



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2024

**OTDK DOLGOZAT,
KIEGÉSZÍTŐ DOKUMENTUM**

**α -Hidroxi-alkilfoszfónatok szintézise, rezolválása és
reakciói**

Készítette:

Kis Anna Sára

BSc, vegyészmérnök hallgató

Témavezető:

Dr. Keglevich György

Egyetemi tanár

Konzulenseim:

Szalai Zsuzsanna

PhD-hallgató

Dr. Schindler József

Adjunktus

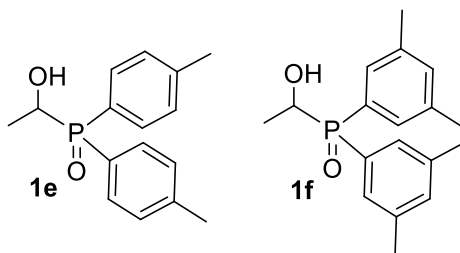
Tartalom jegyzék:

1e modellvegyület rezolválása:	3
Biológiai aktivitás vizsgálatok részletei:	6
Új vegyületek foszfor NMR spektrumai:	7
• 1f vegyület spektruma:	8
• 2f vegyület spektruma:	9
• 3c vegyület spektruma:	10
• 3d vegyület spektruma:	11
• 4c vegyület spektruma:	12
• 5bA vegyület spektruma:	13
• 5bB vegyület spektruma:	14

1e modellvegyület rezolválása:

TDK munkámban az **1d** vegyület után **1e** és **1f** vegyületek rezolválását kíséreltem meg. Az **1d** vegyület sikeres rezolválását részletesen ismertettem pályamunkámban.

Az **1e** és **1f** vegyületeknél számos próbát tettem. Ezen vegyületek rezolválásánál is keverék oldószer eleggyel kíséreltem meg az izomerek szétválasztását, azonban egyik vegyület esetén sem keletkezett diasztereomer komplex, és a racém anyag kristályosodott ki.

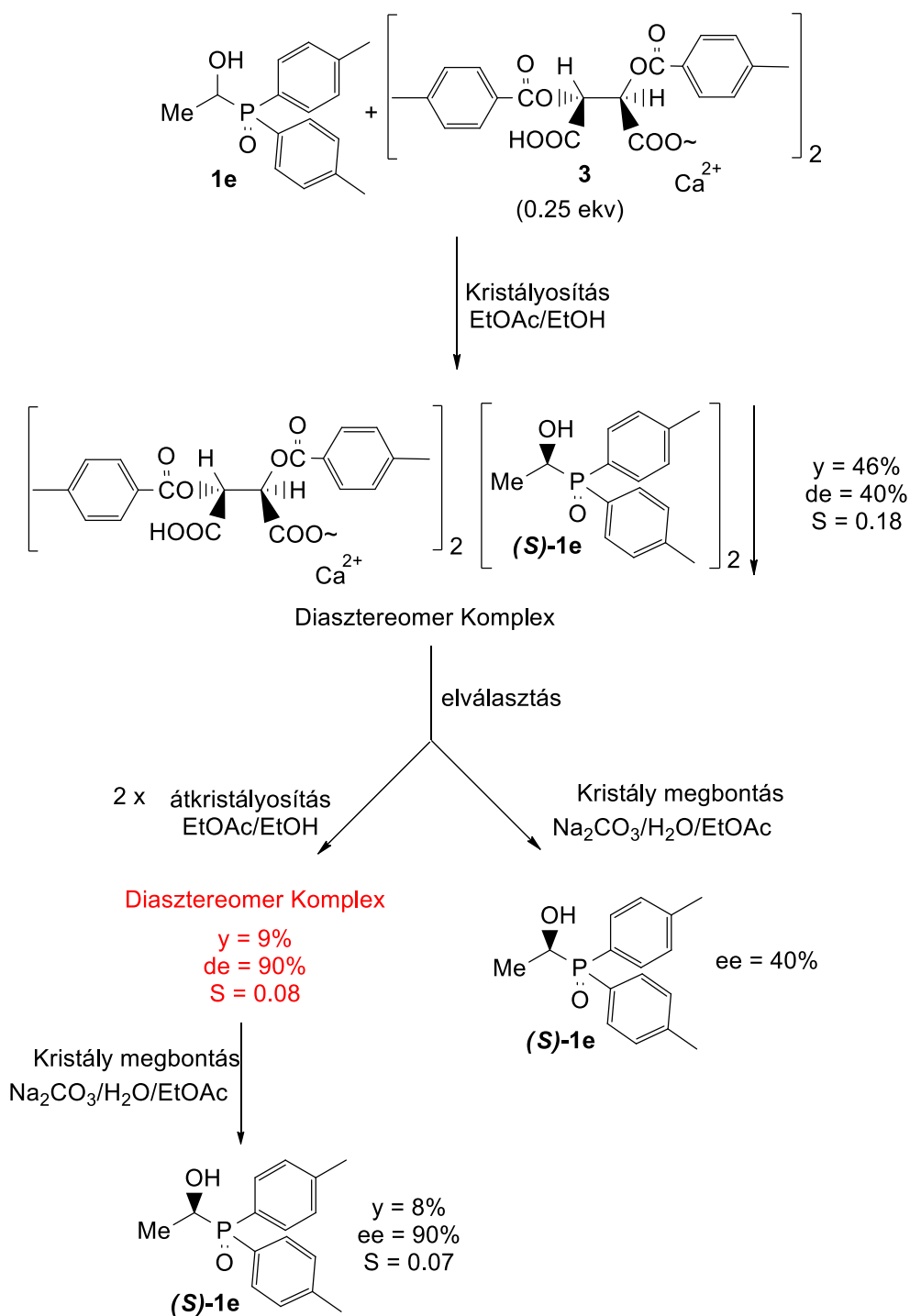


1. ábra: Rezolválandó dialkil- α -hidroxietil-foszfín-oxidok

TDK munkám leadása után sikerült az **1e** vegyület rezolválását megvalósítani. (**1. Táblázat, 2. ábra**)

1. Táblázat: 1e vegyület rezolválása

Rezolválni kívánt vegyület	Oldószer	Rezolváló ágens	Termelés [%]	de [%]	S = Termelés [%] $\times$ de [%]	Megjegyzés	Sor
1e	EtOAc (10x) + EtOH (2.5x)	0,25 Ekvivalens <i>O,O'</i> -dibenzoil-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-borkősav kalcium sója	-	-	-	nem keletkezett diasztereomer komplex	1
	EtOAc (10x) + EtOH (2.5x)	<i>O,O'</i> -di-p-tolil-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-borkősav kalcium sója	46 (9)	40 (90)	0.18 (0.08)		2



2. ábra: **1e** vegyület rezolválásának menete

Az **1e** vegyület esetében az EtOAc (10x) + EtOH (2.5x) elegy jónak bizonyult, ellenben az eddig alkalmazott 0,25 ekvivalens *O,O'*-dibenzoil-(2*R*,3*R*)-borkősav kalcium sója helyett egy másik rezolváló ágenszt 0,25 ekvivalens *O,O'*-di-*p*-tolil-(2*R*,3*R*)-borkősav kalcium sója bizonyult hatékonynak. Ezzel a rezolváló ágenssel már az egyik enantiomer képzett

diasztereomer komplexet. A diasztereomer komplexnél, a diasztereomer felesleg értéke 40%-nak, a termelés 46%-nak, illetve a hatékonyság 0,18-nak adódott.

Egy kis mintát tömény Na_2CO_3 oldat segítségével megbontottam, ezt követően kiszámítottam a minta ee (%) értékét, amely 40%-nak adódott. A komplex többi részét átkristályosítottam etil-acetát, etanol oldószerkeletben. Annak érdekében, hogy minél tisztább termékhez jussak kétszer végeztem el az átkristályosítási lépést. Kétszeri átkristályosítás után az újabb diasztereomer komplex diasztereomer felesleg értéke 90%-nak, a termelés 9%-nak, illetve a hatékonyság 0,08-nak adódott.

A kristály megbontását követően az **1e** modellvegyület *S*-enantiomerje kristályosodott ki. (ee = 90%, y = 8%, S = 0.07)

Biológiai aktivitás vizsgálatok részletei:

A szintetizált vegyületeim közül számos vegyület biológiai hatásvizsgálata megvalósult. A vizsgálatokat PANC-1 és U266 rákos sejtvonalakon végezték együttműködő partnereink. A vizsgálatok eredményeit OTDK dolgozatom tartalmazza. A vizsgálatok részleteit lentebb láthatók.

A vizsgálatra vonatkozó adatok:

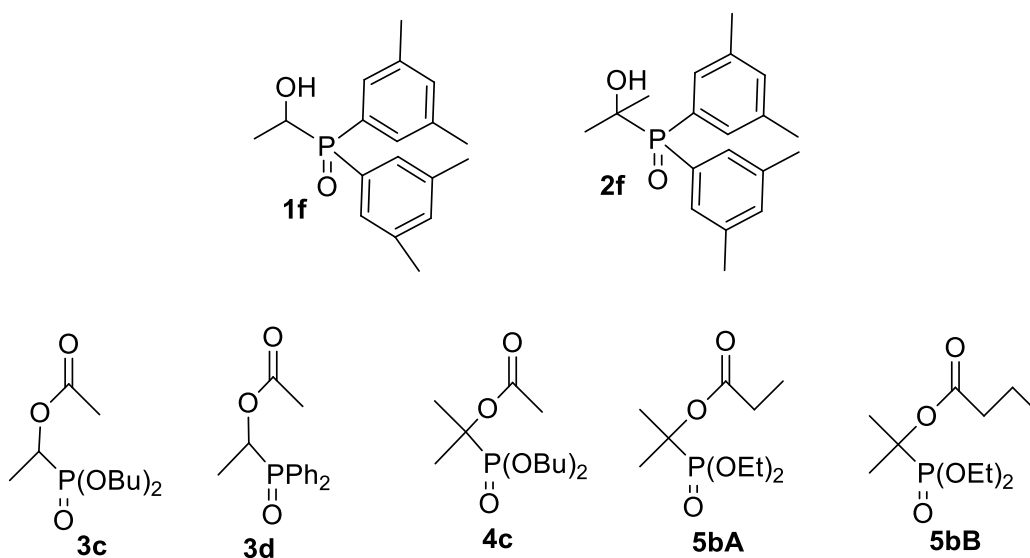
- A PANC-1 sejtvonal 87092802 ECACC szuszpenzióban nőtt
- U266 sejtek 85051003 ECACC szuszpenzióban nőttek
- A PANC-1 sejtek tápközege: DMEM (Sigma Ltd., St. Louis, MO, USA)
- U266 sejtek tápközege: RPMI 1640-ben (Sigma Ltd., St. Louis, MO, USA).
- Mindkét táptalaj kiegészítő anyagai: magzati szarvasmarha-szérum (10%, Invitrogen Corporation, New York, NY, USA), L-glutamin (1%, Invitrogen Corporation, New York, NY, USA) és penicillin/sztreptomicin (1%, Invitrogen Corporation, New York, NY, USA).
- A statisztikai elemzést egyutas ANOVA programmal, és Fisher-féle LSD teszttel végezték. A szignifikancia szintek: x: $P < 0,05$, y: $P < 0,01$, z: $P < 0,001$.

Vizsgálat menete:

A vizsgálat a következőképpen zajlott. A vizsgált vegyületeket dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldották úgy, hogy vegyület koncentrációja 1% (v/v) alatt volt. Megállapították, hogy az **1f**, **2d**, **2e** és **2f** vegyületek rosszul oldódtak dimetilszulfoxidban, emiatt ezen vegyületek sejtelétképességi vizsgálata nem valósult meg. A PANC-1 sejteket nem invazív xCELLigence rendszerrel (ACEA Biosciences, San Diego, CA, USA) mérték, míg az U266 sejtek életképességének jellemzésére a CellTiter Glo Luminescent Cell Viability Assay-t (Promega, Madison, WI, USA) alkalmazták.

Új vegyületek foszfor NMR spektrumai:

Az irodalomban eddig nem ismert, új hidroxifoszfónátokat a **3. ábrán** tüntettem fel.

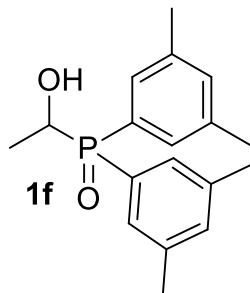
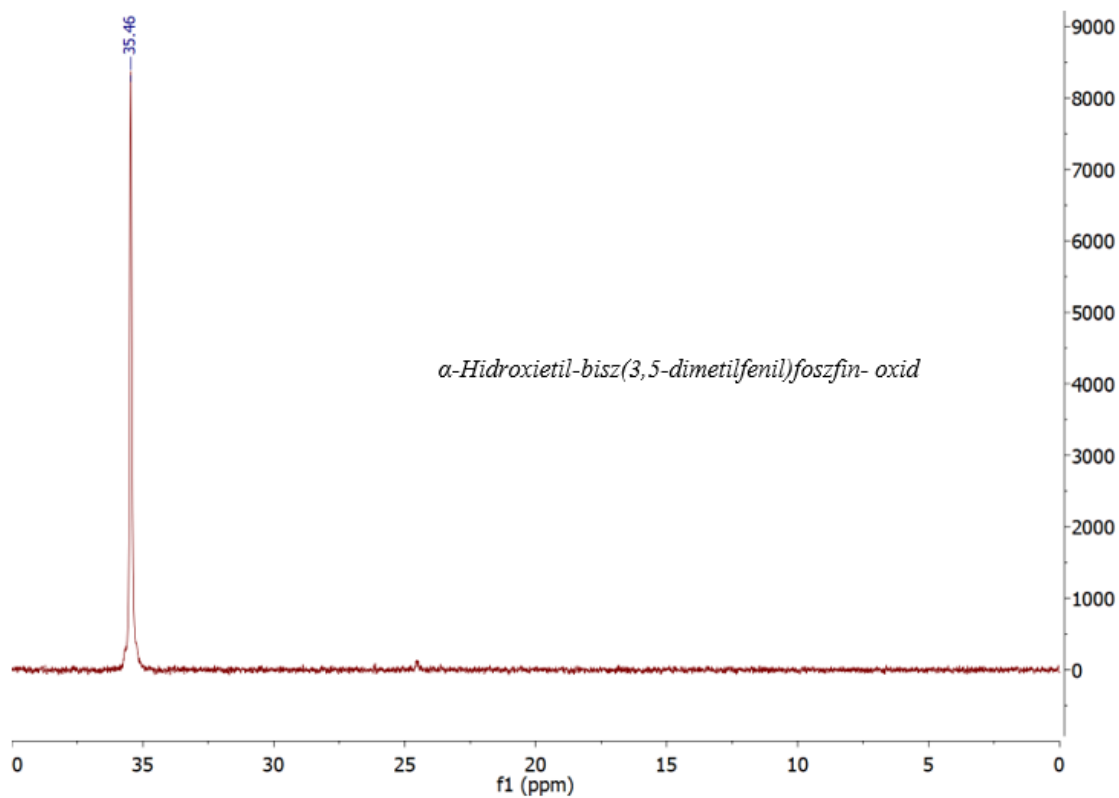


3. ábra: Új vegyületek

A fent látható vegyületeket teljeskörűen jellemeztünk NMR és tömegspektroszkópiás módszerekkel. A spektrumokról leolvasott adatok az OTDK munkám **4.2. Előíratok** részénél olvashatóak. A vegyületek ^{31}P spektrumai a kiegészítő dokumentum tartalmazza. (**4.-10. ábrák**)

- 1f vegyület spektruma:

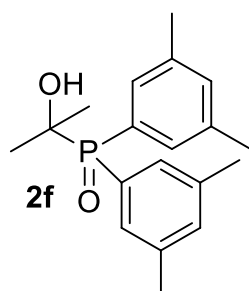
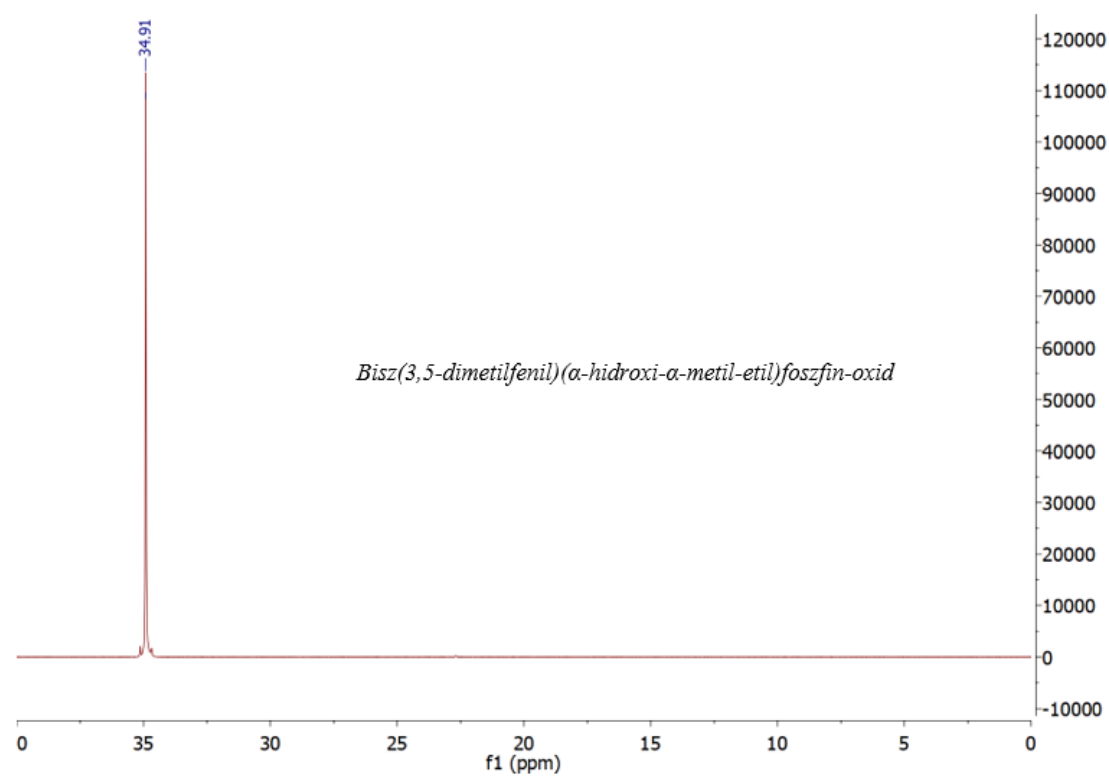
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) spectra for 1f



4. ábra: 1f vegyület

- **2f vegyület spektruma:**

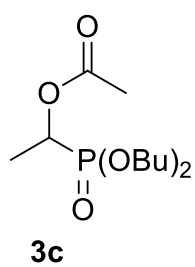
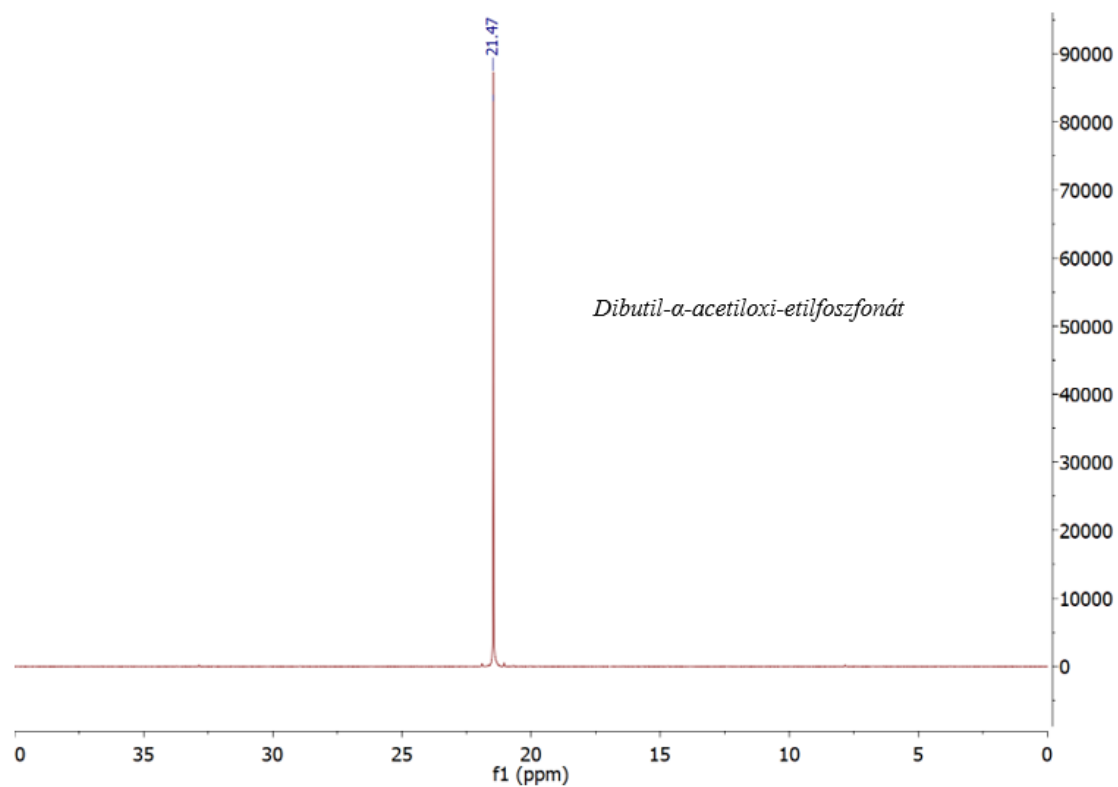
^{31}P { ^1H } NMR (202 MHz, CDCl_3) spectra for 2f



5. ábra: 2f vegyület

- **3c vegyület spektruma:**

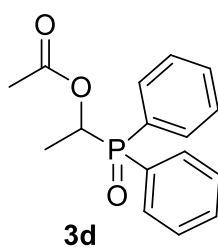
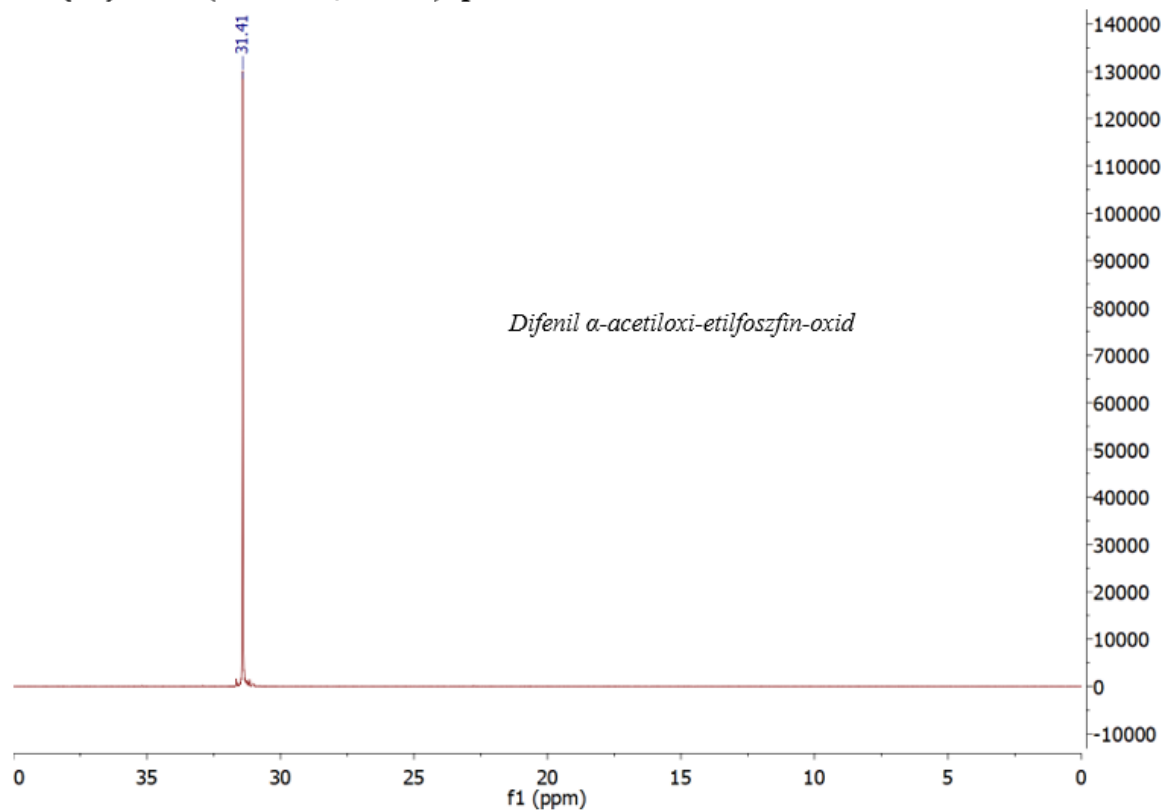
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) spectra for **3c**



6. ábra: **3c** vegyület

- 3d vegyület spektruma:

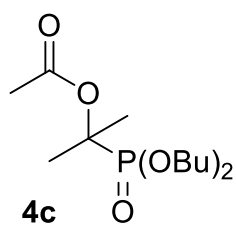
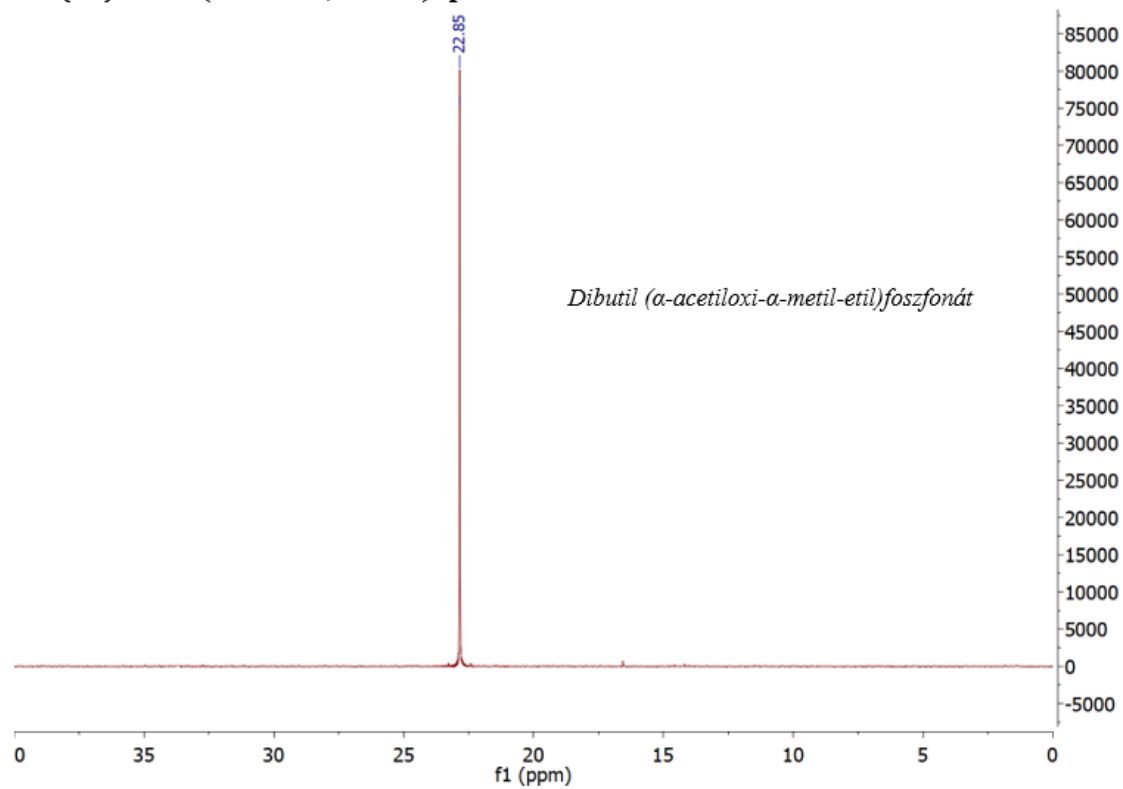
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) spectra for 3d



7. ábra: 3d vegyület

- 4c vegyület spektruma

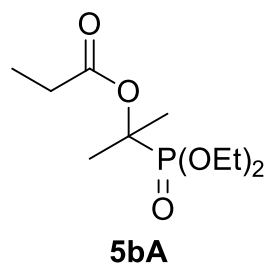
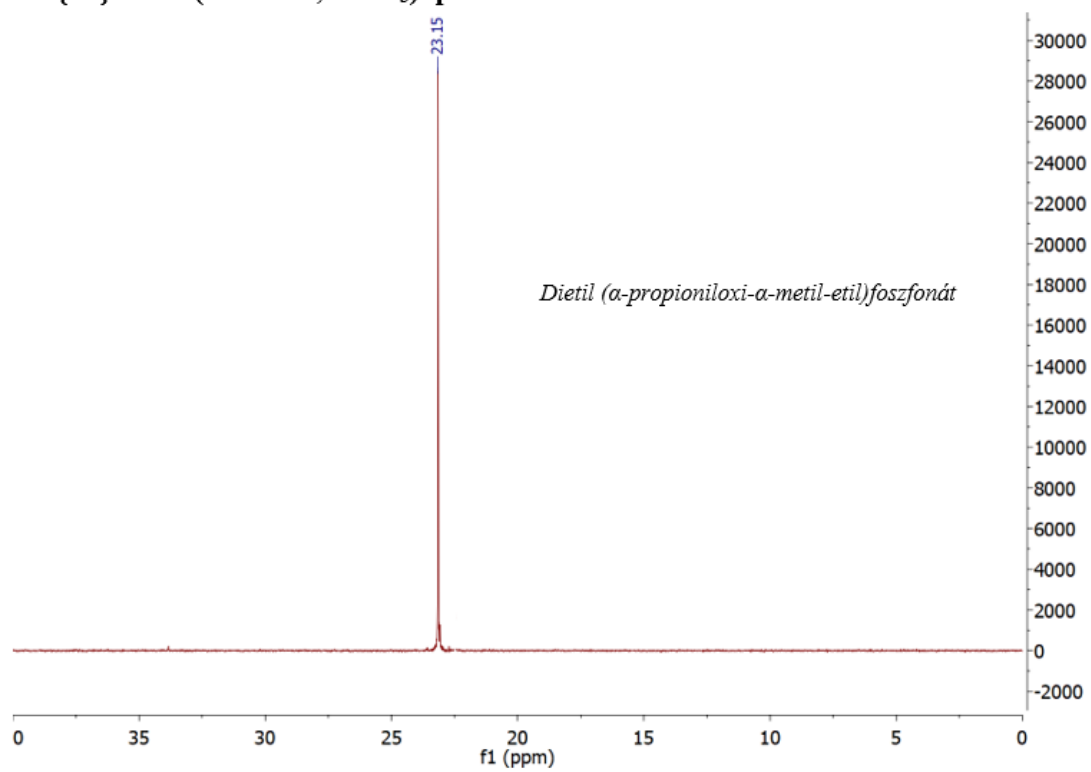
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) spectra for 4c



8. ábra: 4c vegyület

- **5bA vegyület spektruma:**

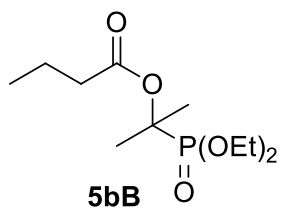
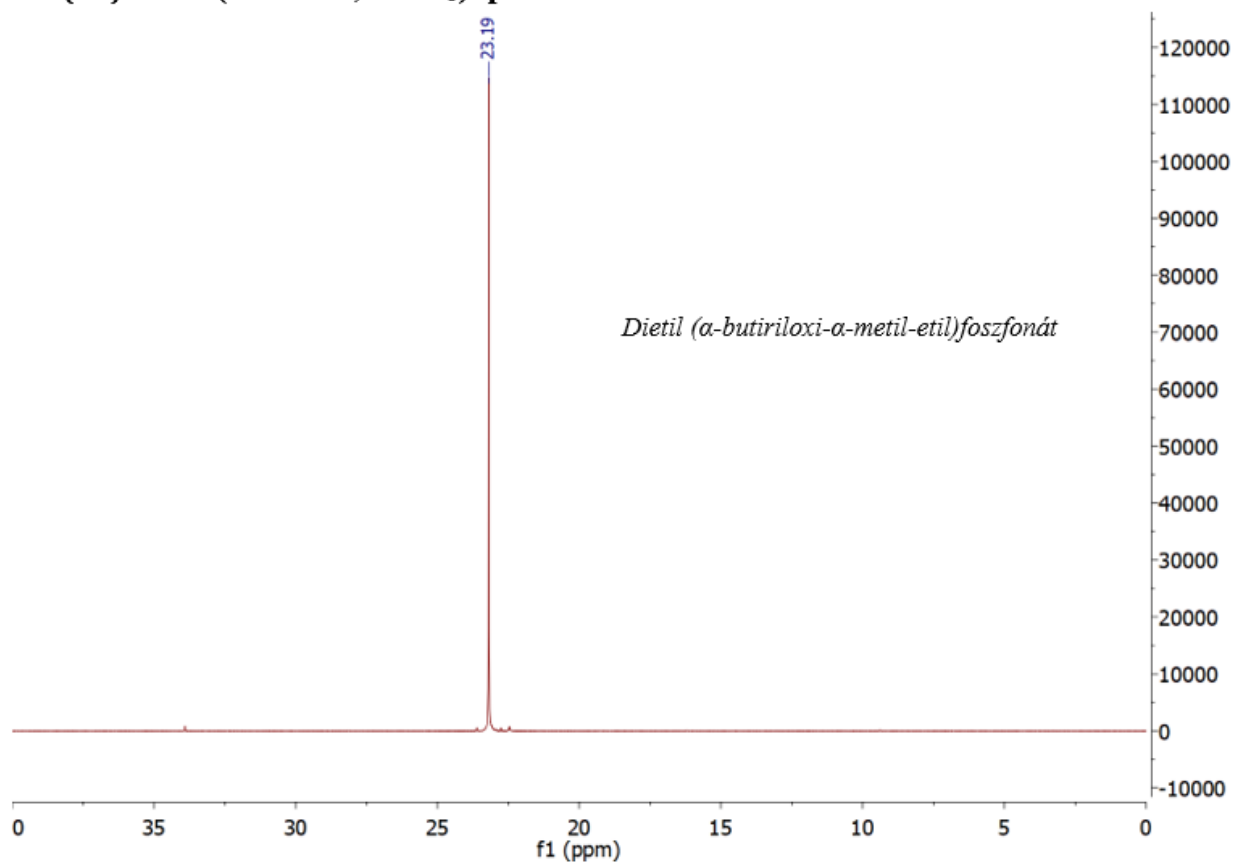
^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3) spectra for 5bA



9. ábra: **5bA** vegyület

- **5bB vegyület spektruma:**

^{31}P { ^1H } NMR (202 MHz, CDCl_3) spectra for 5bB



10. ábra: 5bB vegyület