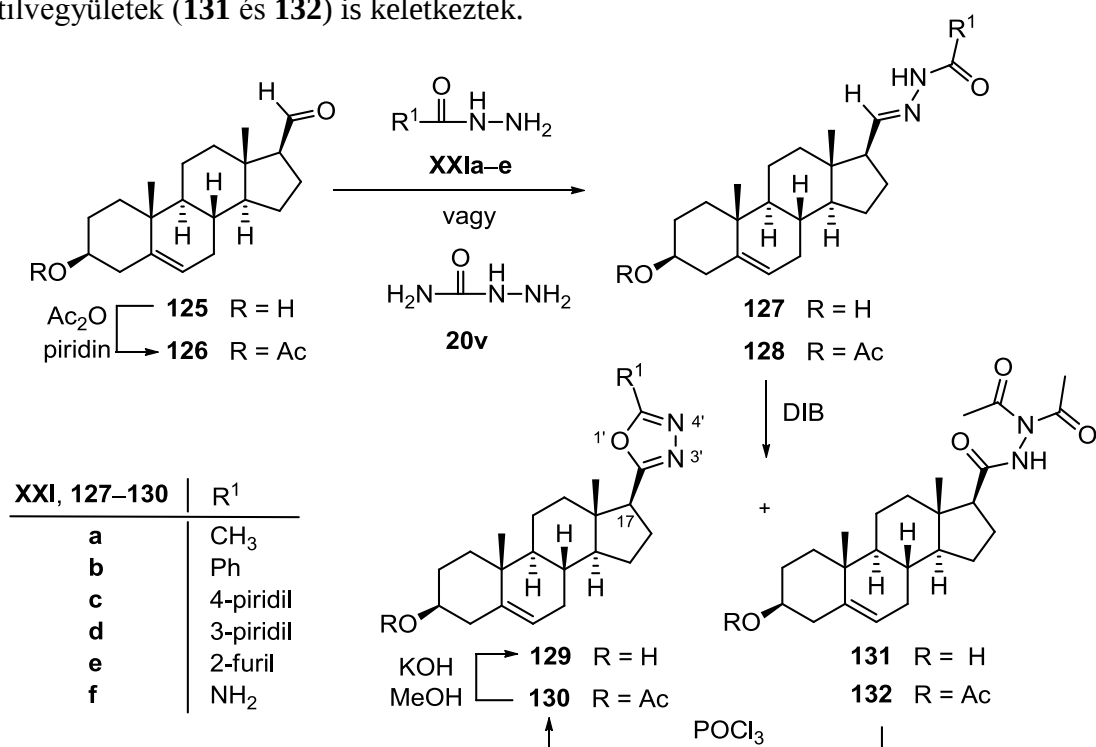
4.13. A PDA-ból (**6**) monoszubsztituált hidrazinokkal képzett hidrazonok (**104**) *Vilsmeier-Haack* reagenssel történő reakciója 17-(4'-formil)-pirazolokat (**105**) szolgáltatott, amelyek lúgos közegű dezacetilezésével a megfelelő 3-OH analogonokat (**106**) kaptuk [15]. Az *N*-metil-szubsztituált hidrazon (**104s**) előállítását melléktermékek képződése kísérte, amelyet a metilhidrazin (**20s**) arilhidrazinoktól eltérő elektronikus tulajdonságaira, illetve a keletkező hidrazon instabilitására vezettünk vissza. A szemikarbazonnal (**104v**) végzett gyűrűzárás során az aminokarbonil-csoport egyidejű távozásával a nitrogénen szubsztituens nem tartalmazó 4'-formilpirazol (**105t**) képződését tapasztaltuk. A formilcsoport további átalakításaival (redukció, nitrilképzés) növeltük a farmakológiai vizsgálatra alkalmas vegyületek (**107**, **110**) számát.



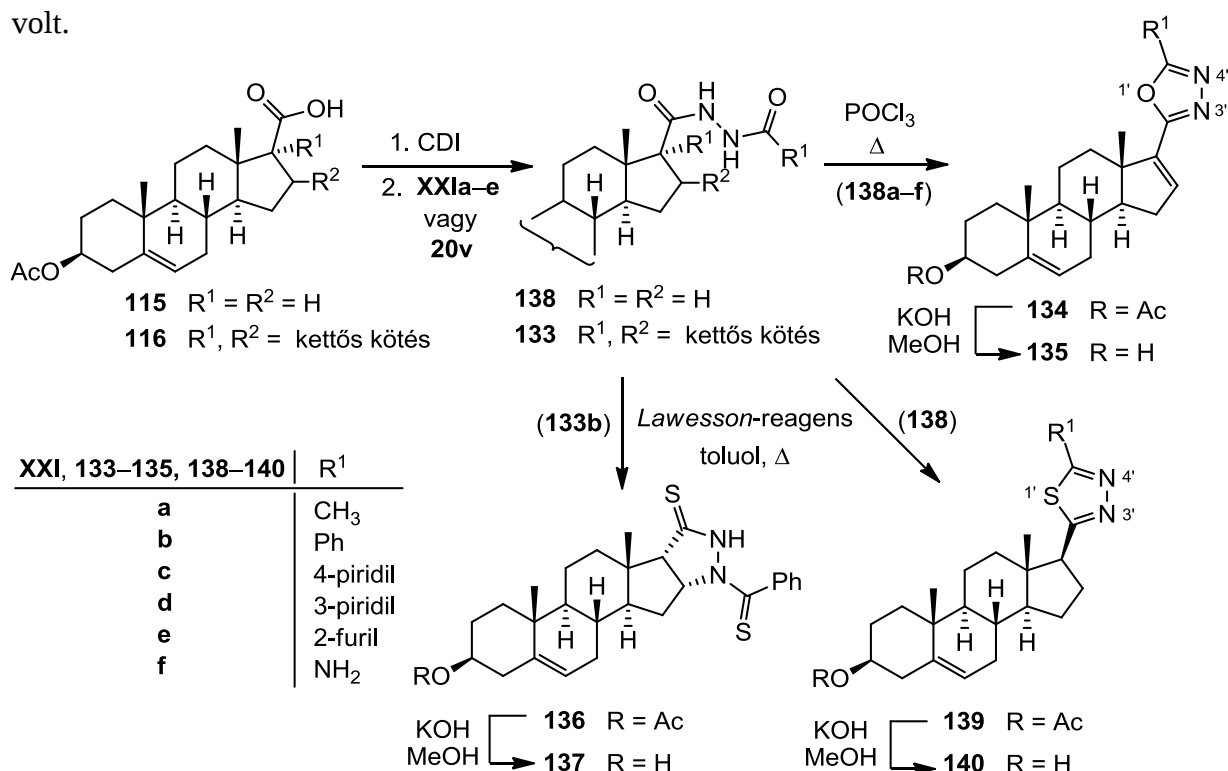
4.14. Hatékony kétlépéses módszert dolgoztunk ki a 17-(1',2',4')-oxadiazolok (**121**, **122**) szteránvázis karbonsavakból (**115** és **116**) és amidoximokból (**XVIII**) kiinduló szintézisére [16]. Azt tapasztaltuk, hogy a savkloridokkal (**117** és **118**) és benzamidoximmal (**XVIIIa**) végzett ciklokondenzáció magas hőmérsékletet és hosszú reakcióidőt igényelt és a gyűrűs vegyületek (**121a** és **122a**) közttermékei (**119a** és **120a**) ilyen körülmények között nem voltak izolálhatók. Az 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) jelenlétében aktivált karbonsavakat amidoximokkal (**XVIII**) reagáltatva ugyanakkor jó hozamokkal *O*-acil-amidoximokhoz (**119**, **120**) jutottunk. A kapcsolási reakció oldószerfüggésének vizsgálata során a legnagyobb konverziót diklórmetánban érték el. Az *O*-acilezett amidoximok enyhe körülmények közötti intramolekuláris gyűrűzárására a tetrabutylammónium-fluoridot (TBAF) találtuk alkalmasnak, amelynek eredményeként a kívánt heteroaromás termékeket (**121**, **122**) jó hozamokkal kaptuk.



4.15. Az analóg D-gyűrűben telített 17-(1',3',4')-oxadiazolok (**129**, **130**) előállítását formilszteroidokból (**125**, **126**) acilhidrazinokkal (**XXIa–e**) és szemikarbaziddal (**20v**) MW-aktiválással képzett *N*-szubsztituált hidrazonok (**127**, **128**) oxidatív ciklizációjával valósítottuk meg [17, 18]. A hidrazonok (**127**, **128**) gyűrűzárásának elvégzéséhez a diacetoxi-jódbenzolt (DIB) találtuk alkalmasnak. Azt találtuk, hogy az acetilhidrazonok (**127a** és **128a**) a gyűrűzárási reakció során eltérő viselkedést mutattak, és a várt termékek (**129a** és **130a**) mellett *N,N*-diacetilvegyületek (**131** és **132**) is keletkeztek.

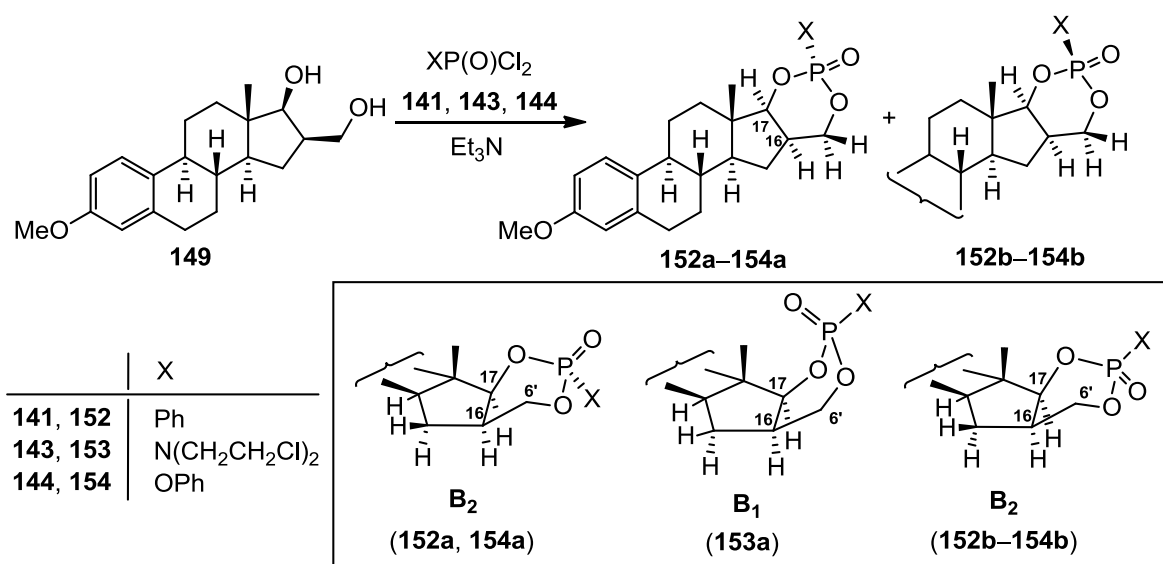


4.16. A Δ^{16} -17-(1',3',4')-oxadiazolok (**134**) és 17-(1',3',4')-tiadiazolok (**139**) előállításához a szteroid karbonsavakból (**116**, **115**) kiinduló szintetikus stratégiát választottuk [18]. A CDI-vel aktivált karbonsavat (**116**) acilhidrazinokkal (**XXIa–e**), valamint szemikarbaziddal (**20v**) reagáltattuk, amelynek eredményeként *N,N'*-diszubsztituált hidrazinokhoz (**133**) jutottunk. Ez utóbbi vegyületek ciklodehydratációja a megfelelő 1',3',4'-oxadiazolok (**134**) képződéséhez vezetett. A telített karbonsavból (**115**) előállított *N,N'*-diacilhidrazinok (**138**) Lawesson-reagens jelenlétében megfelelő kiindulási anyagnak bizonyultak 1',3',4'-tiadiazolok (**139a–e**) szintéziséhez is, azonban egy Δ^{16} -származék (**133b**) hasonló reakciója termékkeveréket eredményezett, amelynek főkomponense egy D-gyűrűhöz kondenzált pirazolidin-3-tion (**136**) volt.

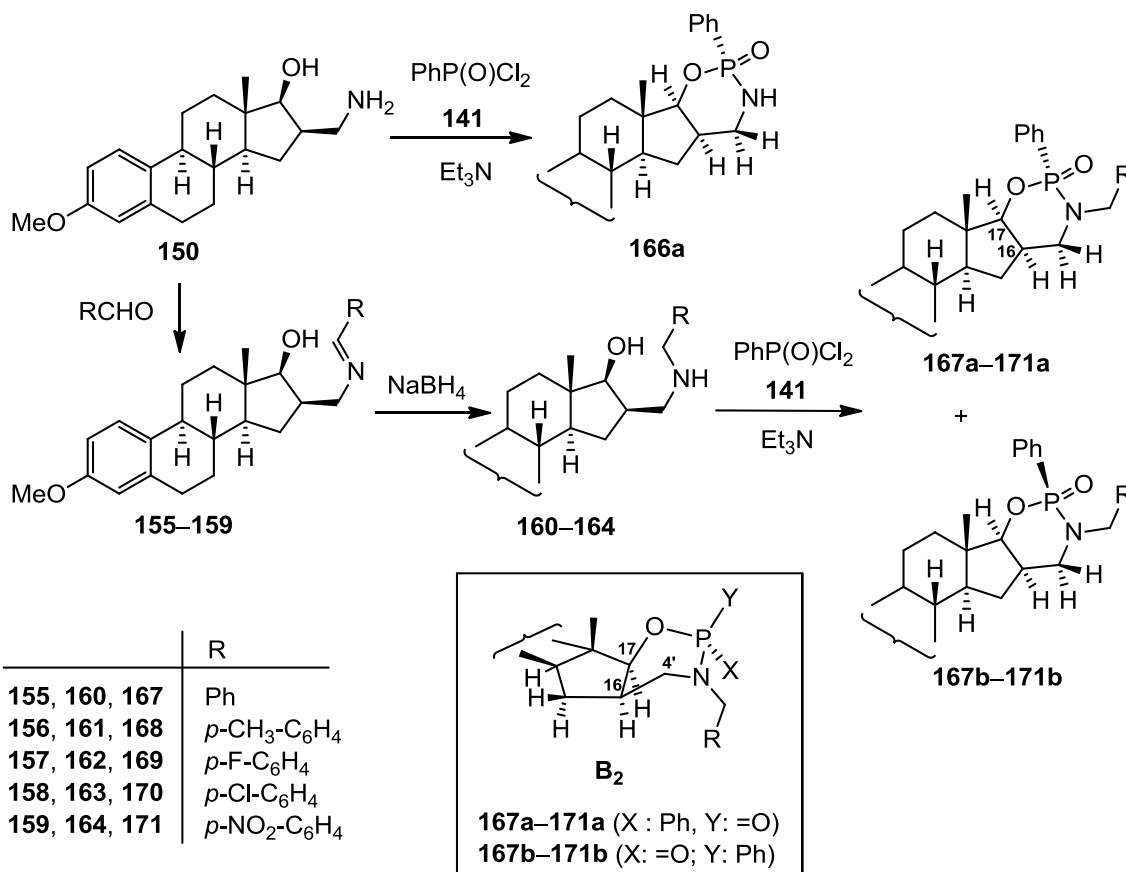


Szteránvázas hattagú P-tartalmú heterociklusok szintézise

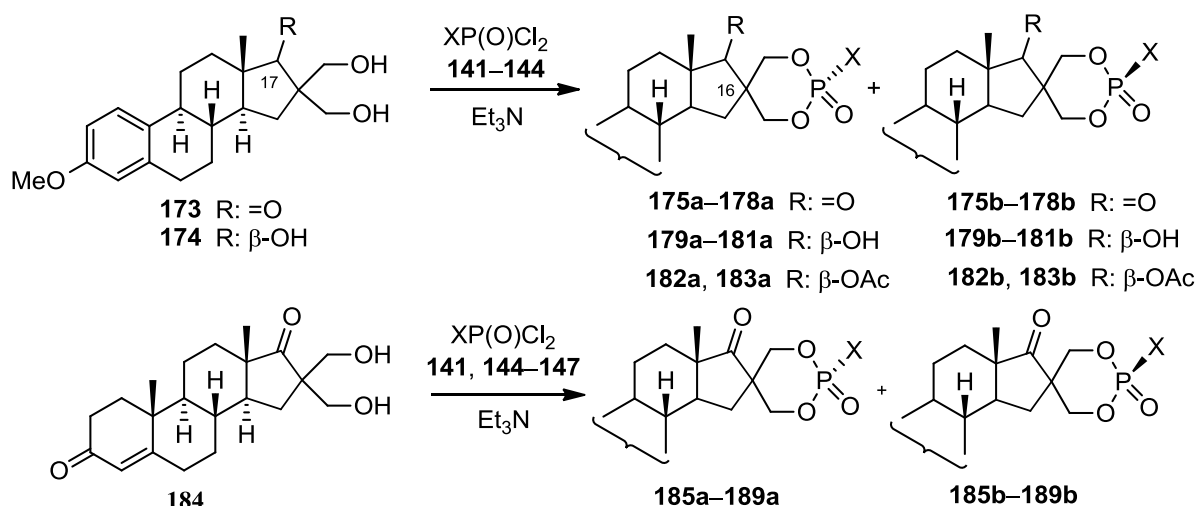
4.17. Ösztránvázis *cis*-1,3-diolból (**149**) kiindulva különböző foszfortartalmú reagensek (**141**, **143**, **144**) segítségével a váz D-gyűrűjéhez kondenzált 1',3',2'-dioxafoszforinánok (**152–154**) előállítását, valamint **a** és **b** epimerjeinek elválasztását valósítottuk meg [19–21]. Az egyes diasztereomerek *P*-konfigurációjának meghatározását követően a $^3J(H,H)$ és $^3J(H,P)$ csatolási állandók alapján megállapítottuk, hogy a heterogyűrű a vegyületek többségében (**152a**, **154a**, **152b–154b**) a *P*-konfigurációtól függetlenül szinte kizárólag a **B₂** torzult kád konformációban van jelen oldatban, míg **153a** esetén a **B₁** konformer túlsúlya érvényesül.



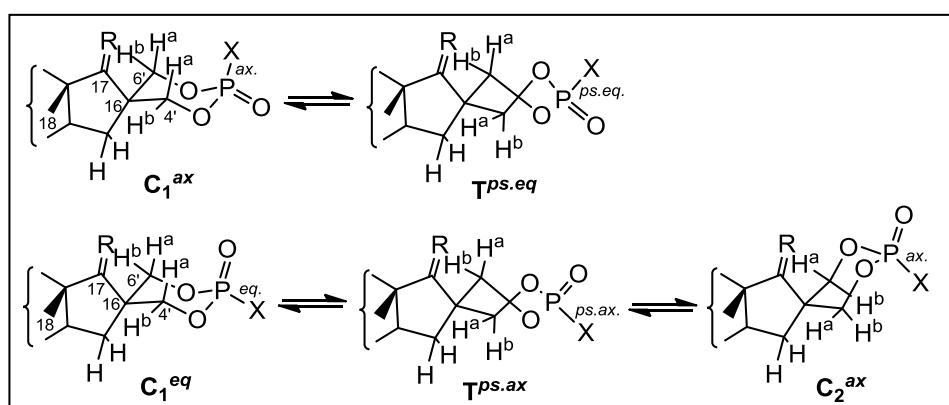
4.18. A hasonló szerkezetű primer (**150**) és szekunder aminoalkoholok (**160–164**) fenilfoszfonsav-dikloriddal (**141**) végzett gyűrűzárása során D-gyűrűhöz kondenzált oxazafosforinánokat kaptunk [19, 22]. Megfigyeltük, hogy a primer aminnál (**150**) a szekunder aminok (**160–164**) nagyobb reaktivitásúak. Az izomerek elválasztását és *P*-konfigurációjuk meghatározását követően a $^3J(\text{H},\text{H})$ és $^3J(\text{H},\text{P})$ csatolási állandók alapján valószínűsített **B₂** konformációt az *ab initio* számítások ebben az esetben is alátámasztották mind az **a**, mind a **b** sorozatbeli vegyületek esetén.



4.19. Ösztrán- (**175–183**) [23] és androsztánváz 16-spirociklusos dioxafoszforinánok (**185–189**) [24] előállítását végzetük el és tanulmányoztuk az elválasztott **a** és **b** epimerek oldatbeli konformációs viselkedését. A $^3J(\text{H},\text{P})$ csatolási állandók értékei alapján megállapítottuk, hogy míg az axiális preferenciájú Cl- vagy ArO-csoportot hordozó **176a**, **178a**, **180a**, **181a**, **183a** és **186a–189a** dioxafoszforinán gyűrűje szinte kizárólag a C_1^{ax} konformációban van jelen, addig a Ph-csoport ekvatoriális helyzetre való törekvése a **175a**, **179a**, **182a** és **185a** származékoknál a $\text{T}^{\text{ps.eq}}$ csavart forma irányába tolja el az egyensúlyt. Hasonló megfontolásokból **175b**, **177b**, **182b** és **185b–188b** molekulák heterogyűrűje dominánsan C_1^{eq} formában kedvezményezett, ugyanakkor **176b**, **181b**, **183b** esetén kisebb-nagyobb mértékben egyéb konformerek ($\text{T}^{\text{ps.ax}}$ és C_2^{ax}) oldatbeli jelenlétével is számolni kell.

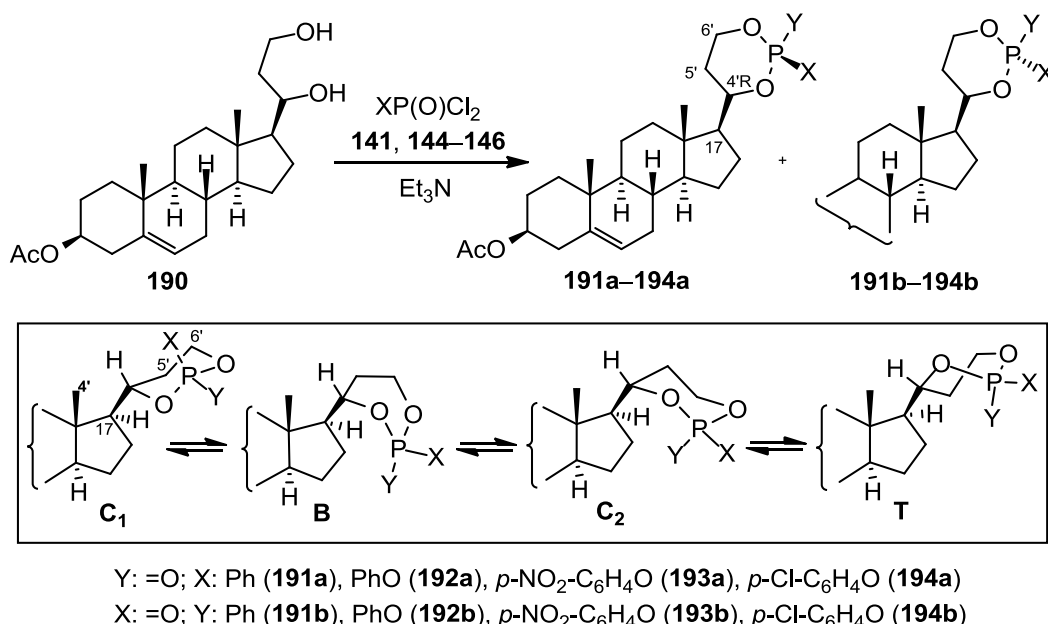


X = Ph (**141**, **175**, **179**, **182**, **185**); Cl (**142**, **176**, **180**); $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (**143**, **177**); PhO (**144**, **178**, **181**, **183**, **186**); $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{O}$ (**145**, **187**); $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{O}$ (**146**, **188**); $o,p\text{-diCl-C}_6\text{H}_3\text{O}$ (**147**, **189**)



4.20. Megvalósítottuk az androsztánváz 17 β -helyzetéhez kapcsolódó dioxafoszforinánok (**191–194**) szintézisét is [25]. A **190**-es 1,3-diol foszforilezési reakciói során képződő **a** és **b** epimerek oldatbeli viselkedését elválasztásukat követően vizsgáltuk. A heterogyűrű konformációs viszonyaira a **191** és **192** vegyületek esetén elvégzett B3LYP/631G(d) elméleti

szintű számítások eredményei alapján következtettünk. A konformációs egyensúlyhoz legnagyobb mértékben az **C₁** székforma járul hozzá (kivéve **191a**), de a csoportok preferenciájának megfelelően egyéb téralkatok (**C₂** > **B** > **T**) is megjelennek oldatban. A Ph-csoport ekvatoriális térállásra való erős törekvése **191a** esetén teljes egészében más konformerek (**B** és **C₂**) irányába tolja a konformációs egyensúlyt.



5. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA

A kutatási eredményeinket egyrészt szintetikus, másrészt farmakológiai szempontból tartjuk jelentősnek. Kísérleteink során új, változatos szerkezetű heterociklusos szteránvázak vegyületek előállítására alkalmas intra- és intermolekuláris reakciók jó hozamú, egyszerűen kivitelezhető és szelektív lehetőségeit dolgoztunk ki.

Az öttagú heterogyűrűk kialakítását biztosító 1,3-DC-nak többféle változatát tanulmányoztuk és lényeges felismeréseket tettünk a reakciók mechanizmusára, a szubsztituensek reakciósebességre gyakorolt hatására, valamint a régió- és sztereo-szelektivitásra vonatkozóan, amely tapasztalatok a jövőben felhasználhatók akár hasonló típusú vegyületek, akár egyéb kis molekulák szintézise során is.

A szerves kémia egyéb területein már alaposan tanulmányozott CuAAC-t kiterjesztettük a nemi hormonok módosítására. Kísérleteink azt mutatták, hogy egyes esetekben szterikus faktorok is befolyásolhatják a intermolekuláris gyűrűzárást.

A gyógyszeripari szempontból jelentős 17-*exo*-heterociklusos származékok új képviselőinek magas hozamú előállítását valósítottuk meg, amellyel hozzájárultunk a már rendelkezésre álló

szerkezet–hatás összefüggések kibővítéséhez. A kidolgozott szintetikus stratégiák könnyen adaptálhatók más modellvegyületeken végrehajtott átalakításokra.

A különböző *P*-tartalmú heterociklusok előállítása révén igazoltuk, hogy a merev szteránváz az 1,3,2-diheterofoszforinán gyűrűt széktől eltérő, sajátos konformációkba kényszerítheti túlkompenzálva a *P*-szubsztituensek kedvező térállásra való törekvését.

A kémiai szempontokon túlmenően kísérleteink farmakológiai vonatkozását is érdemes megemlíteni, hiszen jó néhány általunk előállított vegyület kiemelkedő *in vitro* cP450 enzim gátló és antiproliferatív hatást mutatott. Az eddigi eredmények hasznos információval szolgálnak a további félszintetikus származékok tervezéséhez.

6. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- [1] **Frank, É.**; Schneider, Gy.
J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **2013**, *137*, 301–315.
- [2] **Frank, É.**; Mucsi, Z.; Szécsi, M.; Zupkó, I.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
New J. Chem. **2010**, *34*, 2671–2681.
- [3] **Frank, É.**; Kardos, Zs.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Synlett **2007**, 1311–1313.
- [4] **Frank, É.**; Mucsi, Z.; Zupkó, I.; Réthy, B.; Falkay, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.
J. Am. Chem Soc. **2009**, *131*, 3894–3904.
- [5] Mótyán, G.; Zupkó, I.; Minorics, R.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; **Frank, É.**
Mol. Divers. **2015**, *19*, 511–527.
- [6] Mótyán G.; Kovács, F.; Wölfling, J.; Gyovai A.; Zupkó, I.; **Frank, É.**
Steroids **2016**, *112*, 36–46.
- [7] Mótyán, G.; Kádár, Z.; Kovács, D.; Wölfling, J.; **Frank, É.**
Steroids **2014**, *87*, 76–85.
- [8] **Frank, É.**; Kovács, D.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Bartók, T.; Zupkó, I.
Mol. Divers. **2014**, *18*, 521–534.
- [9] Kádár, Z.; Kovács, D.; **Frank, É.**; Schneider, Gy.; Huber, J.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J.
Molecules **2011**, *16*, 4786–4806.
- [10] Molnár, J.; **Frank, É.**; Minorics, R.; Kádár, Z.; Ocsovszki, I.; Schönecker, B.; Wölfling, J.; Zupkó, I.
PLOS ONE, **2015**, *10*, e0118104.
- [11] **Frank, É.**; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kádár, Z.; Wölfling, J.
Steroids **2011**, *76*, 1141–1148.
- [12] Kádár, Z.; Molnár, J.; Schneider, Gy.; Zupkó, I.; **Frank, É.**
Bioorg. Med. Chem. **2012**, *20*, 1396–1402.
- [13] Kádár, Z.; Baji, Á.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J.; **Frank, É.**
Org. Biomol. Chem. **2011**, *9*, 8051–8057.
- [14] Kovács, D.; Kádár, Z.; Mótyán, G.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.; Zupkó, I.; **Frank, É.**
Steroids **2012**, *77*, 1075–1085.
- [15] Kovács, D.; Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi M.; Schelz, Zs.; Zupkó, I.; **Frank, É.**
Eur. J. Med. Chem. **2016**, *120*, 284–295.

- [16] Kovács, D.; Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Kovács, I.; Zupkó, I.; **Frank, É.** *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 649–660.
- [17] Kovács, D.; Mótyán, G.; Wölfling, J.; Kovács, I.; Zupkó, I.; **Frank, É.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1265–1268.
- [18] Kovács, D.; Wölfling, J.; Szabó, N.; Szécsi, M.; Minorics, R.; Zupkó, I.; **Frank, É.** *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *98*, 13–29.
- [19] **Frank, É.**; Wölfling, J. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1610–1623.
- [20] **Frank, É.**; Kazi, B.; Ludányi, K.; Keglevich, Gy. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1105–1108.
- [21] **Frank, É.**; Körtvélyesi, T.; Czugler, M.; Mucsi, Z.; Keglevich, Gy. *Steroids* **2007**, *72*, 437–445.
- [22] **Frank, É.**; Kazi, B.; Mucsi, Z.; Ludányi, K.; Keglevich, Gy. *Steroids* **2007**, *72*, 446–458.
- [23] **Frank, É.**; Sipos, L.; Wölfling, Schneider, Gy. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 340–344.
- [24] Wölfling, J.; Kovács-Pénzes, P.; Zupkó, I.; Schneider, Gy. **Frank, É.** *J. Mol. Struct.* **2012**, *1013*, 39–44.
- [25] **Frank, É.**; Schäfer, B.; Mucsi, Z.; Keglevich, Gy. *Heteroatom Chem.* **2008**, *19*, 7–14.

7. TOVÁBBI KÖZLEMÉNYEK

- [26] Baji, Á.; Gyovai, A.; Wölfling, J.; Minorics, R.; Ocsovszki, I.; Zupkó, I.; **Frank, É.**
RSC Adv. **2016**, 6, 27501–27516.
- [27] Mótyán, G.; Baji, Á.; Zupkó, I.; **Frank, É.**
J. Mol. Struct. **2016**, 1110, 143–149.
- [28] Schneider, Gy.; Kiss, A.; Mernyák, E.; Benke, Zs.; Wölfling, J.; **Frank, É.**; Bózsity, N.; Gyovai, A.; Minorics, R.; Zupkó, I.
Steroids **2016**, 105, 113–120.
- [29] **Frank, É.**; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Magyar Kémikusok Lapja **2016**, LXXI, 124–126.
- [30] Zupkó, I.; Molnár, J.; Réthy, B.; Minorics, R.; **Frank, É.**; Wölfling, J.; Molnár, J.; Ocsovszki, I.; Topcu, Z.; Bitó, T.; Puskás, L. G.
Molecules **2014**, 19, 2061–2076.
- [31] Berényi, A.; Minorics, R.; Iványi, Z.; Ocsovszki, I.; Ducza, E.; Thole, H.; Messinger, J.; Wölfling, J.; Mótyán, G.; Mernyák, E.; **Frank, É.**; Schneider, Gy.; Zupkó, I.
Steroids **2013**, 78, 69–78.
- [32] Kádár, Z.; **Frank, É.**; Schneider, Gy.; Molnár, J.; Zupkó, I.; Kóti, J.; Schönecker, B.; Wölfling, J.
Arkivoc **2012** (iii) 279–296.
- [33] Minorics, R.; Szekeres, T.; Krupitza, G.; Saiko, P.; Giessrigl, B.; Wölfling, J.; **Frank, É.**; Zupkó, I.
Steroids **2011**, 76, 156–162.
- [34] Mernyák, E.; Márk, L.; **Frank, É.**; Schneider, Gy.; Wölfling, J.
Steroids **2009**, 74, 474–482.
- [35] Montskó, G.; Váczy, A.; Maász, G.; Mernyák, E.; **Frank, É.**; Bay, C.; Kádár, Z.; Ohmacht, R.; Wölfling, J.; Márk, L.
Anal. Bioanal. Chem. **2009**, 395, 869–874.
- [36] **Frank, É.**; Schneider, Gy.; Kádár, Z.; Wölfling, J.
Eur. J. Org. Chem. **2009**, 3544–3553.
- [37] **Frank, É.**; Schneider, Gy.; Messinger, J.; Thole, H.; Wölfling, J.
Synlett **2005**, 2814–2816.

- [38] Wölfling, J.; **Frank, É.**; Schneider, Gy.; Tietze, L. F.
Eur. J. Org. Chem. **2004**, 90–100.
- [39] Wölfling, J.; Mernyák, E.; **Frank, É.**; Falkay, G.; Márki, A.; Minorics, R., Schneider, Gy.
Steroids **2003**, 68, 277–288.
- [40] **Frank, É.**; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Synlett **2002**, 1803–1806.
- [41] **Frank, É.**; Wölfling, J.; Aukszi, B.; König, V.; Schneider, T. R.; Schneider, Gy.
Tetrahedron **2002**, 58, 6843–6849.
- [42] **Frank, É.**; Mernyák, E.; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Synlett **2002**, 419–422.
- [43] König, V.; Schneider, T. R.; **Frank, É.**; Aukszi, B.; Schneider, Gy.; Wölfling, J.
Acta Cryst. Sect. E – Struct. Rep. Online **2002**, 58, o810–o811.
- [44] Wölfling, J.; **Frank, É.**; Mernyák, E.; Bunkóczi, G.; Seijo, J. A. C., Schneider, Gy.
Tetrahedron **2002**, 58, 6851–6861.
- [45] **Frank, É.**
Magy. Kém. Foly. **2002**, 108, 39–43.
- [46] **Frank, É.**; Wölfling, J.; Schneider, Gy.
Acta Pharm. Hung. **2001**, 71, 441–447.
- [47] Wölfling, J.; **Frank, É.**; Schneider, Gy., Tietze, L. F.
Eur. J. Org. Chem. **1999**, 3013–3020.
- [48] Wölfling, J.; **Frank, É.**; Schneider, Gy.; Tietze, L. F.
Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, 38, 200–201.
- [49] Bes, M. T.; Wölfling, J.; Uson, I.; Pelikán, S.; Tietze, L. F.; **Frank, É.**; Schneider, Gy.
Acta Cryst. Sect. C – Struct. Chem. **1998**, 54, 1341–1343.
- [50] Wölfling, J.; **Frank, É.**; Schneider, G., Bes, M. T.; Tietze, L. F.
Synlett **1998**, 1205–1206.
- [51] Noltemeyer, M.; Tietze, L. F.; Wölfling, J.; **Frank, É.**; Schneider, Gy.
Acta Cryst. Sect. C – Struct. Chem. **1996**, 52, 2258–2259.