



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

**VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR**

## **TDK DOLGOZAT**

# **ÚJ, VÁRHATÓAN BIOLÓGIAILAG AKTÍV VINDOLINSZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE**

Készítette: **Keglevich András** V. éves MSc hallgató

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

Konzulens: **Keglevich Péter** tanársegéd

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

**Budapest, 2014**

## **TARTALOMJEGYZÉK:**

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| <b>1. BEVEZETÉS</b>           | <b>3</b>  |
| <b>2. CÉLKITŰZÉS</b>          | <b>6</b>  |
| <b>3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b> | <b>9</b>  |
| <b>4. SAJÁT MUNKA</b>         | <b>17</b> |
| <b>5. KÍSÉRLETI RÉSZ</b>      | <b>28</b> |
| <b>6. ÖSSZEFOGLALÁS</b>       | <b>40</b> |
| <b>7. IRODALOMJEGYZÉK</b>     | <b>44</b> |
| <b>8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b> | <b>47</b> |

# 1. BEVEZETÉS

Az indolvázis alkaloidok egyik jelentős képviselője, a vinca alkaloidok sorába tartozó vindolin (1), amely a katarantinnal (2) együtt az ebbe a csoportba sorolható kiemelkedő citosztatikus hatású dimer alkaloidok, a gyógyszerként is forgalomban levő vinkrisztin (3) és vinblasztin (4) egyik komponense [1].



*Catharantus roseus*

A vinca alkaloidokat korábban a Madagaszkáron őshonos *Catharantus roseus*-ből izolálták. Ezekkel a vegyületekkel a természetes anyagok kémiája négy fő területen foglalkozik:

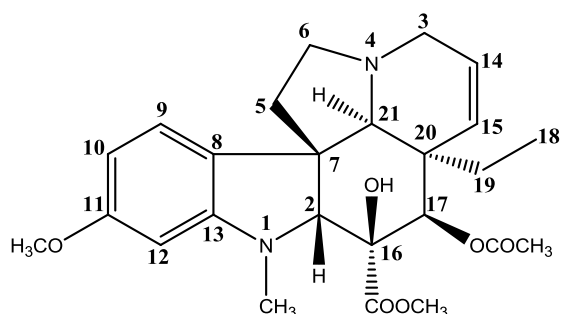
(i) félszintetikus eljárások kidolgozása vinkrisztin (3) és vinblasztin (4) előállítására két fő építőeleméből, a vindolinból (1) és a katarantinból (2), mely alkaloidok a *Catharantus roseus*-ban található fő alkaloidok,

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

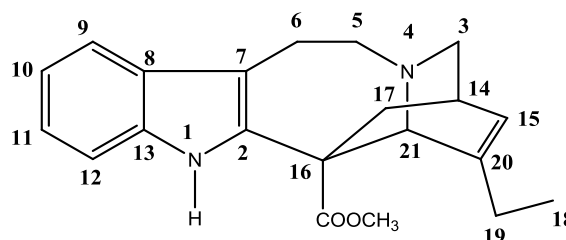
(iii) totálszintézisek kidolgozása a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata céljából, valamint

(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.

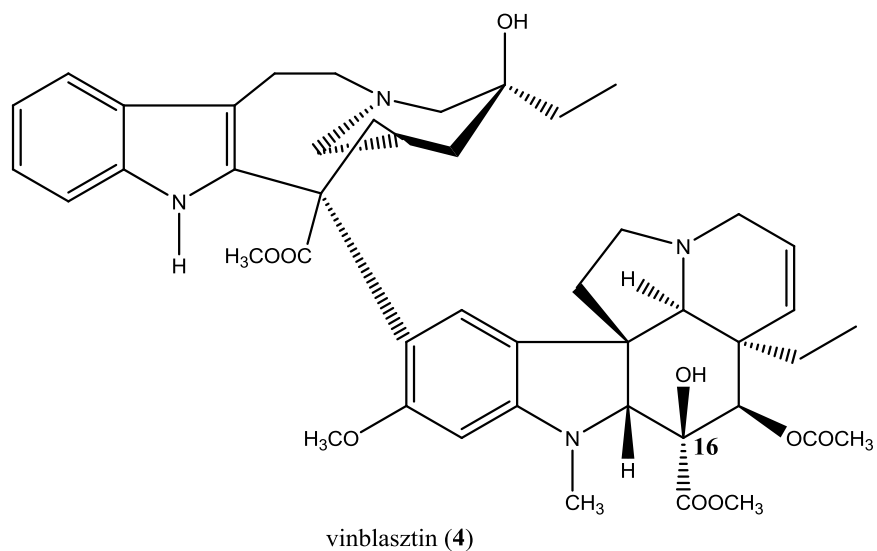
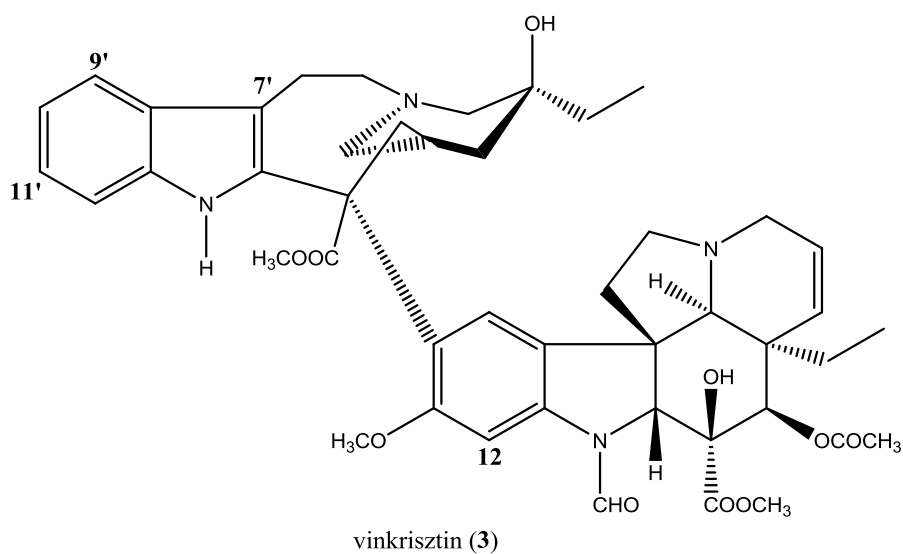


vindolin (1)



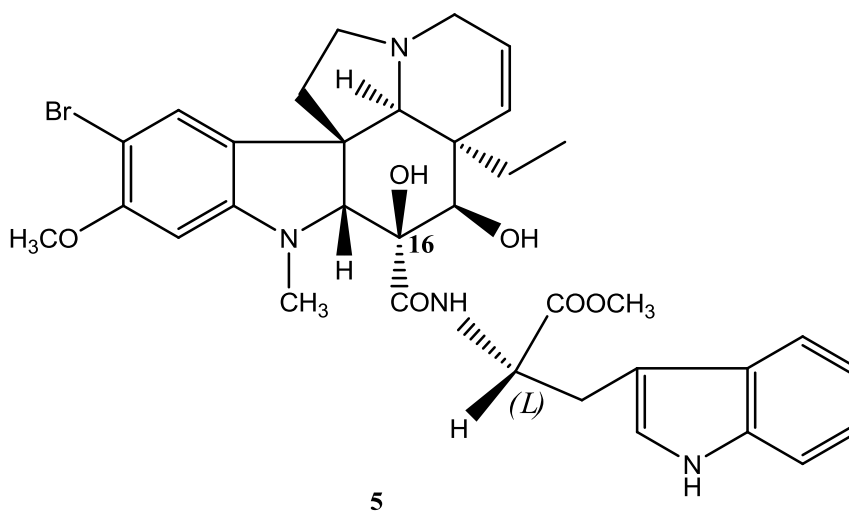
katarantin (2)

Többek között sikeres kísérleteket végeztek kevésbé mérgező 7'-nitro-vinkrisztin származék előállítására [2], megoldották mind a vinkrisztin (**3**), mind a vinblasztin (**4**) 11', 9'-ill. 12-nitro származékának előállítását [3], a vinblasztinból kiindulva *N*<sup>l</sup>-metoximetil-vinblasztinon keresztül *N*<sup>l</sup>-alkoximetil, vagy cikloalkoximetil vegyületeket, illetve ezek tioanalogonjait állították elő [4], és még számos tudományos eredményt publikáltak ebben a témakörben [5-14].



A vinkrisztint (3) és a vinblasztint (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 a 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 vindolinszármazékokhoz jussunk. Kutatócsoportunkban eddig elsősorban a 16-os helyzetű észterfunkció módosításával állítottak elő új származékokat oly módon, hogy a vindolint a 16-os helyzetű karbonilcsoporton keresztül aminosavészterek aminocsoportjával kapcsolták össze [16]. Emellett vizsgálták a vindolin aromás gyűrűjének elektrofil szubsztitúciós reakcióit is, így a halogénezést, nitrálást ill. azokapcsolásos reakciókat [17]. Az előállított új vindolinszármazékok biológiai vizsgálatai során több, elsősorban a 16-os helyzetű észtercsoporton keresztül aminosavészterekkel kapcsolt származék esetén jelentős citosztatikus 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 (1) új származékainak előállítását célzó tevékenységünket.

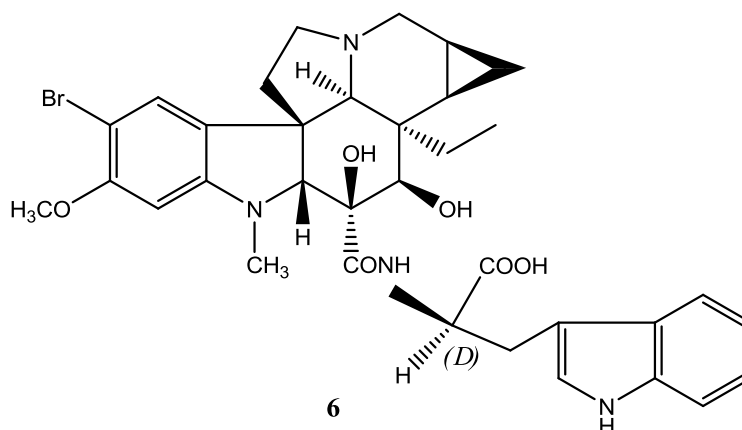
Kutatócsoportunk már számos rákellenes hatású vegyületet állított elő, de továbbra is próbálkozunk olyan vegyületek szintetizálásával, melyek jelentős daganatellenes hatást mutatnak, ám kevésbé toxikusak az egészséges sejtekre nézve. TDK dolgozatom megírása kapcsán nekem is lehetőségem nyílt bekapcsolódni ebbe a kutatásba.

Konkrét feladatom olyan új vindolin- és katarantinszármazékok előállítása volt, melyekkel a kutatócsoport még nem foglalkozott és várhatóan daganatellenes hatást mutatnak. Munkám két részre volt osztható:

### 1) (*D*)-TRIPTOFÁNNAL KAPCSOLT VINDOLINSZÁRMAZÉK ELŐÁLLÍTÁSA

Korábban beigazolódott, hogy bizonyos aminosavészterekkel kapcsolt vindolinszármazékok daganatellenes hatással rendelkeznek. Céлом egy ilyen kapcsolt származék előállítása volt, majd a metoxikarbonil-csoport hidrolízisével karbonsavszármazékot terveztünk szintetizálni. Erre azért volt szükség, hogy a képződött vegyületet oktaarginin hordozópeptidhez lehessen kötni, és így a daganatellenes molekula közvetlenül a sejtbe jutva tudja kifejteni a hatását, ezáltal is csökkentve a káros mellékhatásokat. A biológiai vizsgálatokra és az oktaargininnel történő konjugációra Dr. Hudecz Ferenc MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportjával együttműködésben kerül sor.

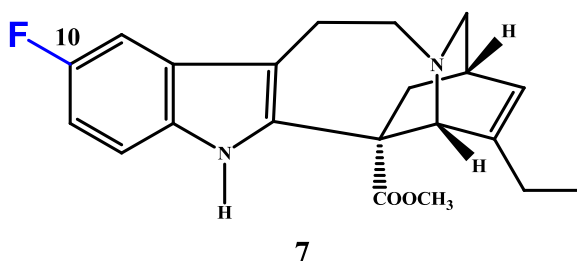
Céлом a 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolin-17-dezacetil-16-(*D*)-triptofán (6) előállítása volt, mivel ez a vegyület még hiányzott a szerkezet-hatás összefüggés vizsgálathoz.



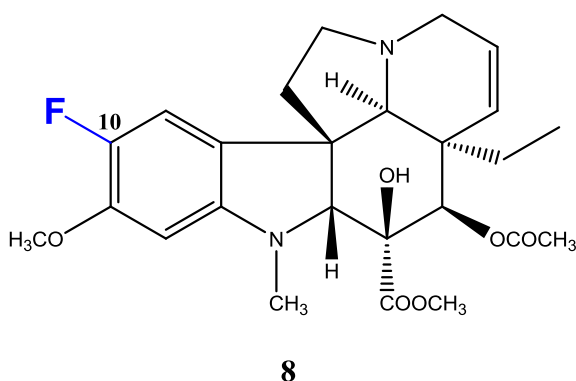
## 2) HALOGÉNTARTALMÚ KATARANTIN- ÉS VINDOLINSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA

Célom ezúttal is a daganatellenes hatás növelése volt a katarantin (2) és a vindolin (1) halogénszármazékainak előállításával. Kutatócsoportunkban már számos klór-, bróm-, és jódtartalmú vindolinszármazékot szintetizáltak, ezért nekem elsősorban fluortartalmú származékok előállítása volt a feladatom. A fluor hatására nő a molekula lipofilitása, amely biztosítja a jobb hatóanyagkötődést, valamint javítja a transzporttulajdonságokat.

Elsőként a katarantin (2) fluorozási reakcióval foglalkoztunk Select Fluor és xenon-difluorid reagensekkel. Elsősorban 10-es helyzetbe szeretnénk volna a fluoratomot bevinni, célunk a 7 vegyület előállítása volt:

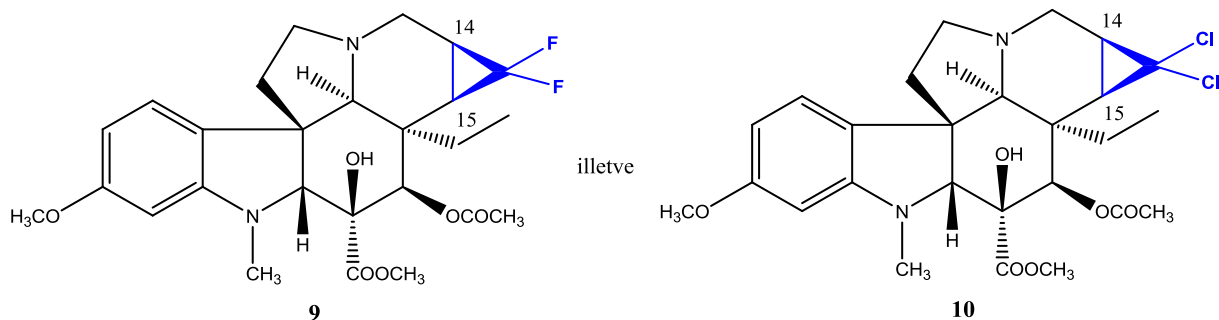


A vindolin (1) esetében egyrészt az aromás gyűrű 10-es helyzetébe szeretnénk volna fluoratomot beépíteni, ami korábban már sikerült a kutatócsoportnak Select Fluor reagenssel, de akkor a gyenge termelés mellett tisztítási nehézségek léptek fel. Egyik célom tehát a 10-fluorvindolin (8) előállítása volt xenon-difluorid reagenssel.

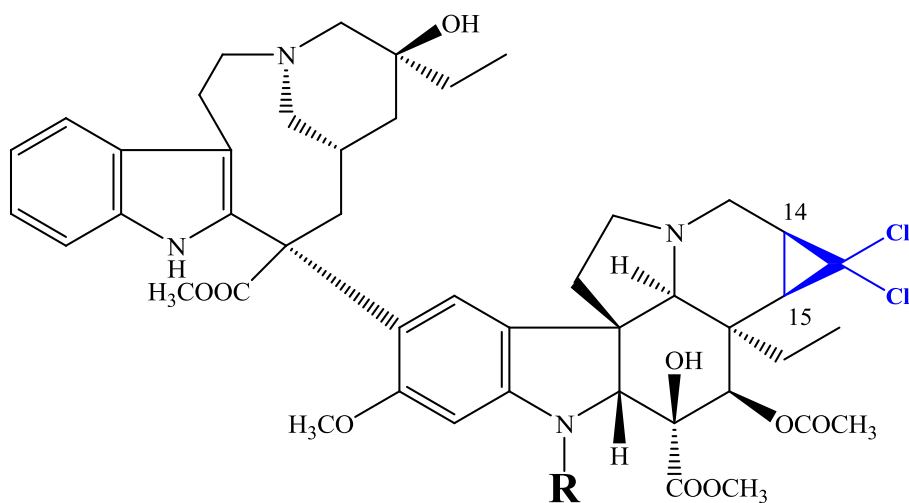


Másrészt a vindolin 14,15-ös helyzetű kettőskötésén terveztünk dihalogén-ciklopropán gyűrűt kialakítani difluor- és diklórkarbénezési reakciókkal.

Az alábbi két vegyületet próbáltam meg előállítani (9, 10):



Ezután célunk a vinblasztin (4) és a vinkrisztin (3) diklórciklobézési reakcióinak megvalósítása volt. A diklór-ciklopropán gyűrű kiépítését mindkét vegyület esetében kétféle módszerrel is szeretnénk volna megvalósítani. A következő vegyületeket terveztük előállítani (11, 12):



R=CH<sub>3</sub>: 11

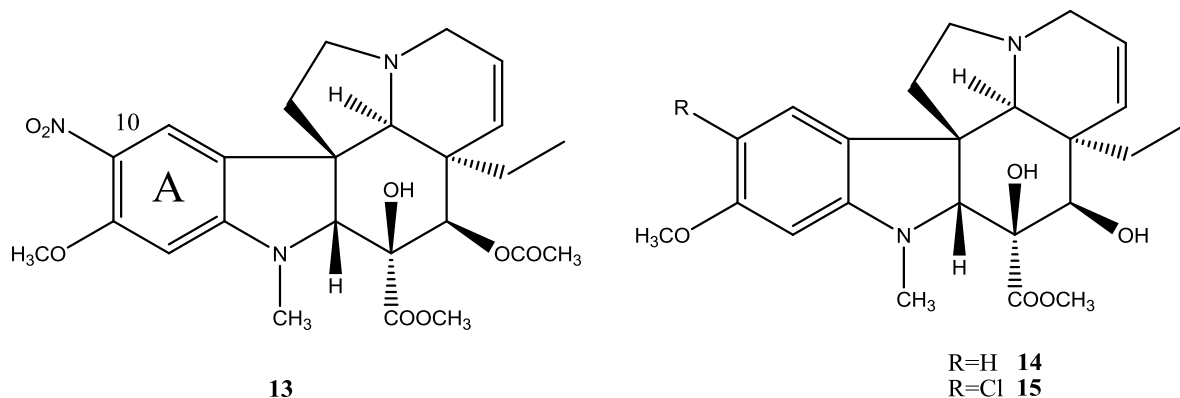
R=CHO: 12

### 3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

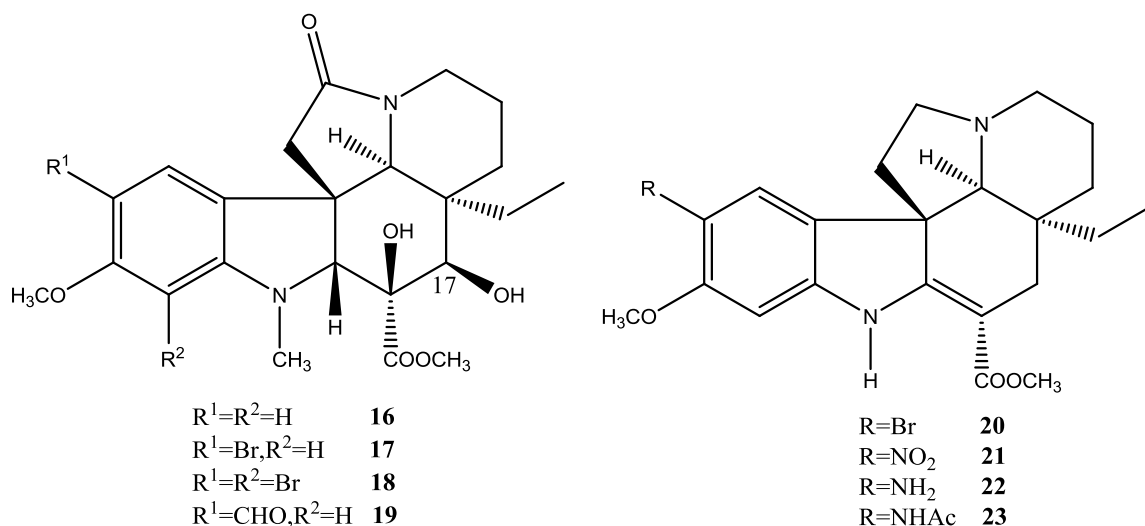
Annak ellenére, hogy a vinkrisztin (3) és vinblasztin (4) az alkaloidkémiail kutatások legjobban vizsgált vegyületei közé tartoznak, mégis a vindolin (1) vagy rokon származékai aromás A gyűrűjén végrehajtott egyszerű elektrofil szubsztitúciós reakciókról, mint pl. a nitrálás és a halogénezés, nagyon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

Bölskei és munkatársai [18] kloroform és jégcet keverékében cc. salétromsavas reakcióban -20 °C-on vindolinból (1) 71%-os termeléssel kaptak 10-nitrovindolint (13).

Kutney és munkatársai [19] a 17-dezacetilvindolint (14) klórozták piridinben 5 °C-on tionil-kloriddal. A reakció során jó termeléssel jutottak a 10-klór-17-dezacetilvindolinhoz (15).



A következőkben a vindolinhoz (1) hasonló vegyületek (16-23) aromás elektrofil szubsztitúcióval előállított termékeit ismertetjük.

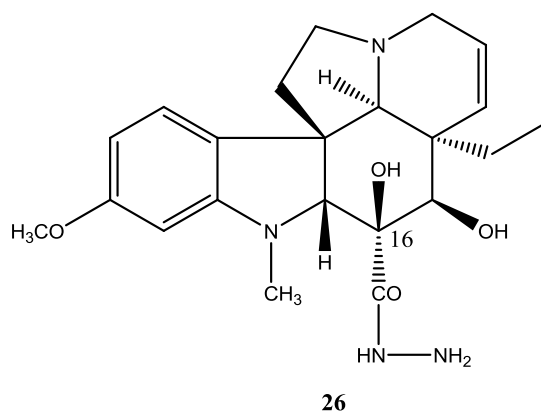
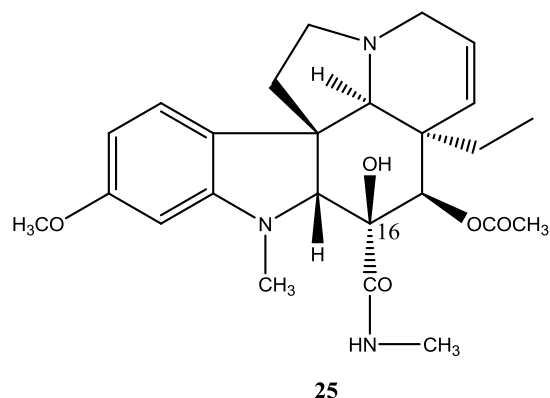
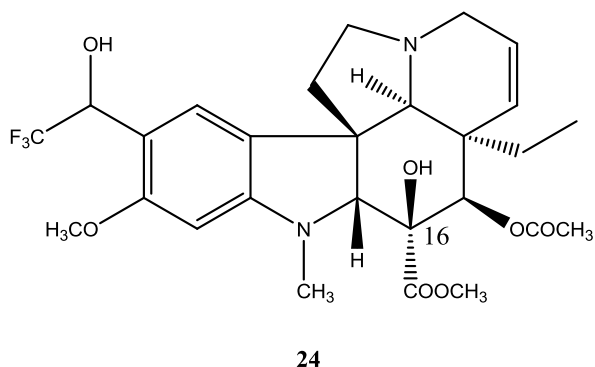


Kutney és kutatócsoportja [19] a vindolinhoz hasonló szerkezetű laktám (**16**) brómozását és formilezését vizsgálta.

A **16** vegyületet bróm-ciánnal szobahőfokon dioxánban illetve benzolban melegítve előállították a 10-bróm- (**17**) és a 10,12-dibróm-származékot (**18**). Dimetil-formamid és fenil-kloroformát Vielsmeier-Haack reakciója a 10-formil-laktámot (**19**) eredményezte.

Ismert a vinkadiformin 10-bróm- (**20**) és 10-nitro-származéka (**21**) is; előbbi *N*-bróm-szukcinimiddal trifluorecetsavban szobahőmérsékleten, a nitrovegyületet trifluorecetsavban 50%-os salétromsavval nitrálva kapták meg. Ez utóbbi katalitikus hidrogénezése a 10-amino-vinkadiformint (**22**) eredményezte, majd ezt követő acilezése az acetamido-származékhoz (**23**) vezetett.

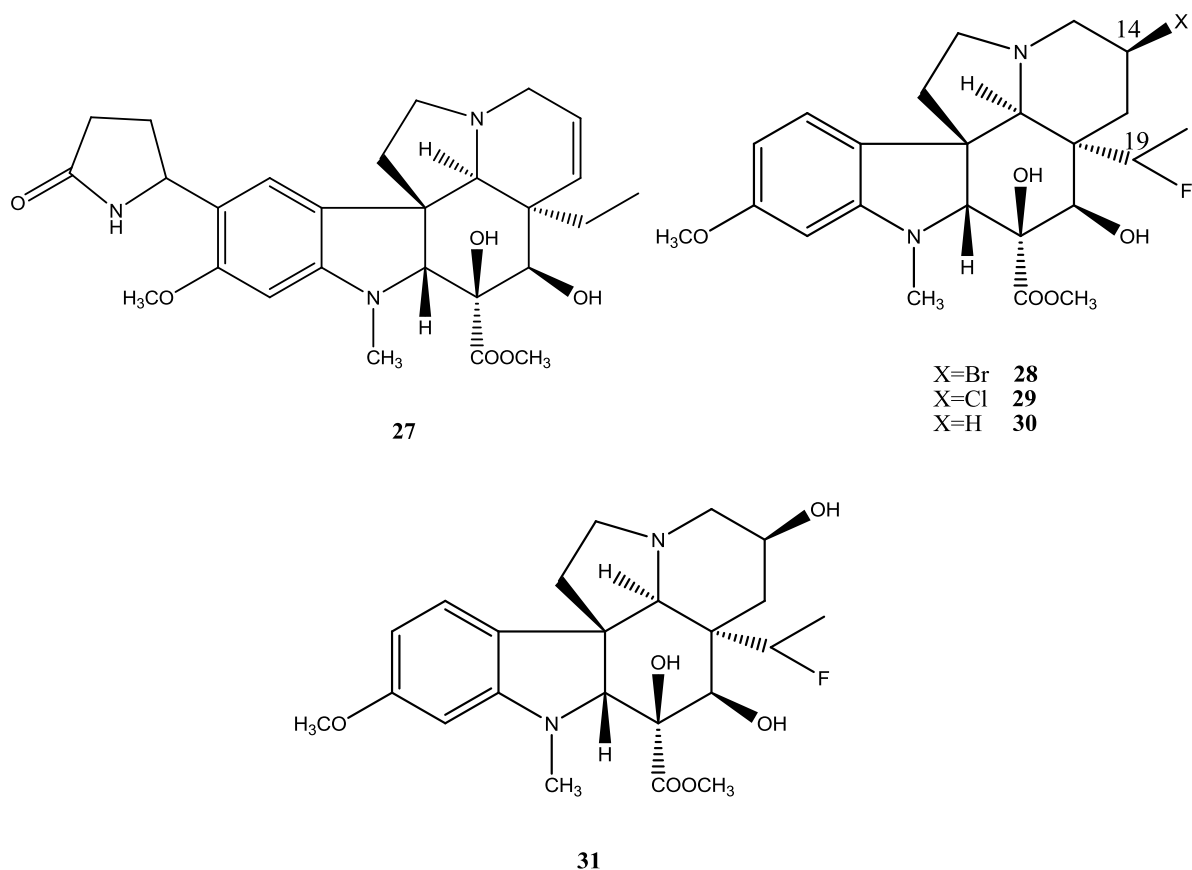
Kutney és munkatársai [20] dimer alkaloidok előállításának körülményei között izolálták a vindolin 10-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi)-etil-származékát (**24**), mely a kapcsolási reakcióban alkalmazott trifluorecetsav-anhidrid Friedel-Crafts acilezésével elsődlegesen keletkezett 10-trifluoracetilvindolin nátrium-borohidriddel redukált terméke. Ugyanezek a szerzők a vindolin 16-os helyzetű észterfunkcióját a **25** *N*-metilamiddá alakították a vindolint (**1**) metilaminnal 60 °C-on bombacsőben 3 napon át reagáltatva. A vindolint (**1**) vízmentes hidrazinnal forralva a 17-dezacetil-16-karbonsavhidrazidhoz (**26**) jutottak [21].



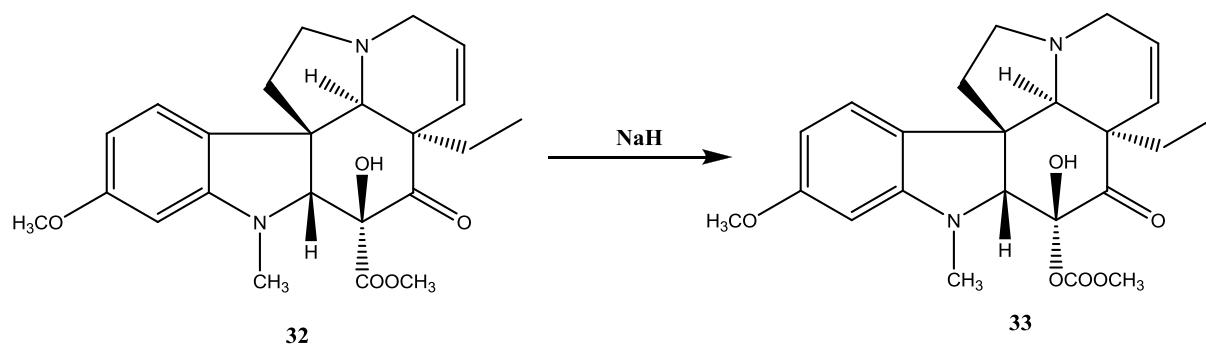
A 10-es helyzetben pirrolidon-gyűrűt tartalmazó természetes anyagot, a bannucint (**27**) Atta-ur-Rahman és munkatársai [22] izolálták a *Catharanthus roseus*-ból.

Berrier és munkatársai [23] a vindolin fluor-szubsztituált származékait szintetizálták, és ezeket a halogénezett vindolinokat kapcsolták katarantinnal (**2**) a megfelelő dimerekké. A farmakológiai vizsgálatok szerint azonban az új származékok biológiai aktivitása elmaradt az eredeti dimerektől.

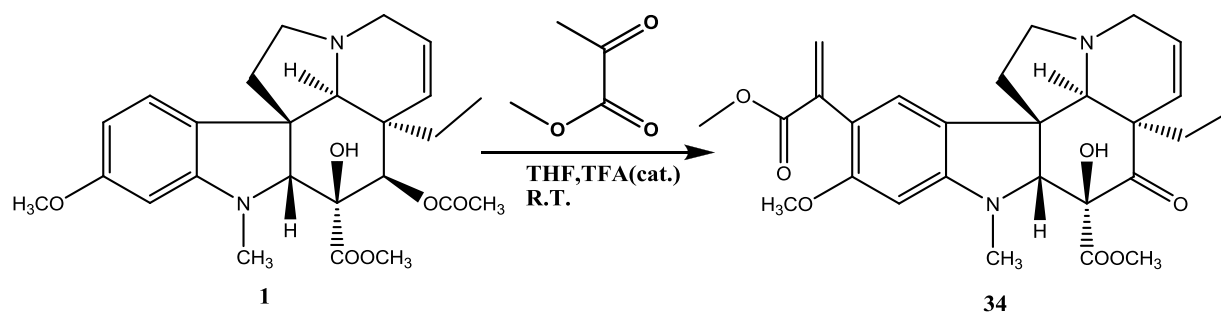
A vegyületek előállítása szupersavakkal történt. A HF-SbF<sub>5</sub>-NBS reagens alkalmazása esetén a 14-bróm-19-fluor-származék (**28**) keletkezett, a **29** klórvegyület szintézise esetén HF-SbF<sub>5</sub>-NCS elegyet használtak. A **28** és **29** vegyületek hidrogenolízise (Pd/C, EtOAc-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) a **30** fluorvindolint eredményezte. Amennyiben a HF-SbF<sub>5</sub> szupersav hidrogénperoxidot tartalmazott, a reakció terméke a 17-dezacetil-19-fluor-14-hidroxivindolin volt (**31**).



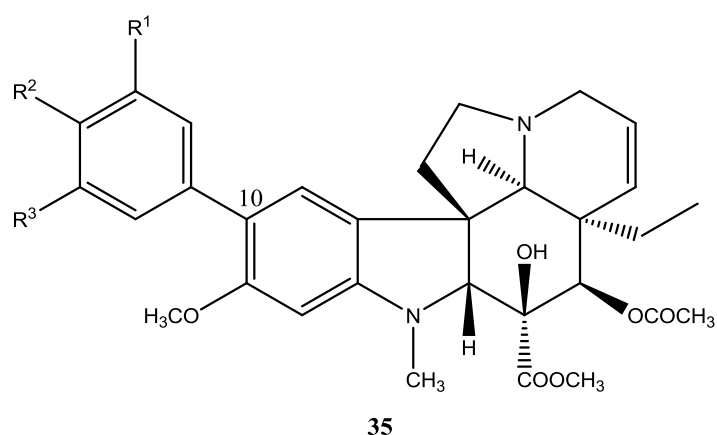
Ismeretes a vindolin néhány oxoszármazéka is, így például a 17-oxo-17-dezacetoxivindolin (**32**), amelynek nátrim-hidrid hatására történő átrendeződését karbonát-származékká (**33**) francia szerzők írták le [24]. Az oxoszármazékokat a 17-dezacetilvindolin oxidálásával kapták.



Fahy és munkatársai [25] 10-es helyzetben helyettesített indolt tartalmazó oldallánccal szubsztituált vindolinszármazékokat állítottak elő. A szintézis első lépésében vindolint (**1**) reagáltattak metil-glioxállal TFA katalizátor jelenlétében és a **34** észterszármazékokat kapták, melyből több lépéssel jutottak el a célvegyületekhez.

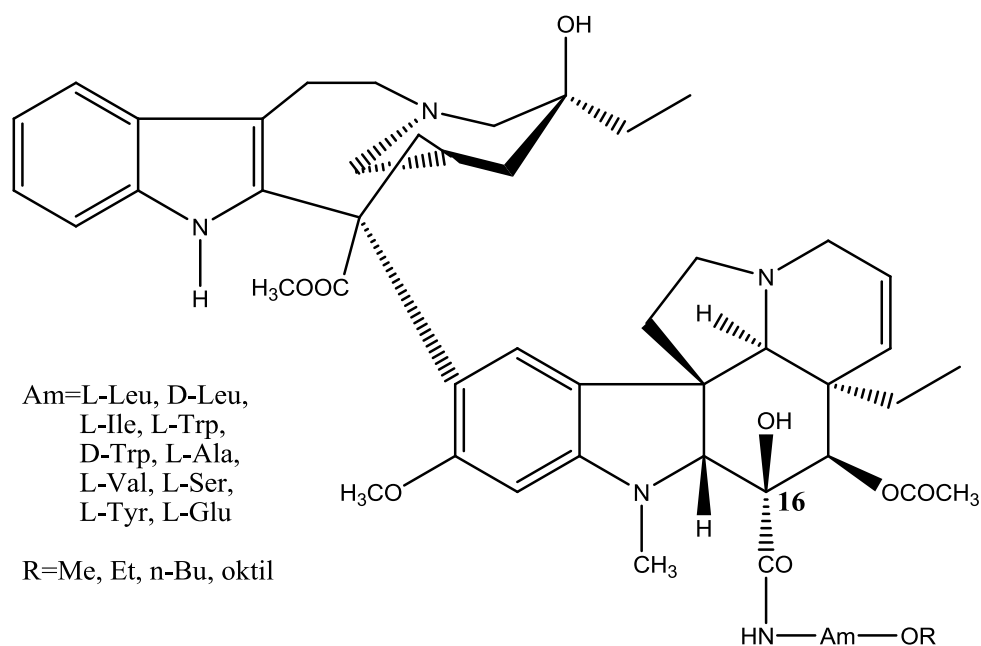


Novák és munkatársai [26] számos 10-es helyzetben helyettesített aril-gyűrűvel szubsztituált vindolinszármazékokat (**35**) állítottak elő Suzuki-reakcióval, mely során a vindolin 10-halogén-származékait reagáltatták a megfelelő aril-boronsavakkal.



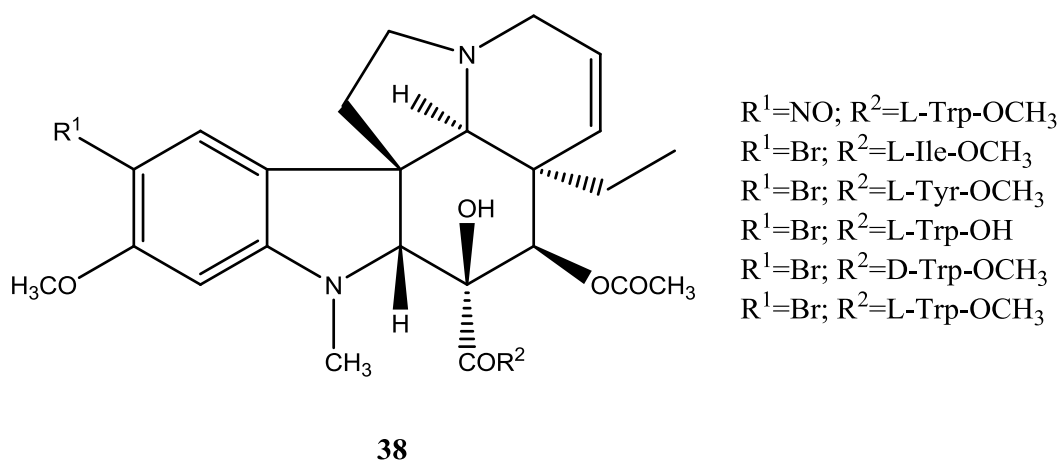
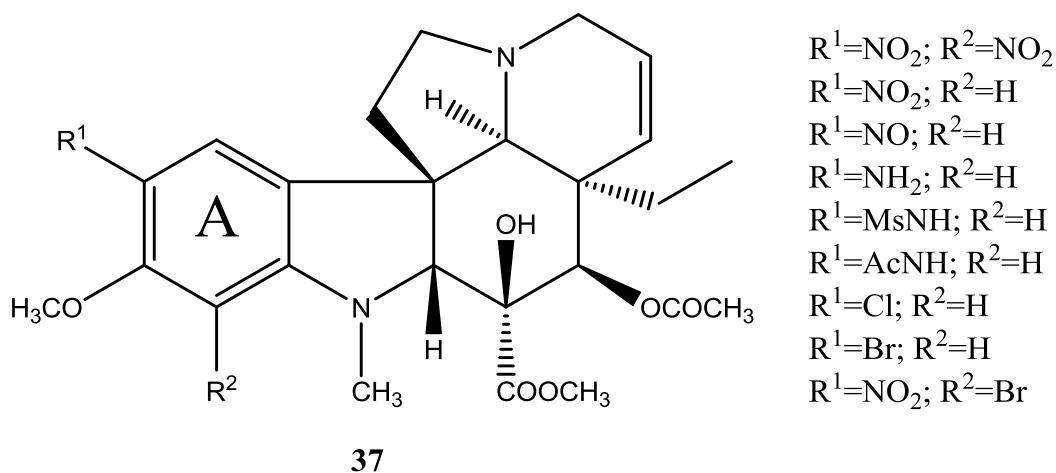
| 34 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  |
|----|-----------------|----------------|-----------------|
| a  | H               | H              | H               |
| b  | H               | Me             | H               |
| c  | H               | Oph            | H               |
| d  | NO <sub>2</sub> | H              | H               |
| e  | F               | H              | F               |
| f  | CF <sub>3</sub> | H              | CF <sub>3</sub> |

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 vinblasztin 16-os helyzetében lévő karbonil szénatomhoz aminosavészterek (**36**) kapcsolásáról számolnak be. Az így előállított, elsősorban (*L*)-triptofánt tartalmazó származékokkal kezelt, P338 leukémia sejtekkel beoltott egerek élettartama nagyobb, mint vinblasztinnal (**3**) kezelt társaiké.

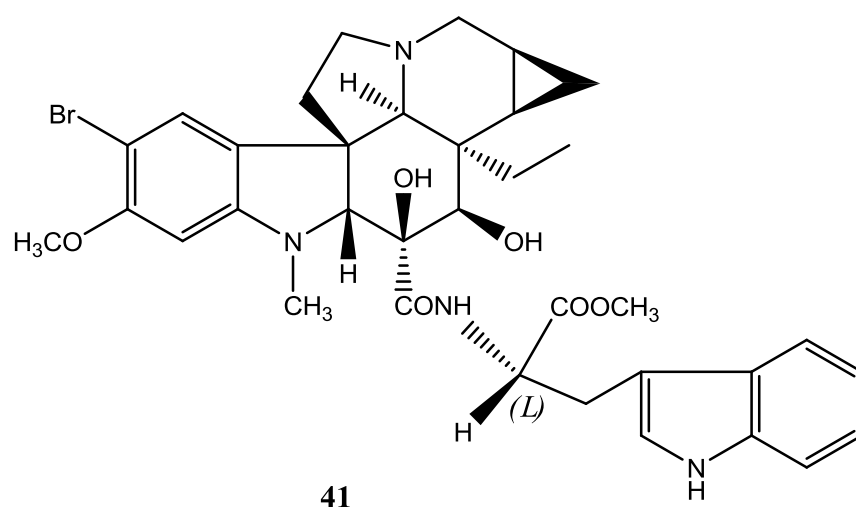
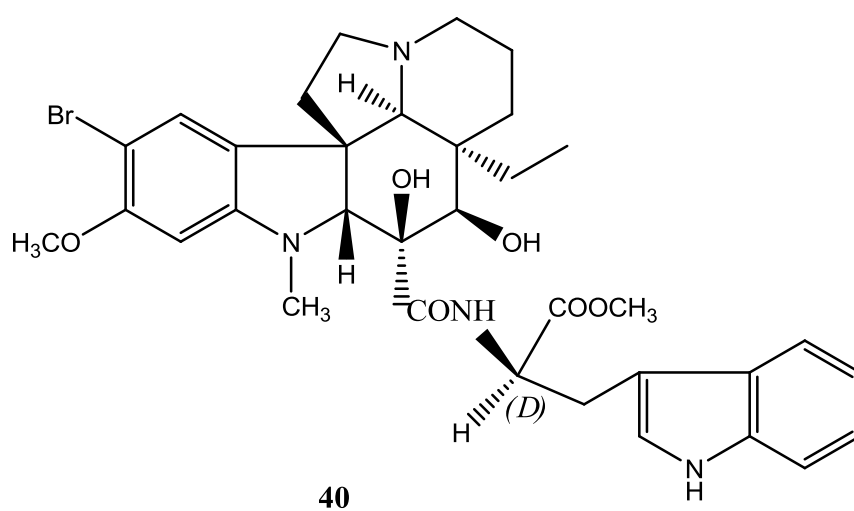
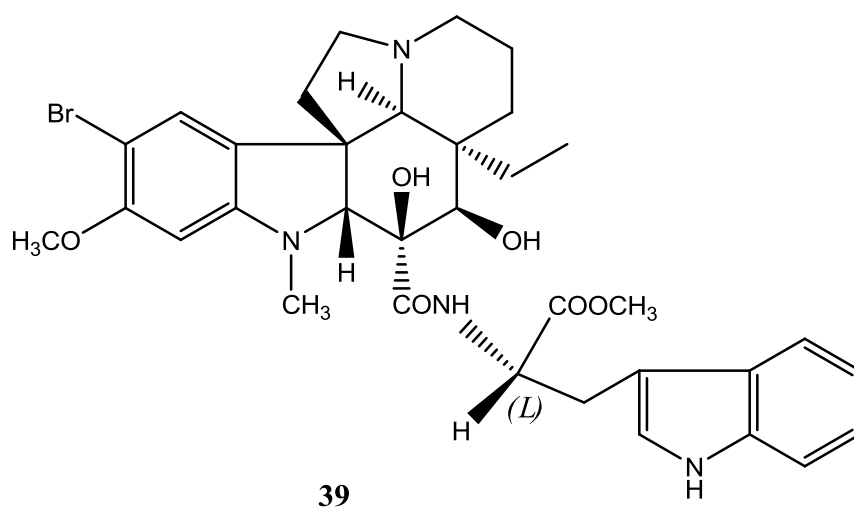


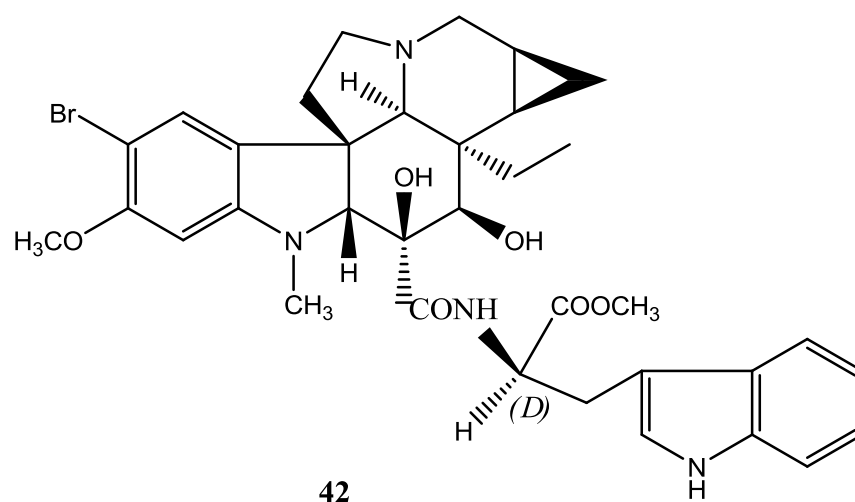
**36**

A kutatócsoportunkban korábban vizsgálták az A gyűrű aromás elektrofil szubsztitúciós reakcióit is. Így sikerült előállítani nitroszármazékokat, aminoszármazékokat és halogénszármazékokat (**37**) [17].



A 16-os helyzetben lévő észtercsoportot savazidként aktiválva a vindolinhoz aminosavésztereket kötöttek: a 10-nitrozovindolint triptofán-metilészterrel, a 10-brómvindolint triptofán-metilészterrel, izoleucin-metilészterrel és tirozin-metilészterrel reagáltatva (**38**). 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 *L*- (**39**) és *D*- (**40**) triptofán-metilészterrel kapcsolt származékait [16], illetve a 14,15-ciklopropanovindolin *L*- (**41**) és *D*- (**42**) triptofán-metilészterrel kapcsolt származékait is [16], melyek a vizsgálatok szerint szintén jelentős daganatellenes hatást mutattak [16].





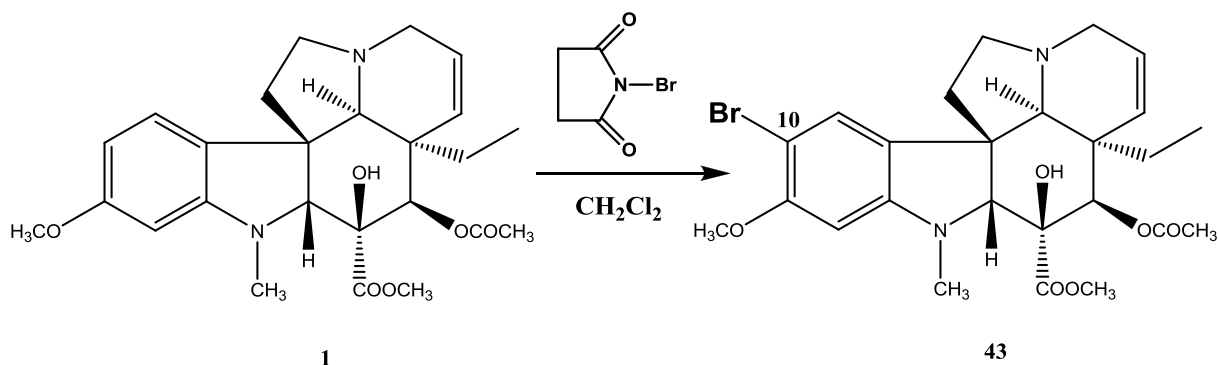
A vinblasztin és a vindolin iránti érdeklődést mutatja az is, hogy 2010-ben Boger és munkatársai aszimmetrikus totálszintézist írtak le vindolin- és vinblasztinszármazékok előállítására [28].

## 4. SAJÁT MUNKÁM

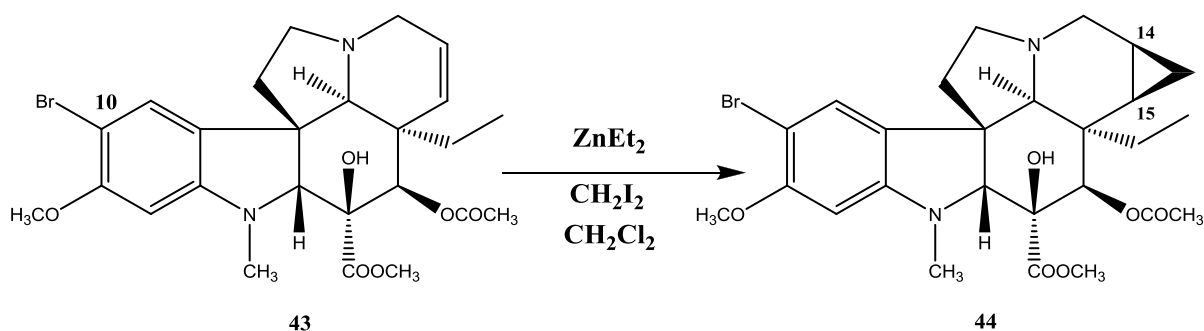
### 1) (*D*)-TRIPTOFÁNNAL KAPCSOLT CIKLOPROPANO-VINDOLINSZÁRMAZÉK ELŐÁLLÍTÁSA

Első feladatomban az volt, hogy előállítsam a 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolin (**44**) 16-os helyzetben (*D*)-triptofánnal kapcsolt származékát (**6**), mely várhatóan daganatellenes hatású, és amely hiányzott a szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatához. A kutatócsoportban Péter Lilla TDK-s hallgató korábban már előállította a 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolin 16-os helyzetben (*D*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt származékát, amiből egy lépéssel ugyan megkapható a célvegyület, de nem volt elegendő mennyiség belőle, ezért vindolinból (**1**) indultam ki.

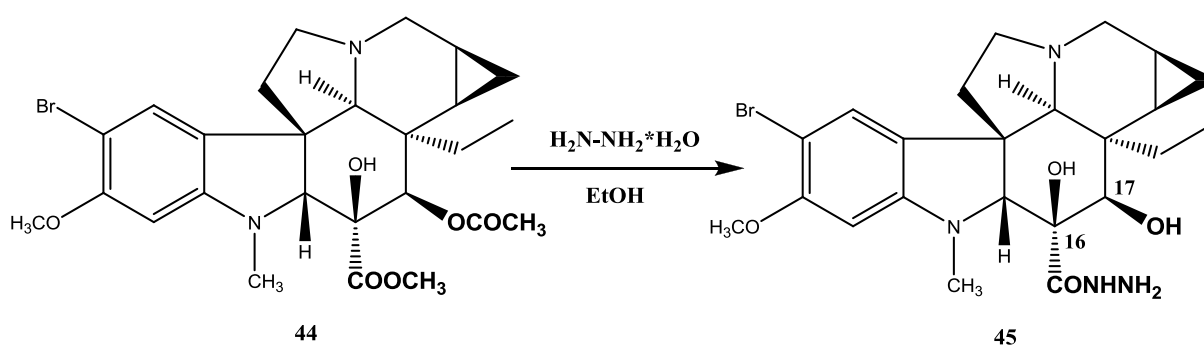
A reakciósorozat első lépésében a vindolin (**1**) 10-es helyzetébe brómatomot építettünk be *N*-bróm-szukcinimiddel, hogy védjük az aromás gyűrű aktív 10-es helyzetét, ellenkező esetben egy 10-es helyzetben összekapcsolódott dimer melléktermékhez jutnánk. A vindolint (**1**) absz. diklórmetánban oldottuk fel, hozzáadtuk az *N*-brómszukcinimidet, és szobahőmérsékleten 45 percig kevertettük. A feldolgozás után 99%-os termeléssel nyertük a 10-brómvindolint (**43**).



A következő lépésben a célunk a ciklopropángyűrű kialakítása volt a 14,15-ös helyzetben, melyet Simmons-Smith reakcióval valósítottunk meg. A 10-brómvindolint (**43**) feloldottuk absz. diklórmetánban és argon atmoszféra alatt dietil-cinket és diiodometánt adtunk a reakcióelegyhez. Fél óráig 0 °C-on, majd 10 órán át szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet, majd feldolgoztuk. A kívánt 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolinhoz (**44**) 68%-os termeléssel jutottunk.



A harmadik lépésben a 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolin (44) 16-savhidrazid származékának előállítása volt a cél hidrazin-monohidrát alkalmazásával. A reakcióban nem csak a 16-os helyzetű metoxikarbonil-csoport alakul át savhidraziddá, hanem a 17-es helyzetű acetoxicsoprot is elhidrolizál hidroxilcsoporttá. Oldószerként etanolt használtunk, a reakciót 65 °C-on végeztük. A 24 órás reakcióidő után feldolgoztuk a reakcióelegyet, majd a nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk, és így 52%-os termeléssel jutottunk a 10-bróm-14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin 16-savhidrazid származékához (45).



Ezután következett a kapcsolási reakció, ami három lépésből állt:

#### 1) (D)-triptofán-metilészter felszabadítása sósavas sójából

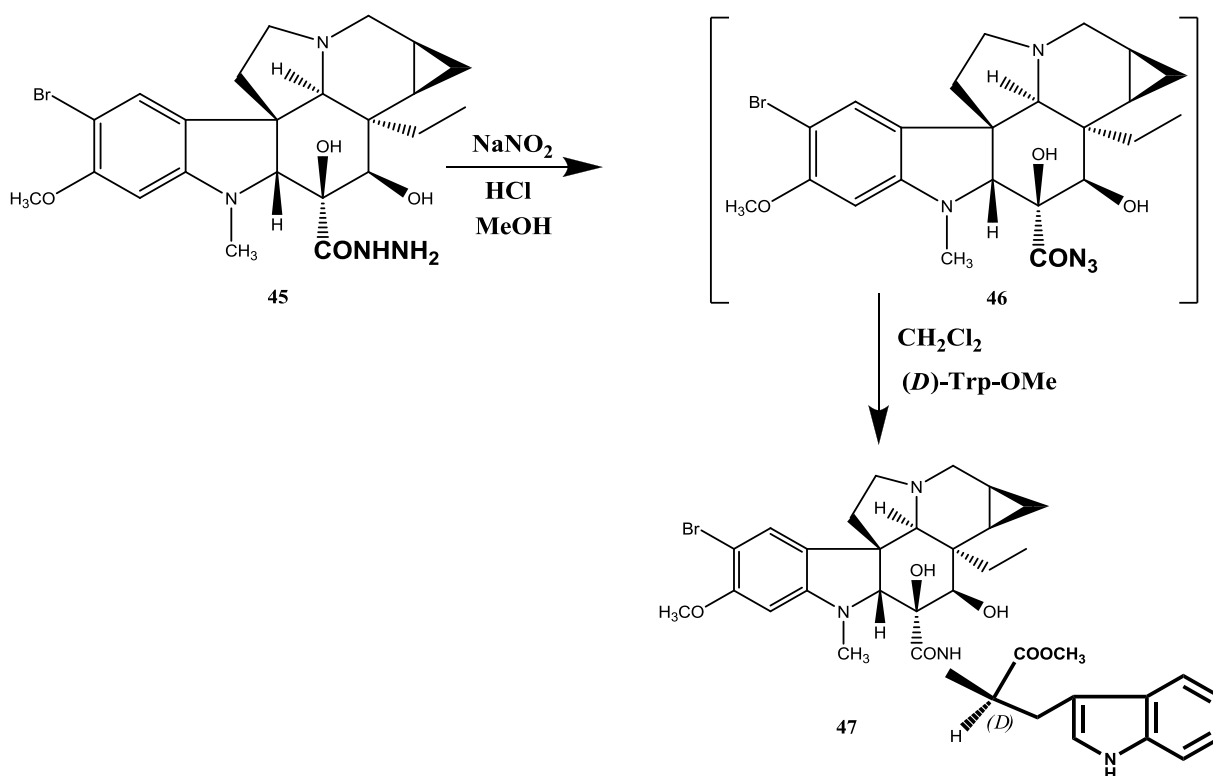
A kapott savhidrazidra (45) vonatkoztatva 1,5 ekvivalens (D)-triptofán-metilészter sósavas sót megosztottuk diklórmétán és 10%-os  $\text{NaHCO}_3$ -oldat között. A szerves fázist bepároltuk, és az így nyert termékből mértük ki a szükséges mennyiséget.

## 2) Savazidszármazék elkészítése

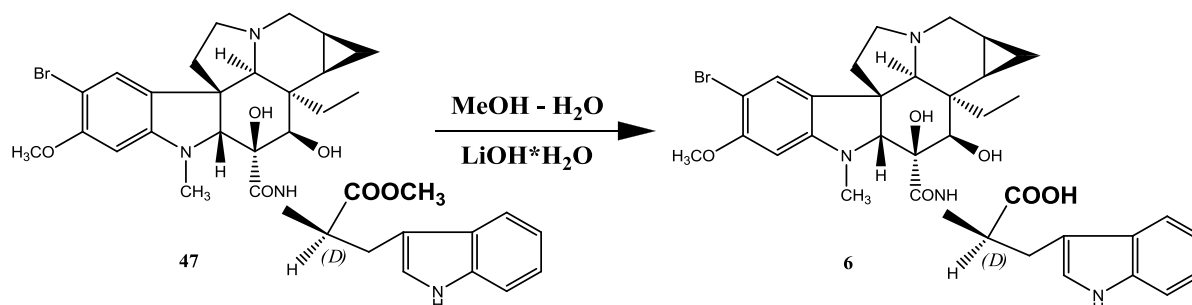
A korábban nyert savhidrazid-származékot (**45**) metanolban oldottuk fel, majd 1 M-os sósavat öntöttünk az elegyhez, végül -12 °C-ra hűtöttük. Ezt a hőmérsékletet tartva nátrium-nitritet adagoltunk az elegyhez, majd 10 perc kevertetés után 10%-os NaHCO<sub>3</sub>-oldattal lassan 8-8,5-re állítottuk az elegy pH-ját. Az ezután következő feldolgozási lépések végén az elegyet óvatosan bepárolva kb. 30 milliliterre szűkítettük be.

## 3) Kapcsolás – a korábban előállított két reagens oldatainak elegyítése

A savazid (**46**) diklórmétános oldatához hozzáadtuk a triptofán bázis diklórmétánnal elkészített oldatát, majd az így kapott elegyet 1 hétig hűtőben állni hagytuk. 1 hét múlva a reakcióelegyet feldolgoztuk, majd a kapott nyerterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk. Így 29 %-os termeléssel kaptuk meg a terméket (**47**).



Az utolsó feladat pedig az volt, hogy az így kialakított (*D*)-triptofán-metilészter-származék (**47**) metoxikarbonil-csoportját karboxilcsoporttá hidrolizáljuk, ami lehetőséget nyújt arra, hogy később oligopeptidekhez lehessen kötni.



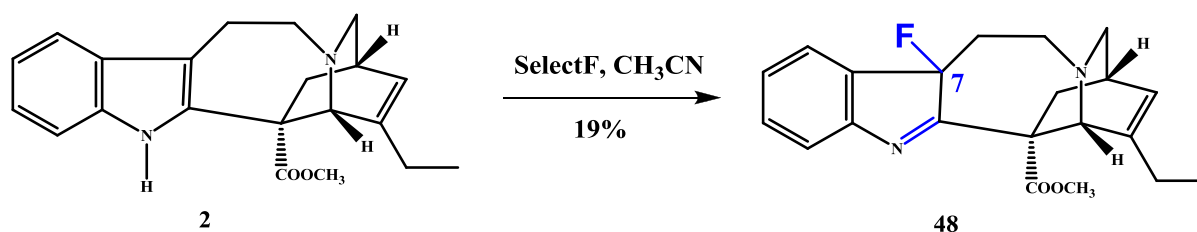
A (*D*)-triptofán-metilészter-származékhoz metanolt, desztillált vizet, és lítium-hidroxid-monohidrátot adtunk, majd 24 óráig hűtőben állni hagytuk. Feldolgozás, majd tisztítás után 74 %-os termeléssel jutottunk a várt termékhez (**6**), melynek szerkezetét NMR vizsgálat is alátámasztotta.

## 2) HALOGÉNTARTALMÚ KATARANTIN- ÉS VINDOLINSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA

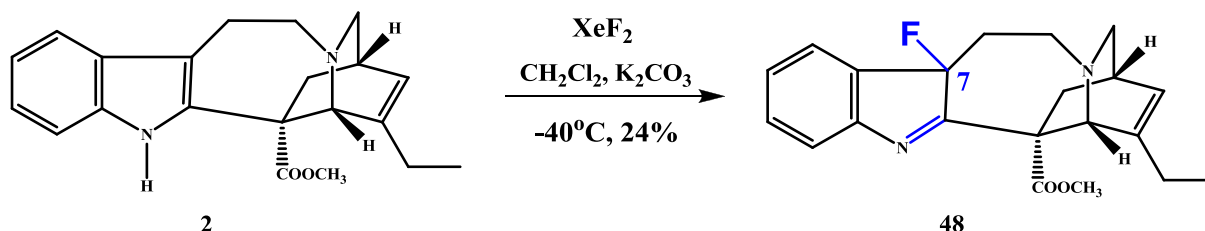
### A) Kísérletek 10-fluorkatarantin (**7**) és 10-fluorvindolin (**8**) előállítására

*Katarantin (2) fluorozása:*

A katarantin (**2**) fluorozását több reagens segítségével is megpróbáltuk véghezvinni. A reakcióhoz először Select Fluort használtunk, és így a **48** vegyületet sikerült előállítani 19%-os termeléssel:

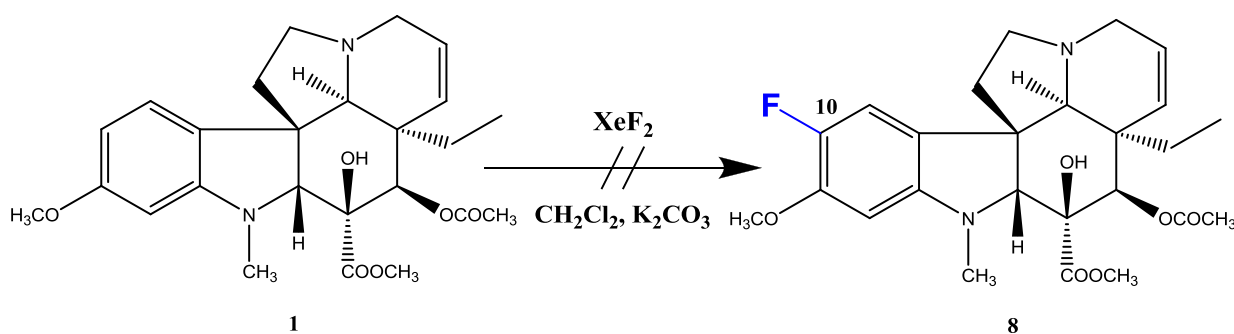


A cél ugyan az volt, hogy a fluor a 10-es helyzetbe épüljön be (7), de a reakció így is mindenképpen sikeresnek nevezhető. Egy másik reakcióban xenon-difluorid reagenst alkalmaztunk, de ekkor is ugyanazt a vegyületet (48) kaptuk 24%-os termeléssel, mint amit a fenti reakció során láthattunk. Tehát szintén nem a várt 10-fluorkatarantin (7) keletkezett, hanem annak izomere (48):



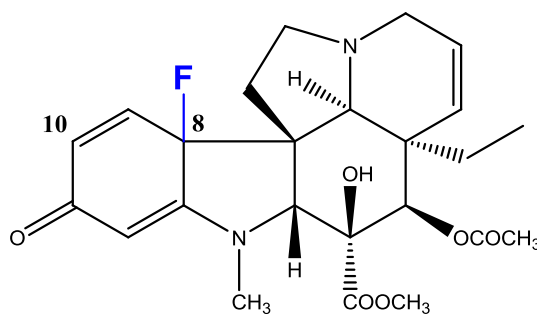
#### Vindolin (1) fluorozása:

A katarantin (2) fluorozási reakciói után a vindolint (1) próbáltuk hasonló reakciókba vinni. Elsődleges célunk az volt, hogy fluoratomot építsünk be a vindolin (1) aromás gyűrűjének 10-es helyzetébe. A kutatócsoport korábban már foglalkozott ilyen reakciókkal, és Select Fluor reagenssel sikerült is előállítani fluorvindolint (49) [29], bár a fluoratom nem a várt 10-es helyzetbe épült be. Ráadásul a termelés gyenge volt, és a terméket nem sikerült tisztán kinyerni. Ezért az én feladatom az volt, hogy xenon-difluoriddal végezzek el hasonló fluorozási reakciókat.



A reakciót  $-40^\circ\text{C}$ -on, argon atmoszférában végeztük kálium-karbonát bázis jelenlétében, diklórmetán oldószerben. A nyertermék kinyerése után megtisztítottuk az anyagot. Az NMR vizsgálat szerint a minta a vártat nem tartalmazta, de egy olyan főkomponenst kaptunk (28%-os termeléssel), ami tartalmazott fluort, csak nem az általunk várt 10-es helyzetben. Kiderült, hogy ezt a vegyületet (49) a kutatócsoport korábban már előállította.

Bár a kutatócsoportnak nem sikerült korábban egységes terméket előállítani, a reakciót a fent leírt körülmények között újra elvégezve, és a kapott nyersteget két-szer tisztítva végül sikerült tisztán szintetizálnom (10%) a 8-as helyzetben fluoratomot tartalmazó, kinoidális szerkezetű vindolinszármazékot (**49**). Az anyagot biológiai vizsgálatra is elküldtük, ahol különböző rákos sejtvonalakon vizsgálják meg a vegyület citotoxikus aktivitását.

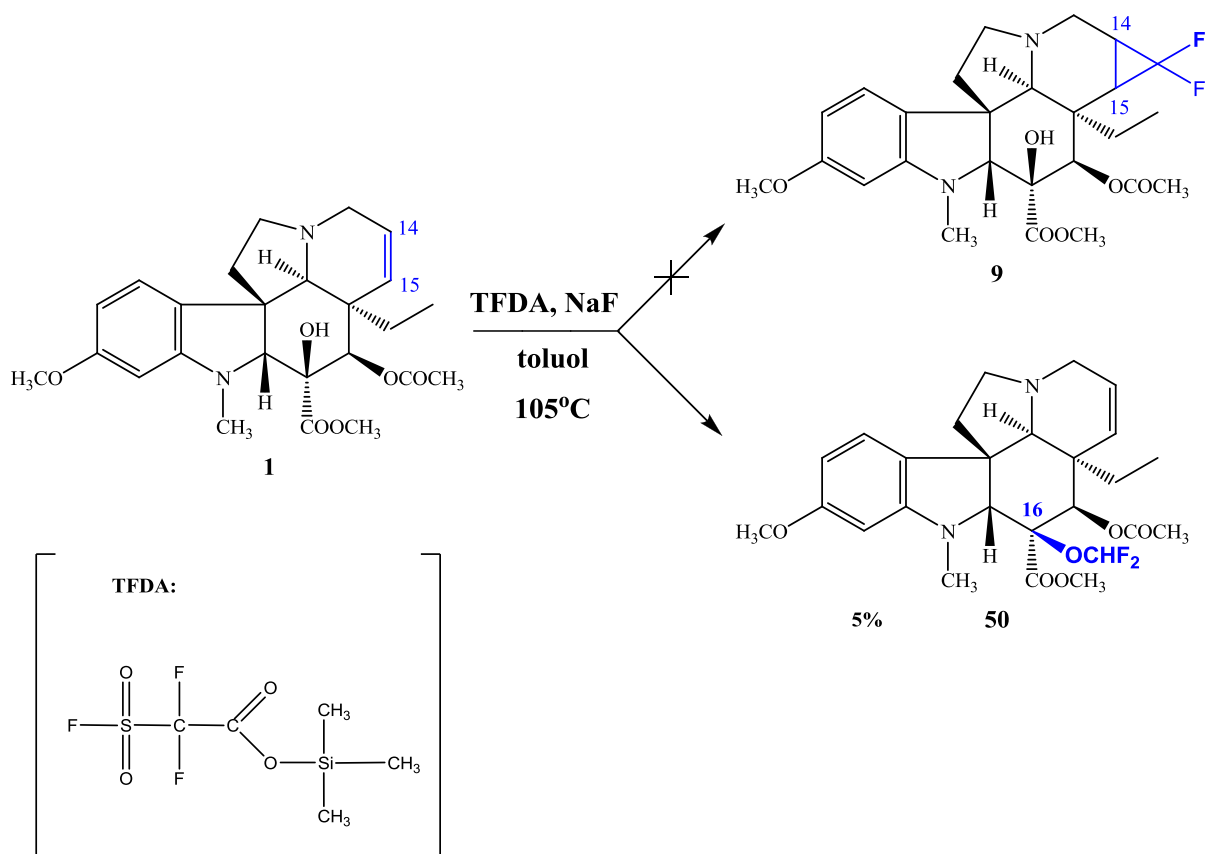


**49**

A reakciót acetonitril oldószerben is elvégeztük, de az NMR alapján ebben az esetben a termék nem volt egységes.

## B) Difluor- és diklórkarbénezési reakciók

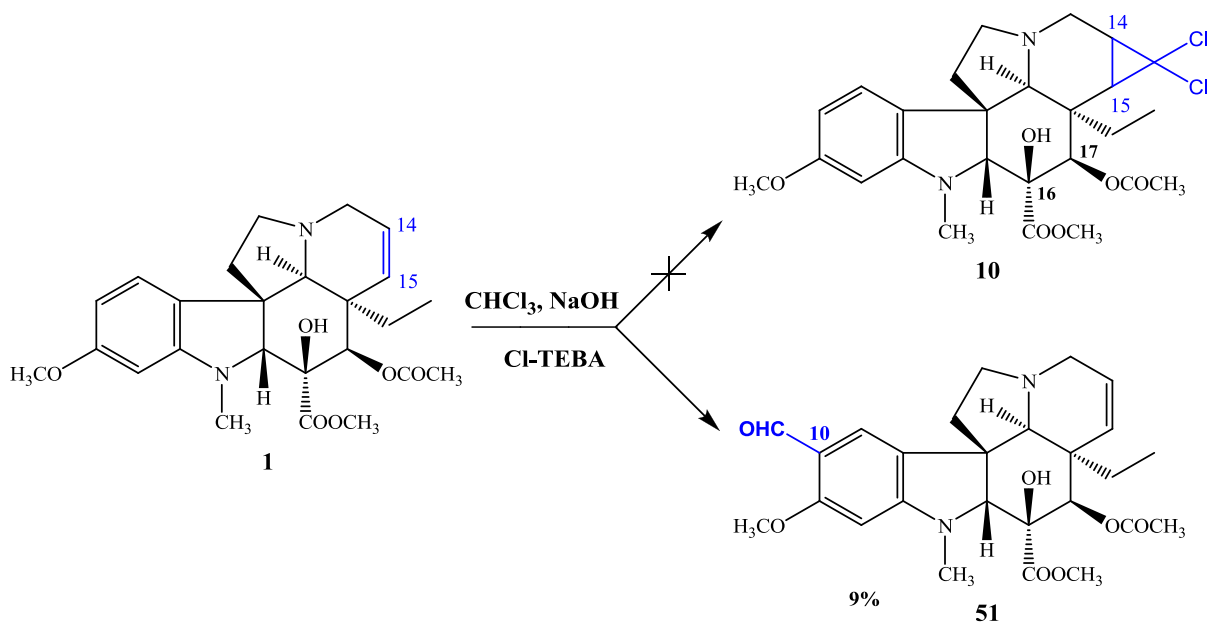
Következő feladatomban dihalogén-ciklopropán gyűrű kiépítése volt a vindolinon (**1**). Elsőként difluor-ciklopropán-gyűrűt szeretnénk volna kialakítani a vindolin 14,15-ös helyzetű kettőskötésén trimetilszilil-2,2-difluor-2-fluorszulfonil-acetáttal (TFDA), amely egy hatékony difluorkarbénező reagens [33]. A reakciót toluolban végeztük nátrium-fluorid katalizátor jelenlétében, 105 °C-on. Az NMR vizsgálatok alapján nem a várt termék (**9**) keletkezett, hanem egy érdekes, a 16-os helyzetben difluormetil-éter-csoportot tartalmazó vindolinszármazék (**50**) alacsony, 5%-os termeléssel.



Ezek után diklórciklopropán-gyűrű kiépítésével kezdtünk foglalkozni, amelyet először a klasszikus diklórciklobénezési reakcióval próbáltunk megvalósítani [32]. Feladatomban tehát az volt, hogy diklórciklopropán-gyűrűt építsek ki a vindolinon (**1**). Ezeket a reakciókat kétszer is elvégeztem: először vindolinból (**1**), majd 10-brómvindolinból (**43**) kiindulva.

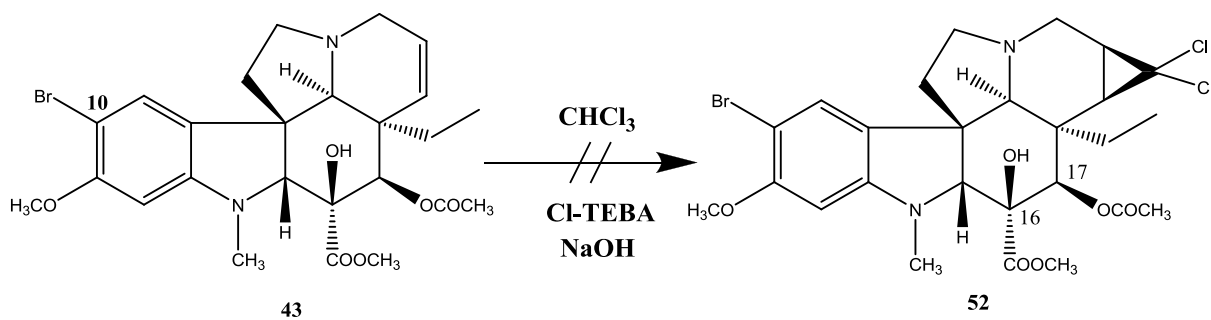
#### 1) Vindolinból (**1**) kiindulva

A vindolint (**1**) kloroformban oldottuk fel, trietilbenzil-ammónium-klorid (CITEBA) fázistranszfer katalizátort adtunk a reakcióelegyhez, majd nagy feleslegű nátrium-hidroxid vizes oldatát csepegtettük be szobahőmérsékleten.



Feltételezhető volt, hogy a reakció során a nátrium-hidroxid jelenléte miatt hidrolízis is történt, így számítottunk rá, hogy a 16-os helyzetben karboxil- a 17-es helyzetben pedig hidroxilcsoport alakulhatott ki. Feldolgozás és tisztítás után NMR vizsgálatra küldtük az anyagot, amiből kiderült, hogy nem a várt termék (**10**) keletkezett, hanem az **51** vegyület. Tehát hidrolízis egyáltalán nem történt, a 14,15-ös helyzetű kettős kötés nem vett részt a reakcióban, viszont a 10-es helyzetbe egy formilcsoport lépett be. Az így kapott vegyületről (**51**) kiderült, hogy ismert az irodalomban, erre vonatkozóan több adatot is találtunk [25, 30, 31].

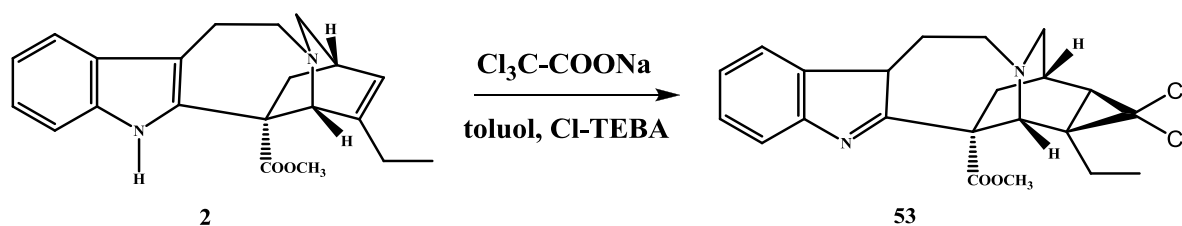
## 2) 10-brómvindolinból (**43**) kiindulva



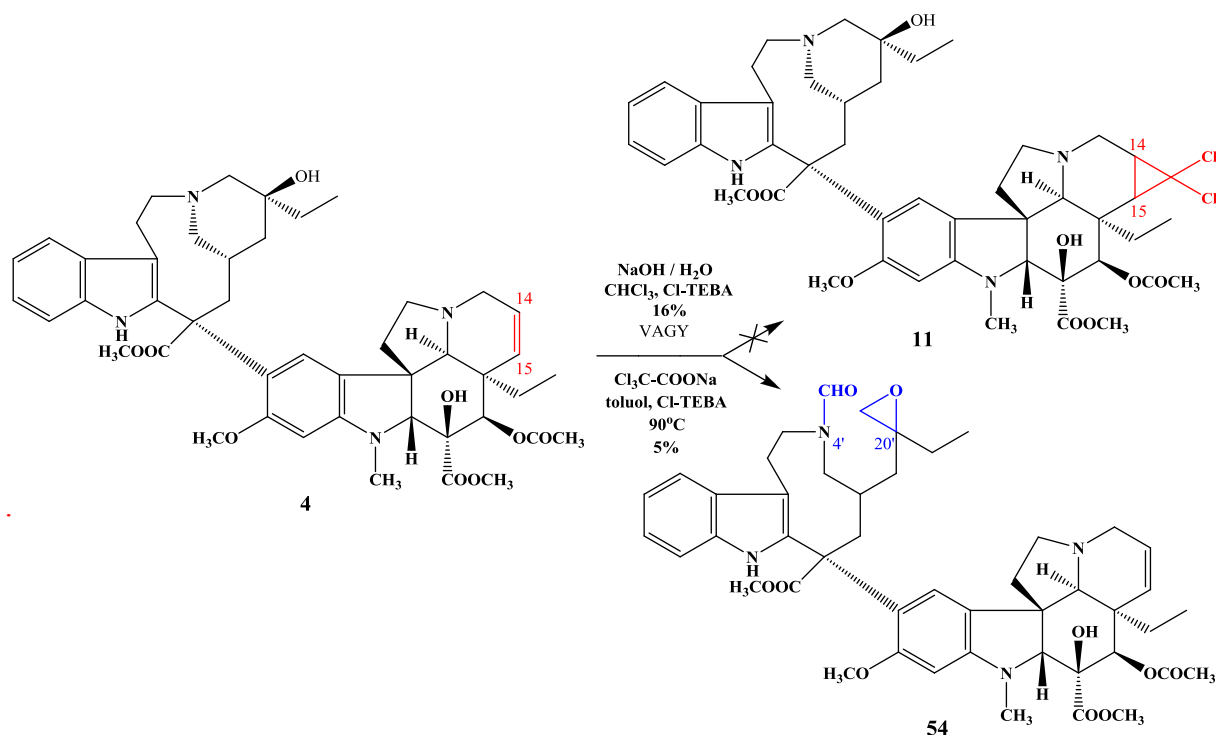
Ezzel a reakcióval többször is próbálkoztunk, melyeket előkísérleteknek tekintettünk, hogy jobban megismerhessük a diklórkarbénezésnek leginkább kedvező, optimális körülményeket, azonban kísérleteink eredménytelenek voltak.

A diklórkarbénezés lehetőségén felbátorodva végül kísérletet tettünk arra, hogy a katarantin (**2**), a vinblasztin (**4**) és a vinkrisztin (**3**) esetében is véghezvigyük a vindolinnál (**1**) és a 10-brómvindolinnál (**43**) már bemutatott reakciót.

A katarantin (**2**) esetében a klasszikus diklórkarbénezési reakciót elvégezve (kloroform, nátrium-hidroxid, CITEBA) nem jutottunk tiszta termékhez (a minta többkomponensű volt), de a reakciót egy új módszerrel, nátrium-triklóracetáttal végrehajtva azt kaptuk eredményül, hogy MS alapján a várt termék (**53**) benne lehet a mintában, de a tisztítási nehézségekből adódóan az NMR értékelhetetlen volt.

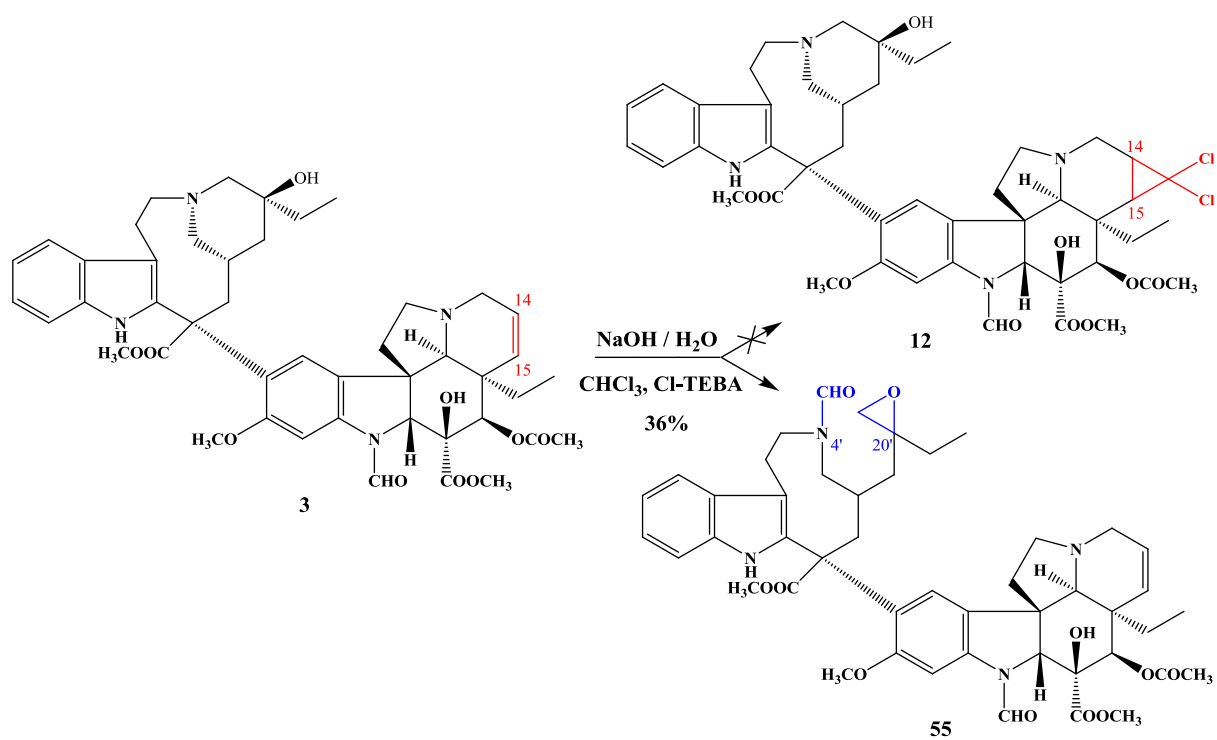


A diklórkarbénezést egy másik módszerrel is megpróbáltuk végrehajtani, amely során toluolban oldottuk fel a vinblasztint (4), és nagy feleslegű nátrium-triklóracetáttal reagáltattuk ClTEBA jelenlétében 90°C-on [32]. Ebben az esetben is a felnyílt 54 származék keletkezését tapasztaltuk 5%-os termeléssel.



Végül a vinkrisztinnel (3) is elvégeztük a katarantinnál (2) és a vinblasztinnál (4) látott diklórkarbénezési reakciókat (kétféle módszerrel). Első esetben (kloroform, nátrium-hidroxid, ClTEBA) szintén egy gyűrűfelnyílt oxiránszármazékhoz (55) jutottunk (36%), ami a korábban előállított vinblasztin-származék (54) vinkrisztin analogonjának felelt meg (55).

A reakciót nátrium-triklóracetáttal elvégezve MS alapján a minta a várt diklórkarbénezett terméket (12) nem tartalmazta, a főkomponens megegyezett az első reakcióban kapott termékkel (gyűrűfelnyílt oxiránszármazék), de az NMR a tisztítási nehézségek miatt értékelhetetlen volt.



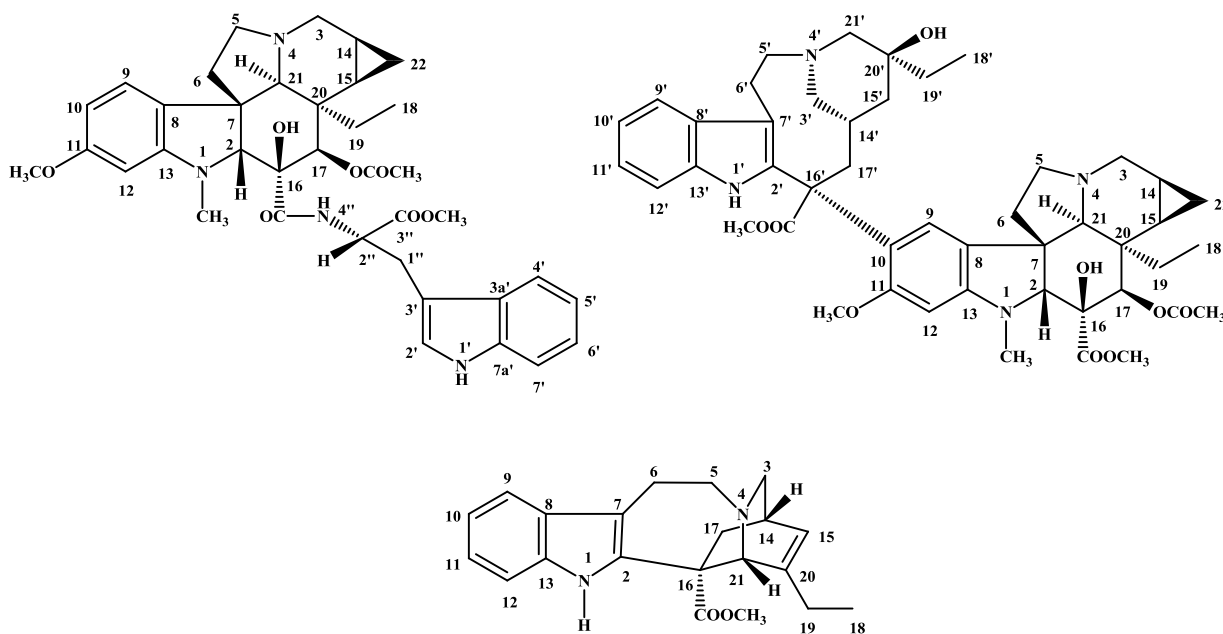
## 5. KÍSÉRLETI RÉSZ

Az IR színeképek Zeiss IR 75 és 80 készülékeken, a  $^1\text{H}$ - és a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumok Varian INOVA-300, Varian INOVA 500 és Varian VNMRS-500 típusú készülékeken, a tömegspektrumok pedig VG-Trio-2 és Finnigan MAT 95SQ típusú tömegspektrométereken készültek.

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck) lapokon végeztük, az előhívás UV fénnnyel, illetve jódgőz alkalmazásával történt.

A preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztásokhoz 1 mm rétegvastagságú 20\*20 cm-es üveglapokat (Merck) használtunk, az adszorbens Kieselgel 60 PF<sub>254+360</sub> (Merck) volt. Az előhívás UV fénnnyel történt. Az eluáló oldószereket az egyes reakcióknál adjuk meg.

Az NMR és tömegspektrumok (MS) felvétele a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában történt, és az értékelésüket ifj. Dr. Szántay Csaba, a kémiai tudomány doktora és munkatársai végezték. A közölt NMR asszignációk során a következő számozásokat alkalmaztuk:



#### **10-bróm-14,15-ciklopropanovindolin (44)**

800 mg (1,494 mmol) 10-brómvindolint (**43**) feloldottunk 30 ml absz. diklórmétánban. Ezután argon atmoszféra alatt, kevertetés mellett, 0 °C-on 3,81 ml (3,81 mmol = 2,55 ekv) dietil-cinket és 0,24 ml (2,99 mmol = 2 ekv) dijódmétánt adagoltunk (mindkettőt szeptumon keresztül) a reakcióelegyhez. Másnap reggel hűtés nélkül további 3,81 ml dietil-cinket és 0,24 ml dijódmétánt adagoltunk be. Összeségében fél óráig 0 °C-on, majd 10 órán át szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet, végül a feldolgozás következett. Az elegyet először üvegszűrőn szűrtük, majd a nyersterméket 55 ml diklórmétánban oldottuk fel és 55 ml deszt. vízzel mostuk. A vizes fázist 5x20 ml diklórmétánnal extraháltuk, majd preparatív vékonyréteg-kromatográfia nélkül (a kapott anyag VRK alapján megegyezett a korábban NMR-rel beazonosított termékkel), 68%-os termeléssel jutottunk a tiszta 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolinhoz (560 mg) (**44**).

#### **10-bróm-14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin 16-savhidrazid származéka (45)**

560 mg (1,019 mmol) 10-bróm-14,15-ciklopropanovindolint (**44**) kevertetés közben 9 ml etil-alkoholban oldottunk fel, majd 6,2 ml (82,539 mmol = 81 ekv) 64%-os hidrazin-monohidrárt adtunk az elegyhez. A reakciót 65 °C-on végeztük, a 24 órás reakcióidő után feldolgoztuk a reakcióelegyet. Az elegyet először 30 ml desztillált vízzel hígítottuk, majd az etanolt rotán lepároltuk. Ezután az elegyet 4x30 ml diklórmétánnal extraháltuk, de mivel nem volt éles szétválás, ezért az anyagot üvegszűrőn leszűrtük. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószeret kiszűrtük, az elegyet bepároltuk, és így megkaptuk a nyersterméket. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítás (eluens: diklórmétán:metanol = 10:1) után 269 mg (52%) terméket kaptunk, ami VRK alapján megegyezett a korábban már NMR segítségével beazonosított anyaggal, ezért nem karakterizáltuk.

#### **(D)-triptofán-metilészter felszabadítása sósavas sójából**

269 mg (0,53 mmol) savhidrazidra vonatkoztatva 1,5 ekvivalens (0,795 mmol → 203 mg) (D)-triptofán-metilészter sósavas sót portölcséren keresztül választótölcsérbe juttattunk, melybe előzetesen 10 ml diklórmétánt és 8 ml 10%-os NaHCO<sub>3</sub>-oldatot mértünk be.

Alapos összerázás után leengedtük az alsó, szerves fázist, majd a vizes fázist 5 ml diklórmétánnal mostuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószert üvegszűrőn kiszűrtük, majd az elegyet bepárolva kaptuk a terméket (99%), melyből később mértük ki a szükséges mennyiséget.

### **Savazidszármazék (46) elkészítése**

Mágneses keverőmaggal és hőmérővel ellátott kétnyakú gömblombikba mértük a korábban előállított savhidrazid-származékot (**45**) és 9 ml metanolt adtunk hozzá. Kevertetés mellett 32 ml 1M-os sósavat öntöttünk az elegyhez, majd az elegyet szárazjéggel -12 °C-ra hűtöttük. Ezt a hőmérsékletet tartva 85 mg nátrium-nitritet (1,219 mmol = 2,3 ekv) adagoltunk az elegyhez. 10 perc kevertetés után 10%-os NaHCO<sub>3</sub>-oldattal lassan (CO<sub>2</sub> fejlődik!) 8-8,5-re állítottuk az elegy pH-ját. Az elegyet 4x20 ml diklórmétánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázist 20 ml telített NaCl-oldattal, végül a vizes fázist 8 ml diklórmétánnal mostuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószert üvegszűrőn kiszűrtük, majd az elegyet óvatosan bepárolva kb. 30 milliliterre szűkítettük be (az azidok robbanékonyak!).

### **10-bróm-14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin (*D*)-triptofán-metilészter származéka**

A savazid (**46**) diklórmétános oldatához hozzáadtuk a szükséges mennyiségű triptofán bázis diklórmétánnal elkészített oldatát (3,4 ml diklórmétánban 116 mg (0,53 mmol = 1 ekv) (*D*)-triptofán-metilészter bázis), majd az így kapott elegyet 1 hétig hűtőben állni hagytuk és feldolgoztuk. Az elegyet 25 ml desztillált vízzel extraháltuk, majd a vizes fázist 20 ml diklórmétánnal mostuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószert üvegszűrőn kiszűrtük, majd a kapott nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan (eluens: diklórmétán:metanol = 10:1) tisztítottuk. Így 29%-os termeléssel 107 mg terméket (**47**) kaptunk, ami VRK alapján megegyezett a korábban már NMR-el beazonosított anyaggal.

## 10-bróm-14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin (*D*)-triptofánnal kapcsolt származéka (6)

Bemértünk 107 mg (0,1543 mmol) (*D*)-triptofán-metilészter-származékot (47) egy gömblombikba és 2,9 ml metanolban oldottuk fel, majd 1 ml deszt. vizet adtunk hozzá, végül 52 mg (1,2344 mmol = 8 ekv.) lítium-hidroxid-monohidrátot mértünk az elegyhez. 24 óra hűtőben való állás után feldolgoztuk, mely során 12 ml deszt. vizet adtunk a reakcióelegyhez, és a metanolt rotán lepároltuk. Ezután 5%-os sósav-oldattal pH=7-ig savanyítottuk az elegyet, majd 4x20 ml kloroformmal extraháltuk, végül bepároltuk, és így 153 mg nyerstermékot kaptunk, melyet preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan (eluens: kloroform:metanol = 7:3) tisztítottunk. Így 74%-os termeléssel (78 mg) jutottunk a várt termékhez (6), melyet NMR alapján azonosítottunk.

Olvadáspont: 273-275°C (elszenesedett).

VRK: kloroform:metanol = 6:4,  $R_f=0,36$ .

IR (KBr) 3474, 1634  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.50 (m, 2H,  $\text{H}_\alpha\text{-15}$ ,  $\text{H}_x\text{-22}$ ); 0.75 (t,  $J=7.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{-18}$ ); 0.81 (ABq,  $J=13.0$ ,  $J=7.3$ , 1H,  $\text{H}_x\text{-19}$ ); 0.90 (q, 1H,  $J=4.7$ ,  $\text{H}_y\text{-22}$ ); 1.10 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha\text{-14}$ ); 1.21 (ABq,  $J=13.0$ ,  $J=7.3$ , 1H,  $\text{H}_y\text{-19}$ ); 1.88 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha\text{-6}$ ); 2.19 (s, 3H,  $\text{N(1)CH}_3$ ); 2.05 (m, 1H,  $\text{H}_\beta\text{-6}$ ); 2.22 (s, 1H,  $\text{H-21}$ ); 2.40 (m, 2H,  $\text{H}_\alpha\text{-3}$ ,  $\text{H}_\alpha\text{-5}$ ); 3.07 (m, 1H,  $\text{H}_\beta\text{-5}$ ); 3.17 (m, 1H,  $\text{H}_\beta\text{-3}$ ); 3.10-3.18 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{-1''}$ ); 2.91 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ); 3.46 (br, 1H,  $\text{C(17)OH}$ ); 3.74 (s, 3H,  $\text{C(11)OCH}_3$ ); 3.95 (d,  $J=6.9$ , 1H,  $\text{H-17}$ ); 4.21 (br,  $\text{H-2''}$ ); 6.16 (s, 1H,  $\text{H-12}$ ); 6.92 (ddd,  $J=7.8$ ,  $J=6.9$ ,  $J=0.6$ , 1H,  $\text{H-5'}$ ); 6.99 (ddd,  $J=8.1$ ,  $J=6.9$ ,  $J=0.9$ , 1H,  $\text{H-6'}$ ); 7.19 (s, 1H,  $\text{H-9}$ ); 7.19 (s, 1H,  $\text{H-2'}$ ); 7.27 (d,  $J=8.1$ , 1H,  $\text{H-7'}$ ); 7.57 (d,  $J=7.8$ , 1H,  $\text{H-4'}$ ); 7.97 (br, 1H,  $\text{C(16)OH}$ ); 8.01 (d,  $J=7.1$ , 1H,  $\text{H-4''}$ ); 10.84 (br, 1H,  $\text{H-1'}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.7 (C-18); 8.2 (C-22); 10.9 (C-14); 15.0 (C-15); 27.8 (C-1''); 35.7 (C-19); 37.8 (C-1); 39.6 (C-20); 45.2 (C-6); 51.9 (C-7); 51.6 (C-5); 52.3 (C-3); 54.7 (C-2''); 56.0 (C-C(11)OCH<sub>3</sub>); 71.1 (C-21); 72.7 (C-17); 78.8 (C-16); 84.1 (C-2); 93.7 (C-12); 97.5 (C-10); 111.3 (C-3'); 110.9 (C-7'); 118.4 (C-4'); 117.6 (C-5'); 120.3 (C-6'); 123.1 (C-2'); 125.9 (C-9); 127.4 (C-8); 127.9 (C-3a'); 135.8 (C-7a'); 152.9 (C-13); 155.6 (C-11); 171.3 br (C-C(16)CONH); 173.9 br (C-3'').

MS: M+H=679. ESI-MS-MS (CID=35 %) (rel. int. %): 661(100); 493(6); 457(6); 447(22); 389(22); 266(18).

#### **Fluorkatarantin (48) előállítása Selectfluorral**

106 mg (0,315 mmol) katarantin bázist (**2**) feloldottunk 5 ml acetonitrilben, és 112 mg (0,315 mmol = 1 ekv) Selectfluort adtunk hozzá argon atmoszféra alatt. 4,5 óra szobahőmérsékleten való kevertetés után rotadeszten lepároltuk az acetonitrilt, és a nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: diklórmétán:metanol = 15:1), így 16 mg (19%) anyagot kaptunk, amelynek szerkezete NMR-vizsgálat alapján megegyezett a xenon-difluoriddal végrehajtott fluorozás során kapott 7-fluorkatarantin-származékkal (**48**).

#### **Fluorkatarantin (48) előállítása xenon-difluoriddal**

**A)** 120 mg katarantin-szulfátból 100 mg katarantin bázist (**2**) (0,297 mmol) szabadítottunk fel, majd az így kapott anyagot gömblombikba mértük, és argon atmoszféra alatt, -40 °C-on 51 mg (0,371 mmol = 1,25 ekv) vízmentes kálium-karbonátot adtunk hozzá, oldószerként pedig 4 ml absz. diklórmétánt használtunk.

**B)** A munkavédelmi előírások betartásával, fokozott figyelemmel végeztük a reagensként használt rendkívül veszélyes xenon-difluorid bemérését: 51 mg-ot (0,297 mmol = 1 ekv) mértünk ki, és 10 ml absz. diklórmétánban oldottuk fel.

Ezután 20 perc alatt csepegtető tölcseren keresztül **B**-t az **A**-hoz csepegtettük, majd 30 percig -40 °C-on kevertettük az elegyet, végül 2,5 ml deszt. vizet adtunk hozzá, és felengedtük szobahőmérsékletre. A feldolgozás során először 10 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatot adtunk az elegyhez, majd 3x20 ml diklórmétánnal extraháltuk. Így 111 mg nyersterméket kaptunk, amit preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítva (eluens: diklórmétán:metanol = 15:1) 25 mg (24%) tiszta termékhez jutottunk, ami az NMR vizsgálatok alapján a várt 10-fluorkatarantin (**7**) izomere (**48**).

O.p.: 96-98°C.

VRK: diklórmétán:metanol = 15:1,  $R_f$  = 0,66.

IR (KBr) 2963, 1740, 1460, 1434, 1243, cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 0.95 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H, H<sub>3</sub>-18); 1.75 (dd,  $J=13.1$  Hz,  $J=1.9$  Hz, 1H, H<sub>x</sub>-17); 1.93 (m, 1H, H<sub>x</sub>-19); 2.08 (m, 1H, H<sub>y</sub>-19); 2.21 (m, 1H, H<sub>x</sub>-6); 2.31 (m, 1H, H<sub>y</sub>-6); 2.56 (dt,  $J=8.4$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, H<sub>x</sub>-3); 2.63 (m br, 1H, H-14); 2.70 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, H<sub>y</sub>-3); 2.78 (dt,  $J=13.1$  Hz,  $J=3.0$  Hz, 1H, H<sub>y</sub>-17); 2.97 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H, H<sub>x</sub>-5); 3.48 (ddd,  $J=14.8$  Hz,  $J=12.2$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, H<sub>y</sub>-5); 3.53 (s, 3H, C(16)COOCH<sub>3</sub>); 4.16 (s br, 1H, H-21); 5.81 (d,  $J=6.7$  Hz, 1H, H-15); 7.30 (m, 1H, H-10); 7.42 (m, 2H, H-11, H-12) 7.54 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H, H-9).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 10.9 (C-18); 25.8 (C-19); 30.3 (C-14); 30.5 (d,  $^2J_{\text{CF}}=26.3$  Hz; C-6); 37.9 (C-17); 46.5 (d,  $^3J_{\text{CF}}=1.9$  Hz; C-5); 47.4 (C-3); 52.3 (C(16)COOCH<sub>3</sub>); 57.1 (d,  $^3J_{\text{CF}}=0.9$  Hz; C-16); 58.7 (d,  $^4J_{\text{CF}}=2.6$  Hz; C-21); 104.1 (d,  $^1J_{\text{CF}}=189$  Hz; C-7); 120.5 (C-12); 122.6 (C-15); 122.9 (C-9); 127.0 (d,  $^4J_{\text{CF}}=1.3$  Hz; C-10); 131.1 (d,  $^5J_{\text{CF}}=1.8$  Hz; C-11); 135.8 (d,  $^2J_{\text{CF}}=19.2$  Hz; C-8); 147.1 (C-20); 152.1 (d,  $^3J_{\text{CF}}=6.2$  Hz; C-13); 170.5 (C(16)COOCH<sub>3</sub>); 184.3 (d,  $^2J_{\text{CF}}=16.9$  Hz; C-2).

MS: M+H=355. ESI-MS-MS (CID=35 %) (rel. int. %): 335(77); 248(27); 228(24); 191(39); 171(100); 154(8); 144(7).

### Fluorvindolin (49) előállítás

Gömblobbikba bemértünk 200 mg (0,438 mmol) vindolint (**1**) és 76 mg (0,548 mmol = 1,25 ekv) kálium-karbonátot, és feloldottuk 6 ml absz. diklórmétánban, majd az elegyet argon atmoszféra alatt -40 °C-ra hűtöttük. Ezután fokozott figyelemmel 76 mg (0,438 mmol = 1 ekv) xenon-difluoridot mértünk ki, és 16 ml absz. diklórmétánban oldottuk fel, majd 20 perc alatt csepegtető tölcseren keresztül becsepegtettük, és 30 percig -40 °C-on kevertettük az elegyet, végül 4,0 ml desztillált vizet adtunk a reakcióelegyhez cseppenként, majd felengedtük szobahőmérsékletre. A feldolgozás során először 10 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatot adtunk az elegyhez, majd 3x20 ml diklórmétánnal extraháltuk. Ezután az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, a szárítószeret kiszűrtük, majd az elegyet szárazra pároltuk, így megkaptuk a nyersteget. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítás (először diklórmétán:metanol = 19:1-ben, majd a polaritás növelésével (jobb elválás érdekében) diklórmétán:metanol = 15:1-ben) után 20 mg (10%) tiszta, kinoidális szerkezetű vindolinszármazékot (**49**) kaptunk, amelyben a fluoratom a 8-as helyzetű hídfő szénatomhoz kapcsolódott.

O.p.: 115-117°C.

VRK: diklórmétán:metanol = 20:1,  $R_f$  = 0,37.

IR (KBr) 1742, 1650, 1596, 1236  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 0,46 (t, 3H, H-18); 1,35 (m, 1H,  $\text{H}_x$ -19); 1,60 (m, 1H,  $\text{H}_y$ -19); 1,98 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ); 2,30 (m, 1H,  $\text{H}_x$ -6); 2,34(ddd, 2H,  $\text{H}_x$ -5); 2,38 (s, 1H, H-21); 2,39(ddd, 2H,  $\text{H}_y$ -5); 2,74 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 2,77 (d, 1H,  $\text{H}_x$ -3); 3,24 (t, 1H,  $\text{H}_y$ -6); 3,47 (ddd, 1H,  $\text{H}_y$ -3); 3,73 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 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);

$^{13}\text{C}$  NMR (MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 8,1 (C-18); 20,6 (  $\text{OCOCH}_3$ ); 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 (  $\text{CO-OCH}_3$ ); 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 ( $\text{OCOCH}_3$ ); 170,8 ( $\text{CO-OCH}_3$ )

#### Kísérlet vindolin (1) difluorkarbénezésére

Hőmérővel ellátott háromnyakú gömblombikba argon atmoszféra alatt 200 mg (0,438 mmol) vindolint (1) és 1 mg (0,0238 mmol = 0,05 ekv) nátrium-fluorid katalizátort mértünk be, majd 5 ml toluolt adtunk hozzá, és 105 °C-ra melegítettük a reakcióelegyet. Ezután szeptumon keresztül injekciós tűvel 0,13 ml (0,657 mmol = 1,5 ekv) TFDA reagenst csepegtettünk be. 3,5 óra kevertetés után a reakcióelegyet felengedtük szobahőmérsékletre, majd 20 ml 10%-os  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -oldattal hígítottuk. Az elegyet 3x20 ml diklórmétánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázist deszt. vízzel, majd telített NaCl-oldattal mostuk. Magnézium-szulfáton való szárítás, szűrés és bepárlás után 223 mg nyerste termékhez jutottunk. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítás (eluens: diklórmétán:metanol = 20:1) után 10 mg (5%) terméket kaptunk, ami nem a várt vegyület (9) volt, hanem egy a 16-os helyzetben difluormetil-éter-csoportot tartalmazó vindolinszármazék (50).

VRK: diklórmétán:metanol = 20:1,  $R_f$  = 0,56.

<sup>1</sup>H-NMR (800 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40 (t, *J*=7.3 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-18); 1.11 (ABq, *J*=14.0 Hz, *J*=7.3 Hz, 1H, H<sub>x</sub>-19); 1.49 (ABq, *J*=14.0 Hz, *J*=7.3 Hz, 1H, H<sub>y</sub>-19); 1.98 (s, 3H, C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 2.06 (ddd, *J*=12.1 Hz, *J*=8.9 Hz, *J*=2.3 Hz, 1H, H<sub>α</sub>-6); 2.16 (m, 1H, H<sub>β</sub>-6); 2.37 (q, *J*=8.9 Hz, 1H, H<sub>α</sub>-5); 2.44 (s, 1H, H-21); 2.60 (m, 1H, H<sub>α</sub>-3); 2.61 (s, 3H, N(1)CH<sub>3</sub>); 3.13 (td, *J*=8.9 Hz, *J*=2.3 Hz, 1H, H<sub>β</sub>-5); 3.28 (dd, *J*=16.1 Hz, *J*=5.0 Hz, 1H, H<sub>β</sub>-3); 3.64 (s, 1H, H-2); 3.70 (s, 3H, C(11)OCH<sub>3</sub>); 3.74 (s, 3H, C(16)COOCH<sub>3</sub>); 5.04 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, H-15); 5.47 (s, 1H, H-17); 5.93 (ddd, *J*=10.0 Hz, *J*=5.0 Hz, *J*=1.3 Hz, 1H, H-14); 6.26 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, H-12); 6.34 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=2.3 Hz, 1H, H-10); 6.70 (dd, *J*<sub>HF</sub>=82 Hz, *J*<sub>HF</sub>=71 Hz, 1H, C(16)OCHF<sub>2</sub>) 7.01 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, H-9);.

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 7.8 (C-18); 20.4 (C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 31.2 (C-19); 38.7 (C-1); 42.1 (C-20); 43.2 (C-6); 50.9 (C-3); 52.1 (C-5); 52.7 (C(16)COOCH<sub>3</sub>); 52.8 (C-7); 55.1 (C(11)OCH<sub>3</sub>); 67.7 (C-21); 75.4 (C-17); 80.1 (C-2); 83.9 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub>=4.6 Hz; C-16); 96.4 (C-12); 105.4 (C-10); 116.8 (dd, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub>= 261 Hz, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub>= 246 Hz; C(16)OCHF<sub>2</sub>); 123.1 (C-9); 126.9 (C-14); 127.4 (C-8); 128.4 (C-15); 153.1 (C-13); 160.3 (C-11); 169.2 (C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 169.9 (C(16)COOCH<sub>3</sub>).

MS: M+H=507. ESI-MS-MS (CID=35 %) (rel. int. %): 487(1); 439(100); 379(7); 365(1); 272(2); 232(2).

### Kísérlet vindolin (1) diklórkarbénezésére

Háromnyakú gömblombikba 256 mg (0,56 mmol) vindolint (1) és fázistranszfer katalizátorként 9 mg (0,04 mmol = 0,07 ekv) CITEBA-t mértünk be, majd 1,4 ml kloroformban oldottuk fel. Ezután csepegtető tölcseren keresztül 0,6 g (14,784 mmol = 26,4 ekv) nátrium-hidroxid 0,6 ml deszt. vízben elkészült oldatát óvatosan az elegyhez csepegtettük. Az így kapott oldatot 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, de mivel VRK alapján volt még kiindulási anyag a reakcióelegyben, ezért további 1 órán keresztül forraltuk. A feldolgozás során először 1M-os sósavoldattal semlegesre állítottuk be a pH-t. Ezután kevés deszt. vizet adtunk hozzá és kloroformmal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázist deszt. vízzel mostuk. Magnézium-szulfáton való szárítás, a szárítóanyag kiszűrése és bepárlás után a kapott nyersterméket (294 mg) preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: diklórmetán:metanol = 20:1), és így 24 mg (9%) tiszta terméket kaptunk, amely azonban NMR alapján nem a várt termék (10) volt, hanem a 10-formilvindolin (51).

VRK: diklórmétán:metanol = 20:1,  $R_f$  = 0,46.

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 0.47 (t,  $J$ =7.3 Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -18); 0.92 (ABq,  $J$ =14.2 Hz,  $J$ =7.3 Hz, 1H,  $\text{H}_x$ -19); 1.46 (ABq,  $J$ =14.2 Hz,  $J$ =7.3 Hz, 1H,  $\text{H}_y$ -19); 1.94 (s, 3H,  $\text{C}(17)\text{OCOCH}_3$ ); 2.15 (ddd,  $J$ =13.7 Hz,  $J$ =10.5 Hz,  $J$ =4.2 Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ -6); 2.25 (m, 1H,  $\text{H}_\beta$ -6); 2.67 (m, 1H,  $\text{H}_\alpha$ -5); 2.75 (s, 3H,  $\text{N}(1)\text{CH}_3$ ); 2.86 (s, 1H,  $\text{H}$ -21); 2.88 (d,  $J$ =16.1 Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ -3); 3.28 (m, 1H,  $\text{H}_\beta$ -5); 3.39 (dd,  $J$ =16.1 Hz,  $J$ =4.9 Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ -3); 3.67 (s, 3H,  $\text{C}(16)\text{COOCH}_3$ ); 3.84 (s, 1H,  $\text{H}$ -2); 3.90 (s, 3H,  $\text{C}(11)\text{OCH}_3$ ); 5.07 (s, 1H,  $\text{H}$ -17); 5.14 (d,  $J$ =10.3 Hz, 1H,  $\text{H}$ -15); 5.85 (ddd,  $J$ =10.3 Hz,  $J$ =4.9 Hz,  $J$ =1.2 Hz, 1H,  $\text{H}$ -14); 6.29 (s, 1H,  $\text{H}$ -12); 7.51 (s, 1H,  $\text{H}$ -9); 8.93 (s, 1H,  $\text{C}(16)\text{OH}$ ); 10.03 (s, 1H,  $\text{C}(10)\text{CHO}$ );.

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.2 ( $\text{C}$ -18); 20.6 ( $\text{C}(17)\text{OCOCH}_3$ ); 30.4 ( $\text{C}$ -19); 35.9 ( $\text{C}$ -1); 42.3 ( $\text{C}$ -20); 43.1 ( $\text{C}$ -6); 49.9 ( $\text{C}$ -3); 50.3 ( $\text{C}$ -5); 51.4 ( $\text{C}$ -7); 52.1 ( $\text{C}(16)\text{COOCH}_3$ ); 56.0 ( $\text{C}(11)\text{OCH}_3$ ); 65.4 ( $\text{C}$ -21); 75.6 ( $\text{C}$ -17); 78.4 ( $\text{C}$ -16); 81.9 ( $\text{C}$ -2); 90.8 ( $\text{C}$ -12); 115.8 ( $\text{C}$ -10); 121.9 ( $\text{C}$ -9); 124.6 ( $\text{C}$ -14); 125.8 ( $\text{C}$ -8); 129.7 ( $\text{C}$ -15); 158.5 ( $\text{C}$ -13); 164.8 ( $\text{C}$ -11); 169.9 ( $\text{C}(17)\text{OCOCH}_3$ ); 171.4 ( $\text{C}(16)\text{COOCH}_3$ ); 185.5 ( $\text{C}(10)\text{CHO}$ ).

MS:  $\text{M}+\text{H}=485$ . ESI-MS-MS (CID=35 %) (rel. int. %): 467(9); 425(100); 393(5); 365(4); 216(14).

#### Kísérlet vinblasztin (4) diklórkarbénezésére

A) 130 mg vinblasztin-szulfátból 120 mg (0,148 mmol) vinblasztint (4) szabadítottunk fel, majd feloldottuk 0,4 ml kloroformban, és 3 mg (0,0132 mmol = 0,09 ekv) CITEBA fázistranszfer katalizátort adtunk hozzá. Ezután csepegtető tölcseren keresztül 0,2 ml deszt. vízben feloldott 200 mg (5,00 mmol = 34 ekv) nátrium-hidroxidot csepegtettünk a reakcióelegyhez, és 2 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, majd 1M sósavval semlegesre állítottuk be a pH-t. Ezután 10 ml deszt. vízzel hígítottuk, és 2x10 ml diklórmétánnal extraháltuk. Magnézium-szulfáton való szárítás, szűrés és bepárlás után a kapott nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: diklórmétán:metanol = 10:1), és így 20 mg (16%) terméket kaptunk, amely nem a célul kitűzött 14,15-diklór-ciklopropángyűrűt tartalmazó vegyület (11) volt, hanem egy olyan származék (54), amelyben felnyílt a kataratin rész piperidingyűrűje, és egy oxirángyűrű alakult ki.

O.p.: 205-207°C.

VRK: diklórmétán:metanol = 10:1,  $R_f$  = 0,60.

IR (KBr) 3470, 2964, 1740, 1669, 1614, 1501, 1461, 1371, 1227, 1040, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (800 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.39 (t,  $J$ =7.4 Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -18'); 0.82 (t,  $J$ =7.4 Hz, 3H,  $\text{H}_3$ -18); 0.89-0.94 (m, 1H,  $\text{H}_x$ -15'); 1.06 (dq,  $J$ =14.8, 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_x$ -19'); 1.36 (m, 1H,  $\text{H}_x$ -19); 1.46 (dd,  $J$ =13.8, 3.3 Hz, 1H,  $\text{H}_y$ -15'); 1.61-1.68 (m, 1H,  $\text{H}_y$ -19'); 1.83 (dq,  $J$ =14.5, 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_y$ -19); 2.02 (m, 1H, H-14'); 2.11 (s, 3H, C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 2.12-2.19 (m, 1H,  $\text{H}_x$ -6); 2.30 (d,  $J$ =16.7 Hz, 1H,  $\text{H}_x$ -17'), 2.43 (d,  $J$ =4.9 Hz, 1H,  $\text{H}_x$ -21'), 2.44-2.50 (m, 2H,  $\text{H}_2$ -3'), 2.55 (dd,  $J$ =4.9 Hz, 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_y$ -21'), 2.60-2.66 (m, 2H, H-21,  $\text{H}_y$ -6); 2.66 (s, 3H, N(1)CH<sub>3</sub>); 2.81 (d,  $J$ =16.4 Hz, 1H,  $\text{H}_x$ -3); 3.05 (br d,  $J$ =12.9 Hz, 1H,  $\text{H}_y$ -17'); 3.15-3.21 (m, 1H,  $\text{H}_x$ -6'); 3.33 (m, 1H,  $\text{H}_x$ -5); 3.37-3.42 (m, 2H,  $\text{H}_x$ -5',  $\text{H}_y$ -3); 3.50-3.61 (m, 5H,  $\text{H}_y$ -6',  $\text{H}_y$ -5', C(16')COOCH<sub>3</sub>); 3.73 (s, 1H, H-2); 3.80 (s, 3H, C(16)COOCH<sub>3</sub>); 3.81 (s, 3H, C(11)OCH<sub>3</sub>); 3.85 (d,  $J$ =12.9 Hz, 1H,  $\text{H}_y$ -5); 5.29 (d, 1H,  $J$ =10.3, H-15); 5.52 (s, 1H, H-17); 5.87 (dd,  $J$ =10.3, 4.3 Hz, 1H, H-14); 6.11 (s, 1H, H-12); 6.66 (s, 1H, H-9); 7.10-7.12 (m, 1H, H-10'); 7.13 (m, 1H, H-12'); 7.17 (m, 1H, H-11'); 7.35 (s, 1H, N(4')CHO); 7.52 (d,  $J$ =8.2 Hz, 1H, H-9'); 7.95 (br s, 1H, NH-1'); 9.85 (br s, 1H, 16-OH)

$^{13}\text{C}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.4 (C-18'); 8.5 (C-18); 21.1 (C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 24.9 (C-19'); 25.1 (C-6'); 28.7 (br, C-14'); 30.8 (C-19); 38.5 (N(1)CH<sub>3</sub>); 39.1 (br, C-17'); 42.6 (C-15'); 42.7 (C-20); 43.6 (C-6); 49.5 (C-5'); 50.5 (C-3); 51.4 (C-3', C-5); 52.2 (C(16)COOCH<sub>3</sub>); 52.4 (C(16')COOCH<sub>3</sub>); 53.3 (C-7); 54.5 (C-21'); 55.7 (br, C(11)OCH<sub>3</sub>); 56.5 (C-16');<sup>1</sup> 58.7 (C-20'); 66.4 (C-21); 76.6 (C-17); 79.7 (C-16); 84.0 (C-2); 93.9 (C-12);<sup>2</sup> 110.8 (C-12'); 111.1 (C-7'); 117.6 (C-9'); 119.3 (C-10'); 119.8 (C-10);<sup>1</sup> 122.5 (C-11'); 123.8 (C-8); 124.6 (C-14); 125.3 (C-9); 128.3 (C-8'); 129.9 (C-15); 133.0 (br, C-2'); 135.3 (br, C-13'); 153.3 (C-13); 157.9 (C-11); 163.4 (N(1)CHO); 171.0 (C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 171.8 (C(16)COOCH<sub>3</sub>); 174.4 (C(16')COOCH<sub>3</sub>).

$^1\text{H}$ MBC spektrumból;  $^2\text{HSQC}$  spektrumból

B) A diklórkarbénezési reakciót elvégeztük egy másik módszerrel is, amely során 115 mg (0,142 mmol) vinblasztint (**4**) 10 ml toluolban oldottunk fel, majd 7 mg (0,031 mmol = 0,22 ekv) ClTEBA fázistranszfer katalizátort és 1310 mg (7,05 mmol = 50 ekv) nátrium-triklóracetátot adtunk a reakcióelegyhez.

1 óra szobahőmérsékleten és 1,5 óra 90 °C-on történő kevertetés után rotadeszten lepároltuk a toluolt, majd 15 ml deszt. vizet adtunk a visszamaradt anyaghoz, és 3x15 ml diklórmétánnal extraháltuk. Magnézium-szulfáton való szárítás, szűrés és bepárlás után a nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: diklórmétán:metanol = 10:1), és így 6 mg (5%) termékhez jutottunk, amelynek szerkezete NMR-vizsgálat alapján megegyezett az előző reakció során kapott felnyílt vinblasztinszármazékkal (**54**).

### Kísérlet vinkrisztin (**3**) diklórkarbénezésére

140 mg vinkrisztin-szulfátból 130 mg (0,158 mmol) vinkrisztint (**3**) szabadítottunk fel, majd feloldottuk 1,0 ml kloroformban, és 7 mg (0,031 mmol = 0,19 ekv) CITEBA fázistranszfer katalizátort adtunk hozzá. Ezután csepegtető tölcserén keresztül 0,23 ml deszt. vízben feloldott 0,230 g (5,75 mmol = 36 ekv) nátrium-hidroxidot csepegtettünk a reakcióelegyhez, és 2 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, majd 1M sósavval semlegesre állítottuk be a pH-t. Ezután 10 ml deszt. vízzel hígítottuk, és 2x10 ml diklórmétánnal extraháltuk. Magnézium-szulfáton való szárítás, szűrés és bepárlás után a kapott nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (eluens: diklórmétán:metanol = 10:1), és így 49 mg (36%) terméket kaptunk, amely nem a célul kitűzött 14,15-diklór-ciklopropángyűrűt tartalmazó vegyület (**12**) volt, hanem egy olyan származék (**55**), amelyben felnyílt a kataratin rész piperidingyűrűje, és egy oxirángyűrű alakult ki. Tehát a vinblasztin (**4**) diklórkarbénezési reakciója során előállított vegyület (**54**) vinkrisztin analogonjához (**55**) jutottunk.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.38 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-18'); 0.67 & 0.77 (2xt, *J*=7.2 Hz, 3H, H<sub>3</sub>-18); 0.96-1.07 (m, 2H, H<sub>x</sub>-15', H<sub>x</sub>-19'); 1.26-1.45 (m, 3H, H<sub>y</sub>-15', H<sub>y</sub>-19', H<sub>x</sub>-19); 1.64 (m, 1H, H<sub>y</sub>-19); 1.93 (m, 1H, H-14'); 2.00-2.12 (m, 1H, H<sub>x</sub>-6); 2.07 & 2.10 (2xs, 3H, C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 2.39 (m, 2H, H<sub>x</sub>-17', H<sub>x</sub>-21'); 2.50 (m, 2H, H<sub>y</sub>-21', H<sub>x</sub>-3'); 2.54-2.70 (m, 2H, H<sub>x</sub>-5, H<sub>y</sub>-6); 2.88 (d, 1H, H<sub>x</sub>-3); 2.90 & 2.95 (2xs, 1H, H-21); 3.05 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H, H<sub>y</sub>-17'); 3.20 (d, 1H, H<sub>x</sub>-6'); 3.34-3.44 (m, 3H, H<sub>y</sub>-5, H<sub>y</sub>-3, H<sub>x</sub>-5'); 3.45-3.61 (m, 2H, H<sub>y</sub>-6', H<sub>y</sub>-5'); 3.62 (s, 3H, C(16')COOCH<sub>3</sub>); 3.73 & 3.78 (2xs, 3H, C(16)COOCH<sub>3</sub>); 3.81 (d, 1H, H<sub>y</sub>-3'); 3.90 (s, 3H, C(11)OCH<sub>3</sub>); 4.52 & 4.76 (2xs, 1H, H-2); 5.25 & 5.29 (2xs, 1H, H-17); 5.43 (d, *J*=10.2 Hz, 1H, H-15); 5.93 (dd, *J*=10.3, 4.6 Hz, 1H, H-14); 6.80 & 7.80 (2x s, 1H, H-12); 6.87 & 6.93 (2xs, 1H, H-9); 7.13 (m, 1H, H-10'); 7.18 (m, 1H, H-11', H-12'); 7.36 (s, 1H, N(4')CHO); 7.53 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, H-9'); 7.95 (br s, 1H, NH-1'); 8.21 & 8.75 (2xs, 3H, N(1)CHO); 9.23 (br s, 1H, 16-OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.8 & 8.1 (C-18); 8.1 (C-18'); 21.0 (C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 24.9 (C-19'); 25.0 (C-6'); 28.7 (br, C-14'); 30.7 (C-19); 38.5 (br, C-17'); 40.3 & 40.6 (C-6); 42.3 (C-15'); 42.4 (C-20); 49.7 (C-5', C-5); 49.9 (C-3); 51.6 (C-3'); 52.6 (C(16)COOCH<sub>3</sub>); 52.7 & 52.9 (C(16')COOCH<sub>3</sub>); 53.1 (C-7); 53.8 (C-21'); 56.0 (br, C(11)OCH<sub>3</sub>); 58.4 (C-20'); 64.3 & 65.0 (C-21); 72.6 & 74.4 (C-2); 76.0 & 76.8 (C-17); 79.8 & 81.5 (C-16); 94.7 & 101.7 (C-12); 111.1 (C-12'); 111.9 (C-7'); 117.7 (C-9'); 119.5 (C-10'); 122.8 (C-11'); 124.2 & 124.6 (C-8); 124.9 (C-14); 125.6 & 127.0 (C-9); 128.2 (C-8'); 129.6 (C-15); 132.1 (br, C-2'); 135.6 (br, C-13'); 141.6 (C-13); 157.2 & 157.7 (C-11); 160.1 & 160.5 (N(1)CHO); 163.4 (N(4')CHO); 170.2 & 170.6 (C(16)COOCH<sub>3</sub>); 170.3 & 170.5 (C(17)OCOCH<sub>3</sub>); 173.7 (C(16')COOCH<sub>3</sub>).

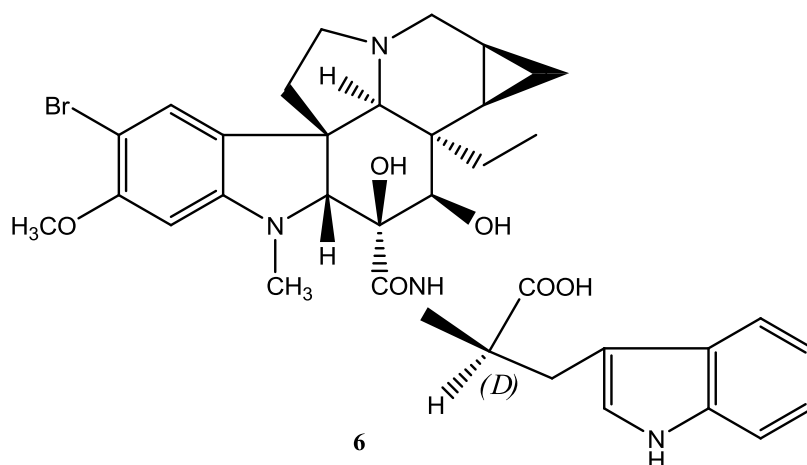
$^1\text{H}$ MBC spektrumból;

## 6. ÖSSZEFOGLALÁS

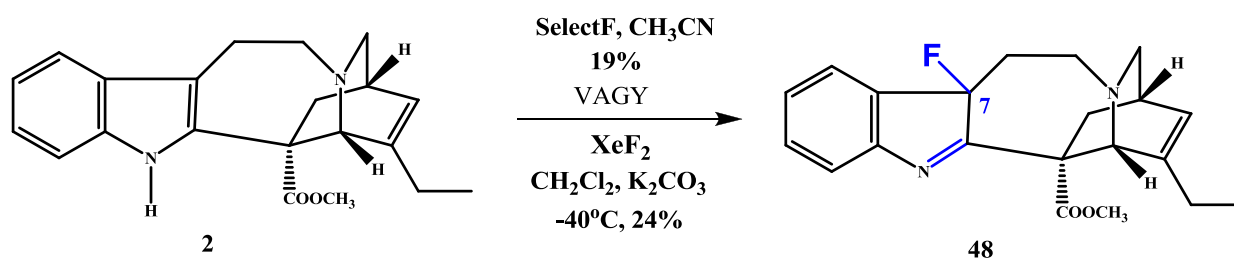
A triptofánnal összekapcsolt, jelentős daganatellenes hatású vindolinszármazékok (pl. (5)) kutatása során feladatom egy olyan (*D*)-triptofán-metilészterrel kapcsolt származék előállítása volt, melynek metoxikarbonil-csoportját karboxilcsoporttá hidrolizálva karbonsavszármazékhoz (6) jutunk. Az így képződött vegyületet oktaargininnel konjugálva a kapott daganatellenes szer használata során csökkenthetők a káros mellékhatások.

A vegyületet (6) több lépésen keresztül vindolinból (1) kiindulva sikeresen előállítottuk. Először az *N*-brómszukcinimid segítségével előállított 10-brómvindolint (43) Simmons-Smith reakcióba vittük, így megkaptuk a 10-brom-14,15-ciklopropanovindolint (44), amit hidrazin-monohidráttal 10-brom-14,15-ciklopropano-17-dezacetilvindolin-16-savhidrazidszármazékká (45) alakítottunk. Az ezt követő kapcsolási reakcióban először felszabadítottuk a (*D*)-triptofán-metilésztert sósavas sójából, majd a szükséges mennyiség diklórmétános oldatához hozzáadtuk a nátrium-nitrit és sósav segítségével a savhidrazidból (45) előállított savazid (46) diklórmétános oldatát. Az utolsó lépésben a kapcsolás során kapott (*D*)-triptofán-metilészter-származék (47) metoxikarbonil-csoportját lítium-hidroxid-monohidrát segítségével karboxilcsoporttá hidrolizáltuk, és így kaptuk meg a várt terméket (6).

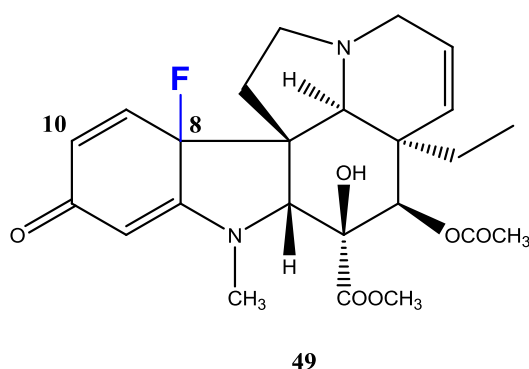
A kapott vegyület így a későbbiek során felhasználható arra, hogy hordozó peptidekhez kapcsolva biológiai vizsgálatokat végezzenek vele.



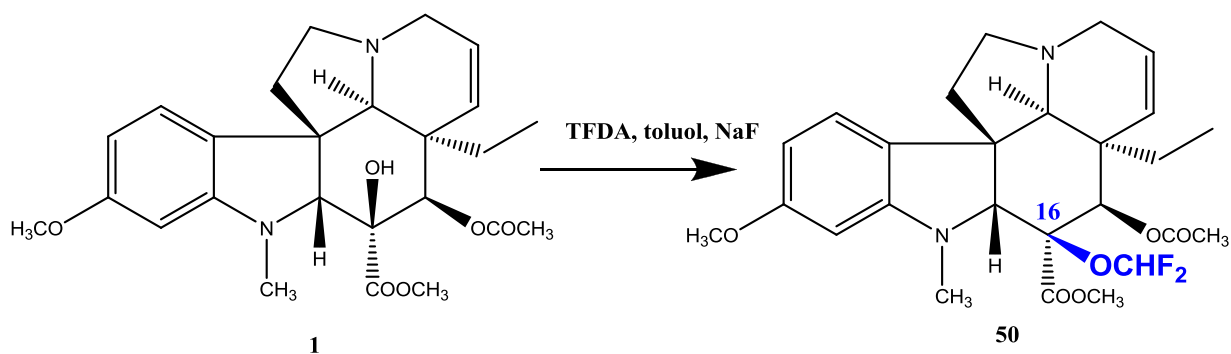
A továbbiakban a katarantinba (2) és a vindolinba (1) próbáltunk meg fluoratomot beépíteni. A célunk mindkét esetben az volt, hogy a fluoratom 10-es helyzetbe épüljön be. A katarantin (2) fluorozása során a várt 10-fluorkatarantin (7) helyett Select Fluor és xenon-difluorid reagenssekkel is olyan származékot sikerült előállítani, amelynél a fluoratom a 7-es helyzetű hídfo szénatomhoz kapcsolódott (48).



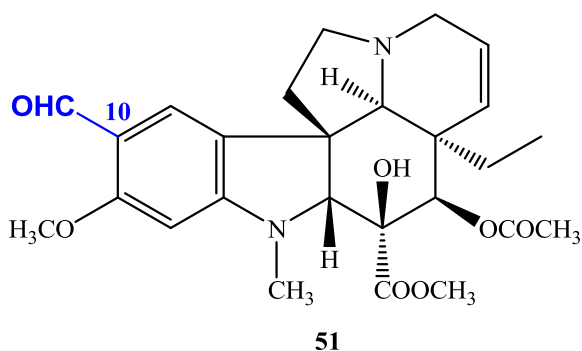
A vindolin (1) fluorozása során xenon-difluorid reagenst alkalmazva egy olyan vegyületet kaptunk, melyet a kutatócsoport korábban már előállított Select Fluor reagenssel (49) [29]. A fluoratom tehát ebben az esetben a várt 10-es helyzet helyett a 8-as helyzetű hídfo szénatomhoz kapcsolódott.



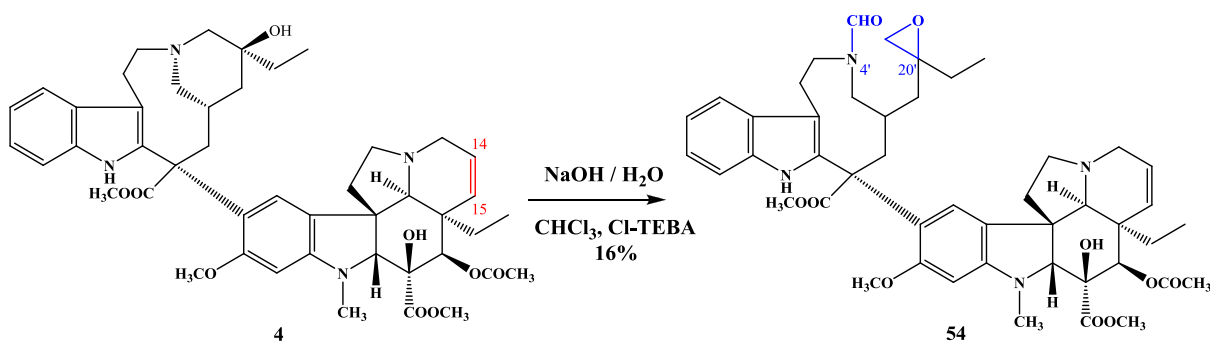
A későbbiekben difluor- és diklórcarbénezési reakciók során ciklopropángyűrűn keresztül is megpróbáltunk halogénatomot bevinni a vindolinra. Elsőként difluor-ciklopropángyűrűt szeretnénk volna kialakítani a vindolin 14,15-ös helyzetű kettőskötésén TFDA reagenssel, azonban nem a várt termék (9) keletkezett, hanem egy olyan vindolinszármazék (50), ahol a 16-os helyzetben difluormetil-éter-csoport alakult ki.



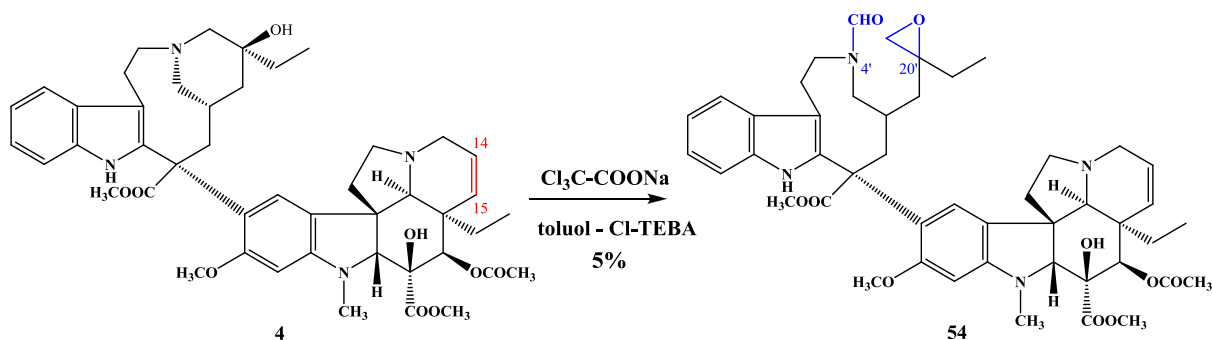
Az ezt követő diklórcarbénezési reakciók során diklór-ciklopropán-gyűrűt szerettünk volna kiépíteni a vindolin 14,15-ös helyzetű kettőskötésén. Vindolinból (**1**) kiindulva olyan terméket (**51**) kaptunk eredményül, ami eltért a várttól (**10**). A 14,15-ös helyzetű kettős kötés nem vett részt a reakcióban, és a reakció közben használt lúg hatására hidrolízis sem történt, viszont a 10-es helyzetbe egy formilcsoport lépett be. Az így kapott 10-formilvindolinról (**51**) kiderült, hogy a vegyületet korábban már más úton sikeresen előállították [25, 30, 31].



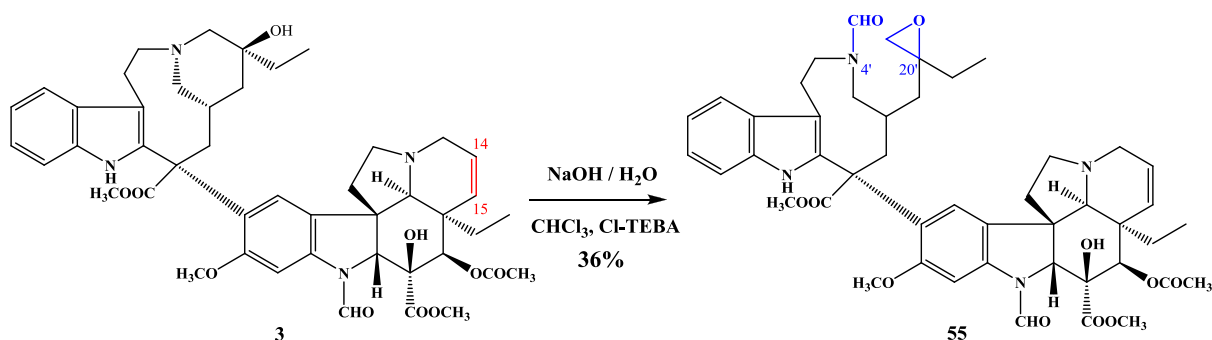
Elvégeztük a diklórcarbénezési reakciót vinblasztinból (**4**) és vinkrisztinből (**3**) kiindulva is. A vinblasztin esetében először a hagyományos diklórcarbénezési reakciót valósítottuk meg (kloroform, nátrium-hidroxid, CITEBA), de NMR-vizsgálatok alapján nem a célul kitűzött diklórcarbénezett származékot (**11**) kaptuk, hanem 16%-os termeléssel az **54** vegyületet, amelyben felnyílt a katarantin rész piperidingyűrűje, és egy oxirángyűrű alakult ki.



A reakciót másodszor egy hatékony diklórkarbénező reagenssel, nátrium-triklóracetáttal is elvégeztük toluol oldószerben és CITEBA fázistranszfer-katalizátor jelenlétében. A kapott termék megegyezett az **54** vegyülettel, tehát ebben az esetben is ugyanahhoz a gyűrűfelynyílt oxiránsszármazékhoz jutottunk.



A vinkrisztin (**3**) esetében csak az egyik módszerrel (kloroform, nátrium-hidroxid, CITEBA) sikerült a vinblasztinnál (**4**) már látott, várttól eltérő terméket (**55**) szintetizálni.



## 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] Keglevich P., Hazai L., Gorka-Kereskényi Á., Péter L., Gyenese J., Lengyel Zs., Kalaus Gy., Dubrovay Zs., Dékány M., Orbán E., Bánóczy Z., Ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: *Heterocycles*, **2013**, 87 (11), 2299-2317
- [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] Yoshikazu Sasaki; Daisuke Kato; Dale L. Boger: *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 13533-13544
- [29] Gyenese Judit, Diplomamunka, BME Vegyész-mérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék **2013**

- [30] Johnson, Peter D.; Sohn, Jeong-Hun; Rawall, Viresh H.: *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71 (20), 7899-7902
- [31] Sundberg, Richard J.; Gadamasetti, Kumar G.; Hunt, Phyllis J.: *Tetrahedron*, **1992**, 48 (2), 277-96
- [32] Keglevich Gy., Keserű Gy. M., Forintos H., Szöllősy Á., Ludányi K., Tőke L.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 1801-1805
- [33] Dolbier W. R. Jr., Tian F., Duan J.-X., Li A.-R., Ait-Mohand S., Bautista O., Buathong S., Baker J. M., Crawford J., Anselme P., Cai X. H., Modzelewska A., Koroniak H., Battiste M. A., Chen Q.-Y.; *J. Fluorine Chem.*, **2004**, 125, 459-469.

## 8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani a kutatócsoport minden tagjának, elsősorban témavezetőmnek, Dr. Hazai László egyetemi magántanárnak, aki tanácsaival, tapasztalataival, iránymutatásával tanított, segített a reakciók kivitelezésében. Köszönettel tartozom Keglevich Péternek a mindennapos biztatásáért és segítségéért, aki munkám során végig hasznos tanácsokkal látott el és Hegedűs Katalinnak, aki szintén segített mindenben, amikor szükségem volt rá. Megköszönöm továbbá Dr. Dubrovay Zsófiának, Dr. Sánta Zsuzsának és ifj. Dr. Szántay Csabának az NMR spektrumok felvételét és értékelését.