



Vegyésmérnöki- és Biomérnöki Kar

OTDK dolgozat

Halogénnel helyettesített vindolin-származékok reakciói

Készítette: **Gyenese Judit** II. éves MSc hallgató
(Gyógyszervegyész-mérnöki Mesterszak)

Témavezető: **Dr. Hazai László** egyetemi magántanár

Konzulens: **Dr. Szántay Csaba** akadémikus

Készült a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszékén

Budapest, 2011.

Tartalomjegyzék:

1. Bevezetés	3
2. Célkitűzés	6
3. Irodalmi áttekintés	7
4. Saját munkám	13
5. Kísérleti rész	28
6. Összefoglalás	34
7. Irodalomjegyzék	36
8. Köszönetnyilvánítás	39

1. Bevezetés

Az indolvázias alkaloidok egyik jelentős képviselője, a Vinca alkaloidok sorába tartozó vindolin (1), amely a catharantinnal (2) együtt az ebbe a csoportba sorolható kiemelkedő citosztatikus hatású dimer alkaloidok, a gyógyszerként forgalomban levő **vincristin** (3) és **vinblastin** (4) (generikus név: vinblastine) egyik komponense [1].

A vinca alkaloidokat (vincristin, vinblastin) a Madagaszkáron őshonos *Catharantus roseus*ból izolálták. Ezekkel a vegyületekkel a természetes anyagok kémiája négy fő területen foglalkozik:

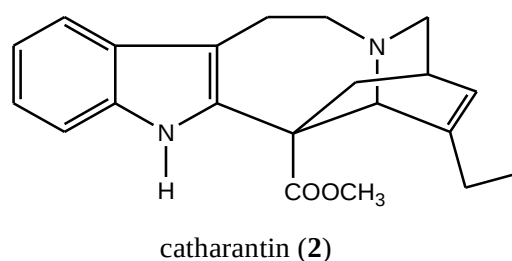
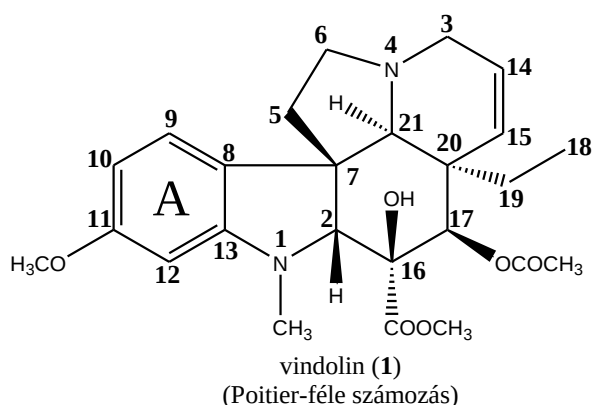
(i) fél-szintetikus eljárások kidolgozása vincristin (3) és vinblastin (4) előállítására két fő építőeleméből a vindolinból (1) és a catharantinból (2), mely alkaloidok a *Catharantus roseus*-ban található fő alkaloidok,

(ii) bioszintetikus kutatások, melyek a hatásos alkaloidok nagy mennyiségű előállítását célozzák meg,

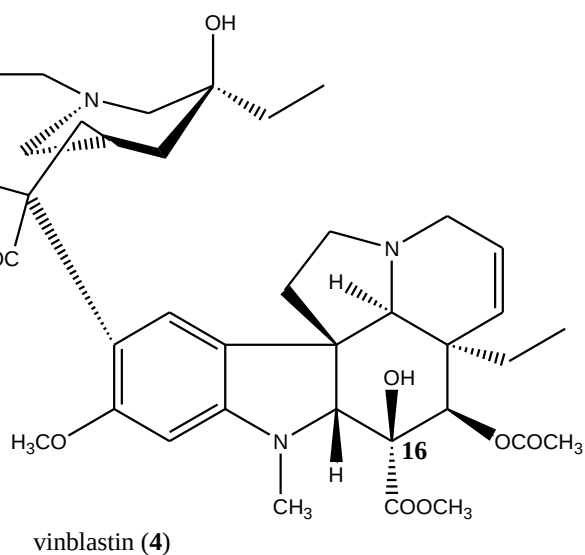
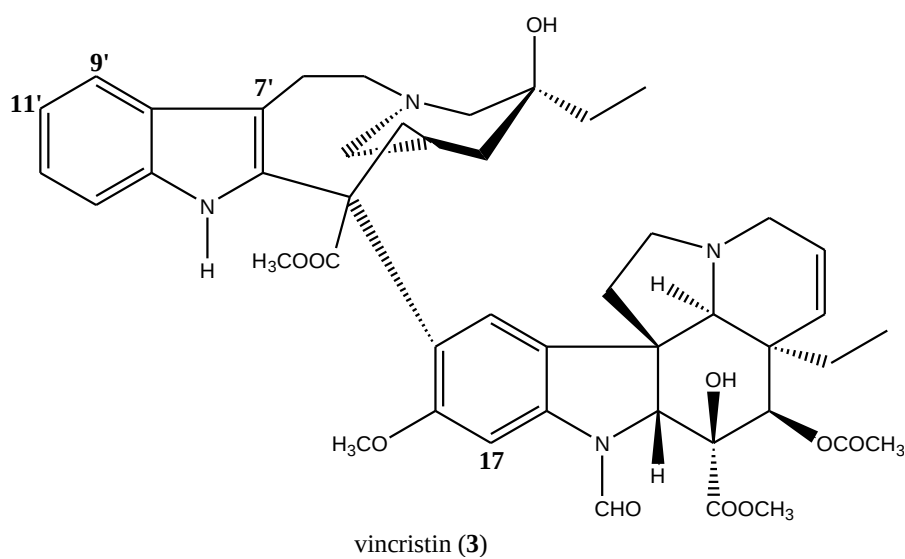
(iii) totál szintézisek kidolgozása a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata céljából, valamint

(iv) a már meglévő szerkezet módosításával hatásosabb, de kevésbé mérgező származékok szintetizálása.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén **Szántay Csaba** akadémikus és kutatócsoportja jelentős eredményeket ért el ezen természetes anyagok kutatásában.

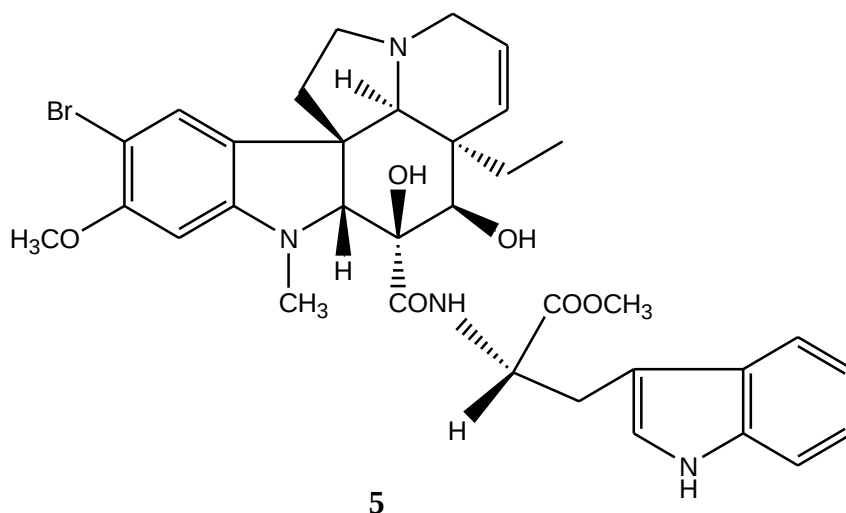


Többek között sikeres kísérleteket végeztek kevésbé mérgező 7'-nitro-vincristin származék előállítására [2], megoldották mind a vincristin (3), mind a vinblastin (4) 11', 9'-ill. 17-nitro származékának előállítását [3], a vinblastinból kiindulva N¹-metoximetil-vinblastinon keresztül N¹-alkoximetil, vagy cikloalkoximetil vegyületek, illetve ezek tio-analagonjait állították elő [4], és még számos tudományos eredményt publikáltak ebben a témakörben [5-14].



A vincristint (3) és a vinblastint (4) eredményesen alkalmazzák a rákos megbetegedések elleni terápiában, ezek közül is elsősorban a leukémia, a Hodgkin limfóma illetve a különböző nyirokcsomó daganatok ellen [15]. Ezen természetben előforduló származékokon kívül a szintetikus úton előállított további vegyületeket is felhasználgják a rák elleni kemoterápia során. A világon mindenütt irányulnak kísérletek ezen természetes, félszintetikus illetve szintetikus vegyületek közül olyan származékok előállítására, melyek kevésbé toxikusak [1], ám mindemellett hatásosak maradnak. Ilyen új származékok előállítása történhet a megfelelő alkaloid monomerek eddig még elő nem állított származékainak hagyományos, vagy újfajta helyzetben történő összekapcsolásával, vagy a már összekapcsolódott, izolált dimer molekulák további reakciójával új vegyületek előállításának céljából.

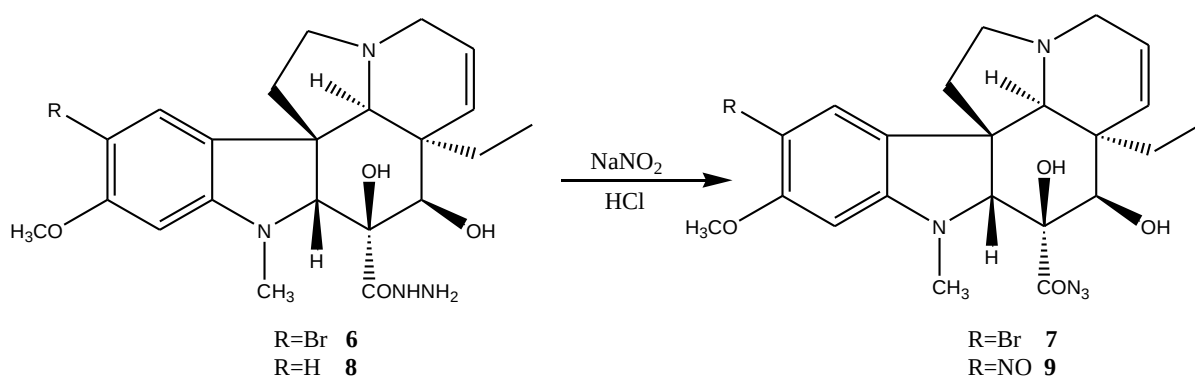
Az irodalmi adatok szerint a vindolint (1) elsősorban dimer képzésre alkalmazzák. Bár a monomer alkaloid vindolint eddig meglehetősen inaktívnak és hatástalannak találták, felmerült annak a lehetősége, hogy a struktúra reakcióképes részeinek módosításával újabb, biológiailag hatásos vindolin származékokhoz jussunk. Kutatócsoportunkban eddig elsősorban a 16-os helyzetű észterfunkció módosításával állítottak elő új származékokat oly módon, hogy a vindolint a 16-os karbonil-csoporton keresztül aminosavészterek aminocsoportjával kapcsolták össze. Emellett vizsgálták a vindolin aromás gyűrűjének elektrofil szubsztitúciós reakcióit is, így a halogénezést, nitrálást ill. azokapcsolásos reakciókat [16, 17]. Az előállított új vindolin-származékok biológiai vizsgálatai során több, elsősorban a 16-os észtercsoporton keresztül aminosav-észterekkel kapcsolt származék esetén jelentős citosztikus hatást találtak. Ilyen vegyület például a 10-brómvindolin-17-dezacetil-16-(L)-triptofán-metilészter(5).



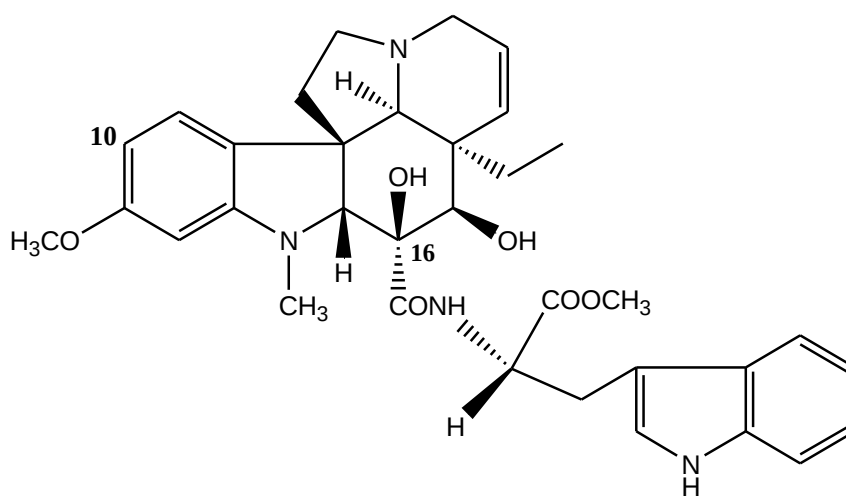
2. Célkitűzés

Ezen eredmények alapján kutatócsoportunkban tovább folytattuk a vindolin új származékainak előállítását célzó tevékenységünket.

A szerkezet-hatás további tanulmányozása céljából **feladatunk** olyan új származékok szintézise volt, melyek az aromás gyűrűn **nem** tartalmaznak halogén helyettesítőt. A 10-halogénhelyettesítés az eddigiek során azért volt szükséges, mert az aminosavésztereket az azidos kapcsolás módszerével kötötték össze a 16-os karbonilcsoporttal (**6,7**). Az azidképzéses reakció során a 10-es helyen helyettesítetlen vindolin esetén (**8**) a 10-es hely nitrozálódott (**9**) és ez a továbbiak során igen toxikus vegyületet eredményezett.



Ebből a célból kísérleteket végeztem a 10-es helyzetben védőcsoport funkciót képviselő különféle halogén-helyettesítők eltávolítására. Céлом az alábbi vegyület (**10**) előállítása volt.



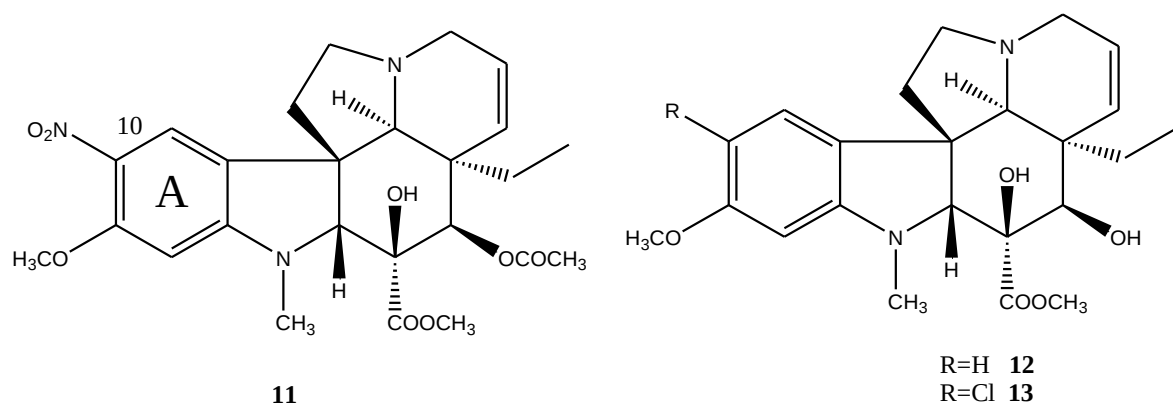
10

3. Irodalmi áttekintés

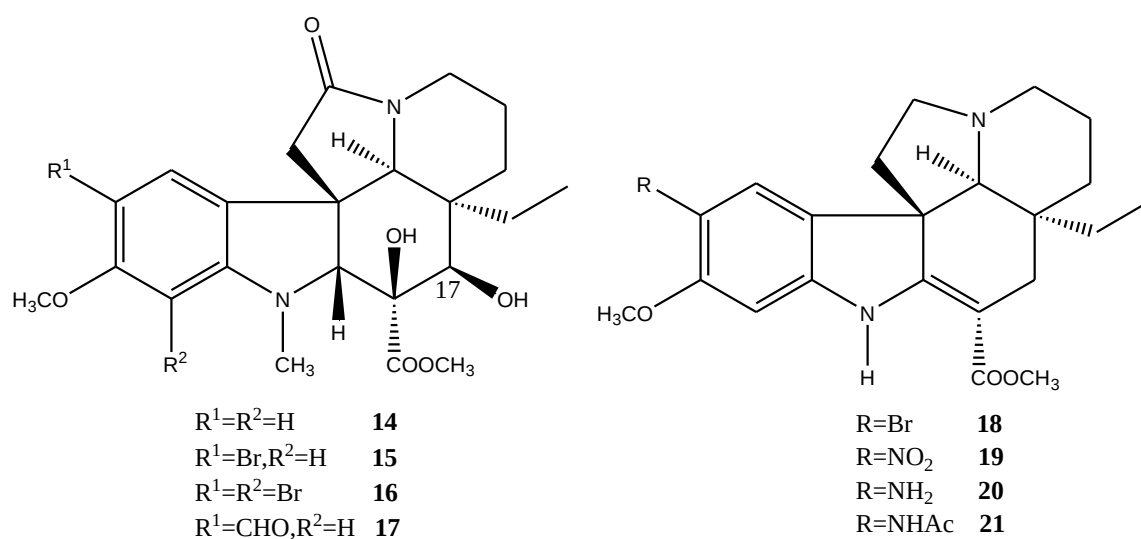
Annak ellenére, hogy a vincristin (3) és vinblastin (4) az alkaloidkémiai kutatások legjobban vizsgált vegyületei közé tartoznak, mégis a vindolin (1) vagy rokon származékai aromás A gyűrűjén végrehajtott egyszerű elektrofil szubsztitúciós reakciókról, mint pl. a nitrálás, halogénezés, nagyon kevés irodalmi adat található.

Szántay Csaba akadémikus kutatócsoportja és a Richter Gedeon Rt.-ből Bölcskei Hedvig [18] kloroform és jéget keverékében cc. salétromsavas reakcióban -20°C-on vindolinból (1) 71%-os termeléssel kaptak 10-nitro-vindolint (11).

Kutney és munkatársai [19] a 17-dezacetil-vindolint (12) klórozták piridinben 5°C-on tionil-kloriddal. A reakció során jó termeléssel jutottak a 10-klór-17-dezacetil-vindolinhoz (13).



A következőkben a vindolinhoz (1) hasonló vegyületek (14-21) aromás elektrofil szubsztitúcióval előállított termékeit ismertetjük.

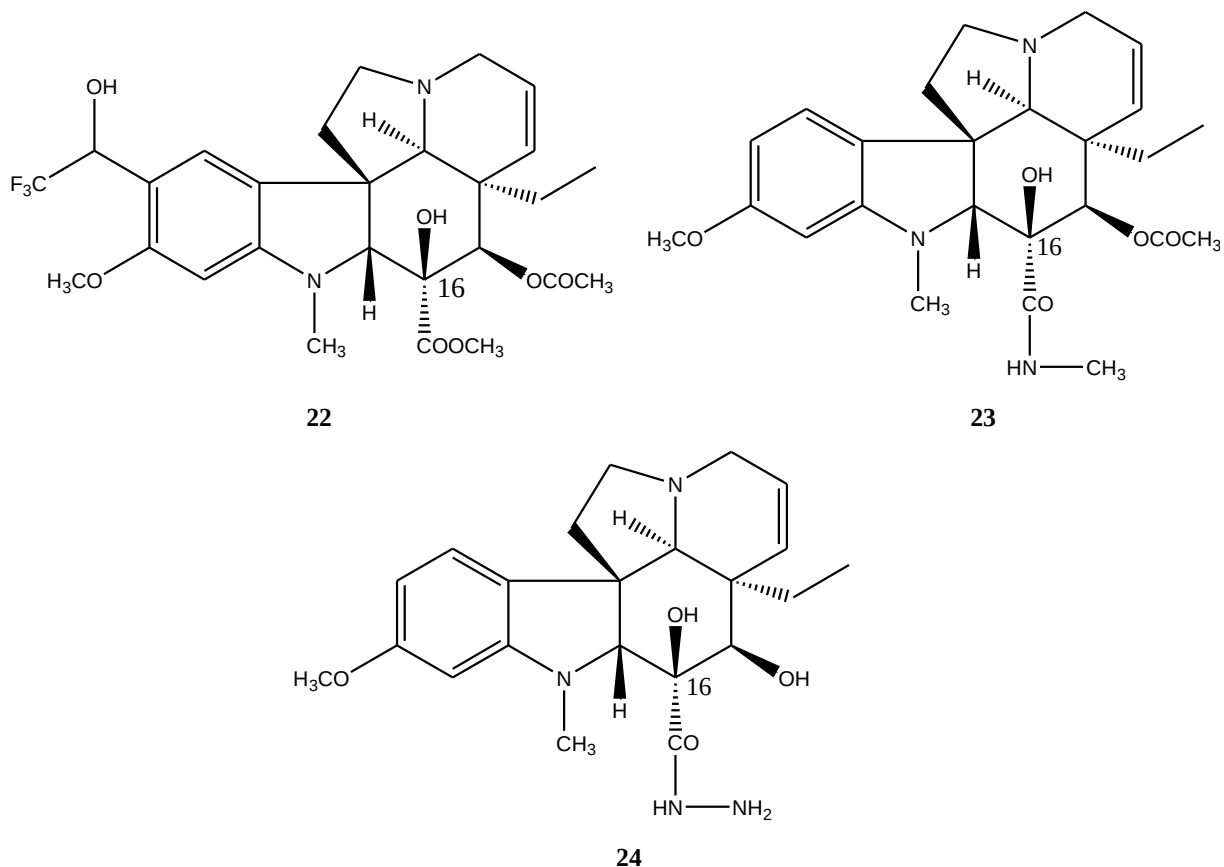


Kutney és kutatócsoportja [19] a vindolinhoz hasonló szerkezetű **14** laktám brómozását és formilezését vizsgálta.

A **14** vegyületet bróm-ciánnal szobahőfokon dioxánban ill. benzolban melegítve előállították a 10-bróm- (**15**) ill. a 10,12-dibróm-származékot (**16**). Dimetil-formamid és fenil-kloroformát Vielsmeier-Haack reakciója a 10-formil-laktámot eredményezte (**17**).

Ismert a vinkadiformin 10-bróm- (**18**) ill. 10-nitro-származéka (**19**) is; előbbi *N*-bróm-szukcinimiddal trifluorecetsavban szobahőfokon, a nitrovegyületet trifluorecetsavban 52,5%-os salétromsavval nitrálva kapták meg. Ez utóbbi katalitikus hidrogénezése a 10-amino-vinkadiformint (**20**) eredményezte, majd ezt követő acilezése az acetamido-származékhoz (**21**) vezetett.

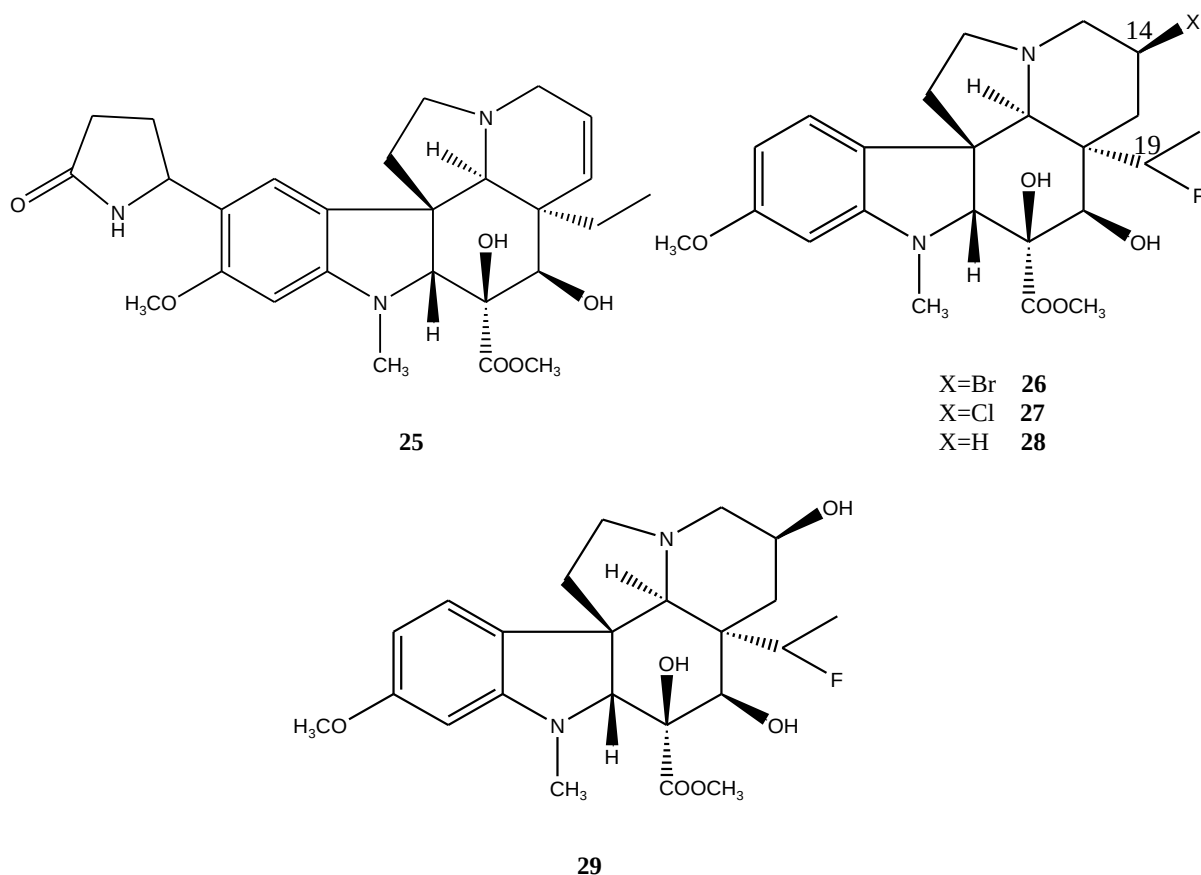
Kutney és munkatársai [20] dimer alkaloidok előállításának körülményei között izolálták a vindolin 10-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi)-etil-származékát (**22**), mely a kapcsolási reakcióban alkalmazott trifluorecetsav-anhidrid Friedel-Crafts acilezésével elsődlegesen keletkezett 10-trifluoracetyl-vindolin NaBH_4 -dal redukált terméke. Ugyanezek a szerzők a vindolin 16-os helyzetű észterfunkcióját a (**23**) *N*-metilamiddá alakították a vindolint metilaminnal 60°C -on bombacsőben 3 napon át reagáltatva. A vindolint vízmentes hidrazinnal forralva a 17-dezacetil-16-karbonsavhidrazidhoz (**24**) jutottak [21].



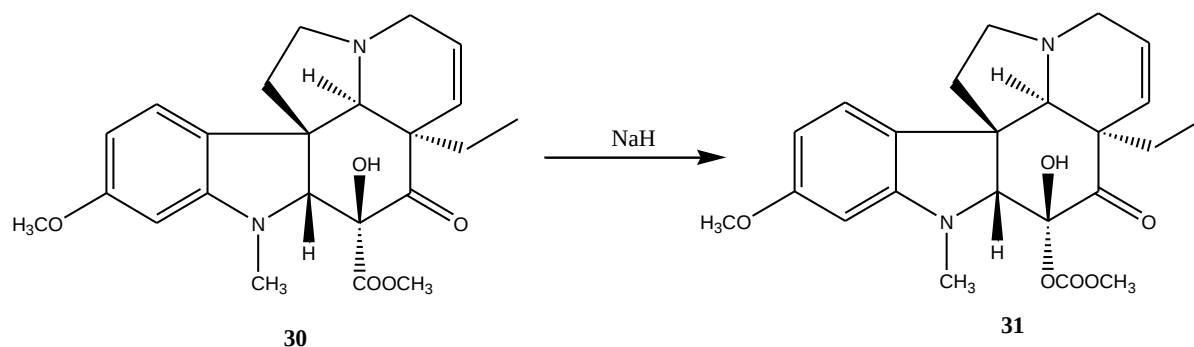
A 10-es helyzetben pirrolidon-gyűrűt tartalmazó természetes anyagot, a bannucint (25) **Atta-ur-Rahman** és munkatársai [22] izolálták a *Catharanthus roseus*-ból.

Berrier és munkatársai [23] a vindolin fluor-szubsztituált származékait szintetizálták és ezeket a halogénezett vindolinokat kapcsolták catharantinnal a megfelelő dimerekké. A farmakológiai vizsgálatok szerint azonban az új származékok biológiai aktivitása elmaradt az eredeti dimerekétől.

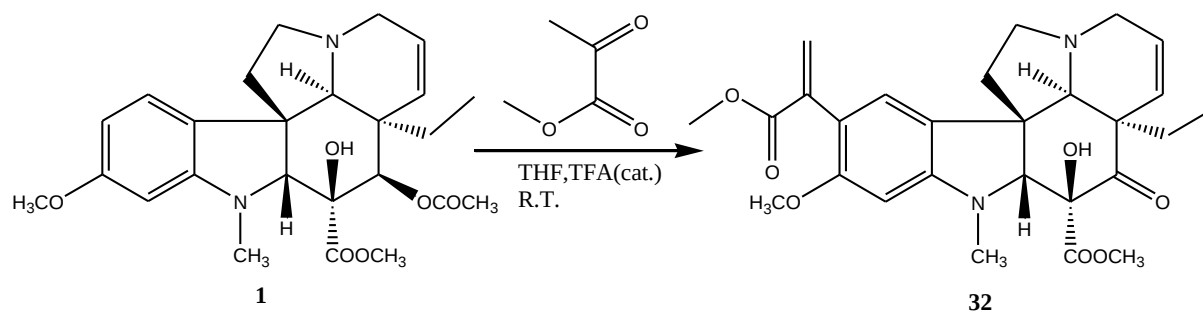
A vegyületek előállítása szupersavakkal történt. A HF-SbF₅-NBS reagens alkalmazása esetén a 14-bróm-19-fluor-származék (26) keletkezett, a (27) klórvegyület szintézise esetén HF-SbF₅-NCS elegyet használtak. A (26) és (27) vegyületek hidrogenolízise (Pd/C, EtOAc-Na₂CO₃) a (28) fluorvindolint eredményezte. Amennyiben a HF-SbF₅ szupersav hidrogénperoxidot tartalmazott, a reakció eredménye a 17-dezacetil-19-fluor-14-hidroxivindolin volt (29).



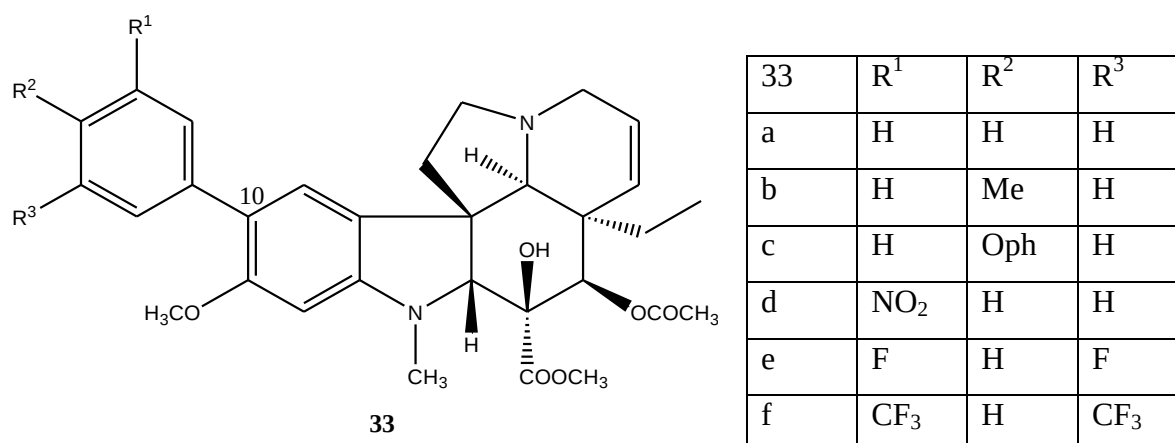
Ismeretes a vindolin néhány oxoszármazéka is, így például a 17-oxo-17-dezacetoxivindolin (30), amelynek NaH hatására történő átrendeződését karbonát-származékká (31) francia szerzők írták le [24]. Az oxoszármazékot a 17-dezacetil-vindolin oxidálásával kapták.



10-es helyzetben helyettesített indolt tartalmazó oldallánccal szubsztituált vindolin-származékokat állítottak elő **Fahy** és munkatársai [25]. A szintézis első lépésében vindolint (**1**) reagáltattak metil-glioxaláttal TFA katalizátor jelenlétében és a (**32**)-as észter-származékhoz jutottak, melyből több lépéssel jutottak el a célvegyületekhez.

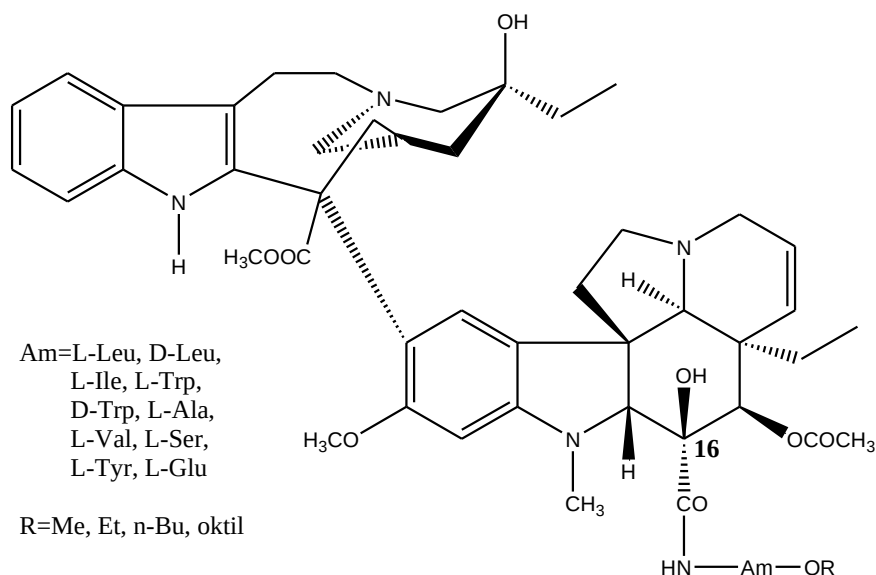


Novák és munkatársai [26] számos 10-es helyen helyettesített aril-gyűrűvel szubsztituált vindolin-származékot (**33**) állítottak elő Suzuki-reakcióval, ennek során a vindolin 10-halogén-származékait reagáltatták a megfelelő aril-boronsavakkal.



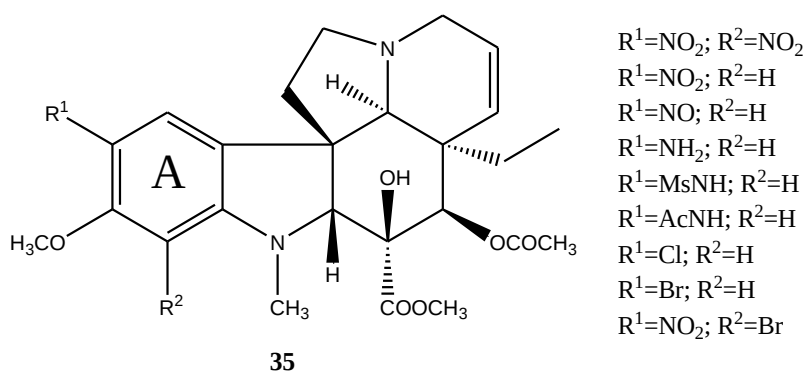
A 16-os helyzetű észtercsoport módosításáról az irodalomban csak a dimer alkaloidok reakcióival kapcsolatosan találhatók adatok. Ezek közül jelentős **Bhushana Rao** és

munkatársai közleménye [27], melyben a vinblastin 16-os helyzetében lévő karbonil szénatomhoz aminosavészterek (34) kapcsolásáról számolnak be. Az így előállított, elsősorban (L)-triptofánt tartalmazó származékokkal kezelt, P338 leukémia sejtekkel beoltott egerek élettartama nagyobb, mint vinblastinnal kezelt társaiké.

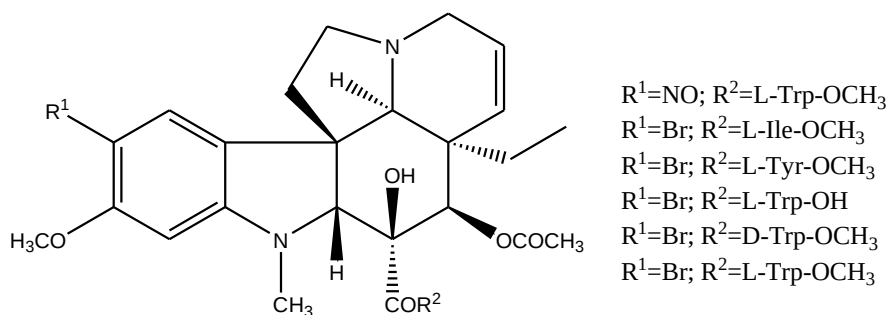


34

A kutatócsoportunkban korábban vizsgálták az A gyűrű aromás elektrofil szubsztitúciós reakcióit is. Így sikerült előállítani nitro-származékokat, aminoszármazékokat és halogén-származékokat.[28]



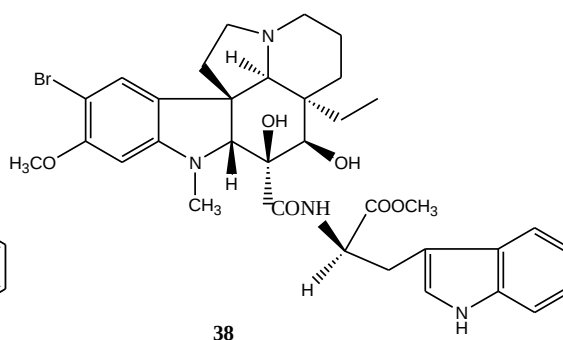
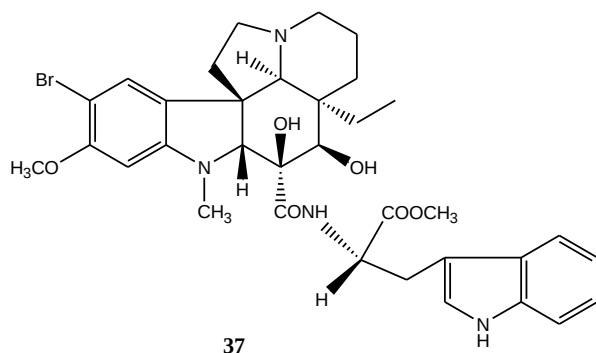
35



36

A 16-os helyzetben lévő észter-csoportot savazidként aktiválva a vindolingyűrűhöz aminosavésztereket kötöttek: a 10-nitrozovindolint triptofán-metilészterrel, a 10-brómvindolint triptofán-metilészterrel, izoleucin-metilészterrel és tirozin-metilészterrel reagáltatva. Az ábrán látható utolsó két vegyület közül a D konfigurációjú az emlőtumorsejten citotoxikus hatású, az L konfigurációjú pedig humán leukémia sejteken aktív.

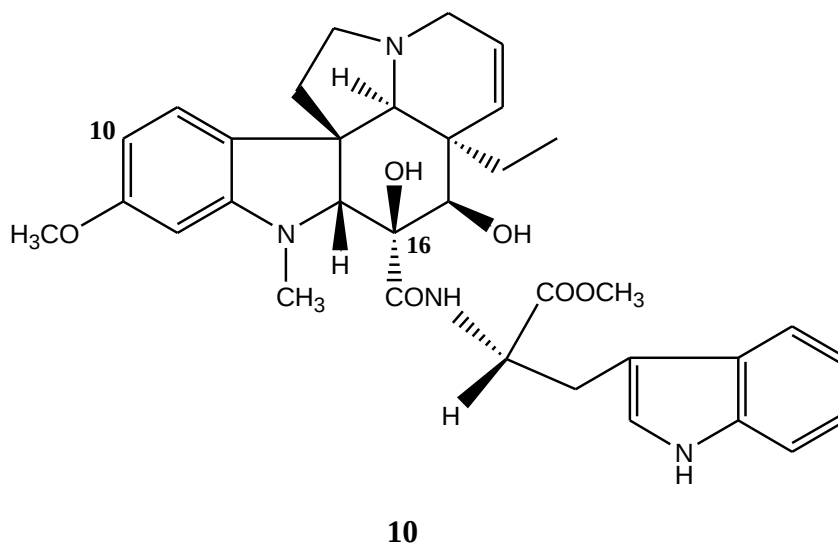
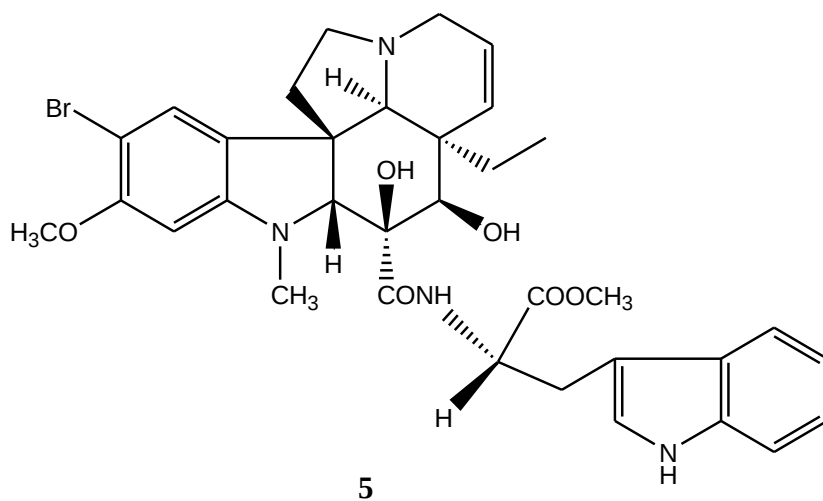
Kutatócsoportunkban ezeken kívül korábban már szintetizálták a 14,15-dihidrovindolin D- és L-triptofán-metilészterrel kapcsolt származékait [32], melyek a vizsgálatok szerint szintén jelentős daganatellenes hatást mutattak.



A vinblastin és a vindolin iránti érdeklődést mutatja az is, hogy 2010-ben Boger és munkatársai aszimmetrikus totálszintézist írtak le vindolin és vinblastin származékok előállítására [29].

4. Saját munkám

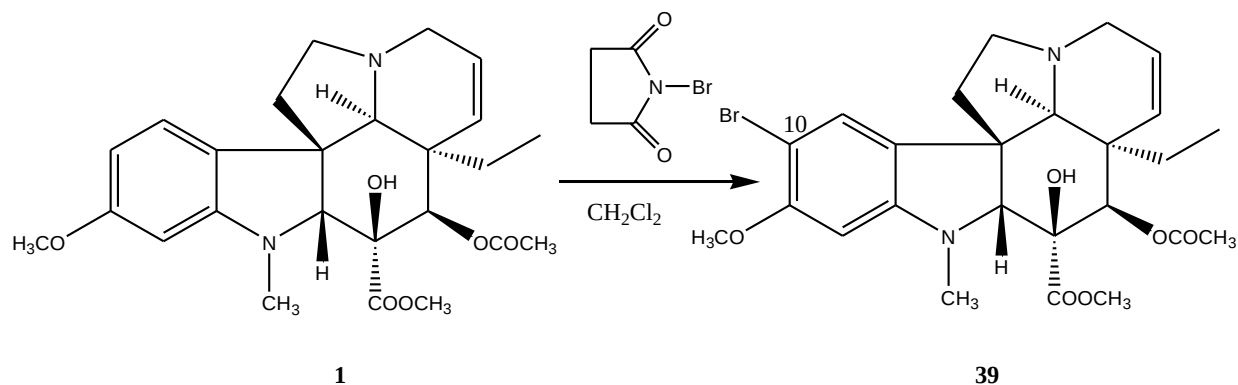
A kutatócsoportban korábban már vizsgálták a 10-es helyen helyettesített vindolinszármazékok előállítását és reakcióit. Az eddig előállított vindolinszármazékok közül a leghatásosabb vegyületnek a 10-brómvindolin-17-dezacetil-(L)-triptofán-metilészter (**5**) bizonyult. A jobb citosztatikus hatás elérése végett felmerült az eddig nem vizsgált 10-es helyzetben funkciós csoportot nem tartalmazó vindolinszármazék (**10**) előállítása. Feladatomban tehát olyan új származék előállítása volt, mely az aromás gyűrűn nem tartalmaz halogén helyettesítőt.



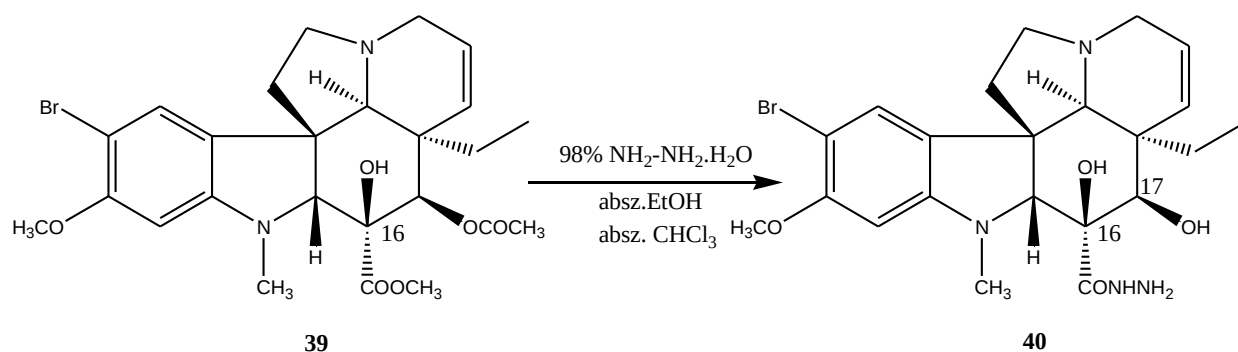
Az eddigi kísérletek során a 10-es helyzetű halogén helyettesítőre azért volt szükség, mert a triptofán metilészterét az azidos kapcsolás módszerével kötötték össze a 16-os helyzetű karbonilcsoporttal. Ezen reakciókörülmények között a 10-es helyen helyettesítetlen vindolin a 10-es helyzetben nitrozálódott (**9**) és egy igen toxikus vegyületet eredményezett. Halogén

helyettesítőként a könnyebb kezelhetőség és a könnyebb eltávolíthatóság miatt a kutatócsoportban a választás a brómra esett.

Saját munkám során először előállítottam a kutatócsoportban már korábban szintetizált 10-brómvindolin-17-dezacetil-16-(L)-triptofán-metilésztert és ezt redukáltam. A 10-brómvindolin (**39**) előállítható vindolin (**1**) diklórmétános oldatából kiindulva N-brómszukcinimid hozzáadásával 45 perces kevertetés alatt szobahőmérsékleten 80-90 %-os termeléssel.

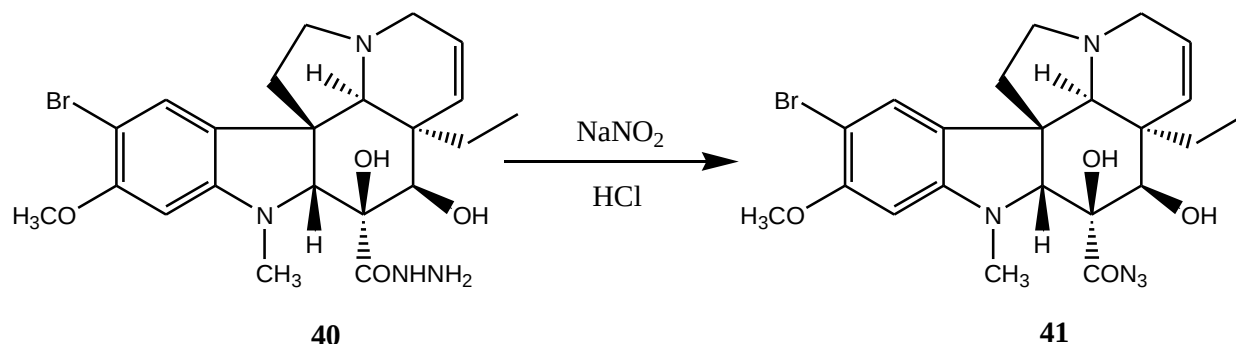


A következő lépés a 10-bróm-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazid (**40**) előállítása volt. A 10-brómvindolint (**39**) feloldottuk absz. etanol és absz. kloroform elegyében, majd 98%-os hidrazin-hidrátot adtunk hozzá és 72 órán keresztül 60°C-on kevertettük, majd jeges vízre öntöttük, a kivált terméket leszűrtük és vékonyréteg kromatográfiás módszerrel tisztítottuk, 40 %-os termeléssel sikerült kinyerni a végterméket.

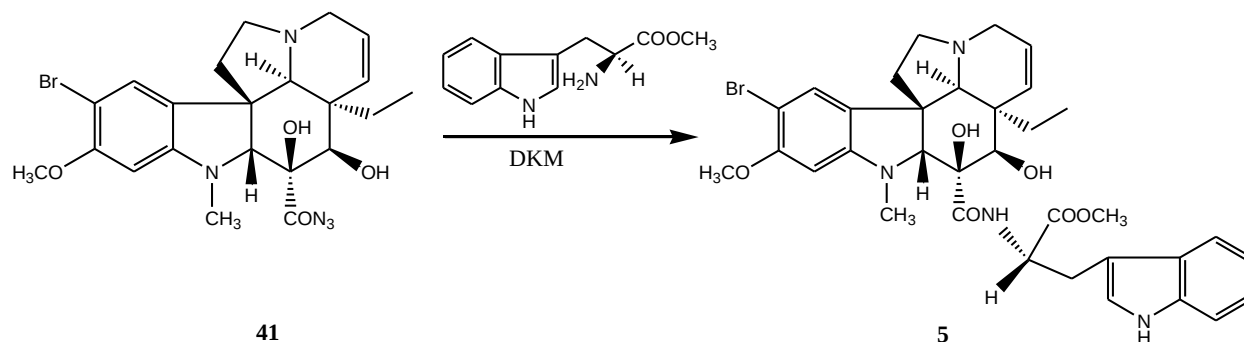


Ezt követően a 10-bróm-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazid (**40**) és a triptofán metilészterének kapcsolása következett. A 16-os helyzetű karbonilcsoportot a kapcsolás előtt aktiválni kell, ezért savaziddá alakítottuk. A savhidrazidot (**40**) feloldottuk metanolban, sósavat adtunk hozzá és -12°C-ra hűtöttük le. Az elegyhez hozzáadtuk a nátrium-nitritet és 10

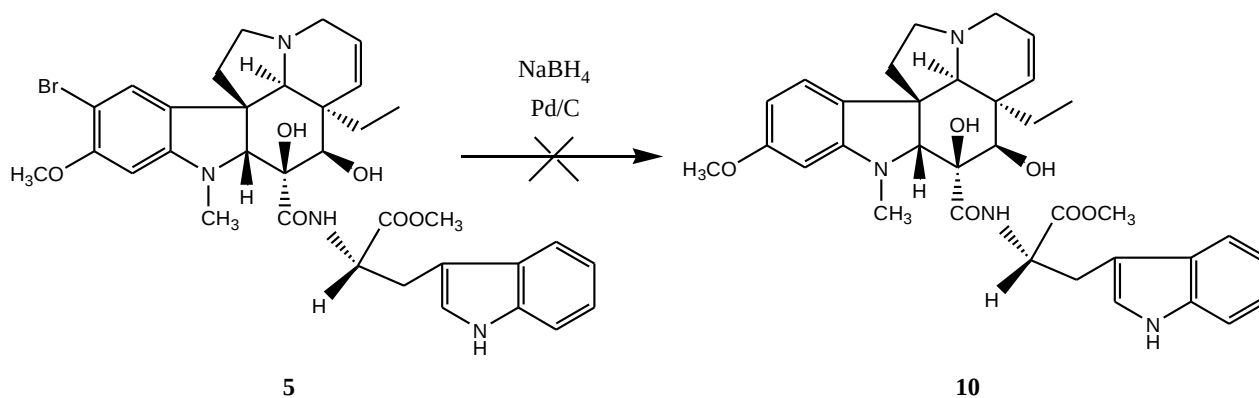
percig -12°C-on kevertettük. A 10 perc letelte után nátrium-hidrogénkarbonáttal beállítottuk a pH-t 8 és 8,5 közötti értékre.



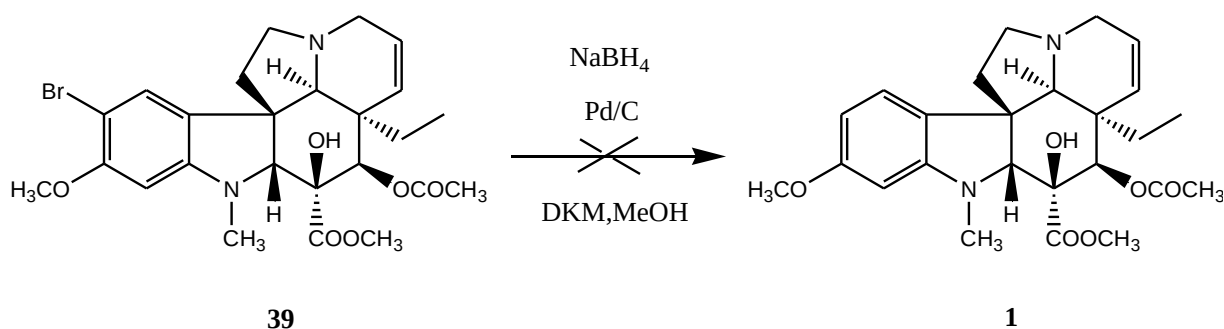
A keletkezett azid (**41**) diklórmetános oldatához a sósavas sójából felszabadított (L)-triptofán-metilészter diklórmetános oldatát adtuk és 4°C-on 1 hétig állni hagytuk.



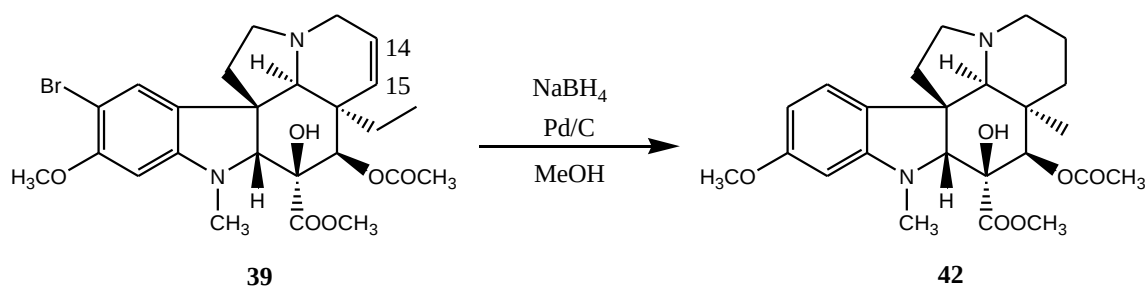
Az így kapott terméket (**5**) feloldottuk diklórmetán és metanol elegyében, majd 10°C-on kevertetés közben hozzáadtuk a csontszén palládium katalizátort és a nátrium-borohidridet. 40 perc kevertetés után a reakcióelegyet pár csepp ecetsavval kezeltük, a katalizátort kiszűrtük és az oldatot vizes ammóniával lúgosítottuk. A kapott vegyület megegyezett a kiindulási vegyülettel, tehát a brómot ilyen körülmények között nem lehet eltávolítani a molekuláról.



További kísérleteket végeztünk a 10-es helyzetű bróm eltávolítására, de kiindulási vegyületként nem a 10-brómvindolin-17-dezacetil-16-(L)-triptofán-metilésztert (**10**) alkalmaztuk, hanem modellvegyületként a 10-brómvindolint (**39**). Ezzel a vegyülettel is megismételtük az előbbi hidrogenolízist azonos körülmények között, diklormetán és metanol elegyében, de a brómot nem sikerült eltávolítani.

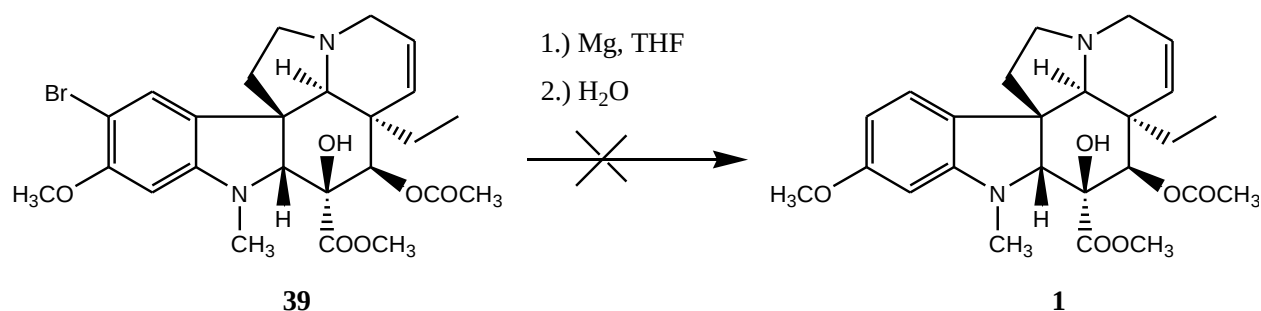


Ugyanezt a reakciót megismételtük diklórmetán nélkül, tisztán metanolos közegben is. Ezzel a módszerrel már sikerült eltávolítani a 10-es helyzetben védőcsoportként funkcionáló brómot, de emellett a 14,15-ös helyzetben lévő kettőskötés is telítődött, így a várt vindolin (**1**) helyett a 14,15-dihidrovindolint (**42**) kaptuk, ami az irodalomban már leírt vegyületként szerepel [32].



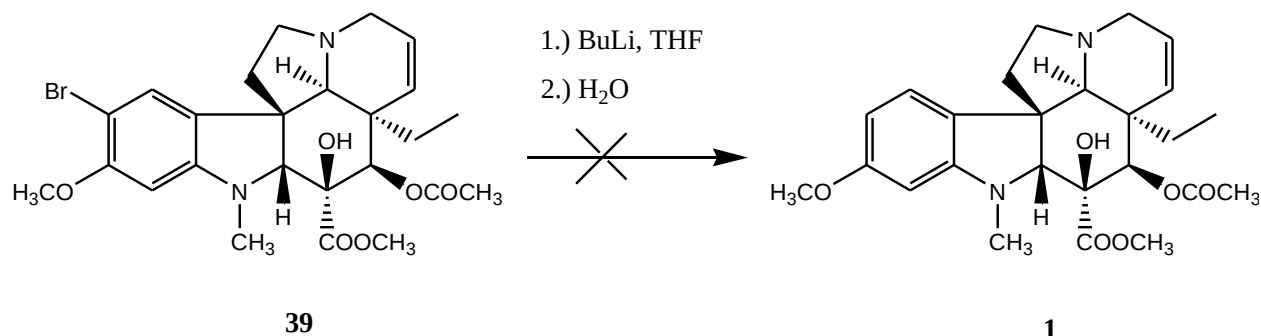
A következő kísérletek is a bróm eltávolítására irányultak, oly módon, hogy a kettőskötés ne telítődjön. Fémorganikus vegyületek víz hatására könnyen hidrolizálnak, így a halogénnel helyettesített vegyületből megfelelő körülmények között előállítható a 10-es helyzetben nem halogénezett vindolinszármazék. Ilyen vegyület a Grignard-reagens, amit magnézium segítségével állítanak elő, valamint a lítiumot tartalmazó vegyületek. A másik megoldásnak a kapcsolási körülmények megváltoztatása adódott.

1. 10-brómvindolin (**39**) redukciója Grignard reakcióval: A 10-brómvindolint (**39**) feloldottuk tetrahidrofuránban, majd kevertetés közben hozzáadtuk a magnéziumot, egy jódkristályt és forralni kezdtük. A forralás során többször mintát vettünk, amelyeket vízzel összerázva megbontottuk a Grignard-reagenst, de mindegyik esetben a kiindulási vegyületet kaptuk vissza, tehát a reakció nem ment végbe.

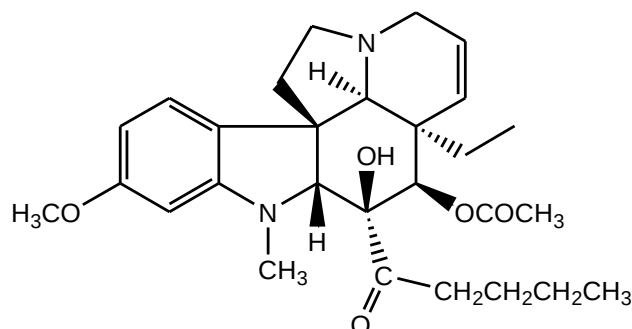


Ugyanezen elv alapján a következő kísérlet is a fémorganikus vegyületek felé irányult.

2. 10-brómvindolin redukciója butil-lítium segítségével: A 10-brómvindolint (**39**) feloldottuk tetrahidrofuránban, majd keverés közben 0°C-on hozzáadagoltuk a butil-lítiumot és 1 órán keresztül kevertettük.

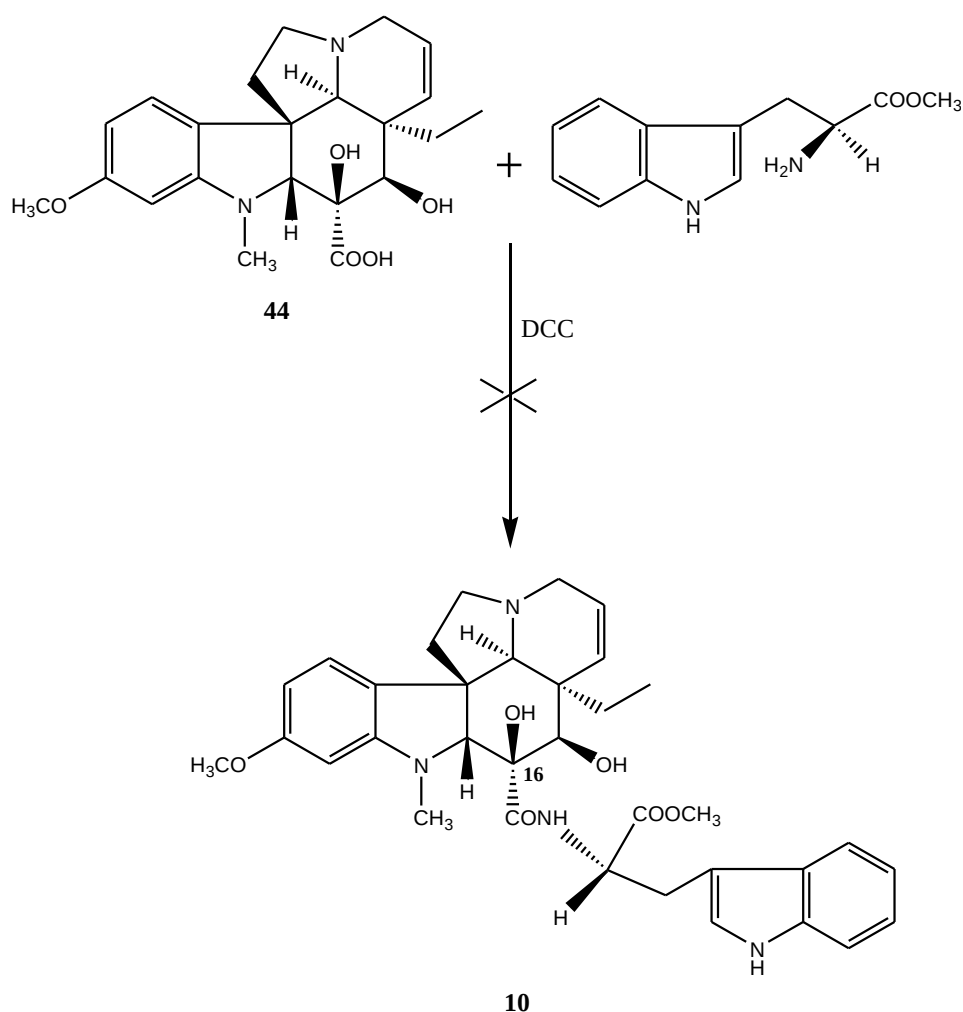


A feldolgozást követően egy keveréket kaptunk, amelyet vékonyréteg kromatográfiás módszerrel választottunk el. A keveréknek csak az egyik komponensét, egy ketont (**43**) sikerült tisztán izolálni (5,9%), a többi komponenst keverékek formájában kaptuk vissza (vindolin, 10-brómvindolin, 17-dezacetilvindolin, 10-bróm-17-dezacetilvindolin). Hasonló keton képződésére az irodalomban is találtunk példát. [30]



43

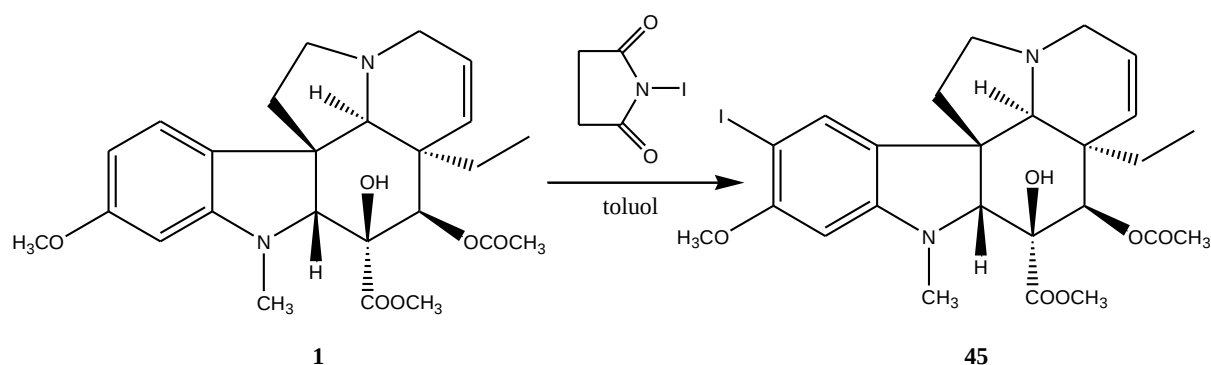
3. Más kapcsolási módszer alkalmazása: A fő problémát a kapcsolás során az azidálási reakció körülményei okozták, mivel a 10-es helyen helyettesítetlen vegyület nitrozálódik. Ennek elkerülése végett felmerült a kutatócsoportban más kapcsolási módszer kipróbálása. A vindolin-karbonsavat (**44**) és a sósavas sójából felszabadított (L)-triptofán-metilésztert diciklohexil-karbodiimid segítségével reagáltattuk. A vindolin karbonsavját (**44**) feloldottuk diklórmétánban, majd kevertetés közben hozzáadtuk az (L)-triptofán-metilésztert és a diciklohexil-karbodiimidet. A reakció nem indult be szobahőfokon, így melegítettük az elegyet, de a sztérikus gátlás miatt magasabb hőmérsékleten se ment végbe a reakció. A kiindulási vegyületet kaptuk vissza.



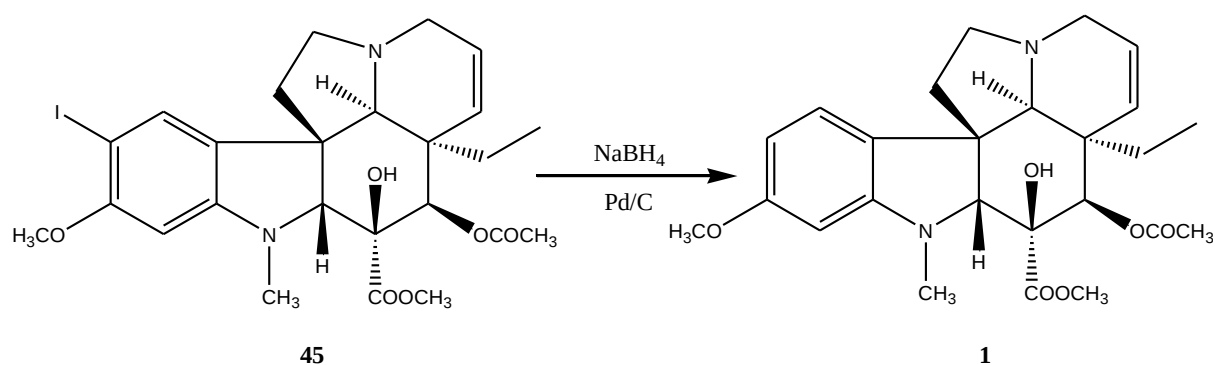
Mivel a brómot az előzőekben ismertetett módszerekkel nem sikerült eltávolítani a modellvegyületről, ezért új modellvegyületet választottunk.

Irodalmi adatok szerint az általunk használt reakciókörülmények között a 10-klórvindolinról a klór nem vagy csak nagyon nehezen távolítható el [31], így a 10-jódvindolinra (**45**) esett a választás.

A 10-jódvindolint (**45**) vindolinból (**1**) kiindulva N-jód-szukcinimid segítségével állítottuk elő. A vindolint (**1**) feloldottuk toluolban, majd kevertetés közben hozzáadtuk az N-jód-szukcinimidet és 5 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten [26].

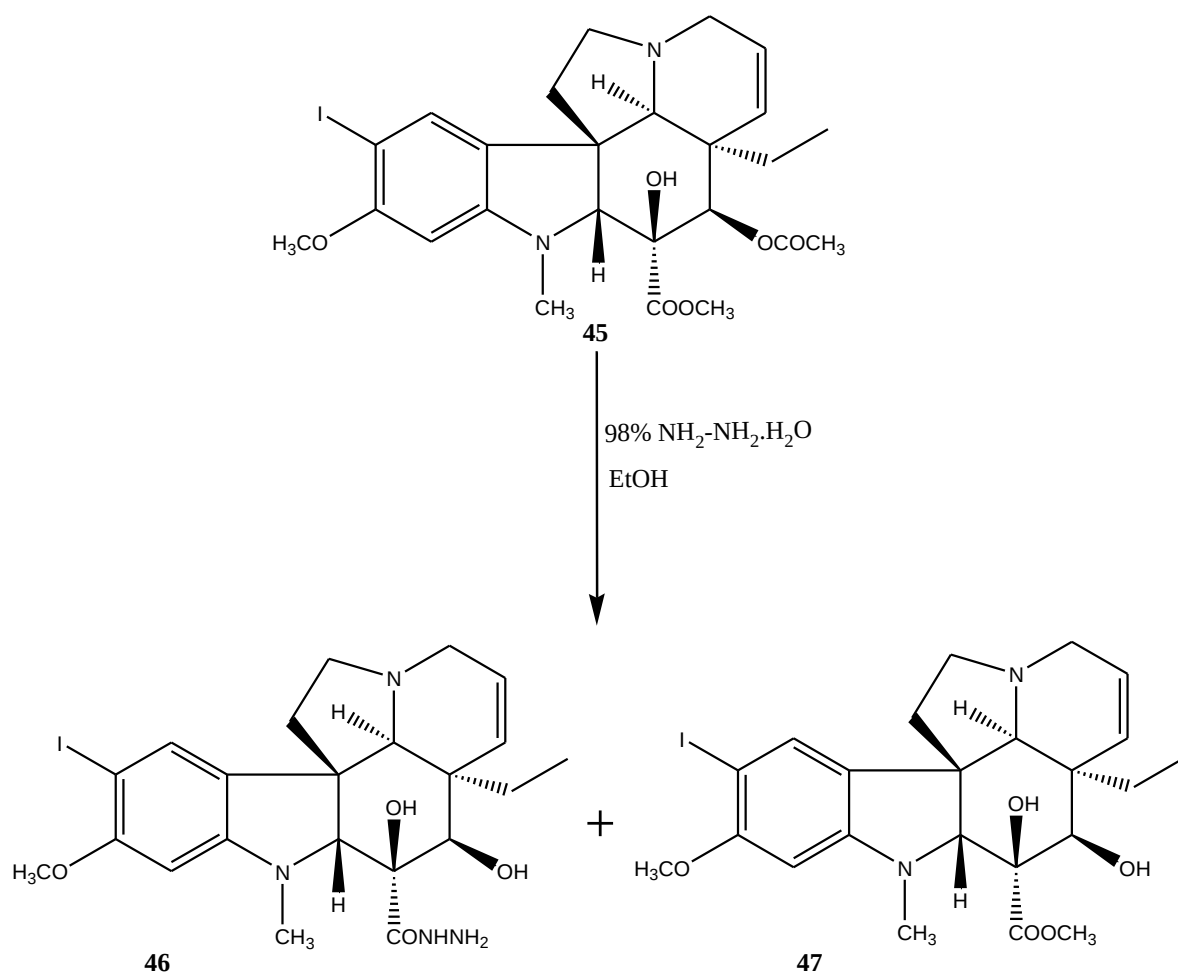


A következő lépés a hidrogenolízis. A 10-jódvindolint (**45**) feloldottuk diklórmetán és metanol 1:1 arányú elegyében és 10°C-on keverés közben hozzáadtuk a csontszenes palládium katalizátort és a nátrium-borohidridet. 15 perc után pár csepp ecetsavval kezeltük a reakcióelegyet, a katalizátort kiszűrtük és vizes ammóniával lúgosítottuk. Ily módon sikerült eltávolítani a jódot a kettőskötés telítődése nélkül.



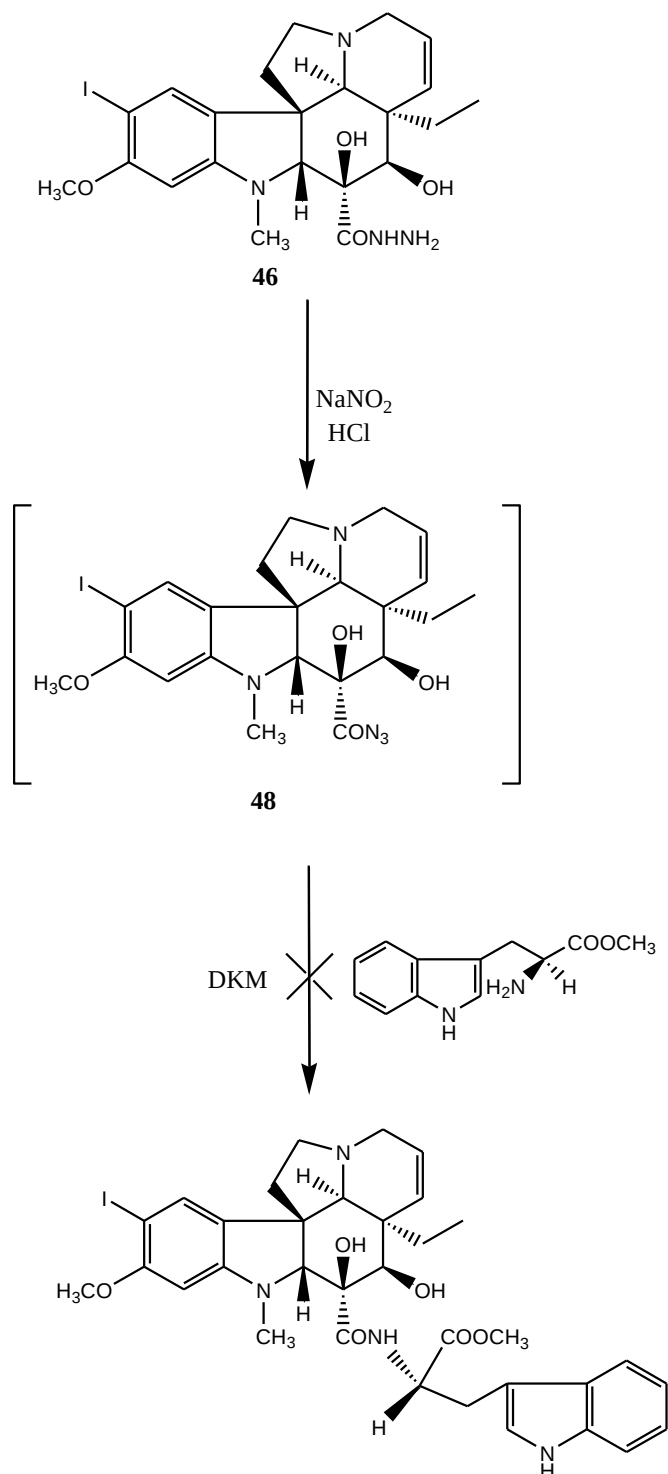
A következő lépések során a brómmal védett vindolinszármazék analógiájára célul tűztük ki a 10-jódvindolin-17-dezacetil-16-(L)-triptofán-metilészter előállítását, majd e vegyületből a jód eltávolítását.

Az első lépésben a 10-jódvindolint (**45**) feloldottuk etanolban, majd hozzáadtuk a hidrazin-hidrátot és 60°C-on 24 órán keresztül kevertettük. A feldolgozás során vízre öntöttük, diklórmetánnal extraháltuk és vékonyréteg kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Két vegyület keletkezett, a 10-jód-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazid (**46**) és a 10-jód-17-dezacetilvindolin (**47**).



A kapott 10-jód-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazidot (**46**) feloldottuk metanolban és sósavat adtunk hozzá. Az így kapott elegyet lehűtöttük -12°C -ra és kevertetés közben hozzáadtuk a nátrium-nitritet és 10 percig ezen a hőfokon kevertettük tovább. Nátrium-hidrogénkarbonát adagolásával a pH-t 8 és 8,5 közötti értékre állítottuk be, majd feldolgoztuk a reakcióelegyet.

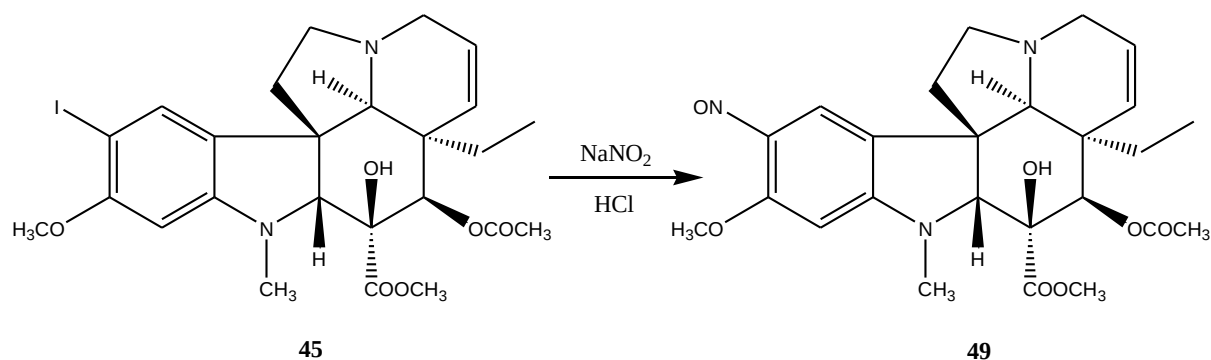
A keletkezett savazid (**48**) diklórmetános oldatához hozzáadtuk a sósavas sójából felszabadított (L)-triptofán-metilészter diklórmetános oldatát és 4°C -on 1 hétig állni hagytuk.



A feldolgozást követően nem tudtunk azonosítható terméket izolálni, így a reakciót a modellvegyületen azonos reakciókörülmények között megismételtük, vizsgálva azt, hogy nem történik-e valamilyen reakció a jód szubsztituens és a NaNO₂ között.

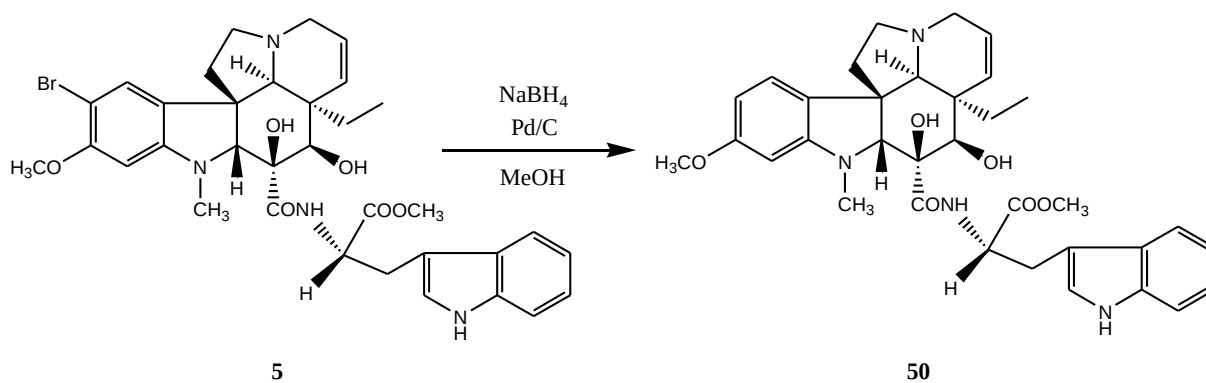
Így a 10-jódvindolint (**45**) hasonló reakciókörülményeknek alávétve feloldottuk metanolban és sósavat adtunk hozzá. Az elegyet lehűtöttük -12°C-ra és hozzáadtuk a nátrium-nitritet. 10 percen keresztül -12°C-on kevertettük, nátrium-hidrogénkarbonáttal beállítottuk a

pH-t 8 és 8,5 közé és feldolgoztuk a reakcióelegyet. Az így kapott keverék komponenseit vékonyréteg kromatográfiával választottuk szét. Több bomlástermék mellett egy tisztán izolált komponenst találtunk, a 10-nitrozovindolint (**49**). Ez azt igazolja, hogy a 10-jód-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazid jódatomja nátrium-nitrit és sósav hatására feltehetőleg *ipso*-szubsztitúció során nitrozocsoportra cserélődik ki, tehát ezen reakciókörülmények között a savazid nem állítható elő. A kutatócsoportban korábban már előállították ezt (**49**) a vegyületet [28].



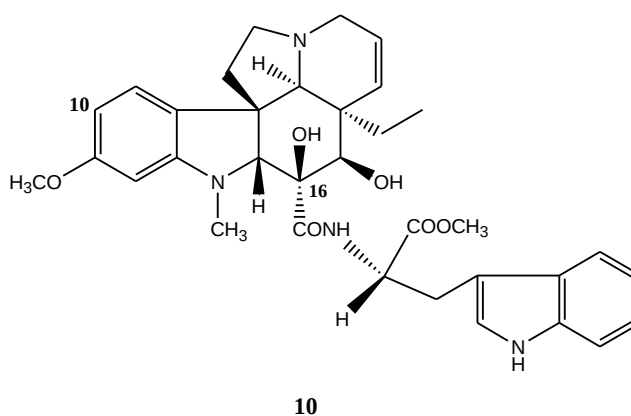
Miután a 10-bróm-vindolin (**39**) metanolban végzett nátrium-bórhidrides redukciója során nemcsak a brómot sikerült eltávolítani, hanem a 14,15-kettőskötés is telítődött (16. old.) valamint a kutatócsoportban előállított (L)- illetve (D)-triptofán-metilészterrel kapcsolt 10-bróm-14,15-dihidro-17-dezacetilvindolinok (**37** és **38**; ld. 12. old.) hatásosnak bizonyultak, célul tűztük ki a 10-es helyen helyettesítetlen (L)-triptofán-metilészterrel összekapcsolt dihidrovindolin-származék (**50**) előállítását.

A fent ismertetett módon előállított 10-brómvindolin-17-dezacetil-16-triptofán-metilésztert (**5**) feloldottuk metanolban, majd 10 °C-on kevertetés közben hozzáadtuk a csontszén palládium katalizátort. Ezután argon alatt beadagoltuk a nátrium-borohidridet. Fél óra kevertetés után a reakcióelegyet pár csepp ecetsavval kezeltük, a katalizátort kiszűrtük és az oldatot vizes ammóniával lúgosítottuk. A terméket vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk.



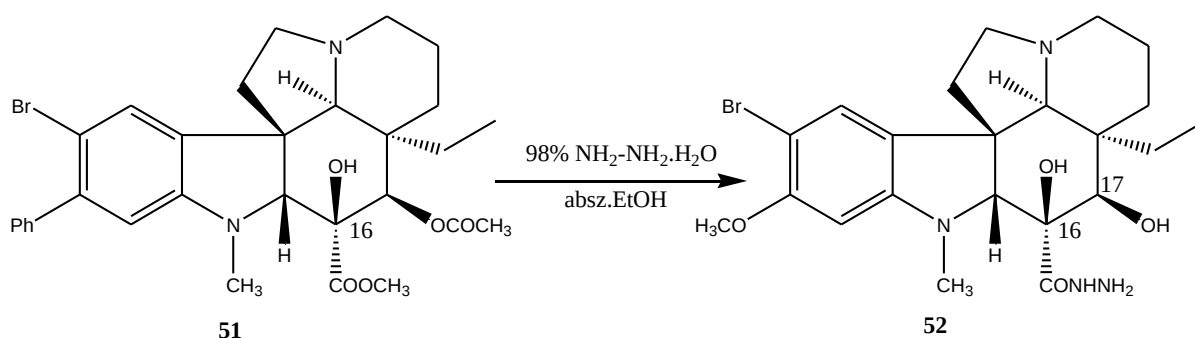
A kapott vegyület nem a várt dihidro-származék, hanem a 14,15-ös helyen telítetlen származék (**10**) volt. Elképzelhető egy olyan konformer, amelyben a 14,15-ös helyzetű kettőskötés a nagy térkitöltésű triptofán-metilészter szterikus gátlása miatt nem telítődik, ennek vizsgálata folyamatban van.

Így viszont sikerült az eddig „lead” molekulának tekintett molekula (**5**) 10-es helyen bróm-helyettesítőt nem tartalmazó származékát előállítani, ami értékes adatokat szolgáltat a szerkezet-hatás vizsgálata során.

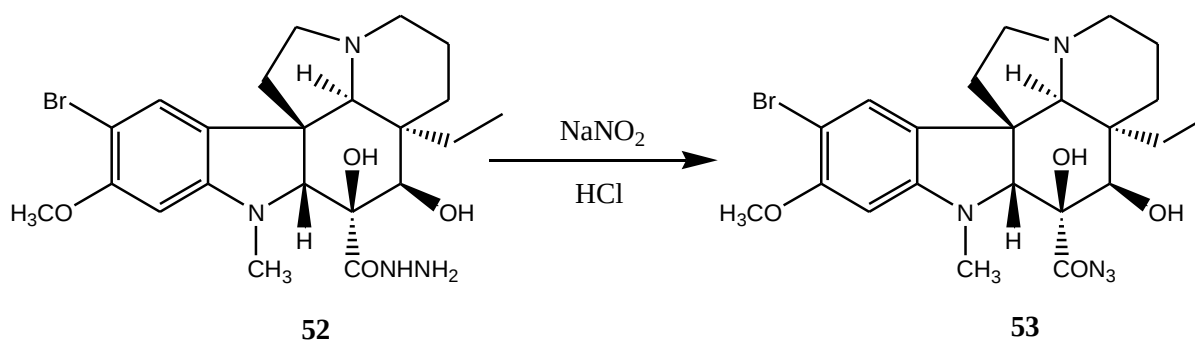


A várt dihidro-vegyülethez végül is a már korábban előállított [32] 10-bróm-14,15-dihidroszármazékból kiindulva az általunk már többször alkalmazott azidos kapcsolás segítségével jutottunk el.

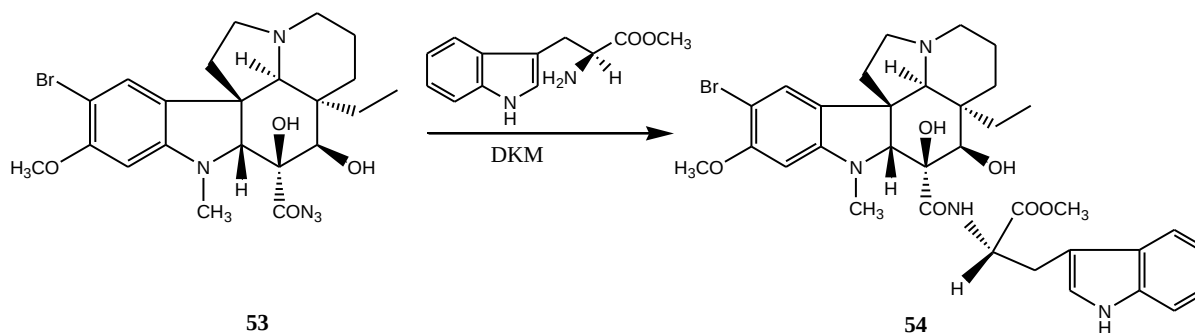
A 10-bróm-14,15-dihidrovindolint (**51**) feloldottuk absz. etanolban, majd 98%-os hidrazin-hidrátot adtunk hozzá és 24 órán keresztül 60°C-on kevertettük, majd vízre öntöttük, a kivált terméket leszűrtük és vékonyréteg kromatográfiás módszerrel tisztítottuk, 70 %-os termeléssel sikerült kinyerni a végterméket (**52**).



Ezt követően a 10-bróm-17-dezacetil-14,15-dihidrovindolin-16-savhidrazidot (**52**) az L-triptofán- metilészterrel kapcsoltuk össze. A 16-os helyzetű karbonilcsoportot a kapcsolás előtt aktiválni kell, ezért savaziddá alakítottuk. A savhidrazidot (**52**) feloldottuk metanolban, sósavatadtunk hozzá és -12°C -ra hűtöttük le. Az elegyhez hozzáadtuk a nátrium-nitritet és 10 percig -12°C -on kevertettük. A 10 perc letelte után nátrium-hidrogénkarbonáttal beállítottuk a pH-t 8 és 8,5 közötti értékre.

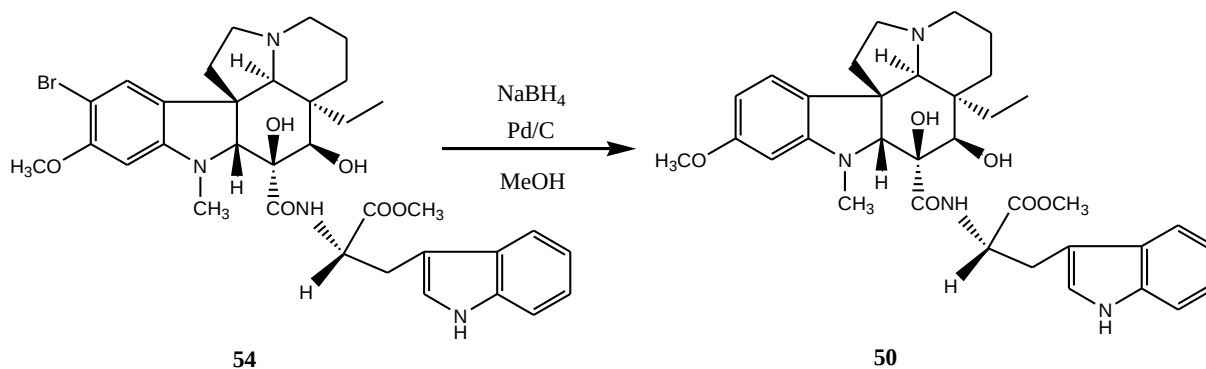


A keletkezett azid (**53**) diklórmetános oldatához a sósavas sójából felszabadított (L)-triptofán-metilészter diklórmetános oldatátadtuk és 4°C -on 1 hétig állni hagytuk.

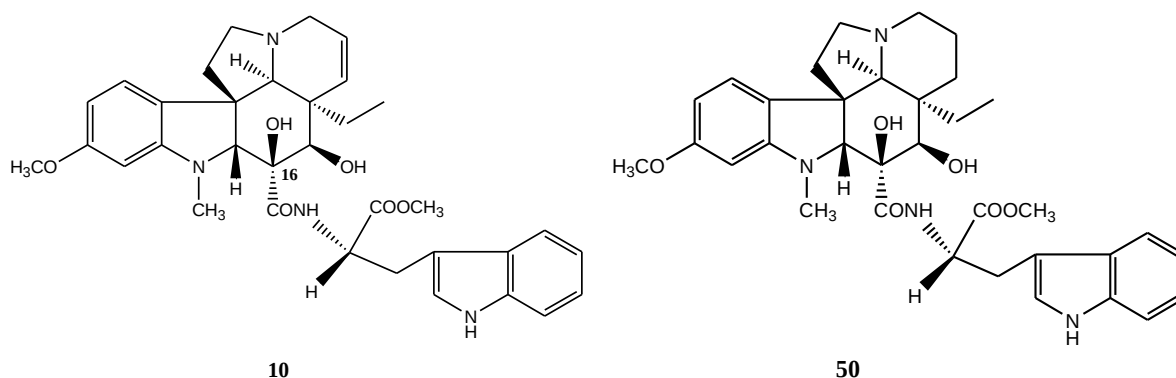


Az így keletkezett vegyületet (**54**) feloldottuk metanolban, majd 10°C -on kevertetés közben hozzáadtuk a csontszén palládium katalizátort. Ezután argon alatt beadagoltuk a nátrium-borohidridet. Fél óra kevertetés után a reakcióelegyet pár csepp ecetsavval kezeltük, a

katalizátort kiszűrtük és az oldatot vizes ammóniával lúgosítottuk. A terméket **(50)** vékonyréteg-kromatográfias módszerrel tisztítottuk.



Így eljutottunk azokhoz a tervezett származékokhoz **(10,50)**, melyeknek vindolin analogonjai a korábbi vizsgálatok során hatásosnak bizonyultak.

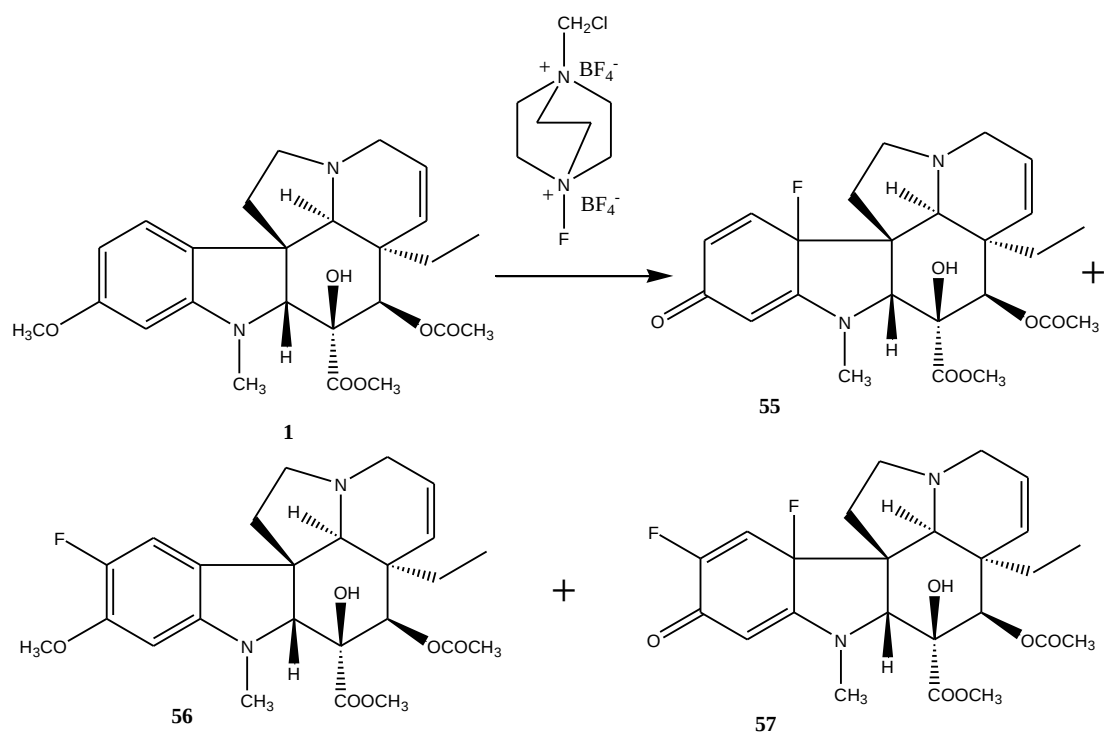


Az általunk előállított **10** és **50** vindolinszármazékok humán leukémia sejten történt előzetes farmakológiai vizsgálata során jelentős dagantellenes hatást mutattak; IC_{50} **10**: 54,3 μM , IC_{50} **50**: 27,5 μM . A vizsgálatokat Hudecz Ferenc Professzor Úr és kutatócsoportja (MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport) végezte.

A további kísérletek is a 10-es helyen halogénnel helyettesített vindolin-származékokra irányultak. A fluor tartalmú származékok biológiai aktivitása jelentősen eltérhet az eredeti molekuláétól, mivel a fluor hatására nő a molekula lipofilitása, mely biztosítja a jobb hatóanyagkötődést, valamint javítja a transzporttulajdonságokat. Ezek a származékok biológiailag nehezebben oxidálhatóak, így a metabolizmus lassabb, mint a fluort nem tartalmazó származék esetén.

A vindolint **(1)** feloldottuk acetonitrilben, majd argon alatt Selectfluorral reagáltattuk. 2 óra kevertetés után jégre öntöttük, diklórmétánnal és nátrium-hidrogénkarbonáttal extraháltuk. A feldolgozást követően vékonyréteg kromatográfias módszerrel tisztítottuk. A kromatografálás során tisztán izoláltuk az **55** kinoidális szerkezetű terméket, valamint egy

keveréket is elválasztottunk, amely tartalmazott még további két fluor-származékot (56, 57), amelyeket azonban nem sikerült egységesen izolálni.



A fluorvegyületekkel kapcsolatos kutatásaink jelenleg is folyamatban vannak.

5. Kísérleti rész

Az olvadáspontokat nem korrigáltuk. Az IR színeképek Zeiss IR 75 és 80 készülékeken, a ^1H - és a ^{13}C -NMR spektrumok Varian INOVA-300, Varian INOVA 500 és Varian VNMR-500 típusú készülékeken, a tömegspektrumok pedig VG-Trio-2 és Finnigan MAT 95SQ tömegspektrométereken készültek. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) lapokon végeztük. Az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz Silicagel 60 (Merck) töltetet használtunk. Az eluáló oldószereket az egyes reakcióknál adjuk meg. A kromatográfiás lapok előhívása UV fényben és jódgőz alkalmazásával történt. Az NMR és tömegspektrumok felvétele a Richter Gedeon Rt-ben történt és az értékelésüket ifj. Dr. Szántay Csaba, a kémiai tudomány doktora és munkatársai végezték.

14,15-Dihidrovindolin (42)

300 mg 10-brómvindolint (**39**) (0,56 mmol) feloldottunk 15 ml metanolban, az oldatot lehűtöttük 10°C-ra és hozzáadtunk a 0,46g csontszén-palládium katalizátort. Ezután argon alatt keverés közben 0,32g nátrium-borohidridet adagoltunk be. Az elegyet 30 percen keresztül kevertettük, majd a reakcióelegyet pár csepp ecetsavval kezeltük, a katalizátort kiszűrtük, az oldatot vizes ammóniával lúgosítottuk. Ezután az elegyet 3x20ml diklórmétánnal extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószert kiszűrtük és az elegyet bepároltuk. 128 mg terméket (**42**) kaptunk (49,8%), amely megegyezett a kutatócsoportban korábban előállított vegyülettel.

10-Brómvindolin redukciója butil-lítiummal

500 mg 10-brómvindolint (**39**) (0,934 mmol) feloldottunk 20 ml tetrahidrofuranban. Az elegyet lehűtöttük 0°C-ra. Kevertetés közben egy szeptumon keresztül beinjekciózunk 1 ml butil-lítiumot (2,5 M, hexánban) és az elegyet 1 órán keresztül 0°C-on tovább kevertettük. Ezután hozzáadtunk 30 ml tömény ammónium-kloridot. A reakcióelegyet 4x20 ml diklórmétánnal extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószert leszűrtük és az elegyet bepároltuk. A maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfia (DKM:MeOH 20:1) segítségével tisztítva 25mg (5,86%) terméket(**43**) kaptunk. A többi fázisból nem volt egységes anyag izolálható, keverékeket tartalmazott.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0,39 (t, 3H, H-18); 0,87 (t, 3H, COCH₂CH₂CH₂-CH₃); 0,94 (m, 1H, H_x-19); 1,30 (m, 2H, COCH₂CH₂-CH₂); 1,36 (m, 1H, COCH₂-CH₂); 1,48 (m, 1H, H_y-19); 1,50 (m, 1H, COCH₂-CH₂); 1,84 (s, 3H, OCOMe); 2,24 (m, 2H, H-5); 2,49 (s, 3H, N-CH₃); 2,50 (m, 1H, H_x-6); 2,55 (m, 1H, COOCH₂); 2,61 (s, 1H, H-21); 2,80 (dt, 1H, H_x-3); 2,86 (ddd, 1H, COOCH₂); 3,31 (td, 1H, H_y-6); 3,50 (m, 1H, H_y-3); 3,59 (s, 1H, H-2); 3,70 (s, 3H, ArOMe); 5,05 (ddd, 1H, H-15); 5,24 (s, 1H, H-17); 5,82 (ddd, 1H, H-14); 6,16 (d, 1H, ArH-12); 6,26 (dd, 2H, ArH-10); 7,04 (d, 1H, ArH-9); 9,00 (s, 1H, OH-16)

¹³C NMR (MHz, DMSO-d₆): 7,6 (C-18); 13,9 (COCH₂CH₂-CH₂-CH₃); 20,7 (OCO-Me); 21,9 (COCH₂CH₂-CH₂-CH₃); 25,3 (COCH₂-CH₂-C₂H₅); 30,4 (C-19); 36,9 (CO-CH₂-C₃H₇); 38,7 (N-Me); 42,3 (C-20); 44,1 (C-5); 50,6 (C-3); 51,3 (C-6); 52,4 (C-7); 55,1 (Ar-OMe); 66,7 (C-21); 76,0 (C-17); 82,2 (C-16); 82,4 (C-2); 95,4 (C-12); 104,5 (C-10); 123,1 (C-9); 124,4 (C-14); 125,6 (C-8); 130,1 (C-15); 153,7 (C-13); 160,6 (C-11); 170,0 (OCO-Me) 211,8 (CO-C₄H₉)

10-Jód-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazid előállítás (46)

Hőmérővel ellátott kétnyakú gömblombikba bemértünk 2,5 g (4,29mmol) 10-jódvindolint feloldottunk 26 ml absz. etanolban, majd kevertetés közben hozzáadtuk a 26 ml 98%-os hidrazin-hidrárt majd argon alatt 60°C-on kevertettük 24 órán keresztül. A reakcióelegyet 140 ml vízre öntöttük, majd 5x140 lm diklórmétánnal extraháltuk. A szerves fázist 140 ml vízzel, majd 80 ml telített sóoldattal mostuk. A diklórmétános oldatot magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószerrel leszűrtük és szárazra pároltuk. A terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfia segítségével diklórmétán:metanol 20:1 arányú elegyében megtisztítottuk. A kapott termék (46) 590 mg (26%). Emellett még egy vegyületet, a 10-jód-17-dezacetilvindolint (47) is sikerült izolálni, ennek tömege 529 mg (23%).

10-Jód-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazid (46):

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0,59 (t, 3H, H-18); 0,87 (m, 1H, H_x-19); 1,32 (m, 1H, H_y-19); 2,09 (m, 2H, H-5); 2,56 (m, 1H, H_x-6); 2,64 (s, 1H, H-21); 2,68 (s, 3H, N-CH₃); 2,80 (dt, 1H, H_x-3); 3,20 (m, 1H, H_y-6); 3,33 (m, 1H, H_y-3); 3,42 (, 1H, H-2); 3,84 (d, 1H, H-17); 3,78 (s, 3H, Ar-OCH₃); 3,91 (d, 1H, 17-OH); 4,25 (sbr, 2H, CONH-NH₂); 5,52 (ddd, 1H, H-15); 5,75 (ddd, 1H, H-14); 6,21 (s, 1H, H-12); 7,37 (s, 1H, H-9); 8,57 (sbr, 1H, 16-OH); 8,82 (sbr, 1H, CO-NH-NH₂)

¹³C NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,6 (C-18); 32,0 (C-19); 37,9 (C-NMe); 42,2 (C-20); 44,5 (C-5); 50,4 (C-6); 50,5 (C-3); 51,9 (C-7); 56,3 (Ar-OMe); 67,1 (C-21); 69,2 (C-10); 73,0 (C-17); 79,4 (C-16); 83,9 (C-2); 93,0 (C-12); 122,7 (C-14); 127,7 (C-8); 131,5 (C-15); 131,7 (C-9); 154,0 (C-13); 158,2 (C-11); 171,3 (CO)

10-Jód-17-dezacetilvindolin (47):

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0,60 (t, 3H, H-18); 0,85 (m, 1H, H_x-19); 1,30 (m, 1H, H_y-19); 2,11 (m, 2H, H-5); 2,57 (m, 1H, H_x-6); 2,64 (s, 3H, N-Me); 2,70 (s, 1H, H-21); 2,81 (dt, 1H, H_x-3); 3,22 (m, 1H, H_y-6); 3,33 (m, 1H, H_y-3); 3,51 (s, 1H, H-2); 3,66 (s, 3H, COOMe); 3,77 (d, 1H, H-17); 3,78 (s, 3H, Ar-OMe); 4,27 (d, 1H, 17-OH); 5,51 (ddd, 1H, H-15); 5,76 (ddd, 1H, H-14); 6,25 (s, 1H, H-12); 7,41 (s, 1H, H-9); 8,28 (s, 1H, 16-OH)

¹³C NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,6 (C-18); 32,0 (C-19); 38,0 (N-Me); 42,5 (C-20); 44,2 (C-5); 50,4 (C-6); 50,5 (C-3); 51,6 (CO-OMe); 52,0 (C-7); 56,3 (Ar-OMe); 66,8 (C-21); 70,1 (C-10); 73,3 (C-17); 80,3 (C-16); 83,0 (C-2); 93,5 (C-12); 123,0 (C-14); 127,7 (C-8); 131,3 (C-15); 131,9 (C-9); 153,9 (C-13); 158,2 (C-11); 172,4 (CO)

10-Jódvindolin (45) redukciója:

155 mg (0,266 mmol) 10-jódvindolint (**45**) feloldottunk 5 ml diklórmétán:metanol 1:1 arányú elegyében és 10 °C-on hozzáadtuk a 0,22 g csontszenes palládium katalizátort. Argon alatt 0,152 g (4 mmol) nátrium-borohidridet adagoltunk az elegyhez kevertetés közben. 15 perc után a reakcióelegyet pár csepp ecetsavval kezeltük (savas pH eléréséig), a katalizátort kiszűrtük és az oldatot vizes ammóniával lúgosítottuk. A kapott elegyet 3x20 ml diklórmétánnal extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószerrel lesűrtük és az oldószerrel vákuumban elpárologtattuk. A terméket preparatív vékonyrétegkromatográfiával tisztítottuk, így 107 mg (88,1%) az izolált vindolinnal (**1**) azonos anyagot kaptunk.

17-Dezacetilvindolin-16-triptofán-metilészter előállítása (10)

2 nyakú gömblombikba bemértünk 126 mg (0,186 mmol) 10-brómvindolin-17-dezacetil-16-triptofán-metilésztert (**5**) és feloldottuk 5 ml metanolban. 10 °C-on kevertetés közben hozzáadtunk 150 mg csontszenes palládium katalizátort. Ezután argon alatt beadagoltunk 424

mg (11,2 mmol) nátrium-borohidridet. Fél órán keresztül 10 °C-on kevertettük. A reakcióelegyet pár csepp ecetsavval kezeltük, a katalizátort kiszűrtük és az oldatot vizes ammóniával lúgosítottuk. Ezután az elegyet 3x20ml diklórmetánnal extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószerrel kiszűrtük és az elegyet szárazra pároltuk. Vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel (DKM:MeOH 10:1) tisztítva 66 mg (59%) terméket (**10**) kaptunk.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1,12 (t, 3H, H-18); 1,44 (m, 1H, H_x-19); 1,84 (m, 1H, H_y-19); 2,62(m, 2H, H-5); 3,05 (m, 1H, H_x-6); 3,12 (s, 3H, N-CH₃); 3,21 (dd, 1H, H-10'_x); 3,22 (s, 1H, H-21); 3,23 (dd, 1H, H-10'_y); 3,36 (ddd, 1H, H_x-3); 3,55 (s, 3H, Trp-COOCH₃) 3,80 (ddd, 1H, H_y-6); 3,91 (s, 1H, H-2); 3,95 (ddd, 1H, H_y-3); 4,24 (s, 3H, ArOMe); 4,42 (s, 1H, H-17); 4,63 (dt, 1H, H-11'); 6,07 (ddd, 1H, H-15); 6,38 (ddd, 1H, H-14); 6,60 (d,1H, ArH-12); 6,77 (dd, 2H, ArH-10); 6,98 (ddd, 1H, H-5'); 7,06 (ddd, 1H, H-4'); 7,26 (d, 1H, H-9'); 7,33 (d, 1H, H-3'); 7,46 (d, 1H, ArH-9); 7,51 (d, 1H, H-6'); 10,91 (d, 1H, H-1')

¹³C NMR (MHz, DMSO-*d*₆): 7,7 (C-18); 27,1 (C-10'); 32,8 (C-19); 39,3 (N-Me); 43,2 (C-20); 45,0 (C-5); 51,2 (C-3); 51,2 (C-6); 51,8 (Trp-CO-OCH₃); 52,6 (C-11'); 53,4 (C-7); 55,7 (Ar-OMe); 67,9 (C-21); 74,3 (C-17); 80,8 (C-16); 84,3 (C-2); 95,8 (C-12); 104,5 (C-10); 108,6 (C-8'); 111,4 (C-3'); 120,9 (C-4'); 118,2 (C-6'); 118,4 (C-5'); 123,8 (C-9); 124,1 (C-9'); 125,1 (C-14); 126,2 (C-8); 127,1 (C-7'); 130,8 (C-15); 136,0 (C-2');154,7 (C-13); 161,5 (C-11); 172,1 (Trp-CO-OCH₃); 173,9 (C(16)-CO)

14,15-Dihidro-17-dezacetilvindolin-16-triptofán-metilészter előállítása (**50**)

2 nyakú gömblombikba bemértünk 226 mg (0,331 mmol) 10-bróm-14,15-dihidrovindolin-17-dezacetil-16-triptofán-metilésztert (**54**) és feloldottuk 9 ml metanolban. 10 °C-on kevertetés közben hozzáadtunk 267 mg csontszénese palládium katalizátort. Ezután argon alatt beadagoltunk 755 mg (20 mmol) nátrium-borohidridet. Fél órán keresztül 10 °C-on kevertettük. A reakcióelegyet pár csepp ecetsavval kezeltük, a katalizátort kiszűrtük és az oldatot vizes ammóniával lúgosítottuk. Ezután az elegyet 3x20ml diklórmetánnal extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószerrel kiszűrtük és az elegyet szárazra pároltuk. Vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel (DKM:MeOH 10:1) tisztítva 102 mg (51%) terméket (**50**) kaptunk.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,56 (t, 3H, H-18); 0,60 (m, 1H, H_x-19); 0,74 (ddd, 1H, H_x-15); 0,96 (m, 1H, H_y-19); 1,49 (d, 1H, H_x-14); 1,89 (qt, 1H, H_y-14); 1,97 (m, 1H, H_x-6); 1,99

(s, 1H, H-21); 2,07 (dt, 1H, H_y-15); 2,14(m, 2H, H-5); 2,37 (m, 1H, H_x-3); 2,58 (s, 3H, N-CH₃); 3,04 (d, 1H, H_y-6); 3,10 (m, 1H, H_y-3); 3,27 (s, 1H, H-2); 3,68 (s, 3H, ArOMe); 3,77 (dd, 1H, H-10'_x); 3,86 (dd, 1H, H-10'_y); 4,13 (s, 3H, CO-OCH₃); 4,25 (d, 1H, H-17); 4,34 (d, 1H, OH-17); 5,28 (t, 1H, H-11'); 6,12 (d, 1H, ArH-12); 6,24 (dd, 2H, ArH-10); 6,93 (d, 1H, ArH-9); 7,56 (ddd, 1H, H5'); 7,66 (ddd, 1H, H-4'); 7,70 (s, 1H, H-9'); 7,93 (dt, 1H, H-3'); 8,05 (dt, 1H, H-6'); 9,4 (s, 1H, OH-16)

¹³C NMR (MHz, DMSO-*d*₆): 7,6 (C-18); 22,9 (C-14); 27,8 (C-10'); 29,9 (C-15); 34,6 (C-19); 39,4 (N-Me); 39,8 (C-20); 45,1 (C-5); 51,4 (C-6); 52,1 (C-3); 52,3 (C-7); 52,8 (Trp-CO-CH₃); 53,2 (C-11'); 55,0 (Ar-OMe); 70,3 (C-17); 75,5 (C-21); 79,2 (C-16); 85,1 (C-2); 95,6 (C-12); 104,2 (C-10); 109,3 (C-8'); 112,2 (C-3'); 119,0 (C-6'); 119,6 (C-5'); 122,3 (C-4'); 122,9 (C-9); 124,8 (C-9'); 127,6 (C-8); 127,8 (C-7'); 136,9 (C-2'); 154,7 (C-13); 160,2 (C-11); 173,3 (C(16)-CO); 173,5 (Trp-CO-CH₃); + triptofán rész

Vindolin fluorozása (55)

Gömblobbikba bemértünk 200 mg (0,44 mmol) vindolint és feloldottuk 4 ml acetonitrilben. Argon alatt hozzáadtunk 155 mg (0,44 mmol) Selectfluort. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőfokon kevertettük, majd jégre öntöttük. Ezután az elegyet 3x30 ml diklórmétánnal, majd 2x40 ml NaHCO₃-tal extraháltuk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószerrel kiszűrtük és az elegyet szárazra pároltuk. A terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottuk (DKM:MeOH 20:1), a főtermék mellett (55), egy keveréket is kaptunk, amelyben a kiindulási vindolinon kívül kimutattuk az 56 (15n/n%) és 57 (19n/n%) származékokat is.

55:

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,46 (t, 3H, H-18); 1,35 (m, 1H, H_x-19); 1,60 (m, 1H, H_y-19); 1,98 (s, 3H, OCOCH₃); 2,30 (m, 1H, H_x-6); 2,34(ddd, 2H, H_x-5); 2,38 (s, 1H, H-21); 2,39(ddd, 2H, H_y-5); 2,74 (s, 3H, N-CH₃); 2,77 (d, 1H, H_x-3); 3,24 (t, 1H, H_y-6); 3,47 (ddd, 1H, H_y-3); 3,73 (s, 3H, COOCH₃); 4,24 (s, 1H, H-2); 4,96 (s, 1H, H-17); 4,98 (ddd, 1H, H-15); 5,21 (br, 1H, ArH-12); 5,84 (ddd, 1H, H-14); 6,21 (ddd, 2H, ArH-10); 7,08 (dd, 1H, ArH-9); 8,24 (s, 1H, OH-16);

¹³C NMR (MHz, DMSO-*d*₆): 8,1 (C-18); 20,6 (OCOCH₃); 29,1 (C-5); 31,2 (C-19); 32,6 (N-Me); 43,3 (C-20); 50,3 (C-3); 51,4 (C-6); 52,5 (CO-OCH₃); 55,0 (C-7); 62,2 (C-21); 74,3 (C-

17); 74,8 (C-2); 77,9 (C-16); 93,4 (C-12); 93,4 (C-8); 124,1 (C-14); 129,4 (C-15); 131,3 (C-9); 135,1 (C-10); 163,1 (C-13); 183,7 (C-11); 170,2 (OCOCH₃); 170,8 (CO-OCH₃)

56:

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,46 (t, 3H, H-18); 1,35 (m, 1H, H_x-19); 1,60 (m, 1H, H_y-19); 1,98 (s, 3H, OCOCH₃); 2,30 (m, 1H, H_x-6); 2,34(ddd, 2H, H_x-5); 2,38 (s, 1H, H-21); 2,39(ddd, 2H, H_y-5); 2,58 (s, 3H, N-CH₃); 2,77 (d, 1H, H_x-3); 3,24 (t, 1H, H_y-6); 3,47 (ddd, 1H, H_y-3); 3,73 (s, 3H, COOCH₃); 3,78 (s, 3H, ArOMe); 4,24 (s, 1H, H-2); 4,96 (s, 1H, H-17); 4,98 (ddd, 1H, H-15); 6,49 (d, 1H, ArH-12); 5,84 (ddd, 1H, H-14); 7,14 (d, 1H, ArH-9); 8,24 (s, 1H, OH-16);

¹³C NMR (MHz, DMSO-*d*₆): 8,1 (C-18); 20,6 (OCOCH₃); 29,1 (C-5); 31,2 (C-19); 38,8 (N-Me); 43,3 (C-20); 50,3 (C-3); 51,4 (C-6); 52,5 (CO-OCH₃); 55,0 (C-7); 62,2 (C-21); 74,3 (C-17); 74,8 (C-2); 77,9 (C-16); 96,1 (C-12); 110,3 (C-9); 124,1 (C-8); 124,1 (C-14); 129,4 (C-15); 146,1 (C-10); 148,0 (C-11); 148,6 (C-13); 170,2 (OCOCH₃); 170,8 (CO-OCH₃)

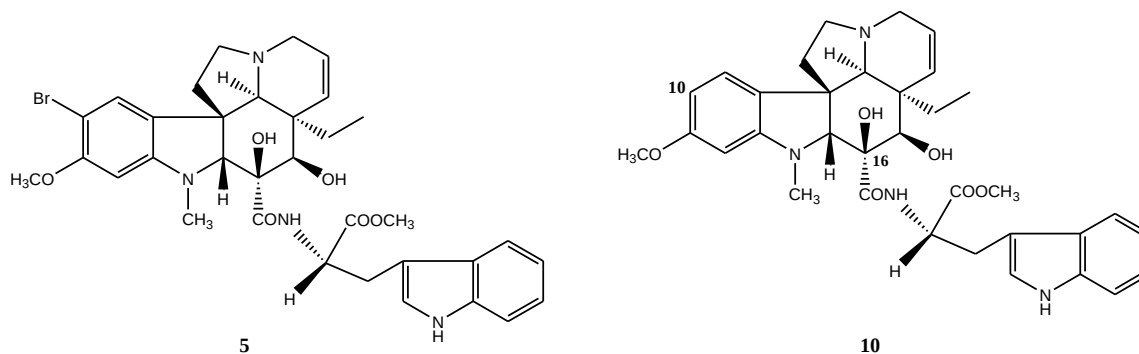
57:

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 0,46 (t, 3H, H-18); 1,35 (m, 1H, H_x-19); 1,60 (m, 1H, H_y-19); 1,98 (s, 3H, OCOCH₃); 2,30 (m, 1H, H_x-6); 2,34(ddd, 2H, H_x-5); 2,38 (s, 1H, H-21); 2,39(ddd, 2H, H_y-5); 2,77 (d, 1H, H_x-3); 2,78 (s, 3H, N-CH₃); 3,24 (t, 1H, H_y-6); 3,47 (ddd, 1H, H_y-3); 3,73 (s, 3H, COOCH₃); 4,24 (s, 1H, H-2); 4,96 (s, 1H, H-17); 4,98 (ddd, 1H, H-15); 5,33 (d, 1H, ArH-12); 5,84 (ddd, 1H, H-14); 6,91 (dd, 1H, ArH-9); 8,24 (s, 1H, OH-16);

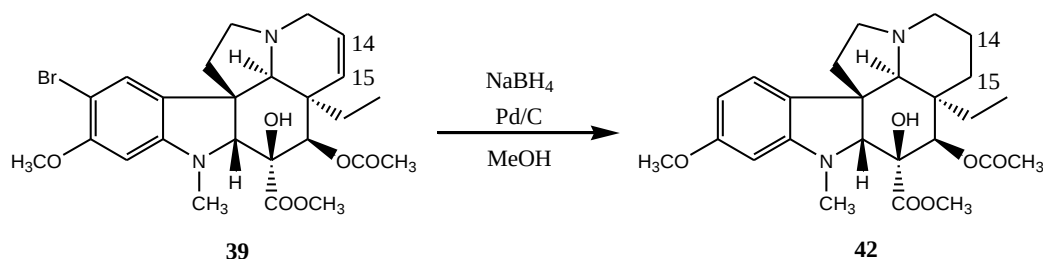
¹³C NMR (MHz, DMSO-*d*₆): 8,1 (C-18); 20,6 (OCOCH₃); 29,1 (C-5); 31,2 (C-19); 33,1 (N-Me); 43,3 (C-20); 50,3 (C-3); 51,4 (C-6); 52,5 (CO-OCH₃); 55,0 (C-7); 62,2 (C-21); 74,3 (C-17); 74,8 (C-2); 77,9 (C-16); 92,3 (C-12); 96,4 (C-8); 107,6 (C-9); 124,1 (C-14); 129,4 (C-15); 157 (C-10); 163,6 (C-13); 170,2 (OCOCH₃); 170,8 (CO-OCH₃); 174,9(C-11)

6.Összefoglalás

A triptofánnal összekapcsolt jelentős daganatellenes hatású vindolinszármazékok (pl. 5) kutatása során a szerkezet-hatás tanulmányozása céljából feladatom olyan új vindolinszármazékok szintézise volt, melyek az aromás gyűrűn nem tartalmaznak halogén helyettesítőt (10). Ebből a célból kísérleteket végeztem a vindolin 10-es helyzetében védőcsoport-funkciót képviselő különféle halogén-helyettesítők eltávolítására.

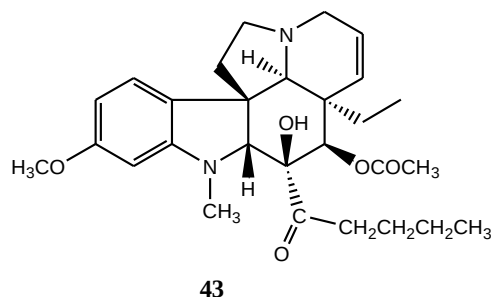


Modellvegyületként a 10-brómvindolint (39) alkalmaztuk, amelyet metanol és diklórmetán elegyében, Pd/C katalizátor jelenlétében NaBH₄-del redukáltuk. Ilyen körülmények között a brómot nem tudtuk eltávolítani a molekuláról, ezért ezt a reakciót megismételtük diklórmetán nélkül, tisztán metanolos közegben is. Ezzel a módszerrel már sikerült eltávolítani a 10-es helyzetben védőcsoportként funkcionáló brómot, de emellett a 14,15-ös helyzetben lévő kettőskötés is telítődött, így a várt vindolin helyett a 14,15-dihidrovindolin (42) keletkezett.



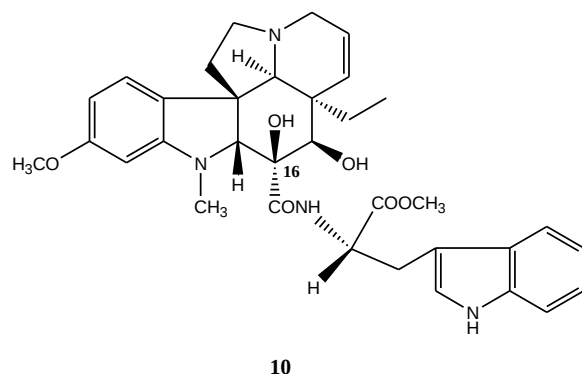
A további kísérletek is a bróm eltávolítására irányultak, oly módon, hogy a kettőskötés ne telítődjön. Fémorganikus vegyületek víz hatására könnyen hidrolizálnak, így a halogénnel helyettesített vegyületből megfelelő körülmények között előállítható a 10-es helyzetben nem halogénezett vindolinszármazék. A 10-brómvindolint (39) tetrahidrofuránban, a megfelelő mennyiségű magnéziummal kezelve a reagenst vízzel megbontottuk, de a kiindulási anyagot kaptuk vissza. Ugyanezen elv alapján a 10-brómvindolint (39) tetrahidrofuránban butil-

lítiummal is reagáltattuk. A kapott terméknek csak az egyik komponensét, egy ketont (**43**) sikerült tisztán izolálni.

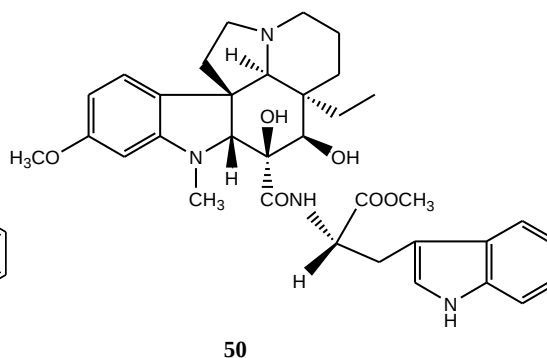


A brómot az előzőekben ismertetett módszerekkel nem sikerült eltávolítani a modellvegyületről, ezért új modellvegyületet választottunk, a 10-jódvindolint (**45**). Kísérleteink e vegyület alkalmazásával sem vezettek eredményre.

Redukciós módszerünkkel előállítottuk a 10-es helyen brómot nem tartalmazó 14,15-ös helyen telítetlen származékot (**10**). A megfelelő telített vindolinszármazékot (**50**) az eddig alkalmazott azidos kapcsolás módszerével szintetizáltuk.



IC_{50} : 54,3 μ M



IC_{50} : 27,5 μ M

A vegyületek jelentős daganatellenes hatást mutattak.

A következő kísérletek a 10-es helyen fluorozott származékok előállítására irányultak, melyek során új kinoidális szerkezetű fluorszármazékokat (**55**, **56**, **57**) izoláltunk.

7. Irodalomjegyzék

- [1] *The Alkaloids*, Vol. 37., Antitumor Bisindole Alkaloids from *Catharantus roseus* (L.). Ed.: Arnold Brossi, Academic Press, Inc. 1990.
- [2] Szabó, L., Szántay, Cs., Baitz-Gács, E., Mák, M.: *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36 (29), 5265-5266
- [3] Belg. Pat. 889,990 A1 820,217 (Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.), *Chem. Abstr.*, **1982** 97, 216542
- [4] Eur. Pat. 205,169 A2 861,217 (Szántay Cs., Szabó L., Honthy K., Keve T., Ács T., Eckhardt S., Sugar J., Somfai Zs., Ivan E., Kneffel Z.), *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 23569
- [5] Szántay, Cs., Bölcskei, H., Baitz-Gács, E., Keve, T.: *Tetrahedron*, **1990**, 46, 1687-1710
- [6] Szántay, Cs., Bölcskei, H., Baitz-Gács, E.: *Tetrahedron*, **1990**, 46, 1711-1732
- [7] Bölcskei, H., Baitz-Gács, E., Szántay, Cs.: *Tetrahedron Letters*, **1990**, 30, 7245-7248
- [8] Szántay, Cs. Jr., Balázs, M., Bölcskei, H., Szántay, Cs.: *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1265-1274
- [9] Szántay Cs., Kalaus Gy., Bölcskei H., Moldvai I., Szántay Cs., Jr., Incze M., Kardos-Balogh Zs.: Synthetic Studies in the Alkaloid Field. Unexpected Reactions. *Advances in Natural Product Chemistry*, Ed.: Atta-úr-Rahman, **1992**, 221-237
- [10] Balázs, M., Szántay, Cs. Jr., Bölcskei, H., Szántay, Cs.: *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34, 4397-4398
- [11] Bölcskei, H., Baitz-Gács, E., Szántay, Cs.: *Natural Product Letters*, **1993**, 3, 183-188
- [12] Baitz-Gács, E., Bölcskei, H., Szántay, Cs.: *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1994**, 2, 213-218
- [13] Balázs, M., Szántay, Cs. Jr., Bölcskei, H., Szántay, Cs.: *Natural Product Letters*, **1994**, 4, 189-193
- [14] Bölcskei, H., Baitz-Gács, E., Szántay, Cs.: *Pure and Applied Chemistry*, **1994**, 66, 2179-2182
- [15] Jong-Keun, Son, Rosazza, J.O.N., Duffel, M.W.: *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1845-48
- [16] Szántay Csaba és kutatócsoportja: nem közölt eredmények

- [17] Gorka-Kereskényi, Á., Szabó, L., Hazai, L., Lengyel, M., Szántay, Cs. Jr., Sánta, Zs., Kalaus, Gy., Szántay, Cs.: *Heterocycles*, **2007**, 71, 1553-1563
- [18] Bölskei, H., Szántay, Cs. Jr., Mák, M., Balázs, M., Szántay, Cs.: *Acta Pharm. Hung.*, **1998**, 68, 87-93
- [19] Kutney, J. P., Bunzli-Trepp, U., Honda, T., Katsube, J., Worth, B. R.: *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 61 (5), 1554-1564
- [20] Kutney, J. P., Hibino, T., Jahngen, E., Okutani, T., Ratcliffe, Arnold H., Treasurywala, A. M., Wunderly, S.: *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59 (8), 2858-2992
- [21] Kutney, J. P., Beck, J., Bylsma, F., Cook, J., Cretney, W. J., Fuji, K., Imhof, R., Treasurywala, Adi M.: *Helv. Chim. Acta*, **1975**, 58 (6), 1690-1719
- [22] Atta-ur-Rahman, Ali, I., Chaudhary, M. Iqbal: *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1986**, 1, 923-926
- [23] Berrier, C., Jacquesy, J., Jovannetaud, M., Lafitte, C., Vidal, Y., Zunino, F., Fahy, J., Duflos, A.: *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13761-13770
- [24] Ratremaniaina Zo Andriamialisoa, Ciaroni, A., Langlois, N., Langlois, Y., Riche, C.: *C. R. Acad. Sc. Paris*, **1986**, 303 (8), 677-679
- [25] Fahy, J., du Boullay, V., T., Bigg, D. C. H.: *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, **2002**, 12, 505-507
- [26] Fekete, M., Kolonits, P., Novák, L.: *Heterocycles*, **2005**, 65 (1), 165-171
- [27] Bushana Rao, Kandukuri S. P., Collard, M., Dejonghe, J. P. C., Atassi, G., Hannart, Jean A., Trouet, A.: *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1079-1088
- [28] Gorka-Kereskényi, Á.; Szabó L.; Hazai L.; Lengyel M.; Ifj. Szántay Cs.; Sánta, Zs.; Kalaus, Gy.; Szántay, Cs.: *Heterocycles*, **2007**, 71 (7), 1553-1563
- [29] Yoshikazu Sasaki; Daisuke Kato; Dale L. Boger: *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 13533-13544
- [30] Eduardo Fernández Megia; José M. Iglesias-Pintos; F. Javier Sardina: *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4770-4779
- [31] Lengyel Miklós, Diplomamunka, **2009**

[32] Péter Lilla, Szakdolgozat, **2010**

8. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani a kutatócsoport minden tagjának, Szántay Csaba Professzor Úrnak, Hazai László Tanár Úrnak, illetve Hegedűs Katalinnak, akik mindennapi munkám során tanácsaikkal, tapasztalataikkal, iránymutatásukkal tanítottak, segítettek a reakciók kivitelezésében. Megköszönöm továbbá Dubrovay Zsófiának és ifj. Dr. Szántay Csabának az NMR spektrumok felvételét és értékelését.